ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU VE OKSİDATİF STRES

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Araş Gör. Esra KABADAYI ŞAHİN

Tez Danışmanı
Prof Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ

Bu araştırma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2670 nolu proje ile desteklenmiştir.

Ankara, 2017

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Bedensel Belirti Bozukluğu ve Oksidatif Stres

Araş Gör. Esra KABADAYI ŞAHİN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

Tez Danışmanı

Prof Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ

Jüri Üyeleri

Prof Dr. Ali Çayköylü

Doç Dr. Görkem Karakaş Uğurlu

Doç Dr. Semra Ulusoy Kaymak

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Araş Gör. Esra KABADAYI ŞAHİN

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimi boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, zor günlerimin desteği, güzel günlerimin şahidi, değerli tez hocam ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ali Çayköylü'ye göstermiş olduğu sevgi, hoşgörü ve sabırdan dolayı teşekkür ederim.

Tüm eğitimim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, hekim ve bilim insanı kimlikleri ile örnek olan, asistanlık sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan değerli hocalarım Doç Dr. Görkem Karakaş Uğurlu, Doç Dr. Semra Ulusoy Kaymak, Doç Dr. Murat İlhan Atagün ve Doç Dr. Serdar Süleyman Can'a;

Tezime olan katkılarından dolayı Somatoform Bozukluklar Polikliniği yürütücüleri sayın Uzm Dr. Mustafa Uğurlu ve Psikolog Evrim Mızrak'a; Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri sayın Prof Dr. Özcan Erel, Yard Doç Dr. Saim Neşelioğlu'na, tüm asistanlarına ve laboratuvar çalışanlarına;

Asistanlığım boyunca çalışmalarımızı uyumlu bir şekilde yürüttüğümüz, birbirimize destek olduğumuz, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizde, hastalarımızda ve bizlerde emekleri olan başta Sevin Özdilmen olmak üzere tüm hemşirelerimize, psikologlarımıza ve diğer klinik çalışanlarımıza;

Her anı daha güzel, her zorluğu daha kolay kılan, varlıklarıyla kendimi şanslı hissettiren sevgili dostlarım Dicle Oymak Yenilmez, Zeynep Tatlı, Ayza Mutlu Haydanlı ve Seda Norçin Demirdaş'a;

Hayatımın her aşamasında sevgisini, desteğini, emeğini esirgemeyen, her daim kalplerini yanımda, ellerini omuzlarımda hissettiğim, en kıymetlilerim, canım anneme ve babama;

Bu hayatta bana en yakın olan, en yakın duran, her anımda, her kararımda, her yeni adımımda yanımda olan, iyi ki var olan, yol arkadaşım, sevgili eşim Serkan'a;

Hekimlik ve uzmanlık sürecindeki eğitimime katkıları olan tüm hastalarıma,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim…

Esra Kabadayı Şahin
Ankara, Eylül 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET i

ABSTRACT ii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iii

ŞEKİLLER DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİNİ vi

1.GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Bedensel Belirti Bozukluğu 4

2.1.1. Tanım ve Tarihçe 4

2.1.2. Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler 6

2.1.3. Tanı 7

2.1.4. Ayırıcı Tanı 9

2.1.5. Etiyoloji 10

2.2. Oksidatif Stres 18

2.2.1. Serbest Radikaller 19

2.2.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Hasardaki Rolleri 22

2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 31

3.1. Araştırmanın Örneklemi 31

3.2. Araştırmanın Yöntemi 32

3.3. Veri Toplama Araçları 33

3.4 İstatistiksel Analiz 36

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 53
KAYNAKLAR 54
8. EKLER 67
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu 67
EK-2. Hasta Sağlık Anketi-15 (PHQ-15) 69
EK-3. Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (SSAS) 70
EK-4. Beck Depresyon Ölçeği (Beck-D) 71
EK-5. Beck Anksiyete Ölçeği (Beck-A) 75
EK-6. Belirti Tarama Listesi (SCL-90) 76
EK-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 78
EK-8. Etik Kurul Onayı 80
EK-9. Özgeçmiş 81

ÖZET

BEDENSEL BELİRTİ BOZUKLUĞU VE OKSİDATİF STRES

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada DSM-5'e göre bedensel belirti bozukluğu tanısı alan hastalarda oksidatif stres belirleyicilerinden total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), paraoksonaz (PON), arilesteraz (ARE) ve tiyol/disülfid değerlerinin araştırılması, oksidatif stres ile bedensel belirti bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirerek etiyolojiye dair yeni hipotezlerle bu hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavisinde yeniliklere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 41 bedensel belirti bozukluğu tanısı alan hasta ile yaş, cinsiyet ve sosyodemografik özellikler bakımından eşleştirilmiş 47 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik verileri bir forma kaydedildi. Hasta grubuna Hasta Sağlık Anketi-15 (PHQ-15), Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (SSAS), Beck Depresyon Ölçeği (Beck-D) ve Beck Anksiyete Ölçeği (Beck-A) uygulandı. Kontrol grubuna ise belirti tarama listesi (SCL-90R) testi verildi. Hasta ve kontrollerin venöz kan serumu örneklerinde rutin biyokimyasal tetkikleri, TOS, TAS, OSİ, PON, ARE ve tiyol/disülfid değerleri çalışıldı.

BULGULAR: Hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre oksidanların artışını gösteren TOS, OSİ, disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/total tiyol değerleri daha yüksekti ($p<0.001$). PON, ARE ve TAS değerlerinde hasta grubu ve kontrollere arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.005$). Hastalığın süresi, belirtilerin şiddeti ile oksidatif stres parametreleri arasında ilişki yoktu.

SONUÇ: Bedensel belirti bozukluğunda oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğu görüldü. Oksidatif parametrelerdeki bu artış, oksidatif stresin bedensel belirti bozukluğunun etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Oksidatif stresi azaltmaya yönelik yaklaşımlar bedensel belirti bozukluğunun ortaya çıkışının önlenmesinde ve tedavisinde alternatif bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bedensel belirti bozukluğu, oksidatif stres

ABSTRACT

SOMATIC SYMPTOM DISORDER AND OXIDATIVE STRESS

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the oxidative stress parameters that are total oxidant (TOS), total antioxidant (TAS), paraoxonase (PON), arylesterase (ARE) and thiol / disulfide homeostasis in patients diagnosed with somatic symptom disorder according to DSM-5. It is aimed to understand the relationship between oxidative stress and somatic symptom disorder and to contribute new hypotheses about its etiology and new approaches to its treatment.

METHODS: The study included 41 patients with somatic symptom disorders and age, sex and sociodemographically matched 47 healthy controls. The sociodemographic data of the participants was recorded in a form. Patients were administered Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15), Somatic Symptom Amplification Scale (SSAS), Beck Depression Scale (Beck-D) and Beck Anxiety Scale (Beck-A). Participants included in the control group were tested for Symptom Check List (SCL-90R). Routine biochemical parameters, TOS, TAS, OSI, PON, ARE and thiol, disulphide levels were compared between the two groups.

RESULTS: TOS, OSI, disulfide, disulphide/native thiol and disulphide/total thiol ratio which showed an increase oxidation parameters were found significantly higher in patient group compared to controls ($p<0.001$). There is no significant difference in PON, ARE and TAS parameters between patient group and controls ($p>0.05$). There was not found any significant correlation between oxidative stress parameters and the duration of the disease or the severity of the symptoms.

CONCLUSION: It has been shown that oxidative balance is impaired due to the increase of oxidants in somatic symptom disorder. Oxidative stress may play a role in the etiopathogenesis of this disorder. Approaches to reduce oxidative stress may be an alternative option for its prevention and treatment.

Keywords: Oxydative stress, somatic symptom disorder

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferans
ARES	Arilesteraz
AST	Aspartat aminotransferans
Beck-A	Beck anksiyete ölçeği
Beck-D	Beck depresyon ölçeği
CC-16	Clara hücre proteini
COMT	Katekol-o-metiltransferaz
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GIS	Gastrointestinal sistem
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
HPA	Hipotalamo-pituiter-adrenal
ICD	Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması-10
IDO	İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN-alfa	İnterferon alfa
IL-	İnterlökin-
IL-1RA	İnterlökin-1 reseptör antagonist
MAO	Monoamin oksidaz
MDA	Malondialdehid MDA
mtDNA	Mitokondrial DNA
OSİ	Oksidatif stres indeks
PHQ-15	Hasta sağlık anketi-15
PON	Paraoksonaz
RNT	Reaktif nitrojen türevleri
ROT	Reaktif oksijen türevleri
SCL-90	Belirti tarama listesi
SOD	Süper oksid dismutaz
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSAS	Bedensel duyumları abartma ölçeği
TAB	Tıbbi olarak açıklanamayan bedensel belirtiler

TAS	Total antioksidan seviye
TOS	Total oksidan seviye
Th1, Th2	Yardımcı T hücreleri 1 ve 2
TNF-alfa	Tümör nekrosis faktör alfa
TRYCATs	Triptofan metabolitleri (tryptophan catabolites)
QEEG	Kantitatif EEG
VKİ	Vücut kitle indeksi
5-HTTLPR	Serotonin taşıyıcı genin promotor bölgesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Oksidatif Stres

Şekil 2.2. Lipid moleküllerinin oksidasyonu

Şekil 2.3. Serbest radikallerin peptid bağları üzerine etkileri

Şekil 2.4. Vücutta bulunan bazı antioksidan savunma sistemleri

Şekil 2.5. Serbest radikallerin enzimatik detoksifikasyonu

Şekil 2.6. Paraoksonaz enzimi yapısı

Şekil 2.7. Bedensel belirti bozukluğunun etiyolojisinde inflamatuar süreçler ve oksidatif stresin olası rolü

Şekil 4.1. Hastalarda bedensel yakınmaların dağılımı

Şekil 4.2. Hastaların bedensel belirtilerle ilgili uğraş durumlarının dağılımı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Tablo 2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Tablo 2.3. Antioksidanlar

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı

Tablo 4.2. Grupların özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerinin dağılımları

Tablo 4.3. Hasta grubunun klinik özelliklerin dağılımı

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının serum biyokimya bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının oksidatif stres ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Hasta grubunda oksidatif stres ölçümleri ile hastalığa ilişkin bazı değerler arasındaki ilişkiler

1.GİRİŞ

DSM-5'e göre bedensel belirti bozukluğu, kişinin bedensel belirtilerini yanlış yorumlaması sonucu, ciddi bir hastalığa sahip olduğuna dair sanrısal olmayan korku ya da düşüncelerin 6 ay ya da daha uzun süreyle mevcut olması ile karakterizedir (1, 2). Hastalığın etiyolojisine yönelik biyopsikososyal teoriler olmasına rağmen etiyolojik temelleri halen bilinmemektedir (3).

Oksidatif stres, hücresel reaktif oksijen radikalleri ile bunu önleyen antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. Beyin yüksek düzeyde oksijen kullanma kapasitesine sahiptir. Demir veya bakır gibi redoks-aktif metaller beyinde yoğun olarak bulunup ve aktif olarak reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu katalizler. Çoklu doymamış yağ asitleri nöronal hücre zarlarında yüksek oranda bulunup lipid peroksidasyonunda substrat olarak yer alırlar (4). Oksidatif reaksiyonlara yatkınlığın yanı sıra önemli endojen antioksidan moleküller de beyinde oldukça düşük seviyelerde bulunmaktadır (5). Tüm bu nedenlerden dolayı beyinin oksidatif strese yüksek duyarlılık gösterdiği düşünülmektedir (6). Bu yüzden psikiyatrik bozukluklar ve oksidatif stres faktörleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Bunlardan bazıları depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilişkilidir.

Pek çok çalışmada oksidatif stres ile psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Oksidatif stresin anksiyete regülasyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. Genetik değişiklikler ya da farmakolojik olarak ortaya çıkarılan oksidatif stresin rat modellerinde anksiyete-ilişkili davranışları tetiklediği gözlenmiştir (7). Antioksidan enzimlerden glikooksalaz ve glutatyon redüktaz enzimlerinin hipokampus ve amigdalada azaldığı, anksiyete-ilişkili davranışların antioksidan savunma mekanizmasındaki bozulmalardan da kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (8). Majör depresyonu olan bireylerde reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin seviyesinde artış, antioksidan savunma mekanizmalarında düşüş saptanmıştır. Depresyon hastalarında serum/plazma antioksidan seviyeleri ve beyin glutatyon düzeyinde düşüş saptanmıştır (9). İnflamatuar süreçlere bağlı ortaya çıkan oksidatif ve nitrozatif stresin

nörogenez ve nöroplastisiteyi olumsuz etkilediği, nöroinflamasyon ve monoamin gerialım sürecini etkileyerek depresyona yol açtığı ileri sürülmüş, yeni antidepresan ajanlar için bir hedef olarak değerlendirilmiştir (10). Şizofreni hastalarında toksik radikal üretiminin hastalığın etiyopatogenezinde rol oynadığı hipotezi literatürde uzun yıllardır mevcuttur. Bu hastalarda reaktif oksijen radikallerinde artış ve antioksidan koruma mekanizmalarında azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (11). Bazı çalışmalarda antioksidan seviyenin hastalığın belirti düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz enzim düzeyi ile şizofreninin pozitif belirtileri arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (12). Antipsikotik tedavi ile oksidatif stres parametrelerinde düzelme olduğu, bazı hastaların antioksidan tedavilerden fayda sağladığı gösterilmiştir (11). Bipolar bozukluğu olan bireylerde antioksidan enzim düzeylerinde, lipid peroksidasyonu ve nitrit oksit seviyelerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Oksidatif stres parametrelerindeki artışın ve antioksidan savunmanın aktivasyonunun hastalığın manik, depresif, ötimik epizotları ya da manik epizot sayısı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (13). Bipolar bozukluğu olan hastaların antioksidan tedaviden fayda sağladığı rapor edilmiştir (14). Oksidatif stresin mitokondriyal sinyal sistemi ve nöronal uyarım gibi nöronal fenotipi belirleyen önemli hücresel basamakları olumsuz yönde etkileyerek şizofreni ve duygudurum bozuklukları patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (15). Bu çalışmalarda oksidatif stres parametrelerindeki değişikliklerin hastalığın kendisi ile mi, alt tipleri ile mi ya da baskın belirtilerle mi ilişkili olduğu net olarak ortaya konulamamıştır.

Bu bozuklukların kliniğinde çoğu kez bedensel belirti ve somatik uğraşların hiç de az olmadığı dikkati çekmektedir. Somatoform bozukluk ve alt tipleri ile ilgili bazı oksidatif stres faktörlerinin çalışıldığı araştırmalar olmakla birlikte (14, 15) bu çalışmaların sayısının yeterli olmamasının yanı sıra, son zamanlarda gündeme gelen ve ruhsal hastalıkların etiyolojisi üzerine etkili olduğu düşünülen yeni olası oksidatif stres faktörlerinin ve mekanizmalarının ortaya çıkmasıyla birlikte bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda oksidatif stres belirleyicilerinden total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, paraoksonaz, arilesteraz ve tiyol/disülfid dengesinin araştırılması ile oksidatif stres ile bedensel belirti bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirerek etiyolojiye dair yeni hipotezlerle bu hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavisinde yeniliklere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bedensel Belirti Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Tıbbi olarak açıklanamayan bedensel belirtiler (TAB), kişinin sağlığını etkileyen ancak uygun ve yeterli tıbbi yaklaşımlara rağmen açıklanamayan fiziksel belirtileri tanımlar (18). Bu belirtilere sahip hastalar tıbbi yardım aramak için sıklıkla hastanelere başvurmaktadır ve tıbbi olarak yeterli bir açıklama bulunamayan bedensel belirtilerin oranı günlük pratikteki konsültasyonların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (19).

TAB, tıpta uzun süredir kabul edilmekte olup, ilk olarak antik Mısırlılar tarafından tanımlanmıştır. Bu belirtilerin; doyurulmamış, 'dolaşan uterus'un fiziksel olarak yer değiştirmesi sonucu ortaya çıktığı kuramı ileri sürülmüştür. Bu belirtiler, eski Yunanlılar tarafından, Yunanca 'uterus' anlamına gelen " hystera" kelimesinden köken alan bir terim olan 'histeri' olarak kategorize edilmiştir (20). Uzun yıllar 'histeri, melankoli, hipokondriazis' gibi terimlerle anılmıştır. 1859'da Paul Briquet'in çok semptomlu histeri olarak tanımladığı klinik tabloyu, 1962'de Perley ve Guze yeniden ele almışlardır. Fiziksel ve psikiyatrik 59 belirtiyi içeren ve teşhis için bunlardan 25 tanesinin gerekli olduğu bu tabloya 'Briquet Sendromu' adı verilmiştir (21). Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı'nın üçüncü baskısının [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)] yayınlanmasına kadar da bu isimle anılmıştır (22).

1980'de DSM-III'ün yayınlanması ile birlikte TAB, 'somatoform bozukluklar' başlığı altında toplanmıştır. DSM-III'te somatoform bozuklukların merkezinde 'tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler' yer almıştır. Somatoform bozukluklar; somatizasyon bozukluğu, konversiyon bozukluğu, psikojenik ağrı bozukluğu, hipokondriazis ve atipik somatoform bozukluğu alt başlıklarından oluşmuştur. Somatizasyon bozukluğu ise, tıbbi araştırmalara rağmen herhangi bir fiziksel bozukluktan kaynaklandığı düşünülmeyen, uzun yıllardır devam eden, birden çok bedensel yakınmanın bulunması olarak tanımlanmıştır (23). DSM-III-R ve DSM-IV'te de, DSM-III'tekine benzer tanısal

kategoriler kullanılmış olup, tanısal merkezde ‘tıbbi olarak açıklanamayan belirtiler’ yerini korumuştur (24, 25). DSM-IV’te somatizasyon bozukluğu, 30 yaşından önce başlayan, organik olarak açıklanamayan sekiz bedensel belirtinin mevcut olmasıyla tanımlanmıştır (25).

2013 yılında yayınlanan DSM-5’te ise bu tanı grubunda önemli değişiklikler yapılmış, ‘somatoform bozukluklar’ başlığı kaldırıp, yerine yeni bir tanı kümesi olarak ‘bedensel belirti bozukluğu ve ilişkili bozukluklar’ başlığı getirilmiştir (1). Bu tanı kümesinden somatizasyon bozukluğu, hipokondriazis ve ağrı bozukluğu tanıları çıkarılmıştır. Yerine, somatizasyon bozukluğu, ayrışmamış somatoform bozukluk, ağrı bozuklukları ile hipokondriazisin bir kısmını genel olarak kapsayan; yeni bir alt başlık olarak ‘bedensel belirti bozukluğu’ tanısı getirilmiştir (1).

Araştırmalar, hekimler arasında tıbbi olarak açıklanamayan belirtileri tanımlama konusunda önemli değişkenlik olduğunu göstermiştir (26). Ayrıca, belirtilerin fonksiyonel durumu hakkında hasta bildirimlerinin güvenilir olmadığı saptanmıştır (27). Bu nedenle bu tanı grubundaki tanısal merkez, belirti ve bulguların tıbbi olarak açıklanamaması yerine, pozitif tanı belirtilerinin olması şeklinde yer değiştirmiştir. Böylece, tanı için belirtilerin tıbbi olarak açıklanamaması kriteri kaldırılmıştır. DSM’nin önceki baskılarında yer alan somatizasyon bozukluğu ve diğer somatoform bozuklukları tanı kriterlerinin aksine, DSM-5 bedensel belirti bozukluğu tanı ölçütlerinde, bazı özelliklerin bulunmaması kriteri (ör. belirtilerin organik temelinin olmaması) yerine, spesifik özelliklerin varlığı (ör. bedensel belirtilerle ilgili yoğun düşünce, duygu ya da davranışların bulunması) gereklidir (1).

Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması-10 (ICD-10)’da ise bu tanı kümesi ‘somatoform bozukluklar’ başlığı altında toplanmıştır. DSM-IIIR ve DSM-IV’e benzer şekilde ‘belirtilerin fiziksel ya da tıbbi bir nedeni olmadığı açıklandığı halde, kişinin bedensel belirtilerinin yineleyici tıbbi araştırma isteğiyle beraber devam etmesi’ olarak tanımlanmıştır. ICD-10 somatoform bozukluklar ana başlığı altında; somatizasyon bozukluğu, hipokondriazis, somatoform otonomik işlev bozukluğu, persistan somatoform ağrı bozukluğu, ayrışmamış ve diğer somatoform bozukluklar alt başlıkları yer almaktadır (28).

DSM-5'te bedensel belirti bozukluğu ve ilişkili bozukluklar tanı kümesinin temel başlıklarından olan bedensel belirti bozukluğu; tanı konulmuş tıbbi bir hastalığa bağlı olan ya da olmayan bedensel belirtileri, kişinin yanlış yorumlaması sonucu ciddi bir hastalığa sahip olduğuna yönelik sanrısal düzeyde olmayan zihinsel uğraş, korku ya da kaygılı davranışların en az 6 ay süreyle mevcut olması olarak tanımlanmıştır. Bu korku ya da düşünceler, kişide belirgin stres yaratarak kişinin günlük hayatını ve işlevselliğini olumsuz yönde etkiler. Bu durum başka bir psikiyatrik ya da tıbbi hastalık ile açıklanamaz (1).

