

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA FGF-21 DÜZEYLERİNİN BÜYÜME İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mahir TAN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR

ELAZIĞ 2022

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR _____Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, hastalara yaklaşımı ve hekimliği ile örnek aldığım başta değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖKDEMİR' e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ nezdinde eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı beraber geçirdiğimiz, güzel dostluklar kurduğumuz asistan arkadaşlarıma, tüm pediatri hemşireleri ve çalışanlarına,

Desteklerini esirgemeyen anneme, babama, tez süresince bana çok önemli desteği olan Cem ASLAN' a ve her daim yanımda olan varlığı ile huzur bulduğum canım eşim Sumeyra TAN' a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Fibroblast büyüme faktör-21 (FGF-21) malabsorbsiyon veya uzun dönem açlıkta büyüme hormonu direnci yaparak büyümeyi etkiler. Çölyak hastalığı (ÇH) malabsorbsiyon yaparak boy kısalığına neden olmaktadır. Bu çalışma ile FGF-21 düzeylerini ölçüp boy, vücut ağırlığı, İnsüline benzer büyüme faktör-1 (IGF-1), bazal büyüme hormonu (BH) düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastahanesinde yeni tanı alan toplam 30 çölyak hastası dâhil edildi. Diyet programından önce boy, kilo ölçümleri ve sistemik muayeneleri yapıp kayıt edildi. Kronik hastalığı ve çölyak diyet uyumsuzluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan diyet öncesinde ve sonrasında FGF-21, BH, IGF-1 düzeyleri için 2 cc kan örneği alınıp 3500 devirde santrifüj edilip -80°C de saklanıp ELİSA yöntemi ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalıştırıldı.

Çalışmaya dâhil edilen 30 hastanın 16'sı (%53,3) kız 14'ü (%46,7) erkek, yaş ortalaması $9,3 \pm 3,8$ (min=2-maks=16) saptandı. Çölyak diyeti sonrası FGF-21 değeri ($p < 0,001$), BH değeri ($p = 0,022$) anlamlı şekilde düşerken, boy değeri ($p = 0,02$) ve BMI SDS ($p = 0,041$) değeri anlamlı artış tespit edildi. Boy SDS değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. FGF-21 düzeyindeki değişim ile IGF-1 ($p < 0,001$, $r = -0,673$) değişim arasında negatif ve trigliserit ($p = 0,38$, $r = 0,381$) düzeylerinde değişim arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi. FGF-21 düzeyi ile BMI, BMI SDS değeri, insülin, kolesterol ve BH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çölyak hastalarında FGF-21 ve bazal BH düzeylerinin yüksek oluşu, çölyak diyeti sonrası FGF-21'in düşüşü ile beraber bazal BH değerlerinin azalışı BH direnci lehine değerlendirildi. Her ne kadar FGF-21 düzeyleri ile BH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmasa da FGF-21 düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında güçlü negatif korelasyon FGF-21'in BH direnci etiyopatogenezinde rol almış olabileceğini düşündürüyor. Çölyak hastalığına bağlı gelişen boy kısalığı etiyolojisinde FGF-21'in rol üzerine çalışmalar yok denilecek kadar azdır. Bu konuda daha fazla hasta sayıları ile uzun dönemli ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: FGF-21, çölyak hastalığı, büyüme, malnütrisyon, boy kısalığı

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF FGF-21 LEVELS WITH GROWTH IN CELIAC PATIENTS

Fibroblast growth factor-21 (FGF-21) affects growth by malabsorption or growth hormone resistance in long-term fasting. Celiac disease (CD) causes short stature by malabsorption. In this study, we planned to measure FGF-21 levels and investigate their relationship with height, body weight, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), basal growth hormone (GH) levels.

A total of 30 celiac patients newly diagnosed in Firat University Hospital were included in the study. Before the diet program, height, weight measurements and systemic examinations were made and recorded. Patients with chronic disease and celiac diet incompatibility were excluded from the study. Before and after the diet, 2 cc blood samples were taken from these patients for FGF-21, GH, IGF-1 levels, centrifuged at 3500 rpm, stored at -80°C, and studied in the microbiology laboratory by ELISA method.

Of the 30 patients included in the study, 16 (53.3%) were girls and 14 (46.7%) were boys, mean age was 9.3 ± 3.8 (min=2-max=16). After celiac diet, FGF-21 value ($p < 0.001$) and GH value ($p = 0.022$) decreased significantly, while height value ($p = 0.02$) and BMI SDS ($p = 0.041$) values significantly increased. There was no significant change in height SDS values. There was a negative correlation between the change in FGF-21 level and the change in IGF-1 ($p < 0.001$, $r = -0.673$) and a positive correlation between the change in triglyceride ($p = 0.38$, $r = 0.381$) levels. There was no significant relationship between FGF-21 level and BMI, BMI SDS value, insulin, cholesterol and GH levels.

High FGF-21 and basal GH levels in celiac patients, decrease in FGF-21 after celiac diet and decrease in basal GH values were evaluated in favor of GH resistance. Although there is no significant relationship between FGF-21 levels and GH levels, a strong negative correlation between FGF-21 levels and IGF-1 levels suggests that FGF-21 may have a role in the etiopathogenesis of GH resistance. Studies on the role of FGF-21 in the etiology of short stature due to celiac disease are scarce. Long-term and more detailed studies with larger number of patients are needed on this subject.

Keywords: FGF-21, celiac disease, growth, malnutrition, short stature

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Normal Büyüme	2
1.1.2. Büyümeyi Etkileyen Faktörler	3
1.1.2.1. Genel Durum	3
1.1.2.2. Çevresel Faktörler ve Genetik	3
1.1.2.3. Doğum Ağırlığı ve Doğum Boyu	4
1.1.2.4. Beslenme	4
1.1.2.5. Psikolojik Faktörler	4
1.1.2.6. Kronik Hastalıklar	4
1.1.2.7. Endokrin Nedenler	4
1.1.2.8. Büyüme Hormonu	5
1.1.2.8.1. Büyüme Hormonu Yapısal özellikleri	5
1.1.2.8.2. Büyüme Hormonu Salgılanması	6
1.1.2.8.3. Büyüme Hormonu Direnci	6
1.1.2.9. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon	7
1.1.2.9.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü	7
1.1.2.9.2. Somatostatin	7
1.1.2.9.3. Ghrelin	7
1.1.2.9.4. İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri (IGF)	7
1.1.2.9.5. IGF Reseptör Yapısı ve Sinyal Yolu	8

1.1.2.9.6. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP' ler)'in Yapısı	8
1.2. Büyümenin Değerlendirilmesi	9
1.2.1. Vücut Ağırlığı	9
1.2.2. Boy Uzunluğu	10
1.2.3. Beden Kitle İndeksi (BMI)	10
1.2.4. Büyüme Hızı	10
1.2.5. Standart Sapma Skoru (SDS)	12
1.3. Çölyak Hastalığı	13
1.3.1. Epidemiyoloji	13
1.3.2. Genetik	13
1.3.3. Patogenez	14
1.3.4. Klinik	14
1.3.5. Tanı	15
1.3.6. Tedavi	17
1.4. Fibroblast Growth Faktör-21 (FGF-21)	17
1.4.1. FGF-21 ve FGF Süper Ailesi	17
1.4.2. FGF-21 Genel Özellikleri	18
1.4.3. FGF-21'in Sinyalizasyonu	18
1.4.4. FGF-21'in Açlık Durumunda Etkileri	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. Çalışma Grubu	21
2.2. Antropometrik Değerlendirme	22
2.3. Güç Analizi: Yapılan Güç Analizinde Evreni Belli Olmayan Örneklem Hesabı Kullanılarak	22
2.4. İstatistiksel Analiz	22
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKÇA	37
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 :	Büyüme hormonu salınımını uyaran ve baskılayan etkenler	6
Tablo 2:	ESPGHAN'ın 2012 rehberinde ÇH için tanı koyma kriterleri	16
Tablo 3:	FGF-21 in Enerji Dengesi, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi	20
Tablo 4:	Hastaların demografik özellikleri	24
Tablo 5:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 6:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7:	Hastaların FGF-21 değerlerinin IGF-1 değeri ile korelasyonu	30
Tablo 8:	Hastaların FGF-21 değerlerinin BMI SDS değeri ile korelasyonu	31
Tablo 9:	Hastaların FGF-21 değerlerinin BH değeri ile korelasyonu	31
Tablo 10:	Hastaların FGF-21 değerlerinin çeşitli parametreler ile korelasyonu	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	ICP büyüme modeli	2
Şekil 2:	Büyüme Hormonu IGF-1 eksen (26)	5
Şekil 3:	Erkek persentil değerleri	11
Şekil 4:	Kız persentil değerleri	12
Şekil 5:	Persentil eğrisi, standart sapma skoru	13
Şekil 6:	FGF-21 transkripsiyon düzenlenmesi.	18
Şekil 7:	FGF-21 etki mekanizması	19
Şekil 8:	Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı	24
Şekil 9:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilolarının karşılaştırılması	25
Şekil 10:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilo SDS değerinin karşılaştırılması	26
Şekil 11:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası boylarının karşılaştırılması	26
Şekil 12:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BMI değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 13:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BMI SDS değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 14:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası FGF-21 değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 15:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BH değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 16:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dTG IgA değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 17:	Tedavi öncesi FGF-21 değeri ile tedavi sonrası FGF-21 değeri arasındaki korelasyon	30

KISALTMALAR

α	: alfa
Akt	: Serin/treonin kinazı
ALS	: Asit labil subünit
B	: beta
BH	: Büyüme hormonu
BHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BHR	: Büyüme hormonu reseptörü
BHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BMI	: Beden kitle indeksi
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
cm	: Santimetre
ÇH	: Çölyak hastalığı
DM	: Diyabetes mellitus
DGP	: Gliadin peptid antikoru
dTG	: Doku transglutaminaz
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	: Anti Endomisyum antikoru
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ERK	: Ekstraselüler sinyal regüle eden kinaz
FGF-19	: Fibroblast büyüme faktör-19
FGF-21	: Fibroblast büyüme faktör-21
FGF-23	: Fibroblast büyüme faktör-23
FGFR	: Fibroblast büyüme faktör reseptör
FRS2	: FGFR substrat 2
GABA	: Gama aminobütirik asit
Grb2	: Büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance
IgA	: İmmünglobulin A

IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGF-1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü RESEPTÖRÜ 1
IGF-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
IGF-2R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü RESEPTÖRÜ 2
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör Bağlayıcı Protein
ICP	: Infancy-childhood-puberty
kDA	: Kilo dalton
kg	: Kilogram
KLB	: β -klotho
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Max	: Maksimum
Min	: Minimum
Nm	: Nanometre
Ort	: Ortalama
PPARs	: Peroksizom proliferatör reseptör
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
Sos	: Ras guanin nükleotit değişim faktörü
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Somatostatin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
USA	: Amerika Birleşik Devleti
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Who	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenmenin büyüme üzerine etkileri uzun dönemden beri bilinmektedir. UNİCEF-WHO'nun 2014 raporlarına göre o bölgenin ortalama boy değerlerine göre -2 standart deviasyon skoru (SDS) altında kalanlar kısa boylu olarak tanımlanır. Yine bu raporda Dünya'da ortalama 5 yaş altındaki boy kısalıklarının %24'ten (total olarak 158,6 milyon çocuk) malnütrisyon sorumludur. Malnütrisyon yalnızca morfolojik yapıyı etkilemez aynı zamanda nörokognitif fonksiyonları da olumsuz etkiler (1-3).

Normal şartlarda hipofizden salgılanan BH karaciğerden IGF-1 salınımına neden olur. Laron sendromu gibi durumlarda büyüme hormonuna direnç vardır ve IGF-1 düzeyleri düşük kalır. Buna BH direnci denir. Gerek insanlarda gerekse hayvanlarda protein eksikliği veya uzun süre açlıkta organizma büyümeden feragat eder. Uzun süre açlıkta FGF-21 düzeyleri artar. İnsanlarda yapılan çalışmalarda 2 günlük açlıkta FGF-21 düzeylerinde değişiklik olmazken (4), 7 günlük açlıkta (5) ve 14 günlük protein kısıtlanmasından sonra (6) FGF-21 düzeyleri artmaya başlar. Artan FGF-21 düzeyi karaciğerden ketogenez ve glukoneogenezi artırarak adaptif değişiklikleri indükler. Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ÇH gibi sekonder malnütrisyonlarda artan FGF-21 düzeyi BH direncine neden olur ve böylelikle IGF-1 düzeyleri düşer. Bu durum boy kısalığına neden olur (7).

Çölyak hastalığı ülkemizde sık görülen, malabsorbsiyona neden olan ve sonuç olarak boy kısalığının önemli bir nedenidir. Bu çalışma ile malabsorbsiyon beklenen çölyak hastalarındaki FGF-21 düzeylerini ölçüp boy, vücut ağırlığı, IGF-1, bazal büyüme hormonu düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı planladık. Ayrıca çölyak diyetinden sonra bu düzeylerdeki değişikliklerin incelenmesi planlandı. Malnütrisyon ve malabsorbsiyon durumunda büyüme hormon direnci olduğu bilinmekte fakat çölyak hastalarında FGF-21 düzeyleri ile ilişkili bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

1.1. Genel Bilgiler

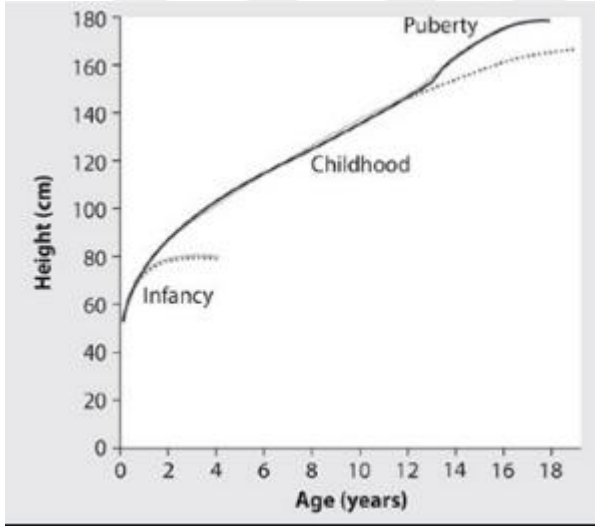
1.1.1. Normal Büyüme

Büyüme bir çocuğun antenatal dönemde başlayan ve yaşam boyu devam eden vücut hacmi ve kütlesindeki artış durumudur. Hücrelerin hacim ve kütle olarak artmasıdır. Gelişme ise bu büyüyen vücudun işlevsellik kazanmasıdır (8,9).

