

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**STRES BOZUKLUĞUNUN BESLENME  
BOZUKLUĞUNA VE SERUM LEPTİN, GHRELİN,  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Barış KÖKSAL**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR**

**Manisa, 2016**

## ÖNSÖZ

Asistanlık dönemim süresince eğitimim için her türlü imkanı sağlayan, sosyal ve bilimsel konularda bana yol gösteren hocam Sayın Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR'a

İhtisasım boyunca yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm İç Hastalıkları kliniği uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve personeline;

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan, tezimin hazırlanmasında da yardımlarını esirgemeyen gastroenteroloji uzmanı Sayın Dr. Emre GERÇEKER'e

Hastanemiz biyokimya hocalarından Sayın Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye

Her zaman maddi ve manevi desteğini yanımda hissettiğim Eşim Dr. Zeynep GÜLEÇ KÖKSAL'a

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Barış KÖKSAL

# İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ .....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.    Stres Bozuklukları ve Değerlendirilmesi .....	3
2.1.1.    Stres Bozuklukları .....	3
2.1.2.    Kazanılmış Stres Ölçeği .....	3
2.2.    Yeme Bozuklukları .....	3
2.2.1.    Tanım .....	3
2.2.2.    Tarihçe .....	3
2.2.2.1. Anoreksiya Nevroza .....	4
2.2.2.2. Bulimiya Nevroza .....	4
2.2.3.    Epidemiyoloji .....	4
2.2.4.    Etyo-patogenez .....	5
2.2.5.    Klinik.....	7
2.2.5.1. Anoreksiya Nevroza'da Klinik.....	7
2.2.5.2. Bulimiya Nevroza'da Klinik .....	9
2.2.6.    Tanı Kriterleri.....	11
2.2.7.    Yeme Bozukluğu Tipleri .....	12
2.2.8.    Yeme Bozukluklarında Tedavi.....	13
2.2.8.1. Anoreksiya Nervosa'da Tedavi .....	13
2.2.8.2. Bulimiya Nervosa'da Tedavi.....	13
2.2.8.3. Yeme bozukluklarında farmakoterapi.....	14
2.2.9.    Prognoz.....	14
2.2.9.1. Anoreksiya Nervosa'da Prognoz.....	14
2.2.9.2. Bulimiya Nervosa'da Prognoz .....	15
2.2.10.    Başka Türü Tanımlanamayan Yeme Bozuklukları (EDNOS) 15	
2.2.10.1. Tanım .....	15
2.2.10.2. Prevelans .....	15
2.2.10.3. Tanı kriterleri .....	15
2.2.11.    Yeme Bozukluklarında Kullanılan Testler .....	16
2.3.    Adipositokinler .....	16
2.3.1.    Leptin .....	16

2.3.2. Ghrelin.....	21
2.3.3. Adiponektin .....	27
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>V. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>VII. ÖZET .....</b>	<b>50</b>
<b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET .....</b>	<b>52</b>
<b>IX. KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>



## I. GİRİŞ

Günümüzde çok sayıda stres etkeni ile sıkça karşılaşmaktadır. Stres etkenleri, kişinin beslenme alışkanlıklarını etkilemektedir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişim, beslenme bozuklukları denilen durumlara zemin hazırlamaktadır. Beslenme bozuklukları Anoreksiya Nervosa (AN), Bulimiya Nervosa (BN), tıknırcasına YB ve son yıllarda tanımlanan tepkisel aşırı yeme bozukluğu, akşam yemek yeme sendromu ve spesifik olmayan beslenme bozuklarıdır (1).

Beslenme bozuklukları yetersiz ve/veya orantısız karbonhidrat, protein, yağ alımına yol açmakla beraber vücutta yetersiz vitamin, mineral ve eser element alımına da yol açmaktadır. Beslenme bozukluğunun ilerleyen dönemlerinde ise ciddi depresyon, epilepsi, saç dökülmesi, kas kaybı, kemik kaybı, diş çürükleri, büyüme ve gelişme geriliği, anemi, gastrointestinal sistem sorunları, kardiyak sistem sorunları gibi daha ciddi hastalıklara yol açabilmektedir (2).

Toplumda daha önce stres bozukluğu (SB) ve yeme bozukluğu'nun metabolik etkenlerini belirlemek amaçlı herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu tip bir çalışma toplumda yaygın olarak görülen stres bozukluğu ve yeme bozukluğu'nun (YB) sonuçlarını tespit etmede büyük bir öneme sahiptir. Çalışmamızda amaç Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) Tıp Fakültesi, CBÜ Sağlık Meslek Yüksek Okulu, CBÜ Hemşirelik Fakültesi, CBÜ Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde çalışan araştırma görevleri, öğrenciler ve hemşirelerde beslenme bozukluğu ve yeme bozukluğunun prevalansını görmektir. Ayrıca bu stres bozukluğunun yeme bozukluğu ile ilişkisini değerlendirmektir. Yine bu çalışmada stres bozukluğunun başta leptin, ghrelin, adiponektin olmak üzere metabolik parametrelere etkisini değerlendirmektir. Serum leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin gelecekte beslenme bozukluğu açısından prediktif bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Araştırma sonucunda elde edeceğimiz veriler

doğrultusunda bu alandaki çalışmalarımızı genişleterek devam ettirmeyi amaçlıyoruz.



## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Stres Bozukluğu ve Değerlendirilmesi

#### 2.1.1. Stres Bozuklukları

Stres, çeşitli sosyal, akademik ve iş alanlarında sıkça kullanılan bir terim olup, bireyin sıradan durumlara karşı başedebilme gücünde azalmaya neden olmaktadır. Günümüzün bu son derece rekabetçi ortamında, insanlar her zamankinden daha fazla stres altında kalmaktadırlar (3). Bu durum akademik psikolojik ve tıbbi açıdan olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (4).

Stresli durumlarda genç erişkin dönemindeki bireyler, sıkça vücut biçiminde ve vücut ağırlığıyla ilgili yanlış algıya sahip olmaktadır. Bu durum yatkın bireylerde anormal beslenme alışkanlığı ve yeme bozukluklarının tetiğini çekmektedir. Sassaroly ve arkadaşları stresli durumlarda, daha önceden beslenme bozukluğu bulunmayan kadınların diyet yapma, tıknırcasına yemek yeme ve aşırı yemeyi kompanse edebilecek davranışlarda bulunduğunu rapor etmişlerdir (5).

#### 2.1.2. Kazanılmış Stres Ölçeği

Stresin ölçümü ve değerlendirmesi için Kazanılmış Stres Ölçeği (The Perceived Stress Scale - PSS) geliştirilmiştir (6). PSS'nin Türkçe'de geçerlilik çalışması Aydemir Ö. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. PSS bir tanı koyma aracı değildir. Çalışmalarda genellikle 20 puan ve üzeri skor yüksek stres ile ilişkilendirilmiştir.

### 2.2. Yeme Bozuklukları

#### 2.2.1. Tanım

Bireyin kilosunu azaltmak ve/veya düşük vücut kilosunu idame ettirmek için, normal olmayan beslenme düşüncelerine ve alışkanlıklarına sahip olmasıyla karakterize klinik durumdur.

#### 2.2.2. Tarihçe

### **2.2.2.1. Anoreksiya Nevroza**

AN, Lasegue tarafından 1873'de ilk kez "histerik anoreksi" terimiyle tanımlanmıştır. Patogenezde hastanın ailesiyle olan duygusal etkileşimi ve buna benzer faktörlerin üzerinde durmuştur.

William Gull ise AN'yi ergenlik dönemindeki genç kadınlarda daha sık görülen, metabolik işlevleri bozan bir psikiyatrik durum olarak tanımlamıştır (7).

1960'larda Bruch tarafından üzerine durulan "beden imgesi bozukluğu", günümüzde tanıda temel ölçüt olarak kabul edilmektedir.

### **2.2.2.2. Bulimiya Nevroza**

1979'da Russell tarafından tanımlanan bulimiya teriminin Yunanca'daki anlamı 'öküz açlığı'dır.

### **2.2.3. Epidemiyoloji**

YB olan bireylerin sayısında son 25 yılda hızlı bir artış görülmüştür. YB'nun önceleri yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki bireylerde sıkça görüldüğü ortak bir görüş iken, yapılan çalışmalarda tüm sosyal sınıfların etkilendiği izlenmektedir (8).

Genel olarak, YB olan kişilerin çoğu 25 yaşın altındadır (9). Literatürde YB prevalansı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. 783 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların % 13.1'inde anormal yeme davranışları saptanmıştır (10). Lübnanda yapılan bir çalışmada, öğrencilerde görülen YB prevalansı %30'lara ulaşmaktadır (11). Ankara'da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki 935 öğrencide yapılan bir çalışmada YB kadın öğrencilerde sıklığı % 11.9 olarak bulunmuştur (12).

2509 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 13-22 yaş arasındaki genç kadın ve kadınların % 0.3'ünde AN, % 0.3'ünde BN % 4.2'sinde ise spesifik olmayan yeme bozukluklarına rastlanmıştır (13). Literatürde AN'da



prevalans, farklı araştırmalarda % 0-0,9, ortalama prevalans genç kadınlarda %0.3, insidans yüzbinde 8'den az olduğu bildirilmiştir (14). 1990'da Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada AN prevalansı % 0,2 olarak bulunmuştur (15). Bir alışmada, AN prevalansı % 0,6, kadın adolesanların % 1'i AN olarak belirlenmiştir (16). AN açısından yapılan çalışmalarda insidansın ise ortalama 8/100.000 olduğu grlmştir.

BN prevalansı ve insidansı ile ilgili çalışmalar da bildirilmiştir. AN'nın zaman içinde blumik forma değişmesinden dolayı BN insidansını değerlendirilmek güçtür. Prevalans BN için yüzbinde 1000, toplum genelindeki genç kadınlarda 1 yıllık prevalans yüz binde 1500, insidans yüz binde 12'dir (17).

#### **2.2.4. Etyo-patogenez**

YB ilişkin çalışmalar hastalığın genetik, biyolojik, psikolojik ve sosyal unsurlar nedeniyle ortaya çıktığı yönündedir (18).

Yatkın kişilerde, stresli durumlarda meydana gelen uygunsuz vücut algısı, anormal yeme davranışlarının ve yeme bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sassaroli ve ark. stresin, yeme bozuklukları için bazı psikolojik yatkınlık yaratan faktörleri ortaya çıkarabileceğini ortaya çıkarmışlardır (19). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada da, stres ve YB gelişme riski arasına güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir (20).

Yeme bozukluklarının gelişiminde özgüvensizlik, benlik sorunları duyguları ifade etmede güçlük, problemleri çözmede güçlük, suçluluk, yüksek başarı beklentisi gibi bazı kişilik ve psikolojik faktörlerinin önemli olabileceği düşünülmektedir (21). YB hastalarının önemli bir bölümünde major depresyon (MD) olup, bulimiya ile seyreden durumlarda MD daha sık görülmektedir (22). Kişilik bozukluğu, yüksek oranlarda bildirilmiştir. YB'lu bireylerde alkol kullanım bozukluğunun BN'da AN'ya göre oldukça yüksek oranda olduğu bulunmuştur. (23)

Ergenlik döneminde kadınlarda adipoz dokunun artması, erken menarş, düşük benlik saygısı ve depresyon gibi faktörler vücut hoşnutsuzluğunun gelişmesine neden olabilmektedir.

Kilo alma kaygısı, bireyi kısa süreli ve düşük enerjili diyet yapmaya yöneltmekte bu da BN riskini arttırmaktadır (24). Kilo alımında artış veya kilo ile ilgili bir eleştiri alma YB gelişmesinde tetiği çeken unsurlar arasındadır.

Batı kültüründe kadın güzelliği konusunda sosyal baskı ve başarı için fiziksel görünümün önemi, diyet yapan insan oranındaki artışının ve hatta yeme bozukluklarının yaygınlaşmasının sebebi olarak gösterilebilir. Bazı meslek grupları her zaman zayıf kalmak zorunda oldukları için yeme bozukluklarına daha yatkındırlar. (25)

Çocuklukta olumsuz yaşantı, ailedeki aşırı koruyuculuk veya ebeveynlerin yetersizliği, aile bireylerinin kaybı, çocuklukta kötü muamele, fiziksel ya da cinsel istismar, aile içi çatışma da yeme bozuklukları için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ailesinde alkolizm, YB, depresyon olanlar da yeme bozukluklarına sık rastlanmaktadır. (27)

Araştırma sonuçları her iki bozuklukta genetik etkenlerin önemini ve aralarında ilişki olduğunu destekler niteliktedir. İkadın çalışmalarına bakıldığında AN için monozigot (MZ) ikizlerde % 56-83, dizigot (DZ) ikadınlerde % 0-24,7 konkordans oranları bildirilmiştir. BN içinse bu oran MZ ikizlerde % 23-33, DZ ikizlerde % 0-16'dır. Rakamlar farklılık gösterse de genel olarak sonuçlar YB'da ailesel bir yatkınlığı desteklemiştir. (28)

Yeme bozukluklarına neden olarak nörotransmitter sistem ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Yemek yeme sonucu hissedilen doygunluk büyük ölçüde serotoninerjik yollarla düzenlenir (30). YB olan bireylerde serotonerjik sistem disfonksiyonunu gösterir çok sayıda araştırma vardır (31). Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit'in (5-HIAA) AN ve BN hastalarının beyin omurilik sıvılarında azaldığı bulunmuştur. Ayrıca SPECT ile yapılan incelemelerde AN'da sol frontal, bilateral parietal ve occipital

bölgelerde 5-HT2A reseptörlerinin bağlanma düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (32). Noradrenalinin; karbonhidrat tüketimi, yeme miktarı ve hızını artırıcı etkisi bulunmaktadır (33). Bundan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda YB hastalarında santral hem de periferik norepinefrin aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. (34) AN hastalarında, BOS'ta ve idrarda noradrenalin (NA) düzeyleri azalması NA aktivitesinde azalmayı işaret eder. (33) YB'da opioid seviyelerinde de bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Opioid peptitlerin de iştahın düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir.

### **2.2.5. Klinik**

YB'nun temel özelliği; bireyin kendini kilolu olarak algılaması, üstesinden gelinemeyen duygusal karmaşalara fazla miktarda yemek yemenin eşlik etmesi, kilo alımından ve kilolu olmaktan korkması ve zayıflamaya yönelik aşırı bir istek duyma ile ilişkili bedensel imge rahatsızlığının olmasıdır. Yeme bozuklukları psikiyatrik bir hastalık olarak düşünülmekte ise de karşımıza tıbbi ve beslenme problemleri ile gelirler. (8)

#### **2.2.5.1. Anoreksiya Nervosa'da Klinik**

En dikkat çekici özellik, beklenenden oldukça zayıf olmalarına rağmen beden algısıyla ilgili sorunlar nedeniyle kilo almaya karşı büyük bir korku içinde olmalarıdır. Bundan ötürü besin kısıtlanması, aşırı egzersizler yapma, laksatif, diüretik kullanımı uyardıkları ya da kendiliğinden kusmalar ile beden ağırlıklarını kontrol edici yöntemlere başvururlar. Gıda ile ilgili aşırı uğraşlar içindedirler (35). AN'da bulimik davranışlar yaklaşık % 50 olarak bildirilmiş olup impuls kontrol ve madde kötüye kullanımı problemleri daha çok olasıdır. (36)

Konsantrasyonda azalma, sosyal çekilme, libido kaybı görülebilir (35). Kimi zaman yaşamsal tehlikelere rağmen hastalıklarını ve içinde buldukları durumun önemini yadsıma eğilimindedirler (37).