Yapılan literatür taramalarında; DSM-5'te yer alan bedensel belirti bozukluğu tanısının, DSM-IV ve diğer tanısal önerilerde yer alan tanılara göre daha iyi tanımlayıcı geçerliği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (29). Ayrıca yapılan güvenirlik çalışmalarında bedensel belirti bozukluğu tanısının klinisyenler arası yüksek güvenirliğe sahip olduğu (inter-rater reliability) (30), klinisyen tarafından derecelendirilmiş hastalık şiddeti ile hasta tarafından bildirilen hastalık şiddeti arasında çok iyi bir korelasyon olduğu saptanmıştır (31).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Bedensel belirti bozukluğu prevalansının, genel popülasyonda %4-6 olduğu bildirilmiştir (3). Dokuz yüz elli iki katılımcı ile yapılan bir çalışmada, katılımcıların %6.7'sinin rahatsız edici bedensel yakınmalar (A tanı kriteri) ile birlikte DSM-5 bedensel belirti bozukluğu B tanı kriterlerinden en az birini karşıladığı belirtilmiştir (32).

Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup, genellikle 20-30 yaşları arasında daha sık olmakla birlikte ilk belirtilerin görülmesi daha erken yaşlara kadar uzanmaktadır (3). Düşük eğitim düzeyi olan grupta daha sık görüldüğü bildirilen çalışmalarla birlikte (33); eğitim düzeyi, sosyal statü ya da medeni durumun tanı sıklığına etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (3).

Çocukluk çağı ihmal veya cinsel istismar öyküsü, kaotik yaşam tarzı, alkol ve madde kullanım öyküsü, mesleki olumsuzluklar ve düzensiz ikili ilişkiler de dahil olmak üzere birçok risk faktörü kronik ve şiddetli bedensel belirtilerle ilişkilendirilmiştir (34). Bedensel belirti bozukluğuna depresyon ve anksiyete belirtileri sıklıkla eşlik ederken,

depresif bozukluk ya da anksiyete bozukluğu eştanıları da %75'e kadar çıkmaktadır (35). Bedensel belirti bozukluğu olan kişilerde yüksek düzeyde nörotisizm (nevrotiklik) ve zarardan kaçınma özelliklerinin olduğu; ayrıca kaçıngan, paranoid, obsesif kompulsif kişilik bozukluklarının sıklıkla görülebildiği bildirilmektedir (36).

Bedensel belirti bozukluklu bireyler, sağlık hizmetlerine çok sık başvurma eğilimindedir. Bu hastalar psikiyatrik destek almaktan kaçınırken, daha çok genel tıbbi hizmetlere yönelirler. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruların yarısından fazlasını somatik yakınmalara sahip bireylerin oluşturduğu gösterilmiştir (37). En sık başvuru nedeni ağrı ile karakterize olan bedensel belirtiler olup; bunu bulantı, kusma, yutma güçlüğü gibi gastrointestinal yakınmalar; kol ve bacaklarda güçsüzlük, amnezi gibi nörolojik belirtiler; nefes darlığı ve menstrüel dönem yakınmaları izler (38).

Bedensel belirti bozukluğu klinik tablosunun genellikle dönemsel ve kronik bir seyir izlemektedir. Psikososyal stresörler ile ilişkili olarak bedensel belirtilerin alevlendiği dönemler ile bu dönemleri takip eden belirtisiz, sessiz dönemler görülebilmektedir. Henüz yeterli sayıda uzun dönem izlem çalışmaları olmamakla birlikte, hastaların %30-50'sinde belirgin düzelme olduğu tahmin edilmektir. İyi prognoz; hızlı başlangıç, yüksek sosyoekonomik düzey, tedaviyle düzelen depresyon ya da anksiyete bozukluğu eş tanılarının olması ve kişilik bozukluğu ya da ek tıbbi hastalığın olmaması ile ilişkilendirilmektedir (3).

Bu bozukluğun en önemli komplikasyonları ise ilaç bağımlılığı, tekrarlayan invazif girişimler, iş yaşamında başarısızlıklar, boşanmalar ve intihar girişimleridir. Doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile bu komplikasyonlar önlenebilmektedir (34).

2.1.3. Tanı

Bedensel belirti bozukluğu, tanı konulmuş tıbbi bir hastalığa bağlı olan ya da olmayan bedensel belirtileri kişinin yanlış yorumlaması sonucu, ciddi bir hastalığa sahip olduğuna yönelik zihinsel uğraş, korku veya kaygılı davranışların en az 6 ay süreyle mevcut olması olarak tanımlanır. Kişi genellikle yakınmaları için pek çok farklı hekime başvurmasına karşın; henüz tanı konulmamış ciddi bir hastalığı olduğuna inanır ve aksi yönde ikna edilemez. Tanı ölçütlerine göre bu inanış bir sanrı yoğunluğunda değildir ya

da sadece dış görünüş ile ilgili rahatsızlık hissi ile sınırlı olmamalıdır. Bu korku ya da düşünceler, kişide belirgin stres yaratarak kişinin günlük yaşamının önemli alanlarında işlevselliğini olumsuz yönde etkiler. Bu durum başka bir psikiyatrik ya da tıbbi hastalık ile açıklanamaz. Kişi, belirtileri ile ilgili zihinsel uğraş ya da kaygılarının aşırı olduğunu fark etmiyorsa, zayıf iç görüye sahip olduğu belirtilir (1).

DSM-5'e göre bedensel belirti bozukluğu tanısı için aşağıdaki özelliklerin olması gerekir (1):

A. Sıkıntı veren ya da günlük yaşamı önemli ölçüde etkilen bir ya da daha çok bedensel belirtinin olması.

B. Aşağıdakilerden en az biri ile kendini gösteren, bedensel belirtiler ya da bunlara eşlik eden sağlıkla ilgili kaygılarla ilişkili, aşırı düzeyde düşünceler, duygular ya da davranışlar:

1. Kişinin belirtilerinin önemiyle orantısız, süreklilik gösteren düşünceler
2. Sağlıkla ya da belirtilerle ilgili, yüksek düzeyde sürekli bir kaygı
3. Bu bedensel belirtilere ya da sağlık kaygılarına aşırı zaman ya da içsel güç harcama

C. Herhangi bir bedensel belirti sürekli olarak bulunmasa da belirti gösteriyor olma durumu süreklilik gösterir (altı aydan daha uzun süre)

Daha önceki DSM dizgelerinde ayrı bir başlık olan 'ağrı bozukluğu' tanısı DSM-5'te kaldırılmıştır. Yerine, bedensel belirtilerde ağrının baskın olması durumunda; bedensel belirti bozukluğu tanısının bir alt belirleyicisi olarak yer alan 'ağrının baskın olması ile giden' belirleyicisi kullanılmaktadır.

Hastalığın şiddeti B tanı ölçütlerinde yer alan belirtilerin (bedensel belirtilerle ilgili düşünce, duygu ya da davranışlar) sayısına göre belirlenmektedir. B tanı ölçütlerinde olan belirtilerden yalnız biri varsa 'hafif', iki ya da daha çoğu varsa 'orta', iki ya da daha çoğunun olmasının yanı sıra birden çok bedensel belirti ya da çok ağır bir bedensel belirti varsa 'ağır' olarak belirtilir (1).

2.1.4. Ayırıcı Tanı

Bedensel belirti bozukluğunun ayırıcı tanısını yaparken öncelikli olarak tanı konulması karmaşık ve güç olan bazı endokrinopatiler, nörolojik hastalıklar (myastenia gravis, nörodejeneratif hastalıklar, nöromusküler hastalıklar), romatolojik hastalıklar (sistemik lupus eritematozus) ve neoplastik bozukluklar gibi tıbbi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Ayrıca 'bedensel belirti bozukluğu ve ilişkili bozukluklar' grubunda yer alan diğer bozukluklardan da ayırt edilmelidir. Hastalık kaygısı bozukluğunda; belirli bedensel belirtiler hakkında kaygı duymaktan ziyade bir hastalığa sahip olma ihtimaline karşı bir kaygı vardır. Bu hastalarda temel olarak 'hasta olacağı endişesi' mevcuttur (1). Konversiyon bozukluğu akut başlangıçlı olup, kişinin ilgi odağı bir hastalıktan ziyade, sergilediği tek bir belirti üzerine yoğunlaşmıştır ve bu belirti ile ilgili olarak da genellikle kaygı duymaz (güzel aldırmazlık) (39). Beden algısı bozukluğunda, normal görünümlü bir kişinin var olduğunu düşündüğü bir beden kusuru ile aşırı uğraşı ve dış görünüş üzerine aşırı değer verilmiş düşünceleri mevcuttur. Kişi için belirtilerin kendisinden ziyade, onların anlamı ve sonuçları rahatsız edicidir (33).

Bedensel belirtiler depresyon ve anksiyete bozukluklarında sık görülmektedir. Depresyonlu bireyler, özellikle yaşlılar, bazen sadece bedensel yakınmaları için hekime başvurabilirler. Detaylı muayene ile çökkün duygudurum, isteksizlik, zevk alamama ve psikofizyolojik değişiklikler gibi depresyonun diğer belirtileri saptanabilir. Panik bozukluğu olan hastalar da başlangıçta kalp hastalığı, astım gibi ciddi bir hastalıkları olduğuna dair korkuya sahip olmalarına karşı, bu yakınmalar epizodik olup, diğer panik nöbet belirtileri ile birlikte görülür (40).

Ek olarak şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda da bedensel belirtiler görülebilir. Ancak bedensel belirtilere ilişkin inanış genellikle tuhaf, kişiye özgü, kültürel çevre ile uyumsuz ve sanrısal yoğunluktadır. Diğer psikotik belirtiler de bu inanışa genellikle eşlik eder (3).

Temaruz ya da yapay bozuklukta semptomlar amaçlı olarak çıkartılır. Yapay bozuklukta amaç hasta rolünü benimseyerek tıbbi değerlendirme ve tedavi yapılmasını sağlamak iken; temaruzda parasal karşılık almak, görevden kaçmak, yasal takipten kurtulmak gibi daha belirgin amaçlar vardır (41).

2.1.5. Etiyoloji

Bedensel belirti bozukluğunun etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber, daha çok somatoform bozukluklarla yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre etiyolojide psikodinamik, sosyal öğrenme ve nörobiyolojik etkenlerin ortak rolü olduğu düşünülmektedir.

2.1.5.1. Psikodinamik Kuram

Psikanalitik kurama göre somatizasyon (bedenselleştirme); benliğin savunma düzenekleri arasında yer alır (33). Somatizasyon, "zihnin organ dili" olarak kavramlaştırılmış ve psikolojik çatışmaların sembolik bir ifadesi olarak tanımlanmıştır (42). Dışa vurulması, doyurulması üst benlik ile engellenmiş saldırgan ve düşmanca dürtüler, düşlemler herhangi bir şekilde uyarıldığında, benlik bunu bir tehlike olarak algılayarak bastırma düzeneği ile bilinç dışına iter. Yüklü herhangi bir yaşantı bu dengeyi bozabilir ve bunaltı ile baş edebilmek için bastırma düzeneği yetersiz kalabilir. Bunaltı yer değiştirme ve somatizasyon düzenekleri ile bedensel bir yakınmaya aktarılır ve kişinin tolere edilemeyen dürtüler, arzular yerine bedensel duyumları ile uğraşmasını sağlar. Bir yandan belirtiler aracılığıyla dürtüler ve arzular kısmen dışa vurulmuş, diğer yandan da bilinçli farkındalık alanından uzak tutulmuş olur. Bu kurama göre bedensel belirti bozukluğunda baskın olan temel savunma düzenekleri bastırma, yer değiştirme ve somatizasyondur (3).

Erken çocukluk çağı travmalarının, duyguları sembolize etme yeteneğini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (43). Schur'a göre erken psikososyal gelişim basamaklarına regresyon görülmekte ve duyguları ifade etme becerisi azalmaktadır (44). Bunun yerine duygular fiziksel olarak ifade edilmektedir. Travmatik deneyimleri olan kişi; düşük benlik saygısı, suçluluk, çaresizlik duyguları uyandıran durumları fiziksel

belirtilere aktarır. Dolayısıyla bu duyguları hissetmeye karşı direnç göstererek, olumsuz duygular yerine bedensel yakınmalarla baş eder (43).

Psikanaliz odaklı yazarlardan oluşan bir grup, somatizasyonu bilişsel-duygusal gelişimdeki aksamalar sonucu, dış merkezli ve mekanistik bir düşünce biçiminin oluşması ve duyguları sözlü olarak ifade etme yeteneğinin azalması ile ilişkilendirmiştir. Sifneos, bu durumu 'aleksitimi' (Yunanca bir terim olup, kelime anlamı 'duygular için söz yokluğu' olarak belirtilebilir) olarak adlandırmış; duyguları fark etme, tanıma, ayırt etme ve ifade etme güçlüğü ile psikosomatik bozuklukların gelişimi arasında açık bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür (45).

Duyguların somatizasyonu, 'duygusal farkındalık kuramı' ile yeniden kavramsallaştırılmıştır. Duygusal farkındalık kuramı, Piaget'nin sensorimotor-bilişsel gelişim evreleri ile paralellik gösteren bir bilişsel-duygusal gelişim modelidir. Kişi, duygusal uyanışa hiyerarşik olarak şu şekilde farkındalık kazanır (46):

1.Fiziksel duyumlar

2.Davranışsal eğilimler

3.Tekil duygular

4.Çoklu duygular/duyguların karışımı

5.Duygu karışımlarının harmanlanması.

Gelişimsel durumuna bağlı olarak, kişi kendisinden veya başkalarından gelen duygusal sinyalleri algılama ve deneyimleme kapasitesinde farklılıklar gösterir. Bu modele göre somatizasyon, duygusal uyanışa karşı örtük ve bilinçdışı düzeyde olan farkındalığın; bedensel duyumlar ya da eylemler olarak deneyimlenmesi ile bağlantılıdır. Bu duygusal uyanışlar açık ve bilinçli farkındalık düzeyine entegre edilemediğinden, kişide ayrı duygu halleri olarak temsil edilemez (46). Bu duyguların simgesel temsilindeki eksiklik, klinikte aleksitimi kavramı ile örtüşmektedir.

2.1.5.2. Öğrenme Kuramı ve Sosyokültürel Etmenler

Yapılan çalışmalarda, bedensel duyumların algılanması ve ifade edilmesinde öğrenmenin rolü olduğu belirtilmekte, bedensel belirti bozukluğu sosyal öğrenme modeli ile de açıklanabilmektedir (3). Ailenin sosyokültürel özelliklerine göre aile içinde bedensel duyumlara olan atıfların önemli olması, fiziksel ve psikolojik ihtiyaçların sözel olmayan ifadelerle dışa vurumu, duyguları açıklayan sözel ifadelerin az kullanılması kişinin duygusal uyanışlarını beden diliyle ifade etmesine neden olabilmektedir (47).

Kişi aynı zamanda bu ifade yöntemi ile hasta rolünü kabul ederek, çevresinden ilgi görebilir ve belirtilerin yarattığı yeti yitimi nedeniyle hoşlanmadığı bazı görev ve sorumluluklardan kaçınabilir. Bu ikincil kazanç kişide bu bozukluğun belirtilerinin pekişmesine ve kişinin bedenselleştirmeyi bir başa çıkma mekanizması olarak kullanmasına neden olabilir (48).

2.1.5.3. Nörobiyolojik Kuram

Bedensel belirti bozukluğu etiyolojisinde rol oynayan nörobiyolojik faktörlerle ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik; endokrinoloji, elektrofizyoloji, immünoloji, genetik ve nörogörüntüleme gibi alanlarda yapılmış pek çok farklı çalışma vardır (52, 58, 61, 68).

A) Nöroendokrinolojik Çalışmalar

Hipotalamik-pituiter adrenal (HPA) aks, duygu düzenleme ve hastalık davranışı ile ilgili olan diğer biyolojik sistemler ve monoaminerjik nörotransmitter sistemleri ile fonksiyonel bağlantılara sahiptir. Kronik strese yanıt olarak HPA aksında, kortizol düzeylerinde yükselme ve santral glukokortikoid reseptörlerinde artış görülür (49). HPA aksı sitokin salınımı ile ilişkili olup inflamatuar sistem üzerinde de etkilidir. Proinflamatuar moleküllerin salınımına yol açarak; dolaylı olarak ağrıya yanıt, fiziksel aktivitenin azalması, yorgunluk hissi gibi hastalık davranışlarını düzenlemektedir (50).

Tıbbi olarak açıklanamayan bedensel belirtileri olan hastalarda HPA aksının faaliyetlerini değerlendiren çalışmalarda, kortizol seviyelerinde yükselme olduğu belirtilmiştir (51). Ayrıca bazı çalışmalarda, somatoform bozukluklarda normal kortizol

düzeyi olduğu, ancak glukokortikoid reseptör duyarlılığında artış olduğu gösterilmiştir (52). Bu hastalarda HPA ekseninde olduğu belirtilen değişikliklerin; monoaminerjik yolaklar ve limbik bölgeleri etkileyerek duygu düzenlemede; sitokinleri etkileyerek hastalık davranışı üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (53).

Ancak bu çalışmaların sonuçları ile çelişen çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada somatizasyon bozukluğu, komorbid majör depresif bozukluğu olan somatizasyon bozukluğu ve sağlıklı kontrollerde sabah, akşam ve öğleden sonra bakılan tükrük kortizolü, gece idrar kortizolü ve deksametazon supresyon testi sonrasında ölçülen serum kortizol seviyesinin bakıldığında gruplar arasında kortizol düzeylerinde fark bulunmamıştır (54). Bazı çalışmalarda ise, somatoform bozukluklu bireylerde hipokortizolizm görüldüğü, bu durumun uzun süreli strese maruziyet, düzenleyici T hücrelerinin aşırı birikimi (55), HPA ekseninde tedricen tükenme sonucu strese kortizol yanıtının azalmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (56).

Sonuç olarak, somatizasyon bozukluğu olan hastalarda, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Anormal HPA ekseni aktivitesinin varlığı gösterilmiş olup, altta yatan mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır.

B) Nörotransmitterler ve Aminoasitler

Depresyon, migren, fibromiyalji gibi serotoninle ilişkili bozukluklarda ağrı algısında değişiklikler olduğu gösterilmiş, yapılan çalışmalarda serotoninin ağrı eşiğini değiştirebildiği bildirilmiştir (57). Somatizasyon bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalarda; bu hastalarda serotonin öncülü triptofan aminoasidi ve serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit miktarlarında azalma saptanmış, bu azalmanın yüksek ağrı skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Benzer şekilde ağrı skorları yüksek olan bu hastalarda ağrı sinyal iletiminde görev yapan, serotonine antagonist görev yapan nöropeptit P maddesi düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (58).

Somatizasyon bozukluğundaki belirtilerden merkezi sinir sisteminin yanı sıra periferik mekanizmaların da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Kaslardaki enerji metabolizmasında rol alan dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) somatizasyon bozukluklu bireylerde düşük olduğu, bu esansiyel aminoasitlerin

eksikliğinin yorgunluk ve kas güçsüzlüğü gibi bedensel belirtilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (59).

C) Genetik Çalışmalar

Somatoform bozukluğun genetik temellerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan ikiz çalışmalarında, somatoform bozukluklar için monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre artmış konkordons oranı saptanmıştır (60). Bir çalışmada bu konkordans oranı monozigotik ikizler için %30, dizigotik ikizler için %17 olarak bildirilmiştir (61).

Serotoninin, ağrı gibi somatoform ilişkili belirtilerin ortaya çıkması ve düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (62). Bu nedenle serotonin ile ilişkili gen bölgeleri çalışmalara sıklıkla konu olmuştur. Serotonin taşıyıcı genin promotor bölgesi (5-HTTLPR: serotonin transporter-linked polymorphic region) serotonin geri alım etkinliği ve serotoninin kullanımı ile ilişkili olup, 5-HTTLPR'nin üç alelli alt tiplerinin kronik somatoform belirtilerin miktarı ve şiddeti korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (63, 64).

Bedensel duyumlara ilişkin dikkat ve algıdaki farklılıkların bedensel belirti bozukluğunun etiyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (65). Aağrı duyarlılığına ilişkin kalıtsal faktörlerin araştırıldığı genetik çalışmalar mevcuttur. Katekol-o-metiltransferaz (COMT) geni dopamin ve noradrenalin metabolizması ile ilişkili olup, COMT geni homozigot met 158 alleli taşıyan bireylerde ağrı duyarlılığında artış saptanmıştır (66). Bunun yanı sıra somatoform bozukluklarda immunite ile ilgili bazı genlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğunu ve immün sistem ile ilgili değişikliklerde genetik aktarımın da katkısının olabileceği belirtilmiştir (67).