Vücut kitlesinde ve boydaki büyüme en çok yaşamın antenatal 2. trimesterinde pik yapar. Sonraki zamanlarda çeşitli etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (9). Ergenlik öncesinde tekrar bir büyüme atağı olur. Bu duruma prepubertal büyüme atağı denilir. Ergenlik sonunda gelişme olgunlaşma tamamlanınca büyüme de tamamlanmış sayılır (10).

Büyüme takibi yapılan bir çocukta persentil eğrisinin altında veya üstünde seyretmesi ve bunun erken fark edilmesi olası bir hastalığın belirtisi olabilir (11,12).

Karlberg'in Infancy-childhood-puberty (ICP) büyüme modeline göre çocuklarda boy büyümesi 3 dönemde ele alınır ve bunlar süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemidir (şekil 1).



Şekil 1: ICP büyüme modeli

Neonatal dönem gelişimin en hızlı olduğu zamandır. Bu büyüme ve gelişmeyi fetüs beslenmesi, annenin hastalıkları, kullandığı ilaçlar, plasental durum, genetik hastalıklar, metabolik hastalıklar, hormonlar etkiler (13). Yenidoğan döneminde büyümeyi en çok etkileyen faktör bebeğin beslenmesidir. Altı aya kadar çocukta büyümeyi ve gelişmeyi en çok beslenme etkiler. İki yaşına kadar olan büyüme

yetersizliğinde genetik hastalıklar düşünmek gerekir. İki yaşından ergenlik ortasına kadar olan süreçte büyüme hormonları etkilidir (14).

Çocuklarda büyümede BH ve İnsüline benzer büyüme faktörlerinin temel rolü vardır. Bu hormonlar dışında cinsiyet steroidleri, adrenal androjenler, tiroid hormonu, glukokortikoid, leptin ve insülin de büyüme üzerine etkilidir. Büyüme hormonu büyümeye IGF-1 ve onu bağlayan protein üzerinden etki eder. Büyüme hormonu protein yapıda olan hipofizden salgılanan bir hormondur (15).

İnsülin benzeri büyüme faktör fetal dönemde büyüme ve gelişmeyi esas sağlayan hormon olup hücre artışı ve farklılaşmayı sağlar. Bu büyüme ve gelişme IGF-1 ve bunu bağlayan proteinlerle olmaktadır (16,17).

Cinsiyet hormonları (androjenler) ve BH ergenlik döneminde büyümeyi esas etkileyen iki önemli hormondur (18). İnsülin benzeri büyüme faktör-1 androjenlerin etkisi ile salınıp hazır hale gelmektedir. Bununla birlikte normal büyüme, gelişme ve boy uzaması için tiroid hormonları da normal değer aralığında bulunmalıdır (19).

1.1.2. Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Büyüme çocuklarda birçok neden ile ilişkilidir. İntrauterin dönemde başlayıp erişkin döneme kadar olan bir süreçtir. Beslenme, genetik, çevresel faktörler büyümede etkilidir. Çocukluk döneminde daha çok beslenme etkili olurken genetik durum hayatın tüm dönemlerinde etkisini gösterir. Kronik hastalıklarda hastalık boyunca ve sonrasında büyüme etkilenir (16,19).

1.1.2.1. Genel Durum

Çocuklarda genel durum değerlendirmesinde herhangi bir hastalığının olmaması çocuk için belirlenen hedef büyümeye ulaşmasını sağlayan en önemli etkidir. Gastrointestinal sistemin kronik hastalıklarında büyüme daha çok etkilenir. Çölyak hastalığı, crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi hastalıklarda büyüme daha geride kalır (31).

1.1.2.2. Çevresel Faktörler ve Genetik

Çocuğun yaşadığı coğrafya, beslenme düzeni ve özellikle ailesinin ortalama boyu büyüme takibi açısından çok önemlidir. Bebeklik döneminden sonra büyüme farkı daha belirgin hale gelir (30,31).

1.1.2.3. Doğum Ağırlığı ve Doğum Boyu

Doğum ağırlığı ve boyu genellikle büyüme seyrinde değişikliğe neden olmaz ancak intrauterin gelişme geriliği, kromozom bozukluğu olan çocuklarda büyüme sıklıkla etkilenmiş olur (30).

1.1.2.4. Beslenme

Beslenme büyümeyi çocukluk döneminde etkileyen önemli faktörlerden biridir. Dengeli ve yeterli düzeyde beslenen çocukların büyümesi herhangi bir nedenden dolayı beslenemeyen bir çocuğa göre daha ilerde olur. Beslenmede bozukluk olması öncelikle vücut ağırlığını, uzun sürede boyu da etkilemektedir (31).

1.1.2.5. Psikolojik Faktörler

İyi bir beden sağlığının olması kadar ruhsal durumunda büyüme üzerinde etkileri mevcuttur. Sevgi yoksunluğu gibi ruhsal stresin arttığı dönemlerde beslenme bozulur ve büyüme gelişme etkilenir (32).

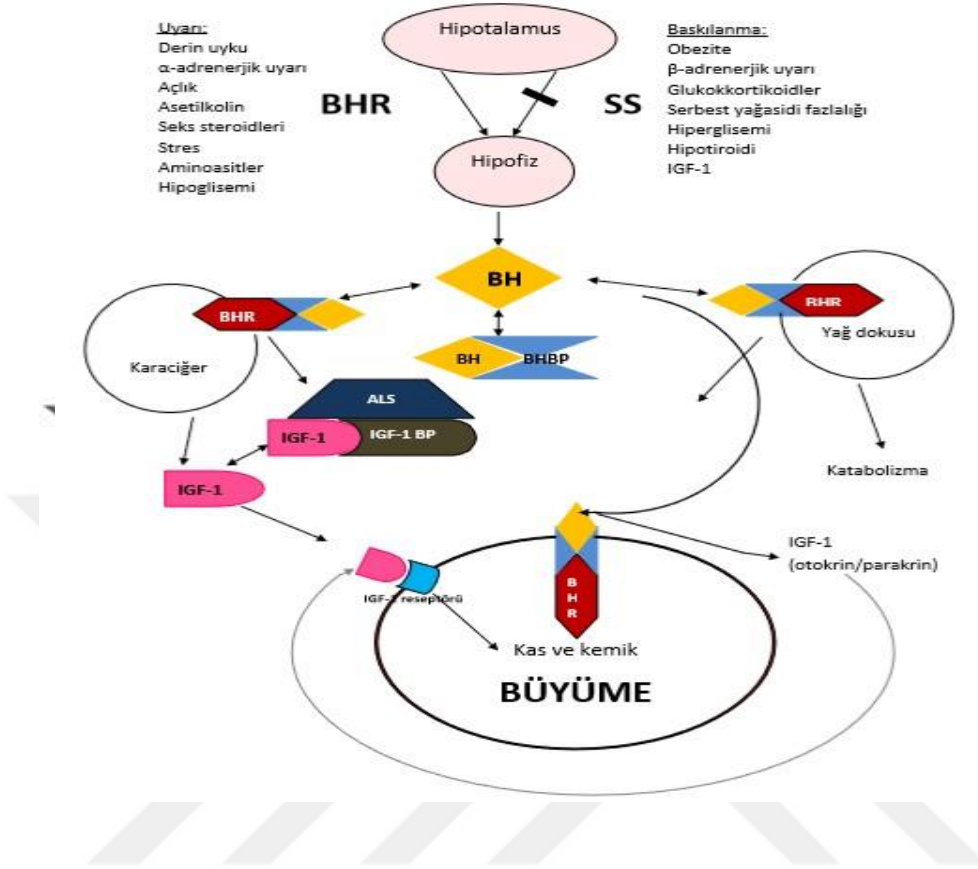
1.1.2.6. Kronik Hastalıklar

Doğumdan sonra büyümenin devam etmesi için sağlık durumunun iyi olması gerekli koşulların başındadır. Doğuştan gelen ya da sonrasında gelişen hastalıklar büyümeyi olumsuz yönde etkiler (22).

1.1.2.7. Endokrin Nedenler

Büyüme hormonu hipofizden salgınır ve çocukluk, ergenlik döneminde büyümede esas rolü oynar. Salınım uyarma ve inhibe etme şeklinde epizodik olarak devam eder. En fazla uykuda salgınır. Büyüme hormonu büyümeyi çoğunlukla IGF-1 aracılığı ile sağlar. Bazı faktörler, ghrelin, tiroid hormonları da büyümeyi etkiler. Büyüme hormonu etki mekanizmasındaki bozukluk büyümeyi durdurur ve bu durum boy kısalığı ile sonuçlanır (31,33).

Büyümenin normal olarak devam edebilmesi için hipotalamus, hipofiz ve hedef organ ekseninin kusursuz şekilde çalışması gereklidir. Bu ekseninde bulunan hormon ve diğer faktörlerin de birbirleri ile uyum içinde olması gereklidir (34,35).



Şekil 2: Büyüme Hormonu IGF-1 eksen (26)

(**BH:** Büyüme hormonu, **BHR:** Büyüme hormonu reseptörü, **SS:** Somatostatin, **ALS:** Asit labil subunit, **BHBP:** Büyüme hormonu bağlayıcı protein)

1.1.2.8. Büyüme Hormonu

1.1.2.8.1. Büyüme Hormonu Yapısal özellikleri

Büyüme hormonu ön hipofizden fetal hayattan itibaren salgılanan bir hormondur. Polipeptit yapıdaki bu hormon 191 aminoasitten oluşan tek zincirli 22 kDa (kilo dalton) ağırlığındadır. Prolaktin, koryonik somatomammotropin ve plasental laktojen gibi protein yapıdaki hormonlarla homolog bir yapı içerir (35,36). Büyüme hormonu 17. kromozom üzerinde bulunan 5 tane birbirine benzeyen gen tarafından kodlanır (37).

1.1.2.8.2. Büyüme Hormonu Salgılanması

Büyüme hormonu 3-4 saat aralıklarla daha çok uyku döneminde olmak üzere pulsatil olarak salgılanmaktadır (38,39,40). Hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) hipofizden BH salınımını uyarır, somatostatin ise baskılar. Mideden salgılanan ghrelin BH salgılanması üzerine pozitif yönde etkisi büyüktür (39,41).

Tablo 1: Büyüme hormonu salınımını uyarıcı ve baskılayan etkenler (1,17).

Açlık	Obezite
Alfa adrenerjik uyarı	Beta adrenerjik uyarı
Derin uyku	Glukokortikoidler
Asetilkolin	Yüksek serbest yağ asitleri
Stres	Hiperglisemi
Aminoasitler (arginin)	Hipotiroidi
Cinsiyet hormonları	IGF-1
Ghrelin	Emosyonel yoksunluk
BHRH	
Hipoglisemi	
Üremi	
Glukagon	
Hepatik siroz	

1.1.2.8.3. Büyüme Hormonu Direnci

Büyüme hormon direnci BH-IGF-1 eksenindeki bazı bozukluklara bağlı oluşur. Büyüme hormonu direncinde BH yüksek bulunurken IGF-1 düzeyi düşüktür. Klinik olarak bakıldığında bu hastalarda ciddi büyüme geriliği bulunur ve IGF-1 jenerasyon testine yanıt düşüktür (42).

Büyüme hormonu direnci ilk kez 1966'da Laron ve arkadaşlarının kısa boylu çocuklarda bakılan büyüme hormonunun yüksek olması üzerine tanımlanmış. Bu hastalık genetik geçişli hipofizer kaynaklı cücelik Laron sendromu olarak tanımlanmıştır (42).

1.1.2.9. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

Büyüme hormonu sentezini ve salınımını etkileyen en önemli faktör BHRH 'dır (42). GABA, dopamin, asetilkolin, gastrin, nörotensin, vasopressin, kalsitonin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamustan BHRH salınımını düzenleyen nörotransmitter ve nöropeptitlerdir (43).

1.1.2.9.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü

BHRH hormonunun somatotroplardaki bağlanma bölgesidir. Gs proteinini aktifleştirir. cAMP sentezi artırılır. Bunun sonucunda büyüme hormonu salınımı olur (44,45).

1.1.2.9.2. Somatostatin

Sinir sistemi ve endokrin sistem üzerine daha çok inhibitör etkisi olan bir hormondur. Merkezi sinir sisteminde hipotalamustan kaynaklanan BHRH dâhil birçok hormonun salınımını baskılar. Pankreastan salgılanan ise hem glukagon hem de insülinin salınımını inhibe eder (43).

1.1.2.9.3. Ghrelin

Ghrelin büyüme hormonu salınımını uyaran peptit yapılı bir hormondur. Enerji metabolizması kardiyovasküler sistem ve esas olarak gastrointestinal sistem üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (26,27,28). Ghrelin ve büyüme hormonu reseptörleri hipotalamus, mide, böbrek, kalp, bağırsak, testis ve overde bulunurlar (27,29). Büyüme hormonu salgılamadaki etkisi BHRH'ye göre daha güçlüdür (43).

1.1.2.9.4. İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri (IGF)

Büyüme hormonu vücuttaki etkisini IGF denilen protein yapılı hormonlarla göstermektedir. Büyüme hormonunun anabolik ve metabolik etkilerine aracılık eder. Ancak verilen IGF tedavisi sonucu BH'nun anabolik etkilerinin sadece IGF'ler ile olmadığı görülmüştür. Daha çok karaciğerde olmak üzere kemik ve yağ dokusunda sentezlenmektedir (46,47).

İnsülin benzeri büyüme faktör sistemi IGF-1 ve IGF-2 ve bunları sistemde taşıyan reseptörleri IGF-1R ve IGF-2R, IGF bağlayıcı protein ailesi (IGFBP1-6) ve ALS 'den oluşur (48).

İnsülin benzeri büyüme faktörlerden özellikle IGF-1 büyüme üzerine etkisi daha fazladır. Büyüme hormonu salınımını negatif feedback ile baskılar. Büyüme hormonu eksikliğinde IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri azalır (48).

İnsülin benzeri büyüme faktörler molekül yapısı birbirine çok benzeyen yaklaşık 7 kDa ağırlığında peptid hormonlardır. İnsülin ve proinsülin ailesinden olan IGF'ler daha çok proinsüline benzerlik gösterir (49).

İnsülin benzeri büyüme faktörler doku ve hücre büyümesi için endokrin etki göstermektedir. Bu büyümeyi hem invitro hem de invivo ortamda yapabilme kapasitesi olduğu görülmüştür. Prostat, beyin, karaciğer, kemik, kas, meme dokusu ve bazı organlarda lokal olarak salgılandığı görülmüştür (48,50).

1.1.2.9.5. IGF Reseptör Yapısı ve Sinyal Yolu

İnsülin benzeri büyüme faktör reseptörleri iki tanedir. IGF-1R ve IGF-2R IGF'lerin bağlandığı yerdir. IGF-1R dört parçalı iki alfa(α) ve iki beta(β) alt üniteden oluşur (35,51,52).