Genellikle ilk tıbbi başvuruları amenore ya da diğerk medikal sorunlar dolayısıyladır. GNRH ve gonodotropin düzeylerinin azalmasına bağılı gelişen hipogonodotropik hipogonadizm görülebılır.

YB'da endokrinolojik, kardiyovasküler, gastrointintestinal, hematolojik ve renal bulgular ortaya çıkabilir.

Bradikardi, hipotansiyon, aritmi, senkop gelişebilir. Perikardial effüzyon, kongestif kalp yetmezliğı görülebılır. EKG değışiklikleri yaygındır. Kardiyak komplikasyonlar ve sıvı elektrolit dengesizliğı, AN'daki ani ölümlerle bağılantılıdır. (38)

TSH ve T4 düzeyleri normal, periferde inaktif T4'ün aktif T3'e dönüşümünde azalmaya sekonder T3 düzeyi düşüktür. TRH'ya TSH cevabı azalır. Büyüme hormonu artarken, IGF-1 seviyelerinde azalma görölür. (38) Kortizol düzeyleri artmış ve kortizolun diurnal ritmi bozulmuştur. Deksametazon supresyonunda azalma, glikoz toleransında bozulma, plazma insülin düzeyinde azalma, serbest yağ asitlerinde artma, hiperkolesterolemi, bulunabilir. (39)

Hiperkortizolizm nedeniyle kemik resorpsiyonun artması, östrojen düşüklüğü, düşük kalsiyum alımı ve malnütrisyon osteoporoza ve kemik gelişiminin engellenmesine neden olur. Osteoporoz ciddi ve irreverzibl bir sonuç olduğundan tedavi gerektirir. (38)

Gastrointestinal sistem de etkilenir. Tükrük bezleri hipertrofisi, dişlerde enema tabakası kaybı görölür. Besin alımındaki azalma sonucunda gastrik boşalmada gecikme olabilir. Kabızlık, abdominal kramplar, pankreatik amilaz ve hepatik enzimlerde yükselme, safra kesesi disfonksiyonu, kusma, yemek borusunda yırtıklar görülebılır. Nadiren akut gastrik dilatasyon, perforasyon ve kanama görülebılır.

Hematolojik olarak ılımlı anemi, ılımlı lökopeni, rölatif lenfositoz ve trombositopeni sıktır.

Deride kuruma, incelme, pullanma, tırnaklarda kırılma, ve karoten nedeniyle deride turuncu görünüm. Ayrıca boyun, yüz ve sırt bölgesinde lanugo tipi kıllanmalar meydana gelir. Subkutan yağ dokusunda azalma, nadiren peteşi veya purpura, trikotillomani görülebilir. (39) Protein-kalori malnütrasyonu ve hipoalbüminemi bulunur. (38)

Hastaların yarısında EEG anormallikleri bulunur ve genellikle sıvı elektrolit dengesizliğini yansıtır. Nöbet eşiği düşmüştür. Beyin görüntülemesinde pseudo-atrofi saptanabilir. Uyuma bozuklukları, periferik nöropati, vazomotor cevaptaki değişiklikler, termoregülasyon bozuklukları, derin tendon reflekslerinde azalma da görülebilir.

Anorektik hastalar gebe kaldıklarında da artmış düşük riski, bebeklerinde gelişme geriliği ve anomali riskinde artış görülür. Bazal metabolizma hızı azalır. Sonuç olarak, YB tüm sistemleri etkileyebilmektedir. Hastaların pek çoğunda, beslenme ve kilonun kazanılmasıyla bu sayılan patolojilerde düzelme olmaktadır. (37).

#### **2.2.5.2. Bulimiya Nervosa'a Klinik**

BN aşırı miktarda yemek yeme dönemleri, kilo almayı engellemeye yönelik kusma, laksatif, diüretik benzeri ilaçlar kullanma, aşırı egzersiz yapma gibi yöntemlerin birbirini izlediği döngülerle karakterizedir. BN'nin, özbenliğe saygının görüntü ve beden ağırlığıyla değerlendirilmesi, bu düşüncelerle aşırı uğraş, her ikisinin de katı bir kontrol altında tutulması gerektiği inancı vardır. Katı diyet uygulamasının sonucunda, tıkanırcasına yeme davranışı ortaya çıkar sonrasında aç kalma, kusma, laksatif veya diüretik kullanma, aşırı egzersiz yoluyla telafi davranışları bazı psikolojik ve fizyolojik mekanizmalarla tıkanırcasına yeme davranışını artırır, benlik saygısını ise azaltır. (41)

AN ve BN, aynı spektrumların zıt uçlarını oluşturan aynı hastalığın farklı fazlarıdır. Hastalık iç görüleri anoreksiya göre daha fazladır ve kendiliğinden tedaviye başvuru daha sık olduğundan prognoz AN'ya göre

daha iyidir. BN, AN'ye göre daha geç başlangıçlıdır. (37) Hastalar bulimik epizotlarını gizleme eğilimindedirler. (35)

Binge öncesi depresif, anksiyöz belirtiler, yalnızlık, izolasyona eğilim izlenir. Binge davranış sırasında ve sonrasında mood değişiklikleri heterojenik tabiatlı olup, anksiyete ve gerginlik, tıkanırcasına yeme ve kusma sırasında ve sonrasında genellikle azalır. Kusma sonrası ümitsizlik, suçluluk, çaresizlik, kötümserlik, engellenmeye tahammülsüzlük görülür. Bunların dönüşümlü olarak yaşanması bir kısır döngüye girilmesine neden olabilir. (43)

Premorbid özellikleri AN hastalarından farklı olmaya eğilimlidir; kleptomani, emosyonel dengesizlik impuls kontrolünde zorluklar, self-mutilasyon, alkol ve diğer madde kullanım bozuklukları görülebilir (35). Anorektiklerden farklı olarak bir takım zorluklara rağmen genellikle sosyal ve iş yaşamlarında daha etkin rol oynarlar. Anorektiklerin tipik kaşektik görünümüne karşın, bulimikler genellikle normal ya da normale yakın kilodadırlar. (42)

BN'da ciddi tıbbi komplikasyonlar AN'ya göre genellikle daha azdır. Fizik muayene genellikle normal olmakla birlikte bazı anormallikler de bulunabilir. Tükrük bezlerinde hipertrofi, farenkste ağrı ellerin dorsal yüzünde nasırlaşma ya da aşınma, diş minesini erezyonu ve çürükler, ödem, ciltte kuruluk saptanabilir. Kusma, laksatif diüretik kullanımı sonucu sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir.

Dispeptik yakınmalar, tad reseptörlerinde kayıp, kabızlık, ishal, rektumda incelme, pankreatit, özefajit, özafagus perforasyonu ve divertikülleri, gastrik dilatasyon, nadiren gastrik rüptür ve buna bağlı ölüm görülebilir. Laksatif kullanımına bağlı protein kaybı, steatore ve emilim bozukluğu görülür. Nadiren nefropati olabilir. Kardiyomiyopati, ortostatik ve semptomatik hipotansiyon, EKG anormallikleri görülebilir. Eğer anoreksik geçmişi yoksa normal kemik dansitesi beklenir.

Menstruasyon düzensiz de olsa devam eder. Düşük estradiol ve progesteron düzeyleri, DST testinde supresyon olmaması, TRH'a TSH cevabında küntleşme, glukozu GH suprasyonunda yetersizlik bildirilmiştir. Bulimik hastalar arasında tip 1 diabet artış göstermektedir.

Hastaneye başvuru nedenleri;ciddi hipokalemi, metabolik alkaloz, kan basıncında ve nabızda azalma, ortostatik değişikliklerdir.

### **2.2.6. Yeme Bozukluklarında Tanı**

Amerikan Psikiyatri Birliği'ne göre yeme bozuklukları; AN, BN ve başka türlü tanımlanamayan yeme bozuklukları olarak sınıflandırılmaktadır. (45)

AN'da DSM-IV'ün belirlediği 5 tanı kriteri vardır;

1. Yaş ve boya göre olağan sayılan en az kiloda olma ya da bunun üzerinde bir vücut ağırlığına sahip olmayı kabul etmeme.

2. Beklenenin altında vücut ağırlığına sahip olmasına rağmen kilo almaktan ya da şişman biri olmaktan aşırı korkma.

3. Vücut ağırlığı ya da biçimini algılamada bozukluk olması, kendini değerlendirmede vücut ağırlığı ya da biçiminin anlamsız bir etkisinin olması

4. Primer veya menarş sonrası amenore, yani en az üç ardışık menstrüel siklusun olmaması.

BN'da DSM-IV tanı kriterleri şu şekildedir;

1-Yineleyen tıkanırcasına yeme epizodlarının olması; şu şekilde belirlidir; aynı zaman diliminde ve benzer koşullarda çoğu insanın yiyebileceğinden çok daha fazla yiyeceği belirli bir zaman diliminde yeme. Bu epizod sırasında yeme kontrolünün kalktığı duyumunun olması

2- Kilo almaktan sakınmak için, kendisinin zorladığı kusma, laksatif, diüretik ya da diğer ilaçların yanlış yere kullanımı, hiç yemek yememe ya da

aşırı egzersiz yapma gibi uygunsuz dengeleyici davranışlarda tekrar tekrar bulunma.

3- Tıkanırmasına yeme ve uygunsuz dengeleyici davranışların her ikisinin de 3 ay süreyle ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması.

4- Kendini değerlendirirken anlamsız bir biçimde vücudunun biçimi ve ağırlığından etkilenme.

5- Bu bozukluğun AN epizodları sırasında ortaya çıkmaması.

### **2.2.7. Yeme Bozukluğu Tipleri**

AN için;

1- Kısıtlayıcı tip: Enerji ve bazı besinler aşırı kısıtlanmakta, kişi kendini aç bırakır ve kilo kaybeder.

2- Tıkanırmasına yeme / çıkarma (bulimik tip) tipi: Kişide düzenli olarak tıkanırmasına yeme veya çıkartma davranışları görülmektedir. (45).

BN için:

1- Çıkarma olan tip: Kişi düzenli olarak kendi kendine kusmuş ya da laksatif, diüretik, ipeka, efedrine, insulin kullanmıştır.

2- Çıkarma olmayan tip: Hiç yemek yememe ya da aşırı egzersiz yapma gibi uygunsuz dengeleyici davranışlarda bulunmuş ancak kendi kendine kusmamış ya da laksatif, diüretik kullanmamıştır.

### **2.2.8. Yeme Bozukluklarında Tedavi**

Tedavinin ilk adımı medikal ve psikiyatrik değerlendirilmedir. Tedavi yaklaşımlarından aynı anda, işbirliği ve ortak çalışma çerçevesinde yararlanmak gerekir. (46) Nutrisyonel danışmanlık, bireysel psikoterapi teknikleri, kognitif davranışçı terapiler, aile terapisi, grup psikoterapisi ve farmakolojik tedavi kullanılabilir (47).



Psikodinamik psikoterapi yeme bozukluklarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (48). Kognitif-davranışçı psikoterapi de en etkili tedavi yöntemlerinden biri olup yanlış yeme tutumu ve beden ağırlığı ile aşırı uğraş hedeflenir (49). Tedaviyi bırakma oranlarıysa, her bir tedavi şekli için belirgin farklı olmayıp, yüksektir. Bu yüzden tedavide yeni yaklaşımların geliştirilmesine gereksinim vardır (49).

#### **2.2.8.1. Anoreksiya Nervosa'da Tedavi**

AN tedavisi uzun ve zorlu bir süreçtir. Primer amaç, hastaya hemen kilo kazandırmaktan çok, beden imgesi bozukluğunun düzeltilmesidir.

AN'nın tedavisindeki diğer amaçlar;

- Tıbbi sorunları açıklamak ve tedaviye katılımı için motivasyonu arttırılmak
- Kişinin sağlıklı yeme düzeni kazanmasını sağlamak
- Kazanımı kişiyi olması gereken sağlıklı ağırlığa geri döndürmek ve fiziksel komplikasyonları düzeltmek, hastalığın tekrar nüksetmesini engellemektir.

Olmaması gereken kilodan % 30 ve üzerinde kayıp, ayaktan tedavinin başarısızlığı, akut gıda reddi, kusma, ciddi depresyon, intihar düşünceleri, akut psikotik durumlar ve fiziksel komplikasyonların varlığı hastaneye yatışı gerektirir. (50)

AN tedavisinde ilaçların kilo artışı üzerine etkileri olabilir. BN'da faydalı ancak AN'da faydası gösterilememiş serotonin reuptake inhibitörleri FDA den onay alan tek ilaçtır.

#### **2.2.8.2. Bulmiya Nervosa'da Tedavi**

AN'da olduğu gibi BN'nın tedavisi için de, temel bir tedavi yaklaşımı henüz belirlenmemiştir. İntihar düşünceleri, ağır depresyon olmadığı durumlarda tedavi tercihen ayaktan yapılmalıdır (46).

Çalışmalarda bilişsel-davranışsal tedavi, beslenme terapisi farmakoterapiye göre daha üstün olarak gösterilmiştir. Komplikasyonsuz BN vakalarında tedaviye bilişsel-davranışçı terapiler ile başlanması ve farmakoterapinin gerektiğinde eklenmesi önerilmiştir.

### **2.2.8.3 Yeme bozukluklarında Farmakoterapi**

Tek başına psikoterapi ile iyileşmesi zor olan olgularda antidepresanlar başarılı olabilir yardımcıdır. BN, dirençli depresif bozukluklarla beraber olduğu zaman ilaç tedavisi yardımcıdır (51).

BN tedavisinde, BN'da duygulanım değişikliklerinin gözlenmesi nedeniyle antidepresanlarla yapılan çalışmalar AN'ya göre daha ümit verici bulunmuştur. (49) Üzerinde en çok çalışılan ve olumlu sonuçlar alınan ilaç bir serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetindir. 1989'dan itibaren fluoksetin ile serotonin geri alım inhibitörleri BN tedavisine girmiştir. (47)

### **2.2.9. Prognoz**

YB, psikiyatrik hastalıklar arasında mortalitesi en yüksek bozukluklardan biridir. Ancak, bu bozuklukların seyri öngörülebilir ve genelde tedaviye iyi yanıt verirler.

#### **2.2.9.1. AN 'de prognoz**

İzleme çalışmaları gözden geçirildiğinde, hastaların ortalama % 60'ının beden ağırlıklarını kazandıkları ve menstrüasyonların düzene girdiği bildirilmiştir. Buna rağmen hastaların ancak % 46'sı tam olarak iyileşmiştir. Hastaların %20'si iyileşme ve relapslarla kronik olarak seyreder.