D) Elektrofizyolojik Çalışmalar

Bedensel belirti bozukluğuna sahip bireylerde bedensel duyumlara yönelik seçici dikkat ile ilgili sorunlar olabileceği ileri sürülmüş ve bu durum elektrofizyolojik çalışmalar için araştırma konusu olmuştur (68).

Somatizasyon bozukluğu olan hastaların anksiyete bozukluğu olan hastalarla karşılaştırıldığı işitsel uyarılmış potansiyeller ile yapılan bir elektrofizyolojik çalışmada, somatoform bozukluğu olan hastaların ilişkisiz arka plan gürültülerine diğer hasta grubuna kıyasla daha çok yanıt verdikleri görülmüştür (69). Somatizasyon bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı diğer nörofizyolojik çalışmalarda da benzer şekilde, bu hasta grubunun ilgili ve ilgisiz uyaranların her ikisine de benzer işitsel uyarılmış yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (70). Fonksiyonel bağlantısallığın değerlendirildiği bir kantitatif EEG (QEEG) çalışmasında, bedensel belirti bozukluğu olan hastalarla majör depresyon hastaları karşılaştırılmış, her iki grupta da bilişsel işlevler ve dikkat ile ilişkili sol temporoparietal bölgede fonksiyonel bağlantısallıkta azalma saptanmıştır. Buna ek olarak bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda algı ve emosyonlarla ilişkili frontostriatal devre ile; somatosensoriyal veri işlemlemeyle ilişkili parietal somatosensorial alanda bozukluklar saptanmıştır (71).

Bu çalışmaların sonuçları, bu hastalarda seçici dikkat ile ilgili bozukluk olduğunu; ek olarak sinyal filtrelemesinde de bozukluk olması nedeniyle farklı şiddetteki bedensel uyaranların yanlış yorumlandığını göstermektedir.

E) Nörogörüntüleme Çalışmaları

Bedensel belirti bozukluğu ile ilişkili az sayıda nörogörüntüleme çalışması mevcuttur. Bir çalışmada, kaudat nükleus hacminin somatizasyon bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde artış gösterdiği bildirilmiştir (72). Bir başka yapısal nörogörüntüleme çalışmasında somatizasyon bozukluğu olan hastalarda bilateral amigdala hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (73).

Somatizasyon bozukluklu on bir hastayla yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmasında, yedi hastada SPECT'te serebral hipoperfüzyon saptanmıştır (74). Emosyonel empati görevi kullanılarak yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında ise, somatizasyon bozukluğu olan hastalarda bilateral parahippokampal giruslar, sol amigdala, sol postsentral girus, sol süperior temporal girus, sol posterior insula ve bilateral serebellar hemisferlerde serebral

aktivitede azalma olduğu gösterilmiştir (75). İstirahat hali fonksiyonel bağlantısallığın değerlendirildiği bir fMRI çalışmasında ise bedensel belirti bozukluklu hastalarda bu bağlantısallığın değiştiği; artmış sağ medial prefrontal korteks bölgesel homojenite değerlerinin, hastalığın süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (76).

F) İmmunolojik Çalışmalar ve Oksidatif Stres

Kişinin kendisini hasta hissetmesi ve hastalık davranışı ile immün sistem arasındaki ilişki birçok farklı tıbbi durum, depresif bozukluklar ve somatoform bozukluklar için ortaya koyulmuştur (17). Ratların immun sistemlerinin proinflamatuar sitokinler [interlökin-1 (IL-1), tümör nekrosis faktör- alfa (TNF-alfa)] ile uyarılması sonucu; bu hayvanlarda sosyal çekilme, iştahsızlık, yorgunluk, fiziksel aktivitenin azalması, ağrılı uyarana yanıtın artması gibi hastalık davranışlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (77).

Benzer şekilde; insanlarda immun sistemin temel düzenleyicileri olan akut faz proteinleri ve proinflamatuar sitokin düzeyleri (IL-1beta, IL-1RA, TNF-alfa) ile kişinin kendisini hasta hissetmesi, hastalık davranışı, ağrı duyarlılığının artması ve spesifik olmayan bedensel belirtiler arasında ilişki olduğu saptanmıştır (78). İnterlökin-1 beta (IL-1beta)'nın insanlarda noziseptif reseptörleri uyararak ağrı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (79). Ayrıca proinflamatuar sitokinlerin, bedensel belirtilerden özellikle ağrıya yönelik olumsuz bilişsel ve duygusal yanıt oluşmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (80). Uzun süreli stresli yaşam olaylarına maruz kalan kişilerde, proinflamatuar sitokinlerin arttığı ve bu durumun anterior singulat kortekstеki aktivite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiş; bu ilişkinin önemsiz fiziksel uyaranlara ya da bedensel duyumlara karşı duyarlılık artışına sebep olabileceği belirtilmiştir (81).

Somatoform bozukluğu olan bireylerle yapılan pek çok farklı çalışmada, hastalarda proinflamatuar belirteçlerde artış olduğu ortaya koyulmuştur (51, 52, 53). Bu hastalarda IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinlerde, hücre ilişkili immunitede [yardımcı T hücreleri sayısında (Th1 ve Th2)] ve monositik aktivasyonda artış (82, 85) gösterilmiştir. Interferon alfa (IFN-alfa) tedavisi alan hepatit C hastalarında, depresif belirtiler ve hiperaljezi, yorgunluk, otonomik belirtiler gibi psikosomatik belirtilerin daha sık görüldüğü gözlenmiş, IFN-alfa'nın inflamatuar

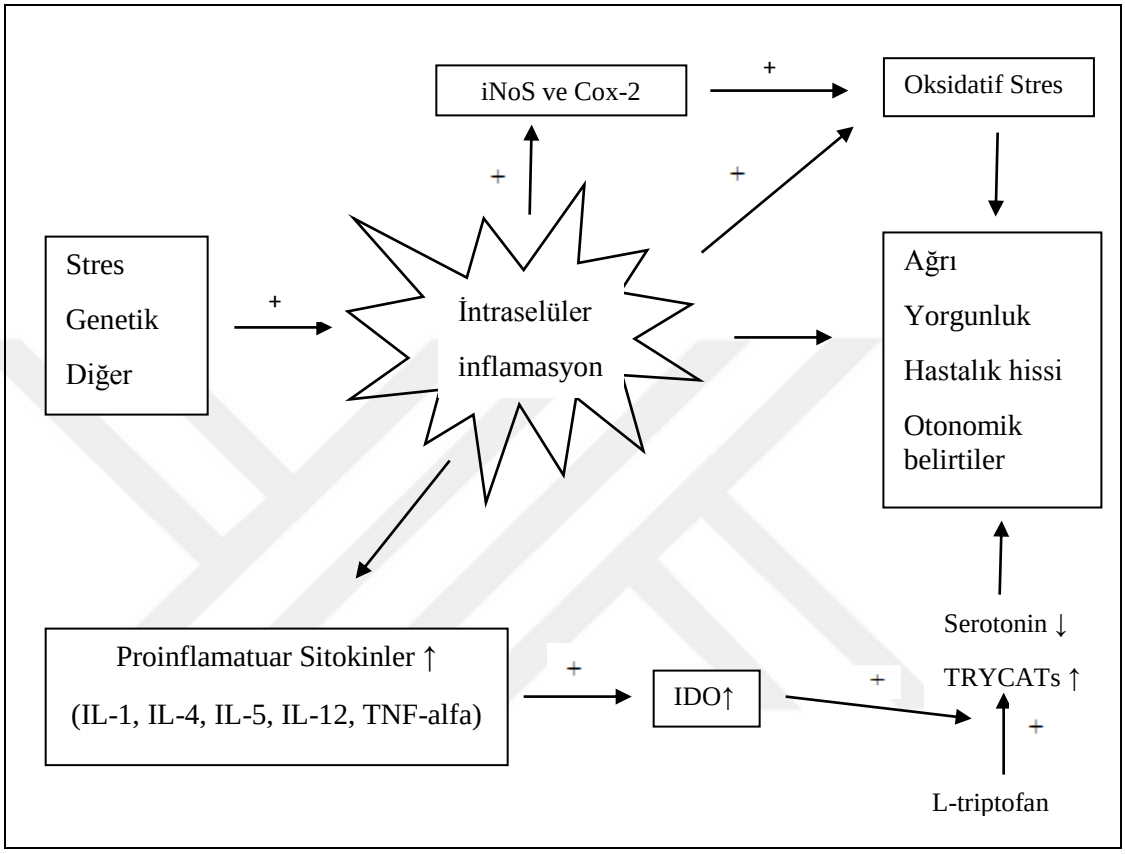
sitokinlerin salınımında artışa yol açarak psikosomatik belirtilere neden olabileceği belirtilmiştir (85). Somatizasyon bozukluklu hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda, monositik aktivasyon ürünü olan interlökin-1 reseptör antagonist (IL-1RA) ve neopterin düzeylerinde yüksekliğin immuno-inflamatuar süreçlerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (82). Bunun yanı sıra, somatizasyon bozukluğunda bazı endojen antiinflamatuar hücre ve moleküllerde artış olduğu gösterilmiştir (86).

İnflamatuar sürecin aktivasyonu, oksidan moleküllerin seviyelerini etkileyerek oksidatif ve nitrozatif stres oluşumuna neden olmaktadır (17). Artmış inflamasyon nedeniyle oksidan yükte artış, antioksidan moleküllerde azalma ve dolayısıyla DNA, lipid ve protein gibi pek çok molekülde oksidatif hasar meydana gelmektedir (87). Hasarlı moleküller, otoimmunitenin yeni hedef epitoplarını oluşturmaktadır. Nörotransmitterler arasında serotonin, pek çok psikiyatrik ve nörolojik hastalık için otoimmunitenin hedefi olmaktadır (88). Oksidatif ve nitrozatif stres, serotonerjik nöron hasarına yol açmasının yanı sıra, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzim aktivitesini arttırarak, triptofandan serotonin üretimini de azaltır (89).

Serotoninerjik sistemin ağrılı uyarana yanıtı inhibe ettiği, serotonin seviyelerinde olan azalmanın ise ağrı eşiğini düşürdüğü bilinmektedir (90). Bir çalışmada, somatizasyon bozukluğu, depresif bozukluk ile komorbid somatizasyon ve depresif bozukluk hastaları karşılaştırılmış, en düşük serotonin seviyesine sahip grubun somatizasyon bozukluklu hastalar olduğu sonucuna ulaşılmıştır (91). Ek olarak, triptofan seviyelerinde azalmanın farklı hasta gruplarında psikolojik stres, yorgunluk, ağrı duyusunda artış, otonomik belirtilere sebep olduğu gösterilmiştir (92, 93). Bunun yanı sıra triptofanın IDO enzimi ile yıkılması sonucu ortaya çıkan triptofan metabolitleri (tryptophan catabolites- TRYCATs), barsak motilitesi ile derin ağrı ve viseral ağrı duyusunu arttırmakta olup, somatizasyon bozukluğunun klinik belirtilerini şiddetlendirmektedir (17, 95, 96).

Sonuç olarak stres ile tetiklenen hücre içi inflamatuar süreçler doğrudan bedensel belirtilerin ortaya çıkışında etken olduğu gibi oksidatif ve nitrozatif stresi de tetiklemektedir. Oksidatif ve nitrozatif stres temel olarak triptofan metabolizmasını

hedef almakta, hem triptofan ve serotonin düzeylerinde azalma, hem de TRYCATs oluşumunda artış, bedensel belirtilerin ortaya çıkışına katkı sağlamaktadır (Şekil 2.1).



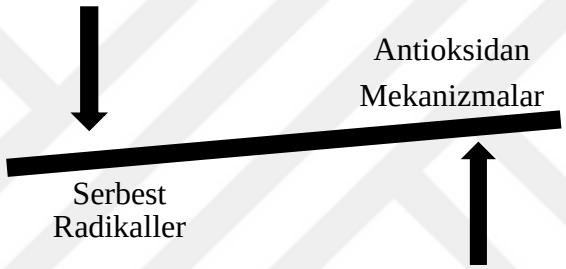
Şekil 2.1. Bedensel belirti bozukluğunun etiyolojisinde inflamatuar süreçler ve oksidatif stresin olası rolü (16)

2.2. Oksidatif Stres

Hücre metabolizması sonucu (endojen) ya da dış kaynaklı (ekzojen) oluşan reaktif moleküller olan serbest radikallerin üretim hızı ile bu moleküllerin zararlı etkilerinin uzaklaştırılma hızı bir denge içerisinde olup, bu duruma 'oksidatif denge' adı verilir. Herhangi bir nedenle serbest radikaller ile bunu önleyen antioksidan mekanizmalar arasındaki oksidatif dengenin, oksidanlar lehine bozulması ise 'oksidatif stres' olarak tanımlanır (Şekil 2) (6). Çoğunlukla serbest radikallerin üretim hızının

artması sonucu ortaya çıkarken, antioksidan mekanizmaların bozulması ya da her iki durum ortak etkisi ile de oluşabilir (96).

Oksidatif stres hücrelerde yapısal ve fonksiyonel hasara yol açmakta, bu nedenle oksidatif stresin pek çok farklı kronik hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (97). Beyinin yüksek oksijen kullanma kapasitesine ve lipitten zengin ortama sahip olması nedeniyle oksidatif strese yüksek duyarlılık gösterdiği gösterilmiş olup, pek çok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir (9, 98).



Şekil 2.1. Oksidatif Stres (98)

2.2.1. Serbest Radikaller

Dış atomik orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren, yüksek enerjili, kararsız ve reaktif olan atom ve moleküllere 'serbest radikal' adı verilir (99). Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğunda, hücre içi sinyal iletiminde, enfeksiyon hastalıkları ya da kansere karşı immun sistemin aktivasyonunda, bazı moleküllerin fosforilasyonu ya da detoksifikasyonunda rol alarak vücut için faydalı etkiler göstermektedir (100). Ancak reaktif oksijen ve nitrojen türleri olarak bilinen bu radikaller eşlenmemiş elektrona sahip olduklarından, vücutta yüksek miktarda bulunduklarında aminoasit, protein, lipid veya nükleotid gibi farklı hücre yapılarıyla kolayca etkileşerek, bu yapılarda hasara yol açabilmektedir (97).

2.2.1.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Serbest radikaller farklı atomlardan köken alabilir. Yapısı oksijen atomundan oluşan serbest radikallere reaktif oksijen türleri (ROT) (Tablo 2.1), nitrojen atomundan oluşanlara ise reaktif nitrojen türleri (RNT) adı verilir (99, 101) (Tablo 2.2). Yapılarında eşleşmemiş (çift olarak bulunmayan) elektron bulunan bu yapılar tepkimeler sonucu elektronları eşleşerek daha kararlı yapıda olan nonreaktif (radikal olmayan, nonradikal) türlere dönüşebilir. Ancak nonradikal bileşiklerin de kimyasal aktivitesi oldukça yüksektir. (100).

Radikaller		**Nonradikaller**	
Alkoksil	$RO^{\cdot}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH^{-}	Hipobromöz asit	HOBr
Hidroperoksil	$HO2^{\cdot}$	Hipokloröz asit	HOCl
Lipid peroksil	$LOO^{\cdot}$	Ozon	O_3
Peroksil	$ROO^{\cdot}$	Singlet oksijen	$^1O_2$
Süperoksit	$O2^{\cdot -}$		

Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Radikaller		**Nonradikaller**	
Nitrik oksit	NO^{-}	Dinitrojen trioksit	N_2O_3
Nitrojen Dioksit	NO_2^{-}	Nitroksil anyon ve katyonu	NO^{-} ve NO^{+}
		Nitrik asit	HNO_2
		Peroksinitrit	$ONOO^{-}$

Tablo 2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Süperoksit radikali ($O2^{-}$), başlıca mitokondride aeorobik reaksiyonlar sonucu oksijenin indirgenmesi sonucu oluşur (102). Süperoksit, inflamasyon, apopitoz ve beyaz kürelerin bakterisidal aktivitelerine katkıda bulunurken, fazla üretilmesi durumunda hücresel hasar, mutasyon veya nekroza sebep olabilir. Ayrıca hidrojen peroksit, peroksinitrit diğer önemli serbest radikaller için ciddi bir kaynak oluşturur (103).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksitten köken alan ya da spontan oluşan nonradikal bir bileşik olup, inflamasyon ve beyaz kürelerin bakterisidal aktivitelerinde görev alır. Hücre membranlarını geçebilen uzun ömürlü bu radikal hücre içi hasara sebep olduğu gibi, hidroksil radikaline benzer diğer yüksek reaktif radikallerin oluşmasında rol oynar (104).

Hidroksil (OH^-) bilinen en reaktif ROS olup, hücreyi oluşturan bütün yapı molekülleri ile etkileşebilir. Lipid peroksidasyonunda en etkili radikal olarak rol alan hidroksil radikali, özellikle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini hedef alarak hücresel hasara yol açar (105).

Önemli bir RNT olan nitrik oksit (NO), oksidatif enzimatik reaksiyonlar ile ya da demir (Fe^{+2}) içeren bileşiklerle etkileşerek toksik etki gösterebilir. Süperoksitle olan tepkimesinden peroksinitrit ($ONOO^-$), oksijen ile olan tepkimesinden dioksijen trinitrit (N_2O_3) ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan bileşikler ise güçlü oksitleyici ajanlar olarak hücre hasarına yol açabilir (102).

Total Oksidatif Stres

ROT ve RNT'ler farklı biyokimyasal yöntemlerle ayrı ayrı ölçülebilse de bu ölçümler karışık ve pahalıdır (106). Ayrıca bu moleküller bir aradayken additif oksidatif bir etki yarattığından, genellikle ROS ve RNT'lerin toplu oksidatif kapasitesinin ölçüldüğü yöntemler kullanılmaktadır. Bu kapasiteye 'total oksidatif stres (TOS)' adı verilir (107).

2.2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller metabolik aktiviteler sonucu (endojen) ya da dış etkenlere bağlı kaynaklardan (ekzojen) ortaya çıkabilir (102). Endojen serbest radikal oluşumuna neden olan metabolik aktiviteler; redoks döngüsü, oksidatif enzim ve mitokondrial elektron transport sistemleri, otooksidasyon, stres ve ilişkili kortizol aktivasyonu, katekolamin metabolizması, araşidonik asidin siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleriyle metabolizasyonu ile immun sistem aktivasyonudur (fagositik aktivasyon). Ekzojen serbest radikal kaynakları ise; radyasyon, UV ışınlar, su ve hava kirliliği

(kloroform, asbest, benzen, karbonmonoksit, ozon), diyet ile alınan eser elementler, laçlar, çeşitli kimyasallar, sigara ve alkol olarak sıralanabilir (100, 108).

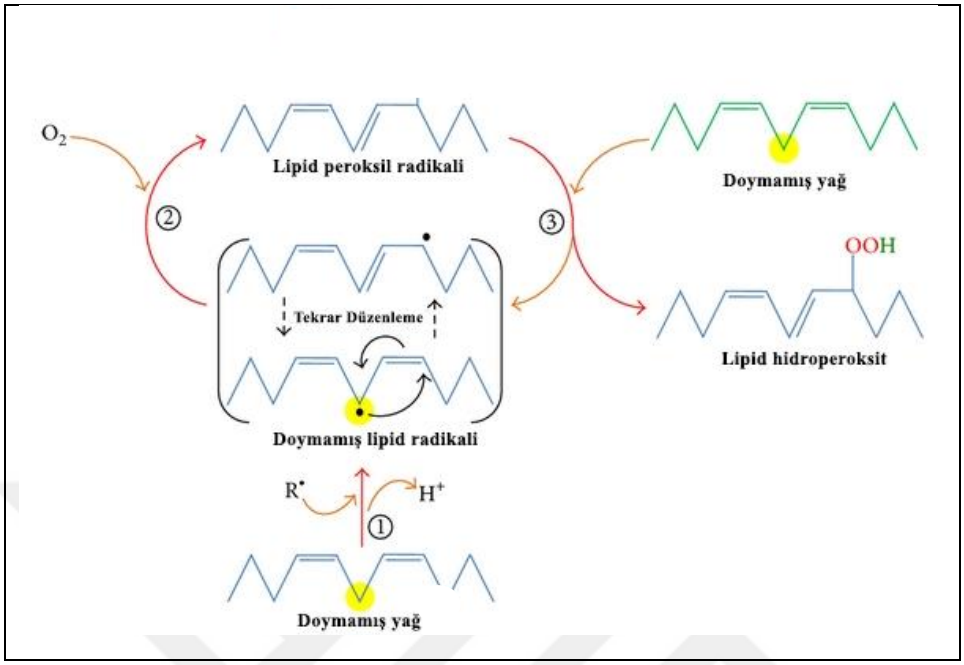
Beyinde aerobik metabolizma aktivitesi yüksek olup, bu aktiviteler sonucu yüksek hızda endojen serbest radikal üretimi olduğu ileri sürülmüştür (109). Katekolaminlerin monoamin oksidaz (MAO) enzimi ile katabolizması, serbest radikal üretiminin (H_2O_2 gibi) başlıca kaynaklarından biri olarak gösterilmiştir. Bunun yanı sıra santral sinir sistemi makrofajları olan mikroglial hücre aktivasyonu, yüksek demir (Fe) yoğunluğu ve Fe elementinin fenton reaksiyonları, prostoglandin metabolizması, endotel hücreler ve nöronlardaki NO metabolizması da beyinde serbest radikal üretiminin diğer kaynakları arasında gösterilmektedir (110, 111).