İnsülin benzeri büyüme faktör-1 in büyüme ile ilgili etkileri β alt ünitesinin hücre içi parçaya bağlanması ile başlar. IGF-1R en çok IGF-1'e bağlanır (51,53). Ancak düşük oranda da olsa IGF-2'ye bağlanır. İnsülin benzeri büyüme faktör-2'nin intrauterin ve doğum sonrası hayatta büyüme ile ilgili mitojen etkileri bu reseptöre bağlanarak gösterdiği düşünülmektedir. Büyüme azda olsa bu şekilde desteklenmiş olur (34,43).

1.1.2.9.6. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP' ler)'in Yapısı

İnsan vücudunda bulunan IGF'lerin vücutta taşınmasını, dokularda dağılımını, yarı ömrünü ve aktivitelerini IGFBP' ler düzenler. IGFBP' ler 6 adet olup IGF'lere ilgisi en fazla olan IGFBP-3 tür ve vücutta en fazla bulunan IGFBP'dir (54,55).

IGFBP-3 en fazla karaciğerde sentezlenir. Serum düzeyi büyüme hormonu ile sağlanmaktadır. Bu düzey yaşa göre değişiklik göstermektedir (46). Ağır malnütrisyonunda, kronik karaciğer hastalığında ve büyüme hormon eksikliğinde düşük olur.

Erken ergenlik, obezite ve akromegali gibi durumlarda yüksek düzeyde seyreder. IGF-1 ergenlik döneminde pik yapar. Çocukluk dönem ve erişkinlik döneminde düşük düzeyde seyreder. Sex hormonları ve tiroid hormonlarından etkilenir (46).

Dolaşımda IGF-1 ve IGFBP-3 kompleksinin bir kısmı ALS (asit labil subunit) ile birlikte taşınır. Bu üçlü kompleks ikili yapıdaki komplekse göre daha uzun yarı ömre sahiptir (46).

1.2. Büyümenin Değerlendirilmesi

Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi için aralıklı olarak yapılan ölçümlerin karşılaştırılması gereklidir. Tek ölçüm yapılması büyümenin değerlendirilmesi açısından hekime yeterli bilgi sağlamamaktadır. Yapılan ölçümler bir toplumdaki aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocukların ölçümleri ile elde edilen değerlerin karşılaştırılmasıyla yapılır (20).

Büyümenin değerlendirilmesinde çocuklarda vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, boy uzunluğu ve boy uzama hızı, baş çevresi, baş çevresi artış hızı, kemik yaşı, hedef boy ve vücudun diğer bölümlerinin birbirine oranlanmasına bakılır. Ölçümlerin tek kişi tarafından ve aynı ölçüm aletleri ile yapılması ölçümlerin doğruluğunu artırır (21).

Ölçümler için hassas tartı, mezura, Prader orşidometresi, çocuklarda el bileği grafisi, bebeklerde diz grafisi kullanılmaktadır. Ülkemizde Neyzi ve ark. Tarafında hazırlanan boy, kilo, baş çevresi ve vücut kitle indeksi eğrileri kullanılmaktadır. Çocuklarda bakılan ölçümler bu grafiğe işaretlenerek büyüme takibi yapılmaktadır (20,21) .

1.2.1. Vücut Ağırlığı

Çocuklarda vücut ağırlığı için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. Dijital olarak kullanılanlar düzenli olarak kalibre edilmelidir. İki yaşından küçükler için kullanılan tartılar en fazla 10 gr daha büyükler için olan teraziler ise en fazla 100 gr hassasiyette olmalıdır (57,58).

Ölçümler yapılmadan önce bebeklerin tüm giysileri çıkarılmalıdır. Çocuklarda sadece iç çamaşırı ile tartılmalıdır. Tartma sırasında terazinin herhangi bir yerine temas olmamalıdır (57,58).

1.2.2. Boy Uzunluğu

Boy ölçümü mezura metre ile yapılabilir. En uygun araç ise Harpenden stadiyometresidir. Ölçüm sırasında baş, omuzlar, sırt, bel ve ayaklar aynı düzlemde dik olarak bulunmalıdır. İki yaş altı çocuklarda boy yatarak ölçülür. Yatarak ölçümlerde ayakta ölçüme göre boy yaklaşık 0,5 cm daha uzun ölçülür. Ölçüm yapan kişi her zaman aynı ve eğitimli biri olmalıdır (57,58).

1.2.3. Beden Kitle İndeksi (BMI)

Beslenme durumunun tam olarak değerlendirilmesi için oldukça önemlidir. Çocuklarda BMI normal değerleri yaşlara göre değişkenlik gösterdiği için o yaş persentil çizelgesine göre veya standart sapma skoru (SDS) değerine göre değerlendirilmelidir (21).

Hesaplama:

$$VKİ = \frac{Vücut\ Ağırlığı\ (kg)}{Boy\ (cm)^2}$$

1.2.4. Büyüme Hızı

Büyüme hızının hesaplanması için başvuran hastanın farklı iki zamanda ölçülmüş boy uzunluğu gereklidir. İki ölçüm arasındaki farkın geçen süreye bölünmesi ile elde edilir. Genellikle boy kısalığı ile getirilen hastalarda büyüme hızı oldukça önemlidir. Boyu 3 persentil altında olmasına rağmen uzama hızı 25 persentil ve üzerinde olan çocuklar yeterli büyüme hızına sahip olduğu düşünülür (21).

Türk çocuklarının yaşa göre uzama ve ağırlık artışı takibi Neyzi ve ark. tarafından yapılan eğriler ile takip edilmektedir (şekil 3,4) (21).

Vücut ağırlığı persentil değerleri (kg)							
Erkek							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	2.58	2.85	3.13	3.43	3.73	4.00	4.27
3 ay	4.75	5.26	5.79	6.38	6.99	7.54	8.10
6 ay	6.21	6.79	7.41	8.12	8.85	9.54	10.25
9 ay	7.27	7.87	8.51	9.26	10.06	10.81	11.58
12 ay	7.96	8.61	9.32	10.16	11.05	11.92	12.82
15 ay	8.61	9.28	10.01	10.89	11.83	12.75	13.72
18 ay	9.13	9.82	10.58	11.49	12.48	13.46	14.49
2 yaş	10.12	10.85	11.66	12.66	13.76	14.86	16.05
2.5 yaş	11.06	11.84	12.71	13.80	15.04	16.29	17.69
3 yaş	11.81	12.65	13.61	14.83	16.24	17.71	19.39
3.5 yaş	12.6	13.5	14.6	15.9	17.4	18.9	20.6
4 yaş	13.3	14.3	15.4	16.8	18.5	20.1	22.0
4.5 yaş	14.0	15.0	16.2	17.7	19.5	21.3	23.3
5 yaş	14.7	15.8	17.0	18.6	20.5	22.4	24.6
5.5 yaş	15.4	16.5	17.9	19.6	21.6	23.6	26.0
6 yaş	16.2	17.4	18.9	20.7	22.8	25.1	27.7
7 yaş	18.1	19.5	21.1	23.2	25.8	28.5	31.6
8 yaş	19.9	21.5	23.4	25.9	28.9	32.2	36.1
9 yaş	21.7	23.6	25.8	28.8	32.4	36.4	41.3
10 yaş	23.6	25.9	28.6	32.2	36.7	41.6	47.8
11 yaş	26.6	29.6	33.1	37.8	43.6	50.0	57.8
12 yaş	29.9	33.8	38.4	44.3	51.3	58.7	67.1
13 yaş	33.4	38.0	43.2	49.8	57.3	64.9	73.3
14 yaş	39.1	44.0	49.4	56.2	63.9	71.6	80.1
15 yaş	45.3	50.1	55.4	62.1	69.7	77.4	85.9
16 yaş	49.9	54.5	59.7	66.2	73.6	81.2	89.6
17 yaş	53.2	57.8	62.8	69.2	76.5	84.0	92.4
18 yaş	56.1	60.5	65.5	71.8	79.0	86.4	94.7

Boy uzunluğu persentil değerleri (cm)							
Erkek							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	45.9	47.2	48.5	50.0	51.5	52.9	54.2
3 ay	56.2	57.8	59.5	61.3	63.2	64.8	66.4
6 ay	62.8	64.5	66.2	68.0	69.9	71.6	73.2
9 ay	67.4	69.1	70.9	72.8	74.7	76.4	78.1
12 ay	70.8	72.7	74.7	76.9	79.1	81.1	83.0
15 ay	73.8	75.8	77.9	80.2	82.5	84.5	86.6
18 ay	76.4	78.5	80.7	83.1	85.5	87.7	89.8
2 yaş	81.0	83.3	85.6	88.2	90.8	93.2	95.5
2.5 yaş	85.3	87.6	90.0	92.6	95.3	97.6	100.0
3 yaş	89.3	91.7	94.1	96.8	99.4	101.8	104.2
3.5 yaş	92.8	95.2	97.7	100.5	103.2	105.7	108.2
4 yaş	96.0	98.6	101.1	104.0	106.9	109.5	112.0
4.5 yaş	99.0	101.7	104.3	107.3	110.3	113.0	115.6
5 yaş	101.8	104.5	107.3	110.4	113.5	116.2	119.0
5.5 yaş	104.5	107.3	110.1	113.3	116.4	119.3	122.1
6 yaş	107.1	110.0	112.9	116.1	119.3	122.2	125.1
7 yaş	112.1	115.1	118.2	121.5	124.9	128.0	131.0
8 yaş	116.9	120.0	123.3	126.9	130.5	133.7	136.9
9 yaş	121.6	124.9	128.3	132.1	135.9	139.3	142.7
10 yaş	126.4	130.0	133.6	137.6	141.6	145.2	148.7
11 yaş	131.7	135.5	139.4	143.8	148.1	152.0	155.9
12 yaş	137.0	141.3	145.7	150.6	155.4	159.8	164.1
13 yaş	142.8	147.6	152.4	157.7	163.1	167.9	172.6
14 yaş	150.3	155.0	159.7	164.9	170.1	174.8	179.5
15 yaş	156.9	161.2	165.5	170.3	175.1	179.4	183.7
16 yaş	160.9	164.9	168.9	173.4	177.9	181.9	185.9
17 yaş	163.0	166.8	170.7	175.0	179.3	183.2	187.1
18 yaş	164.5	168.2	172.0	176.2	180.4	184.2	187.9

Vücut kitle indeksi persentil değerleri (kg/m ²)							
Erkek							
Yaş	5	15	25	50	75	85	95
Doğum	11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1
3 ay	14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7
6 ay	15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3
9 ay	15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4
12 ay	14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0
15 ay	14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7
18 ay	14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3
2 yaş	14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0
2.5 yaş	14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8
3 yaş	13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7
3.5 yaş	13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5
4 yaş	13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4
4.5 yaş	13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4
5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3
5.5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4
6 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
7 yaş	13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1
8 yaş	13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9
9 yaş	14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0
10 yaş	14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5
11 yaş	14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5
12 yaş	15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0
13 yaş	15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5
14 yaş	16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0
15 yaş	17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6
16 yaş	18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2
17 yaş	18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8
18 yaş	19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4

İlk üç yaşta baş çevresi persentil değerleri (cm)							
Erkek							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	32.3	33.2	34.0	34.9	35.9	36.7	37.5
1 ay	35.3	36.1	37.0	37.9	38.9	39.7	40.5
2 ay	37.1	37.9	38.8	39.7	40.6	41.5	42.3
3 ay	38.5	39.3	40.2	41.1	42.0	42.8	43.7
6 ay	41.3	42.2	43.1	44.0	45.0	45.9	46.7
9 ay	43.1	44.0	44.9	45.8	46.8	47.7	48.6
12 ay	44.3	45.2	46.1	47.1	48.0	48.9	49.8
15 ay	45.0	45.9	46.8	47.8	48.8	49.7	50.6
18 ay	45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2
21 ay	46.1	47.0	47.9	48.9	49.9	50.8	51.7
24 ay	46.4	47.3	48.3	49.3	50.3	51.2	52.1
27 ay	46.7	47.6	48.6	49.6	50.6	51.6	52.5
30 ay	46.9	47.8	48.8	49.8	50.8	51.8	52.7
33 ay	47.0	48.0	48.9	49.9	51.0	51.9	52.9
36 ay	47.1	48.0	49.0	50.0	51.1	52.0	52.9

Şekil 3: Erkek persentil değerleri

Vücut ağırlığı persentil değerleri (kg)							
Kız							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	2.52	2.76	3.01	3.29	3.58	3.84	4.10
3 ay	4.48	4.90	5.33	5.82	6.32	6.78	7.24
6 ay	5.94	6.38	6.85	7.43	8.06	8.68	9.34
9 ay	6.85	7.34	7.89	8.55	9.29	10.02	10.82
12 ay	7.52	8.06	8.66	9.39	10.20	11.00	11.87
15 ay	8.09	8.67	9.31	10.10	10.96	11.81	12.73
18 ay	8.57	9.19	9.87	10.71	11.63	12.55	13.54
2 yaş	9.49	10.20	10.99	11.94	12.99	14.03	15.15
2.5 yaş	10.35	11.17	12.06	13.12	14.25	15.33	16.47
3 yaş	11.19	12.09	13.05	14.18	15.37	16.51	17.68
3.5 yaş	11.9	12.8	13.9	15.1	16.5	17.8	19.3
4 yaş	12.7	13.7	14.8	16.1	17.7	19.2	20.8
4.5 yaş	13.5	14.5	15.8	17.3	19.0	20.7	22.5
5 yaş	14.2	15.4	16.7	18.4	20.3	22.2	24.3
5.5 yaş	14.9	16.2	17.7	19.5	21.6	23.7	26.1
6 yaş	15.7	17.0	18.6	20.6	22.9	25.3	27.9
7 yaş	17.2	18.7	20.6	22.9	25.7	28.6	31.9
8 yaş	18.9	20.8	22.9	25.7	28.9	32.4	36.5
9 yaş	20.9	23.1	25.6	28.9	32.8	37.0	41.8
10 yaş	23.0	25.6	28.7	32.6	37.3	42.3	48.0
11 yaş	26.4	29.6	33.4	38.2	43.7	49.5	55.9
12 yaş	32.0	35.8	39.9	45.1	50.9	56.8	63.1
13 yaş	37.4	41.1	45.1	50.0	55.5	60.8	66.6
14 yaş	41.6	45.0	48.8	53.3	58.3	63.2	68.5
15 yaş	44.0	47.3	50.9	55.3	60.1	64.8	69.8
16 yaş	45.3	48.5	52.0	56.3	61.0	65.7	70.7
17 yaş	46.2	49.4	52.9	57.2	61.8	66.4	71.4
18 yaş	47.3	50.5	53.9	58.1	62.2	67.3	72.2