Mortalite oranları adölesanlarda %1.8, hastalığı 10 yıldan fazla olanlarda %9.4, ortalama olarak %5 olarak bildirilmiştir (52). Her yıl tedavi edilen 200 hastadan 1'i ölmektedir. 15-25 yaş arasındaki genç popülasyonda ise ölüm oranı %20'lere ulaşmaktadır. Ölümlerin çoğunluğu kardiyovasküler komplikasyonlar, açlık ve intihar yüzünden meydana gelmektedir. (53)

### **2.2.9.2. BN'da Prognoz**

BN'da AN'ya göre tam iyileşme oranları daha yüksek, mortalite oranları daha düşük bildirilmiştir. BNda mortalite oranı yaklaşık %3 civarındadır. Bulimik olan kişiler normal vücut ağırlığında oldukları sürece yaşamlarını tehdit edici sonuçların ortaya çıkma riski düşüktür. Retrospektif kısa süreli takip çalışmalarında, bulimik davranışların zamanla düzeldiği buna rağmen, hastaların %20'sinde bulimik semptomların yerleştiği, %30'unun ise remisyon ve relapslarla gittiği bildirilmiştir (54).

### **2.2.10. Başka Türü Tanımlanamayan Yeme Bozuklukları (Eating Disorders Not Otherwise Specified- EDNOS )**

#### **2.2.10.1. Tanım**

APA, AN ve BN kriterlerini tam olarak karşılamayan beslenme bozukluklarını, sınıflandırılmayan yeme bozuklukları olarak tanımlamaktadır (56). Yapılan bazı araştırmalarda başka türlü tanımlanamayan yeme bozuklukları sonrasında anoreksiya ve BN'nin geliştiğini göstermektedir. (57)

#### **2.2.10.2. Prevelans**

Hastalık prevalansının genel olarak tüm toplumlarda % 4 - 6 olduğu düşünülmektedir (58).

#### **2.2.10.3. DSM-IV EDNOS Tanı Kriterleri;**

- 1- Kadınlar için tüm anoreksiya kriterlerinin olması fakat adet düzenli olması
- 2- Ağırlık kaybı hariç (normal beden kütle indeksine sahip olma) diğer tüm anoreksiya kriterlerinin olması
- 3- Normal vücut ağırlığına sahip bireyin az miktarda besin tüketimi sonrasında bile bunların vücuttan atılması için düzenli olarak uzaklaştırma yöntemleri kullanması

4- Tüm bulimiya kriterleri olması fakat aşırı yeme ve bunları uzaklaştırma mekanizmalarının haftada 2'den az ve süresinin 3 aydan az olması

5- Çok miktarda yiyeceği uzun süre çiğneyip yutmama

6- Bulimiyada görülen aşırı yemenin saptanması fakat bunların vücuttan düzenli olarak uzaklaştırılmaması. (59)

### **2.2.11. Yeme bozukluklarında kullanılan testler**

YB riski taşıyan bireylerinin tespiti amacıyla kullanılan tarama araçları daha erken tanıya ve tedavinin düzenlenmesine olanak tanır. Tarama metodu olarak kullanılan SCOFF testi (başharflerinin İngilizce sırasıyla sick, control, one stone, fat, food), tarama kullanılan ve tanıyı kolaylaştırıcı bir testtir (60). SCOFF anketi basit hatırlaması kolay bir yöntemidir. SCOFF anketi iki kategorili 5 adet soru içermektedir ve her bir evet cevabı için 1 puan verilir, test sonucu 0-5 arasında puanlandırılır. Test skoru 2 ve üzeri gelmesi olası bir beslenme bozukluğuna işaret etmektedir (61). Bu ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Aydemir Ö. ve arkadaşları tarafından yapılmış olup bu çalışmada kullanılmıştır (62).

### **2.3. Adipositokinler**

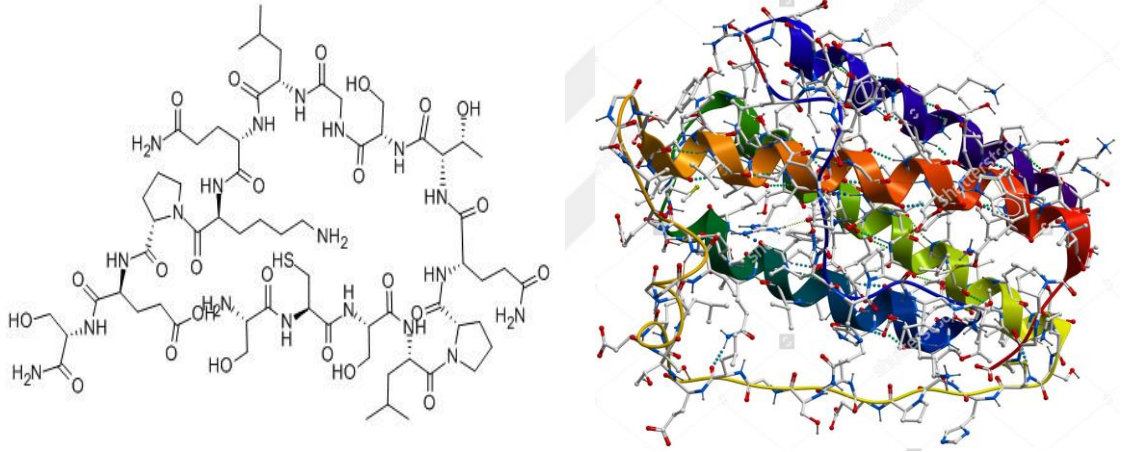
Yağ doku, yalnızca enerji deposu değil, aynı zamanda metabolizmayı etkileyen hormonal aktif bir sistem olarak kabul edilmektedir. 'Adipositokinler' terimi santral sinir sistemi ve diğer dokuların işlevlerinin yanı sıra yapısal bütünlüklerini de etkileyebilecek bir dizi adiposit-türevi biyolojik olarak aktif moleküllü ifade etmek üzere geliştirilmiştir. Yiyecek alımı, enerji harcanması, karbonhidrat ve lipit metabolizması, kan basıncı ve inflamasyonda önemli görevlere sahiptirler.

#### **2.3.1. Leptin**

Leptin, Zhang ve ekibi tarafından 1994 yılında keşfedilmiştir. Leptin, leptos kelimesinden türetilmiş olup, Yunanca'da zayıf, ince anlamına gelmektedir.

Leptin, enerji harcanması ve enerji depolanması, termogenezis, kardiovasküler, nöroendokrin ve immün sistem üzerine hem merkezi hem de periferal olarak etki gösterir. Bununla birlikte üreme, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, anjiogenez ve osteogenezde de önemli metabolik rolü vardır. (63)

Ob geni tarafından kodlanan leptin, yağ dokusundan salgılanan 167 amino asit büyüklüğündeki 16 kda'luk polipeptit moleküldür. Yapısal olarak sitokin ailesi üyelerinden interlökinlere benzemektedir. Solubl leptin reseptörü, leptin bağlayan proteinler ve serbest leptin insan serumunda mevcuttur (64).



**Şekil 1.** Leptin molekülünün yapısı- 3 boyutlu görünümü

Leptin yağ doku haricinde, plasenta, kemik iliği, meme epiteli, overler ve lenfoid dokudan da sentez edilmektedir.

İnterlökin-6 reseptörün dahil olduğu class 1 sitokin reseptör ailesinin leptin reseptörünü barındırdığı gösterilmiştir. Leptin reseptör (OB-R) genini kodladığı izoformlar kısa, uzun, gizli olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır (65).

Reseptörleri hipotalamusun dorsomedial, arkuat ve ventromedial çekirdeklerinde çokça bulunmaktadır. Bunun dışında az da olsa yağ dokusu, over, testis, plasenta, adrenal medulla, pankreatik beta hücreleri, kalp, iskelet kası karaciğer, akciğer ve ince bağırsakta da bulunmaktadır.

Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamus arkuata nukleusları, ventromedial ve dorsomedial hipotalamusta bulunan reseptörü aracılığı ile yapar, negatif feedback mekanizma ile enerji harcanmasını artırırken besin alımını azaltır. Ayrıca hücreleri stimüle ederek proliferasyon, farklılaşma, fagositozu artırır. (66)

Hipotalamo-hipofiz-gonadal aks da üreme için enerji depolamaya aracılık eder. Leptin bir tokluk sinyali değildir. (67)

Plazmadaki düzeyi daha çok deri altı yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verir. (68) Leptin m-RNA'sı; deri altı yağ dokusunda visceral yağ dokusuna göre daha fazla olup, kadınlarda yağ dokusu fazlalığı nedeniyle leptin düzeyi erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır.

Yağ dokusunda leptin salınımı, noradrenalin ve adrenalin tarafından düzenlenir. Adrenerjik uyarı, büyüme hormonu, açlık ve kontrolsüz diabet tiroid hormonu ve androjenler leptin transkripsiyonunu azaltmaktadır.

Leptin, gece yarısı en yüksek, öğle saatlerinde en düşük düzeydedir. Enfeksiyon, endotoksin, TNF-alfa ve IL-1 gibi sitokinler insulin, glukokortikoidler, östrojen, lipopolisakkaritler leptin gen ekspresyonunu artırır. (69).

Arkuat çekirdekte bulunan nöronlar dolaşımdaki leptinin etki ettiği başlıca bölgedir. Bu nöronların uyarılması iştahı ve enerji dengesi düzenlenmektedir.

Leptin, nöropeptit-y sentez ve salgılamasını inhibe eder. NPY'nin beslenme davranışı üzerinde güçlü bir uyarıcı etkisi vardır. Hayvanlarda leptin verildiği zaman yiyecek alımı ile birlikte NPY konsantrasyonları da azalmaktadır (70).

Leptin insulin direnci ve beta hücre fonksiyonlarını sonucta da glikoz homeostazını düzenler (71). Leptin kas, karaciğer, yağ hücresinde glukoneogenezi artırırken; glukojenolizi azaltır. (72)

Leptin yağ asidi sentezi hız kısıtlayıcı enzimi olan Asetil-coa karboksilaz üzerine inhibitör etki gösterir; yağ asidi sentezini azaltırken, diğer yandan yağ asidi oksidasyonunu artırır. Ayrıca leptin iskelet kasında insülin duyarlılığını artırmaktadır. Leptin asetil coa karboksilazı inhibe ederek hücre içi malonyl-coa konsantrasyonunu kontrol etmektedir. Hücre içi malonyl-coa azalması sonucunda lipogenezde azalma ve yağ asidi beta oksidasyonunda artma meydana gelmektedir.

Leptin renal sempatik sinir sistemi artışına neden olarak otonomik sinir sistemi kontrolünde de rol almaktadır. Leptin böbreklerde iki zıt yol ile kan basıncını etkilemektedir. Bunlardan bir tanesi renal sempatik aktivasyondur. İkincisi ise nitrik oksit (NO) sentezidir. Akut etki olarak leptin endotel hücrelerde ve kan damarlarında NO üretimine neden olmaktadır. Endojen no üretimi renal sodyum geri emilmesini inhibe etmektedir. (73) Uzun süreli leptine maruz kalmak kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır. Bunun nedeni de NO seviyesindeki azalmadır.

Leptin immün sistemde hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar üzerinde etkisi olan bir moleküldür. Leptin kortikosteroidlerin salınımını inhibe etmek suretiyle de immün fonksiyonlar üzerinde rol oynayabilmektedir. Leptin düzeyinin düşük olduğu durumlarda veya doğuştan leptin düzeyi düşük olan deney hayvanlarında ve insanlarda timusun hacimce küçüldüğü, lenfosit sayısının ve proliferasyonun azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha ölümcül seyrettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Leptin, mürin makrofajlarında fagositozu ve proinflamatuvar sitokin yapımını artırdığı gösterilmiştir. Leptin akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamatuvar olaylarda artar. Hiperleptinemi durumunda inflamasyon görülme oranında artış meydana gelmektedir (77). Gecikmiş tipde hipersensivite reaksiyonunun cevabında da azalma gözlenir (74).

Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu ve sitokin üretimini uyarmaktadır. Genetik olarak leptin defekli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (74).

Leptinin beta hüclerinde insülin m-RNA'sının sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kalsiyum kanallarına negatif etki yaparak hücre içi kalsiyum artışını dolayısıyla insulın salgılanması engellenmektedir. Leptin ayrıca pankreasta potasyum kanallarını açarak insülin salgılanmasını engellemektedir (75).

Beslenme ve leptin arasındaki bağlantı; yeme davranışı ve YB'da leptinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. YB'nun akut döneminde, sağlıklı kontrollere göre serum ve BOS leptin yoğunluğu daha düşük bulunmuştur. Leptin düzeyi, belli bir hastalıkla bağlantılı olmayıp, beden kitle indeksi ve beden yağı oranlarıyla bağlantılı olduğu, yemek yemeyi kısıtlayanlarda düzeylerinin düştüğu bildirilmiştir. Serum leptin düzeylerindeki artışın pubertenin tetikleyicilerinden biri olması dolayısıyla, amenoreden düşük leptin düzeylerinin de sorumlu olduğu düşünölmüş ve menstrüasyonların kazanılması için leptinin de gerekliliği üzerinde durulmuştur. Tedavi sırasında ve vücut ağırlığı normal düzeylere döndüğünde serum leptin düzeyleri de yükselir. AN'da henüz yeterli kilo kazanmadan leptin düzeylerinin hızla yükseldiği gözlenmiştir. Bu durumun önemi; leptinin iştah baskılayıcı ve enerji tüketimini artırıcı etkisiyle kilo alımına direnci artırmasıdır. (76)

Yapılan çalışmalarda leptin sentez edilemeyen farelerde hiperfaji, hipotermi, infertilite, hiperglisemi, hiperinsulinemi ve morbid obezite oluşmaktadır. (77) Bu ratların rekombinant leptin ile tedavi sonucu vücut ağırlığının düştüğu ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı; infertilite, hiperinsulinemi ve hipergliseminin de düzeldiği gösterilmiştir. (78)

Şişman bir kişide zayıf kişiye göre 2 ile 8 kat fazla leptin sentezi olmaktadır. Çünkü bu bireylerde leptinin etkilerine karşı direnci söz konusudur. Leptin direncinin nedenleri arasında ayrıca genetik, bosa geçişte azalma, leptin reseptöründe down-regölasyon ve mutasyon gösterilebilir. Lipodistrofilerde ise yağ dokusu hemen hemen hiç yoktur. Bu kişilere eksojen leptin uygulanması insülin duyarlılığını artırmaktadır.



Konjenital leptin eksikliği bulunan kişilerde yetersiz seviyede gonadotropin salgılatıcı hormon (GNRH) sentezi olmaktadır. Bu nedenle hipogonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır. Bu çocuklara leptin tedavisi uygulandığı zaman lüteinizan hormone (LH) ve folikül stimuli edici hormon (FSH) sentezleri düzelmektedir. Leptin replasman tedavisi kadınlarda GNRH ve erkeklerde ise testosteron artışına neden olmaktadır. Bu da leptinin üreme sistemi üzerine etkilerinin bulunduğu göstergesidir (80).

