



T.C

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ ve BESLENME
BİLİM DALI**

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
ORTOTOPİK KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, SERUM IGF-I, IGFBP-3
DÜZEYLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE SERUM IGF-I,
IGFBP-3 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Ferda Özbay HOŞNUT**

Ankara-2010

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ ve BESLENME
BİLİM DALI

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
ORTOTOPIK KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASINDA
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, SERUM IGF-I, IGFBP-3
DÜZEYLERİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE SERUM IGF-I,
IGFBP-3 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Ferda Özbay HOŞNUT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen ÖZÇAY

Proje No: KA 09/164

Ankara-2010

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam, Prof. Dr. Figen ÖZÇAY başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, desteğini esirgemeyen aileme, eşime ve biricik oğluma çok teşekkür ederim.



ÖZET

Kronik karaciğer hastalıklarında gelişen malnutrisyon; yaşam kalitesini ve süresini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur ve karaciğer naklinin başarısını etkiler. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi arttıkça malnutrisyonun şiddeti artar. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda malnutrisyonun değerlendirilmesinde boy, cilt kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi ölçümlerinin diğer ölçümlere göre daha güvenilir olduğu belirtilmektedir.

Büyüme hormonu aracılığıyla karaciğerden insulin benzeri büyüme faktörü-1 sentezlenir. İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I), büyüme hormonunun etkilerine aracılık eden ve dolaşımda çoğunlukla insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3'e (IGFBP-3) bağlanan anabolik bir proteindir. Kronik karaciğer hastalığında hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ikincil sentez kapasitesinin azalması ve malnutrisyon, büyüme aksının yeniden düzenlenmesine neden olur. Bu durum kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğini artırır. Başarılı bir karaciğer nakli, bir çok hastada büyüme aksını ve kronik karaciğer hastalığına bağlı büyüme geriliğini düzeltir.

Bu çalışmada; kronik karaciğer hastalığı olan çocukların, ortotopik karaciğer nakli öncesinde ve sonrasında nutrisyon durumlarının değerlendirilmesi ve başarılı bir karaciğer nakli sonrasında antropometrik ölçümlerdeki değişikliklerin, karaciğerden sentezlenen IGF-I/IGFBP-3 düzeyi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza ortotopik karaciğer nakli yapılan 33 [20 erkek 13 kız, yaş ortalaması 34.24 ay (beş ay-11 yıl)] hasta ve kontrol amaçlı yaş ve cinsiyet uyumlu, büyümesi normal, sağlıklı 54 çocuk alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri, IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri; nakil öncesi ile nakilden 1, 3, 6 ve 12 ay sonra değerlendirildi. Kontrol grubundaki olguların çalışma başlangıcında bir kez olmak üzere antropometrik ölçümleri alındı, IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ölçüldü. Antropometrik ölçümler standartlara uygun şekilde aynı hekim tarafından ölçüldü. Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri, enzimle işaretli kemilüminesans immünometrik yöntemle değerlendirildi. Sirozun ağırlık derecesi Child-Pugh skora göre belirlendi. Bir olgu dışında izlemin yapıldığı bir yıl süresince hasta grubunun karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı.

Kronik karaciğer hastalarında karaciğer nakli öncesinde, akut malnutrisyon oranı % 21 (7/33), kronik malnutrisyon oranı % 30 (10/33) olarak saptandı. Triseps deri kıvrım kalınlığındaki azalmaya göre hastalarımızın % 82'sinde çeşitli derecelerde akut malnutrisyon vardı. Triseps deri kıvrım kalınlığı Z skoruna göre % 30 hastada ağır malnutrisyon saptandı. Boya göre ağırlık Z skoruna göre malnutrisyon oranı ise % 3 idi. Kronik karaciğer hastalarının boya göre ağırlık Z skoru hariç diğer tüm antropometrik ölçümleri kontrol

grubundan daha düşük bulundu. Hastalarımızın yaşa göre boy, triseps deri kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi Z skorlarındaki düşüklük yaşa göre ağırlık Z skorundaki düşüklükten daha belirgindi.

Çalışmamızda, Child A+B grubundaki hastaların triseps deri kıvrım kalınlığı Z skorunun Child C grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, Child-Pugh skoru ile triseps deri kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi Z skorları arasında negatif ilişki bulundu. Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda malnutrisyonu belirlemede antropometrik göstergelerden triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümünün güvenilir olduğu saptandı.

Karaciğer naklini takiben üçüncü aydan itibaren orta kol kas alanı ölçümü, triseps deri kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi Z skorlarının; altıncı aydan itibaren de yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık Z skorlarının artmaya başladığı görüldü. Karaciğer naklinden bir yıl sonra hastaların yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık ve orta kol çevresi Z skorlarının aynı yaş grubundaki çocuklardan farklı olmadığı; triseps deri kıvrım kalınlığı Z skoru ve orta kol kas alanı ölçümlerinin ise daha iyi olduğu saptandı. Ancak, hastaların yaşa göre boy Z skoru (-0.7 ± 1.46) aynı yaştaki çocukların yaşa göre boy Z skorundan (0.025 ± 1.12) daha düşük bulundu. Karaciğer nakli öncesi hastanın boyu ne kadar kısa ise, nakil sonrası boy uzama hızı o kadar fazla bulundu.

Çalışmamızda, kronik karaciğer hastalarında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü. Bu proteinler ile Child-Pugh skoru arasında ilişki saptanmadı. Karaciğer naklinden bir ay sonra IGF-1 düzeyinin artmaya başladığı, üçüncü ayda en yüksek değerine ulaştığı ve takiben giderek azalsa da birinci yılın sonunda halen kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği saptandı. İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 düzeyinin de benzer bir gidiş izlediği ve bir yılın sonunda kontrol grubu ile aynı değerlere ulaştığı görüldü. Karaciğer naklinden önce IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, bu proteinler kronik karaciğer hastalarını içeren grubumuzda malnutrisyonun varlığını değerlendirmede ve şiddetini yansıtmada kullanılamadı. Benzer şekilde karaciğer naklinden sonra da IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, karaciğer nakli sonrasında nutrisyon parametrelerin düzelmesinin tek başına büyüme faktörleri ile açıklanamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, IGF-I, IGFBP-3

ABSTRACT

Serum Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-I), Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) Levels, Anthropometric Measurements and Relationship between IGF-I, IGFBP-3 and Anthropometric Measurements in Children with Chronic Liver Disease Before and After Orthotopic Liver Transplantation

Malnutrition, occurring in chronic liver diseases, is the reason for complications influencing quality of life and survival, and has effects on the success of liver transplantation. The degree of liver function impairment raises parallel to severity of malnutrition. In children with chronic liver disease, height, skinfold thickness and mid-arm circumference measurements are known to be more reliable than the other measurements for evaluating malnutrition.

Insulin like growth factor is synthesized in liver thorough mediation of growth hormone. Insulin like growth factor-1 (IGF-I), an anabolic protein which mediates the effects of growth hormone, mostly binds Insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in circulation. In chronic liver disease, the decrease in synthesis capacity secondary to hepatocellular dysfunction and malnutrition, cause rearrangement of growth axis. This situation increases growth retardation in children with chronic liver disease. A successful liver transplantation improves growth retardation due to chronic liver disease and growth axis.

Aim of this study is to evaluate nutritional status of children with chronic liver diseases before and after orthotopic liver transplantation, determining serum IGF-I/IGFBP-3 levels and analyzing the relationship between IGF-I/IGFBP-3 levels and changing anthropometric measurements.

In our study, 33 patients (20 male, 13 female, median age 34.24 months (five months-11 years) who undergone liver transplantation and 54 healthy children, forming the control group with matching ages and sexes and normal growth charts were evaluated. The anthropometric measurements, IGF-I and IGFBP-3 levels before and 1, 3, 6 and 12 months later after transplantation were compared. Control group's anthropometric measurements were taken once in the beginning of study and IGF-I and IGFBP-3 levels were evaluated. Anthropometric measurements were taken according to the standards by the same doctor. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels were evaluated by enzyme linked chemiluminescent immunometric method. The severity of cirrhosis was determined by Child-Pugh scoring system.

Before liver transplantation, in patients with chronic liver diseases acute malnutrition rate was 21% (7/33) and chronic malnutrition rate was 30 (10/33) malnutrition ratio was determined. 82% of our patients had several degrees of acute malnutrition according to triceps skinfold thickness. 30% of patients had severe malnutrition according to triceps skinfold thickness score. Malnutrition rate was 3% according to weight for height Z score. All anthropometric measurements except weight for height Z score were lower in chronic liver disease patients comparing the control group. The decrease in height for age, triceps skinfold thickness and mid-arm circumference Z scores were significant than the decrease of weight for height Z scores.

