

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

ERGEN ANOREKSİYA NERVOZA VAKALARINDA KEMİK  
MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN BELİRLENMESİNDE ÖSTROJEN VE  
VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN ROLÜ

Dr. Işıl İNAN ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Sinem Akgül

ANKARA  
2017

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumundaki değerli katkıları ve emekleri nedeniyle başta tez danışmanım Doç. Dr. Sinem Akgül olmak üzere, Prof. Dr. Koray Boduroğlu, Prof. Dr. Orhan Derman, Prof. Dr. Nuray Kanbur ve Uzm. Dr. Yasemin Düzçeker'e, Ergen Sağlığı Bilim Dalı sekreter ve hemşirelerine, çalışma örneklerinin zamanında ve hatasız şekilde sonuçlandırılmasındaki katkıları nedeniyle Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanları Biyolog Serkan Kabaçam ve Tuğba Tuğrul'a, projeye maddi destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve son olarak her zaman destekleri ile yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Inan-Erdogan, I. Ergen anoreksiya nervosa vakalarında kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesinde östrojen ve vitamin D reseptör gen polimorfizminin rolü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.** Ergen yaş grubunda önemli fiziksel ve psikolojik morbidite nedeni olan anoreksiya nervozanın en önemli komplikasyonlardan biri kemik yoğunluğu üzerindeki etkisidir. Osteopeni veya azalmış kemik mineral dansitesi (KMD) osteoporozun öncülüdür ve hastaların % 50'sinde en az bir alanda görülmektedir. Hastalığın başlangıcından kısa bir süre sonra önemli düzeyde kemik yoğunluğu defisiti görülebildiğinden anoreksiya nervoza vakalarında KMD ile genetik polimorfizm ilişkisinin saptanması, risk altındaki grubun daha erken dönemde tespitine ve osteopeniye yönelik önlemlerin daha erken alınmasına imkan sağlayabilir.

Bu çalışma, Nisan 2015 - Mart 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya 2009-2016 yılları arasında DSM-IV-5 kriterlerine göre anoreksiya nervoza tanısı almış 10 ile 18 yaşlar arasındaki 45 ergen ve 46 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her iki grubun vitamin D (VDRBsmI ve VDRFokI) ve östrojen reseptör (ESR1Xbal, ESR1Pvull) polimorfizmleri çalışılmıştır. Vaka grubunun tanı anında ölçülen KMD değerleri düşük ve normal olarak sınıflandırılmış ve bu iki grupta vitamin D ve östrojen gen reseptör polimorfizmleri karşılaştırılmış, polimorfizmler ile femur ve vertebra kemik yoğunlukları (g/cm<sup>2</sup>) ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05). Ancak istatistiksel olarak gösterilemese de kız vakalarda VDRBsmI polimorfizminin bb genotipinin femur KMD skorları üzerinde (p=0,103), VDRFokI polimorfizminin Ff genotipinin lumbal KMD skorları üzerinde olumlu etkisi gözlenmiştir (p=0,097). Benzer şekilde istatistiksel olarak gösterilememekle birlikte kız anoreksiya nervoza hastalarında VDRBsmI polimorfizminin bb genotipi varlığının g/cm<sup>2</sup> cinsinden femur kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (p=0.073). Z skoru ile yapılan değerlendirmeden farklı olarak kız hastalarda VDRFokI polimorfizminin KMD üzerine olumlu etkisi saptanmamış ancak erkek anoreksiya nervoza hastalarında vertebra kemik yoğunluğu ortalamaları üzerinde Ff genotipinin olumlu etkisi gözlenmiştir (p=0.06). Anoreksiya nervosa grubunda beden kitle indeksi (BKİ), hastalık süresi ve amenore varlığı ve süresinin kemik yoğunluğuna olan etkisi de incelenmiş, kız ergenlerde vertebra KMD değerleri ile amenore süresi ve hastalık süresi arasında ters yönlü, femur KMD değerleri ile BKİ arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda vitamin D reseptör polimorfizmleri olan BsmI bb genotipinin femur, FokI Ff genotipinin vertebra kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu veriler, daha geniş vaka gruplarında polimorfizm çalışmaları yapılmasıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olacağını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Anoreksiya nervoza, kemik mineral yoğunluğu, vitamin D ve östrojen reseptör gen polimorfizmler

## ABSTRACT

**Inan-Erdogan, I. Effects of estrogen and vitamin D polymorphisms on bone density in adolescent anorexia nervosa patients. Hacettepe University Medical Faculty Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2017.** One of the most serious complications of anorexia nervosa, which is an important cause of physical and physiological morbidity in the adolescent age group, is its effect on bone density. Osteopenia or low bone mineral density (BMD) is the precursor of osteoporosis and it is found in at least one bone area in about fifty percent of anorexia nervosa patients. Since serious bone density deficit can be observed early after the initiation of the disease, determination of the correlation between BMD and genetic polymorphisms in anorexia nervosa cases, can provide an opportunity for early identification of cases under greater risk and also earlier implications of necessary precautions for osteopenia.

This study was performed at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children Hospital Adolescents Medicine Clinic between April 2015-March 2017. 45 adolescents diagnosed with anorexia nervosa between years 2009-2016, in accordance with the DSM-IV-5 criteria, within the age of 10 to 18 comprised the case group, and 46 age and sex matched healthy adolescents the control group. Vitamin D (VDRBsmI ve VDRFokI) and estrogen receptor (ESR1Xbal, ESR1PvuII) polymorphisms were studied for each group. BMD values of the case group were classified as low and normal, and polymorphisms were compared between these two groups. No statistically significant result could be found between polymorphisms and femur and lumbar bone density (g/cm<sup>2</sup>) and Z scores in the anorexia nervosa group. However, in female patients, a positive effect of bb genotype of VDRBsmI polymorphism on femur Z scores (p=0,103) and Ff genotype of VDRFokI polymorphism on vertebra Z scores (p=0,097) was observed. Similarly, in female patients, the existence of bb genotype of VDRBsmI polymorphism was found to have a positive effect on femur bone density when measured in terms of g/cm<sup>2</sup> although it could not be shown statistically, (p=0.073). Different than the analysis performed with Z score, a positive effect of Ff genotype of VDRFokI polymorphism could not be found on the vertebra bone density on female patients. However, in male patients, a positive effect of Ff genotype on vertebra bone density in terms of g/cm<sup>2</sup> was observed (p=0.061). The effects of body mass index (BMI), duration of disease and amenorrhea on BMD were studied and an opposite relation between vertebra BMD and duration of illness and amenorrhea, and a positive relation between femur BMD and BMI was found to be statistically significant in female cases.

In conclusion, vitamin D receptor gene polymorphisms BsmI bb genotype have positive effects on femur bone density, whereas FokI Fff genotype have positive effects on vertebra bone density. Statistically significant results of the effect of polymorphisms may be obtained when a larger case group is involved.

**Key Words:** Anorexia nervosa, bone mineral density, vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms

## İÇİNDEKİLER

|                                                           | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| TEŞEKKÜR                                                  | iii   |
| ÖZET                                                      | iv    |
| ABSTRACT                                                  | v     |
| İÇİNDEKİLER                                               | vi    |
| SİMGELER ve KISALTMALAR                                   | viii  |
| TABLolar                                                  | x     |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ                                          | 1     |
| 2.GENEL BİLGİLER                                          | 3     |
| 2.1. Yeme Bozuklukları                                    | 3     |
| 2.1.1. Yeme Bozuklukları Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri | 3     |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                                      | 7     |
| 2.1.3. Etiyoloji                                          | 8     |
| 2.1.3.1. Genetik                                          | 9     |
| 2.1.3.2. Nörobiyolojik Faktörler                          | 10    |
| 2.1.3.3. Çevresel Faktörler                               | 11    |
| 2.1.3.4. Psikolojik Faktörler                             | 11    |
| 2.1.4. Klinik Değerlendirme                               | 12    |
| 2.1.4.1. Öykü                                             | 13    |
| 2.1.4.2. Fizik Muayene                                    | 16    |
| 2.1.4.3. Laboratuvar Tetkikleri                           | 16    |
| 2.1.5. Klinik Seyir                                       | 18    |
| 2.1.6. Ayırıcı Tanı                                       | 19    |
| 2.1.7. Yeme Bozuklukları Tedavisi                         | 20    |
| 2.1.8. Tıbbi Komplikasyonlar                              | 23    |
| 2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar                             | 23    |
| 2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar                           | 25    |
| 2.2. Anoreksiya Nervosa ve Kemik                          | 25    |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.1. Puberte Döneminde Kemik Olgunlaşması                       | 26 |
| 2.2.1.1. BH ve IGF-I                                              | 27 |
| 2.2.1.2. Seks Steroidleri                                         | 28 |
| 2.2.1.3. Tiroid Hormonları                                        | 29 |
| 2.2.1.4. Büyüme Faktörleri                                        | 29 |
| 2.2.1.5. Çevresel Faktörler                                       | 29 |
| 2.2.2. Anoreksiya Nervozada Kemik Sağlığını Etkileyen Faktörler   | 30 |
| 2.2.2.1. BH/IGF-1 Aksı                                            | 30 |
| 2.2.2.2. Hipotalamik-Pitüiter-adrenal Aksı                        | 31 |
| 2.2.2.3. Adipokinler ve İştah Düzenleyici Hormonlar               | 32 |
| 2.2.2.4. Hipotalamik-Pitüiter-Gonadotropin Aksı                   | 33 |
| 2.2.2.5. Diğer Faktörler                                          | 34 |
| 2.2.3. Anoreksiya Nervozada Kemik Sağlığına Yönelik Tedaviler     | 35 |
| 2.3. Gen Polimorfizmleri                                          | 35 |
| 2.3.1. Östrojen Reseptör Gen Polimorfizmi                         | 36 |
| 2.3.2. Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi                        | 39 |
| 2.3.3. Anoreksiya Nervozada Hastalarında KMD-Polimorfizm İlişkisi | 42 |
| 2.4. Çocuk ve Ergenlerde Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi     | 42 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM                                             | 47 |
| 3.1. Vaka ve Kontrol Grubu                                        | 47 |
| 3.2. Yöntem                                                       | 48 |
| 3.3. Gen Polimorfizmlerinin Çalışılması                           | 49 |
| 3.3.1. DNA Eldesi ve PZR                                          | 50 |
| 3.3.2. Genotiplendirme                                            | 50 |
| 3.3.2.1. ESR1Xbal (rs9340799)                                     | 50 |
| 3.3.2.2. ESR1Pvull (rs2234693)                                    | 50 |
| 3.3.2.3. VDRBsmfI (rs1544410)                                     | 50 |
| 3.3.2.4. VDRFokI (rs2228570)                                      | 51 |
| 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi                      | 51 |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. BULGULAR                                                                | 52 |
| 4.1. Grupların Genel Özellikleri                                           | 52 |
| 4.2. Grupların KMD Değerleri ve Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi           | 53 |
| 4.3. Amenore Süresi, Hastalık Süresi, BKİ ve T3 Düzeyleri ile KMD ilişkisi | 67 |
| 5. TARTIŞMA                                                                | 73 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER                                                       | 79 |
| KAYNAKLAR                                                                  | 81 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|             |                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARFID       | <i>Kaçıngan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu (avoidant/restrictive food intake disorder)</i> |
| BH          | <i>Büyüme hormonu</i>                                                                       |
| BKİ         | <i>Beden kitle indeksi</i>                                                                  |
| BMAD        | <i>Görünür KMD (bone mineral apparent density” )</i>                                        |
| BUA         | <i>Geniş bant ultrasonografi azaltma (broadband ultrasound attenuation)</i>                 |
| COLIA1      | <i>Kollajen tip 1</i>                                                                       |
| CSF         | <i>Koloni stimüle edici faktör</i>                                                          |
| DA2         | <i>Dopamin reseptörü</i>                                                                    |
| DXA         | <i>Dual enerji X-ray absorptiometri</i>                                                     |
| DSM-IV      | <i>Mental bozuklukların tanısall ve istatistiksel kitapçığı dördüncü baskısı</i>            |
| DSÖ         | <i>Dünya Sağlık Örgütü</i>                                                                  |
| eBMD        | <i>Tahmini KMD (estimated BMD)</i>                                                          |
| ER $\alpha$ | <i>Östrojen reseptör alfa</i>                                                               |
| FSH         | <i>Folikül stimüle edici hormon</i>                                                         |
| ICD-10      | <i>Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması Onuncu Revizyon</i>                         |
| IGF-1       | <i>İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İnsülin-like growth factor-1)</i>                      |
| IGFBP3      | <i>IGF bağlanma proteini 3</i>                                                              |
| IL-6        | <i>İnterlökin-6</i>                                                                         |
| ISCD        | <i>Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği</i>                                             |
| KMD         | <i>Kemik mineral dansitesi</i>                                                              |
| KUS         | <i>Kantitatif ultrasonografi</i>                                                            |
| LH          | <i>Lüteinize edici hormon</i>                                                               |
| LRP5        | <i>LDL-reseptör ilişkili protein 5</i>                                                      |
| PDGF        | <i>Platelet kökenli büyüme faktörü</i>                                                      |

|              |                                                                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
| PREF-1       | <i>Preadiposit faktör-1</i>                                              |
| QUI          | <i>Kantitatif ultrasonografi indeksi (quantitative ultrasound index)</i> |
| RANKL        | <i>Nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatör ligandı</i>          |
| RFLP         | <i>Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri</i>                        |
| SI           | <i>Sertlik indeksi</i>                                                   |
| SOS          | <i>Sesin hızı (Speed of sound)</i>                                       |
| SSRI         | <i>Selektif serotonin geri alım inhibitörü</i>                           |
| sT4          | <i>Serbest tiroksin</i>                                                  |
| TGF- $\beta$ | <i>Transforming büyüme faktörü beta</i>                                  |
| TSH          | <i>Tiroid stimüle edici hormon</i>                                       |
| T3           | <i>Triiyodotironin</i>                                                   |
| VDR          | <i>Vitamin D reseptörü</i>                                               |
| VNTR         | <i>Değişken sayılı tandem tekrarlar</i>                                  |
| 5-HT2AR      | <i>Serotonin 2A reseptörü</i>                                            |

## TABLOLAR

| <b>Tablo</b>                                                                                                                        | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tablo 2.1 Anoreksiya Nervoza DSM-5 Tanı Ölçütleri                                                                                   | 5            |
| Tablo 2.2. Bulimiya Nervoza DSM-5 Tanı Ölçütleri                                                                                    | 6            |
| Tablo 2.3. Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu Tanı Ölçütleri                                                                              | 6            |
| Tablo 2.4 Anoreksiya nervoza için ana risk faktörleri                                                                               | 12           |
| Tablo 2.5 Yeme Bozukluklarının Belirtileri                                                                                          | 14           |
| Tablo 2.6 Yeme Bozuklukları Fizik Muayene Bulguları                                                                                 | 17           |
| Tablo 2.7 Yeme Bozuklukları Ayırıcı Tanısı                                                                                          | 19           |
| Tablo 2.8 Yeme Bozukluğu Hastalarının Hastaneye Yatış Endikasyonları                                                                | 22           |
| Tablo 2.9 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri                                                                             | 26           |
| Tablo 4.1. Grupların yaş, boy, kilo, BKİ ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi                                                    | 52           |
| Tablo 4.2. Vaka grubundaki kızların menstruasyon durumu                                                                             | 53           |
| Tablo 4.3. Vaka grubunda cinsiyete göre femur ve vertebra KMD değerlerinin Z skoru ve g/cm <sup>2</sup> cinsinden değerlendirilmesi | 53           |
| Tablo 4.4. Grupların femur ve vertebra KMD Z skor dağılımları                                                                       | 54           |
| Tablo 4.5. Kız ergenlerde grupların femur ve vertebra KMD Z skorları açısından değerlendirilmesi                                    | 55           |
| Tablo 4.6. Erkek ergenlerde grupların femur ve vertebra KMD Z skorları açısından değerlendirilmesi                                  | 55           |
| Tablo 4.7. Grupların polimorfizm açısından değerlendirilmesi                                                                        | 57           |
| Tablo 4.8. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre femur KMD Z skoru değerlendirilmesi                                           | 58           |
| Tablo 4.9. Vaka grubundaki erkeklerde polimorfizme göre femur KMD Z skoru değerlendirilmesi                                         | 59           |
| Tablo 4.10. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre vertebra KMD Z skoru değerlendirilmesi                                       | 60           |
| Tablo 4.11. Vaka grubundaki erkeklerde polimorfizme göre vertebra KMD Z skoru değerlendirilmesi                                     | 61           |

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.12. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre femur ve/veya vertebra KMD Z skoru düşüklüğünün değerlendirilmesi                                      | 62 |
| Tablo 4.13. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde ESR1Xbal polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi                                       | 63 |
| Tablo 4.14. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde ESR1Pvull polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi                                      | 64 |
| Tablo 4.15. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde VDRBsml polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi                                        | 65 |
| Tablo 4.16. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde VDRFokl polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi                                        | 66 |
| Tablo 4.17. Vaka grubunda hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kızlarda polimorfizme göre femur ve/veya vertebra KMD z skoru düşüklüğünün değerlendirilmesi | 66 |
| Tablo 4.18. Vaka grubundaki kız ergenlerde amenore süresi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi                                                   | 68 |
| Tablo 4.19. Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde kilo kayıp süresi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi                                       | 68 |
| Tablo 4.20. Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde BKİ düzeyi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi                                              | 69 |
| Tablo 4.21. Kontrol grubundaki kız ve erkek ergenlerde BKİ düzeyi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi                                           | 69 |
| Tablo 4.22 Vaka grubundaki kız ergenlerde T3 düşüklüğüne göre KMD Z skoru değerlendirilmesi                                                                   | 70 |
| Tablo 4.23. Vaka grubundaki erkek ergenlerde T3 düşüklüğüne göre KMD Z skoru değerlendirilmesi                                                                | 71 |
| Tablo 4.24. Vaka grubunda polimorfizm ve KMD değerleri karşılaştırması                                                                                        | 71 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anoreksiya nervoza özellikle genç kadınları etkileyen, beden algı bozukluğu ve aşırı kilo kaybı ile giden, kilo almaktan aşırı derecede korkma duygusunun eşlik ettiği bir hastalıktır (1).

Ergen ya da erişkin fark etmeksizin anoreksiya nervozanın karakteristik özelliklerinden biri kemik üzerine olan etkisidir. Düşük kemik kütlesi, bozulmuş kemik yapısı, azalmış kemik kuvveti ve tüm bunların sonucu olarak artmış kırık riski ile ilişkilidir (2). Ergen anoreksiya nervoza hastalarında, özellikle hastalık puberte öncesinde ortaya çıktığında, kemik mineral dansitesi (KMD) aynı yaş grubundaki sağlıklı ergenlere göre düşüktür. Kemik mineral içeriğinin yaklaşık %45'i pubertede kazanıldığından bu yaşlarda görülen anoreksiya nervoza optimal kemik kitle oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle anoreksiya nervoza hastalarında yaşam boyu kırık riski sağlıklı kişilere oranla artmıştır (3).

Anoreksiya nervoza vakalarında kemik metabolizmasını etkileyen birçok hormonal mekanizma söz konusudur. Kemik iliğinde yağlanma artışı, kahverengi yağ dokusunda azalma, hipotalamik amenore sonucu seks steroidleri düzeylerindeki düşüklük, büyüme hormonuna karşı gelişen direnç, tiroid hormonu, leptin, amilin, oksitosin, insülin, peptit YY gibi birçok farklı hormon düzeylerindeki değişiklikler kemik metabolizmasını ve KMD'yi etkilemektedir (4, 5).

Kemik metabolizmasını etkilen farklı hormonal mekanizmalar yanında kemik metabolizmasının primer düzenleyicileri olan östrojen ve D vitamininin etkisini hücre düzeyinde göstermesine aracılık eden reseptörlerinin gen polimorfizmlerinin de osteoporozla ilişkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sıklıkla pre ya da postmopozal kadınlar üzerinde yapılmış olup çocukluk yaş grubunda yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (6, 7). Benzer etkinin anoreksiya nervoza hastalarındaki kemik yoğunluğu üzerinde de gösterilebilmesi düşük kemik yoğunluğuna yatkınlık olan hastaların önceden tespit edilerek yakın takip edilmesi ve önlem alınması konusunda faydalı olmakla birlikte hastalığın şiddeti ile açıklanamayan osteoporoz vakalarını açıklamaya yardımcı olabilir.

Bu doğrultuda, anoreksiya nervoza hastalarında kemik mineral dansitesine gen polimorfizminin etkisini göstermek amacıyla hasta ve kontrol grubunun kemik mineral dansitelerini ölçüp D vitamini ve östrojen reseptörleri gen polimorfizmi çalışılarak anoreksiya nervosa hastalarında beklenen KMD düşüklüğünün derecesini üzerinde gen polimorfizminin etkisinin değerdendirmesi planlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek sonuçların anoreksiya nervoza hastalarında KMD etkilenmesinde gen polimorfizmlerinin rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacağı düşünölmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yeme Bozuklukları

Beslenme ve yeme bozuklukları yiyeceklerin tüketilmesi ya da emilmesinde değişme ile sonuçlanan, fiziksel sağlık ve psikososyal işlevsellikte anlamlı bozulmayla giden, yeme ve diğer yeme ile ilgili davranışlarda kalıcı bozulmaya yol açan bir grup psikiyatrik hastalıktır (8). Yeme bozuklukları kilo kontrol davranışları ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olarak ince vücut idealine aşırı önem verilmesine bağlı beden memnuniyetsizliği ile karakterizedir (9). Sebepleri arasında sosyal, psikolojik ve biyolojik aşamalar yer alan bir grup hastalıktır. (10) Sosyoekonomik durum, etniti ve ülkelerden bağımsız şekilde daha genç yaş grubunda ve farklı toplumlarda görülmeye başlamıştır (11). Ergen kızlar ve genç kadınlarda önemli bir fiziksel ve psikososyal morbidite nedenidir. Yüksek prevalansı, ilişkili morbidite ve mortalitesi ve tedavi seçeneklerine rağmen pediatrik yaş grubunda yetersiz seviyede tanı alan bir grup hastalıktır (12).

#### 2.1.1. Yeme Bozuklukları Sınıflandırma ve Tanı Kriterleri

Yeme bozukluklarında yemek yeme alışkanlıklarında ya da kilo kontrol davranışlarında belirgin farklılıklar mevcuttur. Tanı konabilmesi için fiziksel sağlık ya da psikososyal işlevsellikte belirgin klinik bozukluğa yol açması ve bu davranışsal farklılığın herhangi başka bir tıbbi bozukluk ya da psikiyatrik durumla açıklanamaması gerekmektedir (10).

Yeme bozuklukları Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması Onuncu Revizyon (ICD-10) tarafından anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza ve atipik yeme bozuklukları şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Mental bozuklukların tanısallık ve istatistiksel kitapçığı dördüncü baskısında (DSM-IV) üçüncü grup başka türde adlandırılmayan yeme bozuklukları olarak geçmektedir. Ancak bu sınıflama yeterli ve tatminkar olamamış, 2013'te yayımlanan DSM-5 kriterleri ile yeme bozuklukları yeniden sınıflandırılmıştır (13). Yeni bir sınıflandırmaya gidilmesindeki başlıca amaçlar; tüm

hekimlerin beslenme ve yeme bozukluklarını tanıyabilmelerini kolaylaştırmak, tüm yaş gruplarını kapsayan bir yaklaşım sunmak, yeme bozuklukları belirtilerinin yaşa ve gelişimsel düzeye göre farklılıklarının anlaşılmasını sağlamak, erken çocuklukta görülen bazı beslenme bozukluklarının çocukluk, ergenlik ve yetişkin hayatta da devam edebileceğini vurgulamak ve ileride tanı kriterlerine dahil edilebilecek yeni bulguların var olan tanı kriterlerine entegrasyonuna izin vermektir (8). Daha önce anoreksiya ya da bulimiya nervoza tanı kriterlerini tam olarak karşılayamaması nedeniyle başka türde adlandırılmayan yeme bozuklukları grubunda tanımlanan çocuk ve ergenlerin sayısının çok yüksek olması ve daha önce kullanılan tanı kriterleriyle yeme bozukluğu hastalarının bir bölümüne özgül bir tanı konulamaması da yeni tanı ölçütlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (6, 10, 12). Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervozadaki tanı kriterlerinin spesifitesinin azaltılarak sınıflandırılmayan yeme bozuklukları grubundaki vakaların azaltılması ile ilgili çalışmalar yapılmış, anoreksiya ve bulimiya nervoza tanı ölçütleri genişletilmiştir (14). Ayrıca DSM-IV-TR’de “Bebeklik ya da Erken Çocuklukta Beslenme ve Yeme Bozuklukları” bölümü içerisinde tanımlanan pika, geri çıkarma/geviş getirme bozukluğu (ruminasyon bozukluğu) ve bebeklik ve erken çocukluk beslenme bozukluğu başlıkları toplanarak tümü DSM-5’te “Beslenme ve Yeme Bozuklukları” başlığı altında birleştirilmiştir. DSM-IV’den farklı olarak anoreksiya nervoza için amenore artık bir tanı kriteri değildir (13).

#### DSM-5 Beslenme ve Yeme Bozuklukları Sınıflaması ve Tanı Ölçütleri (13,15)

1. Anoreksiya nervoza
2. Bulimiya nervoza
3. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (Binge eating disorder)
4. Diğer sınıflandırılmış beslenme ya da yeme bozuklukları
  - a. Atipik anoreksiya nervoza
  - b. Bulimiya nervoza (düşük sıklık ve/ya sınırlı süreli)
  - c. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (düşük sıklık ve/ya sınırlı süreli)
  - d. Boşaltıcı bozukluk
  - e. Gece yeme sendromu

5. Sınıflandırılmayan beslenme ya da yeme bozuklukları
6. Pika
7. Ruminasyon bozukluğu
8. Kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu (“avoidant/restrictive food intake disorder”, ARFID)

Anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza ve tıkcırasına yeme bozukluğu tanı kriterleri sırasıyla Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3 ‘te sıralanmıştır (13).