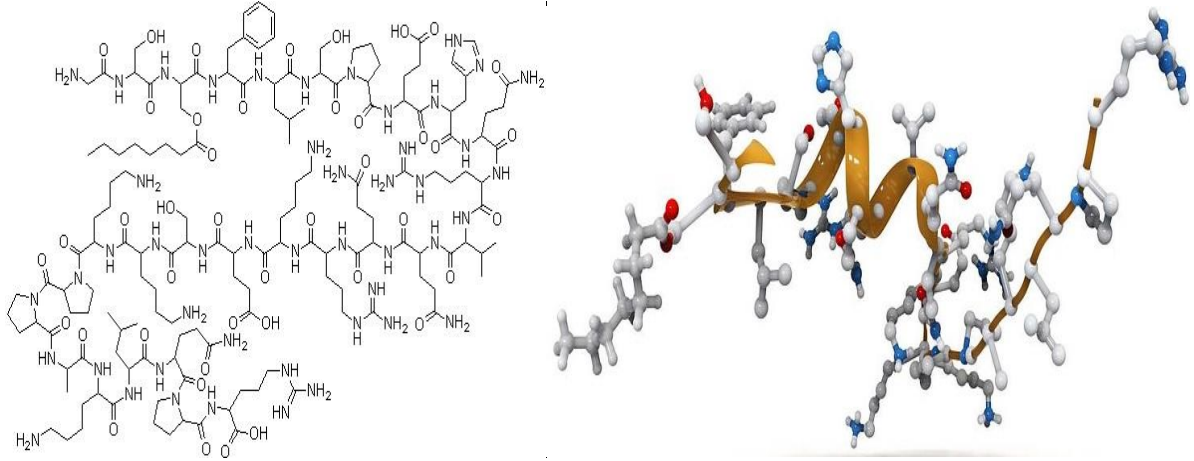
### 2.3.2 Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. (81)

Smith ve ark. Tarafından 1993'te peptid yapısında olmayan growth hormone secretagogue (GHS) sentezlenmiştir (83). Bu non-peptid GHS, ağızdan ya da sindirim dışı bir yolla alındığında büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdığı için kliniklerde yer bulmuş ve etki mekanizmaları uzun yıllar araştırılmıştır. Çalışmalar, ekzojen GHS'lerin GH salınımını arttırdığını göstermiştir. (84) Son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi ve yeme davranışı üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar ile daha çok dikkat çekmektedir.

Temel olarak mide fundusundan salınan bir hormondur. Ghrelin m-RNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir. (85)

Ghrelin hormonu 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıdadır. Hematopoyetik sitokinlerin yapısına benzer. Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Vücut sıvılarında ve dokularda oktanil grubu içeren ghrelin aktif, içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelin olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur.



**Şekil 2.** Ghrelin molekülünün yapısı- 3 boyutlu görünümü

Ghrelin'in GH, ACTH ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı fonksiyonu mevcuttur.

Ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıncısıdır (87). İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. Dakikada zirveye çıkmakta, 180. Dakikada normal düzeylerine inmektedir. Ghrelin ve GNRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. (88) Öğünlerde mide ve diğer dokulardan grelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında yükselmektedir. (89)

Santral ya da periferal yolla uygulanan grelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır.

Ghrelin'in iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir.

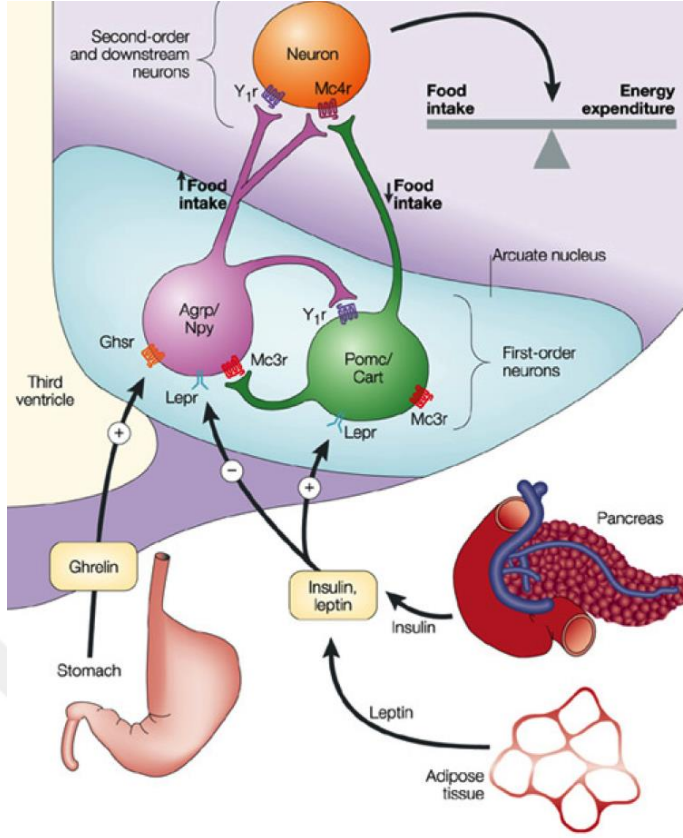
1- Ghrelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile iştah merkezine ulaşarak iştahı etkilemektedir

2- Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS reseptör ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3- Ghrelin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak iştah merkezindeki hücreleri uyarır. (86)

Hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık, tokluk, glukoz ve diyet, insülin, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diabetes mellitus ve gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir.

Hipotalamusta bulunan arkuat nükleusta enerji dengesini düzenleyen 2 farklı tipte nöron bulunmaktadır. Bir tanesi besin alımını isteğini artıran nöropeptit-Y ve agouti-related peptid üretirken; bir diğeri ise besin alımını isteğinin azaltan pro-opiomelanokortin ve CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript protein) üretmektedir (146). Leptin besin alımını artıran nöronları inhibe ederken; besin alımını azaltan nöronları aktive eder. Ghrelin ise besin alımını aktive eden nöronları aktifleştirerek enerji dengesini etkilemektedir.



**Şekil 3.** Enerji dengesinin nöronal kontrolü. (Kısaltmalar: AgRP, agouti-related peptid; CART, cocaine and amphetamine-regulated transcript; GHSR, büyüme hormonu salgılayıcı reseptörü; LEPR, leptin reseptörü; MC3R, melanokortin reseptör 3; NPY, nöropeptid Y; POMC, pro-opiomelanokortin; Y1R, nöropeptid Y1 reseptör)

Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghrelin düzeylerini azaltmaktadır. (91)

Grelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur. (96)

Santral ve/veya periferik yolla verilen ghrelin sıçan ve/veya farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanımını artırır. (95)

Vagus blokajı, periferel ghrelin'in indüklediği beslenme etkisini kesmektedir (97). Yani, ghrelin'in vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır.

Serumda ACTH, kortizol, aldesteron, glukagon katekolaminler ve prolaktin düzeyinin ve mide asidi sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir.

Ghrelin oksidatif hasara karşı hepatic ve pankreas dokularını korumaktadır (98). Ghrelin'in testiküler steroidogenez ve leydig hücrelerinden testosteron alınımında rol aldığı gösterilmiştir. (99) Son zamanlarda endometrial stromal hücrelerinin kalınlaşmasında da görev aldığı belirtilmiştir. (100)

Ghrelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda, tümoral doku kesitlerinde GHR proteini ekspresyonunun tümör dokusuna komşu meme dokusuna göre artmış olduğu bulunmuştur. (101) Ghrelin hipofiz ve acth salgılayan tümörleri de içeren diğer nöroendokrin tümörlerde gösterilmiştir (102).

Cinsiyet ve yaş faktörleri dikkate alınarak ghrelinin hastalıklarla ilişkisi hakkında birçok araştırma yapılmıştır. GH yetersizliği olan hastalara GH verilmesi ghrelin seviyelerini düşürmektedir. Çölyak, anoreksia nevroza, bulimiya nevroza, kansere bağlı anoreksia ve kaşekside kan grelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir. (103)

Ghrelin ile VKİ arasında negatif ilişki bulunmuştur; insanlarda ghrelin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmaktadır. (92) Düşük grelin seviyesi, metabolik sendromun da bir indikatörüdür. (106) Ghrelinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Yapılan bir çalışmada, BN ve plazma ghrelin düzeyleri araştırılmış, BN'lı bireylerde plazma ghrelin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu artış VKİ (VKİ) düştükçe daha da belirginleşmektedir. (104)

Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan hastalarda da serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (105).

Tirotoksik hastalarda ise ghrelin seviyesindeki azalma belirgindir ve antitiroid tedavisi ile normal düzeylerine çekilebilmektedir. Buna da yüksek VKİ, insülin, somatostatin gibi ghrelin'ı baskıladığı bilinen etkenler neden olmamakta, direkt olarak tiroid hormonları ghrelin üzerinde etkili olmaktadır (108).

Ghrelin seviyesinin preeklemtik gebelerde arttığı belirtilmiştir. Artan leptin seviyesi ile artan diastolik basınç arasında bir ilişki mevcuttur. Dolayısı ile preeklemside artan ghrelin seviyesi, muhtemelen leptin aracılığı ile artmış olan diastolik basıncı düşürmektedir.

Prader Willi Sendromu en sık görülen genetik obesite sendromlarından olup hipotalamik disfonksiyona bağlı olarak doyurulamayan açlık hissi, hipotoni ve büyüme hormonu salgınım yetersizliği görülür. PWS'de ghrelin seviyeleri, zayıf ve obez kontrol gruplarına göre 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur (110).

Fonksiyonel dispepside ghrelin seviyesi yükseldiği bildirilmiştir. (111)

AIDS hastalarında ghrelin ve büyüme hormonu seviyesi AIDS'li hastalarda düşük bulunmuştur. Dolayısıyla ghrelin verilerek GHR salgınımını arttırmak yolu ile HIV'e bağlı lipodistrofi tedavi edilebilmektedir. (113)

Gebelikle indüklenmiş hipertansiyon tedavisinde ghrelin verilerek gebelikle indüklenmiş hipertansiyon kontrol altına alınabilmektedir. Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye ghrelinin intraserebral enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (93). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur (94). Bu durum leptin için tam tersidir. Kronik kalp yetmezliğinde: kalp rahatsızlığı olan bireylerde grelin uygulanması, sistemik vasküler direnci düşürmüş ve kalp debisini arttırmıştır. Ratlarda kalp hücrelerinin endotellerinde apoptozisi de önlediği bildirilmiştir. Yani grelin, kardiyovasküler koruyucu etkiye sahiptir. (111)

Kanser tedavisi esnasında radyasyona bağlı iştahsızlıkta ya da aneroksik hastalarda iştah açmak için kullanılabilir.

Obezitede grelin aşısının kullanımı gündemdedir. Araştırmalar, ghrelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Fareler için üretilen aşıların uygulanması başarılı olduğundan obeziteye karşı aşı olarak kullanılabilir. (114)

Ratlarda ghrelin osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Kemik dokusu üzerine doğrudan etki yaptığından osteoporosisin tedavisinde faydalı olabilir. (114)

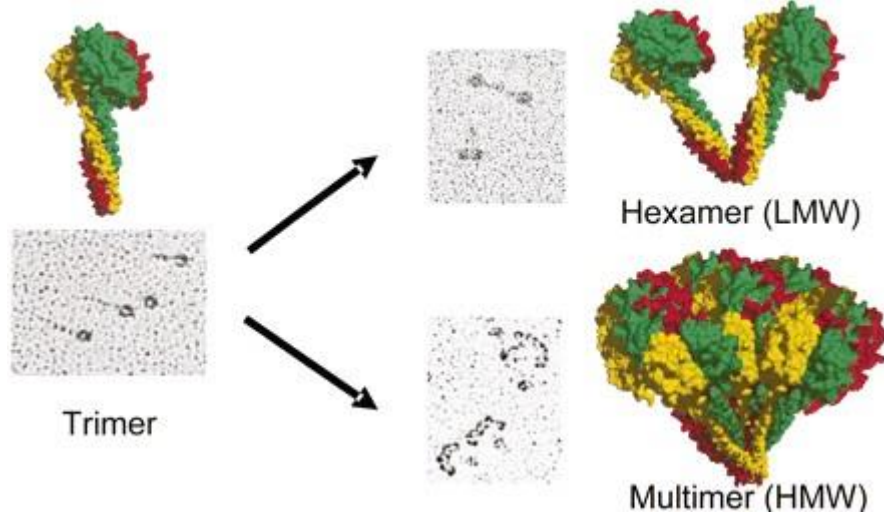
Post operatif gastrik ilus tedavisinde de kullanılabilir. (115)

### **2.3.3. Adiponektin**

Adiponektin 1990'lı yıllarda keşfedilmiş bir adipositokin olup yalnızca adipoz doku tarafından sentezlenen 247 aminoasit yapılı bir hormondur (116).

Adiponektini kodlayan gen 3. Kromozom zerindedir. Bulunduğu loks tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasından sorumlu tutulan lokse yakındır.

Adiponektin geni 16 kb uzunluğundadır ve 3 ekzon içermektedir. Düşük, orta, yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere üç büyük oligomerik formu bulunmaktadır. (117) Yüksek moleküler ağırlıklı multimer formunun en aktif form olduğu düşünülmektedir (118). Adiponektinin insan plazma seviyesi 5-10  $\mu\text{g/ml}$ 'e kadar ulaşabilir.



**Şekil 3.** Adiponektin molekülünün yapısı

Çözünebilir kollajen süper ailesine ait, kollajen benzeri proteindir ve kollajen VIII, X ve C1q ile yapısal bir homoloji göstermektedir. (120)

Adiponektin plazma proteinlerinin % 0.01'sini oluşturmaktadır. Plazma adiponektin seviyeleri cinsiyet, yaş ve yaşam şekli gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Plazma konsantrasyonu VKİ ile negatif korelidir.

Kadınlar, erkeklere göre daha yüksek plazma adiponektin seviyesine sahiptir. Çünkü kadınlar erkeklere göre insüline daha duyarlıdır. (126)

Adiponektin intraserebral etkisi ile vücut ağırlığında ve yağ kütlesinde azalma, enerji harcanmasında ise artmaya neden olmaktadır. Fakat yiyecek alımı kısıtlanması üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Soya proteini, balık yağı ve linoleik asit gibi bazı diyet faktörlerinin plazma adiponektin seviyelerini artırdığı ve bu faktörlerin alınımının diabet gelişimine karşı koruyucu etkisi bulunduğu savunulmaktadır (127). Öte yandan karbonhidrattan zengin diyetin plazma adiponektin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (128). Oksidatif stresin adiponektin ekspresyonunu azalttığı savunulmaktadır (129). Altında yatan mekanizma açık olmasa da adipöz dokuda artmış oksidatif stres obezitede plazma adiponektin seviyesinde düşüğe eşlik ediyor olabilir. Steroidler ve TNF-alfa yağ



dokusundaki adiponektin gen ekspresyonunu negatif etkilerken insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 pozitif yönde etkilemektedir (130).

Adiponektin ekspresyonunun düzenlenmesinde sorumlu tutulan tek hormon insülin olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma; insülin tedavisinin adiponektin geni ekspresyonunu baskıladığını, insülinin adiponektin m-RNA düzeyini doza ve zamana bağımlı şekilde azalttığını göstermiştir (131).

Tiazolidinedionlar ppar- $\gamma$  aktivasyonu ile adiponektin geninin ekspresyonunu ve serum seviyelerini artırırken (132) TNF- $\alpha$  ve IL-6 adiponektin gen ekspresyonunu inhibe etmektedirler (133).