Vücut kitle indeksi persentil değerleri (kg/m ²)							
Kız							
Yaş	5	15	25	50	75	85	95
Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
2 yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
2.5 yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

Boy uzunluğu persentil değerleri (cm)							
Kız							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	45.3	46.6	47.9	49.4	50.8	52.1	53.4
3 ay	55.3	56.8	58.2	59.9	61.5	63.0	64.5
6 ay	61.6	63.1	64.7	66.4	68.2	69.7	71.3
9 ay	66.0	67.7	69.3	71.2	73.0	74.6	76.3
12 ay	69.7	71.4	73.2	75.1	77.1	78.8	80.5
15 ay	72.8	74.6	76.5	78.5	80.6	82.4	84.2
18 ay	75.5	77.4	79.3	81.5	83.7	85.6	87.6
2 yaş	80.1	82.3	84.4	86.8	89.2	91.4	93.5
2.5 yaş	84.0	86.3	88.6	91.2	93.8	96.1	98.4
3 yaş	87.8	90.2	92.7	95.4	98.1	100.6	103.0
3.5 yaş	91.1	93.6	96.2	99.0	101.9	104.5	107.0
4 yaş	94.3	96.9	99.6	102.5	105.5	108.1	110.7
4.5 yaş	97.4	100.1	102.8	105.9	108.9	111.6	114.3
5 yaş	100.4	103.2	105.9	109.1	112.2	114.9	117.7
5.5 yaş	103.6	106.3	109.0	112.1	115.3	118.3	121.2
6 yaş	106.2	109.0	111.9	115.1	118.4	121.3	124.1
7 yaş	111.6	114.6	117.7	121.1	124.4	127.5	130.5
8 yaş	116.7	119.9	123.1	126.7	130.3	133.5	136.7
9 yaş	121.3	124.7	128.2	132.1	136.0	139.5	142.9
10 yaş	125.8	129.6	133.5	137.9	142.2	146.1	150.0
11 yaş	132.5	136.6	140.8	145.4	150.1	154.2	158.3
12 yaş	141.1	144.9	148.8	153.1	157.4	161.2	165.1
13 yaş	146.6	150.2	153.8	157.8	161.8	165.5	169.0
14 yaş	149.3	152.8	156.4	160.4	164.3	167.9	171.4
15 yaş	150.7	154.2	157.8	161.7	165.7	169.3	172.8
16 yaş	151.3	154.8	158.4	162.4	166.3	169.9	173.4
17 yaş	151.7	155.2	158.8	162.7	166.7	170.3	173.8
18 yaş	152.0	155.6	159.1	163.1	167.1	170.7	174.2

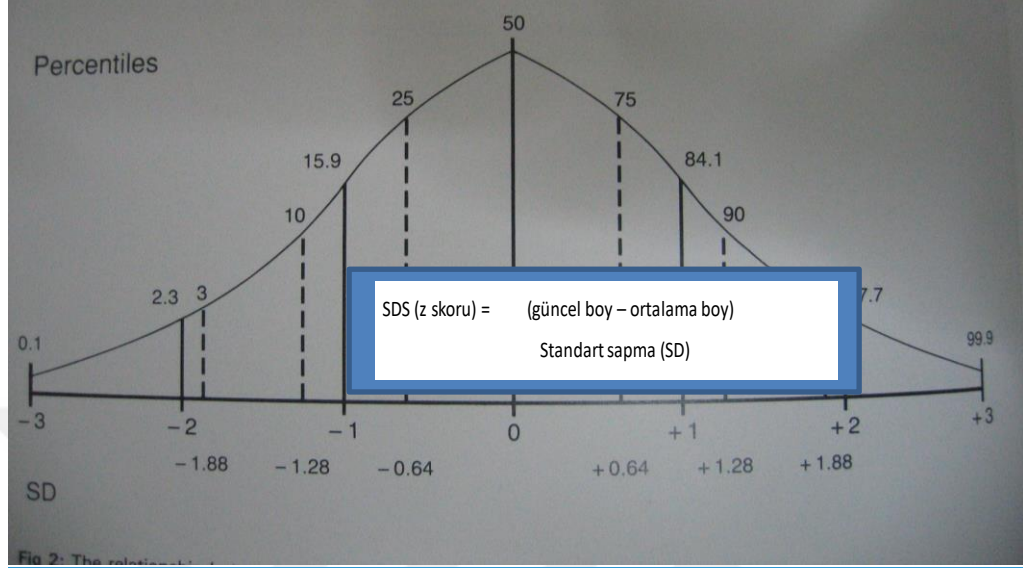
İlk üç yaşta baş çevresi persentil değerleri (cm)							
Kız							
Yaş	3	10	25	50	75	90	97
Doğum	31.9	32.7	33.6	34.5	35.5	36.3	37.1
1 ay	34.8	35.5	36.3	37.1	38.0	38.7	39.5
2 ay	36.5	37.2	38.0	38.8	39.6	40.3	41.0
3 ay	37.7	38.4	39.1	40.0	40.8	41.6	42.3
6 ay	40.4	41.2	42.0	42.9	43.8	44.6	45.3
9 ay	42.1	42.9	43.7	44.6	45.5	46.3	47.1
12 ay	43.4	44.1	44.9	45.8	46.7	47.5	48.3
15 ay	44.2	45.0	45.8	46.6	47.5	48.3	49.0
18 ay	44.8	45.5	46.3	47.2	48.1	48.9	49.7
21 ay	45.1	45.9	46.7	47.6	48.6	49.4	50.2
24 ay	45.4	46.2	47.1	48.0	49.0	49.8	50.7
27 ay	45.5	46.4	47.3	48.2	49.2	50.1	51.0
30 ay	45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2
33 ay	45.7	46.6	47.5	48.5	49.5	50.4	51.3
36 ay	45.8	46.7	47.6	48.7	49.7	50.6	51.5

Şekil 4: Kız persentil değerleri

1.2.5. Standart Sapma Skoru (SDS)

Standart sapma skoru büyüme takibinde persentil değerden daha önemlidir. Bir bireyin yaşına göre ortalama toplum boyuna sapma değerini verir. 3-97 persentil

arasında olan bir çocukta standart sapma kabaca +2 ve -2 arasındadır. Bu değerler normal olarak kabul edilir (şekil 5)(21,59).



Şekil 5: Persentil eğrisi, standart sapma skoru

1.3. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı hayat boyu devam eden bir enteropatidir. Çölyak sprue, gluten duyarlı enteropati, non tropikal sprue olarak da adlandırılır. Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren besinlerin yenmesi sonucu genetik olarak yatkın olan kişilerde bağırsağın atrofisi ve kriptlerde hiperplazisi ile ortaya çıkar. Bağırsaktaki lokal bağışıklık sistemi suçlanmaktadır (60,61).

1.3.1. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı otoimmün hastalıklar ile beraber veya tek görülebilir. Çocuklarda sıklık normal topluma göre daha fazladır. Tarama ve erken teşhis bu oranı arttırmaktadır (62,63,64).

1.3.2. Genetik

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığının çok yönlü bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Hastalığın temelinde genetik faktör olarak HLA-DQ8 ve HLA-DQ2 gen bölgelerinin rol aldığı gösterilmiştir (65,66). Çölyak hastalığı tanısı almış bir hastanın ailesinde hastalığın görülme ihtimali %10 olarak raporlanmıştır (67).

1.3.3. Patogenez

Çölyak hastalığında intestinal hasar ve inflamasyon gelişmesiyle oluşur. Bu durum glutene duyarlı kişilerde gliadin içeren yulaf, arpa, buğday, çavdar gibi besinleri yenmesi ile oluşur. Gluten bağırsakta glutamik asite çevrildikten sonra antijen sunan hücrelerde yüzeyde bulunan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 resptörlerine bağlanır ve doku hedef haline gelir. Bağırsakta ki immün mekanizmanın tetiklenmesi bu olayda asıl rol oynayıcı durumdur. Bu olay sonrasında bağırsakta inflamasyon, kriptlerde hiperplazi ve villöz atrofi gelişir (68).

1.3.4. Klinik

Çölyak hastalığı her hastada aynı klinik bulguları göstermez. Besinlerin malabsorbsiyonu villüs atrofisinden dolayı her hastada farklı derecede olmaktadır (68). Folik asit, demir, B vitaminleri, yağda çözünen vitaminler ve kalsiyum düşüklüğü görülmektedir. Büyüme bozukluğu, kilo kaybı, osteopeni ve anemi sıklıkla eşlik eder. Ayrıca gecikmiş ergenliği olan çocuklarda IGF-1 ve sex steroidlerinin düşük olmasıda osteopeni gelişimine neden olur (70).

Klinik her hastada farklılık göstermektedir. Bundan dolayı çölyak hastalığı Klasik, atipik, sessiz, latent ve potansiyel olarak beş ayrı klinik tabloda ele alınır (71).

Klasik çölyak hastalığı kliniği: Genellikle 6-24 aylık bebeklerde başlar. Klinikte kronik ishal, iştahsızlık ve buna bağlı büyüme geriliği, huzursuzluk, karında şişkinlik ve karın ağrısı görülür. Bu hastalarda serumda spesifik antikor pozitifliği, ince bağırsaklarda hafif villus düzleşmesi vilus atrofisi gibi bozukluk görülebilir (73).

Atipik çölyak hastalığı kliniği: Bu hastalarda daha ziyade anemi, nöropati, boy kısılığı, diş gelişimi problemleri, artralji, kronik yorgunluk, gecikmiş puberte, dermatitis herpetiformis ve karaciğer enzimlerinde artış gibi ekstraintestinal bulgular vardır (73).

Sessiz çölyak hastalığı kliniği: Bu hasta grubunda herhangi bir klinik belirti veya aktif şikayeti olmamasına rağmen yapılan taramalarda çölyak hastalığına özgü antikorlar saptanır. Ayrıca HLA tiplendirmesi ve barsak biyopsisi sonuçları çölyak

hastalığını destekler. Yapılan çalışmalarda özellikle Tip 1 DM, selektif IgA eksikliği, otoimmün hastalıklar ve aile öyküsü olanlarda sıklıkla karşılaşılmaktadır (71,73).

Latent çölyak hastalığı kliniği: HLA doku antijeni pozitif olan bazı hastalarda hayatının sadece bir döneminde glutene bağlı enteropati bulguları saptanmış ancak histopatolojik olarak herhangi bir bulguya rastlanmamış olan hasta grubudur. Bu hastalarda serumda çölyak hastalığı spesifik antikorlar pozitif ya da negatif olabilir (73).

Potansiyel çölyak hastalığı kliniği: Bu hastalarda çölyak hastalığının tipik klinik belirtileri yoktur. Hastalık ile ilişkili antikorlar ve HLA tiplendirmesi pozitifdir. Bağırsakta histopatolojik herhangi bir bulgu yoktur. Bu hastalar genetik olarak çölyak hastalığına yatkın oldukları için %50'den fazlasında çölyak hastalığı kliniği ilerleyen zaman içinde gelişebilmektedir (73,74).

1.3.5. Tanı

Çölyak hastalığının tanısı klinik, biyokimyasal ve serolojik parametreler ve histopatoloji ile konulur. Spesifik antikorlar ve ince bağırsak biyopsisi tanıda yeri çok önemlidir (70,72). Anti endomisyum antikoru (EMA) ve dTG IgA çölyak için iki önemli antikordur. Antikor negatif olan hastalarda genetik araştırma ve biyopsi yapılabilir (75).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) önerilerine göre, çölyak hastalığı tanısı için klinikte tipik semptomların varlığı, seroloji testlerle spesifik otoantikorların saptanması veya yüksek dTG IgA (üst sınırdan 10 kat daha yüksek) seviyeleri ile saptanan genotip (HLA-DQ2/DQ8) varlığının olması durumunda bağırsak biyopsisine gerek duyulmuyor. Bunların yanında antikor titresinde azalma ve glutensiz diyetle verilen klinik yanıtın da tanıyı doğruladığı belirtiliyor. Gluten provokasyon testleri ve tekrarlanan biyopsiler sadece belirsiz tanısı olan veya antikor yokluğunda hastalık olasılığı yüksek olan bazı hastalarda gereklidir. Ayrıca çölyak hastalığı riski yüksek gruplarda tanı mümkünse genetik testle konmalıdır. Negatif sonucun çölyak hastalığı tanısını dışlayabildiği belirtilmektedir. Buna karşılık pozitif bir sonuç elde edildiğinde dTG antikorlarının belirlenmesi önerilir. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle bu tetkikler rutin uygulamada çoğunlukla yapılamamaktadır (73).

ESPGHAN' ın 2012 rehberinde çölyak hastalığı tanısının konması için hasta semptomları, serum antikorları, HLA ve biyopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Her biri için puanlama yapılmış olup toplamda 4 puan alan hastaya tanı konabileceğini belirtmiştir. ≥ 4 puan alan hastalar için hemen glutensiz diyet başlanmalı ve diyetle klinik bulguları düzelmeyen hastalar tekrar değerlendirilmeli (Tablo 2) (73).

Tablo 2: ESPGHAN'ın 2012 rehberinde ÇH için tanı koyma kriterleri (73)

Kriter	Puan
Semptomlar	
Malabsorbsiyon sendromu	2
ÇH ilişkili semptomlar/ Tip 1DM varlığı/1.derece akrabalarda ÇH varlığı	1
Asemptomatik	0
Serum antikorları	
EMA (+) ve/veya dTG IgA üst limitin >10 katı	2
Düşük titrede pozitif dTG IgA/ izole anti-DGP(+)	1
Seroloji sonucu olmayan hastalar	0
Tüm çölyak spesifik antikorlar (-)	-1
HLA	
Tüm HLA DQ2 ya da HLA DQ8 heterodimerleri (+)	2
HLA çalışılmamış ya da sadece HLA-DQB1 0202 (+)	1
HLA DQ2 ve DQ8 (-)	-1
Histoloji	
Subtotal villöz atrofi, villüslarda düzeleşme	2
Orta derecede azalmış villus yüksekliği / kript derinliği oranı veya bağırsak	1
dTG antikor varlığı	1
Biyopsi yapılmadıysa	0

EMA: Endomisyal antikor; dTG: Doku transglutaminaz; IgA: İmmunoglobulin A; DGP: Gliadin peptid antikor; HLA: İnsan lökosit antijen.

Çölyak hastalığı histolojik değerlendirilmesi Marsh sınıflamasına göre yapılır. Bu sınıflamaya göre lezyonlar infiltratif, hiperplastik ve atrofik yapılar içerir (73,76).