2.2.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Hasardaki Rolleri

Serbest radikaller; lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi hücre bileşenleri ile etkileşerek hücre hasarına yol açar.

2.2.2.1. Serbest Radikallerin Lipitler Üzerine Etkisi

Hücre membranlarında ve organellerde bulunan glikolipidler, fosfolipidler, kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikallere karşı en duyarlı moleküller olup, bu lipidlerin peroksidasyonu hücre hasarına sebep olan en önemli mekanizmalardan biridir (112). Lipitler lipooksijenaz, siklooksijenaz, sitokrom p450 gibi enzimlerle okside olabilir (113). Lipid moleküllerinin, hidroksil radikali ile etkileşimi sonucu lipid peroksit (LOO^-) radikalleri oluşur. Lipid peroksit radikalleri ise kendi kendini katalizleyerek, membrandaki diğer fosfolipidler ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girebilir (Şekil 2.2) (114).



Şekil 2.2. Lipid moleküllerinin oksidasyonu (115)

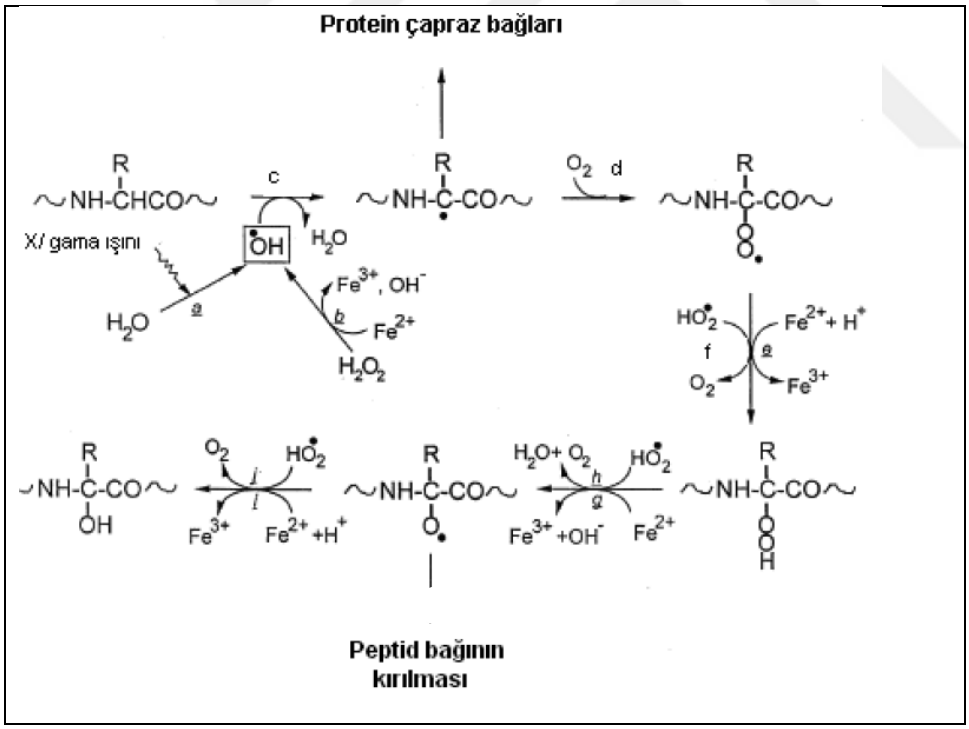
Bu reaksiyonlar sonucu malondialdehid (MDA) gibi, membran yapılarını en çok etkileyen ve lipid peroksitlerin en çok bilinen formlarından biri oluşur. MDA, hücre membranında polimerizasyon ve çarpraz bağlanmaya yol açarak hücre zarının akışkanlığını, dolayısıyla fonksiyonunu etkiler (116). MDA'nın beyinde serotonin bağlanma bölgelerini etkileyerek bu bölgelerde serotonin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (117). Nöron membranlarında oluşan lipid hasarı sonucu kapiller geçirgenlik ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği artabilir. Hücre membranındaki reseptör yapısında, sinaptik elektrostatik yapıda, nörotransmitter iletiminde değişiklikler meydana gelebilir (113). Ayrıca, lizozomal membran hasarı sonucu hidrolitik enzimlerin aktivasyonuna, kollajen gen ekspresyonunun artışına ve bazı enzimlerdeki aminoasitlerin oksidasyonu yoluyla enzim aktivesinde bozukluklara yol açarak geri dönüşümsüz hücre hasarına neden olur (103, 114).

2.2.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi

Serbest radikaller; peptid bağlarının kırılması, çarpraz bağlanması ya da aminoasit yan zincirlerinin oksidasyonu gibi farklı yolaklar üzerinden protein iskeletinde kovalent modifikasyona sebep olabilir (118). Proteinlerin serbest radikallere karşı

duyarlılığı, içerdiği aminoasitlerin yapısına göre farklılık gösterebilir. Yapısında sülfür içeren ya da doymamış bağ bulunan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler serbest radikallerle daha kolay etkileşime girerek sülfür ve karbonil ürünlerinin açığa çıkmasına ve protein yapısında hasara sebep olur (112).

Ortaya çıkan protein hasarı; hem yapısal proteinlerin fonksiyonunu hem peptid yapıda olan enzimlerin, hormonların ve reseptörlerin aktivasyonunu bozarak, tüm hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir (119). Yapısal hücre proteinlerindeki (sitoplazmik ve membran proteinlerindeki) peptid bağlarda kırılma, çapraz bağlanma ve kovalent modifikasyona sebep olur (Şekil 2.3). Peptid yapıda olan glutatyon redüktaz, gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimlerin yapısını bozarak, hücre savunmasını zayıflatır (120). Serbest radikaller ayrıca apopitozu tetikleyen kaspaz ve kinaz enzim yolaklarının aktivasyonuna neden olurak hücre ölümüne sebep olur (121).



Şekil 2.3. Serbest radikallerin peptid bağları üzerine etkileri (115)

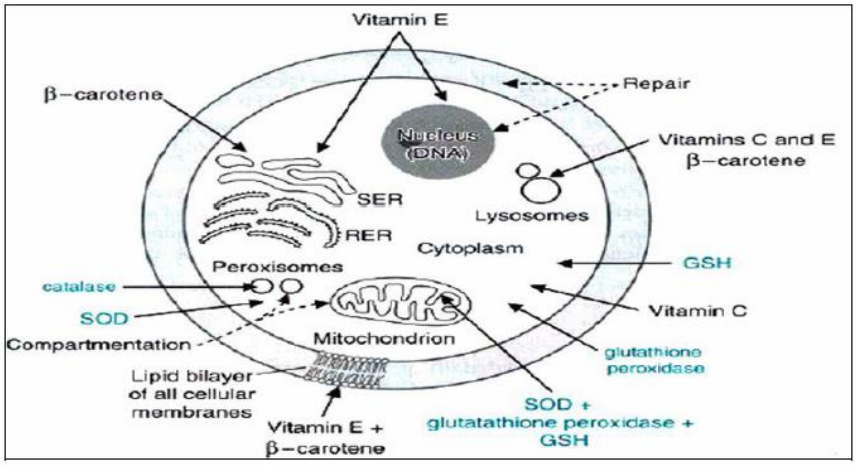
2.2.2.3. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkisi

Serbest radikaller, DNA zincirinin yapısındaki heterosiklik bazlarla ve deoksiriboz-fosfatlarla, etkileşime girerek oksidatif DNA hasarına sebep olabilir (122).

Bu radikaller; nükleik asit, baz ve şeker modifikasyonlarına bağlı kromozom değişikliklerine, DNA zincir kırıklarına, DNA proteinlerinin çapraz bağlanmasına neden olarak direkt DNA hasarına ve mutasyonlara yol açabilir. DNA gen ekspresyonunu düzenleyen enzimleri ya da transkripsiyon faktörlerini etkileyerek DNA ürünlerini ve dolayısıyla hücre metabolizmasını etkileyebilir (123). Ayrıca önemli ROS kaynaklarından biri olan ve koruyucu histon proteinleri bulunmayan mitokondrial DNA (mtDNA), oksidatif hasara yüksek yatkınlık gösterir. mtDNA oksidatif hasarı ve mutasyonlar, hücre apopitozu ile yaşlanmanın patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır (124).

2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

ROT ve RNT'lerin oluşumu ve hücre üzerine olan olumsuz etkilerini önlemek amacıyla organizmada bulunan moleküllere 'antioksidan', antioksidanların oluşturduğu savunma sistemlerine ise 'antioksidan savunma sistemleri' adı verilir (Şekil 2.4) (99).



Şekil 2.4. Vücutta bulunan bazı antioksidan savunma sistemleri (125)

Antioksidan savunma sistemleri serbest radikallerin oluşumunu engelleyebildiği gibi, oluşan bu moleküllerin ortamdan uzaklaştırılmasını da sağlayabilir (126). Serbest radikallerin oluşumu; reaktif moleküllerin, oksijenin ya da katalitik metal iyonlarının ortamdan uzaklaştırılması ile engellenebilir. Oluşan serbest radikaller ise toplayıcı, bastırıcı ve zincir kırıcı etkiler ile daha az reaktif, daha zayıf moleküllere dönüştürülerek

ya da hücrede halihazırda oluşan oksidatif hasarın onarılmasına yönelik mekanizmalarla etkisiz hale getirilebilir (127).

Antioksidanlar kaynaklarına göre endojen ya da ekzojen kaynaklı olmak üzere iki grupta toplanır (128). Her iki grup da enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki alt başlıktan oluşur (Tablo 2.3). Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir (108)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		**EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR**	
Enzimatik		**Vitaminler ve Mineraller**	
-Süperoksit dismutaz (SOD)	-Katalaz	-Vitamin E	-Beta karoten
-Glutatyon, peroksidaz (GSH-Px)	-Glutatyon-transferaz	-Vitamin C	-Folik asit
		-Selenyum	-Manganez
-Hidroperoksidaz	-Sitokrom oksidaz	**İlaçlar**	
-Paraoksonaz	-Sitokromal enzimler	-Ksantin oksidaz inhibitörleri -NADPH oksidaz inhibitörleri -Nötrofil adhezyon inhibitöleri	
Nonenzimatik			
-Melatonin	-Seruplazmin		
-Transferrin	-Miyoglobin	-Sitokinler	
-Ferritin	-Hemoglobin	-Barbitüratlar	
-Bilirubin	-Glutatyon	-Demir şelatörleri	
-Sistein	-Metiyonin	**Gıdalardaki antioksidanlar**	
-Albumin	-Laktoferrin	-Sodyum benzoat	-Propylgalate
-Koenzim Q-10		-Butylated hydroxytoluene	-Ethoxyquin

Tablo 2.3. Antioksidanlar (128)

2.2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

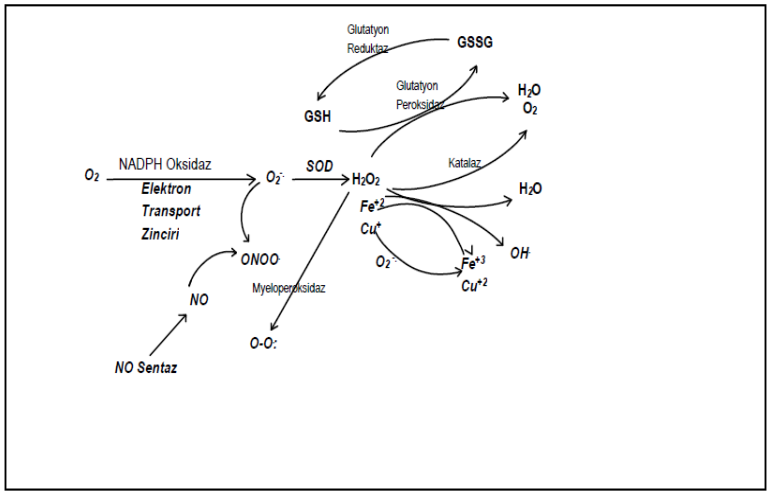
Enzimatik antioksidanlar arasında; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon, peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-transferaz, hidroperoksidaz, tioredoksin reduktaz, eozinofil peroksidaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, paraoksonaz gösterilebilir (Şekil 2.5) (129).

Süperoksid dismutaz (SOD), süperoksit radikalinin H_2O_2 ve moleküler O_2'ye dönüşümünü katalize ederek, lipid peroksidasyonunu engelleyen bir antioksidan enzimdir (130).

Katalaz, serbest hidroksil radikali için önemli bir kaynak olan H_2O_2'yi moleküler O_2 ve suya dönüştüren bir oksidoredüktaz enzimdir (131).

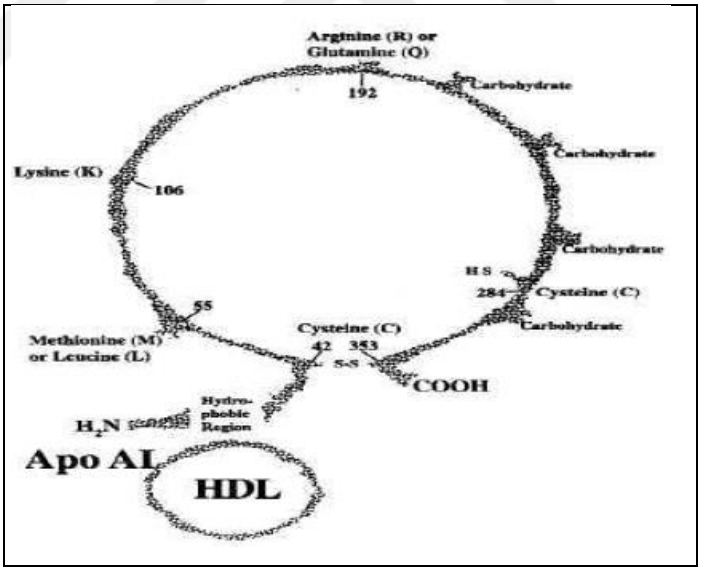
Mitokondriyal sitokrom oksidaz enzim sistemi ise aerobik solunum zincirinin son basamağında yer alır. Süperoksit radikalinin indirgenmesinde görev alır (132).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sitoplazmada bulunan bir enzim olup beyin için en önemli antioksidan moleküllerden olan glutatyonun hidrojen peroksit ile etkileşimini sağlayarak antioksidan etki gösterir. Bu tepkime sonucu oluşan okside glutatyon yeni bir antioksidan savunma için glutatyon redüktaz (GR) enzimi ile tekrar redükte glutatyona dönüştürülür (9).



Şekil 2.5. Serbest radikallerin enzimatik detoksifikasyonu (9)

İnsanda bulunan paraoksonaz (PON) multigen ailesinin PON-1, PON-2 ve PON-3 olmak üzere üç üyesi vardır. Paraoksonaz-1 (PON-1) 354 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda HDL ile ilişkili bir antioksidan enzim olarak gösterilmektedir (Şekil 2.6) (133). Hem arilesteraz (ARE) hem paraoksonaz aktivitesine sahip, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve ince barsaklar başta olmak üzere pek çok doku ve serumda bulunur. Organofosfatlar, ksenebiyotikler, arilesterler ve laktonlar gibi pek çok substrat üzerinde hidrolitik etkiye sahiptir (134). HDL ve LDL kolesterolü oksidatif reaksiyonlardan koruyarak lipid peroksidasyonunun engellediği, antioksidan ve antiinflamatuar özellik gösterdiği bilinmektedir. Oksidatif hasarla karakterize bazı hastalıklarda görülen HDL'nin peroksidasyonu, azalmış PON-1 aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (135). PON1'in LDL'ye olan antioksidan etkisinin endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azaltarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (136).



Şekil 2.6. Paraoksonaz enzimi yapısı (133)

2.2.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar arasında vitamin E, vitamin C, beta karoten, melatonin, NADPH, adenozin, sistein, hemosistein, koenzim Q-10, ürat, ubikuinol, lipoik asit, polifenoller, flavonoidler, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin, metionin, S-

adenozil L-metionin, resveretrol, lökopen, nitroksidler, selenyum ve manganez gösterilmektedir (137, 138).

Vitamin C, güçlü indirgeyici aktiviteye sahip olduğu için vücutta pek çok farklı fizyolojik role sahiptir. Tirozinden epinefrin sentezi sırasında dopamin β-hidroksilaz basamağında, karnitin sentezinde, ferri (Fe^{+3}) demiri ferro (Fe^{+2}) indirgeyerek demir emiliminde, süperoksid ve hidroksil radikallerinin ortamdan uzaklaştırılmasında, immunite ve yara iyileşmesinde görev alır (139).

Vitamin E (alfa tokoferol), lipid peroksidasyonunu önleyen temel zincir kırıcı antioksidan moleküllerden biridir. Hidroksil radikalleri, singlet oksijen ve lipid peroksitleri üzerinde indirgeyici rol oynar. Ayrıca selenyumu vücutta tutarak, selenyum metabolizmasında görev yapar (140).

Seruloplazmin SOD enzimine benzer şekilde demirin yükseltgenme reaksiyonlarında ($Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$) görev alarak Fenton reaksiyonuyla hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder (141). Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri, ferritin ise dokudaki demiri bağlamada görev alır (142).

Tiyol grupları, başlıca glutatyon, albümin ve protein yapıların sistein ve metionin aminoasitlerinden köken alan ve plazmadaki temel ekstraselüler antioksanlardır (143). Tiyol grupları temel olarak HOCL ve kloraminlerle etkileşerek serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu görev yaparlar. Özellikle protein yapılarda bulunan tiyol grupları, proteinin serbest radikallerle olan oksidatif reaksiyonlarında tüketilerek sülfid türevleri oluşturulmakta ve dolaylı olarak proteinde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (144). Plazma tiyol ve sülfid düzeylerinin ölçümü protein oksidasyonunun değerlendirilmesi bakımından önemlidir (145).

Total Antioksidan Seviye

Vücutta oluşan serbest radikallerin tamponlanmasında kan çok önemli bir rol oynamakta ve antioksidan moleküllerin büyük çoğunluğu plazmada yer almaktadır. Transferrin, seruloplazmin, albümin, bilirubin, glutatyon, ürik asit, beta karoten ve zincir kırıcı antioksidan enzimlerin pek çoğu plazmada yer alır. Plazmada bulunan albümin, ürik asit ve askorbik asit plazmadaki total antioksidan seviyenin yaklaşık %85'ini

oluşturur (146). Ancak antioksidanlar plazmada kendi aralarında da etkileşim halinde olup, bu etkileşimlerin yarattığı sinerjistik etki sebebiyle antioksidanlar tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki gösterebilmektedir. Bu sienrjistik etkiye örnek olarak glutatyonun askorbik asidi (vitamin C), askorbik asidin ise tokoferolü tekrar aktifleştirilmesi, glutatyon peroksidaz ve vitamin E'nin tamamlayıcı antioksidan aktiviteleri gösterilebilir (147). Bu nedenle antioksidanların ayrı ayrı ölçülerek değerlendirilmesinden ziyade, plazmada bütünün oluşturduğu total antioksidan seviyenin (TAS) değerlendirilmesi antioksidan kapasite ölçümünde daha çok tercih edilmektedir (148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Bu araştırmaya, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre bedensel belirti bozukluğu tanısı alan 46 hasta dahil edildi. İki hastada romatolojik hastalık şüphesi olması ve 1 hastada multipl skleroz tanısının dışlanamaması nedeniyle, 2 hastanın ise değerlendirmelerin ardından çalışmadan çekilmesi sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubu ise çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan, yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik özellikler açısından hasta grubu ile örtüşen 47 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm deneklerden, çalışmaya katılmak için yazılı onayları alındı (bkz. Ek-8).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri (Hasta Grubu):

1. DSM-5 kriterlerine göre bedensel belirti bozukluğu tanısı almak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Son 2 aydır ek psikiyatrik ve fiziksel hastalığa sahip olmamak
4. Son 2 aydır psikotrop ya da diğer herhangi bir ilaç kullanmamak
5. Çalışmaya katılmaya yazılı onay vermek

Çalışmadan dışlama kriterleri (Hasta Grubu):

1. Son 2 aydır ek psikiyatrik ve fiziksel hastalığa sahip olmak
2. Son 2 aydır psikotrop ya da diğer bir ilaç kullanmak
3. Sigara, alkol ya da madde kullanmak
4. Herhangi bir nedenle çalışmayı yarıda bırakmak

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş arasında, sağlıklı olmak
2. Sosyodemografik diğer özellikler açısından hasta grubu ile örtüşen özelliklere sahip olmak
3. Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermek

Kontrol grubu için çalışmadan dışlama kriterleri:

1.Herhangi bir fiziksel, nörolojik ya da psikiyatrik hastalığa sahip olmak

2.Araştırmaya katılmayı reddetmek

3.2. Araştırmanın Yöntemi

Çalışma kesitsel ve prospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 18.11.2015 tarih ve 235 sayılı etik onayı alındı (bkz. Ek-9). 01.01.2016 ile 01.09.2017 tarihleri arasında veri toplama işlemi gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan deneklerle bireysel psikiyatrik görüşme yapıldı. Katılımcıların sosyodemografik verileri bir forma kaydedildi. Hasta grubuna Hasta Sağlık Anketi-15 (PHQ-15), Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (SSAS), Beck Depresyon Ölçeği (Beck-D) ve Beck Anksiyete Ölçeği (Beck-A) özbildirim ölçekleri uygulandı. Kontrol grubuna ise belirti tarama listesi (SCL-90R) testi verildi.