Adiponektin m-RNA sentezi farklı doku bölgelerinde farklı seviyelerde sentez edilmektedir. Örneğin viseral yağ dokusunda subkutanöz yağ dokusuna göre daha az seviyede adiponektin sentezi olmaktadır. Diğer adipokinlerden farklı olarak adiponektin insülin direnci bulunan veya tip 2 diyabetli obez kişilerde ve koroner arter hastalığında azalmış düzeyde sentez edilmektedir. Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisini ppar- $\gamma$  üzerinden olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar adiponektinin peroxisome proliferator-activated receptors (ppar- $\gamma$ ) aktivasyonun belirteci olduğunu göstermektedir. (125)

Adiponektin reseptörlerinden adipo-r1 kas dokusunda, adipo-r2 ise karaciğerde artmış düzeyde sentezlenmektedir. Adiponektin adipo-r1 reseptörleri yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımı ve laktat üretimini uyarır. Adipo-r2 reseptörü ile karacigerde glukoneogenezde rol alan moleküllerin azalmasını da uyarmaktadır. (122) Bunu fosfoenolpiruvat karboksilaz ve glukoz-6 fosfataz m-RNA sentezini azaltarak yapmaktadır.

İki reseptör de G protein içerikli membranı 7 kez geçen transmembran özellikte reseptörlerdir. Reseptörler ek olarak pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde, makroajlarda, aterosklerotik lezyonda ve beyinde sentez edilmektedir.

Vasküler hasarın deney modellerinde ve aterosklerotik sürecin erken meydana gelen olaylarında koruyucu bir rol oynadığı öne sürülebilir. Adiponektin; endotel hücrelerinde in vitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve e-selektin ekspresyonunu da baskılamaktadır (119). Vasküler düz kaslarda depolanarak koroner arter hastalığına karşı koruma sağlar. Adiponektin makrofajlardan TNF-alfa sekresyonunu ve "köpük hücre" oluşumunu baskılamaktadır (124).

Adiponektinin son zamanlarda miyelomonositer hücre öncüllerinin proliferasyonun yanı sıra fagositik aktivite ve makrofajlar tarafından TNF-alfa üretimi üzerinde inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir (123).

Adiponektin reseptörleri merkezi sinir sisteminde de bulunmaktadır. Hipotalamus ve beyin kökünde otonomik fonksiyon, yeme davranışı düzenlenmesinde görev almaktadırlar. Coope ve diğerleri yaptıkları çalışma sonucunda farelere intraserebrovetriküler rekombinant adiponektin enjeksiyonu yapıldığı zaman iştahlarında % 40 azalma olduğunu saptamışlardır. Hipotalamusta ve periferik dokularda insülin, leptin ve adiponektin sinyal yolları arasında çapraz etkileşim bulunmaktadır (55).

Adiponektin hücre çoğalmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca meme kanseri hücrelerindedeki büyümeyi durdurduğu gözlemlenmiştir. Waki ve ark. yaptıkları çalışmada postmenapozal kadınlarda adiponektin seviyesinin düşmesi meme kanseri riskini artırmakta olduğu ortaya çıkmıştır.

Genetik hipoadiponektinemi, çeşitli metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için metabolik sendromun genetik alt yapısının bir bölümüne zemin oluşturuyor olabilir.

Peroksizom proliferatör aktive reseptörün aktivasyonu adiponektinin seviyesini, adiponektin reseptör sayısının aktivasyonunu artırdığı dolayısıyla obeziteye bağımlı insülin direncini düzelttiğini desteklemektedir. Oral antidiabetiklerden tiazolidinedion bu yolla etkili olmaktadır. Viseral adipöz

doku birikimi durumunda adiponektin plazma seviyeleri düşmektedir. adiponektinin dolaşımdaki seviyeleri adiponektin insülin duyarlılığı ile negatif korelidir ve çeşitli genetik ve çevresel faktörler, patolojik durumlar ve ilaçlar tarafından etkilenmektedir. Bu nedenle adiponektin seviyelerinin monitörizasyonu tip 2 diabet ve metabolik sendrom için önemli bir belirteçtir.



### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulunda, Celal Bayar Hemşirelik Fakültesinde Eğitim Alan 18-30 Yaş Arası Gönüllü Bayan Öğrenciler ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesinde görev alan 18-30 yaş arası gönüllü bayan hemşire ve araştırma görevlileri, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesine beslenme bozukluğu bulguları ile başvuran 18-30 yaş arası gönüllü bayan hastalarda yapıldı.

Aşağıda bahsedilen araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre toplam 313 kişi dahil edildi.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. CBÜ Tıp Fak., CBÜ Sağlık Meslek Yüksek Okulu, CBÜ Hemşirelik Fakültesi öğrenim gören 18-30 bayan öğrenciler ve çalışanlar
2. Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı, Çöliak Hastalığı, Kistik fibrozis, Kronik Pankreatit, Karaciğer ve Böbrek Kronik hastalığı vb malabsorbsiyona yol açabilecek hastalık öyküsü olmaması
3. Herhangi bir gastroeintestinal Sistem organından operasyon öyküsü olmaması (safra kesesi, özofagus, mide, ince barsak, kalın barsak, karaciğer, pankreas rezeksiyon öyküsü olmaması)

Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri;

1. Erkek bireyler
2. 18 yaş altı ve 30 yaş üstü olmak
3. Araştırmaya dahil olmak ya da tetkik için kan-serum örneği için gönüllü olmayan kişiler

4. Ülseratif kolit, crohn hastalığı, çöliak hastalığı, kistik fibrozis, kronik pankreatit, karaciğer ve böbrek kronik hastalığı vb malabsorbsiyona yol açabilecek hastalık öyküsü olması
5. Herhangi bir gastrointestinal sistem organından operasyon öyküsü olması (safra kesesi, özofagus, mide, ince barsak, kalın barsak, karaciğer, pankreas rezeksiyon öyküsü olması)

Çalışma başlatılmadan önce Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır. Kan örnekleri alınan hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 313 kişiye beslenme bozukluğu ve stres bozukluğu ile ilgili sırası ile SCOFF Testi (Sick, Control, One Stone, Fat, Food) ve Algılanan Stres Ölçeği (The Perceived Stress Scale-PSS) anket testi yapıldı. Anket formlarının Türkçeye çevrilmesi ve gerekli olan geçerlilik ön değerlendirme çalışması tarafımızca yapılmıştır. Her iki anket sonrası 313 kişinin antropometrik ölçümleri (boy, kilo) ve yaş bilgileri, özgeçmiş ve varsa komorbid hastalık öyküleri kaydedildi. Çalışmaya katılan kişiler komorbid hastalığı olmayan ve hormonal tedavi görmeyen bireylerdi. Normal beden kitle endeksi 18.5-25 kg/m<sup>2</sup> olarak alındı. Anket testleri sonucunda YB olan ve VKİ normal sınırlarda olmayan (VKİ > 25 ve/veya VKİ < 18.5 ya da SCOFF testi ≥ 2 olan) 40 kişi ve YB olmayan (SCOFF testi < 2, VKİ: normal) 40 kişiden olmak üzere toplam 80 olgu iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında PSS skor düzeyleri açısından parametrelerin stress düzeyi ile ilişkisi göstermek amacıyla karşılaştırma yapıldı. Ayrıca eğitim aldıkları bölümler, eğitim aldıkları okuldaki sınıfları, meslek, yaş gibi parametrelere göre alt gruplar oluşturularak analizleri yapıldı. Hastanın serum leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi için aç karnına kan örnekleri alındı. Verilerin gözden geçirilmesindeki belirlenen gereklilik nedeniyle çalışmaya katılan kişi sayısı artırıldı. Bunun için gerekli bütçe tez sahibi tarafından karşılanmıştır. YB + olan grup VKİ 1,85 altında (A), 18,5 le 25 arasında (B), 25'in üzerinde (D) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmamızda YB olmayan 167 kişilik grup (C)

ve YB + olan 3 grup dahil olmak üzere toplam 4 grup arasında analizler yapıldı. Çalışmada gönüllülerden biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere alınmış ve kanlar 300Xg de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örnekleri -80 C de toplu olarak analiz edilmek üzere saklanmıştır.

Biyokimyasal parametreler Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. Adiponektin, leptin ve ghrelin plazma düzeylerinin enzim bağı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile ölçülmesi biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Adiponektin düzeyleri enzim linked immuno assay yöntemiyle (ELİSA) ticari kitlelerle (Assaypro Human Adiponektin ELISA kit, Missouri, A.B.D.) analiz edilmiştir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı (CV) ortalama %3.0 ve inter-assay CV precision değeri ortalama %8.3 olarak saptanmıştır.

Leptin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ticari kitlelerle ( DRG Instruments GmbH, Marburg Germany ) analiz edilmiştir. Kitin analitik hassasiyeti 1.0 ng/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı (CV) 3.15 ng/ml düzeyinde %5.95 ve 24.62 ng/ml düzeyinde %6.91 olarak saptanmıştır. Kitin inter-assay CV precision değeri ortalama 2.71 ng/ml düzeyinde % 11.55 ve 26.15 ng/ml düzeyinde %8.66 olarak saptanmıştır.

Ghrelin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ticari kitlelerle ( Human Ghrelin total EMD Millipore Corporation Missouri, A.B.D) analiz edilmiştir. Kitin analitik hassasiyeti 50 pg/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı (CV) 384 pg/ml düzeyinde %1.26 ve 904 pg/ml düzeyinde % 0.90 olarak saptanmıştır. Kitin inter-assay CV precision değeri ortalama 384 pg/ml düzeyinde % 7.81 ve 0.90 pg/ml düzeyinde %6.28 olarak saptanmıştır.

Biyokimyasal parametrelerden açlık glukoz, açlık insülin, homa skoru, kortizol, lipid profili, Na, K, Cl, CA, P, hemogram, biyokimya (ast,alt,alp,gg, bun, kreatinin), TSH, serbest T3, serbest T4, anti-gliadin IgA, anti-gliadin IgG, doku transglutaminaz IgA düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini değerlendirmek

için homeostatic model assesment (HOMA-IR) testi kullanıldı. Test su formülle hesaplandı (142).  $HOMA-IR = (açlık\ insülini\ (mu/l) * açlık\ plazma\ glukozu\ (mg/dl)) / 405$  Fontbonne ve arkadaşlarının sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları çalışmalarında olduğu gibi homa değeri kadınlar için 1.80 , erkekler için 2.12 üzeri değerler insülin direnci olarak kabul edildi (143).

Kan tetkiki yapılan gönüllülerde karaciğerde yağlanma düzeylerini belirlemek için karaciğerin USG ile değerlendirmesi Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji BD'da tarafımızca yapıldı. Karaciğerdeki stetaoz düzeyi evre I-II-III olmak üzere belirlendi.

### **Istatistik**

Parametreler "SPSS 15 for Windows" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler ki kare testi değerlendirildi. PSS ölçeği ve SCOFF ölçeğinin vaka ve kontrol gruplarının parametreleri ortalama standart sapma olarak verildi. Sayımla elde edilen değişkenlerin biçimlerine göre analizlerini yapmak için 'Ki-kare' testi, parametrik grup karşılaştırmalarında 'Student-t testi', normal dağılım göstermeyenlerde 'Spearman testi' kullanıldı. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (ss) ile ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler 'Student t-testi' ve 'Anova' ile karşılaştırılmıştır. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir ve ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## IV. BULGULAR

Stres bozukluğunun yeme bozukluğuna ve adipositokinlere etkisinin araştırılması amacıyla 2014-2016 yılları arasında hastanemizde çalışan veya eğitim alan kadınlara ve başka sebeplerden dolayı tedavi için gelen gönüllülere yapılan 313 anketin sonuçları değerlendirildi. Hasta grubunda ve kontrol grubunda yaş dağılımı 18-30 yıl idi. Çalışmaya katılan popülasyon içinde SB olan 108 kişi (%34,5) vardı. YB olanların sayısı 146 (%46,6) idi.

Tablo 1'de SB + olan ve olmayanların VKİ açısından dağılımı görülmektedir. Stres bozukluğu olan bireylerde genel olarak VKİ'nin fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ayrıca SB + olan bireylerin VKİ açısından dağılımına bakıldığında; SB + olanların ağırlıklı olarak VKİ 25'in üzerinde veya 18,5'in altında olduğu saptandı. Burada VKİ normal olan bireylerde stres oranının %24,3 olduğu görülebilmektedir. Dolayısıyla zayıf veya kilolu olanlar normal vücut ağırlığında olanlara göre istatistiksel olarak daha çok SB riskine sahiptirler ( $p<0,05$ ).

**Tablo 1.** Stres bozukluğu gruplarının VKİ açısından değerlendirilmesi (ortalama  $\pm$  standart sapma)

Gruplar	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	18.5<VKİ<25	>25
SB+	22,38 $\pm$ 5,79	27 (%64,3)	56 (%24,3)	25 (%61)
SB-	21,5 $\pm$ 2,93	15 (%35,7)	174 (%75,7)	16 (%39)
Toplam	21,8 $\pm$ 4,16	42 (%100)	230 (%100)	41 (%100)



YB olanlar ile YB olmayanlar arasında SB nin farklılık gösterip göstermediği tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan popülasyon içinde SB olan 108 kişi (%34,5) vardı. YB olanların sayısı 146 (%46,6) idi. YB grubundakilerin 79'unda (%54,1) SB varken; YB olmayan popülasyonda SB olan kişi sayısı 29 (%17,4) olarak saptandı. Sonuç olarak SB'nun varlığının YB'na sebep olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2.** Yeme bozukluğu ve stres bozukluğu arasında ilişki

Gruplar	SB +	SB -	Toplam
YB +	79 (%54,1)	67 (%45,9)	146 (%100)
YB -	29 (%17,4)	138 (%82,6)	167 (%100)
Toplam	108 %100	205 %100	

Anket testleri sonucunda YB olan 146 kişi SB ve VKİ lerine göre alt gruplar oluşturuldu. YB + olan grup VKİ 1,85 altında (A), 18,5 le 25 arasında (B), 25'in üzerinde (D) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmamızda YB olmayan 167 kişilik grup (C) ve YB + olan 3 grup dahil olmak üzere toplam 4 grup arasında analizler yapıldı. Bu alt gruplar arasında stres düzeyi ile ilişkisini göstermek amacıyla karşılaştırma yapıldı. Yeme bozukluğu olan 3 grupta da kontrol grubuna göre stres oranlarının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). A, B ve D grubu C grubuna göre SB riskinin fazla olduğu belirlendi (OR sırasıyla 8.56, 3.59, 7.34). A grubu B grubuna göre stres açısından daha yüksek risk altında olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Benzer bir durum D grubu ile B grubu arasında saptanamamıştır ( $p=0,071$ ).