Marsh 0: Normal histoloji vardır

Marsh 1: Villöz atrofi yok, Hastaların %10'unda infiltratif değişiklikler vardır. 100 epitelin hücre 25'inde lenfosit varlığı. Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında ortaya çıkar

Marsh 2: Marsh 1'e ilave olarak kriptlerde genişleme ve kript epitelinde lenfosit infiltrasyon, orta derecede azalmış villus yüksekliği / kript derinliği oranı

Marsh 3: Çölyak hastalığına ait tipik bulgu ve semptomları içerir. Serumda dTG titresinde artış vardır. Villüslarda atrofi ortaya çıkar.

Marsh 3a: Parsiyel villöz atrofi

Marsh 3b: Subtotal villöz atrofi, villuslarda düzleşme

Marsh 3c: Total atrofi, villuslarda düzleşme

1.3.6. Tedavi

Bu hastalarda tedavi olarak yaşam boyu glütensiz diyet önerilir. Diyet sonrasında çocuklarda yaklaşık iki yıl sonra bağırsaklar tamamen düzelir. Diyete uyum ve takip için dTG ölçümü belirli aralıklarla yapılır(71).

1.4. Fibroblast Growth Faktör-21 (FGF-21)

1.4.1. FGF-21 ve FGF Süper Ailesi

Fibroblast growth faktörler hücre büyümesini, farklılaşmasını, yara iyileşmesi ve onarımını, anjiogenez, embriyonik gelişim ve metabolik düzenlemeyi içeren birçok sayıdaki biyolojik fonksiyonda önemli görevi vardır (77).

Fibroblast growth faktörler altı grup olarak değerlendirilir. Endokrin grup FGF'ler insan vücudunda hormon gibi görev yaparlar. En önemlileri FGF-19, FGF-21, FGF-23 tür. Fibroblast growth faktörler kendi özel reseptörleri (FGFR) mevcuttur. Fibroblast growth faktör-21 büyüme, glikoz metabolizması ve lipid metabolizması başta olmak üzere birçok fonksiyonda görev alır (77).

Tokluk ve açlık döneminde vücuttaki metabolitleri düzenler. Vücudun homeostazını dengeleyen yollarda endokrin sinyal akslarına katılır. (77).

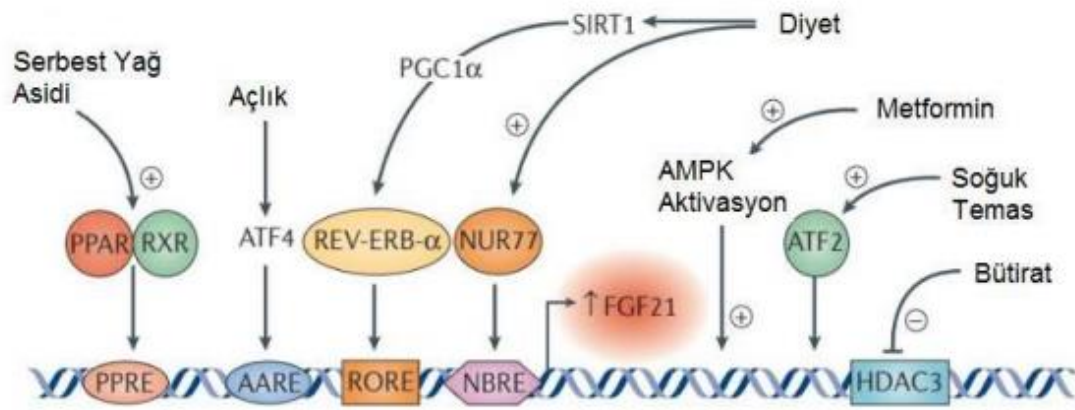
Diyabet, obezite, çölyak hastalığı, kanser gibi kronik hastalıklarda FGF-21 düzeyinde değişiklikler meydana gelir (77).

1.4.2.FGF-21 Genel Özellikleri

2000 yılında tanımlanmış olan FGF-21 endokrin FGF alt grubunun 181 aminoasitten oluşan peptit yapılı bir üyesidir (78,79). Esas üretim yeri karaciğer olan FGF-21 kas, yağ dokusu, pankreas gibi diğer organlardan da sentezlenir (80).

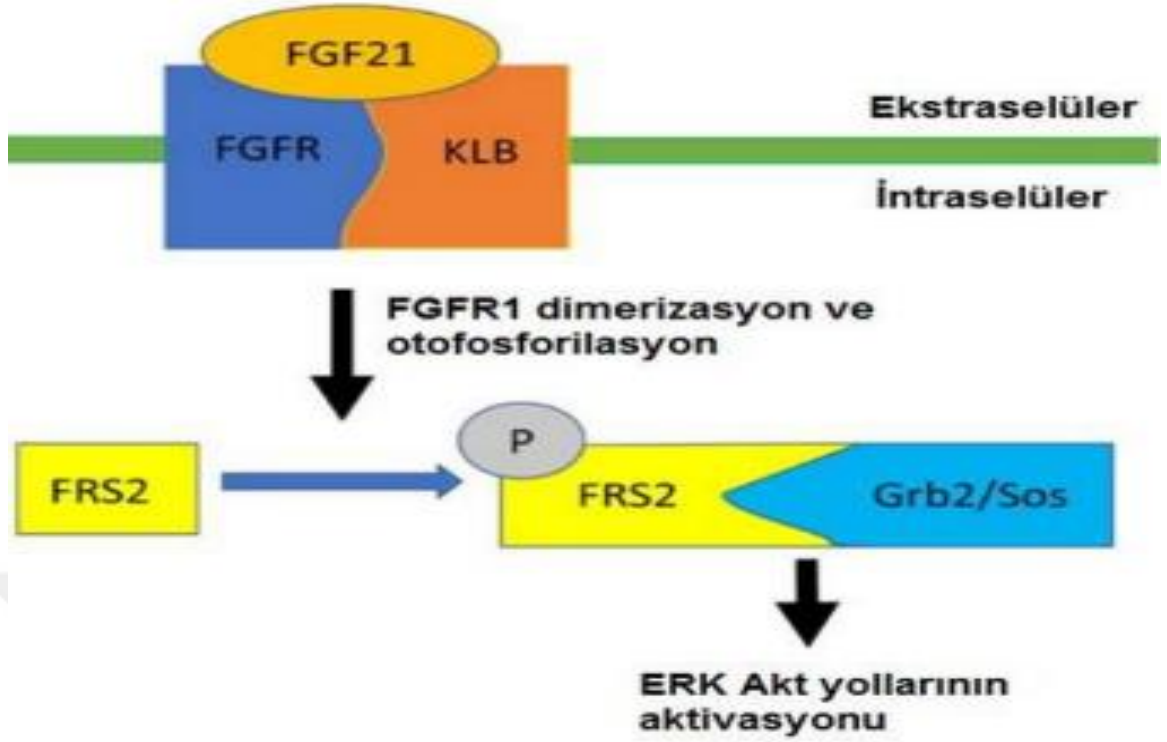
1.4.3.FGF-21'in Sinyalizasyonu

FGF-21'in transkripsiyonu açlık, tekrar beslenme, yağ asidi duyarlı peroksizom proliferatör reseptör (PPARs), ilaçlar ile kontrol edilmektedir. Ketojenik diyet, uzun süre açlık, yüksek karbonhidratlı diyet ve serbest yağ asitleri asıl indikatör olarak görev yaparlar (şekil 6) (77).



Şekil 6: FGF-21 transkripsiyon düzenlenmesi.

FGF-21 'in işlevsel reseptör kompleksini FGF-21 sinyal oluşturması için gerekli olan FGF reseptör (FGFR) ve buna eş olan reseptörü β -klotho'dan (KLB) oluşur. FGF-21'in reseptör kompleksine bağlanması sonrasında FGFR-1'in dimerizasyonu ve otofosforilasyonu meydana gelir. Sonrasında FGFR substrat 2 (FRS2) fosforile olur. Daha sonra oluşan bu kompleks ekstraselüler sinyal regüle eden kinaz (ERK) ve Akt (serin/treonin kinaz) sinyal yollarını aktive etmek için büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein s (Grb2)/ Ras guanin nükleotid değişim faktörü (Sos) ile kompleks oluşturur. Bunun sonucunda çekirdekteki ve sitozolde bulunan hedef proteinler fosforillenmiş olur (şekil 7) (80).



Şekil 7: FGF-21 etki mekanizması (ERK: Extracellular signal regulated kinase, FGFR, fibroblast büyüme faktörü reseptörü, KLB: β klotho, FRS2: fibroblast büyüme faktörü reseptörü substratı 2, Grb2:büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2, Sos: Ras guanin nükleotid değişim faktörü, Akt: serin/treonin kinazı)

Fibroblast büyüme faktör-21 etki mekanizmalarını gerçekleştirmede daha çok FGFR-1 üzerinden yapmasına rağmen azda olsa diğer fibroblast büyüme faktör reseptörleri (FGFR2-4) ile de etki etmektedir (80).

Fibroblast büyüme faktör-21 açlık nedeniyle uyarılması için PPAR α gereklidir. Yapılan bir çalışmada FGF-21 uyarımı için PPAR α 'nın glikokortikoid reseptörü ile beraber çalıştığı görülmüştür (81). Açlık ve yeniden beslenme düzeni FGF-21 in beyaz yağ dokusundan sentezlenmesini uyarır (77).

Fibroblast büyüme faktör-21 hepatik glukoneogenezisi, kortikosteroid salınımını hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden uyararak yapar. Aynı zamanda sempatik sinir sistemini uyararak yağ dokusunda lipolizi artırır ve glikoz alımını uyarır (80,82).

Fibroblast büyüme faktör-21 karaciğerde bulunan büyüme hormonunun sinyal yolağını inhibe eder. Uzun süren açlık durumunda glukoneogenezisi ve yağ oksidasyonunu uyarmaktadır (83). Fibroblast büyüme faktör-21 karaciğerde glikoz

salınımını azaltır, beyaz yağ dokusunu esmerleştirir ve bu sayede kan glikoz düzeyinin normal aralıkta tutulmasına katkı sağlar (84,85).

Fibroblast büyüme faktör-21 pankreasta β hücre proliferasyonunu inhibe ederek insülin sentezinin düzenlenmesine katkıda bulunur (77).

Aşırı beslenme ya da uzun süren açlık sonrasında yeniden beslenme durumunda FGF-21 insülini duyarlılığını artırır. Diğer organlardan glikoz salınımı önemli derecede azaltır (86, 87, 88).

1.4.4.FGF-21'in Açlık Durumunda Etkileri

Fibroblast büyüme faktör-21 insan enerji homeostazı için glikoz ve lipit düzenlenmesi için yararlı etkisi olan bir metabolizma düzenleyicisidir (82). Açlık durumunda FGF-21 lipoliz, hepatik ketogenez ve büyüme hormonu inhibisyonu gibi mekanizmalarda büyük rol oynar (77).

Yapılan bir hayvan deneyinde FGF-21 aşırı üretilen farelerde uzun süren açlık sırasında vücuda enerji kaynağı sağlayabilmek için karaciğerde ketogenez ve beyaz yağ dokusunda lipolizi arttırdığı görülmüştür. Fibroblast büyüme faktör-21 karaciğerde IGF-1 uyarımını engelleyen bir fonksiyon ile kalori kısıtlaması yapar ve metabolizmanın ömrünü uzatır (77,89).

Tablo 3: FGF-21 in Enerji Dengesi, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi (90)

Etki	FGF-21
Glukoz uptake	↑
Trigliserit düzeyi	↓
LDL düzeyi	↓
HDL düzeyi	↑
Lipogenez	↑
Ketogenez	↑

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yeni tanıli çölyak hastaları dâhil edildi. Çalışma 30 hasta ile planlandı ve hastalar gönüllülük esasına göre seçildi. Dâhil edilen hastalar ve ailelerden sözlü ve yazılı onamları alındı. Diyetle uyum içinde olan ve düzenli olarak takiplerine gelen hastalar çalışmaya dâhil edildi. Dışlama kriterlerinden birine uyan hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar 6 aylık sürelerde takibe çağrıldı. Çocuk gastroenteroloji polikliniğinde çölyak hastalığı tanısı alan hastalar çocuk endokrinoloji polikliniğinde değerlendirildi. Bu hastalarda diyet uyumu sorgulandı. Çocuk gastroenteroloji polikliniğinde 3 ay arayla bakılan rutin çölyak seroloji değerleri diyet uyumu için bir ölçüt olarak belirlendi. .

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1- Çölyak diyetine uymadığını beyan edenler
- 2- Ciddi kronik hastalığı olanlar. Örn: kronik karaciğer ve böbrek hastaları, hipotiroidi
- 3- Kronik ilaç kullanımı
- 4- Ciddi anoreksik hastalar
- 5- İzlemde çölyak antikorları yüksek seyreden, negatife dönmeyen vakalar

Diyet programına başlanmadan önce boy, kilo ölçümleri ve sistemik muayeneleri yapıp kayıt edildi. Bu hastalardan diyet öncesinde FGF-21, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyleri için 2 cc kan örneği alınıp 3500 devirde santrifüj edilip - 80°C de saklandı. Çölyak diyeti başladıktan 6 ay sonra tekrar 2 cc kan alınıp BH, FGF-21, IGF-1 düzeylerindeki değişim için kan örnekleri alınıp boy kilo ölçümleri ve muayenesi tekrar edildi.

Çalışma sırasında Çin menşeli E1983Hu katalog numaralı FGF-21 ve E0103Hu katalog numaralı IGF-1, BT LAB Bioassay Technology Laboratory marka elisa kitleri kullanılmıştır.

Mikroplaka yıkayıcı olarak USA menşeli BIO-TEK marka, EL x 50 model yıkayıcı kullanılmıştır. Okumalar ise USA menşeli BIO-TEK marka ELx800 model mikroplaka okuyucuda yapılmıştır. Tüm parametreler 450 nm dalga boyunda okutulmuş ve cihazdan alınan absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edilmiştir.

Büyüme hormonu için ise İngiltere menşeli Recombinant 98/574 katalog numaralı Siemens marka elisa kiti kullanıldı. Yıkama ve okuma Siemens immulite 2000 marka cihazda kantitatif olarak ölçüldü.

2.2. Antropometrik Değerlendirme

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde görevli çocuk endokrin hemşiresi tarafından hastaların poliklinik değerlendirmelerinde; ilk 2 yaşta boy ölçümü sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezura bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında ölçülmektedir. İki yaş üzerinde boy ölçümü ise ayakkabıları çıkartılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapılmaktadır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Freely marka), iki yaşından büyük çocuklar ise 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile tek kat giysi bırakılarak ölçülmektedir.