Tüm katılımcılardan 8 saatlik açlık sonrası EDTA'lı tüplere 5 cc venöz kan alındı. Alınan örnekler biyokimya laboratuvarında Nüve marka NF500R cihazında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar, biyokimyasal analiz zamanına kadar -80 C'de saklandı. Biyokimyasal analiz işlemi, aynı gün örnekler +4 C'de 12 saat bekletilerek çözüldükten sonra yapıldı. Her iki gruptan alınan örneklerde rutin hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili çalışıldı. Oksidatif stres parametrelerinden total oksidan seviye, total antioksidan seviye, paraoksonaz, arilesteraz ile total tiyol, native tiyol, disülfid ölçümleri, aşağıda teknik detayları belirtilen biyokimyasal yöntemler kullanılarak yapıldı.

Yapılan laboratuvar testleri için gerekli finansal destek Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Projeler Birimi tarafından onaylanan 2670 nolu projeden sağlandı.

3.3. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Anket formunda; cinsiyet, yaş, eğitim, medeni hali, yaşadığı yer, mesleği ve gelir durumu, çocukluk çağı travma öyküsü, ek bir hastalık ve ilaç kullanımı varlığı, ailede ruhsal hastalık hikayesi, madde kullanım öyküsü, kişinin vücut ağırlığı ve boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), bedensel yakınmaları yer almakta olup görüşmeci tarafından uygulanmaktadır (bkz. Ek-1).

Hasta Sağlık Anketi-15 (Patient Health Questionnaire- PHQ-15): 1994 yılında Spitzer ve arkadaşları tarafından geliştirilen ruhsal hastalıkların birinci basamak değerlendirmesi kapsamında oluşturulan 'Hasta Sağlık Anketi (PHQ)'den geliştirilen (149), bedensel belirtileri ve şiddetini araştıran, 15 maddelik, Likert tipi ölçüm sağlayan özbildirim ölçeğidir (150). Bedensel belirtilerin taranması ve şiddetini değerlendirmek için kullanılır. Her madde 0-2 puan arasında değerlendirilir. Toplam 30 puan üzerinden 5-10 puan hafif, 11-15 puan orta, >16 puan şiddetli düzeyde bedensel belirtilerin olduğunu göstermektedir (bkz. Ek-2).

Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (Somatic Symptom Amplification Scale- SSAS): Barsky ve arkadaşları tarafından 1990 yılında geliştirilmiş bir ölçek olup, kişilerin normal bedensel duyumlarını büyütmesini/abartmasını ölçmeyi amaçlar (151). Likert tipi, 1-5 arasında puanlanan 10 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (152). Toplam puan, büyütme/abartma puanı olarak değerlendirilir (bkz. Ek-3).

Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory- Beck-D): 1961 yılında A. T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen (155), 21 maddelik depresyona ait emosyonel, somatik, bilişsel ve motivasyonel belirtileri gösteren, Likert tipi ölçüm sağlayan kendini değerlendirme ölçeğidir. Hisli ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yapılan geçerlik ve güvenirlik çalışmasında her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir (156). Toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin depresif belirtilerinin şiddetini gösterir (bkz. Ek-4).

Beck Anksiyete Ölçeği (Beck Anxiety Inventory- Beck-A): 1988 yılında A. T. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen 21 maddelik bir ölçektir (157). Ö çevirisi Şahin tarafından, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy tarafından yapılmıştır (158). Her madde 0-3 arasında 4 puan üzerinden değerlendirilir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir (bkz. Ek-5).

Semptom Tarama Anketi 90 Maddelik Gözden Geçirilmiş Hali (Symptom Check List 90-Revised- SCL-90R): Devam etmekte olan ruhsal belirtilerin varlığını taramak amacıyla kullanılan ölçektir (159). Likert tipi, 1–5 arası puanlanan, 90 maddeden oluşmuş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Bedenselleştirme, obsesif-kompulsif, kişilerarası duyarlık, depresyon, anksiyete, düşmanlık, fobik anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm alt-boyutları bulunmaktadır. Ayrıca, genel belirti düzeyi (GBD) puanları kullanılmaktadır (bkz. Ek-6) (160).

Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü

Ölçümler Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında yapılmıştır.

Total Antioksidan Seviye (TAS): Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (148). Bu yöntemin çalışma prensibi; örnekteki antioksidanların koyu mavi yeşil renkteki 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna çevirmesine dayanır. Örneğin antioksidan seviyesiyle orantılı olarak meydana gelen Absorbans değişikliği 660 nm ölçülür. Ölçüm sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilir (mmolTroloxEqv /L). TAS, RelAssay ticari kitleri kullanılarak Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizörde çalışıldı.

Total Oksidan Seviye (TOS): Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (107). Numunede bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik

ortamda “xylenolorange” ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit equivalan olarak ifade edilir (μmol H202 Eqv/L). TOS, RelAssay ticari kitleri kullanılarak Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizörde çalışıldı.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ): TOS'un TAS'a oranı OSİ değerini verir. OSİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

OSİ (arbitrary unit) = [TOS (μmol H2O2 Eqv/L) / TAS (mmol Trolox Eqv/L)]x100

Paraoksonaz (PON) ve Arilesteraz (ARE): Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri, RelAssay ticari kitleri kullanılarak Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizörde çalışıldı. Paraoksonaz aktivitesi, paraokson substratı kullanılarak, paraoksonun hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm’de, 37°C absorbansı kaydedilerek ölçülür (161). PON aktivitesi bazal aktivite olarak ölçülüp sonuçlar U/L olarak verilir. Arilesteraz aktivitesini ölçmek için, fenilasetat substrat olarak kullanılır. Bir ünite arilesteraz aktivitesi bir dakikada oluşan μmol fenol olarak belirlenir ve sonuçlar kU/L olarak verilir (162).

Tiyol/Disülfit Dengesi: Dinamik disülfid bağları (–S–S–), sodyum borohidrat ($NaBH_4$) tarafından fonksiyonel tiyol gruplarına (–SH) indirgenir. Kullanılmayan $NaBH_4$ kalıntıları formaldehit tarafından tamamen ortadan kaldırılır. Böylece DTNB'nin ekstra redüksiyonu önlenmiş olur. Numunenin total tiyol içeriği ise modifiye Ellman reaktifi (Klasik Ellman reaktifi formaldehit eklenerek modifiye edilir.) ile ölçülür. Total tiyolle native tiyolün farkı ikiye bölünerek disülfid bağı miktarı elde edilir. Kantiyol–disulfide parametreleri Erel ve Neşelioğlu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizöründe çalışıldı (145). Ek olarak disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol oranları (% olarak) hesaplanmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), biyokimya laboratuvar sonuçları ve oksidatif stres parametreleri değerlerinin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleriyle incelendi. Yaş, boy, kilo, VKİ ve biyokimya sonuçları ortalama ± standart sapma (ort±ss) ve ortanca (min-maks) ile cinsiyet gibi kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edildi. Oksidatif stres parametrelerinin sonuçları için ort±ss ve kovaryantlar bakımından düzeltilmiş ortalama ± standart hata verildi.

Hasta ve kontrol grupları sürekli demografik bilgiler ile biyokimya sonuçları bakımından, değişkenin dağılımına bağlı olarak bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet, öğrenim durumu vb. kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. İkiden fazla kategorisi olan değişkenler için anlamlı bir fark elde edildiğinde sütun yüzdeleri oran testi ile karşılaştırıldı.

PON enzimi HDL bağımlı bir enzim olduğundandan, oksidatif stres parametrelerinden PON ve ARE ölçümleri üzerine HDL düzeyinin etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hasta ve kontrol grubu bu parametreler açısından karşılaştırılırken PON ve ARE için HDL bakımından düzeltme yapılıp, tek yönlü ANCOVA analizi uygulandı.

Hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin değerleri ile toplam hastalık süresi ve uygulanan özbildirim ölçeklerinin puanları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (163) programı, grafik çizimi için Microsoft Office Excel 2013 kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya bedensel belirti bozukluğu olan 41 hasta ile 47 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi.

Kontrol grubu ve hasta grubunun ortanca yaş değeri sırasıyla 32 yıl (min-maks:20-57) ve 37 yıl (min-maks:22-57) idi (Tablo 4.1). Kontrol grubunun %72.3'ü (n=34), hasta grubunun %58.5'i (n=24) kadındı. Grupların ortanca vücut kitle indeksi (VKİ) değeri 25.34 kg/m^2 (min-maks:17.96-33.59) ve 25.35 kg/m^2 (min-maks:18.93-37.95)'dir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Medeni durum, çocuk sayısı, yaşadığı kişiler, öğrenin durumu, meslek ve gelir düzeyi bakımından grupların benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı

	Kontrol Grubu (n=47)	Hasta Grubu (n=41)	Test İstatistiği	p
Yaş [ort±ss]	35.43±9.87	37.88±9.30	Z=1.486	0.137
Ortanca (min-maks)	32 (20-57)	37 (22-57)		
Cinsiyet [n (%)]			χ^2=1.293	0.255
Kadın	34 (72.3)	24 (58.5)		
Erkek	13 (27.7)	17 (41.5)		
Boy [cm, ort±ss]	166.23±9.08	167.20±10.17	t=0.468	0.641
Ortanca (min-maks)	165 (150-186)	167 (150-188)		
Kilo [kg, ort±ss]	68.57±12.46	72.71±14.73	Z=0.905	0.366
Ortanca (min-maks)	70 (46-102)	71 (47-110)		
VKİ [kg/m^2, ort±ss]	25.11±3.59	25.89±3.96	Z=0.749	0.454
Ortanca (min-maks)	25.34 (17.96-33.59)	25.35 (18.93-37.95)		
Öğrenim Durumu [n (%)]			χ^2=14.657	0.006
Okuryazar	0 (0.0)	2 (4.9)		
İlkokul	4 (8.5)	15 (36.6)		
Ortaokul	7 (14.9)	4 (9.8)		
Lise	22 (46.8)	9 (22.0)		
Üniversite	14 (29.8)	11 (26.8)		
Medeni Durum [n (%)]			χ^2=0.497	0.780
Bekar	17 (36.2)	13 (31.7)		
Evli	28 (59.6)	25 (61.0)		
Dul/Boşanmış/Diğer	2 (4.3)	3 (7.3)		
Çocuk Sayısı			Z=1.872	0.061
Ortanca (min-maks)	0 (0-4)	1 (0-6)		
Yaşadığı Kişiler [n (%)]			χ^2=1.293	0.936
Yalnız	10 (21.3)	9 (22.0)		
Eşi ve çocukları ile	17 (36.2)	15 (36.6)		
Yalnız eşi ile	10 (21.3)	10 (24.4)		
Yalnız çocukları ile	1 (2.1)	2 (4.9)		
Ebeveynleri ile	5 (10.6)	3 (7.3)		
Diğer	4 (8.5)	2 (4.9)		
Yaşadığı Yer [n (%)]			–	–
Köy	2 (4.3)	0 (0.0)		
İlçe	4 (8.5)	3 (7.3)		
Şehir/Kent	41 (87.2)	38 (92.7)		
Mesleği [n (%)]			χ^2=5.790	0.447
Öğrenci	2 (4.3)	1 (2.4)		
Memur	14 (29.8)	6 (14.6)		
İşçi	9 (19.1)	11(26.8)		
Çalışmıyor	15 (31.9)	14 (34.2)		
Diğer	7 (14.9)	9 (22.0)		
Gelir Düzeyi [n (%)]			χ^2=4.066	0.254
<1000 TL	9 (19.1)	4 (9.8)		
1000-1999 TL	15 (31.9)	21 (51.2)		
2000-4000 TL	17 (36.2)	13 (31.7)		
>4000 TL	6 (12.8)	3 (7.3)		

Kontrol grubunun %10.6'sının (n=5), hasta grubunun %41.5'inin (n=17) özgeçmişlerinde fiziksel hastalık öyküsü vardı (Tablo 4.2). Özgeçmişte fiziksel hastalık öyküsü bulunma oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.002). Kontrol grubunun özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü bulunmazken, hasta grubunun %48.8'inin (n=20) özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü olduğu belirlendi ve bu bağlamda iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001).

Hasta grubunda 41 bireyin 26'sında (%63.4) çocukluk döneminde cinsel travma, ebeveynlerde ciddi bir hastalık ya da ebeveyn kaybı ve bu nedenle erken yaşta çalışmaya başlama, ebevynlerin alkol/madde kötüye kullanımı, aile içi şiddet gibi travmatik olaylar olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde çocukluk çağı travma öyküsü yoktu.

Kontrol grubundaki 8 (%17.0), hasta grubundaki 9 bireyin (%22.0) soygeçmişinde psikiyatrik hastalık olduğu tespit edildi. İki grubun soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öykü bulunması bakımından benzer olduğu belirlendi (p=0.754). Kontrol grubundaki 17 birey (%36.2) ile 34 hastanın (%82.9) soygeçmişinde diğer tıbbi hastalık öyküsü mevcuttu. Bu anlamda iki grup arasında soygeçmişte diğer tıbbi hastalık öyküsü bakımından istatiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.001).

Tablo 4.2. Grupların öz ve soygeçmiş özelliklerinin dağılımları

	Kontrol Grubu (n=47) n (%)	Hasta Grubu (n=41) n (%)	Test İstatistiği (χ^2)	p
Özgeçmiş Fiziksel Hastalık Öyküsü			9.514	**0.002**
Yok	42 (89.4)	24 (58.5)		
Var	5 (10.6)	17 (41.5)		
Özgeçmiş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü			26.957	**<0.001**
Yok	47 (100.0)	21 (51.2)		
Var	0 (0.0)	20 (48.8)		
Özgeçmiş Psikotrop İlaç Kullanım Öyküsü			26.957	**<0.001**
Yok	47 (100.0)	21 (51.2)		
Var	0 (0.0)	20 (48.8)		
Çocukluk Çağı Travma Öyküsü			15.238	**<0.001**
Yok	47 (100)	15 (36.6)		
Var	0 (0.0)	26 (63.4)		
Soygeçmiş Psikiyatrik Hastalık Varlığı			0.098	0.754
Yok	39 (83.0)	32 (78.0)		
Var	8 (17.0)	9 (22.0)		
Soygeçmiş Diğer Tıbbi Hastalık Varlığı			17.774	**<0.001**
Yok	30 (63.8)	7 (17.1)		
Var	17 (36.2)	34 (82.9)		

Hasta grubunun toplam hastalık süresi ortancası 36 aydı (min-maks:9-240) (Tablo 4.3). Hastaların %56.1'inde (n=23) hastalık başlangıcında yakın kaybı, hastalık öyküsü, iş kaybı gibi stresli yaşam olayı öyküsü olduğu, %56.1'inde (n=23) yakın zamanda stresli yaşam olayı öyküsü deneyimlediği tespit edildi. Hasta grubunun %68.3'ünde (n=28) endoskopi, kolonoskopi, biyopsi, anjiografi gibi girişimsel müdahale öyküsü vardı.

Hastaların PHQ-15 ölçeği ortanca puanı 14 (min-maks:5-28) idi. Buna göre hastaların 13'ü (%14.8) hafif, 10'u (%14.8) orta, 18'i (%20.5) şiddetli kategoride yer almaktaydı.

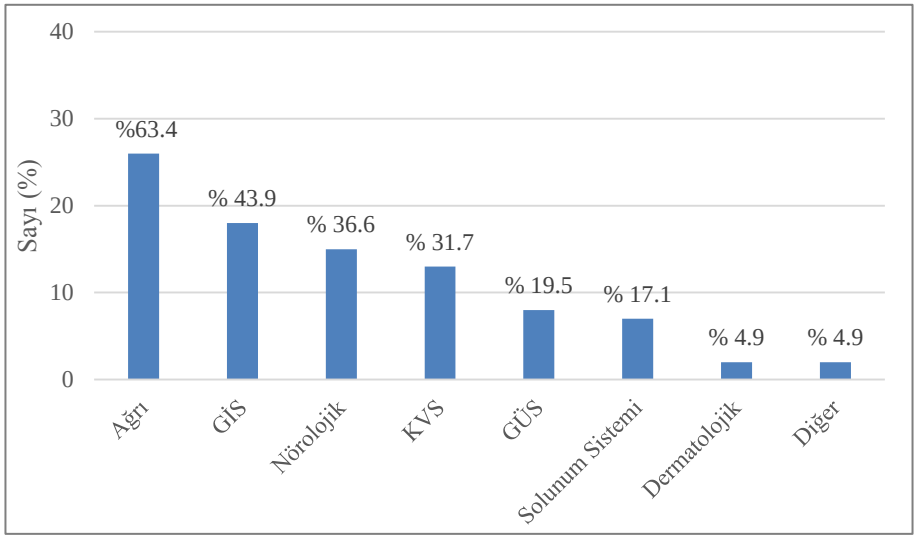
Hastaların SSAS ölçeği ortanca puanı 28 (min-maks:17-48) idi.

Beck-D ölçeği puanı ortancası 13 (min-maks:6-20), Beck-A ölçeği puanı ortancası 14 (min-maks:6-24) olarak saptandı.

Tablo 4.3. Hasta grubunun klinik özelliklerin dağılımı

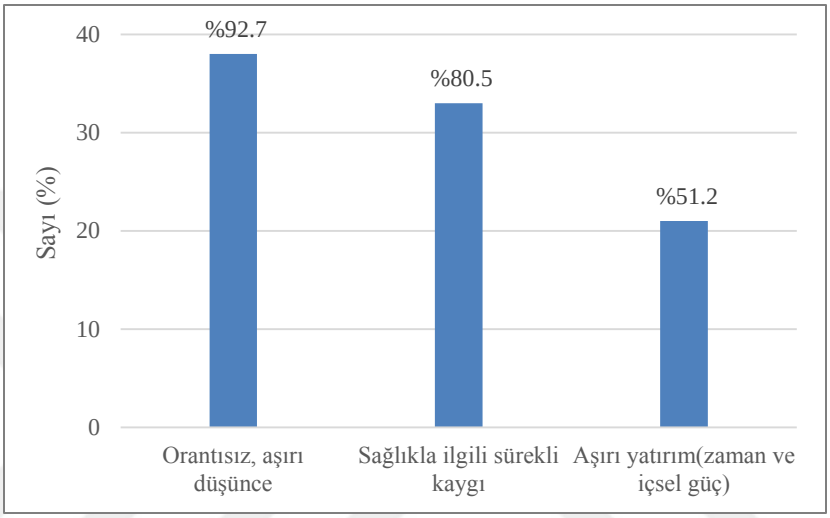
	Ortanca (min-maks) n (%)
Hastalık süresi (ay)	36 (9-240)
Hastalık başlangıcında stresli yaşam olayı öyküsü varlığı	23 (56.1)
Yakın zamanda stresli yaşam olayı öyküsü varlığı	23 (56.1)
Girişimsel Müdahale ya da Tetkik Öyküsü	28 (68.3)
PHQ.15 Puanı	14 (5-28)
Hafif	13 (14.8)
Orta	10 (11.4)
Şiddetli	18 (20.5)
SSAS Puanı	28 (17-48)
Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) Puanı	13 (6-20)
Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) Puanı	14 (6-24)

Bedensel yakınma olarak hastaların %63.4'ünde (n=26) ağrı, %43.9'unda (n=18) gastrointestinal sistem (GİS) ve %36,6'sında (n=15) nörolojik belirtiler mevcuttu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastalarda bedensel yakınmaların dağılımı

Hastaların bedensel belirtilerle uğraşlarındaki dağılıma bakıldığında, %92.7'sinde (n=39) sağlığı ile ilgili orantısız, aşırı düşünce, %80.5'inde (n=33) sağlıkla ilgili sürekli kaygı, %51.2'sinde (n=21) sağlığı ile ilgili aşırı yatırım, zamansal ve içsel güç harcama tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların bedensel belirtilerle ilgili uğraş durumlarının dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları incelendi. Üre ortancası kontrol grubunda 21.80 mg/dL (min-maks: 12.10-49.40) iken, hasta grubunda 32.00 mg/dL (13.00-56.00) olarak tespit edildi. Hasta grubunun serum üre değerlerinin daha yüksek görülmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen referans aralığında kaldığı görüldü ($p<0.001$). Kreatinin ortancası kontrol grubunda 0.69 mg/dL (min-maks: 0.46-1.02) ve hasta grubunda 0.71 mg/dL (min-maks: 0.47-4.90) olarak hesaplandı. Gruplar arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.368$) (Tablo 4.4).