**Tablo 2.1 Anoreksiya Nervoza DSM-5 Tanı Ölçütleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Gereksinimlere göre enerji alımını kısıtlama tutumu (kişinin yaşı, cinsiyeti, gelişimsel olarak izlediğı yol ve beden sağığı bağlamında belirgin bir biçimde düşük bir vücut ağırlığının olmasıyla sonuçlanan)</p> <p>B. Kilo almaktan ya da şişmanlamaktan çok korkma ya da belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığında olmasına karşın kilo almayı güçleştiren sürekli davranışlarda bulunma.</p> <p>C. Kişinin vücut ağırlığını ya da biçimini nasıl algıladığıyla ilgili bir bozukluk vardır, kişi kendini değerlendirirken vücut ağırlığı ve biçimine yersiz bir önem yükler ya da o sıradaki düşük vücut ağırlığının önemini hiçbir zaman kavrayamaz.</p> |
| <p>Kısıtlayıcı tip: Kişinin, son üç ay içinde, yineleyen tıkcırasına yeme ya da çıkarma (örn. kendi kendini kusturma ya da laksatif ilaçlar, idrar söktürücü ilaçlar ya da lavmanın yanlış yere kullanımı) dönemleri olmamıştır. Bu alt tür, daha çok diyet yaparak, neredeyse hiç yemek yemeyerek ve/ya da aşırı spor yaparak kilo kaybedildiğı görünümüleri tanımlar.</p> <p>Tıkcırasına yeme/çıkarma tipi: Kişinin, son üç ay içinde, yineleyen tıkcırasına yeme ya da çıkarma (örn. kendi kendini kusturma ya da laksatif ilaçlar, idrar söktürücü ilaçlar ya da lavmanın yanlış yere kullanımı) dönemleri olmuştur.</p>                                           |

**Tablo 2.2. Bulimiya Nervosa DSM-5 Tanı Ölçütleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Yineleyen tıkanırmasına yeme dönemleri aşağıdakilerden her ikisi ile karakterizedir.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benzer koşullarda, benzer sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden açıkça daha çok yeme.</li> <li>2. Bu dönem sırasında yemek yemeyle ilgili denetiminin kalktığı duyumunun olması</li> </ol> <p>B. Kilo alımını engellemek amacıyla yineleyen uygunsuz ödünleyici davranışlar (kendi kendini kusturma, laksatif, diüretik kullanımı, neredeyse hiç yememe ya da aşırı spor yapma gibi)</p> <p>C. Bu tıkanırmasına yeme davranışlarının ve uygunsuz önleme davranışlarının her ikisinin de üç ay içinde, en az haftada bir kez olması.</p> <p>D. Öz değerlendirme, vücut biçiminden ve ağırlığından yersiz bir biçimde etkilenir.</p> <p>E. Bu bozukluk, yalnızca anoreksiya nervosa dönemleri sırasında ortaya çıkmamaktadır.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 2.3. Tıkanırmasına Yeme Bozukluğu Tanı Ölçütleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Yineleyici tıkanırmasına yeme dönemleri. Bir tıkanırmasına yeme dönemi aşağıdakilerden her ikisi ile karakterizedir:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benzer koşullarda, benzer sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden açıkça daha çok yiyeceği, belirli bir zaman biriminde yeme</li> <li>2. Bu dönem sırasında yemek yemeyle ilgili denetimin kalktığı duyumunun olması</li> </ol> <p>B. Tıkanırmasına yeme dönemlerine aşağıdakilerden üçü ya da daha çoğu eşlik eder:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Olağandan çok daha hızlı yeme</li> <li>2. Rahatsızlık verecek düzeyde tokluk hissine denk yeme</li> <li>3. Bedensel açlık duymuyorken aşırı ölçülerde yeme</li> <li>4. Ne denli yediğinden utandığı için kendi başına yeme</li> </ol> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tablo 2.3 (Devam) Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu Tanı Ölçütleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5. Daha sonra kendinden tiksınme, çökkünlük yaşama ya da büyük bir suçluluk duyma</p> <p>C. Tıkınırcasına yemeyle ilgili belirgin bir sıkıntı duyulur.</p> <p>D. Bu tıkınırcasına yeme durumları üç ay içinde, en az haftada bir kez olmuştur.</p> <p>E. Tıkınırcasına yemeye, bulimiya nervozada olduğu gibi yineleyen uygunsuz ödünleyici davranışlar eşlik etmez ve tıkınırcasına yeme, yalnızca bulimiya nervozanın gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3 (13) numaralı kaynaktan alıntı yapılarak hazırlanmıştır.

Tanı koyucu belirtiler ve ilişkili davranışlar sıklıkla yeme bozuklukları arasında benzerlik gösterdiğinden tanı koymak zorlayıcı olabilir (10). Genel özellikler açısından değerlendirildiğinde anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza belirgin bir ortak öz psikopatoloji olan vücut şekil ve ağırlığının aşırı değerlendirilmesi özelliğini paylaşırlar. Bu hastalar vücut şekilleri ve ağırlıkları ve bunları kontrol edebilme yetileri üzerinde aşırı yargılayıcıdır. Bu yeme bozukluklarının birçok diğer özellikleri bu psikopatoloji ve onun sonuçlarına sekonder olarak gelişmektedir (10).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Yeme bozukluklar ve ilişkili davranışlar gençlerde sık rastlanmaktadır. Obezite ve astımdan sonra ergenlerde en sık görülen üçüncü kronik hastalıktır (16). Tipik olarak 15-24 yaş arasındaki beyaz kızların hastalığı olarak bilinmekle birlikte, özellikle son dönemde daha genç yaş grubunda ve erkek cinsiyette artış göstermiştir (8). Yeme bozukluğu hastalarının %5-10'unu erkek hastalar oluşturmaktadır (17). Yeme bozuklukları kadınlarda erkeklere göre 6-10 kat daha fazla görülmekle birlikte, özellikle kısıtlayıcı tipte yeme bozukluklarında yaş küçüldükçe cinsiyetler arasında görülen bu farklılık ortadan kalkmaktadır (18). 9-14 yaş arası Amerikan çocuklarıyla yapılan geniş ölçekli bir çalışmada erkeklerin yaklaşık yüzde yedisinde ve kadınların yaklaşık yüzde

13'ünde yeme bozukluğu gösterilmiştir (19). Bilim Dalımızda yapılan bir çalışmada ise ergen anoreksiya nervoza hastalarının %21.7'sinin erkek olduğu gösterilmiştir ve kız erkek oranı bu çalışmada 3.6:1 olarak saptanmıştır. Bu çalışma Türkiye'de erkek anoreksiya nervoza vakaları üzerine yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır (20).

Genel yaklaşım yeme bozukluklarının son yıllarda arttığı yönündedir. Anoreksiya nervoza görülme sıklığındaki artışın olası nedenleri arasında daha çok doktora başvuru, geçmişe göre daha çok tespit edilme ve tanısal uygulamadaki değişikliklerdir (10,21,22).

Yeme bozuklukları gelişmiş ülkeler yanında daha önce çok nadir bildirildiği Çin, Brezilya gibi gelişmekte olan ülkelerde ve etnik gruplarda da görülmeye, düşük sosyoekonomik düzeye sahip çocuklar ve gençler arasında da yaygınlaşmaya başlamıştır (23,24).

Anoreksiya nervoza için yaşam boyu prevalans DSM IV kriterlerine göre %0.5 ile 2 arasında değişkenlik göstermekte iken DSM-5 ile bu oranın %4'e kadar yükselmiş olabileceği düşünülmektedir (25,26). 13-18 yaş arası pik başlangıç yaşı olarak gösterilmiştir. Ergen kızlarda anoreksiya nervoza için yaşam boyu görülme sıklığı %0,3-0,6 olarak bildirilmiştir. İnsidansı yılda 19 kadın, 2 erkek/100.000 kişidir (23, 24). Ergen kızlar arasındaki mortalite oranı %5-6 aralığında olup psikiyatrik hastalıklar içinde en yüksek mortalite oranına sahiptir (12). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında mortalite oranları yeme bozukluklarında iki kat, anoreksiya nervoza hastalarında ise 5.86 kat artış göstermektedir (27,28). Yeme bozukluğu hastalarında ölümün en sık nedeni intihar olarak saptanmış olup diğer bir nedeni de tıbbi komplikasyonlardır (29).

### **2.1.3.Etiyoloji**

Yeme bozukluklarının kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte genetik ve biyolojik yatkınlıklarla çevresel ve sosyokültürel etkilenmeler ve psikolojik özelliklerin birleşimiyle oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte özgün sürece ne şekilde dahil oldukları ve bozukluğun gelişiminde ve devamında ne kadar birbirleriyle etkileşimde olup değişkenlik gösterdikleri konusunda bilgi mevcut değildir (10).

### 2.1.3.1.Genetik

Yeme bozukluklarının kalıtsal olduğu yönündeki kanıtlar artmakta olup yapılan çalışmalarda yeme bozukluğu hastalarının akrabalarında yeme bozukluğu gelişme riski yedi ile on iki kat arasında artış göstermektedir (30,31). İkiz ve aile çalışmaları yeme bozukluklarının kompleks genetik hastalıklar olduğunu ve kalıtım oranının anoreksiya nervoza için %33-84 oranları arasında olduğu göstermiştir (22, 32, 33). Yeme bozuklukları ve belirli ilişkili tablolar aile içinde devamlılık gösterir. Anoreksiya nervoza ile obsesyonel ve mükemmeliyetçi tutumların ailesel birlikteliğini gösterir kanıtlar mevcuttur (34). Aile öyküsünde yeme bozukluğu, depresyon, madde kullanımı ve obezite risk faktörleri arasındadır (10).

Evlat edinilen vakalarla ilgili çalışmaların yokluğunda ikiz çalışmaları, ailesel yeme bozukluklarında genetiğin etkisinin gösterilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Klinik örnekler anoreksiya nervoza için monozigotik ikizlerde %55, dizigotik ikizlerde %5 konkordans göstermektedir. (10)

Altta yatan lokus ve genlerin belirlenmesi için moleküler genetik çalışmalar yapılmaktadır. Genetik ilişkili çalışmalar serotonin ilişkili gen polimorfizmlerine odaklanmıştır çünkü bu nörotransmitter sistemi yeme ve duygudurum düzenlenmesi üzerinde etkilidir. Anoreksiya nervoza ile promotor bölgesindeki alellik varyasyon arasında ilişki tanımlanan serotonin 2A reseptör (5-HT2AR) geni dikkat çekicidir (35). Ancak yapılan alt çalışmanın üçünde ve çok merkezli aile odaklı bir çalışmada bu durum gösterilememiştir (36). Farklı polimorfizmler araştırılmış ancak yeme bozuklukları ile net bir ilişki kurulamıştır (37). Yapılan ilk genom boyu çalışmada anoreksiya nervoza ile dördüncü kromozom arasında zayıf bir ilişki gösterilebilmiştir (38). Anoreksiya nervozanın kısıtlayıcı alt tipini taşıyan ailelerde (tıkanırçasına yeme, kusma olmayan grup) kromozom 1p ile az miktarda ilişki olduğu gösterilmiştir. İlişkili davranışsal özellikleri de inceleyen başka bir çalışmada kromozom 1 üzerinde farklı bir lokusla kromozom 2 ve 13 üzerinde lokuslarla da ilişki saptanmıştır (39).

Cinsel farklılık da önemli bir genetik faktör olup kadın cinsiyet en önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Cinsel farklılık tikanırcasına yeme bozukluğu ve ARFID’de daha az belirgindir (40).

### **2.1.3.2.Nörobiyolojik Faktörler**

Yeme bozukluklarının nörobiyolojisiyle ilgili yapılan çalışmalar özellikle yeme ve kilo regülasyonu ile ilişkili nöropeptit ve monoamin (özellikle serotonin) üzerinde yoğunlaşmıştır. Serotonin fonksiyonlarının hastalığın düzelmesi sonrasında da anormal olarak sebat etmesi yeme bozuklukları ile birlikte mükemmeliyetçilik gibi karakter özelliklerinin gelişiminde de bir dizi anormal monoamin fonksiyonlarının rol oynadığını düşündürmektedir (41).

Beyin kalori alımının %20’sini kullandığından ve özellikle glukoza bağımlı olduğundan dolayı özellikle zayıf beslenmeye daha hassastır. Bu nedenle açlığın beyin fonksiyonlarının geneline negatif bir etkisi bulunmaktadır. Birçok yeme bozukluğu vakası beyin reorganizasyonu açısından hassas bir dönem olan ergenlik döneminde ortaya çıktığından dolayı malnütrisyonun bu önemli döneme denk gelmesi hastalığın gidişatını negatif yönde etkileyen bir unsurdur (40).

Açlık beyinde büzüşmeye neden olarak rijidite, duygusal dengesizlik, sosyal zorluklar gibi davranışsal ve psikososyal rahatsızlıklara neden olabilir. Birçok semptom kilo alımı ve beyin kütlesinin yeniden kazanılmasıyla düzelir (42). Beyin plastisitesinin düzenleyicisi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün kan düzeylerinin akut anoreksiya nervoza vakalarında azaldığı gösterilmiş ve bunun yeme bozukluklarında tanı amaçlı kullanılabileceği önerilmiştir (43).

Beyin monoamin fonksiyonları akut ve iyileşme safhasındaki yeme bozukluklarında araştırılmıştır. Her iki dönemde de 5HT2A reseptörlerinin azaldığı, 5HT1A reseptörlerinin arttığı gösterilmiştir. Striatumdaki dopamin reseptörlerinin (DA2) ise iyileşme sonrası arttığı saptanmıştır (44).

### **2.1.3.3.Çevresel Faktörler**

Doğum ilişkili perinatal komplikasyonlar (ör, sefal hematoma) ve erken doğumun yeme bozukluğu gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (45). Epigenetik mekanizmalar ya da hipoksiye ikincil gelişen beyin hasarı bu etkilerin ortaya çıkmasında aracı olabilir (40).

Toplumda zayıflığa fazla değeri verilmesi aşırı diyet ve kilo kontrol davranışlarını arttırmaktadır. Yeme davranışları, vücut ağırlığı ve şekli hakkında aşırı eleştiriler kişinin kendine güvenini azaltmakta, yeme bozukluğu gelişme riskini arttırmaktadır (46). Medyanın toplumun zayıflık kavramına yüklediği değeri ve diyet yapma davranışı üzerindeki etkileri büyüktür (8).

Aile özellikleri ve işlevleri de etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Anne-çocuk bağlanması ve bakım veren kişinin yeme tutumu önem taşımaktadır (12). Çocukluk çağında cinsel istismar gibi birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili olabilecek ciddi deneyimler ya da anne babada alkolizm, anne babada ya da çocukluk döneminde obezite, erken menarş gibi faktörler kişiyi vücut şekli konusunda duyarlı hale getirerek diyet yapmaya zorlayabilir (10).

### **2.1.3.4.Psikolojik Faktörler**

Karakter özellikleri bir diğeri önemli risk faktörüdür. Düşük özgüveni ve mükemmeliyetçilik sık görülen iki unsurken sonuncusu özellikle anoreksiya nervoza vakalarına sıklıkla eşlik eder (10).

Yeme bozukluklarının başlangıcı ve gelişmesine katkı sağlayan özgül psikolojik teoriler mevcuttur. Özetle yeme bozukluklara yol açan gıda kısıtlamasının iki temel kaynağı mevcuttur. Birincisi hayatı kontrol etme isteğinin yemeyi kontrol etme şeklinde yer değiştirmesidir. İkincisi ise görünümüne aşırı duyarlılaşan kişilerde vücut şekli ve kilosunun aşırı değerlendirilmesidir. Her iki durumda da diyet kısıtlaması fazlaca pekiştirilmiştir. Takibinde yeme bozukluğunun gelişmesine neden olan diğeri faktörler de eşlik etmeye başlar. Sosyal geri çekilme, sıkı diyet kısıtlaması sonrasında tıknırcasına yemek yeme ve bunun yarattığı vücut şekli ve kontrol altında olma ile ilgili kaygı mevcuttur (47).

**Tablo 2.4 Anoreksiya nervoza için ana risk faktörleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genel faktörler</b><br>Kadın cinsiyet<br>Ergenlik ve genç erişkin dönem<br>Batı toplumlarında yaşamak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Kişiyeye özgül faktörler</b><br>Aile öyküsü <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herhangi bir yeme bozukluğu</li> <li>• Depresyon</li> <li>• Madde kullanımı</li> </ul> Premorbid deneyimler <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kötü ebeveynlik</li> <li>• Cinsel istismar</li> <li>• Ailede diyet davranışları</li> <li>• Zayıf olma baskısı</li> </ul> Premorbid karakter özellikleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük özgüven</li> <li>• Mükemmeliyetçilik</li> <li>• Anksiyete bozuklukları</li> </ul> |

Tablo 2.4 (10) numaralı kaynaktan alıntı yapılarak hazırlanmıştır.

Bunların yanı sıra kronik hastalığı olan ergenler özellikle de insülin bağımlı diyabet hastaları yeme bozukluğu davranışları geliştirme açısından yüksek risk altında olup yakın takip altında tutulmalıdır (48,49).

#### 2.1.4. Klinik Değerlendirme

Yeme bozukluğu düşünülen çocuk ve ergenlerin ilk başvuru yerleri aile hekimi ya da pediatri klinikleridir. Bu nedenle buralarda çalışan hekimlerin bu hastalık grubu

konusundaki farkındalığı önemlidir. Erken tanının tedavi sürecinin kısaltılması ve tedaviye yanıtı değiştirmesi açısından önemi büyüktür (8).

Ergenlik ciddi fiziksel ve bilişsel gelişimin olduğu bir dönem olup yeme bozukluklarının farklı prezentasyonlarda ortaya çıkmasına yol açar (12). Yeme bozukluğu olan çocuklar ve ergenler bilişsel, davranışsal, psikolojik ve fiziksel birçok farklı yakınma ile başvurabilirler (Tablo 2.2). Herhangi bir kiloda olup kilo kaybı, açıklanamayan büyüme duraklaması ya da pubertal gecikme, anormal yeme davranışları, tekrarlayan kusma, aşırı egzersiz, sıkıntılı kilo alım ya da vücut şekli ile ilgili endişeleri olan her ergende şüphelenilmelidir (12). Öte yandan başvuruları sırasında hiçbir belirti ve bulguları olmayabilir. Bu nedenle çocukların ve ergenlerin rutin sağlık kontrolleri sırasında vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indeksi (BKİ) takibine dikkat edilmelidir (8). Daha genç hastalarda daha atipik prezentasyonların olabileceği akılda tutulmalıdır; örneğin, hızlı kilo kaybı göstermek yerine beklenen kilo alımı ve boy uzamasını göstermeyip belirgin vücut algı problemleri ya da tıkanırcasına yiyip boşatma davranışları olmadan prezente olabilir (50). Kilo değişikliğine yönelik kronolojik bir öykü alınması faydalı olabilir. Normal büyüme eğrisinden, boy uzamasında ya da vücut ağırlığında bir düşme nedeniyle sapma durumunda hastaların yeme tutum ve davranışları ile beden algısı sorgulanmalıdır.

#### **2.1.4.1.Öykü**

Açık uçlu sorular sormaya özen gösterilmelidir. Öyküde kilo verme süresince en yüksek ve en düşük vücut ağırlığı değerlerinin, kilo verme isteği nedenlerinin, ergenin hedef/ideal ağırlık algısının, tetikleyici olay varlığının, ergenin kendi bedenine yönelik duygularının bulunmasına önem verilmelidir. Ne kadar miktarda ve ne kadar sıklıkta yemek yediği, tıkanırcasına yeme davranışının olup olmadığı, hangi gıdaları tercih ettiği veya özellikle yemekten kaçındığı (vejeteryanlık), yemek hazırlama ya da sunumunda alışkanlık kazandığı bir davranışı olup olmadığı ve bir öğünü ne kadar sürede bitirdiği sorgulanmalıdır. Çok yediğini düşündüğü ya da midesinde yemeye bağlı şişkinlik hissettiği zamanlarda boşaltıcı davranışlarda bulunup bulunmadığı, bulunuyorsa bunu nasıl yaptığı (parmak atarak veya midesini kasarak), diyet hapi laksatif, purgatif, alkol

ve madde kullanımı, egzersiz yapıp yapmadığı ve miktarı sorgulanmalıdır. Kız ergenlerde mutlaka ayrıntılı menstrual öykü alınmalıdır (8).

**Tablo 2.5 Yeme Bozukluklarının Belirtileri**

| <b>Sistemler</b> | <b>Bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genel            | Belirgin kilo kaybı, alımı ya da değişimi<br>Büyümekte ve gelişmekte olan bir çocuk ya da ergende kilo alımının durması ya da beklenen kilo ya da boya ulaşamama<br>Soğuk intoleransı<br>Güçsüzlük<br>Yorgunluk ya da letarji<br>Sıcak basması, terleme nöbetleri<br>Saç dökülmesi |
| Gastrointestinal | Epigastrik rahatsızlık<br>Erken doyma<br>Hematemez<br>Kabızlık                                                                                                                                                                                                                     |
| Kardiyovasküler  | Nefes darlığı<br>Göğüs ağrısı<br>Ödem                                                                                                                                                                                                                                              |
| Endokrin         | Amenore ya da düzensiz adetler<br>İnfertilite                                                                                                                                                                                                                                      |
| Nöropsikiyatrik  | Özkıyım düşüncesi/girişimi<br>Depresif duygudurum<br>Anksiyete<br>Nöbet<br>Uyku bozuklukları                                                                                                                                                                                       |

Tablo 2.5 (8) numaralı kaynaktan alıntı yapılarak hazırlanmıştır.

Ergenin yeme tutum ve davranışlarını saklama ihtimaline karşı aileden de paralel öykü alınması tanının gözden kaçmasını engellemeye yardımcı olur (10).

Otizm spektrumu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi gelişimsel bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete bozukluğu yeme bozukluğu olan vakaların ailelerinde görülebilen psikiyatrik hastalıklardır (51–53). Bu nedenle aile öyküsünde yeme bozukluğu, obezite ve psikiyatrik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır (54).

Sosyal öykünün alınması da tanı koymada yol gösterici olabilir. Bu amaçla çocuk ya da ergenin yaşamındaki stres kaynakları, aile, okul ve arkadaş ilişkileri, eğlenceli aktivitelere katılım, fiziksel ya da cinsel istismar öyküsü, yeme bozukluğu ile ilgili internet sitelerinin kullanımı, duygu durum değişiklikleri sorgulanmalıdır (12). Depresyon, anksiyete bozuklukları, iritabilite, değişken duygudurum, konsantrasyon bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve takıntılı davranışlar yeme bozukluklarına sık eşlik eder. Bu bulgular tipik olarak kilo kaybı devam ettikçe kötüleşir ve kilo alımıyla düzelir. Hastalar kilo kaybettikçe asosyal ve izole hale gelirken bu durum da benzer şekilde geri dönüşlüdür (55).

Yeme bozukluğu olduğu düşünülen hastanın, bu aşamadan sonraki değerlendirmesinde dikkat edilmesi gereken beş basamak vardır: Tanının konulması, beslenme durumunun değerlendirilmesi, psikososyal durumun değerlendirilmesi, akut tıbbi komplikasyonların araştırılması ve malnutrisyonun derecesinin belirlenmesi (56). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde bozulmuş yeme tutum ve davranışları da sorgulanmalıdır. Restriktif davranışlar başlığı altında yenilen yemeğin miktarını azaltma, yeme konusunda sıkı kurallar koyma, gün içinde sekiz saati aşabilen uzamış açlık, yemeğin alınması, hazırlanması ve tüketimi sırasında ritualize davranışlar, sosyal yemek yemeden sakınma, gizlice yeme, yeme konusunda sosyal rekabet gibi davranışlar bulunmaktadır. Tıkınırcasına yemek yeme davranışları belli bir zaman içerisinde aşırı olarak değerlendirilecek miktarda besin tüketme (objektif) ya da aşırı miktarda tüketim olmamasına rağmen yeme üzerindeki kontrolün ortadan kalkmasına bağlı aşırı olarak değerlendirilen yeme davranışı (subjektif) şeklinde olabilir. Tıkınırcasına yeme ile ilişkili davranışlar arasında normalden daha hızlı yeme, rahatsız edici bir doluluk

hissedinceye dek yeme, aç değilken çok miktarda yeme, utanma duygusu nedeniyle tek başına yeme, yeme davranışı nedeniyle kötü, deprese ya da suçlu hissetme davranışlarıdır (10). Purgatif (boşaltıcı) davranışlar kendini kusturma ya da laksatif, diüretik, diyet ilaçları gibi ilaçların kötüye kullanımı şeklinde olabilir (40). Malnütrisyonun derecesinin belirlenmesi konusundaki en son yayınlar medyan BKİ yüzdesi (mevcut BKİ'nin hastanın yaşına ve cinsiyetine göre 50. persentildeki BKİ'ye bölünmesi ve 100 ile çarpılması ile hesaplanır), Z skoru ve kilo kaybı yüzdesinin bir arada kullanılmasıyla hesaplanmasını önermekle birlikte anoreksiya nervoza kriterlerini tam olarak sağlayan ve hatta hayati tehlikesi bulunan ancak vücut ağırlığı yaşına ve cinsiyetine göre normal aralıkta olan hastalar için geçersizdir. Bu nedenle büyüme eğrisinin değerlendirilip şimdiki ölçütlerle karşılaştırılması en doğru bilgiyi verecektir (6, 57).

#### **2.1.4.2. Fizik Muayene**

Yeme bozukluklarına eşlik edebilecek komplikasyonların tespit edilebilmesi açısından ayrıntılı sistemik fizik muayene gerekli ve önemlidir. Ergen sağlığı poliklinik takibinde, hastayı önce hemşire karşılamalı ve muayeneye hazırlamalıdır. Ergen sadece önlük giyilmiş halde, sırtı tartıya dönük bir şekilde tartılmalıdır ardından ortostatik nabız ve tansiyon değerleri ile vücut ısı ölçümü yapılmalıdır. Vücut sıcaklığı, tansiyon, nabız değerleri gibi fizik muayenenin ilk basamağı olan vital bulgular, tanının konması ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için olmazsa olmazdır (12). Vital bulgular sonrasında hastanın sistemik muayenesi yapılmalıdır. Olası fizik muayene bulguları Tablo 2.3'te verilmiştir.

#### **2.1.4.3. Laboratuvar Değerlendirmesi**

Hastaların ilk değerlendirmede bakılması gereken laboratuvar tetkikleri arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, glukoz, lipid profili, tiroid fonksiyon testi ve tam idrar analizidir (8). Eşlik edebilecek kardiyak komplikasyonların değerlendirilmesi açısından elektrokardiyografi, kemik sağlığının değerlendirilmesi amacıyla KMD her hastaya çekilmelidir. Büyüme geriliği eşlik eden

hastalarda sol el bilek grafisi çekilmesi önerilmektedir. Eşlik eden amenoresi olan hastalarda folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), östradiol, prolaktin düzeyleri ve cinsel aktif ergenlerde ergene bilgi vererek gebelik testi bakılabilir (59).

**Tablo 2.6 Yeme Bozuklukları Fizik Muayene Bulguları**

| <b>Sistemler</b>    | <b>Bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cilt ve cilt ekleri | <p>Kaba, cansız, incelmış saçlar</p> <p>Kuru, soluk cilt</p> <p>Kırılgan tırnaklar</p> <p>Lanugo</p> <p>Karotenemi</p> <p>Aşırı egzersize bağlı ekimozlar (özellikle omurga bölgesinde)</p> <p>Gecikmiş yara iyileşmesi</p>               |
| Baş ve boyun        | <p>Kaşektik yüz görünümü</p> <p>Angular stomatit/ Oral aft</p> <p>Dental enamel erozyonu, diş çürükleri</p> <p>Siloadenit (en çok parotit) ve parotis büyümesi</p> <p>Skleral hemoraji</p> <p>Palatal peteşi</p> <p>Gag refleks kaybı</p> |
| Kardiyak            | <p>Sinüs bradikardisi / Diğer kardiyak aritmiler (QT uzaması dahil)</p> <p>Hipotansiyon</p> <p>Nabızda &gt;20, kan basıncında &gt;10 ortostatik değişiklik</p> <p>Üfürüm (mitral valv prolapsusu)</p>                                     |

**Tablo 2.6 (Devam) Yeme Bozuklukları Fizik Muayene Bulguları**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinal | Skafoid karın<br>Epigastrik hassasiyet<br>Hemoroid ve rektal prolapsus                                                                                                                                                                |
| Ekstremiteler    | El eklemlerinin dorsal yüzünde kendi kendini kusturmaya bağlı kallus oluşumu (Russel belirtisi)<br>Akrosiyanoz<br>Soğuk, dolaşımı bozulmuş ekstremiteler (yavaş kapiller geri dolum)<br>Ekstremiteler ödemi<br>Zayıf proksimal kaslar |
| Pubertal         | Gecikmiş ya da kesintiye uğramış puberte<br>Atrofik meme yapısı<br>Atrofik vajinit                                                                                                                                                    |
| Nörolojik        | Duygulanımda azalma, ifadesiz yüz                                                                                                                                                                                                     |

Tablo 2.6'nın hazırlanmasında (6, 10) numaralı kaynaklar kullanılmıştır.

### 2.1.5. Klinik Seyir

Anoreksiya nervozada uzun süreli ve kararlı bir kilo kaybetme uğraşı mevcuttur ve bu uğraş başarılı olduğu sürece bu davranış bir problem olarak görülmez. Hatta bu hastalar düşük vücut ağırlıklarını bir hastalıktan çok bir başarı olarak görürler ve bu nedenle değişim için sınırlı motivasyonları mevcuttur (40).

Anoreksiya nervoza tipik olarak orta ergenlik döneminde zamanla kontrolden çıkan beslenme kısıtlaması ile başlar. Bazı durumlarda bozukluk kısa süreli ve kendini sınırlayıcıdır ya da sadece kısa bir müdahale gerektirir. Bu durum özellikle belirgin öyküsü olan genç bireyler için tipiktir. Diğerlerinde ise bozukluk daha köklüdür ve daha yoğun tedavi gerektirir. Vakaların %10-20'si inatçı ve devamlıdır (58). Bu sonuçların oranları yaş grubu ve tedavi planına göre değişkenlik gösterir. Vücut ağırlığı, şekli ve

yeme üzerine aşırı kaygı kalıcı olabilir. Tıkınırcasına yeme durumunun gelişimi sık ortaya çıkar (59).

İyi prognostik faktörler arasında erken yaş, kısa hastalık öyküsü en belirginleri iken; uzun hastalık öyküsü, aşırı kilo kaybı ve tıkınırcasına yeme ve kusma kötü prognostik faktörler arasındadır. (10, 61)

### 2.1.6. Ayırıcı Tanı

Kilo kaybı ve eşlik eden birçok sisteme ait belirtileri nedeniyle anoreksiya nervozanın ayırıcı tanısında endokrin, gastrointestinal bozukluklar ve malignensiler gibi birçok farklı hastalık grubu mevcuttur. Psikiyatrik bozukluklar da ayırıcı tanıda yer almalarının yanı sıra yeme bozuklukları ile eş zamanlı olarak bulunabilir ve hastalığın klinik gidişini etkileyebilirler. Yeme bozuklukları ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2.4’te sıralanmıştır.

**Tablo 2.7 Yeme Bozuklukları Ayırıcı Tanısı**

|                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endokrin bozukluklar                                                                                                                   |
| Hipertroidizm/hipotroidizm                                                                                                             |
| Diabetes mellitus                                                                                                                      |
| Hiperkortizolizm/adrenal yetmezlik                                                                                                     |
| Gastrointestinal bozukluklar                                                                                                           |
| Enflamatuvar bağırsak hastalığı                                                                                                        |
| Çölyak hastalığı                                                                                                                       |
| İmmün yetmezlik ya da kronik enfeksiyonlar (ör., İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (“Human Immunodeficiency Virus”, HIV), tüberküloz) |
| Psikiyatrik bozukluklar                                                                                                                |
| Depresyon/obsesif kompulsif bozukluk/anksiyete                                                                                         |
| Madde kullanımı                                                                                                                        |
| Somatizasyon bozuklukları                                                                                                              |
| Psikoz                                                                                                                                 |

**Tablo 2.7 (Devam) Yeme Bozuklukları Ayırıcı Tanısı**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Diğer bozukluklar                                   |
| Süperior mezenterik arter sendromu                  |
| Malignensiler                                       |
| Santral sinir sistemi tümörleri (ör., prolaktinoma) |
| Gebelik                                             |
| Aşırı egzersiz/enerji dengesizliği                  |
| Romatolojik hastalıklar                             |
| Wilson hastalığı                                    |
| Porfiri                                             |

Tablo 2.7'nin hazırlanmasında (8,12) numaralı kaynaklardan alıntı yapılmıştır.

### 2.1.7. Yeme Bozuklukları Tedavisi

Anoreksiya nervoza tedavisinde en önemli nokta ve ilk hedef hastanın yeniden beslenmeye başlaması ve vücut ağırlığının geri kazanılmasıdır. Bu hedef malnütrisyonun düzeltilmesi ve bu şekilde hastanın genel durumunun düzelmesi için gereklidir ve hastanın tıbbi durumuna göre ayaktan veya hastaneye yatırarak tedavi edilebilir (10). Hastalığın hem tıbbi hem de davranışsal bileşenlerinin ciddiyetine ve kronikliğine bağlı olarak tedavi ortamına karar verilmelidir. Tanı anında medikal açıdan stabil olan anoreksiya nervoza hastalarının çoğu ayaktan, haftada iki üç kez gibi sık aralıklarla takip edilerek tedavi edilebilmektedir. Bu tedavide medikal ve nutrisyonel destek yanı sıra psikiyatrik destek sağlayabilecek deneyimli bir ekip varlığı önemlidir (8).

Ayaktan tedavi sırasında en çok fayda sağladığı gösterilmiş olan yöntem aile-temelli-tedavidir ("family based therapy"). Bu yöntem anne ve babanın tedaviye aktif katılımını içermekte ve üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada vücut ağırlığının geri kazandırılması amaçlanmakta olup ergenin yeterli beslenmesi ve patolojik kilo verme davranışlarından uzak durması konusunda ailenin sorumluluk alması beklenmektedir. İkinci aşama yeme üzerindeki kontrolün tekrar ergene verilmesi,

üçüncü aşama ise ergenin gelişimi ve hastalığın bu gelişimine nasıl etki ettiğinin araştırılmasıdır. Yaklaşık altı aylık tedavi sıklıkla yeterli olmaktadır (60).

Yeme bozukluğu olan ergenler, yeme patolojisinden kaynaklanan tıbbi komplikasyonları tedavi etmek, ayaktan tedaviyi etkileyen komorbid psikiyatrik hastalığın tedavi etmek, hastanın kendine zarar verme davranışı olması durumunda veya kompansatuvar davranışların (kusma veya laksatif diüretik kullanımı) komplikasyonlarını izlemek amacıyla yatırılabilir. Yeme bozukluğu olan ergenlerde yatış kriterleri ‘Society for Adolescent Medicine’ tarafından geliştirilmiş olup Tablo 2.5’te belirtilmiştir (8,12,56).

Hastaneye yatırılan hastalarda beslenme kademeli olarak yavaş şekilde artırılmalı, özellikle yatışın ilk haftasında gelişme riski olan “refeeding” sendromuna çok dikkat edilmesi gerekmektedir. “Refeeding” sendromu özellikle ağır malnütrisyonu olan hastaların yeniden beslenmesi sırasında ortaya çıkabilecek sıvı ve elektrolit durumundaki değişiklikler ve bu değişikliklerin neden olduğu metabolik sonuçlar olarak tanımlanabilir. Uzun süreli açlık sonrası yeniden beslenme ile artan serum glukoz seviyesine yanıt olarak insülin seviyesindeki ani artışa bağlı olarak fosfor ve potasyumun hızla hücre içi alana geçişi sonucu görülür. Hipofosfatemi, hipokalemi ve hipomagnezemiye eşlik eden hipoglisemik değerlerle karakterizedir (61,62). Elektrolit dengesizlikleri kardiyak aritmilere neden olarak ölümcül sonuçlara yol açabileceğinden yatan hastalarda, özellikle yatışın ilk haftasında, günlük serum elektrolit ve glukoz takibi yapılması, gerekli durumlarda elektrolit desteği verilmesi ve düşük glisemik indeksli diyet ile beslenmeleri önerilmektedir (8).

İlaç kullanımının anoreksiya nervoza tedavisinde belirgin bir yeri olmamakla birlikte selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve atipik antipsikotik ilaçların (olanzapin) özellikle eşlik eden anksiyete ve duygudurum bozuklukları varlığında tedaviye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (8, 41).

**Tablo 2.8 Yeme Bozukluğu Hastalarının Hastaneye Yatış Endikasyonları.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaşa, cinsiyete ve boya göre medyan BKİ'nin %75'inde ya da daha altında olmak (ağır malnütrisyon)                                                                                                                                                                                     |
| Dehidratasyon                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Elektrolit bozuklukları<br>Hipokalemi<br>Hiponatremi<br>Hipofosfatemi                                                                                                                                                                                                                 |
| Elektrokardiyografi bozuklukları<br>Uzamış QT<br>Ağır bradikardi<br>Kardiyak disritmiler                                                                                                                                                                                              |
| Vital bulgularda bozukluk<br>Ağır bradikardi (kalp atım hızının gündüz 50 atım/dk, gece 45 atım/dk'nin altında olması)<br>Hipotansiyon (<80/45 mmHg)<br>Hipotermi (<35.6 °C)<br>Ortostatik nabız (>20 atım/dk) ve kan basıncı (>20 mmHg sistolik, >10 mmHg diyastolik) değişiklikleri |
| Büyüme ve gelişmede duraklama                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ayaktan tedavinin başarısız olması                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Akut gıda reddi                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kontrol edilemeyen kusma ve tıkinırcasına yeme atakları                                                                                                                                                                                                                               |
| Malnütrisyonun akut komplikasyonları (senkop, nöbet, kalp yetmezliği, pankreatit gibi)                                                                                                                                                                                                |
| Eşlik eden psikiyatrik ya da tıbbi hastalığın uygun ayaktan tedaviye engel olması ya da tedaviyi kısıtlaması (ağır depresyon, intihar düşüncesi, obsesif kompulsif bozukluk, tip 1 diyabetes mellitus gibi)                                                                           |

Tablo 2.8'in düzenlenmesinde (8,12,56) numaralı kaynaklardan yararlanılmıştır.

### 2.1.8. Tıbbi Komplikasyonlar

Anoreksiya nervozaya eşlik eden fiziksel anomaliler sıklıkla hastanın bozulmuş gıda alımına bağlı zayıf nutrisyonel durumu sonucudur (10). Anoreksiya nervoza tüm sistemleri etkileyebilir ve komplikasyonlar herhangi bir kiloda ortaya çıkabilir. Ayaktan ya da yatırılarak takip edilen hastalarda görülebilir ve tekrar sağlıklı beslenmenin sağlanması ya da boşaltmanın kesilmesi sonrası çoğunda düzelme görülmektedir. Ancak zamanla geri dönüşsüz olabilecek kronik komplikasyonların gelişme riski nedeniyle hekimlerin yeme bozukluğundan şüphelendikleri hastaları erken tanı ve tedaviye yönlendirmeleri komplikasyonların ve kronikleşmenin önüne geçebilme açısından önemlidir (8,12,54).

#### 2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar

Akut dönemde ortaya çıkan tıbbi komplikasyonlar arasında kardiyovasküler sistem üzerinde ortostatik kan basıncı ve nabız değişiklikleri, dolaşım bozukluğu bulguları, senkop, elektrokardiyografi bozuklukları (uzamış QT, düşük voltajlı QRS ve P dalgaları, sağ aks deviasyonu, U dalgası varlığı), aritmiler (sinüs bradikardisi, supraventriküler ve ventriküler taşikardi (egzersizle birlikte ya da egzersiz olmadan)) görülebilir. Uzamış QT daha ileri yaştaki hastalarda ve hastalığın süresi uzadıkça daha sık oranda rastlanmaktadır (64). Kronik boşaltım yapan hastalarda kardiyomiyopati riski mevcuttur. Hospitalize edilen anoreksiya nervoza hastalarının üçte birinde mitral valf prolapsusu ve perikardiyal efüzyonu saptanmaktadır (65,66). İpeka kullanımına bağlı gelişen geri dönüşsüz kardiyomiyopati dışında gelişen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Hastalarda özellikle “refeeding” dönemindeki elektrolit anomalilerine bağlı olarak kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm görülebilir. Myokardiyal atrofiye bağlı görülebilen iletim anomalileri anoreksiya nervoza hastalarında görülen en sık erken ölüm nedenidir (8,54).

Pulmoner sistemde kusmaya sekonder olarak aspirasyon pnömonisi, pnömomediastinum ve subkütan amfizem görülebilir (8,12,67).

Gastrointestinal sistemdeki bozukluklar arasında uzamış gastrik boşalma sonucu şişkinlik, postprandiyal dolgunluk hissi ve gastrik dilatasyon, kusan hastalarda belirgin

gastroözefageal reflü şikayetleri, üst gastrointestinal kanama ve nadiren Mallory-Weiss yırtıkları mevcuttur. Kabızlık sık görülür ve tedavisi zordur. Kabızlığa ya da laksatif kötü kullanımına bağlı rektal prolapsus görülebilir. Malnütrisyonu bağlı olarak transaminaz değerlerinde yükselme sıklıkla görülmektedir (54). Dislipidemi, akut pankreatit ve süperior mezenterik arter sendromu da yeme bozukluklarına eşlik eden diğer gastrointestinal sistem komplikasyonlarıdır (67).

Renal sistemde görülen komplikasyonlar steril pyüri, hiperürisemi, hematüri, proteinüri, kronik hipokalemi ile ilişkili nefropati ve kronik böbrek yetmezliği, osmoregülasyon bozukluğu ve enürezis şeklinde sıralanabilir (8).

Artan kaşeksi ve boşaltımlara bağlı olarak sıvı ve elektrolit dengesizlikleri görülebilmektedir. Sıvı kısıtlama, diüretik kullanımı ya da kusma gibi davranışlar sonucu ortaya çıkan dehidratasyon ve buna bağlı ortostatik bulgular, presenkop ve senkop yeme bozukluğu hastalarında sık görülür (54). Kronik dehidratasyon psödohiperaldosteronizm ve buna bağlı hipokalemiye neden olabilir. Kusan hastalarda hipokloremik hipokalemik metabolik alkaloz görülürken laksatif kötüye kullanımı hiperkloremik metabolik asidoza neden olmaktadır. Aşırı su içme davranışı olan hastalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir. Yetersiz alıma bağlı görülen hipomagnezemiye ani kardiyak ölüme neden olabilir. Hipoproteinemide, laksatif kötüye kullanımına bağlı ya da “refeeding” döneminde ödem görülebilir (8,54).

Endokrin sistemde hipotiroidizm, hiperkortizolizm, hipogonadotropik hipogonadizm, lüteal faz anomalileri ve anovülasyon sık görülen komplikasyonlardır (54,68). Ötiroid hasta sendromu (normal tirotropin seviyesine eşlik eden düşük serbest tiroksin) en sık eşlik eden tiroid bozukluklu olup “refeeding” döneminde düzelir (54). Yapılan laboratuvar tetkiklerinde kan LH, FSH ve estradiol seviyelerinde düşüklük, büyüme hormonu (BH) seviyesinde artış, şiddetli hipoglisemi, düşük leptin seviyeleri saptanır (12). Amenore düşük kemik mineral dansitesi riskinde artışla birlikte kognitif yetersizliğe de yol açabilmektedir (69).

Hematolojik etkileri arasında normokrom normositer anemi, relatif lenfositopeni, giden hafif lökopeni, trombositopeni ile gidebilen kemik iliği hipoplazisi mevcuttur.

Anemik hastalarda demir ve vitamin B12 eksikliğinin araştırılması önemlidir. Malnütre hastalarda tipik olarak düşük sedimentasyon oranı görülmektedir (3).

Hiperkolesterolemi, hiperkarotenemi ve serebral ventriküllerde ve serebrospinal sıvı boşluklarında genişleme, akrosiyanoz, saç ve tırnak değişiklikleri anoreksiya nervozada görülebilen diğer anomaliler arasındadır (8,12).

### **2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar**

Anoreksiya nervozanın uzun dönem komplikasyonları kemik mineral dansitesinde azalma, özellikle epifiz plaklarının henüz kapanmadığı puberte öncesi dönemdeki hastalarda belirgin olarak görülen büyüme geriliği ve beyin gri ve beyaz cevherinde hacimsel azalma ile bilişsel fonksiyonlarında değişiklikler şeklinde sıralanabilir (8), (70).

## **2.2. Anoreksiya Nervoz ve Kemik**

Anoreksiya nervoz için pik başlangıç yaşı ergenlik dönemindedir ki pik kemik kütlesinin %40-60'ı bu dönemde sağlanır (71). Ergenlik döneminde anoreksiya nervoz gibi bir hastalığa sekonder olarak bu kemik kütlesinin sağlanamamasının kemik sağlığı üzerine yaşam boyu sürecekt etkileri mevcuttur. Anoreksiya nervoz birçok endokrin sistemde adaptif değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler enerji rezervlerini mobilize ederek hayati organlara enerji sağlamayı hedeflemektedir ancak bu değişiklikler düşük KMD'ye, bozulmuş kemik geometrisine ve azalmış güç dağılımına neden olarak kemik kırık riskinin artmasına neden olur (72). Yapılan çalışmalarda anoreksiya nervoz hastalarının hem erişkin hem de ergen yaş grubunda kırık prevalansında artış saptanmış, anoreksiya nervoz öyküsü olan kişilerin kemik kırılma risklerinin iki ile üç kat artmış olduğu gösterilmiştir (73,74). Bir çalışmada aktif anoreksiya nervoz hastası ergenlerin yaşam boyu kırık prevalansı normal kilolu kontrol grubuna göre %60 oranında artış göstermektedir. Anoreksiya nervoz hastası ergen kızların %41'inde bir ya da daha fazla sahada KMD değeri Z skorları -1'in altında, %11'inde -2'nin altında saptanmıştır (3). Bulimiya nervoz ve diğer yeme bozukluklarında da anoreksiya nervoz öyküsü ya da amenore varlığında artmış kırık

riski eşlik etmektedir (74,75). Bu nedenle anoreksiya nervoza tanısı olan tüm hastalara özellikle de bu tablo 6-12 aydan daha uzun süredir mevcutsa KMD değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır (76).

### 2.2.1. Puberte Döneminde Kemik Olgunlaşması

Ergenlik hızlı iskelet gelişimi ile karakterizedir ve erişkin hayattaki toplam kemik kitlesinin %40-60'ı büyüme atağı sırasında kazanılır (71). Pubertede, her iki cinsiyette de, kemik mineral dansitesi ve kemik büyüme hızı artar. Lineer kemik büyümesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi ile kemik yapım ve yıkım ürünlerinde artış gözlenir. Bu kronolojik yaştan çok pubertal evre ile ilişkilidir. Kızlarda Tanner Evre II-III, erkeklerde Tanner Evre III-IV'de kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinin arttığı gösterilmiştir (77). Tablo 2.6'da kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri görülmektedir.

**Tablo 2.9 Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri**

| <b>Kemik Yapımı</b>                                                                                              | <b>Kemik Yıkımı</b>                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kollajen sentez yan ürünleri<br>Prokollajen tip I C-terminal propeptit<br>Prokollajen tip I N-terminal propeptit | Kollajen yıkım ürünleri<br>Hidroksiprolin<br>Piridinolin<br>Deoksipiridinolin                                            |
| <b>Kemik Yapımı</b>                                                                                              | <b>Kemik Yıkımı</b>                                                                                                      |
| Matriks proteini<br>Osteokalsin                                                                                  | Tip I kollajenin çapraz bağlı telopeptitleri<br>N-terminal çapraz bağlı telopeptit<br>C-terminal çapraz bağlı telopeptit |
| Osteoblast enzimi<br>Total alkalin fosfataz<br>Kemik alkalin fosfataz                                            | Osteoklast enzimleri<br>Tartrat-dirençli asit fosfataz<br>Katepsin K                                                     |

Tablo 2.9'un hazırlanmasında (78) numaralı kaynaktan yararlanılmıştır.

Bu belirleyicilerin hiçbirisi bir hastalığa özgül olmamakla birlikte bazı hastalıklarda biri diğerlerine göre daha duyarlı olabilir. Osteokalsin osteoporozdaki kemik yapımını değerlendirmede alkalen fosfataza oranla daha duyarlıdır (78).

Erişkinlerde kemik dansitesinde 20 yaşından sonra artış olmadığı gösterilmiştir. Ergenlik döneminin sonundaki kemik kitlesinin doruğu, hayatın ileri dönemlerindeki osteoporoz riski açısından ana belirleyicidir (79).

Ergenlerde kemik gelişimini etkileyen faktörlerden ilki genetik faktörlerdir. Genetik faktörlerin kemik yoğunluğu üzerinde güçlü etkileri mevcuttur. Kişiler arasında zirve kemik yoğunluğunda farklılık olmasının en büyük etkeninin, genetik faktörler olduğu, büyüme hormonu (BH)-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin-like growth factor-1 (IGF-1)) aksı ve reseptörleri ve seks steroid reseptörlerindeki polimorfizmlerin buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (78).

Ergenlikte kemikte büyüme ve gelişmenin temel yürütücüleri IGF-I ve gonadal seks steroidleridir (80). Periostal büyümede seks steroidlerinin etkilerinden bazıları IGF-I üzerinden düzenlenmektedir (81).

Puberte başlangıcı gonadal ve pitüiter hormonların arasındaki kompleks etkileşimin sonucudur. Gonadotropin salgılatıcı hormonun pulsatil salınımı ile amplitüdleri artan FSH ve LH gonadal seks steroidlerini onlar da büyüme hormonu ve IGF-1 üretimini uyarırlar (79). Gonadal seks steroidleri ve BH-IGF-1 aksının iskelet matürasyonu, pubertal büyüme ve kemik ve kas kütlesi artışında önemli görevleri mevcuttur (82).

#### **2.2.1.1. BH ve IGF-I**

BH longitudinal kemik büyümesi üzerinde doza bağımlı etkisinin yanı sıra protein metabolizmasında anabolik bir etkiye sahiptir. BH kemik üzerinde etkisini direk ve IGF-1 aracılığıyla indirek yollardan gösterebilir (79). Hücresel düzeyde BH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Osteoblast proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile kollajen sentezi üzerine uyarıcı etkileriyle kemik oluşumunu artırır. Ayrıca bağırsaktan kalsiyum emilimini uyarır, böbrekte fosfat tutulumunu destekler ve 1  $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25 dihidroksikolekalsiferol yapımını uyarır. Tüm bunlar

ekstraselüler sıvıda kalsiyum-fosfat üretimini arttırarak kemik mineralizasyonuna katkı sağlamaktadır. Ek olarak BH kas kütlesi ve gücünü arttırarak da kemik gücünün artmasına katkı sağlamaktadır (82).

IGF-I veya diğer adıyla somatomedin C, preosteoblastik proliferasyonu ve protein sentezini arttırırken, kollajen yıkımını azaltarak kemik üzerindeki anabolik etkisini göstermektedir. IGF-1 BH ile birlikte, epifizyel kondrositleri direk etkiler. BH, lokal IGF-1 üretimini uyarıp, kondrosit prekürsör hücrelerinin diferansiasyonunu indükleyerek, IGF-1'in proliferatif etkisine duyarlı hale getirir. IGF-1 longitudinal kemik oluşumunu uyarır, kemik döngüsünü aktive eder (83).

Kanbur ve arkadaşları tarafından Bilim Dalımızda yapılan bir çalışmada, sağlıklı ergenlerde pubertal gelişim ile IGF-1 aksı ve kemik oluşumu ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda serum IGF-1 ve IGF-1/IGFBP3 (IGF bağlanma proteini 3) oranının pubertal evre arttıkça arttığı ve serum IGF-1 ve IGF-1/IGFBP3 oranları ve seks steroidleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (84).

### **2.2.1.2. Seks Steroidleri**

Seksüel matürasyon sırasında, artan kemik büyümesi için androjen ve östrojenlerin gerekli olduğu bilinmektedir. İn vitro deneylerde seks steroidlerine en iyi cevabı, pubertenin erken fazlarındaki çocuklardan alınan kondrositler vermiştir. Bu da seks steroidlerine karşı cevabın yaşa ve pubertal gelişime bağlı olduğunu gösterir. Seksüel maturasyonun tamamlanması ile birlikte artan seks steroidleri, büyüme plaklarının kapanmasına ve iskelet matürasyonuna yol açtıklarından; kemiğin konsolidasyonuna ve longitudinal büyümenin durmasına neden olurlar. Kemik yaşının ilerlemesi ve epifizlerin kapanmasında majör rolü östrojen oynar (85).

Östrojenin antiresorptif etkisi mevcuttur ve nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatör ligandı (RANKL) sekresyonunu ve enflamatuvar sitokinleri azaltarak ve osteoprotegerin salınımını artırarak osteoklastik aktiviteyi azaltıcı etki gösterir. Osteoblast diferansiasyonu üzerine inhibitör etkisi olan sklerostin sekresyonunu azaltarak da osteoblastik aktiviteyi arttırıcı etki gösterir. Testosteron da kemik üzerine hem direkt, hem de östrojene aromatisasyon yoluyla etki göstermektedir (86).

### 2.2.1.3. Tiroid hormonları

Tiroid hormonlarının hem direkt hem de dolaylı yoldan büyümeye etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki kısmen pituiterden BH'nin sentezini arttırmalarına bağlı indirek olabileceği gibi, direkt olarak somatomedinlerin ve diğer kartilaj büyümesini düzenleyen faktörlerin sentezini arttırmasına bağlı da olabilir. Epifizyel plakta hipertrofik hücrelerin oluşumunda rol oynamaktadır. Hayvan deneylerinde ise longitudinal kemik büyümesini dolaşımdaki IGF-1 düzeylerini arttırarak uyardığı gösterilmiştir (85).

### 2.2.1.4. Büyüme faktörleri

Büyüme faktörlerinin osteoblast progenitör hücrelerin aktivasyon, proliferasyon ve kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan fibroblast büyüme faktörü (FGF) kemikte hem osteoblast proliferasyonunu, hem de kollajen sentezini arttırır. Transforming büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) öncü hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü uyarır, kemikte alkalen fosfataz ve tip-1 kollajen sentezini uyarır. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) osteoprogenitör hücreleri ve protein sentezini uyarırken koloni stimüle edici faktör (CSF) osteoblast proliferasyonunda rol oynar (85)

### 2.2.1.5. Çevresel Faktörler

KMD'nin %80 kadarı genetik etkiyle belirlenirken %20'si vücut ağırlığı, egzersiz ve diyet gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Vitamin D ve kalsiyum kemik sağlığına etki eden iki önemli besin ögesidir (87). Ergenlikte iskelet matüritesinin sağlanabilmesi için diyetle kalsiyum alımının yeterli düzeyde olmalıdır. Çalışmalarda ergenlik döneminde verilen kalsiyum takviyesinin kemik kütlesi üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiş, bazı yayınlarda kızlarda bu desteğin günde 1200-1500 mg'a ulaşacak seviyelerde verilmesinin kemik kütlesinin genetik potansiyelinin tam olarak ortaya çıkabilmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir (88).

D vitamini kemiğin mineralizasyonu ve büyüme plağının kalsifikasyonu için gerekli kalsiyumun bağırsaklardan emilimi için gereklidir. Ergenlerde D vitamini eksikliği maksimum kemik kütlesine ulaşımı engellemekle birlikte sağlıklı çocuk ve

ergenlere vitamin D takviyesinin KMD üzerinde anlamlı artış sağlamaması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir (89,90).

Bunların dışında düşük vücut ağırlığı veya aşırı kilo kaybı da osteoporoz riskini artırmakta; iskelet sisteminin taşıdığı mekanik yük kemik yapımını ve mineralizasyonunu arttırıcı etki göstermektedir. Benzer şekilde yük verilerek yapılan aktiviteler ve dirençli egzersizlerin de osteoporozdan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (89).

### **2.2.2. Anoreksiya Nervozada Kemik Sağlığını Etkileyen Faktörler**

Vücut kitle indeksi ve kas kitlesi önemli KMD belirleyicileridir. Anoreksiya nervoza hastalarında görülen düşük beden kitle indeksi ve düşük kas kitlesi birçok sahada düşük bölgesel KMD ile güçlü bir ilişki göstermektedir (3). Hastalık süresinde uzama KMD değerlerinde daha fazla düşmeye, distal radiustaki kemik mikromimarisi ve volümetrik KMD değerlerinde bozulmaya yol açar (91).

Anoreksiya nervozada yağ kütlesi belirgin şekilde azalmıştır ve bu durum düşük KMD ölçümleri ile ilişkilidir. Ek olarak bölgesel yağ dokusu özellikle de kemik iliği yağ dokusu kemik yoğunluğu ile ters ilişkilidir. Osteoblast ya da adiposit yolunda farklılaşabilen ortak bir progenitör kök hücrenin varlığı bu durumu desteklemektedir. Progenitor kök hücrenin adiposit yolunda farklılaşmasını sağlayan bir transkripsiyon faktörü olan preadiposit faktör-1 (Pref-1) erişkin anoreksiya nervoza hastalarında artmıştır. Ergen hastalarda artmamış olmakla birlikte östrojen tedavisini takiben azalma göstermektedir (92). Anoreksiya nervoza hastalarında azalan kahverengi yağ dokusu da kesitsel kemik ölçümlerine ve KMD değerlerine olumlu yönde katkı sağlamaktadır (93).

#### **2.2.2.1 BH /IGF-1 Aksı**

Anoreksiya nervozalı ergen ve erişkin hastalarda, normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında, daha yüksek BH oranlarına ek olarak kazanılmış bir BH direnci ve düşük IGF-1 seviyeleri görülmektedir (94). Oral glukoz yükleme testi sonucu anoreksiya nervozalı hastalarda BH konsantrasyonu alt seviyesi kontrollere oranla daha yüksektir ve hastaların çoğunda BH seviyeleri 1 ng/ml altına baskılanmamıştır. Artmış BH

oranlarına rağmen görülen düşük IGF-1 seviyeleri, azalmış hepatik BH reseptör ekspresyonu sonucudur ve BH reseptörünün ekstraselüler komponenti olan BH-bağlayıcı proteinin sistemik konsantrasyonlarının azalması bunun göstergesidir. Artmış BH seviyesinin nedenleri düşük hepatik IGF-1 salımını sonucu azalan negatif “feedback” etkisi ve BH sekretagogu olan ghrelin salınımının artmasıdır. Ayrıca anoreksiya nervozaya eşlik eden düşük leptin seviyeleri ve yüksek fibroblast büyüme faktörü-21 konsantrasyonlarının da BH’nin artmış sekresyonuna etkisi vardır (94–96).

Anoreksiya nervozadaki hepatik BH direnci suprafizyolojik dozlardaki rekombinan BH uygulaması sonrası beklenen IGF-1 artışının olmaması ile doğrulanır. Yapılan bir çalışmada BH’nin bilinen kemik anabolik etkilerine rağmen üç ay boyunca fizyolojik tedavi dozlarında toplam beş altı kez verilen rekombinan BH tedavisi kemik formasyon ve rezorpsiyon göstergelerinde değişikliğe yol açmamıştır. Başka bir çalışmada normal kilolu kızlarda yüksek BH seviyeleri artmış yüksek kemik “turnover” göstergeleri ile ilişkili iken aynı durum anoreksiya nervoza hastalarında gösterilememiştir. Buna zıt olarak anoreksiya nervoza hastasında verilen rekombinan IGF-1 replasmanı kemik oluşum göstergeleri ve kalça ve vertebra KMD değerlerinde artışa yol açmaktadır. Bu veriler anoreksiya nervozada IGF-1 tarafından yönetilen BH etkilerine karşı bir direnç olduğunu göstermektedir. Ancak BH’nin direkt etkilerinin korunduğu, hastalara uygulanan suprafizyolojik dozlardaki rekombinan BH sonrasında kadınlarda yağ kütlesinde azalma ve kas kütlesinde artma gözlenmiştir. Ayrıca BH düzeyi yüksek olan anoreksiya nervozalı ergenlerde yağ oranı daha düşük olarak saptanmıştır (97–99).

#### **2.2.2.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aksı**

Ergen ve erişkin anoreksiya nervoza hastalarında kortizol konsantrasyonunda artış ve deksametazon ya da glukoz yükleme sonrası normalin altında kortizol baskılanması görülür. Artmış kortizol düzeyleri KMD ölçümlerinde ve kemik “turnover” göstergelerinde ters oranda etki gösterir (100).

Kortizol glukoneogenezi stimüle eder bu nedenle anoreksiya nervoza hastalarındaki seviyeleri açlık glukozu ile ters ilişki gösterir. Bu durum BH salınımında

da olduğu gibi öglisemik durumun sağlanması için yapılan adaptif bir mekanizmadır. Artmış ghrelin sekresyonu da BH artışına yol açtığı gibi adrenokortikotropik hormon salınımına da neden olmaktadır (31, 32) .

### **2.2.2.3. Adipokinler ve İştah Düzenleyici Hormonlar**

Adiponektin ve leptin gibi adipokinler ve ghrelin, peptit YY gibi iştah düzenleyici hormonlar anoreksiya nervozada değişkenlik gösterirler. Azalmış leptin salınımı azalmış yağ kütlesini yansıtan ve potansiyel anoreksijenik uyarıyı azaltan uygun bir apatasyondur. Düşük leptin seviyesi gonadotropin salınımının da bozulmasına yol açmaktadır (102). Hem anoreksiya nervoza hastalarında hem de sağlıklı popülasyonda düşük leptin seviyeleri düşük kemik oluşum göstergeleri seviyeleri ve düşük KMD skorları ile ilişkilidir (103,104).

Adiponektin seviyesinin anoreksiya nervoza hastalarında normal kilolu popülasyonla karşılaştırıldığında arttığı, azaldığı ya da değişmediğini gösterir farklı çalışmalar mevcuttur. Bu farklılık kitlerin farklı izoformları algılamalarıyla ilişkili olabilir (105). Yaşlı erkek ve postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda yüksek adiponektin seviyelerinin RANKL (RANK ligandı) sekresyonunu arttırarak ve osteoprotegerin sekresyonunu azaltarak osteoklastik aktiviteyi arttırdığı ve bu nedenle düşük KMD skorlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104,106).

Ghrelin gastrik oksintik hücrelerden salınan oreksijenik bir hormondur. BH ve adrenokortikotropik hormon salınımını arttırırken LH ve FSH salınımını azaltır. Hastalarda ghrelin seviyeleri artmıştır. Kemik üzerinde anabolik etkisinin de olabileceği düşünülen ghrelin sağlıklı ergenlerde yüksek KMD ile ilişkilidir ancak bu durumun anoreksiya nervoza hastalarında görülmemesi olası bir ghrelin direncini akla getirmektedir (107).

Peptit YY anoreksijenik bir hormon olup farklı sonuçları olan çalışmalar olmakla birlikte anoreksiya nervozada arttığı gösterilmiştir. Osteoblast fonksiyonunu azaltıcı etki gösteren peptit YY'nin yüksek seviyeleri kemik "turnover" göstergelerinde ve KMD skorlarında düşük seviyelerle ilişkilidir (108).

#### 2.2.2.4. Hipotalamik-Pituiter-Gonadotropin Aksı

DSM-5 kriterlerine göre amonore tanı kriteri olmaktan çıkmış olsa da menstrüel disfonksiyon anoreksiya nervozaya eşlik eden bir durumdur. Hastalarda LH pulsallitesinin erken pubertal ya da prepubertal seviyelere döndüğü ve kilo alımıyla düzeldiği çalışmalarla gösterilmiştir. Serum östradiol ve testosteron seviyeleri normale göre daha düşük seviyededir ve hipoöstrojenizm fonksiyonel hipotalamik oligo-amenoreye yol açmaktadır (86,109). Birçok hormon gonadotropin sekresyonu üzerine etki etmektedir. Anoreksiya nervozada azalan IGF-1 ve leptin gibi hormonların bu aks üzerine uyarıcı etkisi mevcutken, artan kortizol ve ghrelinin aks üzerine inhibe edici etkileri mevcuttur (86).

Menstruasyonun kilo alımıyla beraber geri dönmesi kadın anoreksiya nervoza hastalarında sıklıkla tedavi ve düzelmenin bir işareti olarak gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda menslerin geri dönmesini sağlayan belirli bir yağ kütle oranı ya da kilo sınırı saptanmamıştır. Menslerin kaybolduğu kilonun yaklaşık olarak iki kilogram üzerindeki kiloda ya da ideal vücut ağırlığının %90'ına ulaşıldığında sıklıkla mensler geri dönmektedir. Düşük östradiol seviyeleri, geç menarş yaşı ve amonore süresinin uzunluğu düşük KMD seviyelerinin önemli belirleyicilerdir (86).

Kilo alımı sonrasında testosteron seviyesindeki artış kadın anoreksiya nervoza hastalarında KMD skorunda artışı gösteren önemli bir göstergedir. Benzer şekilde erkek hastalarda da düşük testosteron seviyeleri düşük KMD skorlarıyla ilişkilidir (93,110).

Kilo alımı ve menslerin geri dönüşü anoreksiya nervozada kemik sağlığı için en önemli ve ilk basamak tedavidir. KMD skorlarında düzelme sağlamakla birlikte sıklıkla bir miktar defisit kalır (111,112). KMD skorlarındaki kazanımlar aynı zaman diliminde normal kilolu kişilere göre daha az olduğu için zaman içinde KMD Z skorlarında düşme devam edebilmektedir. Önceki yıllarda fizyolojik dozda östrojen tedavisinin kemik kütlesi üzerinde olumlu etkilerini gösterir çalışmalar olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek ya da fizyolojik dozda östrojen tedavisinin anoreksiya nervoza hastalarında kemik kütlesi artışında anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (72,114). 15 yaş üzerinde olup kilo alımı sağlanamayan, KMD Z skoru -2'nin altında olan ergen anoreksiya nervoza hastalarında 17-beta östradiol bandı (haftada iki kez 100 mcg) ile

siklik oral progesteron tedavisi (ayda 10-12 gün) kullanımının düşünülebileceği belirtilmiştir (72). Fizyolojik östrojen tedavisinin anksiyete artışını önlediği ancak beden algısı ve yeme davranışları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir. (113).

#### 2.2.2.5. Diğer faktörler

Anoreksiya nervoza hastalarında tiroid hormon ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri hasta ötiroid sendromundakine benzer şekilde normal/düşük TSH, düşük total triiyotironin (T3) ve düşük normal/düşük serbest tiroksin (sT4) ile karakterizedir. Kemik kaybı temel olarak hipertroidik tablo ile ilişkili olmakla birlikte düşük T3 ve T4 seviyeleri de anoreksiya nervozadaki azalmış kemik kütlesine katkıda bulunabilmektedir (83). Tiroid hormon reseptörleri silinmiş farelerde trabeküler KMD'de azalma ve kemik iliği yağlanması artış görülmektedir (114). Düşük tiroid hormon seviyelerinin düşük KMD ile olası ilişkisine rağmen anoreksiya nervozadaki bu tablonun adaptif ve koruyucu bir değişiklik olması nedeniyle tiroid hormon replasmanı önerilmemektedir (83).

Pankreastan salınan insülin ve amilin hormonları azalmıştır. İnsülindeki azalma öglisemik tabloyu korumak için gerekli ve uygun bir adaptasyondur. Anoreksijenik bir hormon olan oksitosin seviyeleri de düşüktür. İnsülin, amilin ve oksitosin kemik üzerine anabolik etkisi olan hormonlardır ve bunların seviyelerindeki düşme düşük KMD ile ilişkilidir (115,116).

Sağlıklı ergenlerde kalsiyum ve vitamin D alımının azalması kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Bazı çalışmalar anoreksiya nervoza hastalarının sağlıklı kontrollere oranla tedavi ile daha iyi kalsiyum ve vitamin D aldıklarını belirtse de (117) diğer çalışmalar hasta grubunda vitamin D eksikliğinin yüksek oranda izlendiğini belirtmektedir (118). Başka bir çalışmada günlük 600mg'ın altında kalsiyum alımının düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

Hastalığın süresi ya da amenorenin süresinden bağımsız olacak şekilde uzun süreli selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımı anoreksiya nervoza hastalarında düşük KMD değerleri ile ilişkilidir. Bunun dışında uzun süreli risperidon

kullanımı prolaktin seviyelerinde artışa yol açarak menstrüel disfonksiyona neden olmakta ve kemik üzerine negatif yönde etki etmektedir. Valproik asit ve karbamazepin gibi ilaçlar da vitamin D metabolizması üzerinde kemik mineralizasyonunu etkilemektedirler (71).

### **2.2.3. Anoreksiya Nervozada Kemik Sağlığına Yönelik Tedaviler**

Anoreksiya nervoza vakalarında düşük KMD tedavisi amacıyla kullanılan farmakolojik tedaviler arasında bifosfonatlar ya da denosumab gibi antiresorptif terapiler, teriparatid gibi kemik anabolizan tedaviler ya da anti-sklerostin tedavisi gibi seçenekler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada haftalık 35 mg alendronat tedavisi ile plasebo karşılaştırıldığında anoreksiya nervoza hastası ergenlerde kalça KMD skorlarında düzelme sağlanırken vertebra KMD skorlarında etki gösterilememiştir (111). Başka bir çalışmada ise bir yıllık risendronat tedavisi sonucu kalça ve vertebra KMD skorlarında düzelme sağlandığı gösterilmiştir (119). Altı aylık teriparatid kullanımı vertebra KMD skorlarında daha önce bu konu üzerine yapılmış hiçbir çalışmada saptanmamış bir yükselme sağlamıştır (119). Anoreksiya nervoza hastası genç kadınlarda azalan DHEA salınımı nedeniyle oral kontraseptiflere ek olarak DHEA tedavisinin verildiği bir çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında femur KMD değerleri, kesitsel alan ve kortikal kalınlığında pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (118).

Bu ajanların çalışmalarda olumlu etkileri gösterilmekle birlikte ergen yaş grubunda henüz rutin olarak kullanılmadığı, kanıtlanmış en etkili ve ilk basamak tedavinin kilo alımının sağlanması olduğu unutulmamalıdır (72).

### **2.3.Gen Polimorfizmleri**

Osteoporoz genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etki ettiği bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin katkısı yaklaşık olarak sırasıyla %80 ve %20 olarak belirtilmiştir. Çevresel faktörler gen ekspresyonlarını ve dolayısıyla hastalığın gidişatını etkileyebilmektedir (120). Genetiğin kemik üzerindeki etkisi ırk farklılıklarının KMD üzerinde etkili olmasına neden olmaktadır. Asyalı ve beyaz ırklar Afrika, Hispanik ve Latin Amerikalılarla karşılaştırıldığında sıklıkla daha düşük KMD

değerleri göstermektedir. Yapılan ikiz çalışmalarında KMD değerlerindeki kalıtsallık %57-92 arasında değişmektedir (121).

Osteoporoz üzerinde etkili olduğu farklı çalışmalar tarafından gösterilen genler arasındaki en önemlileri östrojen reseptör alfa ( $ER\alpha$ ), vitamin D reseptörü (VDR), interlökin-6 (IL-6), kollajen tip 1 (COLIA1) ve LDL-reseptör ilişkili protein 5 (LRP5)'tir (122,123).

### 2.3.1. Östrojen Reseptör Gen Polimorfizmi

Östrojenin kemik üzerindeki etkileri hücre içinde sitozolik ve nükleer özgül östrojen reseptörleri (ER) üzerinden kontrol edilir. Bu reseptörler nükleer reseptör hormon süper ailesine dahil olup ligand bağımlı transkripsiyon faktörleridir (6).

ER alfa ve ER beta şeklinde adlandırılmış iki adet bilinen fonksiyonel östrojen reseptörü mevcuttur.  $ER\alpha$  geni (diğer ismi ESR1) kromozom 6q25 üzerinde lokalizedir. Yedi intronik alanla ayrılan sekiz ekzondan oluşur ve 140 kilobazdan fazlasını içermektedir.  $ER\beta$  geni (ESR2) kromozom 14q23-24.1 üzerinde lokalizedir. Sekiz ekzondan oluşmakta ve yaklaşık 40 kilobaz içermektedir.  $ER\beta$ ,  $ER\alpha$ 'dan daha küçük olmakla birlikte benzer yapı ve işlev mekanizması göstermektedir (124,125). Her iki ER izoformu da osteoblastlarda, osteoklastlarda ve kemik iliği stromal hücrelerde bulunur. Bazı çalışmalarda  $ER\alpha$ 'nın daha çok trabeküler kemikte,  $ER\beta$ 'nin ise kortikal kemikte yoğunlaştığı gösterilmiştir (126).

$ER\alpha$  kemikteki östrojen etkisinin gösterilmesinde rol oynayan majör reseptördür.  $ER\alpha$  gen lokusunun genetik görüntülemesinde birçok polimorfik sahaların varlığı saptanmıştır. En çok çalışılmış olanları intron I'deki PVUII (T379C) ve XbaI (C351G) restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (RFLP) ve genin promoter bölgesindeki değişken sayılı tandem tekrarlardır (VNTR). Farklı çalışmalarda bu polimorfizmler meme ve prostat kanseri, Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi farklı patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (127–129).

KMD birçok çevresel faktörden etkilenmekle birlikte genetiğin %60-85 oranında etkisi mevcut olup bu konuda en çok çalışılan genlerden biri de  $ER\alpha$  genidir (123). KMD'nin genetik regülasyonunda en çok çalışılan  $ER\alpha$  gen polimorfizmleri olan PvuII

ve XbaI polimorfizmlerinde alleler restriksiyon bölgesinin tanınıp tanınmamasına göre x ve p ile ya da X ve P ile gösterilir. Bu durumda PvuII için olası genotipler PP (CC), Pp (CT) ve pp (TT) iken XbaI için olası genotipler XX (GG), Xx (GA), ve xx (AA) şeklinde tanımlanmakta, P ve X restriksiyon enzim sahasının yokluğunu temsil etmektedir. ER $\alpha$ 'nın kemik kütlesi düzenlenmesi üzerindeki önemi bu gen üzerinde nonsense mutasyonu olan bir erkekte ortaya çıkan osteoporoz (130) ve fonksiyonel ER $\alpha$  geni eksik olan bir farenin KMD değerinin vahşi tip fareyle karşılaştırıldığında %20-25 oranında az olması ile ilk kez ortaya çıkmıştır. ER $\alpha$  intron I polimorfizmleri ve VNTR TA polimorfizmlerinin her ikisinin de KMD ile ilişkisi ilk kez Japon toplumunda tanımlanmıştır (131). Bu çalışmada XbaI restriksiyon sahasının homozigot yokluğu ile PvuII restriksiyon sahasının homozigot varlığında (Px homozigot haplotip) en düşük KMD değerleri ile artmış osteoporoz riski tanımlanmıştır.

XbaI ve PvuII polimorfizmlerinin toplumlardaki dağılımı ve sıklığı değişkenlik göstermektedir. PvuII polimorfizmi için Kore, Çin, Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey Afrika ve Avrupa'da en sık tanımlanan genotip Pp iken Japon postmenopozal kadınlar arasında en sık genotip pp olarak saptanmıştır. XbaI polimorfizmi için Avrupa'da Xx genotipi en sık olarak izlenmekte iken Çin, Kore, Japonya, Kuzey Afrika ve Amerika'da xx genotipi en sık olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmada Pp ve Xx en sık genotipler olarak belirlenmiştir (132).

Östrojen reseptör polimorfizminin KMD ve kırık riski ile ilişkisini değerlendiren Ioannidis ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayınlanmış bir meta-analizde XX homozigotun %20 oranında kırık riskini azalttığı ve vertebra KMD değerleri üzerine belirgin pozitif etkisi olduğu istatistiksel açıdan da anlamlı olacak şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmada PvuII polimorfizmi ile KMD arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca XbaI polimorfizminin KMD üzerindeki etkisinden bağımsız şekilde kırık riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu durumun kemik kalitesi, geometrisi ya da azalmış bilişsel ya da kas gücü gibi iskeletten bağımsız faktörlerle açıklanabileceği belirtilmiştir (133). Postmenopozal kadınlarda PvuII polimorfizmiyle kırık riskini inceleyen bir meta-analizde PvuII ile kırık riskinde artış saptanmamıştır (134).

Bu konudaki en son metaanalizlerden biri olan Wang ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada XbaI polimorfizminin özellikle premenopozal kadınlarda lumbal vertebra KMD değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır (7). Bu durumun ırklar arasında fark ettiği, Avrupa toplumlarındaki kadınlarda bu ilişki görülmekte iken Asya toplumlarındaki kadınlarda saptanmamıştır. Premenopozal kadınlarda lumbal vertebra üzerinde PvuII polimorfizminin de istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür ancak son çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde sadece Avrupalı postmenopozal kadınlar arasında bu ilişkinin devam ettiği saptanmıştır. Bu sonuçlar XX ve PP homozigotların x ve p alleleri taşıyanlara kıyasla koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu etkiler Avrupalı kadınlarda ve premenopozal kadınlarda daha belirgindir. Ancak erkeklerde XX taşıyıcılarda daha düşük KMD değerleri saptanmış olup bu durum XX'in erkekler için bir risk faktörü olabileceğine işaret etmiştir. Ayrıca Asyalı postmenopozal kadınlarda genel tabloya zıtlık gösterir şekilde P aleli bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır (7,133,135). Özetle Asya toplumlarında yapılan çalışmalarda PP ve xx genotipleri, Avrupa toplumlarında ise pp ve xx genotipleri düşük KMD ile ilişkili bulunmuştur (6).

Femur KMD değerleri incelendiğinde sonuçlar farklılık göstermektedir. XX genotipi Avrupalı postmenopozal kadınlar ve erkeklerde koruyucu etki göstermiştir. Zıt olarak PP homozigot Asyalı postmenopozal kadın gruplarında ve erkeklerde risk faktörü olarak görülmekte iken premenopozal kadınlarda P aleli yine koruyucu etki göstermiştir (7,135).

Subgruplar olarak incelendiğinde PvuII ve XbaI polimorfizmleri ile özellikle premenopozal grupta lumbal vertebra KMD değerlerinde belirgin ilişki saptanmıştır. Bu durum ER $\alpha$  gen polimorfizmlerinin KMD ile ilişkisinin özellikle genç yaş grubunda izlendiği, menopoz sonrası bu etkinin ortadan kalktığını düşündürmektedir. KMD üzerindeki genetik etkinin olasılıkla puberte öncesi başladığı düşünülmektedir (136). Ancak yaşlı kadınlarda da KMD değerlerinin östrojen seviyelerindeki değişimlerden etkilendiği unutulmamalıdır. Femur başında XX homozigot postmenopozal kadınlarda koruyucu etki gösterirken premenopozal kadınlarda bu etki gözlenmemiş olup bu farklılığın nedeni net olarak açıklanamamıştır (7).

Ergen yaş grubunda yapılan çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte Lorentzon ve arkadaşlarının sağlıklı ergen erkekler üzerinde yaptığı bir çalışmada xx genotipinin Xx ile karşılaştırıldığında daha yüksek lumbal volumetrik KMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137). Yine çocuklar ve genç erişkinlerde yapılan bir çalışmada xx genotipi ve xp alelleri varlığında lumbal KMD değerleri daha düşük seviyede izlenmiştir. Bu ilişkinin metabolik olarak daha aktif olan trabeküler kemikten zengin vertebrada saptanıyor olması  $ER\alpha$  genotip bağımlı değişikliklerin kemik yapım-yıkımının yüksek olduğu sahalarda belirgin olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir (138). Ayrıca  $ER\alpha$  gen polimorfizmleri ile KMD ilişkisi özellikle östrojen seviyelerinin düşük olduğu prepubertal dönemde daha belirgin şekilde izlenmektedir (140).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda estrojen reseptör polimorfizmlerinin postmenopozal kadınların KMD değerlerine olan etkileri incelenmiştir. Erdoğan ve arkadaşlarının postmenopozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada PP genotipine sahip kadınlarda KMD değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanırken XbaI polimorfizmi ile KMD değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (139). Kurt ve arkadaşlarının yine postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada ise PP ve XX genotiplerinin femur başında düşük KMD değerleri ile ilişkili olduğu saptanmış ancak tüm sahalarda dikkate alındığında  $ER\alpha$  reseptör polimorfizmleri ile KMD değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (140).

### 2.3.2. Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Vitamin D’nin bağırsaktan kalsiyum ve fosfat Emilimi aracılığıyla iskelet gelişimi, kemiğin mimarisinin gelişimi, hormon salınımı ve immün regülasyonu fonksiyonları spesifik olarak 1,25-dihidroksivitamin D3’ün bağlandığı vitamin D reseptörü aracılığıyla yönlendirilir. Vitamin D kemik metabolizmasının önemli bir parçasıdır. Bağırsaktan kalsiyum Emilimini düzenler, böbrekten 1,25-dihidroksikolekalsiferol yapımını uyarır, ayrıca osteoblast, osteoklast fonksiyonlarını ve PTH sekresyonunu düzenler. VDR’yi kodlayan genin kemik gücü ve metabolizmasının genetik kontrolünü sağladığı düşünülmektedir (141). Genler kemik metabolizmasını iki şekilde; kalsiyum alımı ve atımı kontrolü ve genetik defektlere bağlı olarak zayıf çalışan

metabolizma şeklinde etkilemektedir. Kalsiyum emilim yolları transselüler ve paraselüler şekildedir. Transselüler yol kalsitriol ve intestinal vitamin D reseptörü bağımlıdır. Transselüler taşıma temel olarak vitamin D reseptör yoğunluğunun en fazla olduğu duodenumda gerçekleşir. Bu nedenle VDR geninin regülasyonun en önemli etkisi kalsiyum emiliminin artması üzerinedir (142).

VDR genotipleri multiple skleroz (MS), osteoporoz, vitamin D bağımlı rikets tip II gibi birçok kemik hastalığının gelişimi ile ilişkilidir. VDR geni kromozom 12q123-q14 üzerinde lokalize olup bu bölge kollajen tip 2 $\alpha$ 1 gibi kıkırdak büyümesinde rol alan ve KMD üzerinde etkili olması muhtemel bazı genleri de içermektedir. 11 ekzondan oluşmakta ve yaklaşık olarak 75 kilobaz genomik DNA içermektedir (143). Vitamin D reseptörü bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Retinoid X reseptör ailesi üyeleri ile heterodimerler oluşturan NR11 ailesinin üyesidir. VDR bağırsak, tiroid ve böbrekte ekspre edilmekte olup 1,25-dihidroksikolekalsiferol aktivatörü olan 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu baskımlarken bir yandan da sitokrom 24 enzimini inaktive ederek 1,25-dihidroksikolekalsiferol ekspresyonunu indüklemektedir. Bu reseptörün aynı zamanda safra asidi reseptörü olarak da işlev gördüğü gösterilmiştir (144).

Yüzden fazla restriksiyon endonükleaz tanıma sahası içeren VDR geninin 1994 yılında Morrison ve arkadaşları tarafından BsmI, ApaI ve TaqI polimorfizmlerinin KMD ile ilişkili olduğu tanımlanmış olup o zamandan beri bu konuda sayısız çalışma yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda FokI (F/f allelleri, C>T, rs2228570), BsmI (B/b allelleri, G>A, rs1544410), ApaI (A/a allelleri, C>A, rs17879735) ve TaqI (T/t allelleri, T>C, rs731236) polimorfizmlerinin KMD ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bunlarla çelişen sonuçlar da mevcuttur (144,145).

Bell ve arkadaşları tarafından Avustralya'da yapılan bir çalışmada ApaI polimorfizminde aa genotipinin AA genotipi ile karşılaştırıldığında iki farklı ırkta genç erişkin erkeklerde daha düşük lumbal KMD değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146). Dundar ve arkadaşlarının Türkiye'de postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada da benzer şekilde aa genotipi daha düşük KMD değerleri ile ilişkili bulunmuştur (147). Kore, Çin ve İspanya'da yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar

saptanmışken Şili ve Finlandiya’da yapılan çalışmalarda ApaI ile KMD değerleri arasında ilişki saptanamamıştır (148).

Mohammadi ve arkadaşlarının 2014’te yayımladıkları meta-analizde BsmI ve FokI polimorfizmleriyle incelenen çalışmaların sırasıyla %65,9 ve %60’ında osteoporozla ilişki saptanmıştır(149). Zhao ve arkadaşlarının yayımladığı meta-analiz postmenopozal kadınlarda VDR gen polimorfizmlerinden en önemlisi olan BsmI polimorfizmi ile osteoporoz ilişkisini araştırmış, hem genel hem de ırklara spesifik olarak değerlendirildiğinde BsmI polimorfizmi ile osteoporoz arasında postmenopozal kadınlarda anlamlı ilişki saptanamamıştır (150). Dehghan ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımladıkları çalışmada ise ApaI polimorfizmi ile KMD arasında ilişki bulunamamış, BsmI ve TaqI polimorfizmleri ile femur boynu KMD değerleri arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Bu ilişki lumbal vertebra KMD değerleri için geçerli değildir (151). Ma ve arkadaşlarının yayımladığı meta-analizde de postmenopozal kadınlarda BsmI polimorfizmi ile KMD arasında ilişki saptanamamıştır (152).

Ergen yaş grubu üzerinde de vitamin D reseptör polimorfizmlerinin çalışıldığı yayınlar mevcuttur. Vitamin D reseptörü başlangıç kodon polimorfizmi olan FokI polimorfizmi üzerine İsveç’te sağlıklı ergen erkeklerde yapılan çalışmada ff genotipi düşük lumbal vertebra KMD değerleri ile ilişkili iken femur boynu KMD değeri üzerinde etkisi gösterilememiştir (153). Finlandiya’da sağlıklı ergen erkeklerde ise Ff fenotipi daha yüksek KMD ve kalkaneal ultrasonografi değerleri ile ilişkili olduğu, diğer çalışmaların aksine f alelinin kemik üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (154). İtalya’da yapılan başka bir çalışmada da f alelinin kemik üzerinde koruyucu etkisi gösterilmiştir (155).

Hindistan’da 15-18 yaş arası postmenarşal kızlarda yapılan bir çalışmada ise BsmI polimorfizminde BB genotipinin tüm vücut ve lumbal vertebrada daha yüksek KMD değerleri ile ilişkili iken FokI polimorfizminde Ff fenotipi femur boynu KMD değerine olumlu yönde etki etmiştir (156). İsveç’te sağlıklı ergen kızlarda yapılan bir çalışmada ise BsmI polimorfizminin Bb genotipi ile lumbal vertebrada yüksek KMD değerleri ilişkilendirilmiştir(157).

### 2.3.3. Anoreksiya Nervoz Hastalarında KMD-Polimorfizm İlişkisi

Anoreksiya nervoz hastalarının KMD değerlerinin belirlenmesinde etkili olup olmadığını araştırmak istediğimiz vitamin D ve östrojen reseptör polimorfizmlerinin incelendiği çalışmalar açısından literatür taraması yapıldığında bu konuyla ilgili yalnızca bir yayın saptanmıştır (158). Yunanistan’da Stergioti ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 40 anoreksiya nervoz hastası ergen kız ve aynı yaş grubundan 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada VDR, ESR1, COL1A1 ve kalsitonin reseptörleri (CTR) genlerindeki tek nükleotid gen polimorfizmleri çalışılmıştır. Çalışılan gen polimorfizmleri VDR geni için VDR-BsmI, rs1544410 ve VDR-FokI, rs2228570 polimorfizmleri; CTR geni için CTR-AluI, rs1801197 polimorfizmi; COL1A1 geni için COL1A1-Sp1, rs1800012 polimorfizmi; ESR1 geni için ise (SR1-PvuII, rs2234693 ve ESR1-XbaI, rs934079 polimorfizmleri çalışılmıştır. Çalışmanın sonucunda polimorfizmlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki dağılımları değerlendirildiğinde sadece CTR-AluI polimorfizminde anlamlı fark saptanmış ancak bununla KMD değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ESR1-XbaI polimorfizmi genotiplerinin dağılımında hasta ile kontrol grupları arasında farklılık saptanmamış ancak XX genotipindeki hastalarda belirgin şekilde daha düşük KMD değerleri izlenmiş, kemik yoğunluğuna olumsuz yönde etki ettiği saptanmıştır. Ancak çalışmanın kontrol grubunun vaka grubuna oranla düşük sayıda oluşu önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

### 2.4. Çocuk ve Ergenlerde Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Çocukluk çağının birçok genetik ya da kazanılmış kronik hastalığına eşlik eden düşük kemik kütlesi ve kırık riski nedeniyle son yıllarda çocuk ve ergenlerde kemik sağlığının önemi artmıştır (159).

KMD ölçümünde klinikte güvenilirlik, ulaşım kolaylığı, az radyasyon etkisi ve ucuz olması nedeniyle tercih edilen ölçüm yöntemi olan dual enerji X-ray absorptiometri (DXA) ile bölgesel olarak sıklıkla lumbal vertebralar ve kalça üzerinde ölçüm yapılmaktadır (5).

Çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca iskelet değişmekte kemik kütlesi ve yoğunluğunda belirgin artışlar olmaktadır ve zirve kemik yoğunluğuna ulaşmadıklarından erişkin bireyler için kullanılan referans değerlerin kullanmak sorun oluşturmaktadır. (160). Bu dönemde kemik yoğunluğunun kırık riskini belirleme konusunda erişkindeki kadar net bir görüş birliği sağlanamamakla birlikte 2007 yılında Uluslararası Klinik Dansitometre Birliği (ISCD) öncülüğünde yapılan ‘Pediatric Consensus Development Conference on the use and interpretation of bone density studies in children’ başlıklı toplantı ile pediatrik yaş grubunda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi ile ilgili güncel öneriler oluşturulmuştur (161).

Pediatrik iskelet DXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi, periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrasonografi (KUS), manyetik rezonans görüntüleme ya da düz filmlerle (radyogrammetri) ile değerlendirilebilir (159). Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları mevcut olup kolay erişebilir ve ucuz olması, diğerlerine oranla daha düşük radyasyon maliyeti nedeniyle DXA klinikte tıpkı erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kemik yoğunluğu ölçümü için en çok tercih edilen yöntemdir (161). DXA, Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) osteopeni ve osteoporoz sınıflandırması için kullandığı kriterler içerisinde yer almaktadır. DXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenuasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenuasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenuasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. KMD ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden, hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür. Osteoporoz belirlenmesi için ideal iskelet sistemi bölgesi kemik turnover’nın en yüksek olduğu trabeküler kemiklerdir (162).

DSÖ yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu Z skoru değerinin -2 altında olmasını osteoporoz, Z skorunun -1 ile -2 arasında olmasını osteopeni olarak tanımlamıştır. Erişkin bireylerde beklenen zirve

kemik yoğunluğa olan standart deviasyon ise T skoru olarak ifade edilmektedir. DXA ile ölçülen kemik yoğunluğu T-skoru'nun -2.5'ten az olması osteoporoz, T-skoru'nun -1 ve -2,5 arasında olması osteopeni olarak tanımlanmıştır (163).

Gerçek kemik yoğunluğu kemik mineral içeriğinin (g) hacime (cm<sup>3</sup>) bölünmesiyle belirlenir. DXA projeksiyonel bir teknik olup üç boyutlu kemiğin iki boyutlu bölgesel kemik mineral yoğunluğunu ölçmektedir. Bu nedenle DXA ile kemik yoğunluğu g/cm<sup>2</sup> olarak ölçülmektedir. Kemik yoğunluğunun bölgesel şekilde ölçülmesinden dolayı küçük kemiklerin KMD değeri daha düşük olarak izlenecektir (164). Hastanın zaman içinde kemiklerinin ve boyunun uzaması ile ölçümlerde karışıklıklar gelişebilmektedir. Bu sorun önüne geçebilmek amacıyla volümetrik KMD hesaplanması yoluna gidilmiş DXA ile vertebra boyutları saptanarak vertebra hacmi hesaplanmış ve sonuçlar buna göre düzenlenmiştir (71). “Görünür KMD” (“bone mineral apparent density” (BMAD)) olarak tanımlanan bu değer birçok çalışmada pediatrik yaş grubunda kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde en doğru sonucu verdiği gösterilmiştir (164,165)

2007 yılındaki ISCD konferansı sonrasında yayımlanan kılavuza göre çocuk ve ergenlerin kemik mineral içeriği ya da yoğunluğu ölçümü için DXA kullanılmalı, sonuçlar benzer cinsiyet, yaş ve ırktan sağlıklı kişilerle oluşturulan bir veri tabanı (Z skoru olarak tanımlanır) karşılaştırılmalı, T skoru kullanılmamalıdır. Hafif düzeydeki düşüklüğü tanımlamak amacıyla kullanılan “osteopeni” tanımının sadece erişkinlerin kemik kütlesinin tanımlanmasında kullanılması, çocuk ve ergenlerde bu tanımın kullanılmaması, bunun yerine DXA ile ölçülen  $\leq -2$  Z-skorumun “kronolojik yaşa göre düşük kemik kütlesi” şeklinde tanımlanması önerilmektedir (71). Yine kılavuza göre çocuk ve ergenlerde osteoporoz tanısının konabilmesi için düşük Z-skoru yanında klinik olarak belirgin kırık öyküsünün varlığı (alt ekstremitede bir uzun kemik kırığı, vertebral çökme kırığı ya da üst ekstremitede iki ya da daha fazla uzun kemik kırığı) aranmaktadır (164).

DSÖ tarafından KMD ölçümünde altın standart yöntem olarak tanımlanmakla birlikte toplum tarama yöntemi olarak taşınabilir olması, kolay kullanılabilmesi, düşük maliyetli olması ve iyonize radyasyon yaymaması nedeniyle KUS yönteminin kullanımı

yaygınlaşmaktadır (166). Bu cihaz erişkinlerin olduğu kadar çocukların ve hatta bebeklerin kemik sağlığı konusunda bilgi verebilmektedir (167). Değerlendirilecek kemik segmenti iki prob arasına yerleştirilir, özel bir prob tarafından üretilen ses dalgaları kemik boyunca yatay ya da boylamsal ekseninde hareket ettikten sonra diğer prob tarafından algılanarak kemik tarafından emilen ses dalgaları hesaplanır. Ultrasonografi dalgalarının kemik içindeki iletimine göre iki tip KUS mevcuttur. Yatay iletim kemiğin kortikal tabakasında ses dalgalarını ölçer, bunun için tibia, radius kemikleri kullanılır. Boylamsal iletim tekniği ise daha sık kullanılan yöntemdir ve ölçümde trabeküler kemiğin baskın olduğu kalkaneus kullanılır. Trabeküler kemik hakkında bilgi sağlaması osteoporotik kırıkların en sık görüldüğü yer olan vertebra gövdelerinin kemik yoğunluğu ve yapısal durumunu yansıtması açısından önemlidir. Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında üzerinde daha çok çalışma yapılmış olması nedeniyle ISCD tarafından kemik sağlığını değerlendirmek amacıyla kabul edilen tek KUS ölçümü kalkaneal ölçümdür (168).

KUS’de temel olarak iki parametre mevcuttur; sesin hızı (speed of sound (SOS)) ve geniş bant ultrasonografi azaltma (broadband ultrasound attenuation (BUA)). SOS çalışılan vücut alanında ses dalgasının iletim zamanıdır ve m/s ile ifade edilir. BUA kemik ve yumuşak dokudan geçerken ses dalgalarının azalması ile frekansı arasındaki eğimi ifade eder (166). Bu iki parametrenin beraber kullanılmasıyla ortaya çıkan yeni farklı parametreler (sertlik indeksi (SI), kantitatif ultrasonografi indeksi (quantitative ultrasound index (QUI)), tahmini KMD (estimated BMD (eBMD)) de mevcuttur. Yapılan çalışmalarla KUS’nin çocuklarda özellikle düşük KMD değerlerini belirlemede DXA kadar başarılı olduğu gösterilmiştir (169), (170). Erişkin yaş grubunda yapılan büyük ölçekli çalışmalarda kalkaneal KUS’nin kırık riskini belirlemede etkili olduğu saptanmıştır (171). İnvitro çalışmalar KUS parametrelerinin kemiğin niteliği (kemik mikromimarisi ve gücü) ile niceliğini (KMD ve kemik kütlesi) yansıtmada başarılı olduğunu göstermiştir (166). Ancak KUS’nin kemik yoğunluğunu ölçme konusunda DXA yerine geçebileceği konusunda yeterli görüş yoktur çünkü KUS, DXA’dan farklı olarak kemik dokusunun yoğunluğu dışında yapısı, kompozisyonu ve organik bileşenleri hakkında da bilgi vermektedir. Sonuç olarak KUS’nin çocuklarda kemik mineral

yoğunluğuyla ilgili güvenilir bir tarama aracı olduğu belirtilmekle birlikte diğer yöntemlere üstünlüğü ile ilgili yeterli veri henüz sağlanamamıştır (167).

Diğer kemik yoğunluğu ölçüm teknikleri kantitatif bilgisayarlı tomografi ve periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemleri olup kemiğin yapısal ve geometrik üç boyutlu yapısını sağlamakla birlikte yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle çocuklarda kullanımı klinikte sık tercih edilmemektedir (167).



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Vaka ve Kontrol Grubu

Bu çalışma, Nisan 2015 - Mart 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Bölümümüzde 2009-2016 yılları arasında DSM-IV-5 kriterlerine göre anoreksiya nervoza tanısı almış 10 ile 18 yaşlar arasındaki 70 ergen telefonla aranıp çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya davet edildi. 20 ergen farklı şehirlerde üniversitede okuma, taşınma gibi sebeplerden dolayı Ankara dışında bulunma ya da çalışmaya dahil olmak istememe gibi nedenlerle katılmamış, 50 ergen çalışmaya katılmayı kabul ederek Ergen Sağlığı Polikliniğimize başvurmuştur. Beşinin hastane hasta bilgilerinin görüntüleme sistemindeki değişim nedeniyle başvuru anındaki KMD tetkikine ulaşılamadığından çalışmaya 45 hasta ile devam edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturmak üzere 46 sağlıklı ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

Vaka grubu için çalışmaya dahil edilme koşulları:

- a. Anoreksiya nervoza tanısının DSM-IV-5 kriterlerine göre sağlanmış (2013 öncesi DSM-IV, 2013 sonrası DSM-5 kriterleri kabul edildi),
- b. Tanı aldığı dönemde yapılan KMD ölçümüne ulaşmış olmak

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme koşulları:

- a. Sağlıklı BKİ'ye sahip olma
- b. Oligomenore ve amenore olmaması

Her iki grup için çalışmaya dahil edilmeme koşulları:

- a. Beslenmesini ve kemik yoğunluğunu etkileyecek başka kronik bir hastalığı bulunması
- b. Hormonal ilaç (steroid, oral kontraseptif) kullanımı

Hem anoreksiya nervoza hastası, hem de kontrol grubundaki tüm ergenlerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma için GO 15/161 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışma THD-2015-5065 proje numarasıyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

### 3.2. Yöntem

Hastaların tanı anındaki vücut ağırlıkları, boyları, maksimum ve minimum kiloları, kilo kayıp süreleri, amenore varlığı ve süresi, kırık öyküsü varlığı dosyalarından retrospektif tarama yapılarak, kontrol grubundaki ergenlerin ise başvuru anındaki vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek kaydedilmiştir. Vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle BKİ'leri hesaplanmıştır.

Anoreksiya nervoza hastalarının rutin takibi sırasında kemik sağlığının değerlendirilmesi amacıyla tanı anında DXA yöntemi ile KMD ölçümü yapılmaktadır. Lumbal vertebra (L1-L4) ve sol proksimal femurda ölçüm çift yönlü yapılmış, değerlendirme için her iki bölgedeki toplam Z skoru kullanılmıştır. Cihaz olarak "Lunar Prodigy with Fan Beam of X-ray" kullanılmıştır.

Vaka grubunda Z-skoru değerlendirmeye alındığından gruplama +1 ile -1 arası,  $\leq -1$  ile  $> -2$  arası ve  $\leq -2$  arası şeklinde yapılmıştır. 2007 ve 2013 yıllarında ISCD tarafından düzenlenen konferanslar sonucunda pediatrik yaş grubu için osteopeni tanımı kaldırılmış, Z skorlarının -2 ve altında olması "yaşa göre düşük kemik yoğunluğu" olarak tanımlanırken osteoporoz tanısı konabilmesi için ek olarak travmatik olmayan vertebra kırık öyküsü ya da çoklu uzun kemik kırıkları öyküsü aranmaktadır (168,172). Çalışmamızda kullandığımız sınıflamada ve +1 ile -2 arasındaki geniş aralığın gruplandırılabilmesi amacıyla önceki çalışmalarda osteopeni açısından referans değer olarak kullanılmış olan -1 de bir referans değer olarak alınmıştır. Z skorlarına ek olarak çocuk ve ergen vakalar üzerinde yapılan çalışmalarda kullanımı tercih edilen, g/cm<sup>2</sup> cinsinden kemik yoğunlukları da çalışmaya dahil edilmiştir (122,138).

Kontrol grubunda ise endikasyon dışı radyasyon maruziyetinin önlenmesi amacıyla ilk aşamada KMD ölçümü girişimsel olmayan, radyasyon etkisi bulunmayan

ve muayene sırasında kısa sürede değerlendirme fırsatını sağlayacak olan KUS yöntemi kullanılmıştır (173). Topuktan ölçüm yapılarak vertebra gibi bir trabeküler kemik olan kalkaneal kemiğine ait KMD verileri elde edilmiştir. Ölçüm yapılan cihazın adı “Sahara Clinical Bone Sonometer” olup ölçümden QUI ve QUI T-skoru verileri elde edilmiştir.

Kalkaneal ultrasonografi T skorlarının osteoporoz için sınır değerleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar DSÖ tarafından DXA için tespit edilmiş osteopeni ve osteoporoz sınır değerleri olan -1 ve -2,5'nin KUS için kullanılamayacağı, sınır değerlerin ölçümünün hangi KUS cihazı ile vücudun hangi bölgesinde inceleme yapıldığına göre değişmekte olduğu göstermiştir (174). Kullandığımız Sahara marka KUS cihazı ile kalkaneus üzerinde ölçüm yapılan postmenopozal kadınlarda elde edilen KMD değerlerinin DXA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada KUS T skoru değeri -1 üzerinde olduğunda kırık riskinin olmadığı belirtilmiştir (175). Bu değerin erkekler için de referans olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (176). Pediatrik yaş grubunda sınır değer saptanması amacıyla yapılmış çalışma mevcut olmamakla birlikte DXA ile sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalarda erişkin değerlerine paralel sonuçlar alındığı ve çocuklarda kemik sağlığının değerlendirmesinde etkin bir yöntem olduğuyula ilgili veriler mevcuttur (177–180). Bu veriler doğrultusunda kontrol grubu kalkaneal KMD değerleri için -1 referans değer olarak alınmış, bu değerin altında kemik yoğunluğu saptanann hastalara DXA yöntemiyle KMD ölçümü yapılması planlanmıştır.

Vaka grubunda olası tiroid hormon değişikliklerinin çalışma sonuçlarına etkisini değerlendirmek adına hastaların başvuru anında alınmış olan T3, serbest T4 ve TSH sonuçları değerlendirilmiş, referans aralıklara göre düşük, normal ve yüksek şeklinde gruplandırılmıştır.

### 3.3. Gen Polimorfizmlerinin Çalışılması

Genetik analizler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan 10ml periferik kan örneği alınarak DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen DNA örnekleri vitamin D reseptör geni ve östrojen reseptör geni genetik polimorfizm yönünden araştırılmıştır.

### 3.3.1.DNA Eldesi ve PZR

Genomik DNA, periferik kandan tuzla çöktürme yöntemiyle elde edilmiştir. Tüm Polimeraz Zincir Reaksiyonları (PZR) GoTaq Flexi DNA Polimeraz (Promega) kullanılarak, primerlere en uygun bağlanma sıcaklıkları kullanılarak yapılmıştır.

### 3.3.2.Genotiplendirme

#### 3.3.2.1. ESR1XbaI (rs9340799)

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC -3' ve 5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3' kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen PZR ürünleri XbaI DNA kesme enzimine tabi tutulmuştur. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirilmiştir.

#### 3.3.2.2. ESR1PvuII (rs2234693)

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-AGGCTGGGCTCAAACCTACAG-3' ve 5'-TCCTTGGCAGATTCCATAGC-3' kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen PZR ürünleri PvuII DNA kesme enzimine tabi tutulmuştur. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirilmiştir.

#### 3.3.2.3. VDRBsmI (rs1544410)

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-GGAGACACAGATAAGGAAATAC-3' ve 5'-CCGCAAGAAACCTCAAATAACA-3' kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen PZR ürünleri BsmI DNA kesme enzimine tabi tutulmuştur. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirilmiştir.

### 3.3.2.4. VDRFokI (rs2228570)

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-GGAGACACAGATAAGGAAATAC-3' ve 5'-CCGCAAGAAACCTCAAATAACA-3' kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen PZR ürünleri FokI DNA kesme enzimine tabi tutulmuştur. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirilmiştir.

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Grupların Genel Özellikleri

Çalışma Nisan 2015 - Mart 2017 tarihleri arasında, yaşları 11 yıl ile 17 yıl 8 ay arasında, 45 kişilik vaka ve 46 kişilik kontrol gruplarından oluşan toplam 91 ergen olgu üzerinde yapılmıştır. Vaka grubunun %80'i (n=36), kontrol grubunun %78,3'ü (n=36) kızdır. Ergenlerin yaş ortalaması  $14.73 \pm 1.56$  yıldır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Grupların yaş, boy, kilo, BKİ ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi**

|                  | <b>Vaka</b>   | <b>Kontrol</b> | <b>P</b>            |
|------------------|---------------|----------------|---------------------|
|                  | <b>Ort±SS</b> | <b>Ort±SS</b>  |                     |
| <b>Yaş</b>       | 14,50±1,49    | 14,95±1,62     | <sup>1</sup> 0,167  |
| <b>Boy (cm)</b>  | 163,47±8,43   | 160,03±5,89    | <sup>1</sup> 0,026* |
| <b>Kilo (kg)</b> | 42,72±9,26    | 53,51±7,57     | <sup>1</sup> 0,000* |
| <b>BKİ</b>       | 15,82±2,44    | 20,81±2,36     | <sup>1</sup> 0,001* |
| <b>Cinsiyet</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   |                     |
| <b>Kız</b>       | 36 (%80)      | 36 (%78,3)     | <sup>2</sup> 1,000  |
| <b>Erkek</b>     | 9 (%20)       | 10 (%21,7)     |                     |

<sup>1</sup>Student t test

<sup>2</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

\*  $p < 0.05$

Vaka ve kontrol gruplarındaki ergenlerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Anoreksiya nervoza hastası ergenlerin %80'i kız, %20'si erkek olup oran 4:1'dir. Vaka grubundaki çocukların BKİ ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.001$ ;  $p < 0.05$ ). Vaka grubundaki çocukların boy ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.026$ ;  $p < 0.05$ ). Vaka grubundaki çocukların kilo ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.000$ ;  $p < 0.05$ ) (Tablo 4.1).

Vaka grubundaki ergenlerin kilo kayıp süreleri 2 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $7.22 \pm 4.51$ , medyanı 6 aydır. Kız ergenlerin amenore süreleri 1 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $5.74 \pm 5.40$ , medyanı 4 aydır. Vaka grubundaki kızların menstruasyon durumu Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2. Vaka grubundaki kızların menstruasyon durumu**

| Menstruasyon durumu | N  | %    |
|---------------------|----|------|
| Premenarş           | 3  | 8.3  |
| Sekonder amenore    | 28 | 77.8 |
| Oligomenore         | 3  | 8.3  |
| Düzenli             | 2  | 5.6  |

#### 4.2. Grupların KMD Değerleri ve Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi

Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerin femur ve vertebra KMD değerleri Z skoru ve  $\text{g/cm}^2$  cinsinden ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Vaka grubunda cinsiyete göre femur ve vertebra KMD değerlerinin Z skoru ve  $\text{g/cm}^2$  cinsinden değerlendirilmesi**

|                                                  | Kız                      | Erkek                    | P     |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
|                                                  | Ort $\pm$ SS (medyan)    | Ort $\pm$ SS (medyan)    |       |
| <b>Femur KMD (Z skoru)</b>                       | -0,75 $\pm$ 0,97 (-0,9)  | -0,61 $\pm$ 1,02 (-0,85) | 0,657 |
| <b>Vertebra KMD (Z skoru)</b>                    | -0,67 $\pm$ 0,91 (-0,75) | -0,37 $\pm$ 0,99 (-0,60) | 0,326 |
| <b>Femur KMD (<math>\text{g/cm}^2</math>)</b>    | 0,88 $\pm$ 0,13 (0,87)   | 0,91 $\pm$ 0,15 (0,86)   | 0,851 |
| <b>Vertebra KMD (<math>\text{g/cm}^2</math>)</b> | 1,05 $\pm$ 0,16 (1,05)   | 0,98 $\pm$ 0,16 (1)      | 0,269 |

*Mann Whitney U Test*

Kontrol grubundaki ergenlere öncelikli olarak KUS ile KMD ölçümü yapılmıştır. 46 kişilik kontrol grubunun 24'ünde T skorun  $\leq -1$  olarak saptanmış, bu hastalar riskli grupta değerlendirilerek DXA yöntemiyle de KMD ölçümü yapılmış ve gruplandırma bu veriler baz alınarak tamamlanmıştır. KUS yöntemiyle T skoru  $> -1$  saptanan ergenlere DXA ile KMD ölçümü yapılmamış, Z skorunun  $> -1$  saptandığı kabul edilmiş ve bu gruba dahil edilmiştir.  $\leq -1$  grubu ise DXA ile çekim sonrası elde edilen KMD Z skorlarına göre gruplandırılmıştır. Vaka ve kontrol grubuna ait KMD Z skor dağılımı Tablo 4.4'de verilmiştir

**Tablo 4.4. Grupların femur ve vertebra KMD Z skor dağılımları**

|                     |                                       | <b>Vaka</b>  | <b>Kontrol</b> |
|---------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|
|                     |                                       | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>   |
| <b>Femur KMD</b>    |                                       |              |                |
|                     | <b><math>&gt; -1</math></b>           | 28 (%63.6)   | 43(%93.5)      |
|                     | <b><math>\leq -1 - &gt; -2</math></b> | 13 (%29.5)   | 3 (%6.5)       |
|                     | <b><math>\leq -2</math></b>           | 3 (%6.8)     | 0(%0)          |
| <b>Vertebra KMD</b> |                                       |              |                |
|                     | <b><math>&gt; -1</math></b>           | 34 (%79)     | 39(%85)        |
|                     | <b><math>\leq -1 - &gt; -2</math></b> | 6 (%14)      | 6(%13)         |
|                     | <b><math>\leq -2</math></b>           | 3 (%7)       | 1(%2)          |

Çocuk yaş grubu için 2007 yılında ISCD tarafından yapılan yeni tanımlamaya göre vaka grubunda hiç kırık öyküsü olmadığından “osteoporoz” tanımına uyan hasta olmamakla birlikte, vertebra KMD Z skoruna göre üç, femur KMD Z skoruna göre bir kişinin “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” mevcuttur. Kontrol grubunda ise femur KMD Z skoruna göre “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” olan ergen mevcut değilken vertebra KMD Z skorlarına bakıldığında bir kişinin “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” olduğu, kırık öyküsü olmaması nedeniyle “osteoporoz” tanımına uyan ergen olmadığı görülmektedir.

Vaka ve kontrol grubundaki kız ergenlerin femur KMD Z skorları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Vaka ve kontrol grubundaki kız ergenlerin vertebra KMD Z skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Kız ergenlerde grupların femur ve vertebra KMD Z skorları açısından değerlendirilmesi**

| Kız                           | Vaka |            | Kontrol    | P      |
|-------------------------------|------|------------|------------|--------|
|                               |      | n (%)      | n (%)      |        |
| Femur KMD                     |      |            |            |        |
|                               | ≤-1  | 15 (%41,7) | 1 (%2,8)   | 0,000* |
|                               | >-1  | 21 (%58,3) | 35 (%97,2) |        |
| Vertebra KMD                  |      |            |            |        |
|                               | ≤-1  | 9 (%26,5)  | 3 (%8,3)   | 0,090  |
|                               | >-1  | 25 (%73,5) | 33 (%91,7) |        |
| Continuity (yates) düzeltmesi |      |            |            |        |

Vaka ve kontrol grubundaki erkek ergenlerin femur ve vertebra KMD Z skorları arasında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Erkek ergenlerde grupların femur ve vertebra KMD Z skorları açısından değerlendirilmesi**

| Erkek     | Vaka |           | Kontrol | P     |
|-----------|------|-----------|---------|-------|
|           |      | n (%)     | n (%)   |       |
| Femur KMD |      |           |         |       |
|           | ≤-1  | 1 (%12,5) | 1 (%10) | 1,000 |
|           | >-1  | 7 (%87,5) | 9 (%90) |       |

**Tablo 4.6. (Devam) Erkek ergenlerde grupların femur ve vertebra KMD Z skorları açısından değerlendirilmesi**

| Erkek        | Vaka     | Kontrol | P     |
|--------------|----------|---------|-------|
|              | n (%)    | n (%)   |       |
| Vertebra KMD |          |         |       |
| ≤-1          | 0 (%0)   | 3 (%30) | 0,211 |
| >-1          | 9 (%100) | 7 (%70) |       |

*Fisher's Exact test*

Vaka ve kontrol grubu arasında ESR1xbal polimorfizm dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7). Vaka grubunda A allel sayısı 60, G allel sayısı 30, kontrol grubunda A allel sayısı 51, G allel sayısı 41'dir.

Vaka ve kontrol grubu arasında ESR1PvuII polimorfizm dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7). Vaka grubunda C allel sayısı 34, T allel sayısı 56, kontrol grubunda C allel sayısı 46, T allel sayısı 46'dır.

Vaka ve kontrol grubu arasında VDRBsmI polimorfizm dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7). Vaka grubunda A allel sayısı 36, G allel sayısı 54, kontrol grubunda A allel sayısı 41, G allel sayısı 51'dir.

Vaka ve kontrol grubu arasında VDRFokI polimorfizm dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).. Vaka grubunda C allel sayısı 67, T allel sayısı 23, kontrol grubunda C allel sayısı 61, T allel sayısı 31'dir.

XbaI polimorfizmi için Xx, PvuII polimorfizmi için Pp, BsmI polimorfizmi için Bb vaka ve kontrol grupları içinde en sık görülen polimorfizmlerdir. FokI polimorfizmi için vaka grubunda FF en sık görülen polimorfizm iken kontrol grubunda Ff sık görülmektedir.

Tablo 4.7. Grupların polimorfizm açısından değerlendirilmesi

|                  | Vaka       | Kontrol    | P     |
|------------------|------------|------------|-------|
|                  | n (%)      | n (%)      |       |
| <b>ESR1Xbal</b>  |            |            |       |
| AA (xx)          | 19 (%42,2) | 13 (%28,3) |       |
| AG (Xx)          | 22 (%48,9) | 25 (%54,3) | 0,267 |
| GG (XX)          | 4 (%8,9)   | 8 (%17,4)  |       |
| <b>ESR1Pvull</b> |            |            |       |
| CC (PP)          | 5 (%11,1)  | 10 (%21,7) |       |
| CT (Pp)          | 24 (%53,3) | 26 (%56,5) | 0,210 |
| TT (pp)          | 16 (%35,6) | 10 (%21,7) |       |
| <b>VDRBsmI</b>   |            |            |       |
| GG (bb)          | 16 (%35,6) | 12 (%26,1) |       |
| AG (Bb)          | 22 (%48,9) | 27 (%58,7) | 0,585 |
| AA (BB)          | 7 (%15,6)  | 7 (%15,2)  |       |
| <b>VDRFokI</b>   |            |            |       |
| TT (ff)          | 5 (%11,1)  | 4 (%8,7)   |       |
| CT (Ff)          | 13 (%28,9) | 23 (%50)   | 0,118 |
| CC (FF)          | 27 (%60)   | 19 (%41,3) |       |

*Ki-kare test*

Vaka grubundaki kızlarda ESR1Xbal, ESR1Pvull ve VDRFokI polimorfizmlerine göre femur KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

VDRBsmI polimorfizmine göre femur KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ( $p>0.05$ ,

p=0.103) p değeri anlamlılığa yakın bir sonuç vermektedir. GG (bb) genotipine sahip olan ergenlerin %81.8'inde femur KMD Z skoru normal olarak saptanmıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre femur KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| VAKA (Kız)       | Femur KMD  |            | P     |
|------------------|------------|------------|-------|
|                  | ≤-1        | >-1        |       |
|                  | n (%)      | n (%)      |       |
| <b>ESR1Xbal</b>  |            |            |       |
| AA (xx)          | 6 (%35,3)  | 11 (%64,7) | 0,606 |
| AG (Xx)          | 7 (%43,8)  | 9 (%56,3)  |       |
| GG (XX)          | 2 (%66,7)  | 1 (%33,3)  |       |
| <b>ESR1Pvull</b> |            |            |       |
| CC (PP)          | 3 (%75)    | 1 (%25)    | 0,392 |
| CT (Pp)          | 7 (%36,8)  | 12 (%63,2) |       |
| TT (pp)          | 5 (%38,5)  | 8 (%61,5)  |       |
| <b>VDRBsmI</b>   |            |            |       |
| GG (bb)          | 2 (%18,2)  | 9 (%81,8)  | 0,103 |
| AG (Bb)          | 11 (%57,9) | 8 (%42,1)  |       |
| AA (BB)          | 2 (%33,3)  | 4 (%66,7)  |       |
| <b>VDRFokI</b>   |            |            |       |
| TT (ff)          | 1 (%25)    | 3 (%75)    | 0,887 |
| CT (Ff)          | 4 (%40)    | 6 (%60)    |       |
| CC (FF)          | 10 (%45,5) | 12 (%54,5) |       |

*Fisher Freeman Halton Test*

Vaka grubundaki erkek ergenlerde; ESRXbal, ESR1Pvull, VDRBsmI ve VDRFokI polimorfizmlerine göre femur KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Vaka grubundaki erkeklerde polimorfizme göre femur KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| VAKA (Erkek)     | Femur KMD |          | P     |
|------------------|-----------|----------|-------|
|                  | $\leq -1$ | $> -1$   |       |
|                  | n (%)     | n (%)    |       |
| <b>ESR1Xbal</b>  |           |          |       |
| AA (xx)          | 0 (%0)    | 2 (%100) | 1,000 |
| AG (Xx)          | 1 (%20)   | 4 (%80)  |       |
| GG (XX)          | 0 (%0)    | 1 (%100) |       |
| <b>ESR1Pvull</b> | 0 (%0)    | 1 (%100) | 1,000 |
| CC (PP)          | 1 (%25)   | 3 (%75)  |       |
| CT (Pp)          | 0 (%0)    | 3 (%100) |       |
| TT (pp)          | 1 (%20)   | 4 (%80)  |       |
| <b>VDRBsmI</b>   | 0 (%0)    | 2 (%100) | 1,000 |
| GG (bb)          | 0 (%0)    | 1 (%100) |       |
| AG (Bb)          | 0 (%0)    | 1 (%100) |       |
| AA (BB)          | 0 (%0)    | 2 (%100) |       |
| <b>VDRFokI</b>   | 1 (%20)   | 4 (%80)  | 1,000 |
| TT (ff)          | 0 (%0)    | 2 (%100) |       |
| CT (Ff)          | 1 (%20)   | 4 (%80)  |       |
| CC (FF)          | 0 (%0)    | 1 (%100) |       |

*Fisher Freeman Halton Test*

Vaka grubundaki kız ergenlerde; ESR1Xbal, ESR1Pvull ve VDRBsmI polimorfizmine göre vertebra KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

VDRFokl polimorfizmine göre vertebra KMD z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ( $p>0.05$ ,  $p=0.097$ )  $<0.1$  olan p değeri anlamlılığa yakın bir sonuç vermektedir. CT (Ff) genotipine sahip tüm hasta kız ergenlerin vertebra KMD Z skor sonuçları normal aralıkta saptanmıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre vertebra KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| VAKA (Kız) | Vertebra KMD |            | P     |
|------------|--------------|------------|-------|
|            | ≤-1          | >-1        |       |
|            | n (%)        | n (%)      |       |
| ESR1Xbal   |              |            |       |
| AA (xx)    | 4 (%26,7)    | 11 (%73,3) | 1,000 |
| AG (Xx)    | 4 (%25)      | 12 (%75)   |       |
| GG (XX)    | 1 (%33,3)    | 2 (%66,7)  |       |
| ESR1Pvull  |              |            |       |
| CC (PP)    | 1 (%25)      | 3 (%75)    | 1,000 |
| CT (Pp)    | 5 (%27,8)    | 13 (%72,2) |       |
| TT (pp)    | 3 (%25)      | 9 (%75)    |       |
| VDRBsml    |              |            |       |
| GG (bb)    | 2 (%20)      | 8 (%80)    | 0,882 |
| AG (Bb)    | 5 (%27,8)    | 13 (%72,2) |       |
| AA (BB)    | 2 (%33,3)    | 4 (%66,7)  |       |
| VDRFokl    |              |            |       |
| TT (ff)    | 1 (%33,3)    | 2 (%66,7)  | 0,097 |
| CT (Ff)    | 0 (%0)       | 9 (%100)   |       |
| CC (FF)    | 8 (%36,4)    | 14 (%63,6) |       |

*Fisher Freeman Halton Test*

Vaka grubundaki erkek çocuklarda; tüm polimorfizmlerde Vertebra KMD Z skoru normal olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Vaka grubundaki erkeklerde polimorfizme göre vertebra KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| VAKA (Erkek)     | Vertebra KMD |          |
|------------------|--------------|----------|
|                  | $\leq -1$    | $> -1$   |
|                  | n (%)        | n (%)    |
| <b>ESR1Xbal</b>  |              |          |
| AA (xx)          | (%0)         | 2 (%100) |
| AG (Xx)          | (%0)         | 6 (%100) |
| GG (XX)          | (%0)         | 1 (%100) |
| <b>ESR1Pvull</b> |              |          |
| CC (PP)          | (%0)         | 1 (%100) |
| CT (Pp)          | (%0)         | 5 (%100) |
| TT (pp)          | (%0)         | 3 (%100) |
| <b>VDRBsml</b>   |              |          |
| GG (bb)          | (%0)         | 5 (%100) |
| AG (Bb)          | (%0)         | 3 (%100) |
| AA (BB)          | (%0)         | 1 (%100) |
| <b>VDRFokl</b>   |              |          |
| TT (ff)          | (%0)         | 1 (%100) |
| CT (Ff)          | (%0)         | 3 (%100) |
| CC (FF)          | (%0)         | 5 (%100) |

Vaka grubundaki kız ergenlerde; ESR1Xbal, ESR1Pvull, VDRBsml, VDRFokl polimorfizmlerine göre femur ve/veya vertebrada KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12. Vaka grubundaki kızlarda polimorfizme göre femur ve/veya vertebra KMD Z skoru düşüklüğünün değerlendirilmesi**

| VAKA (Kız) | Femur ve/veya vertebra KMD z skoru |            |       |
|------------|------------------------------------|------------|-------|
|            | düşüklüğü                          |            | P     |
|            | ≤-1                                | >-1        |       |
|            | n (%)                              | n (%)      |       |
|            |                                    |            |       |
| ESR1Xbal   |                                    |            |       |
| AA (xx)    | 7 (%41,2)                          | 10 (%58,8) | 0,573 |
| AG (Xx)    | 9 (%56,3)                          | 7 (%43,8)  |       |
| GG (XX)    | 2 (%66,7)                          | 1 (%33,3)  |       |
| ESR1Pvull  |                                    |            |       |
| CC (PP)    | 3 (%75)                            | 1 (%25)    | 0,568 |
| CT (Pp)    | 9 (%47,4)                          | 10 (%52,6) |       |
| TT (pp)    | 6 (%46,2)                          | 7 (%53,8)  |       |
| VDRBsmI    |                                    |            |       |
| GG (bb)    | 3 (%27,3)                          | 8 (%72,7)  | 0,166 |
| AG (Bb)    | 12 (%63,2)                         | 7 (%36,8)  |       |
| AA (BB)    | 3 (%50)                            | 3 (%50)    |       |
| VDRFokI    |                                    |            |       |
| TT (ff)    | 2 (%50)                            | 2 (%50)    | 0,748 |
| CT (Ff)    | 4 (%40)                            | 6 (%60)    |       |
| CC (FF)    | 12 (%54,5)                         | 10 (%45,5) |       |

*Fisher Freeman Halton Test*

Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde; ESR1Xbal polimorfizmine göre femur KMD Z skor ve vertebra KMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde ESR1Xbal polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi**

|          | ESR1Xbal       | Femur KMD<br>(g/cm <sup>2</sup> ) |                 | Vertebra KMD<br>(g/cm <sup>2</sup> ) |                 |
|----------|----------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|
|          |                | N                                 | Ort±SS (medyan) | N                                    | Ort±SS (medyan) |
| <b>K</b> | <b>AA (xx)</b> | 17                                | 0,92±0,16 (0,9) | 15                                   | 1,1±0,22 (1,1)  |
|          | <b>AG (Xx)</b> | 15                                | 0,86±0,1 (0,9)  | 16                                   | 1,02±0,09 (1,1) |
|          | <b>GG (XX)</b> | 3                                 | 0,84±0,07 (0,9) | 3                                    | 0,98±0,05 (1)   |
|          | <b>P</b>       |                                   | 0,711           |                                      | 0,252           |
| <b>E</b> | <b>AA (xx)</b> | 2                                 | 0,8±0,09 (0,8)  | 2                                    | 0,88±0,17 (0,9) |
|          | <b>AG (Xx)</b> | 5                                 | 0,98±0,16 (1)   | 6                                    | 1,05±0,12 (1)   |
|          | <b>GG (XX)</b> | 1                                 | 0,81            | 1                                    | 0,74            |
|          | <b>P</b>       |                                   | 0,324           |                                      | 0,120           |

*Kruskal Wallis Test*

Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde; ESR1Pvull polimorfizmine göre Femur KMD z skor ve vertebra KMD r ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde ESR1Pvull polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi**

|          | ESR1Pvull      | Femur KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 | Vertebra KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 |
|----------|----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|          |                | N                              | Ort±SS (medyan) | n                                 | Ort±SS (medyan) |
| <b>K</b> | <b>CC (PP)</b> | 4                              | 0,82±0,08 (0,8) | 4                                 | 0,98±0,05 (1)   |
|          | <b>CT (Pp)</b> | 19                             | 0,9±0,13 (0,9)  | 18                                | 1,04±0,1 (1,1)  |
|          | <b>TT (pp)</b> | 12                             | 0,88±0,16 (0,9) | 12                                | 1,09±0,24 (1,1) |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,335           |                                   | 0,316           |
| <b>E</b> | <b>CC (PP)</b> | 1                              | 1,11            | 1                                 | 1,16            |
|          | <b>CT (Pp)</b> | 4                              | 0,94±0,17 (0,9) | 5                                 | 0,98±0,18 (1)   |
|          | <b>TT (pp)</b> | 3                              | 0,82±0,07 (0,9) | 3                                 | 0,92±0,14 (1)   |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,410           |                                   | 0,376           |

*Kruskal Wallis Test*

Vaka grubundaki kız ergenlerde; VDRBsml polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ,  $p=0.073$ ) ancak femur için p değeri anlamlılığa yakın bir sonuç vermektedir. GG (bb) genotipine sahip vakalarda femur kemik yoğunluğu ortalaması daha yüksek izlenmektedir (Tablo 4.15).

Vaka grubundaki erkek ergenlerde; VDRBsml polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde VDRBsml polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi**

|          | VDRBsml        | Femur KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 | Vertebra KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 |
|----------|----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|          |                | N                              | Ort±SS (medyan) | N                                 | Ort±SS (medyan) |
| <b>K</b> | <b>GG (bb)</b> | 11                             | 0,96±0,18 (0,9) | 10                                | 1,04±0,15 (1,1) |
|          | <b>AG (Bb)</b> | 18                             | 0,84±0,08 (0,8) | 18                                | 1,06±0,17 (1,1) |
|          | <b>AA (BB)</b> | 6                              | 0,88±0,16 (0,9) | 6                                 | 1,03±0,16 (1)   |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,073           |                                   | 0,821           |
| <b>E</b> | <b>GG (bb)</b> | 5                              | 0,87±0,17 (0,8) | 5                                 | 0,89±0,14 (0,9) |
|          | <b>AG (Bb)</b> | 2                              | 1,04±0,09 (1)   | 3                                 | 1,13±0,09 (1,2) |
|          | <b>AA (BB)</b> | 1                              | 0,86            | 1                                 | 1,00            |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,389           |                                   | 0,110           |

*Kruskal Wallis Test*

Vaka grubundaki kız ergenlerde; VDRFokl polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.16).

Vaka grubundaki erkek ergenlerde; VDRFokl polimorfizmine göre femur KMD z skor ve vertebra KMD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ,  $p=0.061$ ) ancak p değeri  $<0.1$  olup anlamlılığa yakındır. CT (Ff) genotipine sahip erkek anoreksiya nervoza hastalarında vertebra kemik yoğunluğu ortalaması diğerlerine göre daha yüksek izlemektedir (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16. Vaka grubundaki kızlarda ve erkeklerde VDRFokl polimorfizmine göre femur ve vertebra KMD değerlendirilmesi**

|          | VDRFokl        | Femur KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 | Vertebra KMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                 |
|----------|----------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|          |                | N                              | Ort±SS (medyan) | N                                 | Ort±SS (medyan) |
| <b>K</b> | <b>TT (ff)</b> | 4                              | 0,98±0,17 (1)   | 3                                 | 1,08±0,16 (1,1) |
|          | <b>CT (Ff)</b> | 10                             | 0,92±0,14 (0,9) | 9                                 | 1,06±0,1 (1)    |
|          | <b>CC (FF)</b> | 22                             | 0,85±0,12 (0,9) | 22                                | 1,05±0,18 (1,1) |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,201           |                                   | 0,955           |
| <b>E</b> | <b>TT (ff)</b> | 1                              | 0,86            | 1                                 | 1,00            |
|          | <b>CT (Ff)</b> | 2                              | 1,14±0,04 (1,1) | 3                                 | 1,14±0,08 (1,2) |
|          | <b>CC (FF)</b> | 5                              | 0,84±0,09 (0,8) | 5                                 | 0,88±0,13 (0,9) |
|          | <b>P</b>       |                                | 0,119           |                                   | 0,061           |

*Kruskal Wallis Test*

Vaka grubunda hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kız ergenlerde; ESR1Xbal, ESR1Pvull, VDRBsm1 ve VDRFokl polimorfizmlerine göre femur ve/veya vertebrada KMD Z skor düşüklüğü görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.17)

**Tablo 4.17. Vaka grubunda hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kızlarda polimorfizme göre femur ve/veya vertebra KMD z skoru düşüklüğünün değerlendirilmesi**

| Hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kız çocuklar (n=11) | Femur ve/veya Vertebra KMD z skoru düşüklüğü |           | <b>P</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|----------|
|                                                            | ≤-1                                          | >-1       |          |
|                                                            | n (%)                                        | n (%)     |          |
|                                                            |                                              |           |          |
| <b>ESR1Xbal</b>                                            |                                              |           |          |
| <b>AA (xx)</b>                                             | 4 (%66,7)                                    | 2 (%33,3) | 1,000    |
| <b>AG (Xx)</b>                                             | 4 (%80)                                      | 1 (%20)   |          |
| <b>GG (XX)</b>                                             | 0 (%0)                                       | 0 (%0)    |          |

**Tablo 4.17. (Devam) Vaka grubunda hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kızlarda polimorfizme göre femur ve/veya vertebra KMD z skoru düşüklüğünün değerlendirilmesi**

| Hastalık süresi 12 ay ve üzerinde olan kız çocuklar (n=11) | Femur ve/veya Vertebra KMD z skoru düşüklüğü |           | P     |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|-------|
|                                                            | ≤-1                                          | >-1       |       |
|                                                            | n (%)                                        | n (%)     |       |
|                                                            |                                              |           |       |
| ESR1Pvull                                                  |                                              |           |       |
| CC (PP)                                                    | 0 (%0)                                       | 0 (%0)    | 1,000 |
| CT (Pp)                                                    | 4 (%66,7)                                    | 2 (%33,3) |       |
| TT (pp)                                                    | 4 (%80)                                      | 1 (%20)   |       |
| VDRBsml                                                    |                                              |           |       |
| GG (bb)                                                    | 1 (%33,3)                                    | 2 (%66,7) | 0,406 |
| AG (Bb)                                                    | 6 (%85,7)                                    | 1 (%14,3) |       |
| AA (BB)                                                    | 1 (%100)                                     | 0 (%0)    |       |
| VDRFokl                                                    |                                              |           |       |
| TT (ff)                                                    | 1 (%100)                                     | 0 (%0)    | 1,000 |
| CT (Ff)                                                    | 1 (%50)                                      | 1 (%50)   |       |
| CC (FF)                                                    | 6 (%75)                                      | 2 (%25)   |       |

*Fisher Freeman Halton Test*

#### **4.3 Amenore Süresi, Hastalık Süresi, BKİ ve T3 Düzeyleri ile KMD İlişkisi**

Amenore süresi ile femur KMD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Amenore süresi ile vertebra KMD düzeyi arasında ters yönlü, %41 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.034$ ;  $p<0.05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18. Vaka grubundaki kız ergenlerde amenore süresi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

|                     | Amenore süresi |        |
|---------------------|----------------|--------|
|                     | R              | P      |
| <b>Femur KMD</b>    | -0,336         | 0,087  |
| <b>Vertebra KMD</b> | -0,410         | 0,034* |

*Pearson korelasyon analizi*

\*  $p < 0.05$

Kız ergenlerde; kilo kayıp süresi ile femur KMD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Kilo kayıp süresi ile vertebra KMD düzeyi arasında ters yönlü, %61.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p: 0.000$ ;  $p < 0.05$ ). Erkek ergenlerde; kilo kayıp süresi ile femur KMD ve vertebra KMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.19. Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde kilo kayıp süresi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

|              |                     | Kilo Kayıp süresi |        |
|--------------|---------------------|-------------------|--------|
|              |                     | R                 | P      |
| <b>Kız</b>   | <b>Femur KMD</b>    | -0,315            | 0,062  |
|              | <b>Vertebra KMD</b> | -0,611            | 0,000* |
| <b>Erkek</b> | <b>Femur KMD</b>    | -0,166            | 0,694  |
|              | <b>Vertebra KMD</b> | -0,381            | 0,312  |

*Pearson korelasyon analizi*

\*  $p < 0.05$

Vaka grubunda kızlarda, BKİ düzeyi ile femur KMD düzeyi arasında aynı yönlü, %48.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p: 0.003$ ;

$p < 0.05$ ). BKİ düzeyi ile vertebra KMD düzeyi arasında aynı yönlü, %54.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p: 0.0001$   $p < 0.05$ ). Erkeklerde BKİ düzeyi ile femur KMD ve vertebra KMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20. Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerde BKİ düzeyi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

| VAKA                       |              | BKİ          |        |
|----------------------------|--------------|--------------|--------|
|                            |              | R            | P      |
| Kız                        | Femur KMD    | 0,486        | 0,003* |
|                            | Vertebra KMD | 0,545        | 0,001* |
| Erkek                      | Femur KMD    | 0,192        | 0,649  |
|                            | Vertebra KMD | 0,181        | 0,641  |
| Pearson korelasyon analizi |              | * $p < 0.05$ |        |

Kontrol grubundaki kızlarda ve erkeklerde BKİ düzeyi ile femur KMD ve vertebra KMD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21. Kontrol grubundaki kız ve erkek ergenlerde BKİ düzeyi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

| KONTROL |              | BKİ    |       |
|---------|--------------|--------|-------|
|         |              | R      | P     |
| Kız     | Femur KMD    | -0,130 | 0,451 |
|         | Vertebra KMD | -0,130 | 0,451 |

**Tablo 4.21. (Devam) Kontrol grubundaki kız ve erkek ergenlerde BKİ düzeyi ile KMD arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

| KONTROL                    |           | BKİ         |       |
|----------------------------|-----------|-------------|-------|
|                            |           | R           | P     |
| Erkek                      | Femur KMD | -0,220      | 0,540 |
|                            | Vertebra  |             |       |
|                            | KMD       | -0,220      | 0,540 |
| Pearson korelasyon analizi |           | * $p < 0.0$ |       |

Vaka grubundaki ergenlerin tamamının TSH ve T4 düzeyleri normal aralıktadır. T3 düzeyleri vaka grubu içinde farklılık göstermekte olup grubun %44.4'ünün (n=20) T3 düzeyi düşükken, %55.6'sının (n= 25) normaldir. Kızlarda T3 düşüklüğü ile femur ve vertebra KMD düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22 Vaka grubundaki kız ergenlerde T3 düşüklüğüne göre KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| Kız          | T3         |            | P                  |
|--------------|------------|------------|--------------------|
|              | Düşük      | Normal     |                    |
|              | n (%)      | n (%)      |                    |
| Femur KMD    |            |            |                    |
| ≤-1          | 5 (%33,3)  | 10 (%47,6) | <sup>1</sup> 0,607 |
| >-1          | 10 (%66,7) | 11 (%52,4) |                    |
| Vertebra KMD |            |            |                    |
| ≤-1          | 4 (%26,7)  | 5 (%26,3)  | <sup>2</sup> 1,000 |
| >-1          | 11 (%73,3) | 14 (%73,7) |                    |

<sup>1</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Erkek ergenlerde; T3 düşüklüğü ile femur KMD düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Vaka grubundaki erkeklerin

tamamının vertebra KMD düzeyi normal olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23. Vaka grubundaki erkek ergenlerde T3 düşüklüğüne göre KMD Z skoru değerlendirilmesi**

| Erkek        | T3       |          | P     |
|--------------|----------|----------|-------|
|              | Düşük    | Normal   |       |
|              | n (%)    | n (%)    |       |
| Femur KMD    |          |          |       |
| ≤-1          | 1 (%25)  | 0 (%0)   | 1,000 |
| >-1          | 3 (%75)  | 4 (%100) |       |
| Vertebra KMD |          |          |       |
| ≤-1          | 0 (%0)   | 0 (%0)   | -     |
| >-1          | 5 (%100) | 4 (%100) |       |

*Fisher's Exact Test*

Vaka grubunda polimorfizm ve KMD değerleri karşılaştırması Tablo 4.24'te verilmiştir

**Tablo 4.24. Vaka grubunda polimorfizm ve KMD değerleri karşılaştırması**

■ : homozigot vahşi tip ■ : heterozigot polimorfizm ■ : homozigot polimorfizm

| No: | cinsiyet | kilo kayıp süresi | Esr Xbal A<G | Esr Pvull T<C | VDRBs ml G<A | VDRFok I C<T | Femur KMD Z skor | Vertebra KMD Z skor |
|-----|----------|-------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|------------------|---------------------|
| 1   | K        | 12 ay             | AA           | TT            | GG           | CC           | -2,5             | -2,4                |
| 2   | K        | 12 ay             | AA           | CT            | GG           | CT           | 1,7              | 0,4                 |
| 3   | K        | 3 ay              | AG           | CC            | AG           | CT           | -2,1             | -0,3                |
| 4   | K        | 9 ay              | AA           | TT            | AG           | CC           | -1,5             | -0,5                |
| 5   | K        | 3 ay              | AG           | CT            | GG           | CC           | -0,8             | 0,4                 |
| 6   | K        | 12 ay             | AG           | CT            | AG           | CT           | -1,7             | -0,9                |
| 7   | K        | 12 ay             | AA           | TT            | AG           | TT           | -1,7             |                     |
| 8   | K        | 12 ay             | AA           | TT            | AG           | CC           | -0,5             | -0,8                |
| 9   | K        | 12 ay             | AA           | TT            | AG           | CC           | -0,8             | -1                  |
| 10  | K        | 12 ay             | AG           | CT            | AG           | CC           | -1,9             | -2,5                |

**Tablo 4.24. Vaka grubunda polimorfizm ve KMD değerleri karşılaştırması**

■ : homozigot vahşi tip ■ : heterozigot polimorfizm ■ : homozigot polimorfizm

| No: | cinsiyet | kilo<br>kayıp<br>süresi | Esr Xbal<br>A<G | Esr<br>PvuII<br>T<C | VDRBs<br>ml G<A | VDRFok<br>I C<T | Femur<br>KMD Z<br>skor | Vertebr<br>a KMD Z<br>skor |
|-----|----------|-------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| 11  | E        | 4 ay                    | AG              | CT                  | AG              | CC              | -0,1                   | 0,978                      |
| 12  | K        | 12 ay                   | AG              | CT                  | AG              | CC              | -1,9                   | -1,4                       |
| 13  | K        | 8 ay                    | AA              | TT                  | AA              | CT              | -0,7                   | -0,8                       |
| 14  | K        | 24 ay                   | AA              | TT                  | AA              | CC              | -2,4                   | -3,1                       |
| 15  | K        | 4 ay                    | GG              | CC                  | AG              | CT              | -0,8                   | 0,2                        |
| 16  | K        | 5 ay                    | GG              | CC                  | AG              | CC              | -1,2                   | -1,1                       |
| 17  | E        | 3 ay                    | GG              | CT                  | GG              | CC              | -0,4                   | -0,6                       |
| 18  | K        | 7 ay                    | AG              | CT                  | GG              | CC              | 0,5                    | -0,6                       |
| 19  | E        | 6 ay                    | AG              | CC                  | AG              | CT              | 0,3                    | 0,1                        |
| 20  | K        | 7 ay                    | AG              | CT                  | AG              | CC              | -0,8                   | -0,3                       |
| 21  | K        | 6 ay                    | AA              | TT                  | GG              | TT              | 1,5                    | 1,2                        |
| 22  | K        | 3 ay                    | AG              | CT                  | AA              | CT              | -0,6                   | 0,5                        |
| 23  | K        | 8 ay                    | AG              | CT                  | AG              | CT              | -1                     | -0,2                       |
| 24  | K        | 2 ay                    | AG              | CT                  | GG              | CC              | -1,2                   | 0,2                        |
| 25  | E        | 4 ay                    | AA              | TT                  | GG              | CC              | -0,9                   | -0,2                       |
| 26  | K        | 4 ay                    | AA              | CT                  | AG              | CC              | -1,6                   | -1,2                       |
| 27  | K        | 6 ay                    | AA              | TT                  | AG              | CC              | 0,5                    | 0,9                        |
| 28  | K        | 4 ay                    | AA              | CT                  | GG              | CC              | -0,30                  | 0,2                        |
| 29  | E        | 2 ay                    | AG              | CT                  | AG              | CT              |                        | 0,9                        |
| 30  | K        | 7 ay                    | AG              | CT                  | GG              | CT              | 0,3                    | -0,4                       |
| 31  | K        | 4 ay                    | AG              | TT                  | AG              | CC              | -0,1                   | -0,9                       |
| 32  | E        | 8 ay                    | AG              | CT                  | GG              | CC              | -1,1                   | -0,6                       |
| 33  | K        | 9 ay                    | AA              | CT                  | AG              | TT              | 0,1                    | -0,7                       |
| 34  | K        | 2 ay                    | AA              | CT                  | GG              | CT              | 0,9                    |                            |
| 35  | K        | 18 ay                   | AG              | CT                  | GG              | CC              | -0,8                   | -0,8                       |
| 36  | K        | 6 ay                    | AA              | TT                  | AA              | CC              | 1                      | 0,8                        |
| 37  | K        | 6 ay                    | GG              | CC                  | AA              | CC              | -1,90                  | -0,50                      |
| 38  | E        | 4 ay                    | AG              | CT                  | GG              | CT              | 2,2                    | 1,3                        |
| 39  | E        | 6 ay                    | AG              | TT                  | GG              | CC              | -0,8                   | 0,2                        |
| 40  | K        | 6 ay                    | AA              | TT                  | AG              | CT              | -1,3                   | -0,1                       |
| 41  | E        | 2 ay                    | AA              | TT                  | AA              | TT              | -0,8                   | 0,2                        |
| 42  | K        | 12 ay                   | AG              | CT                  | AG              | CC              | -1,2                   | -0,70                      |
| 43  | K        | 4 ay                    | AG              | CT                  | AA              | CC              | -0,9                   | -1                         |
| 44  | K        | 5 ay                    | AA              | TT                  | AG              | CC              | 0,9                    | 0,5                        |
| 45  | K        | 8 ay                    | AG              | CT                  | GG              | TT              | -0,8                   | -1,8                       |

## 5. TARTIŞMA

Ergen yaş grubunda önemli bir fiziksel ve psikolojik morbidite nedeni olan anoreksiya nervozanın en önemli komplikasyonlarından biri şüphesiz kemik yoğunluğu üzerindeki etkisidir. Tedavideki en önemli etken kilo alımının sağlanması olmakla birlikte büyüme döneminde gelişen kemik yoğunluğundaki azalmanın etkileri tedavi sonrasında da devam etmekte, kalıcı olmaktadır (71). Bu nedenle hangi hastaların daha çok veya daha erken dönemde risk altında olduğunu saptamak önem arz etmektedir. Anoreksiya nervoza vakalarındaki düşük kemik yoğunluğu ile genetik polimorfizmlerin ilişkisinin saptanması risk altındaki grubun daha erken dönemde saptanarak osteopeniyi önlemeye yönelik önlemlerin daha erken alınmasını sağlayabileceğinden, çalışmamızda anoreksiya nervoza vakalarında kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesinde östrojen ve vitamin D reseptör gen polimorfizminin etkisi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda polimorfizmlerin vaka ve kontrol grupları arasında dağılımı istatistiksel olarak değerlendirilmiş, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Dağılım yüzdeleri incelendiğinde Xx, Pp ve Bb genotipleri hem vaka, hem de kontrol grupları içinde en yüksek oranda görülen polimorfizmlerdir. VDRFokI polimorfizminin FF fenotipi vaka grubunda yüksek oranda mevcutken, kontrol grubunda Ff genotipi daha sıktır ancak bu, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık değildir. Türkiye’de polimorfizmler üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde benzer şekilde Xx, Pp, FF ve Bb genotiplerinin çalışma grupları içinde en yüksek yüzdeye sahip oldukları izlenmiştir (140,181,182).

Çalışmamızda femur ve vertebra Z skorları  $>-1$  ve  $\leq -1$  şeklinde, normal ve düşük olarak iki grup altında sınıflandırılmış ve polimorfizmlerin KMD skorlarıyla ilişkisi bu iki grup üzerinden hesaplanmıştır. Ek olarak femur ve vertebra kemik yoğunluklarının  $g/cm^2$  şeklindeki verileri de çalışmaya dahil edilmiştir. Z skorlar üzerinden yapılan değerlendirmede vaka grubunun, özellikle de erkek vakaların sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememekle birlikte kız vakalarda VDRBsmI polimorfizminin bb genotipinin femur KMD skorları üzerinde ( $p=0,103$ ), VDRFokI polimorfizminin Ff genotipinin lumbal KMD skorları üzerinde olumlu etkisi gözlenmiştir ( $p=0,097$ ). Vaka grubunda bb genotipine sahip olan kız ergenlerin

%81.8'inde femur KMD Z skorlarının normal aralıkta olması ve Ff genotipine sahip kız ergenlerin tamamının vertebra KMD Z skor sonuçlarının normal olması vaka grubu sayısı arttırıldığı takdirde bu genotiplerin kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkisinin istatistiksel olarak da gösterilebileceğine işaret etmektedir.

Femur ve vertebra kemik yoğunluklarının  $g/cm^2$  cinsinden ortalamaları ile polimorfizmler arasındaki ilişkide de benzer şekilde vaka sayısının sınırlı olmasına bağlı olarak anlamlı sonuç elde edilememiş; ancak p değeri anlamlılığa yakın olan sonuçlar saptanmıştır. Z skorlar üzerinden yapılan değerlendirmeye benzer şekilde kız anoreksiya nervoza hastalarında VDRBsmI polimorfizminin bb genotipi varlığı femur kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etki göstermektedir. Z skoru ile yapılan değerlendirmeden farklı olarak kız hastalarda VDRFokI polimorfizminin KMD üzerine olumlu etkisi saptanmamış ancak erkek anoreksiya nervoza hastalarında vertebra kemik yoğunluğu ortalamaları üzerinde Ff genotipinin olumlu etkisi gözlenmiştir. ( $p=0.061$ ).

Stergioti ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanan, 40 anoreksiya nervoza hastası ergen kız ve yaş uyumlu 10 sağlıklı kız ergende KMD ile reseptör polimorfizmlerinin incelendiği çalışmada (158) saptanan XbaI östrojen reseptör polimorfizminin KMD skorları üzerindeki anlamlı etkisi bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Literatürde anoreksiya nervoza hastalarında KMD üzerinde reseptör polimorfizmlerinin etkisini gösteren çok çalışma olmamakla birlikte özellikle premenopozal ve postmenopozal yaş grubunda vitamin D ve östrojen reseptör polimorfizmlerinin KMD üzerine etkisi sıkça çalışılmıştır.

ER $\alpha$  gen polimorfizmlerinin KMD üzerine etkisini inceleyen çalışmalar incelendiğinde farklı yaş, cinsiyet ve ırksal gruplar arasında farklı sonuçlar saptandığı görülmektedir. Genel olarak bakıldığında premenopozal ve Avrupalı postmenopozal kadınlarda X ve P alelleri varlığı yüksek lumbal KMD skorları ile ilişkili iken erkeklerde X aleli varlığı, Asyalı postmenopozal kadınlarda ise P aleli varlığı düşük lumbal KMD için risk faktörüdür. ER $\alpha$  polimorfizmlerinin etkisinin lumbal vertebra üzerinde daha etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte femur KMD skorları üzerinde de etkisini gösterir çalışmalar mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde femur KMD üzerinde X alelinin koruyucu etkisi mevcut iken P aleli risk

faktörüdür. Premenopozal kadınlar üzerinde ise P alelinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (6,7,133,135). Bununla birlikte Türkiye’de yapılan bir çalışma da da dahil olmak üzere bazı Asya ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda ER $\alpha$  polimorfizmleri ile KMD değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (181,183–185). Çalışmaların çoğu yaşlı popülasyonda yapılmış olmakla birlikte sınırlı sayıdaki ergen ve genç erişkin çalışmalarından birinde xx genotipi ve xp alelleri varlığında lumbal KMD değerleri daha düşük seviyede saptanırken, erkek ergenlerde yapılan başka bir çalışmada ise xx genotipinin Xx ile karşılaştırıldığında daha yüksek lumbal volumetrik KMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137,138).

Çalıştığımız vitamin D reseptör polimorfizmlerinden BsmI’in KMD ile ilişkisini gösteren erişkin çalışmaları ve meta-analizleri incelendiğinde ilişki saptanamayan çalışmaların yanı sıra femur KMD değerleri üzerinde etkili olduğunu gösterir çalışmalar da mevcuttur (149–152). Ergen yaş grubunda yapılan çalışmalar incelendiğinde, Hindistan’da 15-18 yaş arası postmenarşal kızlarda yapılan bir çalışmada BsmI polimorfizminde BB genotipinin tüm vücut ve lumbal vertebrada daha yüksek KMD değerleri ile ilişkili olduğu görülmektedir (156). İsveç’te sağlıklı ergen kızlarda yapılan bir çalışmada ise Bb genotipi ile lumbal vertebrada yüksek KMD değerleri ilişkilendirilmiştir (157).

Çalıştığımız diğer bir vitamin D polimorfizmi olan FokI ile ilgili çalışmalar incelendiğinde de yine farklı sonuçlar izlenmektedir. Hindistan’da postmenarşal kızlarda yapılan çalışma ile Ff fenotipinin femur boynu KMD değerine olumlu yönde etkisi gösterilmiştir (156). Benzer şekilde Finlandiya’da sağlıklı ergen erkeklerde yapılan bir çalışmada da Ff fenotipinin daha yüksek KMD değerleri ile ilişkili olduğu saptanmış (154), İtalya’da yapılan başka bir çalışmanın sonuca benzer şekilde f alelinin kemik üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (155). İsveç’te sağlıklı ergen erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise ff genotipinin düşük lumbal vertebra KMD değerleri ile ilişkisi gösterilmiş, femur boynu KMD değeri üzerinde etkisi gösterilememiştir (153). Bizim çalışmamızda Hindistan ve Finlandiya örneklerine benzer şekilde Ff fenotipi ile KMD arasında pozitif bir ilişki saptanmakla birlikte bu ilişki Hindistan’da

yapılan çalışmadan farklı olarak femur boynu değil lumbal KMD skorları üzerinde olumlu etki göstermiştir.

Çalışmamızda vaka grubunda hem erkek, hem de kız anoreksiya nervoza hastaları dahil edilmiş olup, erkek anoreksiya nervoza hastalarında östrojen ve D vitamini reseptör polimorfizmlerinin değerlendirilmesi açısından literatürdeki tek çalışmadır. Vaka grubunda kız erkek oranı 4:1 şeklinde olup daha önce yine Bilim Dalımızda erkek anoreksiya nervoza hastaları üzerinde yapılan çalışmada saptanan 3,6:1 oranına yakın saptanmış bir veridir (20).

Yapılan çalışmalar kız anoreksiya nervoza hastalarının %50'sinden fazlasının bir ya da daha fazla sahada KMD Z skorlarının  $<-1$  olduğunu göstermektedir (2). Çalışmamızda kız anoreksiya nervoza hastalarının %41.7'sinde femur, %26.5'inde vertebra KMD Z skorları  $\leq -1$  düzeyindedir.

Anoreksiya nervozanın kronikleşmesi durumunda düşük kiloda ve amenoreik kalan vakaların yıllık kemik kayıp oranı kalçada - %2.4, vertebrada - %2.6 düzeyinde olduğundan hastalığın yol açtığı kemik kaybının tedavisi çok önemlidir (83). Anoreksiya nervoza hastalığının düzelmesindeki ana adımlar kaybedilen kilonun geri kazanımı ve hipotalamik-pitüiter-ovaryan aksın geri dönüşü sağlanarak menslerin kazanılmasıdır (186).

Anoreksiya nervozada gelişen düşük enerji halinin hipotalamik-pitüiter-gonadal aks üzerindeki inhibe edici etkisi sonucu kemik metabolizmasında anahtar rol oynayan gonadal steroidler östrojen ve testosteron azalır, menstrüel disfonksiyon ve amenore tablosunun gelişimine yol açar. Östrojen seviyelerinde azalma kemik metabolizması üzerinde kemik rezorpsiyonunu inhibe edici ve kemik yapımını arttırıcı etkilerinin azalmasına yol açacağından kemik yoğunluğunda zayıflamaya neden olmaktadır (71). Çalışmamızda da kız hastalarda BKİ azaldıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde femur ve vertebra KMD Z skorlarında da azalma gözlenmiştir.

Erişkin anoreksiya nervoza hastası kadınlarda yapılan bir çalışmada kaybedilen kilonun geri alımı ve menslerin dönüşü ile KMD değerlerinde yıllık vertebrada %3.1, femurda %1.8 oranında düzelme sağlanabilmektedir (119). Kilo alımının başladığı ilk altı aylık dönemde kemik yapım-yıkım "marker"larında yükselme izlenmektedir (2).

Bununla birlikte hastalığın tedavisine rağmen sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında kemik yoğunluğundaki düşüklük ve kırık riski devam etmektedir (2,83). Ergen anoreksiya nervoza kız hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ise kilo alımı ve/ya menslerde düzelme sağlanmasına rağmen lumbal KMD skorlarının düşük seviyelerde kaldığı, hatta tanı anında KMD skorları osteopenik aralıkta olan hasta oranı %37 iken, altı ayda bu oranın %57'ye, bir yıllık dönemde ise %71'e ulaştığı gözlemlenmiştir (187).

Lumbal vertebra KMD skorlarında progresif düşmenin önlenip artışın sağlanabilmesinde kritik etkisi olan en güvenli ve en etkili iki önemli faktörün geri kilo alımı ve/ya menstruel fonksiyonun düzelmesi olduğu birçok farklı çalışma ile gösterilmiştir (71). Ek olarak kilo alımı ve düzenli menslerin sağlanması birçok farklı noktadaki KMD skorları üzerinde sinerjistik etki göstermekle birlikte tek başına kilo alımı spesifik olarak femur KMD skorları üzerinde, tek başına menstrüel fonksiyonun düzelmesi spesifik olarak lumbal vertebra skorları üzerinde etkili olmaktadır (187).

Anoreksiya nervoza hastası ergen kızlarda yapılan çalışmalarda amenore süresinin uzaması (bir çalışmada altı aydan uzun olması (188) ve geç menarş yaşı kemik yoğunluğunda sağlanacak düzelmenin düzeyini etkileyen faktörlerdir (3,189) Çalışmamızda kız vakalarda amenore süresinin vertebra KMD skorları üzerinde etkili olduğu, amenore süresi uzadıkça vertebra KMD skorlarında düşme görüldüğü saptanmıştır. Femur KMD skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Önceki çalışmalarda da özellikle altı aydan uzun amenore süresi ya da gecikmiş menarş yaşının kemik yoğunluğunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (73, 181).

Hastalık süresinde uzamanın da kemik yoğunluğunda azalmaya neden olan bir başka faktör olduğu önceki yayınlarda gösterilmiş olup Castro ve arkadaşlarının 2000 yılında İspanya'dan yayınladıkları bir çalışmada (188) 12 aydan uzun hastalık süresinin kemik yoğunluğunda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalık süresinde uzama distal radiusta kemik mikromimarisi ve volümetrik KMD değerlerinde bozulmaya da yol açmaktadır (91). Çalışmamızda da bu bilgiyle uyumlu olacak şekilde hastalık süresinde artış sonucu vertebra KMD skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır.

Anoreksiya nervoza sonucu gelişen kemik yoğunluğundaki azalma hem kortikal, hem de trabeküler kemikte gerçekleşmekte ancak metabolik olarak daha aktif olan ve

daha yüksek yapım-yıkım oranı olan trabeküler kemikte etkilenme daha fazla görülmektedir. Bu nedenle trabeküler kemikten zengin olan lumbal vertebralardaki etkilenme tüm vücut ve femurla karşılaştırıldığında daha fazladır. Trabeküler kemikte belirgin olan KMD düşüklüğünü kız hastalara özgü bir durum olup erkek ergen anoreksiya nervoza vakalarında zıt şekilde vertebra yerine femur KMD skorlarında daha belirgin azalma görülmektedir (73). Ancak çalışmamızda femur ve vertebra Z skor ve kemik yoğunluğu ortalamaları karşılaştırıldığında femur değerlerinin hem kız, hem de erkek vakalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Anoreksiya nervoza hastalarında KMD etkilenmesine neden olan faktörlerden biri olan tiroid hormon düzeyleri de çalışmamızda değerlendirilmiştir. Vakaların tümünde TSH ve T4 düzeyleri normal aralıkta olup T3 düzeyleri düşük ve normal şekilde farklılık göstermiştir. Bu tablo anoreksiya nervoza vakalarında beklendiği şekilde hasta ötiroid sendromu ile uyumlu bir tablo çizmektedir. Düşük tiroid hormon düzeylerinin KMD değerlerinde düşüklüğe katkı sağladığı düşünülmekle birlikte çalışmamızda düşük ve normal T3 değerleri olan vakaların KMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (83,114)

Özetle çalışmamızda amenore süresi, BKİ ve hastalık süresi ile KMD değerleri arasında beklendiği şekilde anlamlı ilişki gösterilebilmiştir. Özellikle erkek hasta grubundaki hasta sayısı kısıtlılığı çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörüdür. Vitamin D reseptör polimorfizmlerinden VDRBsmI bb genotipinin femur, VDRFokI Ff genotipinin vertebra kemik yoğunluğu üzerindeki anlamlılığa yakın olumlu etkileri gösterilebilmekle birlikte daha geniş vaka gruplarında polimorfizm çalışmaları yapılmasıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Anoreksiya nervoza grubundaki ergenlerin yaş ortalaması  $13,8 \pm 1,6$  yıl, kontrol grubunun  $14,95 \pm 1,62$  yıl olarak bulunmuştur. Vaka grubu BKİ ortalaması  $15,82 \pm 2,4$ , kontrol grubunun BKİ ortalaması  $20,81 \pm 2,36$  olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Vaka grubundaki ergenlerin kilo kayıp süreleri 2 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $7.22 \pm 4.51$ , medyanı 6 aydır. Kız çocukların amenore süreleri 1 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalaması  $5.74 \pm 5.40$ , medyanı 4 aydır.
- Vaka grubundaki kız ve erkek ergenlerin femur ve vertebra KMD değerleri Z skoru ve  $g/cm^2$  cinsinden ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).
- Vaka grubunda vertebra KMD Z skoruna göre üç, femur KMD Z skoruna göre bir kişinin “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” mevcuttur. Kontrol grubunda ise femur KMD Z skoruna göre “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” olan ergen mevcut değilken vertebra KMD Z skorlarına bakıldığında bir kişinin “yaşına göre düşük kemik yoğunluğu” olduğu görülmektedir. Vaka ve kontrol grubunda kırık öyküsü olan ergen olmaması nedeniyle hiçbir ergen “osteoporoz” tanımına uymamaktadır.
- Vaka grubundaki kız ergenlerin %41.7’sinde, kontrol grubundaki kız ergenlerin %2.8’inde femur KMD z skoru düşük olup ( $\leq -1$ ) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.000$ ). Vertebra KMD Z skoru için vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.
- Polimorfizmlerin vaka ve kontrol grupları arasında dağılımında istatistiksel bir farklılık yoktur. Dağılım yüzdeleri incelendiğinde, Türkiye kaynaklı diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde Xx, Pp ve Bb genotipleri hem vaka, hem de kontrol grupları içinde en yüksek oranda görülen polimorfizmlerdir.
- VDRBsmI polimorfizmi GG (bb) genotipine sahip olan kız anoreksiya nervoza hastası ergenlerin %81.8’inde femur KMD Z skorunun normal olarak saptanmış olması vaka grubu sayısı arttırıldığı takdirde bb genotipinin femur kemik yoğunluğu

üzerinde olumlu etkisinin istatistiksel olarak da gösterilebileceğine işaret etmektedir ( $p=0.103$ ).

- VDRFokI CT (Ff) genotipine sahip tüm hasta kız ergenlerin vertebra KMD Z skor sonuçlarının normal olması vaka grubu sayısının arttırıldığı takdirde Ff genotipinin vertebra kemik yoğunluğu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu katkısının gösterilebileceğine işaret etmektedir ( $p=0.097$ )
- Vaka grubundaki kız ergenlerde; VDRBsmI GG (bb) genotipine sahip vakalarda femur KMD ortalaması daha yüksek saptanmakta olup vaka sayısı arttırıldığında (bb) genotipi ile femur kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkisinin istatistiksel olarak da gösterilebileceğine işaret etmektedir ( $p=0.073$ )
- Vaka grubundaki erkek ergenlerde; VDRFokI CT (Ff) genotipi varlığının vertebra kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkisi vaka sayısının arttırılması halinde istatistiksel olarak da anlamlı hale gelebilir ( $p=0.061$ ).
- Vaka grubundaki kız ergenlerde vertebra KMD değerleri ile amenore süresi ve hastalık süresi arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur.
- Vaka grubundaki kız ergenlerde femur KMD değerleri ile BKİ arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur.
- Çalışmamızda Vitamin D reseptör polimorfizmlerinden BsmI bb genotipinin femur, FokI Ff genotipinin vertebra kemik yoğunluğu üzerindeki anlamlılığa yakın olumlu etkileri gösterilebilmekle birlikte daha geniş vaka gruplarında polimorfizm çalışmaları yapılmasıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(6):543–8.
2. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R163–76.
3. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, et al. Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics*. 2004 Dec 1;114(6):1574 LP-1583.
4. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;
5. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *The Journal of endocrinology*. 2014.
6. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: A HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):307–20.
7. Wang K-J, Shi D-Q, Sun L-S, Jiang X, Lü Y-Y, Dai J, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(14):2589–97.
8. Kızıllan M, Kanbur N. Beslenme ve Yeme Bozuklukları. In: *Yurdakök Pediatri*. 2016. p. 1377–85.
9. Kreipe RE. Eating Disorders. In: *Nelson Textbook of Pediatrics Edition 20*. 2016. p. 162–70.
10. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet*. 2003;361(9355):407–16.
11. Rome ES. Eating disorders in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012;42(2):28–44.
12. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134(3):582–92.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

- Disorders, 5th Edition (DSM-5). Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR. 2013;280.
14. Sysko R, Walsh BT. Does the broad categories for the diagnosis of eating disorders (BCD-ED) scheme reduce the frequency of eating disorder not otherwise specified? *Int J Eat Disord*. 2011 Nov;44(7):625–9.
  15. American Psychiatric Association. Feeding and Eating Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013. (DSM Library).
  16. Yeo M, Hughes E. Eating disorders: Early identification in general practice. *Aust Fam Physician*. 2011;40(3):108–11.
  17. Dominé F, Berchtold A, Akre C, Michaud P-A, Suris J-C. Disordered Eating Behaviors: What About Boys? *J Adolesc Heal*. 2016;44(2):111–7.
  18. Peebles R, Hardy KK, Wilson JL, Lock JD. Are Diagnostic Criteria for Eating Disorders Markers of Medical Severity? *Pediatrics*. 2010 Apr 30;125(5):e1193 LP-e1201.
  19. Neumark-Sztainer D, Hannan PJ. Weight-related behaviors among adolescent girls and boys: Results from a national survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(6):569–77.
  20. Akgul S, Akdemir D, Kara M, Derman O, Cetin FC, Kanbur N. The understanding of risk factors for eating disorders in male adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2016 Feb;28(1):97–105.
  21. Lucas a R, Crowson CS, O’Fallon WM, Melton LJ. The ups and downs of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1999;26(4):397–405.
  22. Lucas AR, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. 50-Year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: A population-based study. *Am J Psychiatry*. 1991;148(7):917–22.
  23. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):348–58.
  24. Jacobi F, Wittchen H-U, HOeLTING C, HOeFLER M, Pfister H, MUeLLER N,

- et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*. 2004;34(4):597–611.
25. Sigel E. Eating disorders. *Adolesc Med State Art Rev*. 2008 Dec;19(3):547–72, xi.
  26. Smink FRE, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):406–14.
  27. Nielsen S. Epidemiology and mortality of eating disorders. Vol. 24, *Psychiatric Clinics of North America*. 2001. p. 201–14.
  28. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Se- I. Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders. 2015;68(7):724–31.
  29. Pompili M, Girardi P, Tatarelli G, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide and attempted suicide in eating disorders, obesity and weight-image concern. *Eat Behav*. 2006;7(4):384–94.
  30. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled Family Study of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: Evidence of Shared Liability and Transmission of Partial Syndromes. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar 1;157(3):393–401.
  31. Trace SE, Baker JH, Peñas-Lledó E, Bulik CM. The Genetics of Eating Disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013 Mar 28;9(1):589–620.
  32. Bulik CM, Tozzi F. The genetics of bulimia nervosa. Vol. 40, *Drugs of Today*. 2004. p. 741–9.
  33. Bulik CM, Slof-Op't Landt MCT, van Furth EF, Sullivan PF. The Genetics of Anorexia Nervosa. *Annu Rev Nutr*. 2007;27(1):263–75.
  34. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J. The association of anxiety disorders and obsessive compulsive personality disorder with anorexia nervosa: Evidence from a family study with discussion of nosological and neurodevelopmental implications. *Int J Eat Disord*. 2007;40(7 SUPPL.).
  35. Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J. Association

- between 5-HT<sub>2A</sub> gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet*. 1997 May 10;350(9075):412.
36. Gorwood P, Ades J, Bellodi L, Cellini E, Collier DA, Di Bella D, et al. The 5-HT<sub>2A</sub> -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):90–4.
  37. Hinney A, Remschmidt H, Hebebrand J. Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *Eur J Pharmacol*. 2000;410(2–3):147–159.
  38. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Strober M, Woodside DB, Treasure JT, et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):787–92.
  39. Devlin B, Bacanu S-A, Klump KL, Bulik CM, Fichter MM, Halmi K a, et al. Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. *Hum Mol Genet*. 2002;11(6):689–96.
  40. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. Vol. 375, *The Lancet*. 2010. p. 583–93.
  41. Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C, et al. Reduced 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2002;52(9):896–906.
  42. Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, Andrés S, Falcon C, Plana MT, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):331–40.
  43. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Niitsu T, Iyo M. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders. Vol. 64, *IUBMB Life*. 2012. p. 355–61.
  44. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(8):573–84.
  45. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(1):82–8.
  46. Wade TD, Gillespie N, Martin NG. A comparison of early family life events amongst monozygotic twin women with lifetime anorexia nervosa, bulimia

- nervosa, or major depression. *Int J Eat Disord*. 2007;40(8):679–86.
47. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: A “transdiagnostic” theory and treatment. *Behav Res Ther*. 2003;41(5):509–28.
  48. Quick VM, Byrd-Bredbenner C, Neumark-Sztainer D. Chronic illness and disordered eating: a discussion of the literature. *Adv Nutr*. 2013 May;4(3):277–86.
  49. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Apr;13(2):289–97.
  50. Rosen DS. Eating disorders in children and young adolescents: etiology, classification, clinical features, and treatment. *Adolesc Med*. 2003 Feb;14(1):49–59.
  51. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Kim Masters B. Comorbidity of Anxiety Disorders With Anorexia and Bulimia Nervosa. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):2215–21.
  52. Wentz E, Gillberg C, Gillberg IC, Råstam M. Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: psychiatric disorders and overall functioning scales. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(5):613–22.
  53. Wentz E, Lacey JH, Waller G, Rastam M, Turk J, Gillberg C. Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(8):431–7.
  54. Rosen DS. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010;126(6):1240–53.
  55. Fairburn CG, Brownell KD. *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook*. Guilford Press; 2005.
  56. Golden NH, D M, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, D M, et al. Update on the Medical Management of Eating Disorders in Adolescents. *J Adolesc Heal*. 2015;56(4):370–5.
  57. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related

- definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jul;37(4):460–81.
58. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Vol. 159, *American Journal of Psychiatry.* 2002. p. 1284–93.
  59. Eddy KT, Keel PK, Dorer DJ, Delinsky SS, Franko DL, Herzog DB. Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord.* 2002;31(2):191–201.
  60. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2006 Jul;163(7 Suppl):4–54.
  61. Setnick J. Micronutrient Deficiencies and Supplementation in Anorexia and Bulimia Nervosa. *Nutr Clin Pract.* 2010 Apr 1;25(2):137–42.
  62. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome : what it is , and how to prevent and treat it. 2008;336(June):1495–8.
  63. Janet Treasure, Angélica M Claudino NZ, This. eating disorder seminar 2010.
  64. Panagiotopoulos C, McCrindle BW, Hick K, Katzman DK. Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. *Pediatrics.* 2000;105(5):1100–5.
  65. Kastner S, Salbach-Andrae H, Renneberg B, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Schmitz L. Echocardiographic findings in adolescents with anorexia nervosa at beginning of treatment and after weight recovery. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012 Jan;21(1):15–21.
  66. Mont L, Castro J, Herreros B, Pare C, Azqueta M, Magrina J, et al. Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Jul;42(7):808–13.
  67. Zipfel S, Sammet I, Rapps N, Herzog W. Gastrointestinal disturbances in eating disorders : Clinical and neurobiological aspects. 2006;129:99–106.
  68. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Eating Disorders. *Neuropsychobiology.* 2008;57(3):95–115.
  69. Chui HT, Christensen BK, Zipursky RB, Richards BA, Hanratty MK, Kabani NJ, et al. Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):e426-37.

70. Swenne I. Weight requirements for catch-up growth in girls with eating disorders and onset of weight loss before menarche. *Int J Eat Disord.* 2005;38(4):340–5.
71. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2016;49(3):276–92.
72. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights.
73. Lee H, Mendes N, Snelgrove D, Meenaghan E. Females with Anorexia Nervosa. 2015;47(5):458–66.
74. Vestergaard P, Emborg C, Støving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders--a nationwide register study. *Int J Eat Disord.* 2002;
75. Faje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H, et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2014;47(5):458–66.
76. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2014.
77. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty . Vol. 14, *International Journal of Adolescent Medicine and Health* . 2002. p. 235.
78. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(2):157–62.
79. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3951–63.
80. Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Hormonal determinants of bone turnover before and after attainment of peak bone mass. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar 1;72(3):320–7.
81. Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, Bouillon R, Boonen S. Sex Steroids and the Periosteum—Reconsidering the Roles of Androgens and Estrogens in Periosteal Expansion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb 1;91(2):378–82.
82. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;16(1):53–64.

83. Fazeli PK, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone metabolism. Vol. 66, Bone. 2014. p. 39–45.
84. Kanbur-Oksuz N, Derman O, Kinik E. Correlation of sex steroids with IGF-1 and IGFBP-3 during different pubertal stages. Turk J Pediatr. 2004;46(4):315–21.
85. Kanbur NÖ. Pubertede kemik gelişimi. Katkı Pediatr Derg. 2000;Adolesan S(21(6)):771–87.
86. Faust JP, Goldschmidt AB, Anderson KE, Glunz C, Brown M, Loeb KL, et al. Resumption of menses in anorexia nervosa during a course of family-based treatment. J Eat Disord. 2013 Apr 8;1:12.
87. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10(3):172–9.
88. JP B, Bailey L, PJ E, al et. Optimal calcium intake. JAMA. 1994 Dec 28;272(24):1942–8.
89. Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KMA, Leino AE, Viikari JSA. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: A 3-y prospective study. Am J Clin Nutr. 2002;76(6):1446–53.
90. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2011;342(jan25 1):c7254–c7254.
91. Faje AT, Karim L, Taylor A, Lee H, Miller KK, Mendes N, et al. Adolescent Girls With Anorexia Nervosa Have Impaired Cortical and Trabecular Microarchitecture and Lower Estimated Bone Strength at the Distal Radius. J Clin Endocrinol Metab. 2013 May 1;98(5):1923–9.
92. Breggia A, Meenaghan E, Rosen CJ. NIH Public Access. 2013;27(9):1864–71.
93. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest. 2000 Nov 15;106(10):1203–4.
94. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, et al. Alterations in Growth Hormone Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism. J Clin Endocrinol Metab.

- 2003 Dec 1;88(12):5615–23.
95. Misra M, Miller KK, Herzog DB, Ramaswamy K, Aggarwal A, Almazan C, et al. Growth Hormone and Ghrelin Responses to an Oral Glucose Load in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr 1;89(4):1605–12.
  96. Fazeli PK, Misra M, Goldstein M, Miller KK, Klibanski A. Fibroblast Growth Factor-21 May Mediate Growth Hormone Resistance in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan 1;95(1):369–74.
  97. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of Recombinant Human IGF-I and Oral Contraceptive Administration on Bone Density in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun 1;87(6):2883–91.
  98. Misra M, McGrane J, Miller KK, Goldstein MA, Ebrahimi S, Weigel T, et al. Effects of rhIGF-1 administration on surrogate markers of bone turnover in adolescents with anorexia nervosa(). *Bone.* 2009 Sep 10;45(3):493–8.
  99. Fazeli PK, Lawson EA, Prabhakaran R, Miller KK, Donoho DA, Clemmons DR, et al. Effects of Recombinant Human Growth Hormone in Anorexia Nervosa: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov 1;95(11):4889–97.
  100. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharoensap W, Worley M, et al. Alterations in Cortisol Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct 1;89(10):4972–80.
  101. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, Misra M, Meenaghan E, Lydecker J, et al. Hypercortisolemia Is Associated with Severity of Bone Loss and Depression in Hypothalamic Amenorrhea and Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec 1;94(12):4710–6.
  102. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, et al. Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E373-81.

103. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al. Relationships between Serum Adipokines, Insulin Levels, and Bone Density in Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun 1;92(6):2046–52.
104. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep 1;96(9):2703–13.
105. Amitani H, Asakawa A, Ogiso K, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. The role of adiponectin multimers in anorexia nervosa. *Nutrition.* 2017 Apr 5;29(1):203–6.
106. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;
107. Misra M, Miller KK, Stewart V, Hunter E, Kuo K, Herzog DB, et al. Ghrelin and Bone Metabolism in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep 1;90(9):5082–7.
108. Misra M, Miller KK, Tsai P, Gallagher K, Lin A, Lee N, et al. Elevated Peptide YY Levels in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar 1;91(3):1027–33.
109. Boyar RM, Katz J, Finkelstein JW, Kapen S, Weiner H, Weitzman ED, et al. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med.* 1974 Oct 24;291(17):861–5.
110. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3029–36.
111. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3179–85.
112. Compston JE, McConachie C, Stott C, Hannon RA, Kaptoge S, Debiram I, et al.

- Changes in bone mineral density, body composition and biochemical markers of bone turnover during weight gain in adolescents with severe anorexia nervosa: A 1-year prospective study. *Osteoporos Int.* 2006;17(1):77–84.
113. Misra M, Katzman DK, Estella NM, Eddy KT, Weigel T, Goldstein MA, et al. Impact of Physiologic Estrogen Replacement on Anxiety Symptoms, Body Shape Perception and Eating Attitudes in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa: Data from a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(8):765–71.
  114. Kindblom JM, Gevers EF, Skrtic SM, Lindberg MK, Göthe S, Törnell J, et al. Increased adipogenesis in bone marrow but decreased bone mineral density in mice devoid of thyroid hormone receptors. *Bone.* 2005;36(4):607–16.
  115. Lawson EA, Donoho DA, Blum JI, Meenaghan EM, Misra M, Herzog DB, et al. Decreased Nocturnal Oxytocin Levels in Anorexia Nervosa Are Associated with Low Bone Mineral Density and Fat Mass. *J Clin Psychiatry.* 2011 Nov 9;72(11):1546–51.
  116. Wojcik MH, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Klibanski A, Miller KK. Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2017 Apr 6;46(3):796–800.
  117. Raatz SK, Jahns L, Johnson LK, Crosby R, Mitchell JE, Crow S, et al. Nutritional Adequacy of Dietary Intake in Women with Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2015 May 15;7(5):3652–65.
  118. Modan-Moses D, Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kochavi B, Enoch-Levy A, Vered I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in adolescent inpatients diagnosed with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2015;48(6):607–14.
  119. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of Skeletal Loss and Recovery in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug 1;91(8):2931–7.
  120. Ferrari SL. Osteoporosis: a complex disorder of aging with multiple genetic and environmental determinants. *World Rev Nutr Diet.* 2005;95:35–51.
  121. Nguyen T V, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass, and fat

- mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol*. 1998;147(1):3–16.
122. Willing MC, Torner JC, Burns TL, Janz KF, Marshall T, Gilmore J, et al. Gene polymorphisms, bone mineral density and bone mineral content in young children: the Iowa Bone Development Study. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):650–8.
  123. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(5):723–35.
  124. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*. 1996;392(1):49–53.
  125. Kuiper GGJM, Gustafsson JÅ. The novel estrogen receptor- $\beta$  subtype: Potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett*. 1997;410(1):87–90.
  126. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  Are Differentially Expressed in Developing Human Bone1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May 1;86(5):2309–14.
  127. Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. *Mol Carcinog*. 2003;37(4):202–8.
  128. Brandi ML, Becherini L, Gennari L, Racchi M, Bianchetti A, Nacmias B, et al. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;265:335–8.
  129. Schubert EL, Lee MK, Newman B, King MC. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the estrogen receptor gene and breast cancer susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999;71(1–2):21–7.
  130. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Eng J Med*. 1994;266:11524–7.
  131. Yang LC, Zhang Q, Piao JH, Huang ZW, Hu XQ, Ma GS. Association of estrogen receptor- $\alpha$  gene polymorphisms with the effect of calcium supplementation on skeletal development in chinese pubertal girls. *Biomed Environ Sci*. 2009;22(6):480–7.
  132. Yoldemir T, Yavuz DG, Anik G, Verimli N, Erenus M. Vitamin D receptor gene

- polymorphisms in a group of postmenopausal Turkish women: association with bone mineral density. *Climacteric*. 2011;14(3):384–91.
133. Ioannidis JPA, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB, et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA*. 2004;292(17):2105–14.
  134. Deng W, Han JC, Chen L, Qi WL. Estrogen receptor alpha gene PvuII polymorphism and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1293–300.
  135. Ioannidis JP a, Stavrou I, Trikalinos T a, Zois C, Brandi ML, Gennari L, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):2048–60.
  136. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):358–61.
  137. Ba RN, Lorentzon M, Lorentzon R, Unit SM, Medicine G. Estrogen Receptor Gene Polymorphism , But Not Estradiol Levels , Is Related to Bone Density in Healthy Adolescent Boys : A Cross-Sectional and Longitudinal Study \*. 1999;84(12):4597–601.
  138. Boot AM, Sluis IM Van Der, Keizer-schrama SMPFDM, Meurs JBJ Van, Krenning EP, Pols HAP, et al. Clinical Investigations Estrogen Receptor a Gene Polymorphisms and Bone Mineral Density in Healthy Children and Young Adults. 2004;495–500.
  139. Erdogan MO, Yıldız H, Artan S, Solak M, Taşcıoğlu F, Dündar U, et al. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2011;22:1219–25.
  140. Kurt O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Isbir T, Seyhan MF, Can A. Evaluation of ER $\alpha$  and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Mol Biol Rep*. 2012;39(6):6723–30.

141. Yoshida T, Stern PH. How Vitamin D Works on Bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):557–69.
142. Xue Y, Fleet JC. Intestinal Vitamin D Receptor Is Required for Normal Calcium and Bone Metabolism in Mice. *Gastroenterology.* 2009;136(4).
143. Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z, et al. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J Bone Miner Res.* 1999;14(7):1163–6.
144. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: An affirmative view. *J Bone Miner Res.* 1995;10(9):1289–93.
145. Thakkestian A, Este ACD, Attia AEJ. Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms : A meta-analysis Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms : a meta-analysis. 2004;(October 2014).
146. Bell NH, Morrison NA, Nguyen T V, Eisman J, Hollis BW. *Apa* I polymorphisms of the vitamin D receptor predict bone density of the lumbar spine and not racial difference in bone density in young men. *J Lab Clin Med.* 2017 Apr 17;137(2):133–40.
147. Dundar U, Solak M, Kavuncu V, Ozdemir M, Cakir T, Yildiz H, et al. Evidence of association of Vitamin D receptor *Apa* I gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(10):1187–91.
148. Wu J, Shang D-P, Yang S, Fu D-P, Ling H-Y, Hou S-S, et al. Association between the vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis. *Biomed reports.* 2016;5(2):233–6.
149. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli MM, Khashayar P, Dini M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (*Fok*1 and *Bsm*1) and osteoporosis: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):98.
150. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Systematic review / Meta-analysis Vitamin D receptor *Bsm*I polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women.

- Arch Med Sci. 2016; Feb 1;12(1):25-30.
151. Dehghan M, Pourahmad-Jaktaji R. The Effect of Some Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene in Menopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):RC06-10.
  152. Ma C, Zhou QL, Deng YJ, Liang X, Wu DP, Dong YZ. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of low bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):7791–9.
  153. Strandberg S, Nordstrom P, Lorentzon R, Lorentzon M. Vitamin D receptor start codon polymorphism ( FokI) is related to bone mineral density in healthy adolescent boys. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(2):109–13.
  154. Laaksonen MML, Karkkainen MUM, Outila TA, Rita HJ, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D receptor gene start codon polymorphism (FokI) is associated with forearm bone mineral density and calcaneal ultrasound in Finnish adolescent boys but not in girls. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(5):479–85.
  155. Colombini A, Brayda-Bruno M, Lombardi G, Croiset SJ, Vrech V, Maione V, et al. FokI Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and Its Association with Lumbar Spine Pathologies in the Italian Population: A Case-Control Study. Katoh M, editor. *PLoS One.* 2014 May 8;9(5):e97027.
  156. Sanwalka N, Khadilkar A, Chiplonkar S, Khatod K, Phadke N, Khadilkar V. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass indices in post-menarchal Indian adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(1):108–15.
  157. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordström P. Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(5):302–7.
  158. Stergioti E, Deligeoroglou E, Economou E, Tsitsika A, Dimopoulos KD, Daponte A, et al. Gene receptor polymorphism as a risk factor for BMD deterioration in adolescent girls with anorexia nervosa. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jul;29(7):716–9.
  159. Bachrach LK, Sills IN. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(1):189–94.

160. von Scheven E. Pediatric bone density and fracture. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):128–34.
161. Baim S, Leonard MB, Bianchi M-L, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):6–21.
162. Kutsal YG. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Güneş Kitabevi, Ankara. 2005. 103-124. p.
163. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368–81.
164. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(1):77–82.
165. KATZMAN DK, BACHRACH LK, CARTER DR, MARCUS R. Clinical and Anthropometric Correlates of Bone Mineral Acquisition in Healthy Adolescent Girls\*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Dec 1;73(6):1332–9.
166. Chin KY, Ima-Nirwana S. Calcaneal quantitative ultrasound as a determinant of bone health status: What properties of bone does it reflect? *Int J Med Sci.* 2013;10(12):1778–83.
167. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res.* 2008 Mar;63(3):220–8.
168. Krieg M-A, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, et al. Quantitative Ultrasound in the Management of Osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):163–87.
169. Guglielmi G, de Terlizzi F. Quantitative Ultrasound in the assessment of Osteoporosis. *Eur J Radiol.* 2009;71(3):425–31.
170. Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK. Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. *J Clin Densitom.* 2003 Mar;6(1):7–15.

171. Khaw K-T, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* (London, England). 2004 Jan;363(9404):197–202.
172. Kalkwarf HJ, Abrams SA, DiMeglio LA, Koo WWK, Specker BL, Weiler H. Bone densitometry in infants and young children: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):243–57.
173. Van den Bergh JPW, Noordam C, Özyilmaz A, Hermus ARMM, Smals AGH, Otten BJ. Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: Relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. *Osteoporos Int*. 2000;11(11):967–76.
174. Knapp KM. Quantitative ultrasound and bone health. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 1(1):S18-24.
175. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int*. 2000;11(4):321–30.
176. Kastelan D, Kujundzic-Tiljak M, Kraljevic I, Kardum I, Giljevic Z, Korsic M. Calcaneus ultrasound in males: normative data in the Croatian population (ECUM study). *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar;29(3):221–5.
177. Falcini F, Bindi G, Ermini M, Galluzzi F, Poggi G, Rossi S, et al. Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases. *CalcifTissue Int*. 2000;67(0171–967X (Print)):19–23.
178. Sundberg SSM, Sernbo I, Karlsson MK. Normative Calcaneal Quantitative Ultrasound Data as an Estimation of Skeletal Development in Swedish Children and Adolescents. 2010;493–506.
179. Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, et al. Ultrasound bone densitometry of the Os calcis in children and adolescents. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(5):349–55.
180. Ahuja SP, Greenspan SL, Lin Y, Bowen AD, Bartels D, Goyal RK. A Pilot Study

- of Heel Ultrasound to Screen for Low Bone Mass in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(7):427–32.
181. Yavuz DG, Yoldemir T, Erenus M. Estrogen receptor gene polymorphisms in a group of postmenopausal Turkish women : association with bone mineral density Estrogen receptor gene polymorphisms in a group of postmenopausal Turkish women : association with bone mineral density. 2017;7137(July).
  182. Yavuz DG, Keskin L, Sert M, Yu M. Vitamin D receptor gene BsmI , FokI , ApaI , TaqI polymorphisms and bone mineral density in a group of Turkish type 1 diabetic patients. 2011;329–36.
  183. Vandevyver C, Vanhoof J, Declerck K, Stinissen P, Vandervorst C, Michiels L, et al. Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history, or muscle strength in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1999 Sep;14(9):1576–82.
  184. Bagger YZ, Jorgensen HL, Heegaard AM, Bayer L, Hansen L, Hassager C. No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal Danish women. *Bone*. 2000 Feb;26(2):111–6.
  185. Han K, Choi J, Moon I, Yoon H, Han I, Min H, et al. Non-association of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and bone turnover in Korean pre-, peri-, and postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 1999;9(4):290–5.
  186. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;
  187. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4177–85.
  188. Castro J, Lázaro L, Pons F, Halperin I, Toro J. Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Apr 5;39(11):1365–70.
  189. Correlates of low bone density in females with anorexia nervosa . Vol. 14,

International Journal of Adolescent Medicine and Health . 2002. p. 297.