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının dağılımı ve stres oranları

Gruplar	Gruptaki kişi sayısı	SB + Kişi sayısı
A: <18.5 ve YB +	42 (%13,4)	27 (%64,3)
B: 18.5<VKİ<25 ve YB +	63 (%20,1)	27 (%42,9)
C: 18.5<VKİ<25 ve YB -	167 (%53,4)	29 (%17,4)
D: >25+YB	25 (%61)	25 (%61)

#### Biyokimyasal analiz yapılan gruplar

A, B, C, D grupları arasından kan vermek için gönüllü olan toplam 120 bireyde analiz yapılmıştır. Biyokimyasal analiz yapılan gruplar sırasıyla tablo 4'te AA, BB, CC, DD olarak gösterilmiştir. 120 kişiden oluşan 4 grup açlık glukoz açlık insülin, homa skoru, kortizol, lipid profili, Na, K, Cl, Ca, P, hemogram, AST, ALT, ALP, GGT, BUN, kreatinin, TSH, serbest T3, serbest T4, anti-gliadin IgA, anti-gliadin IgG, doku transglutaminaz IgA, ACTH, kortizol, HOMA değerleri bakımından karşılaştırıldı. Gruplar arasında biyokimyasal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak 4 grupta SB pozitifliği farklılığı açısından genel popülasyonda olduğu gibi anlamlı olduğu izlendi. ( $p<0,05$ )

**Tablo 4.** Gruplar arasında katılımcıların dağılımı

Gruplar	Sayı- yüzde	SB + sayı- yüzde
AA: <18.5 ve YB +	25 (%20,8)	16 (64,0%)
BB: 18.5<VKİ<25 ve YB+	30 (%25)	13 (%43,3)
CC: 18.5<VKİ<25 ve YB-	40 (%33,3)	7 (%17,5)
DD: >25 ve YB +	25 (%20,8)	15 (%60,0)

Oluşturulan bu 4 grupta adipositokin düzeyi çalışılmış olup parametreler arasındaki değişim tablo 5'te gösterilmiştir. Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir. Leptin, ghrelin ve adiponektin düzeylerinin gruplar arasında kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). AA grubu BB, CC, DD gruplarına göre karşılaştırıldığında ghrelinin ve adiponektinin anlamlı olarak yüksek leptinin ise düşük düzeyde olduğu görüldü. ( $p < 0,05$ ) CC grubu DD grubuna göre karşılaştırıldığında ghrelin ve adiponektinin anlamlı olarak daha yüksek; leptinin ise daha düşük düzeyde olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ancak benzer durum CC ile BB grubu arasında hiçbir adipositokinde izlenmedi. ( $p = 0,386$ )

**Tablo 5.** Grupların adipositokin düzeyleri

	Leptin ng/ml	Adiponektin ng/ml	Ghrelin pg/ml
AA: <18.5+YB	3,83±2,56	25,68±1,78	1261,57±481,11
BB: 18.5<VKİ<25 ve YB +	8,89±6,89	21,94±1,54	389,38±163,95
CC: 18.5<VKİ<25 ve YB -	8,17±1,82	21,29±0,79	454,43±132,00
DD: >25+YB	24,06±9,13	19,49±1,99	200,50±86,12

SB'nun adipositokin düzeylerinde farklılığa yol açıp açmadığı ayrı ayrı gruplarda araştırıldı. Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtilmiştir. Tablo 6'daki veriler ışığında VKİ 18,5 altında olan ve yeme bozukluğu olanların arasındaki stres bozukluğu pozitif olan bireyler negatif olan bireylerle kıyaslandığında; SB+ olanlarda istatistiksel olarak leptinin düşük, ghrelin ve adiponektinin ise yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). VKİ 18.5 ile 25 arasında yani normal VKİ kabul edilen grupta ise tablo 7 ve 8 de görülebildiği gibi SB açısından böyle bir ilişki kurulamamıştır.

**Tablo 6.** VKİ 18.5 altında ve YB olan grupta stresin adipositokinler ile ilişkisi

AA grubu	SB+	SB -	P değeri
Leptin	2,41 ± 1,25	6,36 ± 2,37	p<0,05
Ghrelin	1438,75 ± 506,16	946,56 ± 198,97	p<0,05
Adiponektin	26,71 ± 1,22	23,86 ± 0,96	p<0,05

**Tablo 7.** VKİ normal ve YB olan grupta stresin adipositokinler ile ilişkisi

BB grubu	SB+	SB -	P değeri
Leptin	11,6 2± 9,76	6,8 ± 2,0	p=0,104
Ghrelin	379,88 ± 217,22	396,64 ± 114,90	p=0,804
Adiponektin	21,90 ± 0,94	21,96 ± 1,90	p=0,915

**Tablo 8.** VKİ normal ve YB olmayan grupta stresin adipositokinler ile ilişkisi

CC grubu	SB+	SB -	P değeri
Leptin	8,26 ± 1,32	8,16 ± 1,93	p=0,895
Ghrelin	403,35 ± 134,88	465,26 ± 130,89	p=0,265
Adiponektin	21,45 ± 0,79	21,26 ± 0,80	p=0,565

VKİ 25 üzerinde olan ve yeme bozukluğu olanların arasındaki stres bozukluğu pozitif olan bireyler negatif olan bireylerle kıyaslandığında; SB+ olanlarda istatistiksel olarak leptinin anlamlı olarak yüksek, ghrelin ve adiponektinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9.** VKİ 25 üzerinde ve YB olan grupta stresin adipositokinler ile ilişkisi

DD grubu	SB+	SB -	P değeri
Leptin	28,7 ± 8,86	17,11 ± 3,29	$p<0,05$
Ghrelin	144,42 ± 40,18	284,61 ± 64,54	$p<0,05$
Adiponektin	18,26 ± 0,94	21,32 ± 1,72	$p<0,05$

120 kişiden yeme bozukluğu olan 80 kişi ile olmayan 40 kişi arasında adipositokin düzeyleri tablo 4'te karşılaştırıldı. Yeme bozukluğu olan bireylerde olmayanlara göre leptin, ghrelin ve adiponektin düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Tablo 10.** Yeme bozukluğu olan grup ve olmayan grupta adipositokin düzeyleri

	Leptin	Ghrelin	Adiponektin
YB +	12,05 ± 10,75	602,91 ± 536,92	22,34±3,03
YB -	8,17 ± 1,82	454,43± 132,0	21,29 ± 0,79
P değeri	p<0,05	p<0,05	p<0,05

## V. TARTIŞMA

Yeme bozuklukları, genetik, endokrinolojik, hipotalamik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir sağlık sorunudur. Bu çalışma toplumda görülen en önemli sağlık sorunlarından biri olan yeme bozukluklarının SB ve adipositokinler ile olan ilişkisinin incelendiği ilk araştırmadır. Ayrıca projemiz literatür incelemesi yapıldığı zaman YB ve SB'nun leptin, adiponektin, ghrelin ve andropometrik değerler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan en kapsamlı çalışmalardan bir tanesidir.

Çalışmamıza katılan popülasyonda YB sıklığı %46,6 olarak saptanmıştır. Fransada daha önceden yapılan, öğrenciler arasında yeme bozukluklarının yaygınlığına yönelik bir çalışmada %22,2 oranında pozitif SCOFF testi saptanmıştır (26). Bu oran benzer şekilde Yunanistan'daki üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmada da saptanmıştır (29). Tıp öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada SCOFF ile yapılan taramada kadın öğrencilerin %16,9 unda pozitiflik saptanmıştır. Aynı çalışmada başka bir YB ölçeği kullanılmış ve oran %25,4 bulunmuştur (55). Güney Amerikada yapılan bir çalışmada EAT-26 ölçeği kullanılmış YB oranı %11,8 olduğu görülmüştür (40). SCOFF ile üniversite öğrencileri arasında yapılan başka bir çalışmada YB oranı %24,2 olarak saptanmıştır (44). Vietnam'da kadın üniversite öğrencileri arasında yapılan SCOFF ölçeğinde %48,8 oranında pozitiflik görülmüştür (79). Çalışmamızda VKİ normal aralıkta olan bireylerde SCOFF ölçeği pozitifliği 63 kişide (%27,4) saptanmıştır. Yeme alışkanlıklarının araştırıldığı bir çalışmada normal ağırlıktaki bireylerin %38,6'sının YB riski mevcut olduğu gösterilmiştir (140).

Çalışmamıza katılan popülasyon içinde SB sıklığı %34,5 olarak saptanmıştır. Üniversite öğrencileri arasında PSS kullanılarak yapılan analizde SB'nun sıklığı kadınlarda %48 oranında bulunmuştur (82). Başka stres ölçekleriyle yapılan bir çalışmada tıp öğrencileri arasında yoğun stres altındaki öğrencilerin oranı %52'lere kadar çıktığı görülmüştür (90). Kadın



öğrenciler arasında yapılan bir diğer çalışmada da bu oran % 43 olarak saptanmıştır (107).

Stresli durumlar ile uygun şekilde başa çıkabilmede yetersizlik YB semptomlarının ortaya çıkmasına ve/veya devam etmesinde önemli bir etken olduğu Fairburn ve ark. tarafından 2003 yılında vurgulanmıştır. Darby ve ark. psikolojik stresi bir ölçekle değerlendirmiş ve bu çalışmada YB semptomlarıyla ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sonuçta arada güçlü bir ilişkinin bulunduğunu göstermişlerdir. Sassaroli ve ark. stresin YB'na zemin hazırlayan bazı bilişsel faktörlerle ilişkisi olduğuna dair hipotez öne sürmüşler ve çalışma sonucunda bunu destekleyen veriler elde etmişlerdir. Hatta bu mekanizmanın deneysel olarak da gösterilmesi yeme bozukluklarının kaynağında stresin ne kadar önemli olduğu daha güvenilir olarak desteklenmiştir (109). Literatürde kazanılmış stresin yeme alışkanlıklarını etkilediği ve obesiteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (112). Başka bir çalışmada mental sağlığı ile ilişkili yaşam kalite skorunun riski yeme davranışı olan kadınlarda düşük olduğu belirtilmiştir (121). Stres etkeninin ortadan kalktığı durumlarda ise YB semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir (134). Bireyde önceden bulunmayan kilo verme arzusunun stres ile açığa çıktığına ve yeme davranışını etkilediğine dair çalışmalar da mevcuttur (135). Stresin VKİ den bağımsız olarak da yeme davranışlarını etkileyebildiği gösterilmiştir (136). YB olan ve olmayan obezler karşılaştırıldığı bir çalışmada da; YB bulunanlarda kazanılmış stres skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (137). Bu bulgular YB olan bireylerde stresi azaltacak önlemlerde bulunulması gerektiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da psikososyal stresin YB semptomlarıyla ilişkinin olup olmadığı araştırılmıştır. YB grubundakilerin % 54,1'ünde SB varken YB olmayan popülasyonda SB oranı %17,4 olarak saptandı. Sonuç olarak SB'nun varlığı YB gelişmesine etken olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Bu durum stres bozukluklarında görülebilen yoğun kaygı duygusu, mükemmeliyetçilik ve düşük benlik saygısı bireyin dikkatini yeme içmeyi kısıtlamaya yönlendirerek yeme bozukluklarını tetikleyebileceğiyle açıklanabilir. Sonuç olarak stres bozukluğu olan bireylerin

erken tespit edilmesi ve buna yönelik yapılabilecek tıbbi müdahale, yeme bozukluklarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Yapılan bir çalışmada fazla kilolu ve normalden az kilolu bireylerin benzer psikolojik durumda olduğu; VKİ normal bireylere göre daha fazla stres altında oldukları görülmüştür (138). Araştırmamızda stresli bireylerde VKİ'nin dağılımına bakıldığında stresli bireylerde VKİ'nin genelde düşük veya yüksek olduğu izlendi. Ancak stres bozukluğu olmayan bireylerin VKİ'lerinin çoğunlukla normal olduğu saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde stres deneyiminin yeme bozukluğunu tetikleyerek VKİ'ni düşük veya yüksek yönde etkilediği öne sürülen çalışmalar mevcuttur (139). Zayıf ya da şişman olan bireylerin dış görünüşü nedeniyle içine kapanık olma, kendini yetersiz hissetme gibi düşünceler nedeniyle stres bozukluğu gelişebilir. Bu kişilere yönelik diyet ve egzersiz programları düzenlenerek stres bozukluğunun önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Yeme davranışı ve metabolik parametreler edinilmiş stresin bir yansımasıdır. Günümüz toplumlarında stresin leptin konsantrasyonunu artırarak obeziteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada leptinin stres algısı fazla olan bireylerde arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür (141). Bizim çalışmamızda da VKİ 25'in üzerinde olan ve yeme bozukluğu olan gönüllülerde; stres bozukluğunun leptin düzeyini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca VKİ arttıkça leptin düzeyinin arttığı görülmüştür. Leptinin bu artan düzeyi, belli bir hastalıkla bağlantılı olmayıp, beden kitle indeksi ve beden yağı oranlarıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir

Asakawa ve ark. ratları stres maruziyetine bırakmış ve bu ratlarda ghrelin düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Yoğun stres maruziyeti olan kadınlarda daha yüksek ghrelin düzeyleri saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda VKİ 18,5'in altında ve SB + olan bireylerde SB- olanlara göre ghrelin anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Burada stres bozukluğunun hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ve sempatik sinir sistemini aktive ederek ghrelin artışının sebebi olabileceği düşünülmektedir.

Yeme bozukluklarında gıda alımını etkileyen hormonların anormal seviyelerinin değiştiği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Besin alımında rol oynayan hormonlardaki değişiklik obezite ve ilişkili hastalıklara yol açabilmektedir. Fazla kilolu ve normal kilolu kadınlarda leptin, adiponektin, ghrelin YB ve stres bozukluklarındaki değişimlerini araştıran bir çalışmada; fazla kiloluların YB'na eğilimli olduğu ve leptin düzeylerinin VKİ ile arttığı gösterilmiştir. Leptin yağ kitlesi pozitif korelasyon gösterirken ghrelin ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (142). Bizim çalışmada da YB olan fazla kilolu bireylerde leptinin kontrol grubuna hem de YB olan normal VKİ'indeki gönüllülere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Azalan leptin enerji eksikliğinin fizyolojik olarak önemli bir göstergesi olup azalan enerji tüketimi veya üreme kapasitesinde azalma karşı vücudun geliştirdiği bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

Başka bir çalışmada plazma adiponektin düzeyinin VKİ ile azaldığı belirlenmiştir (143). Weyer ve arkadaşlarının, 23 beyaz birey ile 121 pima yerlisinde yapılan bir çalışmada plazma adiponektin konsantrasyonlarının vücut yağı yüzdesi, bel-kalça oranı, ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim alışmamızda da VKİ arttıca adiponektin düzeyi azalmakta olduğu, YB olanlarda olmayanlara göre arttığı saptanmıştır. Bunun nedeninin VKİ düşük olan bireylerde artan adiponektin enerji homeostazisinin devamlılığını sağlaması için vücudun geliştirdiği bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamızı destekler nitelikte adiponektin zayıf ve beslenme bozukluğu olan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (145). Çalışmamızda yapılan alt grup analizlerinde VKİ 18,5 altında olan ve yeme bozukluğu olanların arasındaki stres bozukluğu pozitif olan bireyler negatif olan bireylerle kıyaslandığında; SB+ olanlarda istatistiksel olarak adiponektinin yüksek olduğu görülmüştür.