Total protein, albümin, aspartat amino transferans (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trigliserid, kolesterol, LDL kolesterol, TSH, ferritin, B12 vitamini, beyaz küre (WBC), hemoglobin (HGB) ve platelet (PLT) değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda hasta grubuna göre HDL kolesterol düzeyi daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının serum biyokimya bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	**Hasta Grubu**	**Test İstatistiği (Z)**	**p**
	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)		
Üre [mg/dL]	22.76±6.99	31.32±12.03	4.199	**<0.001**
	21.80 (12.10-49.40)	32.00 (13.00-86.00)		
Kreatinin [mg/dL]	0.70±0.12	0.84±0.68	0.900	0.368
	0.69 (0.46-1.02)	0.71 (0.47-4.90)		
Total Protein [g/dL]	7.09±0.57	7.29±0.61	1.644	0.100
	7.16 (5.84-8.12)	7.38 (5.22-8.30)		
Albümin [g/dL]	4.41±0.40	4.32±0.55	0.331	0.741
	4.49 (3.23-5.01)	4.41 (2.99-5.17)		
ALT [U/L]	14.00±8.05	19.63±8.90	3.558	**<0.001**
	12 (4-57)	18 (9-41)		
AST [U/L]	17.62±4.85	19.59±6.82	1.440	0.150
	16 (10-31)	18 (7-42)		
Kolesterol [mg/dL]	184.40±27.84	186.73±42.63	0.238	0.812
	179 (128-254)	180 (134-287)		
Trigliserid [mg/dL]	104.03±54.71	115.44±48.75	1.435	0.151
	91 (38-253)	103 (48-254)		
LDL [mg/dL]	106.01±26.61	113.58±34.62	1.280	0.201
	99.4 (45.7-196.3)	116.2 (51.9-206)		
HDL [mg/dL]	60.31±15.75	48.98±13.25	3.321	**0.001**
	57.6 (37-102.9)	46.9 (30-80.8)		
TSH [uIU/mL]	1.92±0.81	1.81±0.98	0.837	0.403
	1.67 (0.48-4.20)	1.64 (0.46-6.3)		
Ferritin [ng/mL]	47.65±46.8	52.62±32.16	0.117	0.907
	32.4 (4.6-193.9)	44.15 (8.6-152)		
B12 Vitamini [pg/mL]	320.88±113.92	335.31±114.92	0.937	0.349
	304.1 (178.1-751.4)	339 (154-636.4)		
WBC [K/uL]	6.72±1.69	8.04±2.31	1.806	0.06
	6.63 (4.04-12.21)	7.4 (4.6-15.4)		
HGB [g/dL]	13.65±1.79	14.22±1.98	1.205	0.270
	13.7 (5.41-17.6)	14.6 (4.59-16.7)		
PLT [K/uL]	289.83±58.01	277.32±60.26	1.083	0.279
	278 (164-393)	277 (183-500)		

Gruplarda oksidatif stres parametrelerinin ölçümleri, kovaryantlar bakımından düzeltilerek karşılaştırıldı. Hasta grubunun serum native tiyol ortalaması 401.40±119.41 umol/L iken, kontrol grubunun 497.73±61.24 umol/L idi. Hasta grubunun native tiyol düzeyinin daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$, Tablo 4.5). Serum disülfit ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 23.94±6.55 umol/L ve 16.51±10.77 umol/L olarak ölçüldü. Hasta grubunun disülfit düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer şekilde hasta grubunun TOS, OSİ, Disülfit/Native Tiyol

(SS/SH), Disülfit/Total Tiyol (SS /SH+SS) seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksekti (p<0.001).

Native tiyol/ Total Tiyol (SH/SH+SS) düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0.001).

Toplam tiyol, TAS, PON ve ARE bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının oksidatif stres ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ort±SS Dzl. Ort±SH*	**Hasta Grubu** Ort±SS Dzl. Ort±SH	**Test İstatistiği (F)**	**p**
TAS [mmol TEqv/L]	1.06±0.23	1.05±0.23	1.605	0.209
TOS [μmol H202 Eqv/L]	7.16±2.81	10.14±3.11	16.404	**<0.001**
OSI (AU)	68.99±28.05	99.87±34.91	17.093	**<0.001**
PON[1] [kU/L]	193.52±121.82 198.43±18.39	182.78±115.23 177.15±19.82	0.564	0.455
ARE[1] [kU/L]	358.33±157.55 353.25±24.59	315.22±159.44 321.05±26.51	0.721	0.398
Native Tiyol [umol/L]	497.73±61.24	401.40±119.41	14.081	**<0.001**
Disülfit [umol/L]	16.51±10.77	23.94±6.55	14.279	**<0.001**
Total Tiyol [umol/L]	524.82±69.08	465.97±106.75	2.941	0.090
Disülfit/Native tiyol (%)	3.4±2.4	6.6±03.2	20.484	**<0.001**
Disülfit/Total tiyol (%)	3.2±2.2	5.4±1.9	17.132	**<0.001**
Native tiyol/Total tiyol (%)	95.4±10.8	86.2±14.9	13.162	**<0.001**

* Düzeltilmiş Ortalama ± Standart Hata.
[1] HDL bakımından düzeltilmiş ortalamalar verilmiştir.

Hastaların oksidatif stres parametrelerinin ölçümleri ile toplam hastalık süresi ve ölçek puanları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, ikililer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta grubunda oksidatif stres ölçümleri ile hastalığa ilişkin bazı değerler arasındaki ilişkiler

	Native Tiyol	Disulfit	Toplam Tiyol	TAS	TOS	PON	ARES	OSI	D/N	D/T	N/T
Hastalık Süresi											
Spearman rho	0.139	-0.236	0.198	0.047	0.071	0.372	0.090	0.030	-0.168	-0.230	-0.038
p	0.387	0.137	0.214	0.768	0.659	0.117	0.578	0.854	0.294	0.149	0.815
PHQ15											
Spearman rho	0.180	-0.134	0.102	-0.210	-0.185	-0.015	-0.083	-0.155	-0.182	-0.167	0.218
p	0.259	0.403	0.524	0.188	0.246	0.924	0.605	0.333	0.255	0.297	0.172
SSAS											
Spearman rho	0.083	-0.044	0.120	-0.057	0.050	0.151	-0.148	0.057	-0.072	-0.116	-0.030
p	0.604	0.787	0.456	0.723	0.756	0.345	0.357	0.721	0.656	0.470	0.851
BDÖ											
Spearman rho	-0.065	0.056	0.072	-0.215	-0.081	-0.018	-0.167	0.004	0.113	0.023	-0.045
p	0.684	0.726	0.653	0.178	0.613	0.909	0.297	0.982	0.481	0.888	0.780
BAÖ											
Spearman rho	-0.048	0.022	-0.177	0.096	0.008	0.040	-0.018	-0.078	0.141	0.154	0.220
p	0.765	0.893	0.269	0.552	0.958	0.804	0.912	0.626	0.380	0.335	0.166

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, bedensel belirti bozukluklu bireylerde oksidatif dengenin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında oksidanlar lehine bozulduğunu bulduk. TOS, OSİ, disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/total tiyol parametreleri bedensel belirti bozukluklu bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti.

Bedensel belirti bozukluğu sınıflaması çok yeni olmakla birlikte, araştırdığımız kadarıyla bu bozukluk tanı kriterleri ile belirlenen hastalarda yapılmış böyle bir çalışma yoktur. Şimdiye kadar somatoform bozuklukların tanı kriterleri ile yapılan az sayıda çalışma, somatoform bozuklukların etiyolojisinde inflamatuar süreçlerin önemine vurgu yapmaktadır. Ancak ister somatoform bozukluklar ister bedensel belirti bozukluğu tanıları ile olsun, bildiğimiz kadarıyla çalışmamız TAS, TOS, PON, ARE, tiyol/disülfit dengesi parametrelerinin araştırıldığı Büyükaslan ve arkadaşlarının (2016) konversiyon bozukluğunda yapmış olduğu çalışmadan sonraki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın öne çıkan bulgusu bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda TOS ve OSİ değerlerinin kontrollere göre çok anlamlı derecede ($p<0.01$) yüksek olmasıdır. Büyükaslan ve ark., konversiyon bozukluğu olan hastalarla yaptığı bir çalışmada TOS ve OSİ değerlerini kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (164). Bir gözden geçirme çalışmasında, pek çok farklı psikiyatrik bozuklukta oksidatif stres faktörlerinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (165). Bir çalışmada, somatik belirtilerle giden depresif bozukluklu hastalarda oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğu gösterilmiştir (77). Bu çalışmada oksidatif stres faktörlerinin artmış olmasının depresyona mı yoksa depresif sendrom içinde yer alan somatik belirtilere mi neden olduğu bildirilmemiştir.

Somatoform bozukluğu olan bireylerle yapılan pek çok farklı çalışmada, proinflamatuar süreçlerde artış olduğu ve inflamasyonun oksidatif ve nitrozatif stres oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (51, 52, 53). Hastalarda IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, TNF-alfa gibi proinflamatuar sitokinlerde, hücre ilişkili immunitede ve monositik aktivasyonda artış gösterilmiştir (135, 166). Bu sitokinlerden IL-1, IL-6, TNF-alfa'nın ağrı duyarlılığında artış, otonomik belirtiler ve yorgunluk gibi psikosomatik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (167).

İnflamasyon nedeniyle oksidan yükte artış, antioksidan moleküllerde azalma ve dolayısıyla DNA ve protein gibi pek çok molekülde oksidatif hasara sebep olmaktadır (87). Hasarlı moleküller, otoimmunitenin yeni hedef epitoplarını oluşturmaktadır. Nörotransmitterler arasında serotonin de bu otoimmunitenin hedefleri arasındadır (88). Serotoninerjik sistemin ağrılı uyarana yanıtı inhibe ettiği, serotonin seviyelerinde olan azalmanın ise ağrı eşiğini düşürdüğü bilinmektedir (90). Bir çalışmada, somatizasyon bozukluğu, depresif bozukluk ile komorbid somatizasyon ve depresif bozukluk hastaları karşılaştırılmış, en düşük serotonin seviyesine sahip grubun somatizasyon bozukluklu hastalar olduğu sonucuna ulaşılmıştır (91). Oksidatif ve nitrozatif stres, serotonerjik nöron hasarına yol açabileceği gibi, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzim aktivitesini arttırarak, triptofandan serotonin üretimini de azaltabilmektedir (89). Ek olarak, triptofan seviyelerinde azalmanın farklı hasta gruplarında psikolojik stres, yorgunluk, ağrı duyusunda artış, otonomik belirtilere sebep olduğu gösterilmiştir (93, 94). Bunun yanı sıra triptofanın IDO enzimi ile yıkılması sonucu ortaya çıkan triptofan metabolitleri (tryptophan catabolites- TRYCATs), barsak motilitesi ile derin ağrı ve viseral ağrı duyusunu arttırmakta olup, somatizasyon bozukluğunun klinik belirtilerini şiddetlendirmektedir (17, 95, 96). Bizim çalışmamızda da bedensel belirti bozukluklarda TOS değerlerinin yüksek bulunması bu proinflamatuar süreçlerle ilişkilendirilebilir.

Proinflamatuar sitokinlerin, bedensel belirtilerden özellikle ağrıya yönelik olumsuz bilişsel ve duygusal yanıt oluşmasına neden olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (80). Bizim çalışmamızda ise TOS değerleri ile bedensel duyumları abartma ölçeği (SSAS) puanları arasında anlamlı ilişki yoktu.

Ayrıca uzun süreli stresli yaşam olaylarına maruz kalan kişilerde, proinflamatuar sitokinlerin arttığı ve bu durumun anterior singulat kortekstеki aktivite artışı ile ilişki olduğu gösterilmiş; bu ilişkinin önemsiz fiziksel uyaranlara ya da bedensel duyumlara karşı duyarlılıkta artışa sebep olabileceği ileri sürülmüştür (81). Bu açıdan baktığımızda, bizim çalışmamızda bedensel belirti bozukluklu hastalarda kontrol grubuna göre daha sık çocukluk çağı travmatik yaşantı ve hastalık başlangıcında olumsuz yaşam olayları öyküsü olması, hasta grubunda TOS düzeylerindeki artışla ilişkili olabilir.

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada konversiyon bozukluğu olan hastalarda TAS değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (164). Bizim çalışmamızda bedensel belirti bozuklulularda TAS değerleri kontrollerden farklı değildi. Bazı çalışmalarda somatizasyon bozukluğu hastalarında TAS değerlerini yordayacak parametreler üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. Bir çalışmada antiinflamatuar IL-1RA düzeylerinde artış saptanmış, ancak bu artışın antiinflamatuar bir süreçten çok, inflamatuar monositik aktivasyonla ilişkili olabileceğine işaret edilmiştir (82). Depresyon ve somatizasyon bozukluğu olan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda depresyonda antiinflamatuar sitokinlerden Clara hücre proteininde (CC-16) azalma saptanırken, somatizasyon bozukluğunda CC-16 seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır (82). Bizim çalışmamızda TAS değerlerinde farklılık olmaması, antiinflamatuar ürünlerde artış olmadığını gösteren bu çalışmayı destekler.

Bipolar bozukluklu bireylerde yapılan bir çalışmada ise antioksidan moleküllerin, oksidan seviyenin artışını telafi edebilmek için 'rebound artış' gösterebileceğine işaret etmiştir (168). Bu açıdan bakıldığında bulduğumuz TAS değerleri telafi edilmiş bir sonuç olarak yordanabilir. Ancak, genel oksidatif stres dengesini gösteren OSİ (TOS/TAS oranı) değerinde artış olması, bu reaktif yükselmenin oksidatif stresi dengelemek için yetersiz olduğunu ve oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, çalışmamızda lipid peroksidasyonunu inhibe eden PON ve ARE antioksidan enzimlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmaması, bedensel belirti bozukluğundaki oksidatif stres durumunun antioksidan sistemde olan bozulmadan ziyade, oksidan moleküllerde artışa bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Biz ayrıca bu çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre native tiyol değerlerinde azalma, disülfit değerlerinde artış tespit ettik. Çalışmamızda hasta grubunda kontrollere göre disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol oranının yükselmiş, native tiyol/total tiyol oranının ise düşmüş, sonuç olarak tiyol/disülfit dengesinin redükte tarafa doğru yer değiştirmişti. Tiyoller, sülfidril (-SH) grubu içeren önemli antioksidan moleküller olup, oksidan moleküllerle reaksiyona girerek yapılarındaki -SH gruplarından elektron kaybederler. Böylece ROS'un neden olduğu oksidatif hasarları önlerken, bu reaksiyonlar sonucu disülfitlere (-S-S) dönüşürler (145). En çok tiyol grubu içeren intraselüler moleküllerden biri glutatyon olup, beyindeki

önemli antioksidan savunma sistemlerinden birinin parçasıdır (169). Psikolojik ve biyolojik stresin özellikle beyinde, süperoksit anyon radikali [O2], hidroksil radikal [HO] ve H2O2 gibi ROS üretimiyle sonuçlandığı rapor edilmiştir (165). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda psikolojik stresin ayrıca glutatyonda azalmaya sebep olduğuna işaret edilmiştir (170). Depresyonda ve kronik yorgunluk sendromu gibi somatizasyon belirtilerinin sıkça görüldüğü hastalarda glutatyon, çinko, koenzim Q10 gibi antioksidan moleküllerde azalma olduğu gösterilmiştir (84, 184). Çeşitli çalışmalarda depresyon, şizofreni (172), madde bağımlılığı (173), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (174), Alzheimer hastalığı (175), Parkinson hastalığı (176), epilepsi (177) gibi pek çok farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta tiyol/disülfit dengesinin bizim çalışmamıza benzer şekilde disülfit lehine bozulduğu bildirilmiştir. Etiyolojik ve klinik özellikler açısından kısmi farklılıklar olmasına rağmen, bu hastalıklardaki tiyol/disülfit dengesindeki bozulmaya dair örtüşen bulguların olması, hastalıkların etiyolojilerinde ya da klinik seyrinde yer alan psikolojik ve biyolojik stresin ortak bir sonucu olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda çocukluk döneminde cinsel travma, ebeveynlerde ciddi bir hastalık ya da ebeveyn kaybı, ebevynlerin alkol kötüye kullanımı, aile içi şiddet gibi travmatik yaşantı öyküsü mevcuttu. Bu sonuçları destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Çocukluk çağı ihmal, fiziksel ya da cinsel istismar öyküsü, ebevynlerde alkol ve madde kötüye kullanım öyküsü, ebevyn kaybı dahil olmak üzere çocukluk dönemine ilişkin travmatik yaşantılar kronik ve şiddetli bedensel belirtilerle ilişkilendirilmiştir (179, 180). Bir çalışmada somatizasyon bozukluğu olan kadınların %55'inde, duygdurum bozukluğu olan kadınların ise %16'sında cinsel istismar öyküsü olduğu belirtilmiştir (180). Bir başka çalışmada, somatizasyon bozukluğu olan hastaların diğer psikiyatrik ve tıbbi hastalıkları olan hastalardan daha sık ve daha ciddi çocukluk dönemi travması olduğu vurgulanmıştır (181).

Çalışmamızda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bakımından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Somatoform bozuklukları olan bireylerin birinci derece akrabalarında da somatoform bozukluk görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (182). Ayrıca babada antisosyal kişilik bozukluğu ya da alkol kullanım bozukluğu öyküsünün çocuklarda somatizasyon bozukluğu açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (183). Somatoform

bozuklukları tanı kümesinden herhangi bir tanıya sahip bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %11.4'ünde annede, %6.7'sinde babada, %4.5'inde kardeşlerinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu bildirilmiştir (185). Bulgularımızla diğer çalışma sonuçlarının örtüşmemesi, örneklem grubumuzun ve diğer çalışmalardaki Batı örneklerinin tıbbi olarak açıklanamayan belirtili hastaların ve bedensel belirti bozukluk ve ilişkili bozuklukların toplumdaki tanınabilirliği, tanımlanabilirliği ve kültürel örgütlenme ile ilgili farklılıklarından kaynaklandığı söylenebilir.

Hasta grubunun aile öyküsünde kontrol grubuna göre daha çok fiziksel hastalık öyküsü saptadık. Bu durum etiyolojideki öğrenme modeline göre açıklanabilir. Çocukluk döneminde fiziksel hastalığı olan ebevynleri nedeniyle hastalık davranışına uzun süre maruz kalan kişilerde somatizasyon daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde somatoform bozukluğu olan bireylerin aile hikayelerinde daha fazla fiziksel hastalık öyküsü bulunduğu gösterilmiştir (168, 171).

Bedensel belirti bozukluklu bireylerin çoğunluğunda hastalık başlangıcında yakın kaybı, hastalık öyküsü, iş kaybı gibi stresli yaşam olayları mevcuttu. Pek çok çalışmada stresli yaşam olayları ile bedenselleştirme ilişkilendirilmiştir. Somatizasyon bozukluğu olan bireylerin sadece tıbbi bir hastalığı olan bireyler ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; bu bireylerin %75'inde hastalık başlangıcından 38 hafta önceye kadarki dönemde en az bir stresli yaşam olayı ya da zorlanma yaşadığı bildirilmiştir (185). Diğer bir çalışmada fonksiyonel bedensel belirtileri olan hastalar için erişkinlik döneminde deneyimlenen stresli yaşam olaylarının strese-duyarlı kişilik özellikleri ve sosyoekonomik statüden bağımsız olarak bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (186).

Çalışmamızdaki hasta grubunda en sık görülen bedensel yakınmalar, sırasıyla ağrı, gastrointestinal sistem yakınmaları ve nörolojik yakınmalardı. Birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalar arasında en sık görülen ve nedeni açıklanamayan yakınmaların ağrı, yorgunluk, başağrısı, dispne ve baş dönmesi olduğu bildirilmiştir (187). Benzer şekilde başka bir çalışmada, sağlık kuruluşlarına başvuran ve tıbbi olarak açıklanamayan bedensel belirtilerin en sık ağrı ile karakterize olan bedensel belirtiler olduğu; bunu bulantı, kusma, yutma güçlüğü gibi

gastrointestinal yakınmalar; kol ve bacaklarda güçsüzlük, amnezi gibi nörolojik belirtiler; nefes darlığı ve menstrüel dönem yakınmaların izlediği bildirilmiştir (38).