In our study, skinfold thickness Z scores of patients in Child A+B group were detected higher than Z score of patients in Child C group. Also, a negative relationship was detected between Child-Pugh score with triceps skinfold thickness and mid-arm circumference Z scores. In our study, among anthropometric parameters for determining malnutrition in patients with chronic liver disease, triceps skinfold thickness was detected as a reliable parameter.

Three months after liver transplantation a significant increase in mid-arm muscle area measurement, triceps skinfold thickness and mid-arm circumference measurement were detected. Six months after liver transplantation a significant increase in weight for age, height for age and weight for height Z scores were seen. A year after transplantation, no difference was detected between weight for age, weight for height and mid-arm circumference Z scores between study group and same aged control group. Triceps skinfold thickness score and mid-arm muscle area measurements were better in the study group. However, height for age Z scores (-0.7 ± 1.46) of patients were lower than that of (0.025 ± 1.12) children of the same age. As shorter as the patients' heights were before transplantation, the rate of growing was more rapid after liver transplantation.

In our study, IGF-1 and IGFBP-3 levels were lower in chronic liver disease patients than the controls. No relationship was detected between these proteins and Child-Pugh score. IGF-1 levels were found to increase one month after liver transplantation, with a peak levels on third month and although decreasing gradually, after the end of a year, it was seen still to be higher than the control group.

IGFBP-3 levels were found to have a similar pathway, reaching the same levels with the control group, at the end of the first year. No relationship was detected before transplantation between IGF-1 and IGFBP-3 levels and anthropometric measurements. Because of this, we these proteins did not reflect the presence and severity of malnutrition in

cohort of chronic liver disease patients.

Likewise, no relationship was detected after transplantation between IGF-1 and IGFBP-3 levels and anthropometric measurements. Because of this, we could not explain the improvement of nutrition parameters after liver transplantation only by growth factors.

Key words: Chronic liver disease, malnutrition, IGF-I, IGFBP-3



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı Olan Çocuklarda Malnutrisyon Nedenleri.....	2
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi	5
2.2.1. Antropometrik ölçümler	5
2.2.1.1. Yaşa Göre Ağırlık	5
2.2.1.2. Yaşa Göre Boy	5
2.2.1.3. Boya Göre Ağırlık	5
2.2.1.4. Baş Çevresi.....	5
2.2.1.5. Orta Kol Çevresi Ölçümü.....	5
2.2.1.6. Trisepts Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü	6
2.2.1.7. Orta Kol Kas Alanı.....	6
2.2.2. Ulaşılan Büyümenin Değerlendirilmesi	6
2.2.2.1. Yüzdeler	6
2.2.2.2. Median Yüzdesi.....	6
2.2.2.3. Ortadan Sapma	6
2.3. Malnutrisyonun Değerlendirilmesi	7
2.3.1. Waterlow sınıflaması.....	7

2.3.2. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığına Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi	7
2.3.3. Orta Kol Çevresine Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi	8
2.3.4. Ortadan Sapma	8
2.4. Büyüme Hormonu	8
2.4.1. Fizyolojisi.....	8
2.4.2. Etkileri	8
2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri	9
2.5.1. Tarihçesi	9
2.5.2. Kimyasal Yapısı	9
2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'ın Sentez ve Salınımı	9
2.5.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'ın Serum Düzeyi	10
2.5.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Reseptörleri	11
2.5.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Etkileri	11
2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler	12
2.7. Kronik Karaciğer Hastalıklarında BH/IGF Aksındaki Değişiklikler	14
2.7.1. Büyüme Hormonu Direnci	14
2.7.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I Düzeyindeki Değişiklikler	14
2.7.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler	15
2.8. Ortotopik Karaciğer Nakli Sonrasında Sirozlu Çocuklarda BH/IGF Aksındaki Değişiklikler	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Olgular.....	17
3.2. Antropometrik Ölçümler	18
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	19
4. BULGULAR	20
4.1. Ortotopik karaciğer naklinden önce hastaların nutrisyon durumunun değerlendirilmesi	20

4.2. Ortotopik karaciğer naklinden önce olguların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	21
4.3. Ortotopik karaciğer nakli öncesinde olguların IGF-I/IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	23
4.4. Ortotopik karaciğer naklinden sonra hastaların bir yıl süreyle antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	25
4.5. Ortotopik karaciğer naklinden sonra hastaların 1 yıl süreyle IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	28
4.6. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumunun değerlendirilmesi.....	31
4.7. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	31
4.8. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR.....	46

KISALTMALAR ve SİMGELER

ALS	Acid labile subunit
BGA	Boya göre ağırlık
BH	Büyüme hormonu
BHBP	Büyüme hormonu bağlayıcı proteinler
BHSH	Büyüme hormonu serbestleştirici hormon
DET	Dinlenme enerji tüketimi
EHBA	Ekstrahepatik biliyer atrezi
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
kDa	KiloDalton
M6F	Mannoz-6-fosfat
OKÇ	Orta kol çevresi
OKKA	Orta kol kas alanı
OKN	Ortotopik karaciğer nakli
PFIK	Progresif familyal intrahepatik kolestaz
TDK	Triseps deri kıvrım kalınlığı
YGA	Yaşa göre ağırlık
YGB	Yaşa göre boy

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Waterlow sınıflaması.....	7
Tablo 3.1. Child-Pugh skörlaması	17
Tablo 4.1. Karaciğer nakli öncesi hastaların nutrisyon durumu.....	21
Tablo 4.2. Karaciğer nakli öncesi hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4.3. Ameliyat öncesi Child-Pugh skörlama sistemine göre antropometrik ölçümlerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo 4.4. Child-Pugh sköru ile YGA, YGB, BGA Z skörları ve OKKA ölçümü arasındaki ilişki	23
Tablo 4.5. Ameliyat öncesi IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki	23
Tablo 4.6. Karaciğer nakli öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun IGF-I/IGFBP-3 düzeylerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.7. Karaciğer nakli öncesi hastaların Child-Pugh skörlama sistemine göre IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.8. Hastaların antropometrik ölçümlerinin OKN öncesi ve OKN sonrası bir yıl süreyle izlemi	25
Tablo 4.9. IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri değişim hızı ile antropometrik ölçümlerin değişim hızı arasındaki ilişki.....	29
Tablo 4.10. Hastaların IGF-I ve IGFBP-3 değerlerinin OKN öncesi ve OKN sonrası bir yıl süreyle izlemi.....	29
Tablo 4.11. Karaciğer naklinden önce ve 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumu	31

Tablo 4.12. Bir yıllık izlem sonunda hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.13. Yaşa göre boy Z skoru değişim hızı ile OKN'den önceki parametreler arasındaki ilişki	32
Tablo 4.14. Ameliyattan 12 ay sonra, antropometrik ölçümlerle serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi arasındaki ilişki	33
Tablo 4.15. Bir yıllık izlem sonunda hasta ve kontrol grubunun IGF-I ve IGFBP-3 ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması	34



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. BH/IGF-I aksı.....	10
Şekil 2.2. IGFBP-3/IGF-I ALS kompleksi.....	13
Şekil 4.1. Child-Pugh skoru ile TDK Z skoru arasındaki korelasyon	22
Şekil 4.2. Child-Pugh skoru ile OKÇ Z skoru arasındaki korelasyon.....	23
Şekil 4.3. Ortotopik karaciğer naklinden önce IGF-I ile IGFBP-3 düzeyi arasındaki korelasyon	25
Şekil 4.4. Yaşa göre ağırlık Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi	26
Şekil 4.5. Yaşa göre boy Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi	26
Şekil 4.6. Boya göre ağırlık Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi	27
Şekil 4.7. Triseps deri kıvrım kalınlığı Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi	27
Şekil 4.8. Orta kol çevresi Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi.....	28
Şekil 4.9. Orta kol kas alanının bir yıl içerisindeki değişimi	28
Şekil 4.10. IGF-I'nin nakil sonrası bir yıl içerisindeki değişimi.....	29
Şekil 4.11. IGFBP-3'ün nakil sonrası bir yıl içerisindeki değişimi	30
Şekil 4.12. Bir yıllık izlem süresince IGF-I ile IGFBP-3 düzeyi arasındaki korelasyon	30
Şekil 4.13. Yaşa göre boy Z skoru ile başlangıç boy Z skoru arasındaki korelasyon	33
Şekil 4.14. Ortotopik karaciğer naklinden bir yıl sonra IGF-I ve IGFBP-3 arasındaki ilişki.....	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı, çocuklarda malnutrisyon ve büyüme geriliğine neden olur. Yağ malabsorbsiyonu, azalmış kalori alımı, eser element eksikliği, artmış enerji ihtiyacı gibi faktörlerin yanısıra, büyümeyi etkileyen proteinlerden özellikle insulin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-I) yapım ve etkinliğindeki değişiklikler büyüme geriliğine katkıda bulunur (1). Gelişen malnutrisyon; yaşam kalitesini ve süresini etkileyen komplikasyonlara neden olur ve karaciğer naklinin başarısını etkiler (2). Karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi arttıkça malnutrisyonun şiddeti artar (3). Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda, organomegali, asit ve ödemden etkilenmediği için malnutrisyonun değerlendirilmesinde boy, cilt kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi ölçümlerinin diğer antropometrik ölçümlerden daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (4).