2.3. Güç Analizi: Yapılan Güç Analizinde Evreni Belli Olmayan Örneklem

Hesabı Kullanılarak

$$n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z_{1-\alpha/2}^2 * (N-1) + p * (1-p))]$$
 %95 güven aralığında, Çölyak hastalığının Türkiye'deki prevalansı %1,3 olarak kabul edilmiş ve en az 20 hastaya ulaşılması gerektiği bulunmuştur (Metin, S. (2016). Çölyak hastalığında nutrisyon. Güncel Gastroenteroloji, 20(3), 259-262.).

2.4. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. , Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma

uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tedavi ncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması için normal dağılım gösterenlerde bağımlı gruplarda t testi, normal dağılım gstermeyenlerde ise Wilcoxon analizi yapılmıştır. Sürekli değerşkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım gstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Hastaların tedaviyle beraber antropometrik ve kan değerlerindeki değerşimleri son değer-ilk değer şeklinde hesaplanmıştır. Sonucun negatif çıkması parametrede azalma, pozitif olması ise artma olduğunu göstermektedir.

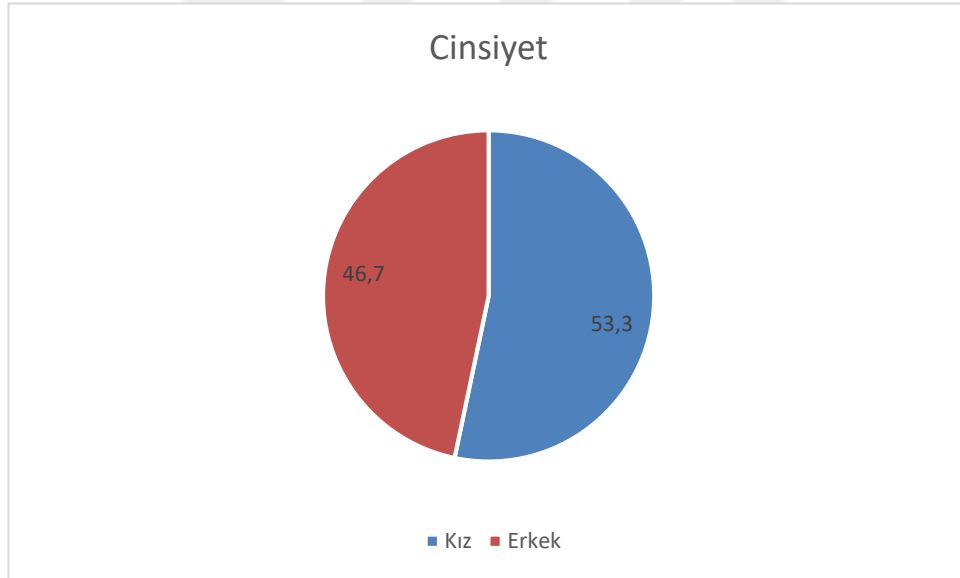


3. BULGULAR

Çalışmaya 16'sı (%53,3) kız ve 14'ü (%46,7) erkek olmak üzere toplam 30 çölyak hastası dâhil edilmiştir (Şekil 8). Hastaların yaş ortalaması $9,3\pm3,8$ (min=2-maks=16) olarak tespit edilmiştir. Hastaların annelerinin boy ortalaması $161,3\pm8,3$ olarak, babalarının boy ortalaması ise $174,2\pm7,2$ olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kız	16	53,3
	Erkek	14	46,7
Yaş, Ort±SS		9,3±3,8	
Anne boyu, Ort±SS		161,3±8,3	
Baba boyu, Ort±SS		174,2±7,2	



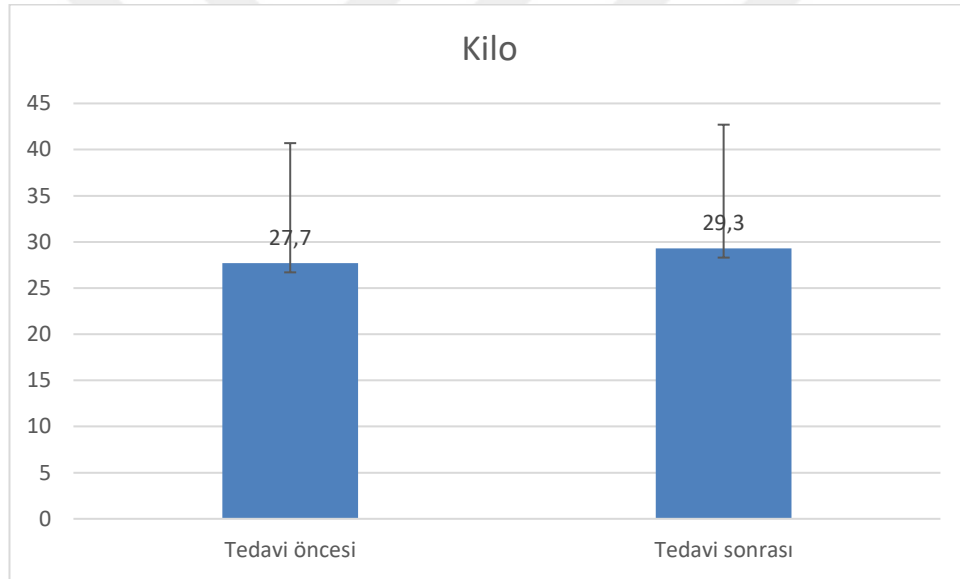
Şekil 8: Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı

Hastaların tedavi sonrası kilo değeri ($p<0,001$), boy değeri ($p=0,002$), BMI değeri ($p=0,017$), kilo SDS değeri ($p=0,016$) ve BMI SDS değeri ($p=0,041$) anlamlı şekilde yükselmiştir (Tablo 5, Şekil 9-13).

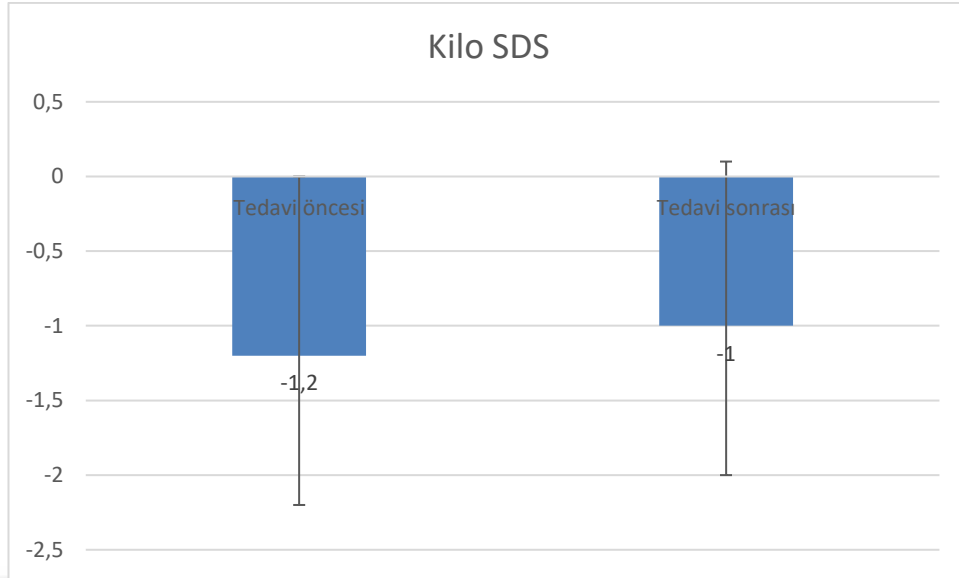
Tablo 5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Kilo	27,7±13,0	29,3±13,4	<0,001*
Kilo SDS	-1,2±1,2	-1,0±1,1	0,016*
Boy	129,5±25,1	133,8±24,1	0,002**
Boy SDS	-,5±1,1	-,4±1,1	0,066*
BMI	15,1±2,1	15,6±2,4	0,017**
BMI SDS	-1,4±1,1	-1,2±1,2	0,041*

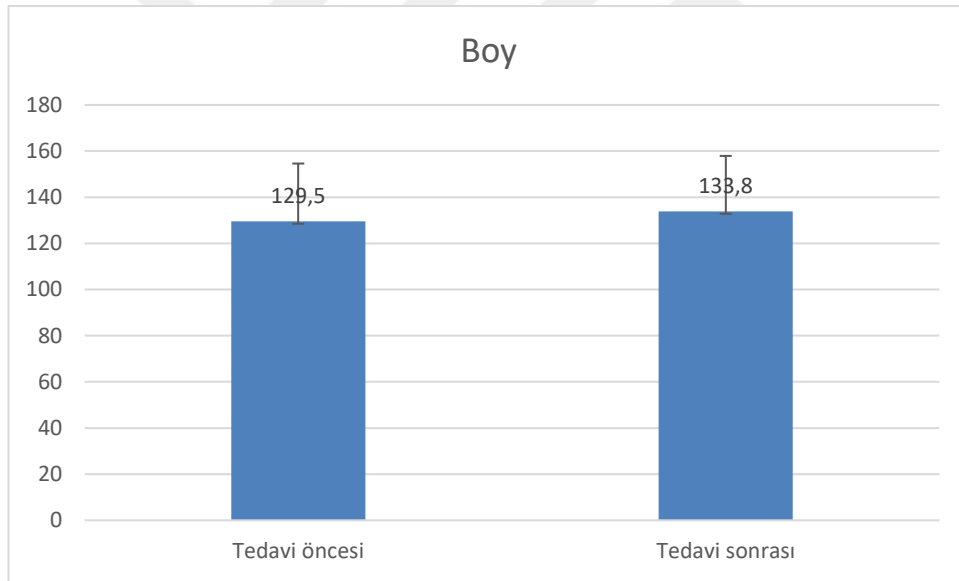
* Wilcoxon testi, ** Bağımlı gruplarda t testi uygulanmıştır.



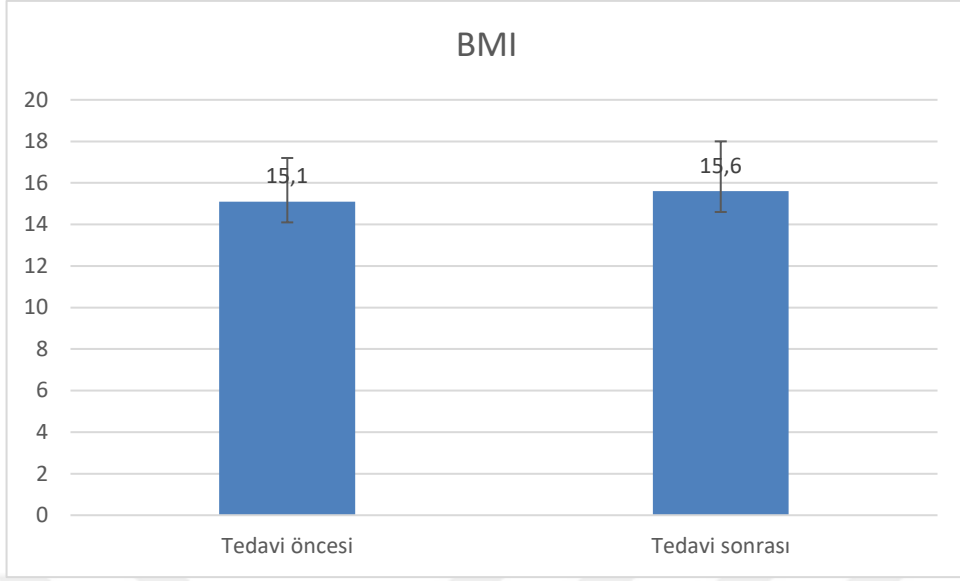
Şekil 9: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilolarının karşılaştırılması



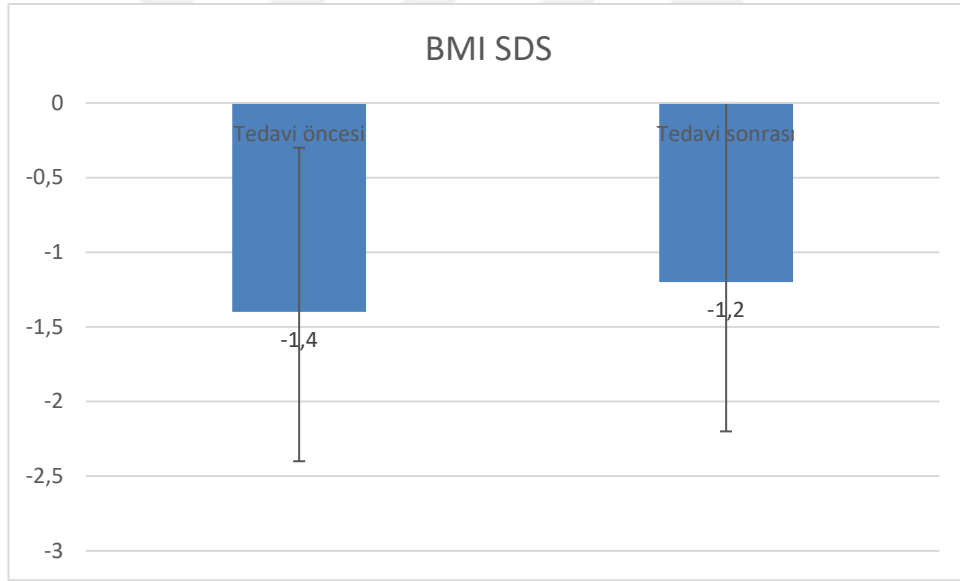
Şekil 10: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kilo SDS değerinin karşılaştırılması



Şekil 11: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası boylarının karşılaştırılması



Şekil 12: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BMI değerlerinin karşılaştırılması



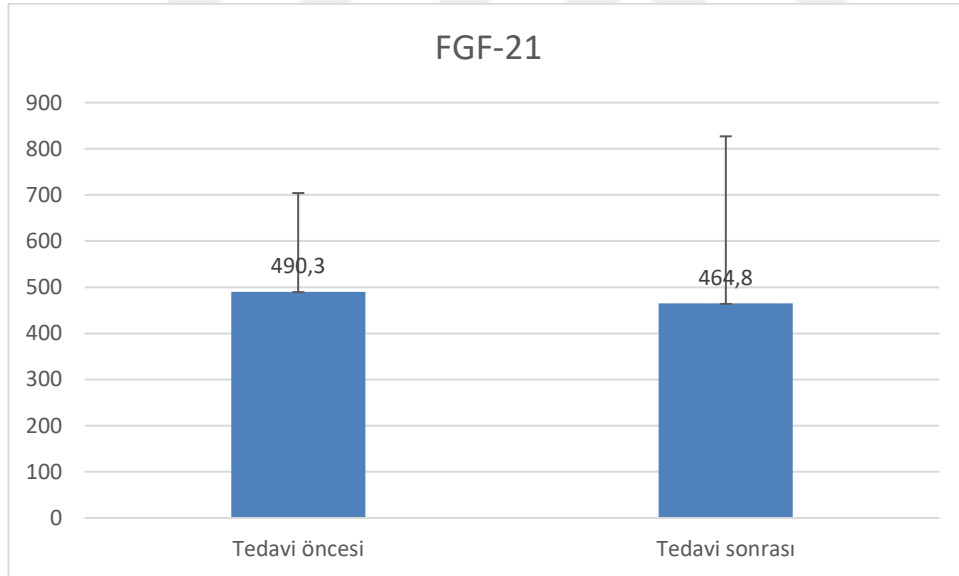
Şekil 13: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BMI SDS değerlerinin karşılaştırılması