Çalışmamızın örneklemindeki hastaların ortalama hastalık sürelerinin uzun olması, hastaların psikiyatri başvurularının genellikle geç olması ya da başvurdukları diğer hekimler tarafından bedensel belirti bozukluğu tanısının atlandığı fikrini desteklemektedir. Tanı konusundaki gecikme, tanı konulmamış bir ciddi hastalığın olması ihtimali, bireyde korku ve endişeyi artırabileceği gibi, sık hekim başvuruları nedeniyle ülkedeki sınırlı sağlık kaynakları için önemli bir yük oluşturabilir. Bu durumun bir başka sebebi ise hastalığın mevcut psikiyatrik tedavilere yeterli yanıt vermemesi ve kronik bir seyir göstermesi olabilir. Bu alanda yeterli sayıda uzun dönem izlem çalışmaları olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda hastaların yarısına yakınında hastalığın kronik seyir izleyebileceği belirtilmektedir (3).

Çalışmamızda yer alan bedensel belirti bozukluklu bireylerin büyük bir kısmında (%68.3) girişimsel müdahale öyküsü mevcuttu. Bedensel belirti bozukluğu olan hastaların süreğen çoklu hastane başvuruları olduğu, gereksiz müdahale ve girişimsel işlemler ile ilaç uygulamalarına maruz kaldığı daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (188, 189, 190). Çalışmamızda da 28 hastaya uygulanan anjiografi, endoskopi, kolonoskopi, biyopsi gibi işlemlerde herhangi bir patoloji saptanmaması, bu işlemlerin gereksiz yapıldığına işaret etmektedir.

Çalışmamız şimdiye kadar oksidatif stres ile ilgili yapılmış olan çalışmaların bulgularını önemli ölçüde desteklemektedir. Bildiğimiz kadarıyla, bedensel belirti bozukluğunda TAS, TOS, PON, ARE, tiyol/disülfit dengesinin araştırıldığı bu ilk çalışma, bedensel belirti bozukluğu etiyolojisine, bedensel belirti bozukluğunda oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğu şeklinde bir katkı sağlamıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi çalışmanın tek merkezde ve nispeten az sayıda denekle yapılmasıdır. Diğer bir kısıtlılık araştırmamızın kesitsel bir çalışma olmasıdır. Uzunlamasına, çok merkezli ve örneklem evrenin geniş tutulduğu çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır. Ayrıca, oksidatif stres parametrelerinin sadece serum örneklerinde çalışılması, beyinin oksidatif dengesini tam olarak yansıtmakta

yetersiz kalabilir. Bunun için beyin omurilik sıvısının ya da reseptör düzeyindeki değişikliklerin oksidatif parametreler açısından araştırılması daha net sonuçlar verebilir.

6. SONUÇLAR

Bedensel belirti bozukluğu; etiyoloji, tanı ve tedavisinde bilinmeyeni çok olan bir bozukluktur. Biz bu çalışmada, bu bozukluğun etiyolojisinde, bazı ruhsal bozuklukların etiyopatogenezinde de bahsedilen, oksidatif stres faktörlerinin nasıl rol alabileceğine dair bir hipotez geliştirmeye çalıştık. Bu amaçla bedensel belirti bozukluklu bireylerin TAS, TOS, OSİ, PON, ARE, disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/total tiyol değerlerini ölçerek sağlıklı bireylerinkiyle karşılaştırdık. Bedensel belirti bozukluklu bireylerde TOS, OSİ, disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/total tiyol değerleri daha yüksek olduğunu; PON, ARE ve TAS parametrelerinde farklılık olmadığı sonucuna ulaştık.

Bu veriler bize bedensel belirti bozukluğunda oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğu göstermektedir. Bu sonuç, yeni ve geniş örneklem gruplarında gerçekleştirilecek çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç duyar.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Press Inc; 2013.
2. Rief W, Martin A. How to use the new DSM-5 somatic symptom disorder diag¬nosis in research and practice: a critical evaluation and a proposal for modifications. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:339–67.
3. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Eleventh e. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
4. Wang X, Michaelis E. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. Front Aging Neurosci. 2010;2:12.
5. Ferreira M, de Vasconcelos A, da Costa Vilhena T, da Silva T, da Silva Barbosa, A Gomes A, Dolabela M, et al. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Should We Keep Trying Antioxidant Therapies? Cell Mol Neurobiol. 2015;35:595–614.
6. Poulsen H, Specht E, Broedbaek K, Al. E. RNA modifications by oxidation: a novel disease mechanism? Free Radic Biol Med. 2012;52(8):1353–61.
7. Salim S, Asghar M, Chugh G, Taneja M, Xia Z, Saha K. Oxidative stress: a potential recipe for anxiety, hypertension and insulin resistance. Brain Res. 2010;1359:178–85.
8. Vollert C, Zagaar M, Hovatta I, Taneja M, Vu A, Dao A, et al. Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: potential role of oxidative stres mechanisms. Behav Brain Res. 2011;224(2):233–40.
9. Gawryluk J, Wang J, Andreazza A, Al. E. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(1):123–30.
10. Lee S, Lee S, Han C, Patkar A, Masand P, Pae C. Oxidative/nitrosative stres and antidepressants: Targets for novel antidepressants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;46:224–35.
11. Pandya C, Howell K, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;46:214–23.
12. Wu J, Kosten T, Zhang X. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;46:200–6.
13. Savas H, Gergerlioglu H, Armutcu F, Herken H, Yilmaz H, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006;7(1):51–5.
14. Berk M, Dean O, Cotton S, Gama C, Kapczinski F, Fernandes B, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. J Affect Disord. 2011;135(1-3):389–94.

15. Do K, Cabungcal J, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. Curr Opin Neurobiol. 2009;19(2):220–30.

16. Maes M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. Curr Opin Psychiatry. 2009;22(1):75–83.

17. Anderson G, Berk M, Maes M. Biological phenotypes underpin the physio-somatic symptoms of somatization, depression, and chronic fatigue syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(2):83–97.

18. Ralph D, Charles C. Evaluation and management of medically unexplained physical symptoms. Neurologist. 2004;10:18–30.

19. Hartman T, Blankenstein N, Molenaar B, Al. E. NHG Guideline on medically unexplained symptoms (MUS). Huisarts Wet. 2013;56(5):2–18.

20. Jones M. Conversion reaction: anachronism or evolutionary form? A review of the neurologic, behavioral and psychoanalytic literature. Psychol Bull. 1980;87:427–41.

21. Guze S. The validity and significance of the clinical diagnosis of hysteria (Briquet's syndrome). Am J Psychiatry. 1975;132(2):138–41.

22. Janca A, Isaac M, Costa Silva J. World Health Organization International Study of Somatoform Disorders: Background and Rationale. Eur J Psychiat. 1995;9(2):100–10.

23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rded.). Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1980.

24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., rev.). Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1987.

25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1994.

26. Rief W, Rojas G. Stability of somatoform symptoms – Implications for classification. Psychosom Med. 2007;(69):864–9.

27. Simon G, Gureje O. Stability of somatization disorder and somatization symptoms among primary care patients. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:90–5.

28. World Health Organization. World Health Organization International Classification of Diseases, (ICD- 10). 1992;10th ed Ge.

29. Voigt K, Nagel A, Meyer B, Al. E. Towards positive diagnostic criteria: a systematic review of somatoform disorder diagnoses and suggestions for future classification. J Psychosom. 2010;68:403–414.

30. Kraemer H, Kupfer D, Clarke D, Al. E. DSM5: how reliable is reliable enough? Am J Psychiatry. 2012;169:13–5.

31. Freedman R, Lewis D, Michels R, Al. E. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. Am J Psychiatry. 2013;170:1–5.

32. Creed F, Davies I, Jackson J, Al. E. The epidemiology of multiple somatic symptoms. J Psychosom Res. 2012;72:311–7.

33. Öztürk M, Uluşahin N. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.

34. Croicu C, Chwastiak L, Katon W. Approach to the patient with multiple somatic symptoms. Med Clin North Am. 2014;98(5)(1079–1095).

35. Lowe B, Spitzer R, Williams J, Al. E. Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(3):191–199.

36. Larsen R, Ketelaar T. Personality and susceptibility to positive and negative emotional states. J Pers Soc Psychol. 1991;61:132–40.

37. Kroenke K, Spitzer R, Williams J, Al. E. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. Arch Fam Med. 1994;(3):774–779.

38. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.

39. Hallett M, J S, Carson A. The classification of conversion disorder (functional neurologic symptom disorder) in ICD and DSM. Funct Neurol Disord. 2016;139:189.

40. Starcevic V, Kellner R, Uhlenhuth E, Al. E. Panic disorder and hypochondriacal fears and beliefs. J Affect Disord. 1992;24(2):73–85.

41. Bass C, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. Lancet. 2014;383(9926):1422–32.

42. Stekel W. Peculiarities of behavior: Wandering mania, dipsomania, cleptomania. In Pyromania and allied impulsive acts. London: William and Norgate. 1925;

43. Krystal H. Desomatization and the consequences of infantile psychic trauma. Psychoanal Inq. 1997;12:126–50.

44. Schur M. Comments on the metapsychology of somatisation. Psychoanal Study Child. 1955;10:119–164.

45. Sifneos P. The prevalence of "alexithymic" characteristics in psychosomatic patients. Psychother Psychosom. 1973;22:255–62.

46. Lane R, Schwartz G. Levels of emotional awareness: A cognitive developmental theory and its application to psychopathology. Am J Psychiatry. 1987;144:133–43.

47. Schulte I, Petermann F. Familial risk factors for the development of somatoform symptoms and disorders in children and adolescents: a systematic review. Child Psychiatry Hum Dev. 2011;42(5):569–83.

48. Whitehead W, Crowell M, Heller B, Al. E. Modeling and reinforcement of the sick role during childhood predicts adult illness behavior. Psychosom Med. 1994;56:541–550.

49. Dinan T. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. Br J Psychiatry. 1994;164:365–371.

50. Maier S, Watkins L. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immuneto- brain-communication for understanding behavior, mood, and cognition. Psychol Bull. 1998;105:83–107.

51. Rief W, Hiller W, Margraf J. Cognitive aspects in hypochondriasis and the somatization syndrome. J Abnorm Psychol. 1998;107:587–95.

52. Gaab J, Rohleder N, Heitz V, Al. E. Enhanced glucocorticoid sensitivity in patients with chronic fatigue syndrome. Acta Neuropsychiatr. 2003;15:184–191.

53. Rief W, Auer C. Cortisol and somatization. Biol Psychol. 2000;53(1):13–23.

54. Rief W, Shaw R, Fichter M. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. Psychosom Med. 1998;60:198–203.

55. Heim C, Ehlert U, Hellhammer D. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stres related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25:1–35.

56. Pukhalsky A, Shmarina G, Alioshkin V, Al. E. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: Recent view on the problem of Gulf War veterans. J Neuroimmunol. 2008;196:133–138.

57. Rief W, Barsky A. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. Psychoneuroendocrinology. 2005;30:996–1002.

58. Schwartz M, Spath M, Muller-Bardorff H, Al. E. Relationship of substance-P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. Neurosci Lett. 1999;259:196–198.

59. Rief W, Pilger F, Ihle D, Al. E. Psychobiological aspects of somatoform disorders: contributions of monoaminergic transmitter systems. Neuropsychobiology. 2004;49:24–29.

60. Torgersen S. Genetics of somatoform disorders. Arch Gen Psychiatry. 1986;43(5):502–5.

61. Lembo A, Zaman M, Krueger R, Al. E. Psychiatric disorder, irritable bowel syndrome, and extra-intestinal symptoms in a population-based sample of twins. Am J Gastroenterol. 2009;104:686–694.

62. Suzuki R, Rygh L, Dickenson A. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:613–7.

63. Risch N, Herrell R, Lehner T, Al. E. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. JAMA. 2009;301:2462–71.

64. Hennings A, Zill P, Rief W. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and somatoform symptoms. J Clin Psychiatry. 2009;70:1536–

9.

65. Nielsen C, Stubhaug A, Price D, Al E. Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. Pain. 2008;136:21–29.

66. Jensen K, Lonsdorf T, Schalling M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val 158 met polymorphism. PLoS One. 2009;4(6):e6016.

67. Kerr J, Petty R, Burke B, Al. E. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. J Infect Dis. 2008;197:1171–1184.

68. Horvath T, Friedman J, Meares R. Attention in hysteria: A study of Janet's hypothesis by means of habituation and arousal methods. Am J Psychiatry. 1980;137:217–21.

69. Gordon E, Krauhi C, Kelly P, Al E. A neurophysiological study of somatisation disorder. Compr Psychiatry. 1986;27:295–301.

70. Guggenheim F. Somatoform Disorders, Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. baskı. Sadock B, Sadock V, editors. Baltimore: Williams Wilkins; 2000. 1504-1532 p.

71. Ahn J, Han D, Hong J, Al. E. Features of resting-state EEG theta coherence in somatic symptom disorder compared to major depressive disorder: a pilot study. Psychosom Med. 2017;

72. Hakala M, Karlsson H, Kurki T, Al. E. Volumes of the caudate nuclei in women with somatization disorder and healthy women. Psychiatry Res. 2004;131:71–8.

73. Atmaca M, Sirlier B, Yildirim H, Al. E. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2011;35:1699–703.

74. Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Baringo T, Al. E. SPECT scan in somatization disorder patients: an exploratory study of eleven cases. Aust NZ J Psychiatry. 2001;35:359–363.

75. de Greck M, Scheidt L, Bolter A, Al. E. Altered brain activity during emotional empathy in somatoform disorder. Hum Brain Mapp. 2012;33:2666–2685.

76. Li Q, Xiao Y, Li Y, Al. E. Altered regional brain function in the treatment- - naive patients with somatic symptom disorder : a resting- - state fMRI study. Brain Behav. 2016;6(10):1–6.

77. Dantzer R. Somatization: a psychoneuroimmunological perspective. Psychoneuroendocrinology. 2005;30:947–52.

78. Rief W, Hennings A, Riemer S, Al. E. Psychobiological differences between depression and somatization. J Psychosom Res. 2010;68(5):495–502.

79. Binshtok A, Wang H, Zimmermann K, Al. E. Nociceptors are interleukin-1 {beta} sensors. J Neurosci 2008;28 14062–73. 2008;28:14062–73.

80. Koyama T, McHaffie J, Laurienti P, Al. E. The subjective experience of pain: where expectations become reality. PNAS. 2005;102:12950–12955.

81. Harrison N, Brydon L, Walker C, Al. E. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. Biol Psychiatry. 2009;66:407–14.

82. Rief W, Pilger F, Ihle D, Al. E. Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. Psychiatry Res. 2001;105:165–74.

83. Fletcher M, Zeng X, Barnes Z, Al. E. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. J Transl Med. 2009;7:96.

84. Maes M, Twisk F, Kubera M, Al. E. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor-a, PMN-elastase, lysozyme and neopterin. J Affect Disord. 2012;136:933–939.

85. Wichers M, Koek G, Robaeys G, Al. E. Early increase in vegetative symptoms predicts IFNalpha-induced cognitive-depressive changes. Psychol Med. 2005;35:433–441.

86. Brenu E, van Driel M, Staines D, Al. E. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. J Transl Med. 2011;28:81.

87. Maes M. An intriguing and hitherto unexplained co-occurrence: depression and chronic fatigue syndrome are manifestations of shared inflammatory, oxidative and nitrosative (IO&NS) pathways. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:784–94.

88. Maes M, Ringel K, Kubera M, Al. E. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. J Affect Disord. 2012;136:386–392.

89. Hochstrasser T, Ullrich C, Sperner-Unterweger B, Al. E. Inflammatory stimuli reduce survival of serotonergic neurons and induce neuronal expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in rat dorsal raphe nucleus organotypic brain slices. Neuroscience. 2011;184:128– 138.

90. Codd E, Shank R, Schupsky J, Al. E. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274:1263–1270.

91. Maes M, Galecki P, Verkerk R, Al. E. Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32:101–111.

92. Struzik L, Duffin J, Vermani M, Al. E. Effects of tryptophan depletion on central and peripheral chemoreflexes in man. Respir Physiol Neurobiol. 2002;133:183–195.

93. Davies S, Hood S, Argyropoulos S, Al. E. Depleting serotonin enhances both

cardiovascular and psychological stress reactivity in recovered patients with anxiety disorders. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(414–418).

94. Stone T, Darlington L. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:609–20.

95. Huengsberg M, Winer J, Round R. Elevated serum kynurenine level is associated with peripheral neuropathy in HIV. Neuroscience of HIV Infection. J Neurovirol. 1998;4:353.

96. Berg D, Youdim M, Riederer P. Redox imbalance. Cell Tissue Res. 2004;318(1):201–213.

97. Valdez L, Arnaiz S, Bustamante J, Al. E. Free radical chemistry in biological systems. Biol Res. 2000;33:1–8.

98. Mariani E, Polidori M, Cherubini A, Al. E. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. J Chromatogr B. 2005;827(1):65–75.

99. Halliwell B, Gutteridge J. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press; 1996.

100. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Al. E. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39:44–84.

101. Karabulut H, Gülay M. Serbest Radikaller 2016;4(1). Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 2016;4(1):50–9.

102. Colleen S, Marks A, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası "Klinik Yaklaşım." 2nd ed. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi; 2007.

103. Erden M. Serbest radikaller. T Klin Tıp Bilim. 1992;12:201–7.

104. Wood Z, Poole L, Karplus P. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. Science (80-). 2003;300(5619):650–3.

105. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. Oxid Med Cell Longev. 2011;vol2011:9pages.

106. Tarpey M, Wink D, Grisham M. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol. 2004;286(3):431–444.

107. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;9:1–9.

108. Pham-Huy L, He H, Pham-Huyc C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89–96.

109. Weber G. The pathophysiology of reactive oxygenintermediates in the central nervous system. Med Hypothesis. 1994;43:223–30.

110. Benveniste E. Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. J Mol Med (Berl) 1997; 75:165–73. J Mol Med. 1997;75:165–173.

111. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik Bozukluğu Olan Hastalarda Serbest Radikal Metabolizması ve Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemi Elemanlarının İncelenmesi. Bull Clin Psychopharmacol. 2001;11:174–82.

112. Devasagayam T, Boloor K, Ramsarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). Indian J Biochem Biophys. 2003;40(5):300–8.

113. Ayala A, Munoz M, Argüelles S. Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxidative Med Cell Longevity,. 2014;1–31.

114. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41:1819–28.

115. Kaya A. Diyabetik Sıçanlarda Geçici Hiperglisemi Döneminde Sevofluran Ve Desfluranın Beyin Dokusu Oksidan Antioksidan Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara; 2016.

116. Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen J, Al. E. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. Clin Chem. 1997;43(7):1209–14.

117. Farber J, Kyle M, Coleman J. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. Lab Invest. 1990;62(6):670.

118. Berlett B, Stadtman E. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem. 1997;272(33):20313–6.

119. Chevion M, Berenshtein E, Stadtman E. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage. Free Radic Res. 2000;33:99–108.

120. Cochrane C. Cellular injury by oxidants. Am J Med. 1991;(Suppl 3C):23–30.

121. Bitanihirwe B, Woo T. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. Neurosci Biobehav Rev. 2011;35:878–93.

122. Cadet J, Davies K. Oxidative DNA Damage & Repair: An Introduction. Free Radic Biol Med [Internet]. 2017; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.017

123. Cooke M, Evans M, Dizdaroglu M. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. FASEB J. 2003;17:1195–214.

124. Sastre J, Pallardo F, Vina J. The role of mitchondrial oxidative stress in aging. Free Radic Biol Med. 2003;35:1–8.

125. Emecen Ö. Astımlı Hastalarda Serum Total Oksidan/Antioksidan Status veECP Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastan Klin Biyokim Laboratuvarı İstanbul. 2009;41.

126. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. Biofactors. 1997;6(4):391–7.

127. Gutteridge J. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chem Biol Interact. 1994;91(2-3):133–40.

128. Hamid A, Aiyelaagbe O, Usman L, Ameen O, Lawal A. Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. African J pure Appl Chem. 2010;4(8):142–51.

129. Mates J. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxicology. 2000;153:83–104.

130. Ceballos L, Triver J, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erytrocytes. J Clin Chem. 1992;36:66–70.

131. Mates J, Perez-Gomez C, De Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem. 1999;32(8):595–603.

132. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stres phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. Toxicol Pathol. 2002;30(6):620–50.

133. Draganov D, Teiber J, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du B. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res. 2005;46:1239–47.

134. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. Atherosclerosis. 2006;187:74–81.

135. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Al E. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1728–33.