Karaciğer büyüme aksında önemli role sahiptir (5). Ön hipofizden salgılanan büyüme hormonu (BH) karaciğerde bulunan reseptörüne bağlanarak IGF-I sentezlenmesine neden olur (6). İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, BH'nun etkilerine aracılık eden anabolik bir hormondur. Dolaşımda çoğunlukla insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3'e (IGFBP-3) bağlanır. Bu protein IGF-I'in biyoyararlanımı ve hormonal/metabolik etkilerinin düzenlemesinde rol alır (6). Kronik karaciğer hastalığında, hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ikincil sentez kapasitesinin azalması ve malnutrisyon, BH-IGF-IGFBP aksının yeniden düzenlenmesine neden olur. Bu durum kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğini artırır. Kronik karaciğer hastalığında, artan BH düzeyine rağmen BH direnci söz konusudur ve serum IGF-I/IGFBP-3 düzeyi azalmıştır. Bu endokrin bozukluklar; azalmış karaciğer hücre kitlesi, malnutrisyon ve portal hipertansiyon gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir (7). Karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi ile serum IGF-I/IGFBP-3 arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (8).

Başarılı bir karaciğer nakli, bir çok hastada büyüme aksını ve kronik karaciğer hastalığına bağlı büyüme geriliğini düzeltir (9, 10). Çocuklarda ve erişkinlerde ortotopik karaciğer naklinden (OKN) sonra serum IGF-I düzeyi artarak, BH düzeyi ise azalarak yaşa uygun normal seviyelere ulaşır (11). Karaciğer nakli sonrasında nutrisyon durumunun düzeltilmesinde IGF-I ve IGFBP-3 etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır (9, 12).

Bu çalışmada; kronik karaciğer hastalığı olan çocukların, OKN öncesinde ve sonrasında nutrisyon durumlarının değerlendirilmesi ve başarılı bir karaciğer nakli sonrasında antropometrik ölçümlerdeki değişikliklerin, karaciğerden sentezlenen IGF-I/IGFBP-3 düzeyi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Protein enerji malnutrisyonu kronik karaciğer hastalıklarında sık görülür. Kompanze karaciğer hastalığı olanların %20'sinde, dekompanze olanların ise %60'ından fazlasında malnutrisyon gelişmektedir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, sirozlu çocuklarda malnutrisyon oranı %66 olarak saptanmıştır (14). Kronik karaciğer hastalığının seyrinde oluşan malnutrisyon; hastalığın gidişini etkilediği gibi, büyüme geriliği, asit, hepatik ansefalopati, ağır enfeksiyonlar, kanama bozuklukları gibi yaşam kalitesini ve süresini etkileyen komplikasyonların gelişmesine de katkıda bulunur (15). Ayrıca malnutrisyon, karaciğer naklinin başarısını da etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda, malnutrisyon durumunun iyi değerlendirilmesi ve uygun beslenme desteğinin sağlanması önemlidir (2).

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı Olan Çocuklarda Malnutrisyon Nedenleri

Karaciğer, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ve besinlerin hemostazında önemli rol oynar. Normal koşullarda, karaciğer yakıt olarak karbonhidratları kullanır. Kronik karaciğer hastalıklarında ise, vücut metabolizmasının ve enerji kullanımının değişmesine bağlı olarak, açlıktaki fizyolojiye benzer şekilde yağ kullanımı ve oksidasyonu artar (16).

Sağlıklı kişilerde, karaciğer yemekten sonra glukozu glikojen olarak depolar veya trigliseridlere çevirir; bir yandan da portal vendeki insülin ve glukagonu temizler. Açlık durumunda glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla kan şekerinin sabit kalmasını sağlar (17). Sirozlu hastalarda ise, karaciğerin glikojen deposu, glikojenoliz ve glukoneogenez kapasitesi azalır. Bu durum hastalarda hipoglisemiye neden olur (16). Karaciğerin glukoneogenez yedeği oldukça yüksek olup, klinik olarak önemli hipoglisemi görülmeden önce karaciğerin %85-95' inin fonksiyonunu kaybetmesi gerekir. Bu durum gerçekleştiği zaman, çoğunlukla sadece glukoneogenez bozulmaz; ayrıca insülin yıkımı ve glikojenoliz de etkilenir (17). Diğer taraftan, sirozlu hastalarda değişen sıklıkta (%54-92) glukoz intoleransı da görülebilir. Bunun nedeni, insülin salınımının ve insüline duyarlılığın azalması olabilir (18). Sirozda hiperinsülinemi ve hiperglukogenemi söz konusudur. Hiperinsülinizmin nedenleri; hepatosit fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik/ekstrahepatik portosistemik şantlara bağlı olarak karaciğerde insülin tutulumunun ve yıkımının azalmasıdır. Ayrıca, pankreasta gelişen direnç nedeniyle dolaşımdaki insülinin beta hücrelerini baskılayamaması, hiperglukagonemi, insülin reseptöründeki ve glukoz transport mekanizmalarındaki bazı kusurlar da insülin direncine katkıda bulunur. Sirozlu hastalarda çevre dokularda "glukoz direnci" söz konusudur. Bu durum, insülinin bağımsız olarak dokuların glukoz tutmasındaki azalmayı ifade eder (17).

Artmış glukagona rağmen, hepatosit fonksiyonlarındaki azalma ve belki de portokaval şantlar nedeniyle hepatositlerin daha az glukagon etkisine maruz kalması sonucu, sirozda glukoz üretimi azalır (19). Enerji kaynağı olarak glikojen depolarının yetersizliği ve glukozun etkin olarak kullanılamaması, karaciğer hastalarında protein ve yağların alternatif enerji kaynakları olarak kullanılmasına yol açar. Bu durum ciddi karaciğer hastalığında iskelet kaslarında atrofiye neden olur (20).

Karaciğer, aminoasitlerden proteinlerin sentezlendiği ve aromatik aminoasitlerin metabolize edildiği organdır. Karaciğer hastalıklarında, aromatik aminoasitlerin metabolizması azalır. Yüksek insülin düzeyleri nedeniyle, dallı zincirli aminoasitlerin periferik alımı ise artar. Sonuçta, dolaşımda aromatik aminoasitler artarken dallı zincirli aminoasitler azalır (20). Dallı zincirli aminoasitler, protein sentezinde önemli rol oynar ve eksikliğinde pozitif nitrojen dengesi ve büyümenin sağlanması mümkün olmaz (21). Protein metabolizmasının önemli bir ürünü olan azot artıkları, karaciğerde üre siklusüne girerek detoksifiye edilir. Karaciğer hastalıklarında, protein yıkımının artması ile birlikte detoksifikasyon işlevinin de aksaması amonyak düzeylerinin artmasına yol açar (20).

Alternatif enerji kaynağı olarak yağların kullanılması, ağır karaciğer hastalıklarında artmış yağ oksidasyonu sonucu serum trigliserid düzeylerinde düşmeye yol açar. Tüm karaciğer hastalıklarında safra tuzlarının sentezi ve sekresyonu bozulur. Bu durum, diyetle alınan ve önemli bir enerji kaynağı olan uzun zincirli trigliseridlerin, yağda eriyen vitaminlerin ve esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinin emilimini olumsuz etkiler. Ciddi karaciğer hastalığı olan daha büyük çocuklarda, Δ -6-desatüras enziminin yetersiz sentezlenmesi ya da işlevinin aksaması, çok uzun zincirli çoklu doymamış yağ asiti sentezinin azalmasına yol açar (20). Ayrıca bu hastalarda bozulmuş barsak peristaltizmine ikincil geliştiği düşünülen bakteriyel aşırı çoğalma, portal hipertansiyona bağlı konjesyon nedeniyle emilimde azalma ve protein kaybı da malnutrisyona katkıda bulunur (22).