VKİ 25 üzerinde olan ve yeme bozukluğu olanların arasındaki stres bozukluğu pozitif olan bireyler negatif olan bireylerle kıyaslandığında; SB+ olanlarda istatistiksel olarak leptinin yüksek, ghrelin ve adiponektinin ise

düşük olduğu görülmüştür. VKİ normal aralıkta olanlarda ise böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Son olarak çalışmamızda ise 120 kişiden yeme bozukluğu olan 80 kişi ile olmayan 40 kişi arasında adipositokin düzeyleri karşılaştırıldı. Yeme bozukluğu olan bireylerde olmayanlara göre leptin, ghrelin ve adiponektin düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamız sonucunda 18-30 yaş arasında kadınlarda yeme bozukluğu ile leptin, ghrelin, adiponektin arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Bununla beraber stresin hem yeme bozukluğuna katkıda bulunduğu, hem de adipositokin değerlerini etkilediği saptanmıştır. Bu çalışma 313 gönüllü kişide ve sadece kadın popülasyonda sınırlı bir yaş grubunda yapılan araştırmadır. Çalışma grubunun genişletilerek araştırmaya devam edilmesi gerekmektedir. Özellikle genç yaş grubunu ilgilendiren en önemli sorunlardan biri olan yeme bozukluğu, stres bozukluğu ve obezitenin temel nedeni ve etkilerinin daha genişletilmiş çalışmalarla araştırılması gereklidir.

## VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Stres bozukluğu ve yeme bozukluğu psikolojik ve fizyolojik olarak içiçe olduğu ve birçok durumda birbirlerine eşlik ettikleri deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hem stres bozukluğu hem de yeme bozukluğu metabolik bozukluklara yol açabilmektedir. Adipositokinler bu bozuklukların sonuçlarının yansımada önemli bir yere sahiptir.

Çalışmamız literatürle karşılaştırıldığında, yeme bozukluğu ve stres bozukluğu prevalansı literatürle benzer sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda, yeme bozukluğu olan vaka gruplarında adipositokinlerin nasıl etkilendiği araştırıldı. Kontrol grubuna 40, vaka grubuna 80 kişi alındı. Çalışmamız sonucunda 18-30 yaş arasında kadınlarda yeme bozukluğu ile leptin, ghrelin, adiponektin arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Bununla beraber stresin hem yeme bozukluğuna katkıda bulunduğu, hem de adipositokin değerlerini etkilediği saptanmıştır.

Genç yaş grubunu ilgilendiren en önemli sorunlardan biri olan yeme bozukluğu, stres bozukluğu ve obezitenin temel nedeni ve etkilerinin daha genişletilmiş çalışmalarla araştırılması gereklidir. Serum leptin, ghrelin, adiponektin düzeylerinin gelecekte beslenme bozukluğu açısından prediktif bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

## VII. ÖZET

Günümüzde çok sayıda stres etkeni ile sıkça karşılaşılmaktadır. Stres etkenleri, kişinin beslenme alışkanlıklarını etkilemektedir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişim, beslenme bozuklukları denilen durumlara zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda stres bozukluğunun yeme bozukluğuna ve adipositokin düzeylerine nasıl etki ettiğini araştırmayı amaçladık.

Hastanemizde çalışan, öğrenim gören ve polikliniklere başvuran 18-30 yaş arası herhangi bir hastalığı bulunmayan 313 kadına yeme bozukluğu ve stres bozukluğunun tespiti için daha önceden tarafımızca geçerlilik çalışması yapılmış SCOFF ve PSS testleri uygulandı. 313 kişilik çalışma grubundan 120 kişiye rutin laboratuvar tetkikleri ve adipositokin düzeyleri çalışıldı. Tetkik edilen 120 kişiden yeme bozukluğu olmayan ve VKİ 18.5 ile 25 arasında olan 40 kişi kontrol grubu, 80 kişi vaka grubu olarak alındı. Bu vaka grupları VKİ'ne göre 18,5 altı 25 üstü ve aradaki normal değerler olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Elde edilen 4 grup stres bozukluğu olup olmamasına göre de ayrı ayrı gruplandırıldı.

313 kadında yeme bozukluğu sıklığı %46,6 ; stres bozukluğu sıklığı %34,5 idi. Stres bozukluğu olanlarda (%54,1) olmayanlara (%45.9) göre daha yüksek oranda yeme bozukluğu saptandı. Oluşturulan 4 grupta rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı, grupların homojen olduğu izlendi. Bu gruplarda adipositokin düzeyleri çalışıldı. Yeme bozukluğu olan ve VKİ 18.5'in altında olan grupta leptin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük; ghrelin ve adiponektin diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Aynı VKİ'ne sahip yeme bozukluğu olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. 4 grupta stres açısından kıyaslandığında VKİ 18.5'in altında olduğu grubun stres bozukluğu olan alt grubunda leptinin düştüğü, ghrelin ve adiponektinin arttığı; VKİ 25'in üzerinde olduğu grubun stres bozukluğu olan alt grubunda ise leptinin arttığı ghrelin ve adiponektinin azaldığı saptanmıştır. (p<0,05) Son

olarak yeme bozukluğu olanlarda olmayanlara göre adipositokinlerin hepsinde anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda 18-30 yaş arasında kadınlarda yeme bozukluğu ile leptin, ghrelin, adiponektin arasında doğrudan ilişki bulunmuştur. Bununla beraber stresin hem yeme bozukluğuna katkıda bulunduğu, hem de adipositokin değerlerini etkilediği saptanmıştır.



## VIII. SUMMARY

Nowadays, individuals often encounter many stress factors. Eating habits are also affected by stress factors. Changes in the eating habits cause pathological situations called eating disorders. In our study, we aimed to explain how the stress disorders influence eating disorder and adipocytokine levels.

313 women working, studying in our hospital, or applied to our hospital as a patient were included in this study. None of the volunteers had any disease. SCOFF and PSS tests, which were validated, were performed. 120 of 313 volunteers were asked for taking blood samples for laboratory tests consisting adipocytokine and routine biochemistry. 40 of 120 women without eating disorder and with BMI between 18.5-25 were taken as control group and rest of them were taken as patient group. These case group was divided into three groups, as below 18,5, above 25 and normal, according to their BMI. Each of these fur groups were divided into two subgroups according to presence of stress disorder.

Prevalence of eating disorder was %46,6 and stress disorder was %34,5. Prevalence of eating disorder were higher in patients with stress disorder (%54,1) compared to patients without stress disorder (%45,9). Routine biochemistry tests were performed in four main groups and groups were homogenous. Laboratory test were adipocytokine levels were performed in these groups. Leptin levels were found significantly lower in group with eating disorder and with BMI below 18.5, while ghrelin and adiponektin levels were higher. In patients with same VKI levels, there was no significant difference between groups with and without disorders. While leptin levels were low and adiponektin and ghrelin levels were high in subgroup with BMI below 18.5 and with stress disorder; ghrelin and adiponektin levels were low in high in subgroup with BMI above 25 and with stress disorder ( $p < 0,05$ ). Compared to patients ithout eating disorder,



adipocytokine levels were significantly higher in all patients with eating disorder

As a result, leptin, ghrelin, adiponectin levels were found associated with eating disorder in women with 18-30 years of age. In addition, stress contributed in eating disorder and adipocytokine levels.



## IX. KAYNAKLAR

1. Dalle Grave R. Eating Disorders: Progress And Challenges. Eur J Intern Med 2011 Apr; 22(2):153-60.
2. Miller CA, Golden NH. An Introduction To Eating Disorders: Clinical Presentation, Epidemiology, And Prognosis. Nutr Clin Pract 2010; 25:110-5.
3. Sreeramareddy CT, Shankar Or, Binu Vs. Psychological Morbidity, Sources Of Stress And Coping Strategies Among Undergraduate Medical Students Of Nepal. BMC Med Educ 2007 Aug;2;7:26.
4. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress And Depression Among Medical Students: A Cross-Sectional Study. Med. Educ. 2005; 39:594–604.
5. Sassaroli S, Ruggiero Gm. The Role Of Stress In The Association Between Low Self-Esteem, Perfectionism And Worry, And Eating Disorders. Int J Eat Disord 2005; 37:135–141.
6. Cohen S, Kamarak T, Mermelstein R. A Global Measure Of Perceived Stress J Health Soc Behav 1983; 24:385–396.
7. Silverman Joseph A. Psychobiology And Treatment Of Anorexia Nervosa And Bulimiyā Nervosa. Washington: American Psychiatry Press 1992; 3-17.
8. Baş M. Yeme Bozukluklarına Diyetel Yaklaşım Ve Ağırlık Denetimi, Yetişkinlerde Ağırlık Denetimi Sertifika Programı Katılımcı El Kitabı, Bolu 2007.
9. Smink F, Van Hoeken D, Hoek H. Epidemiology Of Eating Disorders: Incidence, Prevalence And Mortality Rates. Curr Psychiatry Rep 2012; 14:406-414.
10. Baş M, Karabudak E, Kadıniltan G. Eating Attitudes And Their Psychological Correlates Among Turkish Adolescent. Adolescence. 2004; 39:593-599.
11. Aoun A, Garcia Fd, Mounzer C, Et Al. War Stress May Be Another Risk Factor For Eating Disorders In Civilians: A Study In Lebanese University Students. Gen Hosp Psychiatry. 2013; 35:393-397.

12. İlhan MN, Özkan S, Aksakal FN, Et Al. Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Olası Yeme Bozukluğu Sıklığı. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8(3):151-155.
13. Ramos FL, Estevez JD, Prous AL, Et Al. Incidence Of Eating Disorders İn Navara. European Psychiatry. 20(2):179-185.
14. Kınık E. Çocuk Ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları: Ergenlik Döneminde Beslenme Ve Yeme Bozuklukları Ankara 1997: 22-30
15. Yeşilbursa D. Lise Öğrencilerinde Anoreksiya Nervosa, Bulmiya Nervosa Ve Beden İmgesi Değerlendirmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 1990.
16. Williams P, Goodie J, Matsinger C. Treating Eating Disorders İn Primary Care. American Fam. Physician. 2008; 77(29):187-195.
17. Hoek Hw., Hoeken Dv. Review Of The Prevalence And İncidence Of Eating Disorders, Int. J. Eating Disorders 34: 383-396, 2003.
18. Kuruoğlu A. Yeme Bozukluklarında Genetik Etkenler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni; 2001 10(1):32-37.
19. Ruggiero Gm, Levi D, Ciuna A, Et Al. Stress Situation Reveals Association Between Perfectionism And Drive For Thinness. Int J Eat Disord. 2003; 34:220-226.
20. Tavalacci Mp, Ladner J, Dechelotte P, Et Al. Prevalence And Association Of Perceived Stress, Substance Use And Behavioral Addictions: A Cross-Sectional Study Among University Students İn France, 2009-2011, BMC Public Health. 2013; 13:724.
21. Struma R. Bulimiya And Anorexia Nervosa: Cutaneous Manifestations. J Cosmological Dermatology 2002; 1:30-34.
22. Cooper PT. Eating Disorders And Their Relationship To Mood And Anxiety Disorders. Newyork: The Guilford Press, 1995; 28:159-164.
23. Dahlmann BH, Müller B, Herpertz S, Et Al. Prospective 10-Year Follow-Up İn Adolescent Anorexia Nervosa: Course, Outcome, Psychiatric Comorbidity, And Psychosocial Adaptation. J Child Psychology Psychiatry 2001; 42(5):603-612.
24. Streil-Moore RH, Smolak L. Eating Disorders. İnnoviate Directions İn Research And Practice, American Psychiatry Association. Washington (2001).

25. Erol A, Toprak G, Yazıcı F. Üniversite Öğrencisi Kadınlarda YB Ve Genel Psikolojik Belirtileri Yordayan Etkenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(1):48-57.
26. Tavoracci et al. BMC Public Health 2013; 13:724.
27. Doğan O. Anda Bir İzleme Çalışması. Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı (1985).
28. Deering S. Eating Disorders: Recognition, Evaluation, And Implications For Obstetrician. Prim Care Update Obstetrician. 2001; 8;31-35.
29. Costarelli V, Demerzi M, Stamou D. Disordered eating attitudes in relation to body image and emotional Journal of Nutrition Education and Behavior 2015; 47:5
30. De Silva P. Anorexia Nervosa And Obsessive-Compulsive Disorder. Neuropsychiatrie De l'enfance. 1993; 41(5-6):269-272.
31. Kaye W, Strober M. The Neurobiology Of Eating Disorders. In Neurobiology Of Mental Illness. Edit:Denis Charney. Oxford University Press. New York, Ny. 2001: 891-906.
32. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook Of Psychiatry Volume I Eighth Edition. 2005; Vol(1): 2002-2021.
33. Aydın G, Ceylan ME, Hariri AG. Yeme Bozukluklarında Biyolojik Farklılıklar. Çelikkol A. İzmir: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları. 1999; 4(2):175-187.
34. Pirke Km, Kellner Mb, Friess E, Et Al. Int J Eating Disord 1994; 15:63-9.
35. Beumont PJV. The Clinical Presentation Of Anorexia And Bulimiya Nervosa In Eating Disorders And Obesity, The Guilford Press. 1995; Vol(27):151-158.
36. Öztürk O. Ruhsal Etkenlere Bağlı Olan Fizyolojik İşlev Veya Yapı Bozuklukları. Ruh Sağlığı Ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1994: 354-362.
37. Koptagel G. Psikonevroz Psikosomatik Psikoterapi. Yeme Bozuklukları, İstanbul Üniversitesi Yayın No. 4211. Baskı Ab Ofset Basın Yayın Matbaacılık İstanbul, 2000; 99-109.

38. Fairburn Gc. Physiology Of Anorexia Nervosa. In: Eating Disorders And Obesity. Newyork: The Guilford Press, 1995; Vol(44): 251-254.
39. Goldbloom DS, Kennedy SH. Medical Complications Of Anorexia Nervosa. In: Eating Disorders And Obesity. Newyork: The Guilford Press, 1995; Vol(47): 266-269.
- 40- Reyes-Rodríguez ML, Franko DL, Matos-Lamour A et al. J Clin Psychol. 2010 June; 66(6):666–679.
- 41- Çelikkol A. İzmir: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1999; 4(2):167-173.
- 42- Kuruoğlu Ac, Arıkan Z. Yeme Bozukluklarında Genel Bir Gözden Geçiri, 3p Dergisi 1995; 3(4):7-22.
- 43- Kaye WH, Gwirstman HE, George DT, Et Al. Relationship Of Mood Alterations To Bingeing Behaviour İn Bulimiya. British J. Of Psychiatry. 1986; 149:479-485.
- 44- Zakhem E, El Hage R, Pezé T et al. Rev Epidemiol Sante Publique. 2015 Aug;63(4):259-65.
- 45- Köroğlu E. Dsm-iv Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabı. Hekimler Yayın Birliği. 1994; 219-224.
- 46- Yazgan Y, Yazgan Ç. Yeme Bozukluklarında Medikal Ve Psikiyatrik Değerlendirme: Tedavi Yaklaşımları. Çelikkol A. İzmir: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1999; 4(2):233-241.
- 47- Gürdal A. Yeme Bozuklukları Ve Tedavisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9(1):21-27
- 48- Gürdal A. AN Tedavisinde Karşılaşılan Güçlükler. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları. 1999; 4(2):243-255.
- 49- Marcus Md, Levine Md. Beslenme Bozukluğunun Tedavisi: Güncel Yaklaşımlar. Current Opinion İn Psychiatry, 1998; 11:159-163.
- 50- Gabbard Go. Psychodynamic Psychiatry İn Clinical Practice. Washington: American Psychiatric Press, 1990; 274-276.
- 51- Aral Y, Ünüvar N. Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. Ankara. 1998; 381-383.
- 52- Steinhausen Hc. The Outcome Of Anorexia Nervosa İn 20th Century. Am J Psychiatry 2002; 159:1284-1293.