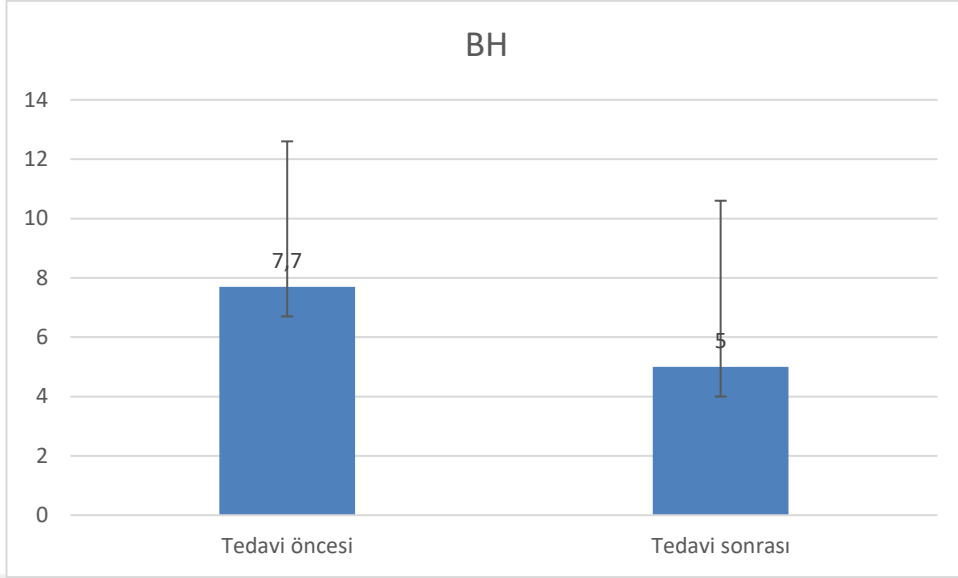
Hastaların tedavi sonrası FGF-21 değeri ($p<0,001$), GH değeri ($p=0,022$) ve DTGA değeri ($p<0,001$) anlamlı şekilde düşmüştür (Tablo 6, Şekil 14-16). IGF-1, insülin, trigliserit, total kolesterol, HDL, glikoz ve HOMA-IR değerlerinde bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan değerlerinin karşılaştırılması

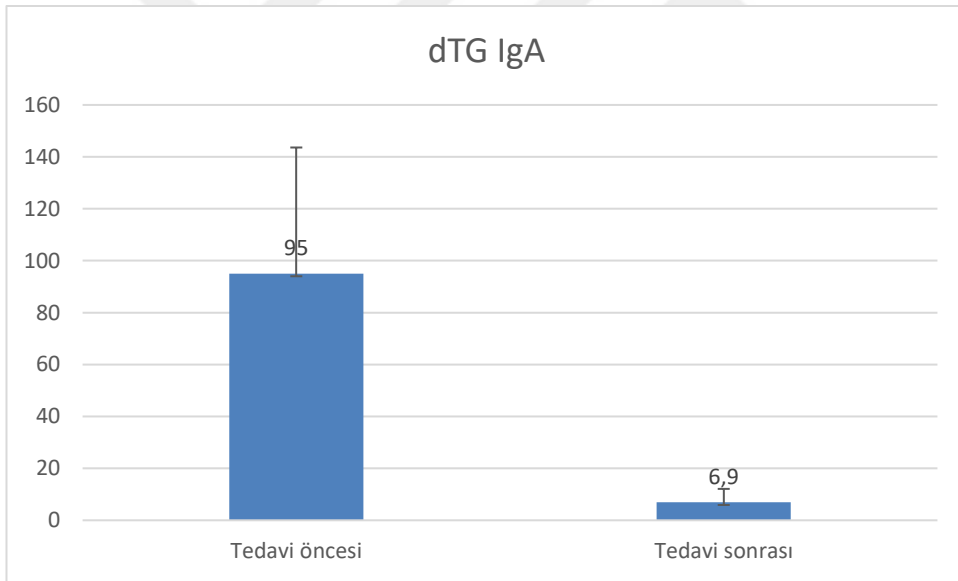
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	Ort±SS	Ort±SS	
FGF-21 (pg/ml)	490,3±312,7	464,8±362,1	0,043*
IGF-1 (ng/ml)	12,6±9,2	12,6±11,7	0,360*
BH (ng/ml)	7,7±4,9	5,0±5,6	0,022*
İnsülin (uIU/ml)	8,6±5,9	8,3±3,4	0,829*
dTG IgA (U/ml)	95,0±48,6	6,9±5,2	<0,001*
Trigliserit (mg/dL)	79,7±49,3	77,2±33,4	0,304*
T.kolesterol (mg/dL)	133,3±27,1	135,1±24,5	0,613**
HDL (mg/dL)	52,1±11,0	54,4±12,5	0,187**
Glikoz (mg/dL)	90,0±12,9	88,3±8,2	0,511**
HOMA-IR	1,9±1,4	1,8±,8	0,567*

* Wilcoxon testi, ** Bağımlı gruplarda t testi uygulanmıştır.

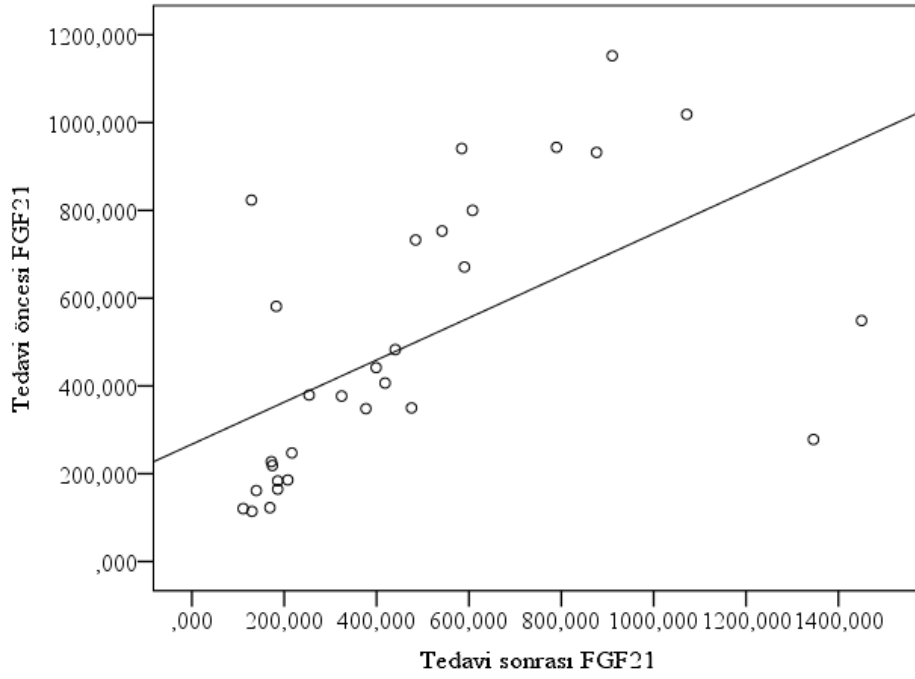
**Şekil 14:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası FGF-21 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 15: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BH değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 116: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dTG IgA değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 17: Tedavi öncesi FGF-21 değeri ile tedavi sonrası FGF-21 değeri arasındaki korelasyon

Tedavi öncesi FGF-21 değeri ile tedavi sonrası IGF-1 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir. Tedavi sonrası FGF-21 değeri ile tedavi sonrası IGF-1 değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Değişim FGF-21 değeri ile değişim IGF-1 değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (Tablo 7, Şekil 19).

Tablo 7: Hastaların FGF-21 değerlerinin IGF-1 değeri ile korelasyonu

		Tedavi öncesi FGF-21	Tedavi sonrası FGF-21	Değişim FGF-21
Tedavi öncesi IGF-1	r	-,911		
	p	,0001		
Tedavi sonrası IGF-1	r		-,930	
	p		,0001	
Değişim IGF-1	r			-,673
	p			,0001

FGF-21 değeri ile BMI SDS değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların FGF-21 değerlerinin BMI SDS değeri ile korelasyonu

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim
		FGF-21	FGF-21	21
Tedavi öncesi BMI SDS	r	,056	,032	-,024
	p	,769	,868	,900
Tedavi sonrası BMI SDS	r	,054	-,008	,091
	p	,778	,966	,631
Değişim BMI SDS	r	-,063	-,213	,070
	p	,743	,257	,714

FGF-21 değeri ile BH değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların FGF-21 değerlerinin BH değeri ile korelasyonu

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim
		FGF-21	FGF-21	FGF-21
Tedavi öncesi BH	r	,146	,222	,072
	p	,440	,238	,706
Tedavi sonrası BH	r	,123	,154	-,085
	p	,518	,417	,654
Değişim BH	r	-,143	-,082	-,110
	p	,449	,667	,564

Tedavi öncesi FGF-21 değeri ile değişim HDL arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tedavi öncesi FGF-21 değeri ile değişim trigliserit arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Değişim FGF-21 değeri ile değişim trigliserit arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır.

Tablo 10: Hastaların FGF-21 değerlerinin çeşitli parametreler ile korelasyonu

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim
		FGF-21	FGF-21	FGF-21
Değişim trigliserit	r	,420	,225	,381
	p	,021	,233	,038
Değişim T. kolesterol	r	,021	-,205	,012
	p	,912	,277	,951
Değişim HDL	r	,364	,242	-,076
	p	,048	,198	,692
Değişim HOMA-IR	r	,069	,019	0,000
	p	,716	,921	1,000

4. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon yapan hastalıklar BH direnci ile boy kısalığına neden olabilmektedir. FGF-21'in artışı BH direnci gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Yaptığımız çalışmada hastalarının bazal BH düzeyini yüksek saptadık ve 6 aylık çölyak diyeti sonrasında anlamlı şekilde düştüğünü tespit ettik. Bu durum çölyak hastalığında büyüme hormonu direncini teyit etmekte.

Çalışmamızda çölyak diyeti sonrasında FGF-21 düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edildi. Diyetin 6. ayında hastaların boy değerlerinde anlamlı artış tespit edildi fakat boy SDS değerlerindeki artış anlamlı değildi. Boy ve boy SDS değerlerindeki değişim yaşa, cinsiyete, izlem süresine hatta mevsimsel durumlara göre değişkenlik gösterdiğinden FGF-21 ve boy ilişkisini değerlendirmek zorluklar içeriyor. Bu nedenle uzama hızı ile FGF-21 ilişkisini değerlendirmedik.

Literatürü taradığımız an itibari ile daha önce çölyak tanısı konulan hastalarda büyümenin FGF-21 ile ilişkisi üzerine bir çalışmaya ulaşamadık. Bizim çalışmamız bu açıdan farklıdır.

Fazeli ve ark. erişkin sağlıklı insanlar ile yaptığı çalışmada 10 günlük açlık sonrasında FGF-21 düzeyinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir (91). Yapılan başka çalışmalarda açlık durumunda FGF-21 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

Guasti L. ve ark. Finlandiya'da 32 prematür bebek üzerine yaptığı bir çalışmada hastalar doğduktan sonra 5 hafta boyunca boy ve kiloları düzenli olarak ölçülmüş ve FGF-21 düzeylerine 1, 3 ve 5. haftalarda bakılmıştır. FGF-21 düzeyleri yüksek seyreden hastalarda boy uzaması aynı oranda düşük kaldığı tespit edilmiştir. FGF-21 düzeyi ile boy uzaması arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (93).

Hastaların diyet başlamadan önceki vücut ağırlığı ile diyet yaptıktan sonraki vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, BMI SDS değerlerinde anlamlı artış tespit edildi. Çölyak hastalığında diyet sonrasında hızlı bir şekilde bağırsaktaki inflamasyon azaldığı için kilo alımı boya göre daha erken düzelebilmektedir. Boydaki uzama kilo alımından sonra ilerleyen süreçte hızlanıyor olabilir. Boy uzamasını değerlendirmek için daha uzun soluklu biz izlem mantıklı görünüyor.

Hastalarımızda diyet öncesi ve sonrası bakılan FGF-21 değerindeki değişim ile vücut ağırlığı değişimi arasında anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde hastalarımızda boy, BMI ve BMI SDS değerleri ile FGF-21 arasında anlamlı fark bulunmadı.

Arndt MB ve ark. Bangladeş'te 6 ay 1 yaş arası yetersiz beslenen 120 çocuk ile yaptığı bir çalışmada 5 ay boyunca düzenli gıda takviyesi yapılmış. Hastalara düzenli olarak vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılmıştır. Çalışma öncesinde ve düzenli beslenme sonrasında hastalardan FGF-21 serum örnekleri alınmıştır. Hastalarda belirgin kilo artışı olduğunu görmüştür. Hastaların kilo aldığı süre içerisinde FGF21 düzeylerinde düşüklük olduğu ancak anlamlı bir fark olmadığı tespit etmiştir (92).

Çölyak diyeti sonrasında bazal büyüme hormon düzeylerinde düşüş tespit etmişken IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmedi. Bunun yanında IGF-1 düzeylerindeki artış, FGF-21 düzeylerindeki düşüş ile anlamlı negatif bir korelasyon gösteriyordu. Gerek diyet öncesi gerek diyet sonrası FGF-21 düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasında güçlü negatif anlamlı korelasyon dikkat çekiciydi. Çölyak diyeti sonrasında uzamanın hızlanması, büyüme hormon düzeylerinin düşüşü, FGF-21 düzeylerinin baskılanması ve FGF-21 düzeyleri ile IGF-1 düzeyleri arasındaki güçlü negatif korelasyon BH direnci açısından anlamlı bulgulardır. Bu durum FGF-21'in çölyak hastalığında büyüme hormon aksı üzerinde etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Eichler L ve ark. çölyak tanılı hastalarla yaptığı çalışmada glutene maruz kalma süresi ile IGF-1 düzeyi arasında negatif ilişki bulmuştur. Bu hastalarda çölyak hastalığına bağlı olarak gelişen malabsorbsiyon sonrasında BH direnci sonucu IGF-1 düzeyinde düşüklük saptamıştır (96).