Kronik karaciğer hastalıklarında, azalmış safra asidi havuzu yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna neden olur (22). Karaciğerdeki depoların tükenmesi A vitamini eksikliğini, 25-hidroksilasyonun gerçekleşmemesi ise D vitamini eksikliğini ağırlaştıran ek faktörlerdir (20). Gastrointestinal kanamalarla meydana gelen kayıplar sonucu demir eksikliği, yetersiz enteral beslenme ya da emilim bozukluklarına bağlı çinko ve selenyum eksiklikleri de kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda sorun oluşturabilir (20). Kaşıntı nedeniyle kolestiramin gibi safra tuzlarını bağlayan reçineler ile tedavi edilen hastalarda dışkıyla yağ ve yağda eriyen vitamin kayıpları artar (22).

Özellikle süt çocuklarında artmış kalorik ihtiyaca rağmen, gereken kaloringin

alınamaması önemlidir. Kalori ihtiyacının karşılanamaması artmış ihtiyaç yanı sıra, mekanik basıya bağlı mide kapasitesinde azalma ve boşalma zamanında uzama, organomegali ve asite ikincil gastroözofageal reflüye de bağlıdır (22). Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda verilen orta zincirli yağ asitlerinden zengin enteral ürünlerin ve asit varlığında uygulanan sodyumdan kısıtlı diyetlerin tadının kötü olması, önerilen besinlerin oral yolla tüketilmesini güçleştirerek malnütrisyon riskini artırır (23). İştahsızlık, bulantı ve kusmaya bağlı gelişen yetersiz protein ve kalori alımı gibi çevresel etmenler de malnütrisyonu yol açar (24). Kronik karaciğer hastalığının gidişi sırasında ilk olarak yağ dokusu azalır. Bunu, kaslarda atrofi, boy büyümesinin geri kalması ve motor gelişim geriliği ile protein malnutrisyonu bulguları izler (20).

Erişkin kronik karaciğer hastalarında artmış enerji tüketiminin malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çocuklarda bu konu ile ilgili az sayıda veri vardır. Klinik olarak hastalığın kontrol altında olduğu hastalarda bile, hipermetabolik durumun göstergesi olan dinlenme enerji tüketimi (DET) yüksektir. Biliyer atrezili çocuklarda DET %29 oranında artmış olup, nitrojen dengesi de bozulmuştur. Enfeksiyon DET'ni arttıran en önemli faktördür. Ayrıca portal hipertansiyon ve asit de DET'i artırıcı etkenlerdir (25).

Karaciğer önemli bir endokrin organ olarak BH'nun anabolik etkilerine aracılık eden IGF'nün ve IGFBP'in sentez yeridir. Son dönem karaciğer hastalarında protein yapımının azalması nedeniyle IGF-I ve IGFBP'ler yeterince sentezlenemez. Büyüme hormon düzeyleri yüksek seyrederek ve BH direnci gelişir. Sonuçta büyüme düzeni, vücut kompozisyonu bozulur ve metabolik yanıt değişir (26).

Kronik karaciğer hastalığı olan çocukların nutrisyon durumunun izlenmesinde yaşa uygun antropometrik ölçümler kullanılır. Ancak, bu çocuklarda malnutrisyonu klasik yöntemler ile değerlendirmek her zaman güvenilir ve kolay olmayabilir. Hepatosplenomegali, ödem ve asit altta yatan kilo kaybını maskeleyebileceği için vücut ağırlığına dayalı antropometrik ölçümler (yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık) her zaman güvenilir değildir. Bu çocuklarda malnutrisyonun değerlendirilmesinde boy izlemleri daha güvenilir ve değerlidir (4). Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda, cilt kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi ölçümleri diğer antropometrik ölçümlere göre daha duyarlıdır. Çünkü, bu ölçümler organomegali, asit ve ödemden etkilenmez. Üst ekstremitelerde sıvı birikimi pek saptanmadığından vücut yağ depoları ve kas kitlesi için ölçüm yapılırken gövde veya alt ekstremitelere tercih edilir (4).

2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izleminde ve nutrisyon durumunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümler basit, kolay uygulanır ve ucuzdur (14). En sık kullanılan antropometrik ölçümler; vücut ağırlığı, boy uzunluğu, üst-orta kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve vücut kısımlarının birbirlerine oranlarıdır (27).

2.2.1. Antropometrik ölçümler

2.2.1.1. Yaşa Göre Ağırlık (YGA): Ağırlık, antropometrik ölçümler içinde büyümenin değerlendirilmesinde en çok kullanılanıdır. Kas kitlesi, yağ dokusu, kemikler, iç organlar ve bazı patolojik durumlarda ödem, asit, masif organomegali çocuğun ağırlığını oluşturan bileşenlerdir. Ağırlık değerlendirilirken bu bileşenler göz önünde bulundurulmalıdır. Kısa zamanda çok büyük değişiklikler gösterebildiği için süt çocukluğu döneminde büyümenin izlenmesinde tüm ölçümlerden daha duyarlıdır. Çocuğun ağırlığı, aynı yaşta, sağlıklı ve büyümesi normal olan bir çocuğun ağırlığı ile karşılaştırılır. Yaşa göre ağırlık hem o andaki hem de geçmiş dönemdeki nutrisyon durumunu gösterir (28, 29).

2.2.1.2. Yaşa Göre Boy (YGB): Çok yavaş değişiklik gösterir. Yetersiz beslenme ve akut enfeksiyon geçirilmesi gibi değişikliklere duyarlı değildir. Kronik hastalık ve malnütrisyonun boyu etkilemesi için en az altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir. Boy daha çok hastanın o andaki değil geçmişteki nutrisyon durumunu gösterir. İki yaşına kadar olan çocukların boyu yatar durumda iken ölçülmelidir. Bunun için ‘baş-ayak tahtası’ kullanılır. Daha büyük çocuklar ise ayakta ölçülmelidir (28-30).

2.2.1.3. Boya Göre Ağırlık (BGA): Yaştan bağımsız olduğu için özellikle çocuğun yaşının bilinmediği ve periyodik izleminin yapılamadığı veya ilk kez görüldüğü zaman kullanılabilecek bir ölçümdür. Çocuğun ağırlığı aynı boyda, sağlıklı, büyümesi normal olan çocukların ağırlığı ile karşılaştırılır (31).

2.2.1.4. Baş Çevresi: Santral sinir sisteminin büyümesini gösteren bir parametredir. İlk üç yaş düzenli takip edilmelidir (30).

2.2.1.5. Orta Kol Çevresi Ölçümü (OKÇ): Vücuttaki protein kitlesini gösterir. Kol çevresi ölçümleri genellikle sol koldan yapılır. Hastanın sol kolu, dirsek ekleminde fleksiyona getirilir. Omuzdan akromiyon projes ile dirsekte olekranon arasındaki mesafe ölçülür. Bu iki çıkıntı arasındaki nokta işaretlenir. Kol dirsek ekleminde ekstansiyona getirilir ve işaretlenen orta noktadan esnemeyen, kolu sıkıca kavramayacak, çok da gevşek olmayacak şekilde yerleştirilen bir mezur ile ölçüm yapılır.

Kol çevresi, hayatın ilk bir yılı içinde belirgin şekilde artarken, 1-5 yaş arasında çok az değişir. Tek tek ağırlık ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda 1-5 yaş arasındaki çocuklarda

malnütrisyondun kısa sürede tanınmasını sağlar. Büyümenin izlenmesinde kullanılmaz. Bu kriterler kullanılarak hastanın büyümesi hakkında kesin yorum yapılmak isteniyorsa yaşa göre düzenlenmiş kol çevresi tablolarından yararlanılır (29).

2.2.1.6. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (TDK): Deri altı yağ dokusunu, bu yolla da çocuktaki kalorik yedekleri belirlemek amacıyla kullanılır. Ölçümler ‘skinfold caliper’ adı verilen alet yardımıyla yapılır. Sol orta kol noktası, yukarıda kol çevresi ölçümünde olduğu gibi işaretlenir. İşaretlenen noktanın biraz üzerinden sol elin başparmağı ve işaret parmağı yardımıyla deri ve altındaki yağ dokusu kas dokusundan ayrılır. Bunun hemen altından *caliper*’in uçları yerleştirilerek kalınlık ölçülür (29).

2.2.1.7. Orta Kol Kas Alanı (OKKA): Protein yedeklerini gösteren OKKA büyümenin ve malnütrisyondun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaz. Orta kol kas alanı: $3.14 / 4 \times (OKÇ / 3.14 - TDK)^2$ formülü ile hesaplanır (32).

2.2.2. Ulaşılan Büyümenin Değerlendirilmesi

Ulaşılan büyümenin değerlendirilmesinde üç yaklaşım söz konusudur: Yüzdeler, median yüzdesi ve ortadan sapma.

2.2.2.1. Yüzdeler: Büyüme aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların yüzde eğrileri ile kıyaslanır. Tek bir ölçümün değerlendirilmesi ile sadece malnütrisyond vakaları saptanabilir. Büyüme duraklaması olan vakalar gözden kaçır. Ağırlığın boya göre iki yüzde eğrisi düşük olması kaygı duyulması gereken bir durumdur (33).