- 53- Norring Ce, Sohlberg S. Outcome, Recovery, Relapse And Mortality Across Six Years In Patients With Clinical Eating Disorders. *Act Psychiatry Scand* 1993; 87:437-444.
- 54- Fahy Ta, Russell Gf. Outcome And Prognostic Variables In Bulimiya Nervosa. *Int J Of Eating Disorders*. 1993; 14(2):135-145.
- 55- Memon et al. *BMC Research Notes* 2012; 5:84
- 56- Sudi K, Baumgartll P, Tausmann K, Et Al. *Anorexia Athletica, Nutrition*. 2004; 29:657-661.
- 57- Kocabaşoğlu N. Yeme Bozuklukları. *Yeni Symposium*. 2001; 39(2):95-99.
- 58- Rodin G, Olmsted Mp, Rydall Ac. Eating Disorders In Young Women With Type 1 DM. *Journal Of Psychosomatic Research*. 2002; 53:943-949.
- 59- American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manuel Of Mental Disorders*. 1994; 4:539-550
- 60- Morgan Jf, Reid F, Lacey Jh. The SCOFF Questionnaire: Assessment Of A New Screening Tool For Eating Disorders. *Bmj*. 1999; 319:1467-1468.
- 61- Garcia Fd, Grigioni S, Chelali S, Et Al. Validation Of The French Version Of SCOFF Questionnaire For Screening Of Eating Disorders Among Adults. *Clin Nutr* 2011; 30:178–181.
- 62- Aydemir Ö. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2015; 16(1):31-35.
- 63- Ganong Wf. *Review Of Medical Physiology*, 18th Ed. Appleton And Lange. 1997; 223.
- 64- Sinha Mk, Caro Jf. Clinical Aspects Of Leptin. *Vitam Horm* 1998; 54:1–30.
- 65- Teker Z, Ozer G, Topaloglu K, et al. Leptin Yapı Ve Fizyolojisi. *Arşiv* 2002; 11:30-40.
- 66- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional Cloning Of The Mouse Obese Gene And İts Human Homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
- 67- Spiegelman Bm. Obesity And The Regulation Of Energy Balance. 2001; 1:531-543.
- 68- Caro Jf. Leptin. From 1958 To The Present. *Can J Diabetes Care* 1998; 22:18–23.

- 69- Sinha Mk, Ohanessian Jp : Nokturnal Rise Off Leptin İn Lean, Obese And NIDDM Subjects. Clin Invest 1996; 97:1344-1347.
- 70- Teker Z, Ozer G, Topaloglu K, et al. Leptin Yapı Ve Fiziyojisi. Arşiv 2002; 11:30-40.
- 71- Warden N A S, C H Warden. Biological İnfluences On Obesity. Paediatric Clinics Of North America 2001; 48(4):879-891.
- 72- Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal Fj, el at. The Adipocyte: A Model For İntegration Of Endocrine And Metabolic Signalling İn Energy Metabolism Regulation. Am J Physical Endocrine Metal 2001; 280:E827-E847.
- 73- Wooster R, Neuhausen SI, Mangion J, Et Al. Localization Of A Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA-2 To Chromosome 13q. Science 1994; 265:2088-2090.
- 74- Faseb J. 1998 Jan; 12(1):57-65.
- 75- Seufert J. Diabetes. 2004 Feb; 53(1):S152-8.
- 76- Blüher S, Mantzoros CS: The Role Of Leptin Regulating Neuroendocrine Function İn Humans. The Journal Of Nutrition 2004; 134(9):2469-2474.
- 77- Ahima RS, Flier JS. Annu Rev Physiol. 2000; 62:413-37.
- 78- Brann Dw, Wade Mf, Phandapani Km, et al. Leptin And Reproduction. Steroids 2002; 67:95-104.
- 79- Ko N, Minh Tam D, Kim Viet N, et al. Journal of Eating Disorders 2015; 3:18.
- 80- Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 May 30;103(22):8481-6.
- 81- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin İs A Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide From Stomach. Nature. 1999; 402:656-659
- 82- Nasser M. Al-Daghri, Abdulaziz Al-Othman, Abdulmajeed Albanyan et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2014; 11:3972-3981.
- 83- Smith Rg, Cheng K, Schoen Wr, et al. A Nonpeptidyl Growth Hormone Secretagogue. Science. 1993; 260:1640-1643.

- 84- Korbonits M, Goldstone Ap, Gueorguiev M, et al. Ghrelin-A Hormone With Multiple Functions. *Front In Neuroend.* 2004;25: 27-68.
- 85- Kierson Ja, Dimatteo Dm, Locke Rg, et al. Ghrelin And Cholecystokinin In Term And Preterm Human Breast Milk. *Acta Paediatr.* 2006; 95:991-995.
- 86- Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, et al. Ghrelin And Its Biochemical Functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 2006; 26:272-283.
- 87- Korbonits M, Bustin Sa, Kojima M: The Expression Of The Growth Hormone Secretagogue Receptor Ligand Ghrelin In Normal And Abnormal Human Pituitary And Other Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab,* 2001; 86: 881- 887.
- 88- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure And Function. *Physiol Rev.* 2005;85: 495-522
- 89- Aydin S, Ozercan Hı, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological Rhythm Of Saliva Ghrelin In Human. *Biol. Rhythm Res.* 2006; 37:169-177.
- 90- Ben Loubir D, Serhier Z, Diouny S, et al. *Pan Afr Med J.* 2014; 19:149.
- 91- Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Et Al. Plasma Ghrelinlevels In Lean And Obese Humans And The Effect Of Glucose On Ghrelin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244.
- 92- Nakazato M, Murakami N, Date Y, et Al. A Role Forghrelin In The Central Regulation Of Feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
- 93- Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, et al. Ghrelin Acts At The Nucleus Of The Solitary Tract To Decrease Arterial Pressure In Rats. *Hypertension.* 2004; 43(5):977-982
- 94- Tanaka, M., Nauro, T, Muranaga, T, et al. Increased Fasting Plasma Ghrelin Levels In Patients With Bulimiya Nervosa. *European Journal Of Endocrinology.* 2002; 146.
- 95- Asakawa A, Inui A, Kaya T. Ghrelin Is An Appetite-Stimulatory Signal From Stomach With Structural Resemblance To Motilin. *Gastroenterology.* 2001; 120:337-345.



- 96- Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The Role Of The Gastric Afferent Vagal Nerve In Ghrelin-Induced Feeding And Growth Hormone Secretion In Rats. *Gastroenterology*. 2002; 123(4):1120-1128.
- 97- Le Roux Cw, Neary Nm, et al. Ghrelin Does Not Stimulate Food Intake In Patients With Surgical Procedures Involving Vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4521-4524.
- 98- Kasimay O, Iseri So, Barlas A, et al. Ghrelin Ameliorates Pancreaticobiliary Inflammation And Associated Remote Organ Injury In Rats. *Hepato Res*. 2006; 36(1):11-19
- 99- Tena-Sempere M, Barreiro MI, Gonzalez Lc, Gaytan F, Zhang Fp, Caminos Je Et Al: Novel Expression And Functional Role For Ghrelin In Rat Testis. *Endocrinology*,2002; 143:717- 725.
- 100- Tanaka K,Minoura H, Isobe T, et al. Ghrelin Is Involved In The Decidualization Of Human Endometrial Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2335- 2340.
- 101- Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, et al. Ghrelin; Discovery Of The Natural Endogenous Ligand For The Growth Hormone Secretagogue Receptor. *Trends In Endocrinology And Metabolism*, 2001; 12:118-122
- 102- Kim K, Arai K, Sanno N, et al. Ghrelin And Growth Hormone (Gh) Secretagogue Receptor (Ghsr) Mrna Expression In Human Pituitary Adenomas. *Clin Endocrinol*. 2001; 54:759-768.
- 103- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot Mt, et al. Balance In Ghrelin And Leptin Plasma Levels In Anorexia Nervosa Patients And Constitutionally Thin Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):109-116.
- 104- Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, Naruo T. Altered Ghrelin And Peptide Yy Responses To Meals In Bulimiy Nervosa. *Clin Endocrinol* 2005; 62(1):74-78
- 105- Poykko Sm, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi Ya, Ukkola O. Low Plasma Ghrelin Is Associated With Insulin Resistance, Hypertension, And The Prevalence Of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003; 52(10):2546-2553

- 106- Ukkola O, Poykko Sm, Antero Kesaniemi Y. Low Plasma Ghrelin Concentration Is An Indicator Of The Metabolic Syndrome. *Ann Med*. 2006; 38(4):274-279.
- 107- Yamada Y, Klugar M, Ivanova K et al. *BMC Med Educ*. 2014; 14: 256.
- 108- Riis AI, Hansen TK, Moller N, et al. Hyperthyroidism Is Associated With Suppressed Circulating Ghrelin Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(2):853-857.
- 109- Sassaroli S, Fiore F, Mezzalana C, et al. *Front Psychol*. 2015; 6:591.
- 110- Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E, et al. Effects Of Growth Hormone On Growth, Insulin Resistance And Related Hormones (Ghrelin, Leptin And Adiponectin) In Turner Syndrome. *Horm Res*. 2007; 68 (1):1-7.
- 111- Onishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, et al. Enhanced Plasma Ghrelin Levels In Patients With Functional Dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (4): 104-110.
- 112- Caredda M, Roscioli C, Mistretta M, et al. *Riv Psichiatr*. 2009 Jan-Feb;44(1):45-54.
- 113- Koutkia P, Meininger G, Canavan B, et al. Metabolic Regulation Of Growth Hormone By Free Fatty Acids, Somatostatin, And Ghrelin In HIV-Lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286 (2):E296-303.
- 114- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. Hemodynamic And Hormonal Effects Of Human Ghrelin In Healthy Volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280(5):R1483-R1487.
- 115- Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. Ghrelin/Motilin-Related Peptide Is A Potent Prokinetic To Reverse Gastric Postoperative Ileus In Rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 282(6):G948-G952.
- 116- Macda K, Okubo K, Shimomura I, Et L. DNA Cloning And Expression Of A Novel Adipase Specific .Collagen-Like Factor, Apml (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). *Biochemical And Biophysical Research Communications* 1996; 221:286-289.

- 117- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Et Al. Impaired Multimerization Of Human Adiponectin Mutants Associated With Diabetes: Molecular Structure And Multimer Formation Of Adiponectin. *J Biol Chem*, 2003; 278:40352-40363 .
- 118- Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. *Atherosclerosis*. 2006 Oct; 188(2):231-44.
- 119- Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal Fj, Burrell Ma. The Adipocyte : A Model For Integration Of Endocrine And Metabolic Signalling In Energy Metabolism Regulation. *Am J Physical Endocrinometal* 2001; 280:E827-E847
- 120- Macda K, Okubo K, Shimomura I, et Al. DNA Cloning And Expression Of A Novel Adipase Specific Collagen-Like Factor, Apml (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1. *Biochemical And Biophysical Research Communications* 1996; 221:286-289.
- 121- Waadegaard M, Davidsen M, Kjoller M. *Ugeskr Laeger*. 2009 Feb 23;171(9):709-12.
- 122- Yamauchi T, Kamon I, Minokoshi Y, Et Al. Adiponectin Stimulates Glucose Utilization And Fatty-Acid Oxidation By Activating Amp-Activated Protein Kinase. *Nature Medicine* 2002; 8:1288-1295.
- 123- Macda N, Shimomura I, Kishida K, Et Al. Diet-Induced Insulin Resistance In Mice Laeking Adiponectin/Acrp30. *Naturemedicine* 2002; 8:731-737.
- 124- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Et Al. Young Men With Highnormal Blood Pressure Have Lower Serum Adiponectin, Smaller LDL Size, And Higher Elevated Heart Rate Than That With Optimal Blood Pressure. *Diabetes Care* 2002; 25:971-976.
- 125- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Et Al. The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance Associated With Both Lipoatrophy And Obesity; *Nature Medicine* 2001; 7:941-946.

- 126- Combs Tp, Berg Ah, Rajala Mw, Et Al. Sexual Differentiation, Pregnancy, Calorie Restriction, And Aging Affect The Adipocytespecific Secretory Protein Adiponectin. *Diabetes*, 2003; 52:268-276
- 127- Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, Et Al. Effects Of Soy Protein Diet On The Expression Of Adipose Genes And Plasma Adiponectin. *Horm Metab Res*. 2002; 34:635-639.
- 128- Pischon T, Girman Cj, Rifai N, Et Al. Association Between Dietary Factors And Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 4(2):61-68.
- 129- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Et Al. Increased Oxidative Stress In Obesity And Its Impact On Metabolic Syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752–1761.
- 130- Wajchenberg Bl. Subcutaneous And Visceral Adipose Tissue: Their Relation To The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
- 131- Delporte Ml, Lambert Mj, Hermans Mp. Hypoadiponectinemia In Anorexia Nervosa. *Diabetologia* 2002; 45(1):223-224.
- 132- Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Et Al. Induction Of Adiponectin, A Fat-Derived Antidiabetic And Antiatherogenic Factor, By Nuclear Receptors. *Diabetes*. 2003; 52(7):1655-63.
- 133- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Et Al. Adiponectin Gene Expression And Secretion Is Inhibited By Interleukin-6 In 3t3-L1 Adipocytes. *Biochem Bioph Res Co*. 2003; 301(4):1045-50.
- 134- Ruggiero GM, Bertelli S, Boccalari L, et al. *Eat Weight Disord*. 2008 Sep;13(3):142-8.
- 135- Ruggiero GM, Levi D, Ciuna A, et al. *Int J Eat Disord*. 2003 Sep;34(2):220-6.
- 136- Selena T. Nguyen-Rodriguez, Chih-Ping Chou, Jennifer B. Unger, et al. *Eat Behav*. 2008 April ; 9(2): 238–246.
- 137- Pinaquy S, Chabrol H, Simon C *Obes Res*. 2003 Feb;11(2):195-201.
- 138- Elena Villalobos Martínez, Mario Gutiérrez-Bedmar, Antonio García-Rodríguez et al. *Nutrients* 2014; 6:1662-1677.
- 139- Diggins A, Woods-Giscombe C, Waters S et al. *Eat Behav*. 2015 Dec;19:188-92

- 140- Jinhee Woo. J Exerc Nutrition Biochem. 2014 Sep; 18(3): 287–292
- 141- Haque Z, Javed A, Mehmood A, et al. J Coll Physicians Surg Pak. 2014 Oct; 24(10):705-9
- 142- Chearskul S, Kooptiwut S, Pummoung S, et al. J Med Assoc Thai. 2012 Nov; 95(11):1472-9
- 143- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jun;20(6):1595-9.
- 144- Lisa M. Jaremka, Martha A. Belury, Rebecca R. Andridge Psychoneuroendocrinology. 2014 October; 0:178–188.
- 145- Terra X, Teresa Auguet MD, Agüera Z, et al. International Journal of Eating Disorders 2013: 46(8):855–861.
- 146- Marion L. Vetter, Lucy F. Faulconbridge, Victoria L. Nature Reviews Endocrinology 2010 Oct; 6:578-588.