Weile B. Ve ark. 8 çölyak tanılı ve 8 sağlıklı çocuk ile yaptığı çalışmada çölyak tanılı hastaların IGF-1 düzeyi ile sağlıklı çocukların IGF-1 düzeyinden daha az olduğu görülmüş. Çölyak tanısı ile takip edilen hastalardan 5 tanesi diyet ile IGF-1 düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış olduğunu tespit etmiştir (97).

Wu ve ark. fareler ile yaptığı çalışmada uzun süreli gıda kısıtlaması durumunda FGF-21 düzeyinin yüksek olduğunu ve bunun büyüme hormonunu

duyarsızlaştırdığını tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda büyüme hormon düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (94).

Çalışmamıza diyetine tam uyan çölyak hastaları ele alındığından dolayı dTG tedavi öncesi ve sonrasındaki anlamlı değişiklik beklediğimiz gibi görüldü. Tüm hastaların serolojik testleri negatifleştirdi dolayısı ile anlamlı şekilde düştü.

FGF-21 pankreasta β hücre proliferasyonunu inhibe ederek insülin sentezlenmesinin düzenlenmesinde katkıda bulunur. Aşırı beslenme ya da uzun süren açlık sonrasında yeniden beslenme sırasında FGF-21 düşer ve insülin duyarlılığı artar. Diğer organlardan glikoz salınımı önemli derecede azalır. Yaptığımız çalışmada insülin ve glukoz değerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi. FGF-21 düzeyindeki değişim ile HOMA-IR düzeyindeki değişim arasında anlamlı fark görülmedi.

Li ve ark. yaptığı çalışmada ise Serum FGF-21 düzeyi ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırılmış. FGF-21 düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (95).

Xu J. Ve arkadaşları insülin direnci olan hayvan modeli çalışmasında fareleri FGF-21 enjeksiyonu sonrasında kan glukoz seviyelerinde hızlı düşüş, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında ani bir iyileşme ile sonuçlandığını gösterilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda diyet sonrasında HDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Çölyak diyeti sonrasında trigliserit düzeylerindeki düşüş ile FGF-21'deki düşüş arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Aleem M. ve arkadaşlarının 300 tip 2 diyabetes mellitus hasta ile yaptığı çalışmada 3 ay ara ile hastaların lipid profili ile FGF-21 düzeyleri alınmış. Serum FGF-21, total kolesterol, trigliserit, serum LDL, kolesterol ve HDL kolesterol ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda FGF-21 ve anormal lipid profili arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (99).

Sonuç olarak çölyak hastalarında FGF-21'in büyüme, vücut ağırlığı ve BH aksı üzerine ilişkilerini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada bulduğumuz sonuçların yeni çalışmalara yol gösterici olmasını bekliyoruz. Literatürde şimdiye kadar bu konuda çalışma olmadığı için katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Büyümenin birçok faktörden etkilenmesi, büyümenin değerlendirilmesi için daha

uzun zaman aralıklarının kullanılması gerekliliği, BH direncini değerlendirmek için BH uyarı testleri gibi daha ayrıntılı testlerin çeşitli zorluklar nedeniyle yapılamaması çalışmamızın bazı eksik yönleridir. FGF-21'in lyak ve malnutrisyonu olan hastalarda büyüme üzerindeki etkileri için geniş çaplı vaka sayıları ile uzun zamana yayılmış, daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.



5. KAYNAKÇA

1. Gat-Yablonski G, De Luca F. Effect of Nutrition on Statural Growth^[PDF]. Horm Res Paediatr. 2017;88(1):46-62.
2. Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA: Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. Behav Brain Funct 2008;4:31.
3. Norrmen C, Suter U: Akt/mTOR signalling in myelination. Biochem Soc Trans 2013;41: 944–950.
4. Christodoulides C, Dyson P, Sprecher D, Tsintzas K, Karpe F: Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3594–3601.
5. Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, Bina HA, Eriksson M, Hafstrom I, Dahlin M, Amark P, Angelin B, Rudling M: The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. Cell Metab 2008;8:169–174.
6. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, Munzberg H, Hutson SM, Gettys TW, Schwartz MW, et al: FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. J Clin Invest 2014;124:3913–3922
7. Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, Lau YY, Hager T, Patel J, Ge H, Weiszmann J, Lu SC, Graham M, et al: Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models – association with liver and adipose tissue effects. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:E1105– E1114.
8. Osborn ML, Dewitt GT, Fisrt RL . (ed). Pediatrics. Yurdakok M. (çeviri editörü). Pediatri, Cilt 1, Güneş Kitabevi, 2007: 31-36.
9. Memik F. (2013). Normal Büyüme Ve Büyüme Bozukluklari (Bölüm 3), Temel Çocuk Endokrinolojisi Kitabı,Cilt 1, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 19-43.
10. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editör. Pediatrik Endokrinoloji. 1st ed. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:65-135.
11. Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D. (2019). Boy Kısıtlılığı,Nelson Semptomu Dayalı Tanı, Ankara Nobel Tıp, 791.

12. Gönç EN, Özön ZA, Alikashiöğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 80-85.
13. Yılmaz A, Çelepkolu T (editör). Çocuk ve Ergende Büyüme. Ankara: Güneş Kitapevi, 2018: 23.
14. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insiBHts into causation, diagnosis and treatment. Lancet 2004; 363: 1977-1987.
15. Touwslager RN, Gielen M, Mulder AL, Gerver WJ, Luc J , Zimmermann TF, et al. Changes in genetic and environmental effects on growth during infancy. Am J Clin Nutr 2011; 94: 1568-1574.
16. Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. Pharmacol Rev. 1994;46:1-34.
17. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh). 1991;124:72.
18. Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol. 1998;25:917-938.
19. Kelch RP, Lindholm UB, Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab. 1971;32:449.
20. Touwslager RN, Gielen M, Mulder AL, Gerver WJ, Luc J , Zimmermann TF, et al. Changes in genetic and environmental effects on growth during infancy. Am J Clin Nutr 2011; 94: 1568-1574.
21. Neyzi O. Günöz H. Furman A. Bundak R. Gökçay G. Darendeliler F. et al. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi; 51,1-14.
22. Gönç EN. Özön A. Alikashiöğlu A. Kandemir N. (2015) Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 58,80-85
23. Ruveyda B. Normal Büyüme. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatri Endokrinoloji. Pediatri Endokrin ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. Kayseri. 2003, 39- 64.

24. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Prediction of adult height, from height, bone age, and occurrence of menarche at age 4 to 16 with allowance for mid parent height. *Arch Dis Child* 1975;50:14.
25. Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225-30.
26. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F. Falkner, JM Tanner (Eds). *Human Growth*, (2nd ed). Vol 2. New York, London: Plenum Press. 1986: 171-203.
27. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988- 91.
28. Ukkola O. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Intern Med* 2003;14:351-6
29. Broglio F, Arvat E, Benso A, Papotti M, et al. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1219–27.
30. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25:27-68.
31. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazit KA. *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İkinci baskı, Nobel, 2007: 1103- 1119.
32. Cianfarani S, Liguori A, Germani D. (2005) IGF-I and IGFBP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. *Endocr Dev*, 9, 66-75.
33. Anderson LL, Scanes CG. (2012). Nanobiology and physiology of growth hormone secretion, *Exp Biol Med* (Maywood), 237,126-142.
34. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;95-114.
35. Reiter EO, Rosenfeld GR. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, WB Saunders Company, Philadelphia, 10th ed, 2003: 1003-114.
36. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evaluation of the growth hormone gene family. *Endocr Rev*. 1983;4(2):97.

37. Pescovitz OH, Eugster EA. In: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Lipincot Williams and Wilkins, 2004: 123-231.
38. Grimberg A, De León D. Disorders of Growth. In: Moshang T, Bell LM, eds. Pediatric Endocrinology: The Requisites in Pediatrics, Philedelphia, USA, 1st ed, 2005: 127-66.
39. Kojima M, Hosoda H, Date Y. et al. Ghrelin is a growth hormone-realising acylated peptide from the stomach. Nature 1999; 402: 656-60.
40. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 483-517.
41. Mullis PE. Genetic control of growth. Eur J Endocrinol 2005; 152(1): 11-31.
42. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science
43. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, edt. Pediatric Endocrinology (İnternette) 2011, 12 Aralık
44. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. Endocr Rev 2004; 25(3): 426-457
45. Mullis PE. Genetic control of growth. Eur J Endocrinol. 2005;152(1):11-31.
46. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998; 1427-1505.
47. Darcan Ş, Mir S. Insulin like growth factor and growth hormon axis in end stage renal failure. Journal of the Turkish Nephrology. Association 1998; 3: 117-120.
48. Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Pres, 2000; 286– 302.
49. Lifshitz F. Growth and Growth disorders. Pediatric Endocrinology. Liftshitz EF (ed). (5th ed) New York: Informa Health Care Inc 2007: 113-145

50. Clemmons DR. Insuline-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). Endocrinology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001; 439-460.
51. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr Rev. 1995;16(1):3-34.
52. Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF- binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation, review. Gen Comp Endocrinol 2010; 167: 344–51.
53. Werner H, Adamo M, Roberts CT Jr, LeRoith D. Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. Vitam Horm. 1994;48:1-58.
54. Ehrenborg E, Larsson C, Stern I, Janson M, Powell DR, Luthman H. Contiguous localization of the genes encoding human insulin-like growth factor-binding proteins 1 (IGBP1) and 3 (IGBP3) on chromosome 7. Genomics 1992; 12: 497-502.
55. Duan CM, Xu QJ. Roles of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in regulating IGF actions. Gen Comp Endocrinol 2005; 142: 44–52.
56. Neyzi O, Ertuğrul T, (yazarlar). Pediatri 1. Üçüncü baskı, İstanbul: Nobel, 2002: 120-132.
57. Bundak R. Normal büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editor. Pediatrik Endokrinoloji. 1st ed. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:39-65.
58. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;115-23
59. Bundak R, Neyzi O, Günöz H, Darendeliler F. Büyüme-gelişme ve bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T.Pediyatri (4. baskı). Nobel tıp kitabevleri. 2010: 89-149.
60. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. Am J Gastroenterol. 2008;103(1):190-5.
61. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyur' us E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in 10 BioMed Research International Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. The Lancet. 2009;373: 9680: 2027–2033.

62. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109(5):833-8.
63. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistritzer Z, et al. Extraprostatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1235-40.
64. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(7):735-45.
65. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931-7.
66. Bratanic N, Smigoc Schweiger D, Mendez, N, Bratina A., Battelino T, VidanJeras B, An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens*. 2010;76:3:208– 215.
67. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56(8):1054-9.
68. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219-31.
69. Odeh R, Alassaf A, Gharaibeh L, Ibrahim S, Ahmad FG, Ajlouni K. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. *Endocrine Connections* 2019;8(6):780- 787.
70. Freemark M., Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26:6:1932–1939.
71. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):3-14.
72. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes from 2005 to 2014. *Diabetes Care*, 2015;38:1:6–8.
73. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.

74. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):320-5.
75. Barker JM, Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91:4:1210–1217.
76. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(20):270–8.
77. Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016;15:51–69.
78. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 2000;1492:203-6.
79. Barraco G M, Luciano R, Semeraro M, Prieto Hontoria PL, Manco M. M.Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *Int J Mol Sci* 2014(Oct 29;15(11)):19760-76.
80. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy.. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;8:235–53.
81. Patel R, Bookout AL, Magomedova L, Owen B M, Consiglio GP, Shimizu M, Zhang Y, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Cummins CL. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol* 2015(29):213–23.
82. Liang Q, Zhong L, Zhang J, Wang Y, Bornstein SR, Triggie CR, Ding H, Lam KS, Xu A. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes.* 2014;63:4064–75.
83. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106 10853–8.
84. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008;149:6018–27.

85. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, Michael MD, Adams AC, Kharitonov A, Kahn CR. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest* 2014(124):515–27.
86. Ding X, Boney Montoya J, Owen B M, Bookout A L, Coate K C, Mangelsdorf D J, Kliewer S A. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab* 2012;16:387–93.
87. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Véniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58:250–9.
88. Markan K. R, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer S A, Mohammadi M, Potthoff M J. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*. 2014;63: 4057–63.
89. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, Coate KC, He TT, Katafuchi T. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *eLife*. 2012;e00065.
90. Cuevas-Ramos D,Valdes PA,Salinas CA,Cuevas Ramos G,Sosa AC,GomezPerez FJ,The Role of Fibroblast Growth Factor 21(FGF 21) on Energy Balance,Glucose and Lipid Metabolism.*Current Diabetes Reviews* 2009; 5:216-220.
91. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, Lee H, Catana C, Klibanski A, Patwari P et al. .. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest* 2015;125(12):4601–11.
92. Arndt MB, Richardson BA, Mahfuz M, Ahmed T, Haque R, Gazi MA, John-Stewart GC, Denno DM, Scarlett JM, Walson JL; coordination with The Interactions of Malnutrition & Enteric Infections: Consequences for Child Health and Development Project Network. Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated with Subsequent Growth in a Cohort of Underweight Children in Bangladesh. *Curr Dev Nutr*. 2019 Mar 30;3(5):nzz024. doi: 10.1093/cdn/nzz024.
93. Guasti L, Silvennoinen S, Bulstrode NW, Ferretti P, Sankilampi U, Dunkel L. Elevated FGF21 leads to attenuated postnatal linear growth in preterm infants through GH resistance in chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):E2198–206.

94. Wu, Shufang et al. "Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits chondrocyte function and growth hormone action directly at the growth plate." *The Journal of biological chemistry* vol. 287,31 (2012): 26060-7.
95. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, Lu H, Xiang K, Jia W. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gammaglutamyl transferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *Metabolism* 2010; 59:33-37.
96. Eichler I, Frisch H, Granditsch G. Growth failure and insulin-like growth factor (IGF-I) in childhood celiac disease. *Klin Wochenschr.* 1991 Nov 15;69(18):825-9.
97. Weile B, Krasilnikoff PA, Giwerzman A, Skakkebaek NE. Insulin-like growth factor-I in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Nov;19(4):391-3.
98. Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, Lau YY, Hager T, Patel J, Ge H, Weiszmann J, Lu SC, Graham M, Busby J, Hecht R, Li YS, Li Y, Lindberg R, Véniant MM. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models--association with liver and adipose tissue effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Nov;297(5):E1105-14. doi: 10.1152/ajpendo.00348.2009. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19706786.
99. Aleem M, Maqsood H, Younus S, Zafar AF, Talpur AS, Shakeel H. Fibroblast Growth Factor 21 and Its Association With Oxidative Stress and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2021 Sep 4;13(9):e17723. doi: 10.7759/cureus.17723.