2.2.2.2. Median Yüzdesi: Yüzde eğrilerinde ideal ağırlıklardan (50. yüzde) faydalanılarak standart tabloları oluşturulmuştur. Burada çocuğun antropometrik ölçümü aynı yaştaki sağlıklı ve büyümesi normal olan 50. yüzde eğrisindeki çocuğun antropometrik ölçümü ile kıyaslanır (29).

2.2.2.3. Ortadan Sapma: Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinde sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SDS) için ‘Z’ skoru terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi bakımından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde en seçkin yöntemdir. Sınır değer olarak + 2SDS ve - 2SDS alınmaktadır. Büyüme geriliği, Z skoru -2 SDS nin altında ise söz konusudur (28, 30, 33). Bir çocuğun SDS (Z skoru) şu şekilde hesaplanır; Z skoru=Hastadan elde edilen değer-referans toplumun ortanca değeri / referans toplumun standart sapma değeri.

Çocuk büyümesinin değerlendirilmesinde, büyüme eğrisinin zaman içindeki seyri de çok değerlidir. Seri ölçümler, bireyin büyümesini en doğru şekilde yansıtır. Burada çocuk

kendisi ile karşılaştırılır (28, 30, 33).

2.3. Malnutrisyonun Değerlendirilmesi

2.3.1. Waterlow sınıflaması

Malnutrisyonun süresini gösteren sınıflama sistemidir (Tablo 2.1). Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık çocukların nutrisyon durumunu belirleyen en basit tanımdır. Yaşa göre boy kriteri standartın %95'inin altında olanlarda kronik malnütrisyon (stunting, bodurluk) söz edilir. Boya göre ağırlık kriteri standartın %90'ının altında olanlarda akut malnütrisyon (wasting, kavrukluk) söz edilir. Her iki değeri de kesim noktasının altında bulunanlarda hem 'wasting' hem 'stunting' vardır. Bu sonuç hastanın kronik malnütrisyonu olduğunu ve buna yakın bir zamanda akut malnütrisyonun eklendiğini gösterir. Bu sınıflama sistemi kullanılarak, büyümesi yetersiz fakat orantılı olan bir çocukla, boyu normal fakat vücut ağırlığı buna uygun olmayan çocuk birbirinden ayırt edilebilir (27, 30, 34).

Tablo 2.1. Waterlow sınıflaması

	Boya göre ağırlık kesim noktası standartın > %90	Boya göre ağırlık kesim noktası standartın < %90
Yaşa göre boy kesim noktası standartın > %95	Normal	Kavruk
Yaşa göre boy kesim noktası standartın < %95	Bodur	Kavruk+ Bodur

Gomez sınıflaması: Gomez kilo kaybını yaş için beklenenin yüzdesi olarak değerlendirerek protein enerji malnutrisyonunu hafif, orta, ağır olmak üzere üç ana grupta sınıflandırmıştır (30).

Tablo 2.1. Gomez sınıflaması

Malnutrisyonun derecesi	Yaş için standart*ağırlığa göre yüzde
Normal	90'dan fazla
Hafif (1. derece)	89-75
Orta (2. derece)	74-60
Ağır (3. derece)	60'tan az

*Yaşa göre ağırlığa (şimdiki ağırlık/yaşının 50 persentilinin ağırlığı) göre yapılır.

2.3.2. Triseps Deri Kıvrım Kalınlığına Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi

Triseps deri kıvrım kalınlığının standart değerinin %90-110 arasındaki değerler büyümenin normal olduğunu gösterir. Standartın %60'ının altındaki değerler ağır, %60-80'i arasındaki değerler orta, %80-90'ı arasındaki değerler ise hafif malnutrisyonu gösterir (29).

2.3.3. Orta Kol Çevresine Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi

Hastanın kol çevresinin standart değerinin %85 ve üzerinde olması normal bir büyümeye işaret eder. Standardın %85-80'i arasındaki değerler hafif, %80-75'i arasındaki değerler orta, %75'in altındaki değerler ağır malnutrisyonu gösterir (29).

2.3.4. Ortadan Sapma

Sınır değer + 2SDS ve - 2SDS'dir. Büyüme geriliği, Z skoru -2 SDS nin altında ise söz konusudur (28, 30, 33).

2.4. Büyüme Hormonu

2.4.1. Fizyolojisi

Postnatal dönemde büyümeyi kontrol eden en önemli hormon, BH'dur. İnsan BH; ön hipofizde bulunan asidofilik somatotrop hücreler tarafından sentezlenen, polipeptid yapıda, 22 kiloDalton (kDa) ağırlığında, 191 aminoasitten oluşan, tek zincirli bir hormondur. Büyüme hormonunun geni 17. kromozomun q22-24 bölgesinde yer alır (35).

Hipotalamustan salgılanan büyüme hormonu serbestleyici hormon (BHS) BH salgılanmasını artırır, somatostatin ise azaltır. Büyüme hormonu, BHS salınımı üzerinde negatif, somatostatin salınımı üzerinde pozitif feedback etki gösterir. Mideden salgılanan ve iştah üzerine etkisi olan Ghrelin, BHS'nun bağlandığı reseptörlere bağlanarak BH salınımını artırır. Ayrıca beslenme, seks hormonları ve bazı büyüme faktörleri de BH'nun salgılanmasını etkiler (6).

Büyüme hormonu salgısı gece artar, gündüz azalır. Somatostatin salınımındaki düşüşle eş zamanlı olarak BHS salınımındaki ani artış, BH'nun döngüsel pulsatil salınımına neden olur. Kronik böbrek yetmezliği ve siroz durumunda BH kanda artar. Yaşın ilerlemesiyle BH salgısı azalır. Kan şekerinin yükselmesi, şişmanlık, hipotiroidi, kanda kortizol artması ise BH salgısını azaltır (6).

Plazmada BH'nun büyük bir kısmı taşıyıcı proteinlere bağlanır. Büyüme hormonu reseptörünün ekstraselüler parçasının proteolizisi ile oluşan bu proteinlere BH bağlayıcı proteinler (BHBP) denir. Bu proteinler BH aktivitesini artırıp azaltarak dokulara BH salınımını ve dağılımını düzenler. Büyüme hormonu direncine neden olan BH reseptör eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon ve hipotiroidizm gibi durumlarda BHBP konsantrasyonu düşer (6).

2.4.2. Etkileri

Büyüme hormonu etkisini IGF aracılığı ile gösterir (6). Büyüme hormonu anaboliktir, büyümeyi destekler, iskelet dokusu ve diğer dokularda hücre proliferasyonu ve protein sentezini artırır. Çocuklarda en belirgin etkisi lineer büyüme üzerinedir. Kıkırdak öncül

hücrelerini önce farklılaşması için uyarır, daha sonra IGF-I'in otokrin ve parakrin etkisi için duyarlı hale getirir. Buna BH'nun 'dual effect' modeli denir. Büyüme üzerine olan etkisi kemik, kıkırdak, iskelet kası, eritropoetik sistem ve diğer organlarda protein sentezinin artışı ile desteklenir (6).

Büyüme hormonu aynı zamanda lipolitik ve diabetojenik etkilere sahiptir. Bu etkileri için IGF'ne gerek yoktur (6).

2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

2.5.1. Tarihçesi

İnsülin benzeri büyüme faktörü, ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından kıkırdakta sülfat bileşimini artırmasından dolayı 'sülfasyon faktörü' olarak tanımlanmıştır (36). Daha sonra yapılan araştırmalarda, serum immunoreaktif insülininden bağımsız, insüline benzeyen biyolojik bir aktivitenin var olduğu görülmüş ve buna *Non-suppressible Insulin Like Activity* adı verilmiştir. Bu peptidlere 1978'de insülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle *Insulin-Like Growth Factors -İnsülin benzeri büyüme faktörleri* adı verilmiştir (37, 38).

2.5.2. Kimyasal Yapısı

İnsülin benzeri büyüme faktörleri, genellikle lokal olarak etki gösteren ve özgül hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsüline benzeyen küçük peptidlerdir. Proinsülin yapısına ve hipoglisemi etkisine sahip olduklarından dolayı insüline benzerler. Kısmen BH'na bağımlıdır. Büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık ederler. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin iki temel şekli vardır. Bunlar tek zincirli polipeptit yapısında olan ve insülin ligandlarından oluşan IGF-I ve IGF-II'dir (6).