136. Berliner J, Navab M, Fogelman A, Frank J, Demer L, Edwards P, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation. 1995;91:2488–2496.

137. Gültekin F, Delibas N, Yaşar S, Kılınç I. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. Arch Toxicol. 2001;75:88–96.

138. Diplock A. Antioxdant nutrients and disease prevention: An Overview. Am J Clin Nutr. 1991;53:1895–935.

139. Padayatty S, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. J Am Coll Nutr. 2003;22(1):18–35.

140. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. Free Radic Biol Med. 2014;72:76–90.

141. Goldstein I, Charo I. Ceruloplasmin: an acute phase reactant and antioxidant. Lymphokines. 2014;8:373–41.

142. Safaeian L, Javanmard S, Mollanoori Y, Dana N. Cytoprotective and antioxidant effects of human lactoferrin against H2O2-induced oxidative

stress in human umbilical vein endothelial cells. Adv Biomed Res. 2015;4.

143. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael L, Gardner D, Slone D, Craun M. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. Crit Care Med. 2005;33:1638–41.

144. Gaston B. Nitric oxide and thiol groups. Biochim Biophys Acta (BBA)-Bioenergetics. 1999;1411(2):323–33.

145. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem. 2014;47(18):326–32.

146. Soriani M, Pietraforte D, Minetti M. Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. Arch Biochem Biophys. 1994;312(1):180–8.

147. Reische D, Lillard D, Eitenmiller R. 15 Antioxidants. Food lipids Chem Nutr Biotechnol. 2008;409.

148. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004;37:112–9.

149. Spitzer R, Williams J, Kroenke K, Linzer M, DeGruy F, Hahn S, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: The PRIME-MD 1000 study. JAMA. 1994;272:1749–56.

150. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating somatic symptom severity. Psychosom Med. 2002;64:258–66.

151. Barsky A, Wyshak G, Klerman G. The Somatosensory Amplification Scale and its relationship to hypochondriasis. J Psychiatry Res. 1990;24:323–34.

152. Güleç H, Sayar K, Güleç M. Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliği. Düşünen Adam Psikiyatr ve Nörolojik Bilim Derg. 2007;20(1):16–24.

153. Rief W, Ihle D, Pilger F. A new approach to assess illness behaviour. J Psychosom Res. 2003;54:405–14.

154. Güleç H. Hastalık davranışını değerlendirme ölçeği'nin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği: bir ön çalışma. Düşünen Adam Psikiyatr ve Nörolojik Bilim Derg. 2012;25:140–6.

155. Beck A. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561–71.

156. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. Psikol Derg. 1988;22:118–26.

157. Beck A, Epstein N, Brown G, Ster R. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Phychol. 1988;56(6):893–7.

158. Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. J Cogn Psychother. 1998;12:163–72.

159. Derogatis L. SCL-90-R. Administration, scoring, and procedures manual. Minneap NCS. 1994;

160. Dag I. Belirti tarama listesinin (SCL-90-R) üniversite öğrencileri için güvenilirliği ve geçerliliği. Turk Psikiyatr Derg. 1991;2:5–12.

161. Eckerson H, Wyte M, La Du B. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet. 1983;35:1126–38.

162. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenylacetate. Eur J Clin Chem Clim Biochem. 1992;30:391–5.

163. IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

164. Büyükaslan H, Kandemir S, Asoğlu M, Kaya H, Gökdemir M, Karababa İ, et al. Evaluation of oxidant, antioxidant, and S100B levels in patients with conversion disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1725.

165. Salim S. Oxidative stress and psychological disorders. Curr Neuropharmacol. 2014;12(2):140–7.

166. Maes M, Twisk F, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and depression: inflammatory markers higher in ME/CFS than in depression. Psychother Psychosom. 2012;81:286–95.

167. Hsuchou H, Kastin A, Mishra P, Pan W. C-Reactive Protein Increases BBB Permeability: Implications for Obesity and Neuroinflammation. Cell Physiol Biochem. 2012;30:1109–1119.

168. Savas H, Gergerlioglu H, Armutcu F, Herken H, Yilmaz H, Kocoglu E. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006;7(1):51–5.

169. No Zhang W, Li P, Geng Q, Duan Y, Guo M, Cao Y. Simultaneous determination of glutathione, cysteine, homocysteine, and cysteinylglycine in biological fluids by ion-pairing highperformance liquid chromatography coupled with precolumn derivatization. J Agric Food Chem. 2014;62:5845–52.

170. Goncalves L, Dafre A, Carobrez S, Gasparotto O. A temporal analysis of the relationships between social stress, humoral immune response and glutathione-related antioxidant defences. Behav Brain Res. 2008;192:226–31.

171. Jacka F, Maes M, Pasco J, Williams L, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. J Affect Disord. 2012;141:79–85.

172. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz F, Neselioglu S, Erel O, Sahiner S. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2017;251:212–6.

173. Kotan V, Yilmaz F, Neselioglu S, Erel O, Okay I, Kiral S, et al. Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction. Dusunen Adam. 2017;30(2):95.

174. Avcil S, Uysal P, Avcil M, Alışık M, Biçer C. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its

relation with disease subtypes. Compr Psychiatry. 2017;73:53–60.

175. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. Acta Neuropsychiatr. 2016;28(6):315–20.

176. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of dynamic thiol–disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. Clin Neurol Neurosurg. 2017;153:50–5.

177. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O. Evaluation of Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis in Patients with Epilepsy. Epilepsi J Turkish Epilepsi Soc. 2016;22(3).

178. Salmon P, Skaife K, Rhodes J. Abuse, dissociation, and somatization in irritable bowel syndrome: towards an explanatory model. J Behav Med. 2003;26:1–18.

179. Morrison J. Childhood sexual histories of women with somatization disorder. Am J Psychiatry. 1989;146:239–241.

180. Morrison J. Childhood molestation reported by women with somatization disorder. Ann Clin Psychiatry. 1989;1(1):25–32.

181. Craig T, Boardman A, Mills K, Daly-Jones O, Drake H. The South London Somatisation Study. I: Longitudinal course and the influence of early life experiences. Br J Psychiatry. 1993;163(5):579–88.

182. Guze S, Cloninger C, Martin R, Al. E. A followup and family study of Briquet's syndrome. Br J Psychiatry. 1986;149:17–23.

183. Coryell W. A blind family history study of Briquet's syndrome: Further validation of the diagnosis. Arch Gen Psychiatry. 1980;37(11):1266–9.

184. Bass C, Murphy M. Somatoform and personality disorders: syndromal comorbidity and overlapping developmental pathways. J Psychosom Res. 1995;39(4):403–27.

185. Craig T, Drake H, Mills K, Boardman A. The South London Somatisation Study. II. Influence of stressful life events, and secondary gain. Br J Psychiatry. 1994;165(2):248–58.

186. Tak L, Kingma E, van Ockenburg S, Ormel J, Rosmalen J. Age-and sex-specific associations between adverse life events and functional bodily symptoms in the general population. J Psychosom Res. 2015;79(2):112–6.

187. Khan A, Khan A, Harezlak J, Tu W, Kroenke K. Somatic symptoms in primary care: etiology and outcome. Psychosomatics. 2003;44(6):471–8.

188. Kirmayer L, Robbins J. Three forms of somatization in primary care: prevalence, co-occurrence, and socio-demographic characteristics. J Nerv Ment Dis. 1991;179:647–655.

189. Mayou R. Medically unexplained physical symptoms. BMJ: British Medical Journal. 1991; 303(6802):534.

190. Smith R, Lein C, Collins C, Lyles J, Given B, Dwamena F, et al. Treating patients with medically unexplained symptoms. J Gen Intern Med. 2003;18:478–89.

8. EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

Dosya No:	**No:**
Adı Soyadı:	**Tarih:**
Cinsiyeti: 1□ Kadın **2**□ Erkek	**Tel:**
Doğum Yılı: 19….	**Doğum Yeri:**
Medeni Durum: 1□Bekar **2**□ Evli **3**□ Dul/Boşanmış/Diğer	**Çocuk Sayısı:**
Birlikte Yaşadığı Kişiler: **1**□Yalnız **2**□ Eşi ve çocukları **3**□Yalnız eşiyle **4**□ Yalnız çocuklarıyla **5**□ Ebevynleri **6**□ Diğer…….	
Mesleği: **1**□Öğrenci **2**□Ev hanımı **3**□ İşçi **4**□Memur **5**□ Emekli **6**□ İşsiz **7**□ Serbest……	
Gelir Düzeyi: **1**□1000TL'den az **2**□1000-2000TL **3**□2000-4000TL **4**□4000TL'den yüksek	
Öğrenim Düzeyi (En son bitirdiği okul): **1**□ Okur yazar değil **2**□Okur yazar **3**□ İlkokul **4**□ Ortaokul **5**□ Lise **6**□Üniversite (….)	
Yaşadığı Yer: 1□ Köy **2**□ İlçe **3**□ Şehir/kent	
Özgeçmiş Fiziksel Hastalık Öyküsü: 1□ yok **2**□ var……	
Özgeçmiş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: 1□ yok **2**□ var……	
Özgeçmiş Psikotrop İlaç Kullanım Öyküsü: 1□ yok **2**□ var……	
Çocukluk Çağı Travma Öyküsü: 1□ yok **2**□ var……	
Soygeçmiş Psikiyatrik Hastalık Varlığı: 1□ yok **2**□ var…….	
Soygeçmiş Diğer Tıbbi Hastalık Varlığı: 1□ yok **2**□ var…….	

Madde Kullanım Öyküsü: Sigara: Alkol: Madde: Bitkisel İlaç Kullanımı:
Vücut Ağırlığı: **Boy:** **BMI:**
Yakınmaların Başlangıç Tarihi:
Toplam Hastalık Süresi:
Hastalık başlangıcında yakınlarında ağır hastalık/kayıp öyküsü: 1□ yok **2**□ var……
Yakın zamanda yakınlarında ağır hastalık/kayıp öyküsü: 1□ yok **2**□ var……
Somatik Yakınmaları: **1**□Ağrı **2**□GİS **3**□Solunum Sist **4**□KVS **5**□GÜS **6**□Nörolojik **7**□Dermatolojik **8**□Diğer……
Girişimsel Müdahale Öyküsü (anjiografi, endoskopi, laparoskopi, cerrahi müdahale…): **1**□ yok **2**□ var……
Bedensel Belirtilerle İlgili Uğraşlar: **1**□ Orantısız, aşırı düşünce **2**□Sağlıkla ilgili sürekli kaygı **3**□Aşırı yatırım(zaman ve içsel güç)
Başlanan Tedavi:

EK-2. Hasta Sağlık Anketi-15 (PHQ-15)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki sorunların herhangi birinden ne kadar rahatsızlık duydunuz?

(0) Hiç rahatsız olmadım **(1)** Biraz rahatsız oldum **(2)** Çok rahatsız oldum

	0	**1**	**2**
1. Karın ağrısı			
2. Sırt ağrısı			
3. Kollarda, bacaklarda ve eklemlerde (diz, kalça vs.) ağrı			
4. Yorgunluk ve enerji azlığı			
5. Uykuya dalmada ve sürdürmede zorluk veya çok fazla uyuma			
6. Adet (aybaşı) sancısı veya adetlerinizle ilgili başka problemler			
7. Cinsel ilişki sırasında ağrı ya da cinsel başka problemler			
8. Baş ağrısı			
9. Göğüs ağrısı			
10. Baş dönmesi			
11. Fenalık hissi			
12. Kalbinizin hızla çarptığını hissetme			
13. Nefes darlığı			
14. Kabızlık, yumuşak dışkı ya da ishal			
15. Bulantı, şişkinlik veya hazımsızlık			

EK-3. Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (SSAS)

Aşağıdaki ifadelerin sizin için ne kadar doğru olduğunu lütfen belirtiniz.

Doğru değilse (1).....Tamamen doğru ise (5) olacak şekilde bu maddelere puan veriniz.

	1	**2**	**3**	**4**	**5**
1. Birisi öksürdüğünde, benim de öksüresim gelir					
2. Duman, sis yada hava kirliliğine tahammül edemem					
3. Sıklıkla vücudumda değişik şeyler olduğunu fark ederim					
4. Bir yerim morardığında, uzun süre öylece kalır					
5. Ani yüksek sesler beni rahatsız eder					
6. Bazen nabzımın ya da kalbimin kulağımın içinde güm güm attığını duyarım					
7. Çok sıcakta olmayı da çok soğukta olmayı da sevmem					
8. Midemdeki açlık kasılmalarını çok çabuk hissederim					
9. Ufak bir böcek ya da sinek ısırığı bile beni gerçekten rahatsız eder					
10. Ağrıya çok az tahammülüm vardır					

EK-4. Beck Depresyon Ölçeği (Beck-D)

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Bugün dahil, geçen hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçmiş olduğunuz cümlenin yanındaki kutuyu (X) ile belirleyiniz. Eğer bu grupta durumunuzu anlatan birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Seçiminizi yapmadan önce her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

	0	Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
	1	Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
	2	Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
	3	O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

	0	Gelecekten umutsuz ve karamsar değilim
	1	Gelecekten karamsarım
	2	Gelecekten hiçbir şey beklemiyorum
	3	Gelceğimden umutsuzum ve sanki hiçbirşey düzelmeyecekmiş gibi geliyor

	0	Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum
	1	Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızmışım gibi hissediyorum
	2	Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum
	3	Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum

	0	Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum
	1	Herşeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum
	2	Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor
	3	Herşeyden sıkılıyorum

	0	Kendimi herhangibir şekilde suçlu hissetmiyorum
	1	Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum
	2	Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum
	3	Kendimi her zaman suçlu hissediyorum

	0	Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor
	1	Cezalandırılabileceğimi seziyorum

	2	Cezalandırılmayı bekliyorum
	3	Cezalandırıldığımı hissediyorum

	0	Kendimden hoşnutum
	1	Kendi kendimden pek hoşnut değilim
	2	Kendime çok kızıyorum
	3	Kendimden nefret ediyorum

	0	Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum
	1	Zayıf yanlarım veya hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm
	2	Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum
	3	Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum

	0	Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok
	1	Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor fakat yapmıyorum
	2	Kendimi öldürmek isterdim
	3	Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm

	0	İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor
	1	Zaman zaman içimden ağlamak geliyor
	2	Çoğu zaman ağlıyorum
	3	Eskiden ağlıyabilirdim şimdi istesem de ağlıyamıyorum
	0	Şimdi her zaman olduğundan daha sinirli değilim
	1	Eskisine gore daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum
	2	Şimdi hep sinirliyim
	3	Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor

	0	Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim
	1	Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum
	2	Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim
	3	Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum

	0	Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum
	1	Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
	2	Karar verirken eskisine gore çok güçlük çekiyorum
	3	Artık hiç karar veremiyorum

	0	Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum
	1	Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor
	2	Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum
	3	Kendimi çok çirkin buluyorum

	0	Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum
	1	Birşeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor
	2	Birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor
	3	Hiçbir şey yapamıyorum

	0	Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum
	1	Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum
	2	Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum
	3	Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum

	0	Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum
	1	Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum
	2	Yaptığım her şey beni yoruyor
	3	Kendimi hiç birşey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum

	0	İştahım her zamanki gibi
	1	İştahım eskisi kadar iyi değil
	2	İştahım çok azaldı
	3	Artık hiç iştahım yok

	0	Son zamanlarda kilo vermedim
	1	İki kilodan fazla kilo verdim

	2	Dört kilodan fazla kilo verdim
	3	Altı kilodan fazla kilo verdim
		Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum. Evet Hayır

	0	Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor
	1	Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendriyor
	2	Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor
	3	Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum

	0	Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim
	1	Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim
	2	Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim
	3	Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim

Toplam Puan…..

EK-5. Beck Anksiyete Ölçeği (Beck-A)

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:..... **Tarih:**.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.
Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et-kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor-landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın-calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

EK-6. Belirti Tarama Listesi (SCL-90)

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra bu durumun bugün de dahil olmak üzere son üç ay içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini gösterilen şekilde numaralandırarak işaretleyiniz.

0 Hiç

1 Çok az

2 Orta derece

3 Oldukça fazla

4 Aşırı düzeyde

Örnek: Bel ağrısı ... 3 ...

1. Baş ağrısı .....
2. Sinirlilik ya da içinin titremesi .....
3. Zihinden atamadığınız yineleyici (tekrarlayıcı) hoşa gitmeyen düşünceler .....
4. Baygınlık ve baş dönmeler .....
5. Cinsel arzuya ilginin kaybı .....
6. Başkaları tarafından eleştirilme duygusu .....
7. Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri .....
8. Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği fikri .....
9. Olayları anımsamada (hatırlamada) güçlülük .....
10. Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler .....
11. Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi .....
12. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar .....
13. Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi .....
14. Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali .....
15. Yaşamınızın sona ermesi düşünceleri .....
16. Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma .....
17. Titreme .....
18. Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği düşüncesi .....
19. İştah azalması .....
20. Kolayca ağlama .....
21. Karşı cinsten kişilerle ilgili utangaçlık ve rahatsızlık hissi .....
22. Tuzağa düşürülmüş veya tuzağa yakalanmış hissi .....
23. Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma .....
24. Kontrol edilmeyen öfke patlamaları .....
25. Evden dışarı yalnız çıkma korkusu .....
26. Olanlar için kendini suçlama .....
27. Belin alt kısmında ağrılar .....
28. İşlerin yapılmasında erteleme düşüncesi .....
29. Yalnız hissi .....
30. Karamsarlık hissi .....
31. Her şey için çok fazla endişe duyma .....
32. Her şeye karşı ilgisizlik hali .....
33. Korku hissi .....
34. Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali .....
35. Diğer insanların sizin düşündüklerinizi bilmesi hissi .....
36. Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu .....
37. Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi .....
38. İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapmak .....
39. Kalbin çok hızlı çarpması .....
40. Bulantı veya midede rahatsızlık hissi .....
41. Kendini başkalarından aşağı görme .....

42. Adele (kas) ağrıları .....
43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi .....
44. Uykuya dalmada güçlük .....
45. Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme .....
46. Karar vermede güçlük .....
47. Otobüz, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu .....
48. Nefes almada güçlük .....
49. Soğuk ve sıcak basması .....
50. Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelerden kaçınma durumu .....
51. Hiçbir şey düşünmeme hali .....
52. Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması .....
53. Boğazınıza bir yumru tıkanmış hissi ……
54. Gelecek konusunda ümitsizlik .....
55. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlülük .....
56. Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflılık hissi .....
57. Gerginlik veya coşku hissi .....
58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi .....
59. Ölüm ya da ölme düşünceleri .....
60. Aşırı yemek yeme .....
61. İnsanlar size batığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma .....
62. Size ait olmayan düşüncelere sahip olma .....
63. Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması .....
64. Sabahın erken saatlerinde uyanma .....
65. Yıkanma, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yenileme hali .....
66. Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama .....
67. Bazı şeyleri kırıp dökme isteği .....
68. Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme .....
69. Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme .....
70. Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi .....
71. Her şeyin bir yük gibi görünmesi .....
72. Dehşet ve panik nöbetleri .....
73. Toplum içinde yer içerken huzursuzluk hissi .....
74. Sık sık tartışmaya girme .....
75. Yalnız bıraktığınızda sinirlilik hali .....
76. Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu .....

77. Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme .....
78. Yerinizde durmayacak ölçüde rahatsızlık duyma .....
79. Değersizlik duygusu .....
80. Size kötü bir şey olacakmış duygusu .....
81. Bağırma ya da eşyaları fırlatma .....
82. Topluluk içinde bayılacağınız korkusu .....
83. Eğer izin verirseniz insanların sizi sömüreceği duygusu .....
84. Cinsellik konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerinizin olması .....
85. Günahlarınızdan dolayı cezalandırmanız gerektiği düşüncesi .....
86. Korkutucu türden düşünce ve hayaller .....
87. Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi .....
88. Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama .....
89. Suçluluk duygusu .....
90. Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi .....

EK-7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Bedensel belirti bozukluğu ve oksidatif stres'tir.

Bu araştırmanın amacı bedensel belirti bozukluğu olan hastalarda, hastalığa sebep olması muhtemel bazı oksidatif mekanizmaların, kan örnekleri alınarak araştırılması amaçlanmıştır.

Bu araştırmada size kendi kendinize doldurmanız için bazı özbildirim ölçekleri verilecek ve okuyarak doldurmanız istenecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 10 dakikadır. Testlerden sonra kolunuzdan 5 cc kan alınacak ve bu örnekler biyokimya laboratuvarında uygun yöntemlerle değerlendirilecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırıcının önerilerine uyum göstermeniz ve verilen özbildirim ölçeklerini doğru ve eksiksiz olarak doldurmanız beklenmektedir. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dür.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk öngörülmemektedir. Sizin için beklenen yararlar, elde edilen sonuçlar ile rahatsızlığınızla ilgili daha ayrıntılı bilgi sahibi olunmasıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05077973737 no.lu telefondan Dr. Esra Kabadayı 'ya başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere verilerin analizinden sonra ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: