

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Serum Agouti ile İlişkili Peptid ve Asprosinin Metabolik Parametreler ve Yeme Davranışı Üzerine Olası Etkisi

The Potential Impact of Agouti Related Peptide and Asprosin on Metabolic Parameters and Eating Behavior in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Nilifer GÜRBÜZER¹, Sertaç ZENGİL¹, Esra LALOĞLU², Kamber KAŞALI³

¹Erzurum Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan erişkinlerde Agouti ile ilişkili Peptid (AgRP) ve asprosin düzeylerini değerlendirmeyi; yeme davranışı, metabolik parametreler, AgRP ve asprosin arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya erişkin DEHB tanılı 45 hasta ve 45 kontrol alındı. Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme Ölçeği (DIVA 2,0), Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı-5 için Klinik Görüşme (SCID-5/CV) katılımcılara uygulandı. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeği (ASRS), Hollanda Yeme Davranışı Anketi (DEBQ) katılımcılar tarafından dolduruldu. Katılımcıların biyokimyasal parametreleri, AgRP ve asprosin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: DEHB'li erişkinlerde HbA1c, vücut kütle endeksi (VKİ) ve bel çevresi anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastalarda yeme davranışları ve lipid profili bozulmuştu. Hastaların ASRS/hiperaktivite-dürtüsellik puanları ile DEBQ/duygusal yeme ve DEBQ/dışsal yeme arasında anlamlı olumlu ilişki bulundu. ASRS/toplam puanı ile DEBQ/duygusal yeme,

DEBQ/dışsal yeme ve DEBQ/toplam yeme puanları arasında anlamlı olumlu ilişki saptandı. Hastalarda AgRP ve asprosin düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü. AgRP ve asprosinin etki büyüklükleri sırasıyla 0,526 ve 0,839 idi. Hastaların AgRP ve asprosin düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyon saptandı. AgRP ile asprosinin birbirleri için karıştırıcı faktör olduğu, gruplar arasında anlamlılığın asprosinde kaynaklandığı görüldü. Asprosinin DEHB'yi AgRP'ye göre daha yüksek oranda tanımladığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışma DEHB'de beslenme davranışının hedonik sistemle olan ilişkisine işaret etmektedir. Ayrıca erişkin DEHB'de AgRP ve asprosin düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Düşük AgRP ve asprosin düzeyleri DEHB için bozulmuş enerji homeostazının bir göstergesi ve/veya yapısal bir neden olabilir.

Anahtar Sözcükler: Agouti ile ilişkili peptid, asprosin, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, düzensiz yeme davranışları, hedonik sistem, homeostatik sistem

ABSTRACT

Introduction: We aimed to evaluate Agouti-Related Peptide (AgRP) and asprosin levels in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), and to examine the relationship between eating behavior, metabolic parameters, AgRP and asprosin.

Methods: Forty-five adult ADHD patients and 45 controls were included in the study. The Adult Diagnostic Interview Scale for ADHD (DIVA 2.0) and Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 Clinician Version (SCID-5/CV) were administered to the participants. The Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-Report Scale (ASRS) and the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) were completed by the participants. Biochemical parameters, AgRP and asprosin levels of the participants were measured.

Results: Adults with ADHD had significantly higher HbA1c, body mass index (BMI), and waist circumference. Eating behaviors and lipid profile were impaired in the patients. A significant positive correlation was found between the patients' ASRS/hyperactivity-impulsivity scores and DEBQ/emotional eating and DEBQ/external eating. A significant positive

correlation was found between ASRS/total score and DEBQ/emotional eating, DEBQ/external eating, and DEBQ/total eating scores. AgRP and asprosin levels were significantly lower in the patients. The effect sizes of AgRP and asprosin were 0.526 and 0.839, respectively. A negative correlation was found between AgRP and asprosin levels of the patients and BMI. It was seen that AgRP and asprosin were confounding factors for each other, and the significance between the groups was due to asprosin. Asprosin defined ADHD at a higher rate than AgRP.

Conclusion: The study emphasizes the link between eating behavior and the hedonic system in ADHD. It also showed that AgRP and asprosin levels are low in adult ADHD. Low AgRP and asprosin levels may be an indication of impaired energy homeostasis and/or a structural cause for ADHD.

Keywords: Agouti-related peptide, asprosin, attention deficit/hyperactivity disorder, disordered eating behaviors, hedonic system, homeostatic system

Cite this article as: Gürbüz N, Zengil S, Laloğlu E, Kaşalı K. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Serum Agouti ile İlişkili Peptid ve Asprosinin Metabolik Parametreler ve Yeme Davranışı Üzerine Olası Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2024;61:30–38.

Öne Çıkan Noktalar

- DEHB'de vücut kütle indeksi (VKİ) daha fazlaydı, lipit profili ve yeme davranışı bozulmuştu.
- Hiperaktivite/dürtüsellik düzensiz yeme ile pozitif yönde korelasyon gösterdi.
- AgRP ve asprosin düzeyleri DEHB'de daha düşüktü ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdi.
- Asprosinin AgRP'ye göre DEHB'yi daha yüksek oranda tanımladığı tespit edildi.
- Sonuçlarımız, DEHB'si olan erişkinlerde hedonik sistemin baskın olduğunu desteklemektedir.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB'nin) aşırı kilo, bozulmuş lipit profili, diyabet, metabolik sendrom, yeme bozuklukları ve obezite ile de ilişkili olduğu literatürde yer almaktadır (1-6). DEHB, bir yeme bozukluğu tanısı olmamasına karşın duygusal yeme, düzensiz yeme ve bağımlılık benzeri yeme davranışı ile de ilişkilendirilmiştir (7,8). Bu ilişkiyi açıklamak için birçok varsayım önerilmiştir. Anormal beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivitede azalma (spor aktivitelerine daha az katılım), duyu düzenleme süreçlerinde bozukluklar, dürtüsel davranışın düzensiz yeme davranışına yol açması, eşlik eden ruhsal bozuklukların yeme davranışına katkısı, kötü beslenme alışkanlıkları, ortak genetik özellikler varlığı bunlardan birkaçıdır (1,7-12).

Yemek yeme dürtüsü, enerji ihtiyaçlarının yanı sıra gıdanın güçlendirici ve ödüllendirici yönlerini bütünleştiren homeostatik ve homeostatik olmayan (hedonik) süreçler tarafından düzenlenir (13,14). Enerji ihtiyaçlarını karşılamak için olan beslenme, homeostatik beslenme olarak adlandırılır. Homeostatik yol, enerji depolarının tükenmesinin ardından yemek yeme motivasyonunu artırarak enerji dengesini kontrol eder (13-15). Hipotalamus, enerji alımının homeostatik düzenlenmesinde yer alan birincil beyin bölgesidir (14). Hipotalamusta bulunan arkuat nucleus (nucleus arkuatus - kavisi çekirdek), vücudun gıda alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin korunmasında önemli bir rol oynar (16). Arkuat nükleusta, birbirlerine zıt olarak çalışan iki farklı nöron sistemi bulunmaktadır. Nöropeptid Y ve Agouti ilişkili Peptid (AgRP) aktivasyonu; iştahı artırır (16). Pro-opiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) peptidi; iştahı azaltır (16). Bu bölgedeki nöronlar hem yağ dokusundan gelen hem de gastrointestinal sistemden gelen uyarılara cevap olarak enerji homeostazının düzenlenmesinde görev alır. Bu hormon ve nöropeptitlerin bir kısmı iştahı uyarıcı (adiponektin, ghrelin, acil-CoA bağlayıcı protein, nikotinamid fosforibozil transferaz, asprosin), bir kısmı iştah inhibitörüdür (adrenomedulin, apelin, kolesistokinin, leptin, nesfatin, pankreatik polipeptid, vazoaktif intestinal polipeptid) (17). Paradoksal olarak obezitede çoğu iştah inhibitörü artarken, çoğu iştah uyarıcının da azaldığı bildirilmiştir. Obezitede sadece üç iştah uyarıcının tutarlı bir model izleyip arttığı (Acil Co-A bağlayıcı protein, nikotinamid fosforibozil transferaz ve asprosin) literatürde yer almaktadır (17). Asprosin; esas olarak açlık sırasında beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından üretilir ve salınır. Asprosin kan-beyin bariyerini geçer ve ardından arkuat nükleusta bulunan AgRP nöronlarının aktivitesini artırır. Böylece besin alımı uyarılır ve enerji homeostazi düzenlenir (18). Fibrillin-1 genindeki mutasyona bağlı asprosin eksikliğindeki lipodistrofide hastaların daha az yiyecek tükettikleri ve aşırı zayıf oldukları bildirilmiştir (18).

Besinler, homeostatik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin yanı sıra beyinde haz ve ödülle ilişkili beyin bölgelerini de etkiler (13-15).

Günümüzde, açlık olmasa bile yemek yeme sıklıkla gerçekleşir. Bu "homeostatik olmayan" veya "hedonik" yeme; metabolik geri bildirimle düzenlenmeyen ve bilişsel, ödülle ilişkili ve duygusal faktörlerle gıda alımını ifade eder (19). Hedonik diyet, özellikle yağlı ve şekerli yiyecekler tarafından uyarılan limbik sistemdeki dopamin salınımıyla yakından ilişkili olan, yiyeceklerin güçlü pekiştirici ve motive edici özelliklerinin bir sonucudur (15). Günümüzde lezzetli bir diyetin kolay erişilebilir olması ve haz veren besinlerin tüketimi, hedonik mekanizmaların homeostatik yollara baskın gelerek besin tüketimini artırması ile sonuçlanır ve bu durum obezite için önemli bir risk faktörüdür (14). Düşük hedonik ton ise; depresif bozukluk, madde kullanım bozukluğu ve DEHB dâhil olmak üzere çeşitli psikopatolojilerle ilişkilendirilmiştir (20). DEHB'de dopaminerjik sistemin bozulmasının dürtü-denetim bozuklukları, dikkatsizlik ve ödül duyarlılığını içerdiği, bunun doğal ödül olarak görülen lezzetli, şekerli yiyecekleri tüketme ve hatta yeme bağımlılığı riskini artırabileceği öne sürülmüştür (7).

Asprosin; homeostatik sistemin düzenlenmesinde yer alan, etkilerini AgRP üzerinden gösteren ve obezitede serum seviyeleri artan bir iştah uyarıcıdır (17). DEHB'ye düzensiz yeme davranışları, artmış vücut kütle indeksi (VKİ) ve obezitenin sıkça eşlik ettiği göz önüne alındığında bu bozukluğa sahip kişilerde serum AgRP ve asprosin regülasyonunda bozulmaların olması şaşırtıcı olmayacaktır. Erişkin DEHB'de düzensiz yeme davranışları, metabolik sorunlar ve obezite ile ilgili yapılan literatür taramasında, AgRP düzeylerine bakılan ve yakın tarihte yayımlanan çalışmamız dışında AgRP ve asprosin düzeylerinin çalışılmadığı görüldü (1). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu şiddeti, AgRP ve asprosin düzeyleri ve yeme davranışları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; DEHB'de hedonik/homeostatik mekanizmalar hakkındaki bilimize katkı sağlayabilir.

DEHB'li erişkinlerde düzensiz yeme davranışları ve metabolik parametreler, AgRP ve asprosin regülasyonunda bozulmalar olacağı ve DEHB'de besin alımının enerji ihtiyacından ziyade duyu ve strese duyarlı yollar ile ilişkili olacağını varsaydık. Çalışmamızda DEHB'li erişkin ve kontrollerin klinik özellikleri, serum açlık AgRP ve asprosin düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerinin farklılık gösterip göstermediğini incelemeyi ve DEHB'de AgRP ve asprosin düzeylerinin, yeme davranışı, klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Araştırma Örnekleme

Yazındaki benzer çalışmaları dikkate alarak G* power istatistik programı ile yaptığımız örneklem hesaplamasına göre 10 birimlik bir farkın anlamlı olabilmesi için %90 güç ve %95 güven düzeyinde (etki büyüklüğü=0,70) her grupta 45'er olmak üzere 90 katılımcının dâhil edilmesi gerektiği hesaplandı (21). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı olan 45 yetişkinden oluşan hasta grubu; Nisan 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine ayakta başvuran hastalardan oluştu. Kontrol grubu psikiyatrik bozukluğu olmayan, polikliniğimize konsültasyon veya durum bildirir rapor için başvuruda bulunan bireylerden oluşturuldu.

Prosedür

Çalışmamız 90 katılımcının kesitsel klinik özelliklerine, rutin biyokimyasal parametrelerine, serum açlık AgRP ve asprosin analizlerine odaklanmıştır. Araştırma protokolü Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 18.04.2022 tarih ve 2022/05-46 sayılı karar ile onaylanmış, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. İlk görüşmeden önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Araştırmanın örneklemini DEHB tanı ölçütlerini karşılayan ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 45 erişkin hasta ve hasta ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik özellikleri benzer olan 45 kontrol oluşturmaktadır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı-5 (DSM-5)- için Klinik Görüşme (SCID-5/CV) ve Yetişkinlerde DEHB için Tanısal Görüşme Ölçeği (DIVA) 2,0 tanısal görüşme testi kullanılarak konuldu. Psikiyatrik görüşme ve SCID-5/CV ile tüm katılımcılarda ek psikopatolojiler dışlandı. Katılımcılar iki farklı psikiyatrist tarafından farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeği (ASRS) ve Hollanda Yeme Davranışı Anketi (DEBQ) tüm katılımcılar tarafından dolduruldu. Katılımcıların klinik ve sosyodemografik verileri kaydedildi. Tüm katılımcılardan açlık kan örnekleri 08:00-10:00 saatleri arasında alındı. Tüm katılımcıların kilo, boy, bel çevreleri ve tansiyonları ölçüldü.

DSM-5'e göre DEHB tanısı almış olmak, DEHB için herhangi bir tedavi almamış olmak ve DEHB dışında ek bir psikopatolojiye sahip olmamak hasta grubu için dâhil edilme ölçütleri olarak belirlendi. Ayrıca 18-65 yaşları arasında olmak, testleri tamamlamasına engel olacak fiziksel ve/veya zihinsel bir engeli bulunmamak, akut/kronik bir fiziksel hastalığı bulunmamak ve araştırmaya katılmak için yazılı onay vermiş olmak da dâhil edilme ölçütleri arasında yer aldı. Kontrol grubu için dâhil edilme ölçütleri; 18-65 yaş arasında olmak, psikopatolojiye sahip olmamak, akut/kronik tıbbi hastalığı olmamak, testleri tamamlamaya engel fiziksel ve/veya zihinsel bir engeli olmamak ve yazılı onam vermek olarak belirlendi. Çalışmaya alınan veya çalışmaya katılmak istemeyen hastaların tedavilerinde bir değişiklik yapılmadı.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik-Klinik Veri Formu: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim, medeni hal, çalışma durumu, alkol-sigara kullanımı, boy, kilo, VKİ gibi özelliklerini kaydetmek için araştırmacılar tarafından geliştirilmiş bir formdur.

SCID-5/CV: DSM için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID), dünya çapında klinik araştırmalarda en çok kullanılan teşhis araçlarından biridir. En son sürümü SCID-5'tir. SCID-5-CV; DSM-5'in tanımları ve kriterlerine göre majör psikiyatrik bozukluklarının değerlendirilmesi için kapsamlı, standartlaştırılmış bir araçtır. Bu yapılandırılmış klinik görüşme, ayrıntılı tanı kriterleri içeren 32 tanı kategorisi ve araştırma soruları içeren 17 tanı kategorisi içerir (22). SCID-5/CV'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (23).

DIVA 2.0: DSM-IV tanı ölçütlerine göre yetişkinler için geliştirilen tanısal görüşme formudur. DIVA; A1- dikkat eksikliği kriterleri, A2- hiperaktivite ve dürtüsellik kriterleri, semptomların başlangıcı ve semptomlardan kaynaklanan işlev bozukluğunu içeren çocukluk dönemi ve yetişkinlik için ayrı uygulanan üç bölümden oluşur (24).

ASRS: Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir (25). Ölçeğin 'dikkat eksikliği' ve 'hiperaktivite/dürtüsellik' olmak üzere iki alt boyutu vardır ve her bir alt ölçek dokuz sorudan oluşmaktadır. Sorular, her bir semptomun son altı ayda ne sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeyi amaçlar. Ölçekteki maddeler 0-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 2009 yılında Doğan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (26). Yapılan güvenilirlik analizinde ölçeğin iç tutarlılığının yüksek olduğu görülmüştür (Cronbach alfa=0,88). Cronbach alfa değeri hiperaktivite/dürtüsellik için 0,78 ve dikkat eksikliği için 0,82 olarak bildirilmiştir. Test-tekrar test tutarlılığı yüksektir (toplam puanlar için $r=0,85$; alt ölçekler için $r=0,73-0,89$).

DEBQ: Van Strein ve arkadaşları tarafından 1986 yılında geliştirilmiştir (27). Anket 33 maddeden oluşmaktadır; duygusal yeme, dışsal yeme ve kısıtlı yeme davranışlarını değerlendiren üç alt ölçekten oluşmaktadır.

Maddeler 1-5 arasında puanlanmaktadır. Testin puanlanmasında herhangi bir kesme noktası yoktur. Kendi içinde değerlendirilen üç alt ölçek puanı ve bir toplam puan bulunmaktadır. Toplam puanın yüksek olması yeme davranışlarında bozulmaya işaret etmektedir. DEBQ'nun orijinal çalışmasında elde edilen Cronbach alfa iç tutarlılık katsayıları, duygusal yeme davranışı alt ölçeği için 0,95; dışsal yeme davranışı alt ölçeği için 0,81 ve kısıtlı yeme davranışı alt ölçeği için 0,95'tir (27). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2009 yılında Bozan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Alt ölçekler için Cronbach alfa değerleri 0,90 (dışsal yeme) ile 0,97 (duygusal yeme) arasında değişmektedir. Tüm ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,94 olarak bildirilmiştir (28).

Biyokimyasal Analiz

Kontroller ve DEHB hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübitel bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak rutin biyokimyasal parametreler; Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Gama Glutamil Transferaz (GGT) aktiviteleri, glukoz, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ve AgRP ile Asprosin ölçümleri için biyokimya tüpüne kan alındı. Rutin biyokimya parametreleri için numuneler 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek ALT, AST, GGT aktiviteleri, glukoz, kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, CA, USA) klinik kimya analizöründe spektrofotometrik yöntem ile belirlendi. HbA1c düzeyleri, EDTA'lı memogram tüplerine alınan tam kan örneklerinde Trinity Biotech marka Premier Hb9210 HbA1c (Trinity Biotech Plc, Jamestown, USA) cihazında yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçüldü. AgRP ve asprosin düzeyleri için sarı kapaklı biyokimya tüplerine kan alındıktan ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri alikotlanarak -80° derecede dondurularak analiz edilmeye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözümleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Serum örneklerinde AgRP düzeyleri ticari olarak satın alınan SunRed marka (USA) ELİSA kitleri ile asprosin düzeyleri ise BT Lab marka (China) Elisa kitleri kullanılarak üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELISA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı sırasıyla 5-1500ng/L ve 0,5-100ng/mL idi.

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk - W testi, Kolmogorov-Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda bağımsız örneklerde t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasındaki etki büyüklükleri için Cohen's d istatistiği kullanılarak hesaplama yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer >5 ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer 3-5 arasında ise ki-kare Yates testi ve beklenen değer <3 ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer >5 olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer <5 olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu, sağlanıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Bağımlı değişken üzerine kofaktörlerin etkilerini incelemek için çoklu karşılaştırmalarda ANCOVA kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC (receiver operating characteristic curve) analizi yapıldı. Ölçeklerin arasındaki ilişkileri belirlemek için oluşturulan modelde yer alan dolaylı

etkilerin anlamlılık düzeyi yapısal eşitlik modellemesi bootstrap yöntemi ile test edildi. Modele ilişkin yol katsayıları (β) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine sahip 45 DEHB hastası ve 45 kontrol dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen 45 hastanın 33'üne (%73,3) bileşik görünüm, 12'sine (%26,7) dikkatsiz görünüm tanısı kondu.

Ailede ruhsal bozukluk öyküsü hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,005$). Alkol kullanımı ile hasta ve kontrol grupları arasında ilişki saptandı ($p=0,014$). Alkol kullanan dokuz katılımcının sekizinde (%88,9) DEHB vardı. Hasta ve kontrol grubu ile gündüz-gece döngüsünün tersine dönmesi, geceleri kendini daha enerjik ve sabahları daha üretken hissetmesi arasında ilişki bulundu ($p<0,001$). Metabolik sendrom teşhisi konan beş katılımcının tamamı DEHB olan katılımcıydı. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik-klinik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hollanda Yeme Davranışı Anketi puanları (kısıtlayıcı yeme, duygusal yeme, dışsal yeme ve DEBQ toplam puanı) hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0,001$). AgRP ($p=0,015$) ve asprosin düzeylerinin ($p<0,001$) hastalarda kontrollere göre düşük olduğu gözlemlendi. AgRP ve asprosinin etki büyüklükleri sırasıyla 0,526 ve 0,839 idi. Hasta ve kontrol grubunun ASRS ve DEBQ Ölçek puanları, klinik özellikleri, AgRP ve asprosin düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

AgRP ($p=0,022$) ve Asprosin ($p=0,05$) düzeyleri bel çevresi yüksek olan hastalarda normal bel çevresine sahip olan hastalardan düşük bulundu. Hasta grupta AgRP ($p=0,153$) ve asprosin ($p=0,700$) düzeyleri ile cinsiyetler arasında fark yoktu. AgRP ve asprosin arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$). AgRP ($p=0,040$) ve asprosin ($p=0,035$) düzeyleri ile VKİ arasında orta düzeyde negative korelasyon tespit edildi. Hastaların ASRS/hiperaktivite-dürtüsellik puanları ile DEBQ/duygusal yeme ($p=0,041$) ve DEBQ/dışsal yeme ($p=0,014$) puanları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. DEHB'nin toplam klinik şiddeti (ASRS/T) ile DEBQ/duygusal yeme ($p<0,001$), DEBQ/dışsal yeme ($p<0,001$) ve DEBQ/toplam yeme puanları ($p=0,001$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi.

AgRP kovaryant olduğunda asprosin ile AgRP arasında bir ilişki olduğu, AgRP'nin karıştırıcı bir faktör olduğu ve asprosinin gruplar arasında anlamlı olduğu saptandı. Asprosin kovaryant olduğunda asprosin ile AgRP arasında ilişki olduğu, asprosinin karıştırıcı faktör olduğu ve AgRP'nin gruplar arasında anlamlı olmadığı görüldü. AgRP ve asprosin için ANCOVA analizi Tablo 3'te gösterilmiştir.

AgRP ve asprosinin DEHB'yi ayırt etmedeki rolünü ortaya çıkarmak için ROC analizi yapıldı. Analiz sonuçları, AgRP (Eğri Altında Kalan Alan (EAA) \pm Standart Hata (SH); %95 Güven Aralığı (GA); $0,643\pm 0,059$; $0,527-0,759$) ve asprosinin (EAA \pm SH; %95 GA; $0,733\pm 0,054$; $0,628-0,838$) DEHB'yi tanımlamak için kullanılabilirliğini ve düşük AgRP ve asprosin düzeylerinin DEHB'yi tanımlama olasılığını artırdığını gösterdi. AgRP ve asprosinin bakıldığında asprosinin DEHB'yi AgRP'ye göre daha yüksek oranda tanımladığı tespit edildi (Tablo 4 ve Şekil 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta grubu n-(%)	Kontrol grubu n-(%)	Ki Kare	Ortalama \pm SS	p
Yaş	Hasta grubu				28,71 \pm 7,44	0,30
	Kontrol grubu				27,20 \pm 6,22	
Cinsiyet	Kadın	19-(42,2)	22-(48,9)	0,179		0,67
	Erkek	26-(57,8)	23-(51,1)			
Medeni hal	Evlü	9-(20)	10-(22,7)	0,067		0,79
	Bekar	36-(80)	35-(77,8)			
İş	Öğrenci	28-(62,2)	30-(66,7)			
	Çalışıyor	14-(31,1)	15-(33,3)			
	Çalışmıyor	3-(6,7)	0-(0)			
Sigara kullanımı	Evet	16-(5,6)	10-(22,2)	1,947		0,16
	Hayır	29-(64,4)	35-(77,8)			
Alkol kullanımı	Evet	8-(17,8)	1-(2,2)	6,049		0,014
	Hayır	37-(82,2)	44-(97,8)			
Ailede ruhsal hastalık varlığı	Evet	19-(42,2)	7-(5,6)	7,788		0,005
	Hayır	26-(57,8)	38-(64,4)			
Gece gündüz döngüsünü tersine dönmüş biçimde yaşama	Hiçbir zaman	4-(8,9)	20-(44,4)	33,593		<0,001
	Nadiren	9-(20,0)	18-(40,0)			
	Bazen	7-(15,6)	5-(11,1)			
	Çoğunlukla	25-(55,6)	2-(4,4)			
Sabahları daha üretken hissetme	Hiçbir zaman	14-(31,1)	3-(6,7)	35,711		<0,001
	Nadiren	24-(53,3)	7-(15,6)			
	Bazen	4-(8,9)	5-(11,1)			
	Çoğunlukla	3-(6,7)	30-(66,7)			
Geceleri kendini daha enerjik hissetme	Hiçbir zaman	1-(2,2)	15-(33,3)	41,461		<0,001
	Nadiren	8-(17,8)	17-(37,8)			
	Bazen	6-(13,3)	11-(24,4)			
	Çoğunlukla	30-(66,7)	2-(4,4)			

$p<0,05$: İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık düzeyi; n: katılımcı sayısı; Ortalama \pm SS: Ortalama \pm standart sapma.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının ASRS ölçek puanları, DEBQ ölçek puanları, klinik özellikleri, AgRP, asprosin düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta grubu n=45	Kontrol grubu n=45	t, Z	p	Etki Büyüklüğü
	Ortalama±SS	Ortalama±SS			
ASRS toplam puanı	43,64±6,54	14,84±2,54	-27,522	<0,001	5,802
ASRS dikkat puanı	24,38±3,63	7,09±1,44	-29,716	<0,001	6,265
ASRS hiperaktivite/impulsivite puanı	19,27±6,24	7,69±1,82	-11,950	<0,001	2,519
DEBQ kısıtlayıcı yeme puanı	25,60±6,83	18,96±3,12	-5,936	<0,001	1,251
DEBQ duygusal yeme puanı	40,84±9,11	25,56±3,87	-10,364	<0,001	2,185
DEBQ dışsal yeme puanı	26,16±5,00	19,76±3,66	-6,931	<0,001	1,461
DEBQ toplam puanı	92,56±16,87	64,31±7,35	-7,315	<0,001	0,601
Boy	172,04±10,36	171,09±8,79	-0,178	0,859	0,000
Kilo (kg)	75,26±14,17	69,44±12,74	-1,805	0,071	0,037
VKİ	25,37±4,10	23,59±3,12	-2,223	0,026	0,056
Bel çevresi (cm)	83,07±11,19	77,09±10,14	-2,556	0,011	0,073
Glukoz	85,71±13,12	83,67±5,79	-0,956	0,343	0,202
HbA1c	5,18±0,31	4,98±0,36	-2,475	0,013	0,069
HDL	50,49±10,83	47,62±9,26	-1,131	0,258	0,014
Trigliserit	134,24±122,66	96,73±44,48	-1,929	0,059	0,407
Kolesterol	189,87±38,87	156,24±25,32	-4,862	<0,001	1,025
LDL	125,80±25,81	98,98±21,81	-4,755	<0,001	0,254
ALT	23,31±18,25	18,71±17,86	-1,209	0,230	0,255
AST	23,29±7,97	19,73±6,52	-2,316	0,023	0,488
GGT	27,13±17,91	19,73±11,26	-2,346	0,022	0,495
AgRP	574,54±431,25	781,92±353,80	2,494	0,015	0,526
Asprosin	18,97±17,49	34,04±18,44	3,978	<0,001	0,839

p<0,05: İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık düzeyi; Etki Büyüklüğü=Cohen's d (0,2-küçük, 0,5-orta ve 0,8-büyük etki büyüklüğü).

AgRP: Agouti ile ilişkili peptid; ALT: Alanin aminotransferaz; ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeği; AST: Aspartat aminotransferaz; DEBQ: Hollanda Yeme Davranışı Anketi; GGT: Gama glutamil transferaz; HbA1c: glikozillenmiş hemogloblin; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; n: katılımcı sayısı; Ortalama±SS: Ortalama ± standart sapma; t: Bağımsız örnekler t-testi; VKİ: Vücut kütle endeksi; Z: Mann-Whitney U testi.

Tablo 3. AgRP ve asprosin için ANCOVA

Gruplar Arası Etkilerin Testi				
Bağımlı Değişken: Asprosin				
Model	Kareler Toplamı	Kare Ortalaması	F	p
Düzeltilmiş Model	14388,665 ^a	7194,332	32,720	0,000
Sabit	1751,986	1751,986	7,968	0,006
AgRP	9280,010	9280,010	42,206	0,000
Grup	1964,687	1964,687	8,935	0,004
Hata	19129,258	219,877		
Toplam	96760,179			
Düzeltilmiş Toplam	33517,922			
Bağımlı Değişken: AgRP				
Model	Kareler Toplamı	Kare Ortalaması	F	p
Düzeltilmiş Model	5439733,941 ^b	2719866,971	25,669	0,000
Sabit	3332760,813	3332760,813	31,453	0,000
Asprosin	447210,327	4472106,327	42,206	0,000
Grup	6402,729	6402,729	0,060	0,806
Hata	9218532,856	105960,148		
Toplam	56057507,386			
Düzeltilmiş Toplam	14658266,797			

^aR kare=0,429 (Düzeltilmiş R Kare=0,416).

^bR kare=0,371(Düzeltilmiş R Kare =0,357).

p<0,05: İstatistiksel anlamlılık düzeyi; AgRP: Agouti ile ilişkili peptid

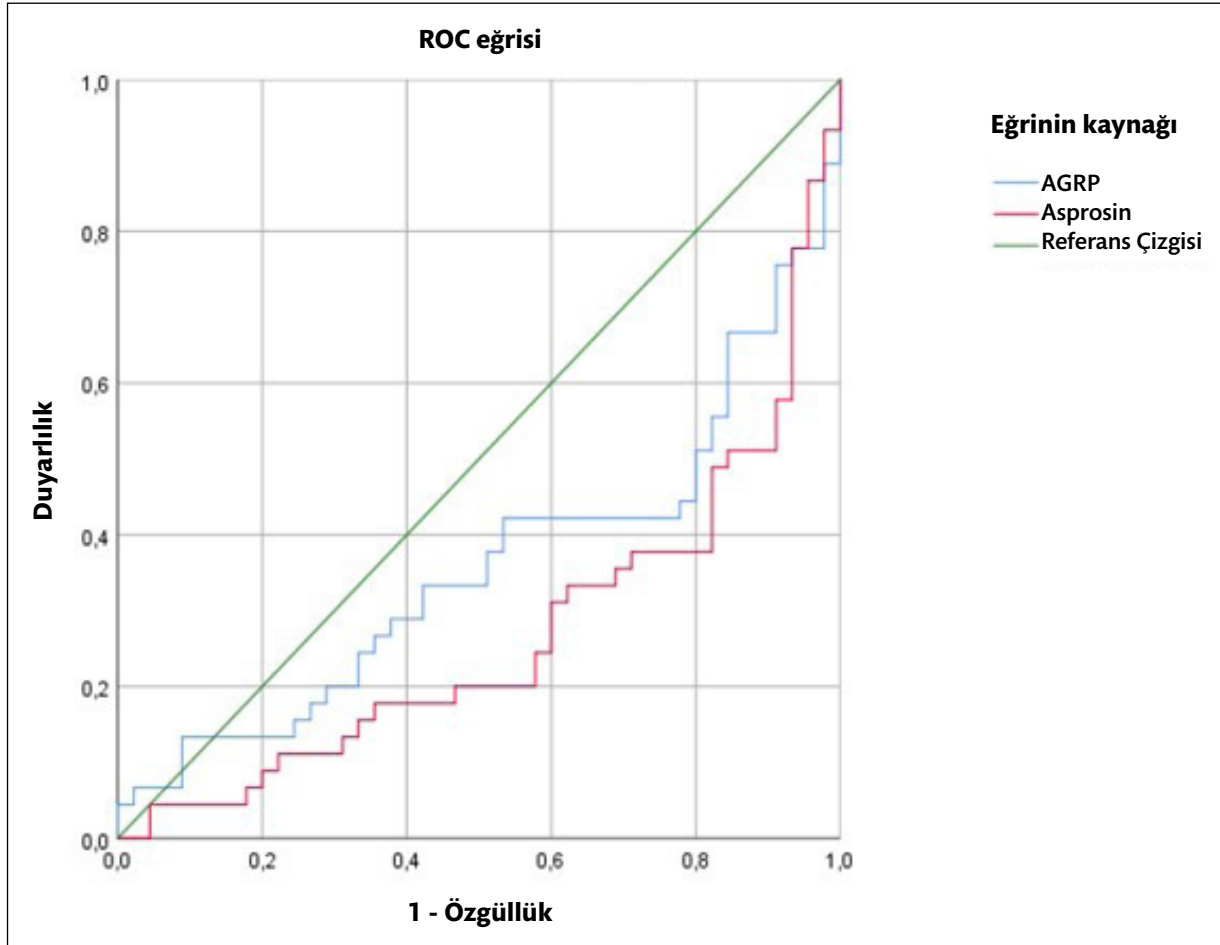
Tablo 4. AgRP ve asprosin için ROC eğrisi analizi sonucu

Test Değişkenleri	Eğri Altında Kalan Alan	Standart Hata ^a	p ^b	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AgRP	0,643	0,059	0,019	0,527	0,759
Asprosin	0,733	0,054	0,000	0,628	0,838

^aNonparametrik varsayım altında

^bFarksızlık hipotezi: doğru alan=0.5

p<0,05: İstatistiksel anlamlılık düzeyi; AgRP: Agouti ile ilişkili peptid.

**Şekil 1.** AgRP ve asprosin için ROC eğri analizi (AgRP: Agouti ile ilişkili peptid).**Tablo 5.** Asprosinin ASRS toplam puanı ile AgRP arasındaki aracı etkisi

Model	Etki	Tahmini Değer	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		β	z	p
				Alt Sınır	Üst Sınır			
Aracı Etki	ASRS Toplam Puan → Asprosin → AgRP	-5,804	1,763	-9,260	-2,348	-0,2188	-3,292	<0,001
Bileşenler	ASRS Toplam Puan → Asprosin	-0,473	0,124	-0,716	-0,230	-0,3728	-3,812	<0,001
	Asprosin → AgRP	12,272	1,880	8,587	15,957	0,5868	6,527	<0,001
Doğrudan Etki	ASRS Toplam Puan → AgRP	-1,565	2,385	-6,239	3,110	-0,0590	-0,656	0,512
Toplam	ASRS Toplam Puan → AgRP	-7,369	2,701	-12,663	-2,074	-0,2778	-2,728	0,006

Güven aralıkları Standart (Delta Yöntemi) yöntem ile hesaplandı.

Betalar tamamen standardize edilmiş etki büyüklükleridir.

p<0,05: İstatistiksel anlamlılık düzeyi; AgRP: Agouti ile ilişkili peptid; ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeği.

Asprosinin tüm katılımcıların ASRS toplam puanı ile AgRP arasında aracı etkisi olduğu bulundu ($\beta=-0,218$; $Z=-3,292$; $p<0,001$). Asprosinin aracı etkisi Tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Erişkin DEHB'de düzensiz yeme davranışları olduğu, VKİ ve bel çevresi ölçümünün daha yüksek olduğu ve lipid profilinin bozulduğu saptandığı çalışmamızda serum açlık AgRP ve asprosin düzeylerinin hastalarda daha düşük olduğu tespit edildi. Bel çevresi yüksek olan hastaların, bel çevresi normal olan hastalara kıyasla AgRP ve asprosin düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik şiddeti ve klinik şiddeti ile düzensiz yeme davranışları (duygusal yeme ve dışsal yeme) arasında anlamlı ilişki saptandı.

Düzensiz yeme davranışları (aşırı yemek yeme, aşırı yedikten sonra kendini suçlu hissetme, öğünleri planlayamama, öğün atlama) yeme bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamayan problemlili yeme davranışlarıdır ve yeme bozuklukları için risk faktörü olarak görülmektedir (1,29). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile düzensiz yeme davranışları arasında ilişki olduğu, DEHB'nin hem dürtüsel hem de dikkatsiz bileşenlerinin düzensiz yeme davranışlarını pekiştirebileceği, dikkatsizliğin ve yetersiz planlamanın düzensiz yeme alışkanlıklarına ve diyet uygulamalarına bağlı kalmada zorluklara neden olabileceği bildirilmektedir (1,9,29). Çalışmada hastaların yeme davranışlarının bozuk olduğu, kısıtlayıcı yeme, dışsal yeme ve duygusal yeme puanlarının kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca hastalarda hiperaktivite/dürtüsellik şiddeti ile duygusal yeme ve dışsal yeme puanları arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki gözlemlendi. Dürtüsellik, DEHB'nin ana belirtilerinden biridir ve dürtüsellik düzensiz yeme davranışlarını pekiştirebileceği ve obeziteyi artırabileceği bildirilmiştir (1,4,9,30).

Erişkinlerde DEHB ile obezite arasında çift yönlü bir ilişki olduğu, obez bireylerde DEHB prevalansının daha yüksek olduğu ve erişkinlikte obezitenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4,7-9). DEHB'li erişkinlerde obezitenin DEHB olmayanlara göre %70, çocuklarda ise %40 oranında arttığı gösterilmiştir (7,8). Çalışmamızda hastaların kontrollere göre VKİ, bel çevresi, HbA1c, total kolesterol ve LDL düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bulgularımız doğrultusunda literatürde DEHB ile fazla kilo arasında anlamlı bir ilişki olduğu, hastalarda VKİ, HbA1c ve LDL düzeylerinin daha yüksek, trigliserit ve HDL düzeylerinin benzer olduğu bildirilmiştir (1,4,8). Ayrıca literatürde yüksek kan lipid düzeylerinin obez çocuklarda artmış DEHB riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (4,5).

Serum asprosin düzeylerinin obez yetişkinlerde, çocuklarda ve farelerde patolojik olarak yükseldiği gözlenmiştir ve obez farelerde asprosinin özgü bir antikor kullanıldığında vücut ağırlığında ve gıda alımında azalmalar olduğu bildirilmiştir (18,31). Çalışmamızda hastaların VKİ ve bel çevreleri kontrollerden yüksek olmasına rağmen serum AgRP ve asprosin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Hastaların AgRP ve asprosin düzeyleri VKİ ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca hasta grupta; bel çevresi yüksek olanların AgRP ve asprosin düzeyleri, bel çevresi normal olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durum DEHB'de bozulmuş enerji homeostazının bir göstergesi ve/veya yapısal bir nedeni olabilir. Literatürle uyumlu olarak, AgRP ve asprosinin birbiriyle ilişkili ve karıştırıcı faktörler olduğu ancak gruplar arasında anlamlılığın asprosin kaynaklı olduğu gözlemlendi (31).

Literatürü incelediğimizde, AgRP ve asprosinin iştahı uyarıcı etkilerini destekleyen çalışmaların yanı sıra; obez çocuklarda düşük asprosin seviyelerinin tespit edildiği, ilginç bir şekilde anoreksiya hastalarında asprosin seviyelerinin arttığını bildiren çalışmaların olduğu görüldü (31-34). Manik dönemdeki hastaların ötimik dönemdekilere ve kontrol grubuna göre AgRP düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bunun

manik dönemlerdeki bozulmuş enerji homeostazının bir göstergesi olduğu, ayrıca AgRP'nin bir durum belirteci olabileceği öne sürülmüştür (35). Başka bir çalışmada, iki uçlu bozukluk tanılı, remisyon dönemindeki hastaların kontrollere göre daha yüksek serum AgRP seviyelerine sahip olduğu, ancak hastalarda artan AgRP seviyeleri ile VKİ arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (34).

DEHB'de iştah hormonları ile yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar mevcuttu (36-38). DEHB'si olan 50 ergecin dâhil edildiği çalışmada hastaların kontrollere göre daha yüksek insülin ve leptin seviyelerine sahip olduğu, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür (37). DEHB'li 44 hasta ile yapılan çalışmada hastalarda kontrollere kıyasla serum adiponektin düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (38). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş 30 hasta ile yapılan çalışmada leptin ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken Nöropeptid Y düzeyleri DEHB'li grupta düşük bulunmuştur (36). Literatür taramamızda yetişkin DEHB'de AgRP düzeylerine bakılan çalışmamız dışında AgRP ve asprosin düzeylerini inceleyen çalışmaya rastlamadık (1). DEHB'li erişkinlerde bozulmuş yeme tutumları ile gece yeme sendromu ve AgRP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda tedavi almayan hastaların AgRP düzeylerinin düşük olmasına rağmen kontrollerle anlamlı bir fark göstermediği, yeme davranışlarındaki bozulma ile AgRP arasında ilişki olmadığı ve yeme davranışlarındaki bozulma üzerine dürtüsellik şiddetinin etkili olduğunu göstermiştik (1). Mevcut çalışmamızda hastaların düzensiz yeme davranışları ile AgRP ve asprosin düzeyleri arasında ilişki olmadığı, DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik şiddeti ile duygusal yeme arasında anlamlı ve olumlu bir ilişki olduğu bulundu. Bu sonuçlar DEHB'deki beslenme davranışının hedonik sistemle ilişkisine işaret etmektedir. DEHB'de dopaminerjik sistemin bozulmasının doğal ödül olarak görülen lezzetli ve şekerli gıdaların tüketimini artırabileceği bildirilmiştir (7). Sonuçlarımızla uyumlu olarak, literatürde DEHB tanısı alan hastaların düzensiz ve/veya dürtüsel yeme alışkanlıklarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Bunun artmış VKİ ve buna bağlı metabolik bozukluklara yol açabileceğine dair bilgiler de literatürde yer almaktadır (1,6).

Metabolik ihtiyaç yok iken iştahın açılması, yeme isteği ve yemek yemeden zevk alma olarak tanımlanan hedonik beslenme kişilerin besin yönelimlerini ve beslenme davranışlarını etkilemektedir (14). AgRP nöron aktivitesinde geçici veya kronik kayıp oluşturulan fare modellerinde; normal gıda diyetindeki beslenme davranışının AgRP nöronlarına dayandığı, lezzetli bir diyet verildiğinde AgRP nöronlarına ihtiyaç duyulmadığı gözlenmiştir. AgRP nöron ablasyonu yapılan farelerin, normal gıda diyetine tabi tutulduklarında hızlı kilo kaybı yaşadıkları ve bu durumun derin anoreksiya ile sonuçlandığı, AgRP nöronlarının homeostatik devrenin kritik bileşeni olduğu bildirilmiştir. AgRP nöron ablasyonu yapılan farelerin, lezzetli bir diyetle abartılı hiperfaji sergilediği bulunmuş, bu sonuçta AgRP nöronlarının yokluğunda beslenmenin enerji talebiyle daha az motive olduğu ve stres ve ödül yolağındaki değişikliklere daha duyarlı olduğu hipotezini desteklemiştir. AgRP nöron aktivitesi bozulduğunda, duygu ve strese duyarlı nöral yolların aktive olduğu ve gıda alımının, gıda aroması ve dopamin sinyali ile modüle edildiği gösterilmiştir (15).

Sonuçlarımız (düzensiz yeme davranışları, VKİ ve bel çevresinde artış, lipid profilinde bozulma, hastaların bozulmuş yeme davranışları ile AgRP ve Asprosin düzeyleri arasında ilişki olmaması, buna karşılık yeme davranışlarındaki bozulmanın DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik şiddeti ve klinik şiddeti ile ilişkili olması, düşük AgRP ve Asprosin düzeyleri, AgRP ve asprosin düzeyleri ile VKİ ve bel çevresinin negatif korelasyon göstermesi) DEHB'de besin alımının enerji ihtiyacından ziyade duygu ve strese duyarlı nöral devreler ile yakından ilişkili olduğunu, hedonik mekanizmaların homeostatik yolları geçersiz kılarak baskın hale geldiğini desteklemektedir.

Yapılandırılmış klinik görüşme temelli tanısal değerlendirmelerin yapılması, katılımcılar tarafından doldurulan ölçeklerin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılması, katılımcıların iki farklı psikiyatrist tarafından değerlendirilmesi, AgRP ve Asprosin ile birlikte birçok değişkeni göz önünde bulundurarak çalışmanın yapılmış olması, uygun seçilmiş kontrol grubu kullanılması araştırmanın güçlü yönleridir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; kesitsel olması, verilerin bir kısmının kişisel bildirim ölçeklerine dayanması, beslenme özelliklerinin ayrıntılı olarak tartışılmaması, iştah uyarıcı ve inhibitörlerinin tam olarak araştırılmaması olmasıdır. Çalışma sonuçlarının tüm toplumu temsil etmeyebileceği unutulmamalıdır.

Bu çalışma sonucunda erişkin DEHB'de serum AgRP ve asprosin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu, düzensiz yeme davranışları, kilo artışı ve lipit profilinde bozulmalar olduğu ortaya konmuştur. Artan obezite prevalansı göz önüne alındığında, DEHB'nin obezite gelişimindeki rolünün ortaya çıkarılması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi, hem bireylerin fiziksel ve ruhsal sağlığını olumlu yönde etkileyecek hem de toplumsal maliyeti azaltacaktır. Erişkin DEHB'de hedonik beslenmenin düzensiz yeme davranışlarının bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunu kesin olarak bilmemekle beraber; DEHB ve obezite arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için gelecekte yapılacak çalışmalarda homeostatik enerji odaklı ve homeostatik olmayan ödül odaklı beslenmenin bütün olarak ele alınması ve boylamsal çalışmaların yapılması gerektigine inanıyoruz.

Etik Komite Onayı: Araştırma protokolü, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.04.2022 tarih ve 2022/05-46 sayılı kararı ile onaylandı.

Hasta Onamı: Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- NG, SZ; Tasarım- NG, SZ, EL, KK; Denetleme- NG, SZ, EL, KK; Kaynaklar- NG, SZ; Malzemeler- NG, SZ, EL, KK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- NG, SZ, EL, KK; Analiz ve/veya Yorum- NG, SZ, EL, KK; Literatür Taraması- NG, SZ; Yazıyı Yazan- NG, SZ, EL, KK; Eleştirel İnceleme- NG, SZ, EL, KK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Gürbüz N, Ceyhan HA, Öztürk N, Kasalı K. The relationship between eating-attitudes and clinical characteristics, agouti-related peptide, and other biochemical markers in adult-attention deficit hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2023 Feb;27(4):394-409. [Crossref]
- Holtkamp K, Konrad K, Müller B, Heussen N, Herpertz S, Herpertz-Dahlmann B, et al. Overweight and obesity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(5):685-689. [Crossref]
- Jacob L, Haro JM, Koyanagi A. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms and disordered eating in the English general population. *Int J Eat Disord*. 2018;51(8):942-952. [Crossref]
- Landau Z, Pinhas-Hamiel O. Attention deficit/hyperactivity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(8):46. [Crossref]
- Xu Y, Bao L, Liu C. The relationship between blood lipid and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an obese population of Chinese children: an obesity-stratified cross-sectional study. *Int J Gen Med*. 2021;14:10503-10509. [Crossref]
- Ptacek R, Kuzelova H, Stefano GB, Raboch J, Sadkova T, Goetz M, et al. Disruptive patterns of eating behaviors and associated lifestyles in males with ADHD. *Med Sci Monit*. 2014;20:608-613. [Crossref]
- El Archi S, Cortese S, Ballon N, Réveillé C, De Luca A, Barrault S, et al. Negative affectivity and emotion dysregulation as mediators between ADHD and disordered eating: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(11):3292. [Crossref]
- Cortese S, Tessari L. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: update 2016. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(1):4. [Crossref]
- Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):34-43. [Crossref]
- Ptacek R, Stefano GB, Weissberger S, Akotia D, Raboch J, Papezova H, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and disordered eating behaviors: links, risks, and challenges faced. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:571-579. [Crossref]
- Albayrak Ö, Pütter C, Volckmar AL, Cichon S, Hoffmann P, Nöthen MM, et al. Common obesity risk alleles in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162b(4):295-305. [Crossref]
- Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Thakur GA, Fortier ME, Schmitz N, et al. Association between obesity-related gene FTO and ADHD. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E738-E744. [Crossref]
- Lau BK, Cota D, Cristino L, Borgland SL. Endocannabinoid modulation of homeostatic and non-homeostatic feeding circuits. *Neuropharmacology*. 2017;124:38-51. [Crossref]
- Aydoğdu GS, Köksal E. Hedonik Açlık ve Makro Besin Öğeleri ile İlişkisi. *Gazi Sağlık Bilimleri Derg*. 2022;7(1):154-163. [Crossref]
- Denis RG, Joly-Amado A, Webber E, Langlet F, Schaeffer M, Padilla SL, et al. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metab*. 2015;22(4):646-657. [Crossref]
- Önal Z, Adal E. Çocukluk Çağında Obezite. *Okmeydanı Tıp Derg*. 2014;30(1):39-44. [Crossref]
- Montégut L, Lopez-Otin C, Magnan C, Kroemer G. Old paradoxes and new opportunities for appetite control in obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):264-294. [Crossref]
- Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:64. [Crossref]
- Lee PC, Dixon JB. Food for thought: reward mechanisms and hedonic overeating in obesity. *Curr Obes Rep*. 2017;6(4):353-361. [Crossref]
- Sternat T, Katzman MA. Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2149-2164. [Crossref]
- Gozel N, Kilinc F. Investigation of plasma asprosin and saliva levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients treated with metformin. *Endokrynol Pol*. 2021;72(1):37-43. [Crossref]
- Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Ushirohira JM, Baes CVW, et al. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(12):754-760. [Crossref]
- Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Zülkif Topak O, Çetin Ş, et al. DSM-5 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin klinisyen versiyonunun Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30(1):51-56. [Crossref]
- Kooij JJS, Francken M, editors. *Diagnostic Interview for ADHD in adults (DIVA)*; 2010.
- Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005;35(2):245-256. [Crossref]
- Doğan S, Öncü B, Saraçoğlu Varol G, Küçüköncü S. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS-v1. 1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2009;10(2):77-87. <http://search/yayin/detay/92846>.
- van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5(2):295-315. [Crossref]
- Bozan N. Hollanda Yeme Davranışı (DEBQ) Anketinin Türk Üniversite Öğrencilerinde Geçerlik ve Güvenilirliğinin Sınanması [Yüksek Lisans]. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2009.
- Taracçoğlu MC, Aksoy UM. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yeme Bozuklukları Birlikteliği. In: Semerci B, Aksoy UM, editors. *Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu - Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 1. Baskı ed. Ankara: Miki Matbaacılık 2018. p. 217-230.
- Luderer M, Ramos Quiroga JA, Faraone SV, Zhang James Y, Reif A. Alcohol use disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:648-660. [Crossref]
- Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017;23(12):1444-1453. [Crossref]

32. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naive anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2021;26(1):313-321. [\[Crossref\]](#)
33. Corica D, Aversa T, Currò M, Tropeano A, Pepe G, Alibrandi A, et al. Asprosin serum levels and glucose homeostasis in children with obesity. *Cytokine.* 2021;142:155477. [\[Crossref\]](#)
34. Özkorumak Karagüzel E, Kural BV, Tiryaki A, Keleş Altun İ, Özer SY, Civil Arslan F. Blood levels of agouti-related peptide (AgRP), obestatin, corticosteroid-binding globulin (CBG), and cortisol in patients with bipolar disorder (BD): a case-control study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019;29(1):14-20. [\[Crossref\]](#)
35. Parlak N, Görgülü Y, Köse Çınar R, Sönmez MB, Parlak E. Serum agouti-related protein (AgRP) levels in bipolar disorder: Could AgRP be a state marker for mania? *Psychiatry Res.* 2018;260:36-40. [\[Crossref\]](#)
36. Demirci E, Lushi Şan Z, Irmak A, Özmen S, Kılıç E. DEHB'li çocuklarda NPY, leptin ve grelin düzeyleri: Metilfenidat tedavisinin etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2018;19(5):485-492. <http://search/yayin/detay/286263>.
37. Hsu JW, Huang KL, Ba YM, Tsai SJ, Chen MH. Role of appetite hormone dysregulation in symptomology and executive function in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(2):91-96. [\[Crossref\]](#)
38. Mavroconstanti T, Halmøy A, Haavik J. Decreased serum levels of adiponectin in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2014;216(1):123-130. [\[Crossref\]](#)