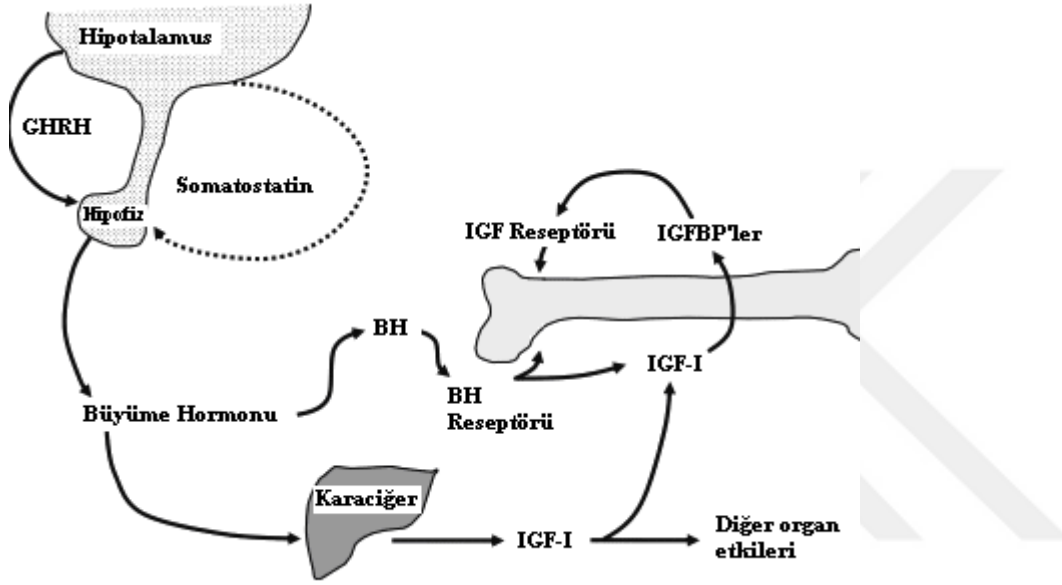
İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, somatomedin C ve sülfasyon faktörü olarak da adlandırılır. Geni 12. kromozomun uzun kolunda yer alır. Yetmiş aminoasit içeren, 7649 kDa ağırlığında bazik bir peptittir (pH=8.1-8.5). Yapısal olarak IGF-II ile %70, proinsülin ile %50 benzerlik gösterir (39).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-II ise 67 aminoasit içeren, 7471 kDa ağırlığında nötral bir peptiddir (40). Geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır (39). Proinsülin ile IGF-II arasında %41 oranında benzerlik görülür (40).

2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'in Sentez ve Salınımı

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, BH'nun kontrolü altında karaciğerde sentezlenir. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda, dolaşımdaki BH ile birlikte IGF-I seviyesinin de azaldığı görülmüştür. Büyüme hormonunun pulsatil salınımına karşın, serum IGF-I düzeyi daha stabildir (6). Östrojen, paratiroid hormon ve glukokortikoidler de IGF-I sentezini etkiler (39).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, BH salınımını azaltır. Bunu dolaylı yolla hipotalamustan somatostatin salınımını artırarak veya BH sentezi üzerinde doğrudan negatif feedback etkiyle gerçekleştirir (Şekil 2.1). Büyüme hormonu, kanda plazma proteinlerine zayıf olarak bağlanır. Bu yüzden kandan dokuya hızla geçer. Büyüme hormonunun kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ise taşıyıcı proteinlere daha sıkı bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Bu sayede IGF-I, BH'nun etki süresini uzatır. Östrojen, paratiroid hormon ve glukokortikoidler de IGF-I sentezini etkiler (6).



Şekil 2.1. BH/IGF-I aksı

2.5.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I'in Serum Düzeyi

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I'in seviyesi BH'na bağımlı olduğu için yaş ile birlikte değişiklik gösterir. Fetal serumda IGF-I düzeyi göreceli olarak daha düşüktür ve gestasyonel yaşla birlikte artar (41, 42). Fetal serumdaki IGF-I düzeyinin doğum ağırlığı ile orantılı olduğuna dair ipuçları vardır (43). Doğumda ve hayatın ilk bir yılında da plazma IGF-I düzeyi düşüktür. Çocukluk dönemi boyunca IGF-I düzeyi kademeli olarak artar. ergenlik döneminde ortalama değeri erişkindekinin 2-3 katından daha fazladır (44). Bu dönemde kızlarda IGF-I düzeyi daha erken pik yapar ve daha yüksek düzeyde seyrederek (6). Ergenlik dönemindeki serum IGF-I düzeyleri, kronolojik yaştan ziyade Tanner evresi ve kemik yaşı ile bağlantılıdır. Ergenlik döneminde seks steroidlerinin BH salınımını artırarak IGF-I artışına yol açtığı düşünülmektedir (45). Erişkin dönemde yaşa bağlı olarak IGF-I düzeyi giderek düşer. Bu düşüşe negatif nitrojen dengesi, azalmış kas kitlesi ve osteoporozun neden olduğu

sanılmaktadır (46). Hipotiroidizm, malnutrisyon, kötü kontrollü diyabet ve kronik hastalıklar IGF-I sentezini azaltır (6).

2.5.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Reseptörleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri hedef hücre membranında yerleşen reseptörlerine bağlanarak hücrelerdeki etkilerini başlatırlar. Üç farklı tip IGF reseptörü tanımlanmıştır: İnsülin reseptörü, Tip I IGF reseptörü, Tip II IGF mannoz-6-fosfat (M6F) reseptörü (47).

Tip I IGF reseptörü ve insülin reseptörü tirozin kinazı aktive ederek hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynarlar (40). İnsülin temel olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda endokrin etkilere sahipken, IGF-I immün sistem dahil pek çok dokuda endokrin, parakrin ve otokrin etkilere sahiptir (48).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri hipoglisemik etkilerini insülin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (49).

Tip II M6F reseptörü IGF-II'nin bağlanabileceği 300 kDa transmembran proteini içeren tek zincirli bir polipeptiddir ve IGF-II'ye afinitesi yüksektir. Bu reseptörün intrasellüler kompartmanlar arasındaki lizozomal enzimlerin taşınmasında büyük rol oynadığı bilinir (50).

2.5.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörlerinin Etkileri

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I'in insülin benzeri metabolik etkileri vardır. Büyüme hormonunun metabolik etkilerinde aracı olarak rol alır. Postnatal büyümenin düzenlenmesinde baskın olan faktör IGF-I'dir. Protein ve karbonhidrat metabolizması üzerinde anabolik etkilere sahiptir (48).

- Doğum öncesi ve sonrası dönemde büyümeyi uyarır. İn vitro çalışmalar IGF-I'in hemen hemen tüm sistemlerde hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyardığını göstermiştir (39).
- Nörolojik gelişimi destekler. Hayvan deneylerinde IGF-I'in prenatal dönemde nörolojik gelişim için önemli olduğu kanıtlanmıştır. İnsanlarda da IGF-I eksikliğinin düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, sağırılık ve mental retardasyona neden olduğu gösterilmiştir (39).
- Proteolizisi inhibe eder, aminoasit desteği yeterli ise protein sentezini uyarır (48).
- Postprandiyal hipoglisemiye neden olur. Bunu periferik dokularda glukoz kullanımını artırarak ve karaciğerde glukoz sentezini inhibe ederek yapar. Hipoglisemik etkisini IGFBP-1 düzenler (39).
- Renal kan akımı, glomerular filtrasyon hızı ve fosfatın proksimal tübüler reabsorbsiyonunu artırır (39).

- İnsülinin aksine serbest yağ asitleri üzerinde minimal etkisi vardır. Lipoliz inhibisyonu ve yağ dokusunda glukoz oksidasyonuna neden olur (48).
- Kalsiyum, magnezyum ve potasyum hemostazında pozitif etkiye sahiptir (40).
- Miyoblast, osteoblast, oligodentrosit ve adipositler gibi hücrelerin farklılaşmasının kuvvetli uyarandır (40, 48).
- Lenfosit üretimi ve fonksiyonlarını uyararak immün sistem üzerinde etkili rol oynar (48).
- Tümör hücrelerinin büyümesine katkıda bulunur (39).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-II daha ziyade prenatal hayatta aktif olup fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (48). Kemiricilerde ve pekçok türde yapılan çalışmalarda IGF-II geninin yok edilmesinin intrauterin ve perinatal büyümeyi geciktirdiği ve postnatal hipofizektomi yapılan sıçanlarda IGF-II infüzyonunun büyümeyi uyarmadığı gözlenmiştir (51, 52). İnsülin benzeri büyüme faktörü-II plesental büyüme ve tümör hücre büyümesinde de önemlidir (39).

2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

İnsülin benzeri büyüme faktörleri kanda serbest olarak veya özgül bağlayıcı proteinlere bağlanarak taşınırlar (48). Altı farklı tipi olan bu proteinlerin IGF-I'in biyoyararlanımı ve hormonal/metabolik sentezinde önemli rolleri vardır (39).

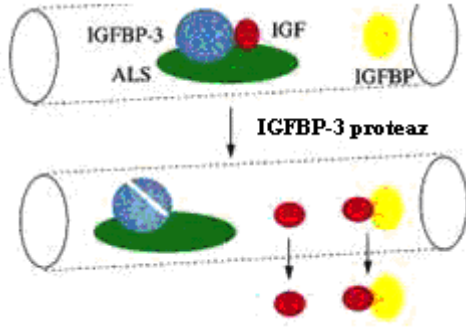
- İnsülin benzeri büyüme faktörlerini proteolitik degradesyondan koruyarak yarılanma ömürlerini uzatırlar.
- Organizmayı IGF-I etkisiyle oluşan hipoglisemiden korurlar,
- Plazmada protein taşıyıcısı olarak rol alır ve IGF-I'in vasküler yataktan dokulara geçişini kontrol ederler,
- İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin reseptörleri ile etkileşime girerek serbest IGF'nin biyoyararlılığını kısıtlarlar,
- Yavaş salınan IGF havuzu oluşturarak IGF'nin etkilerini güçlendirirler ve
- Kendi reseptörlerine bağlanarak direk hücresel etki gösterir (39).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri farklı doku hücreleri tarafından sentezlenip salınırlar.

IGFBP-1: 25 kDa ağırlığındadır. Karaciğer, plesenta ve böbrekte sentezlenir. Amniyon sıvısında bol miktarda bulunur. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I biyoaktivitesinin akut düzenleyicisidir. Fosforilasyonu IGF-I etkisini azaltırken, defosforilasyonu IGF-I etkisini artırır. Serum IGFBP-1 seviyesi metabolik faktörlerce düzenlenir. İnsülin, IGFBP-1 sentezini inhibe eder (5, 39).

IGFBP-2: 31-kDa ağırlığındadır. Sinir dokusunda sentezlenir. Serum konsantrasyonu BH ve insulin konsantrasyonu ile ters orantılıdır (5).

IGFBP-3: 29 kDa ağırlığındadır. Postnatal yaşamdaki en önemli bağlayıcı proteindir. Dolaşımda IGF-I ve II'nin %96'ından fazlasını bağlar. Başta karaciğerin endotelial ve Kupffer hücreleri olmak üzere pekçok hücre tarafından sentezlenir (48). Oluşan IGFBP-3/IGF-I kompleksine *acid labile sub-unit* (ALS) bağlanır (Şekil 2.2). Bu 150 kDa'luk üçlü kompleks; IGFBP-3/IGF-I kompleksini stabilize ederek plazma yarı ömrünü uzatır.



Şekil 2.2. IGFBP-3/IGF-I ALS kompleksi

Büyüme hormonu IGFBP-3 sentezini 3 farklı mekanizma ile artırır.

1. Kupffer hücrelerini doğrudan uyararak,
2. Karaciğer dışındaki diğer dokuları uyararak,
3. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I aracılığı ile (IGF-I, IGFBP-3'ü proteolizisten korur ve sentezini artırır) (39).

Doku çalışmaları serum IGFBP-3 düzeyinin interlekin-1, transforming growth factor- β , retinoik asit, prostaglandin E₂ ve glukokortikoidler gibi faktörlerce düzenlendiğini göstermiştir (39).

Büyüme hormonu hepatositlerden ALS sentezini artırır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I'nin ise ALS sentezi üzerinde direk etkisi yoktur. Ancak, IGF-I konsantrasyonu IGFBP-3'e bağlama konsantrasyonunu aşınca yani serbest IGF-I konsantrasyonu artınca; IGF-I BH sentezini baskılar. Sonuçta IGF-I dolaylı olarak ALS sentezini baskılar (39).

Serum IGFBP-3 düzeyi de yaşa bağlı olarak değişir. Düzeyi doğumda düşüktür, çocukluk döneminde giderek artar ve pubertede zirveye ulaşır. Östrojen, testosteron, tiroid hormonu ve insülin IGFBP-3 düzeyini artırır (39).

IGFBP-4: 24 kDa ağırlığındadır. Tüm biyolojik sıvılarda bulunur. Serum düzeyi yaşla birlikte artar. Tip I IGF reseptörüne bağlanmak için IGF-I ile yarışır (5, 39).

IGFBP-5: 29 kDa ağırlığındadır. Çeşitli glikolizasyon formları vardır. Yaşla birlikte konsantrasyonu azalır (5).

IGFBP-6: 34 kDa ağırlığındaki bu protein IGF'nin biyolojik etkilerini düzenler (5, 39).

2.7. Kronik Karaciğer Hastalıklarında BH/IGF Aksındaki Değişiklikler

Karaciğer BH/IGF-I aksının merkezi organıdır (5). Kronik karaciğer hastalıklarında hepatoselüler fonksiyon bozukluğuna ikincil sentez kapasitesinin azalması ve malnutrisyon, BH-IGF-IGFBP aksının yeniden düzenlenmesine neden olur. Bu durum kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğine katkıda bulunur (7).

2.7.1. Büyüme Hormonu Direnci

Kronik karaciğer hastalarında serum BH seviyesi artar ve BH direnci gelişir (7). Bu durumun nedenleri;

- Hipofizin tirotropin salgılatıcı hormon ve BHSH'a anormal yanıt vermesi (7),
- Büyüme hormonunun hepatik klirensinin azalması (7),
- Büyüme hormonu reseptörünün ve BHBP'nin sentezinin karaciğer hastalığının şiddetiyle orantılı olarak azalmasıyla birlikte BH üzerindeki negatif feedback etkinin azalması (53),
- Kronik karaciğer hastalarında salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin ve endotoksinlerin BH'nun etkilerini inhibe etmesi ve (48),
- Azalan IGF-I sentezi ile birlikte BH üzerindeki negatif feedback etkinin daha da azalmasıdır (7).

Kronik karaciğer hastalarında BH salınım hızı, karaciğer hastalığının şiddetini gösteren Child-Pugh sınıflandırması ile pozitif, IGF-I seviyesi ile negatif ilişkilidir (48). Kronik karaciğer hastalarında glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi görülür. Büyüme hormonu karaciğerde ve periferik dokularda insülinin etkisini azaltarak insülin direnci gelişmesine katkıda bulunur (7).

2.7.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I Düzeyindeki Değişiklikler

Kronik karaciğer hastalıklarında IGF-I seviyesi azalır. Bunun nedeni; bozulan karaciğer hücrelerinden daha az IGF-I sentezlenmesi, ALS sentezinin azalması sonucu IGF-I klirensinin artması ve interlökin-6'nın aktif olarak IGF-I sentezini baskılamasıdır (48). Azalan IGF-I seviyesi BH üzerindeki negatif feedback etkisinin azalması ve BH salınımının daha da artması ile sonuçlanır (7). Erişkinlerde serum IGF-I düzeyi ile karaciğer fonksiyonları ve nutrisyon durumu arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (54). Ancak bu ilişki çocuklarda belirgin değildir (9).

2.7.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

Kronik karaciğer hastalarında IGFBP-1 seviyesi azalan renal klirens, artan hepatik salınım ve azalan hepatik yıkım nedeniyle artar. Çocuklarda serum IGFBP-1 seviyesi karaciğer fonksiyonları ve beslenme durumu ile ters orantılıdır. Buna karşın hepatik IGFBP-1 mRNA ekspresyonu oldukça değişken olup normal karaciğerdekinden farklı değildir (7).

İnsülin, hepatik IGFBP-1 üretiminin düzenleyicisi ve IGFBP-1 mRNA'nın potent inhibitörüdür. Serum insülin düzeyi ve IGFBP-1 arasında negatif ilişki vardır. Sirozda artan serum insülin düzeyine rağmen normal hepatik IGFBP-1 mRNA ekspresyonu ve artmış serum IGFBP-1 düzeyi saptanır (7).

IGFBP-1 serbest IGF-I'in hipoglisemik etkisini engelleyerek sirozda insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 karaciğer rejenerasyonunda rol oynar (7).

Sirozda IGFBP-2 düzeyi hafif artar. Çocuklarda serum IGFBP-2 düzeyi nutrisyon durumu ile ilişkilidir (7).

Akut karaciğer yetmezliğinde serum IGFBP-3 düzeyi azalır. Bu azalma akut karaciğer yetmezliğinde hastanın ensefalopati derecesi ile, sirozlu hastalarda ise Child-Pugh skoru ile ilişkili iken beslenme durumundan bağımsızdır (9, 55). Büyüme hormonu IGF-I aracılığı ile serum IGFBP-3 düzeyini düzenler. Sirozlu çocuklarda serum IGFBP-3 düzeyi serum IGF-I düzeyine paralel olarak azalır. Serum IGFBP-1 ve IGFBP-3 farklı düzenlenir. Bunun nedeni IGFBP-1'in hepatositlerden, IGFBP-3'ün ise Kupffer hücrelerinden üretilmesi olabilir (7).

2.8. Ortotopik Karaciğer Nakli Sonrasında Sirozlu Çocuklarda BH/IGF Aksındaki Değişiklikler

Kronik karaciğer hastalarında gelişen nutrisyon bozuklukları, dinamik büyüme ve gelişme sürecinin yaşandığı çocukluk çağında büyümeyi, hastalığın seyrini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Yetersiz oral alım BH direncine ve sonuçta lineer büyümede yavaşlamaya neden olur. Beslenme desteği, günümüzün radikal tedavi yöntemi olan karaciğer nakli öncesi büyüme ve yaşam kalitesini artırır, nakil sonrası morbidite ve mortalite oranını önemli ölçüde düşürür (15).

Ortotopik karaciğer nakli, kronik karaciğer hastalığının tek etkin tedavisidir. Günümüzde gelişen cerrahi teknikler ve doku reddini önleyen daha etkin ilaçlarla çocuklarda nakil sonrası yaşam beklentisi %90'lara ulaşmıştır (7).

Başarılı bir OKN, bir çok hastada kronik karaciğer hastalığına bağlı büyüme geriliğini düzeltir. Beslenme durumundan en çok etkilenen parametreler olan OKÇ ve TDK, OKN

sonrası hızla düzelir (10, 56). Boy uzamasında ise daha az ve daha geç bir düzelme izlenir. Malnutrisyonun derecesi, kronik karaciğer hastalığının nedeni, karaciğer nakli esnasındaki çocuğun yaşı ve boyu, OKN sonrası büyümenin yakalanmasında önemli etkenlerdir. Ortotopik karaciğer nakli sonrası büyümeyi olumsuz etkileyen faktörler; kötü graft fonksiyonu ve yüksek doz steroid kullanımı gerektiren tekrarlayan rejeksiyon ataklarıdır (7).

Ortotopik karaciğer nakli BH/IGF aksında değişikliklere neden olur (9). Çocuklarda ve erişkinlerde OKN'den sonra serum IGF-I düzeyi artarak, BH düzeyi ise azalarak yaşa uygun normal seviyelere ulaşır. Yapılan iki çalışmada OKN sonrası çocuklarda IGFBP-3 düzeyinin en az 1 yıl normalin üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (9, 57). Bu durumun fizyolojik nedeni tam olarak belli değildir. Serum IGFBP-1 ve IGFBP-2 düzeyi de benzer şekilde OKN sonrası yüksek seyreder (7).

Ortotopik karaciğer nakli sonrasında kullanılan glukokortikoidler IGF-I ve IGFBP-3 düzeyinde artmaya, IGFBP-2 düzeyinde azalmaya ve IGFBP-1 düzeyinde nokturnal artmaya neden olur (7).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmanın yapılabilmesi için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden 06.05.2009 tarihinde izin alındı. 'KA09/164' proje numarası ile çalışma yürütüldü.

Bu çalışmada, Mayıs 2005-Nisan 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda izlenmekte olan, biyopsiyle siroz tanısı doğrulanan 33 hasta (20 erkek, 13 kız) ileriye dönük olarak değerlendirildi. Şiddetli enfeksiyon, hipotiroidi, ağır kalp hastalığı, böbrek yetmezliği ve akciğer hastalığı gibi malnutrisyona yol açabilecek başka bozuklukları olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle genel çocuk polikliniğine başvuran, fizik muayenesinde akut ya da kronik bir hastalığı saptanmayan, büyümesi normal 54 çocuktan (29 erkek, 25 kız) oluşuyordu. Olguların tümü ergenlik öncesi dönemdeydi. Tüm olguların ebeveynlerine, yapılacak araştırma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü denek bilgilendirme formu okutularak onayları alındı.

Kronik karaciğer hastalığı olan bütün çocuklara yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) desteği verildi. Malnutrisyonu olan çocuklar orta zincirli yağ asitlerinden zengin mama ile desteklendi. Ortotopik karaciğer naklinden sonra immunsupresif tedavide rutin olarak tacrolimus, mikofenolat mofetil ve 3 ay süreyle steroid tedavisi uygulandı. Akut rejeksiyon atağı geçiren hastalara pulse steroid tedavisi (10mg/kg/gün 3-5 gün) verildi. Kontrol grubunda yer alan 1 yaş altındaki çocuklara yaşlarına uygun vitamin desteği önerildi.

Sirozun ağırlık derecesi Child-Pugh skorumasına göre belirlendi (22). Child-Pugh skorumasına göre hastalar, parametrelerin puanlarının toplanmasıyla elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 3.1) (22). Child A grubunda hasta sayısı az olduğu için, istatistikler Child B grubundaki hastalarla birlikte değerlendirildi.

Tablo 3.1. Child-Pugh skoruması

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirübin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Protrombin zamanı (uzama)	1-3 sn	4-6 sn	>6 sn
INR	<1.7	1.7-2.2 sn	>2.2
Asit	Yok	Hafif	>Orta
Ensefalopati	Yok	1-2. derece	3-4. derece

Toplam puan 5- 6 Child A, 7-9 Child B, 10-15 Child C.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, vücut yağ kitlesini gösteren TDK, vücut protein kitlesini gösteren OKÇ, vücut protein

yedeklerini gösteren OKKA) her çocuk için ayrı ayrı belirlendi. Malnutrisyonun varlığı; YGA Z skoru, YGB Z skoru, BGA Z skoru, TDK yüzdesi, TDK Z skoru, OKÇ yüzdesi ve TDK Z skoruna göre değerlendirildi.

Hastaların antropometrik ölçümleri, IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri; OKN öncesi ile OKN'den 1, 3, 6 ve 12 ay sonra değerlendirildi. Kontrol grubundaki olguların çalışma başlangıcında 1 kez olmak üzere antropometrik ölçümleri alınıp, IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ölçülerek değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmanın yapıldığı bir yıl boyunca bir hasta dışında diğer hastaların karaciğer sentez-konjugasyon fonksiyonları normal sınırlarda idi.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut ağırlığı, boy, TDK ve OKÇ ölçümü standartlara uygun şekilde aynı hekim tarafından ölçüldü. Tartı işlemleri, iki yaşından küçük çocuklarda en fazla 10gram'a duyarlı bebek tartısı (Seca hassas bebek terazisi) ile bebek tamamen çıplakken, daha büyük çocuklarda ise, 100 gram'a duyarlı tartı (Seca manuel boy ölçerli tartı) ile çocuk iç çamaşırlarıyla iken yapıldı. Boy ölçümleri; ayakkabısız olarak, iki yaşından küçük çocuklarda 'baş-ayak tahtası' ile, iki yaşından büyük çocuklarda ise ayakta 0.1 santimetreye duyarlı standart stadyometri (Seca manuel boy ölçerli tartı) ile yapıldı. Vücut ağırlığı ve boy ölçümünden elde edilen veriler, Dünya Sağlık Örgütü'nün Epi-Info™ 6 isimli beslenme değerlendirme istatistik programına göre değerlendirildi (58). Benzer şekilde, kontrol grubunun vücut ağırlığı ve boy yüzde ve Z skorları da Epi-Info™ 6 istatistik programında değerlendirildi (58).

Protein kitlesini gösteren OKÇ ölçümü için, hastanın sol kolu dirsek ekleminde fleksiyona getirildi, omuzda akromiyon proçes ile dirsekte olekranon arasındaki mesafe ölçülerek bu iki çıkıntı arasındaki nokta işaretlendi. Daha sonra kol dirsek ekleminde ekstansiyona getirilip işaretlenen orta noktadan esnemeyen, kolu sıkıca kavramayacak, çok da gevşek olmayacak şekilde yerleştirilen bir mezur ile ölçüldü. Vücut yağ kitlesini gösteren TDK; her santimetreye 10 gramlık basınç uygulayan *skinfold caliper* (Holtan Ltd. Crymch U.K) ile ölçüldü, üç kez yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü için, sol orta kol noktası, yukarıda kol çevresi ölçümünde olduğu gibi işaretlendi. İşaretlenen noktanın biraz üzerinden sol elin başparmağı ve işaret parmağı yardımıyla deri ve altındaki yağ dokusu kas dokusundan ayrıldı. Bunun hemen altından *caliperin* uçları yerleştirilerek kalınlık ölçüldü. Triseps deri kıvrım kalınlığı ve OKÇ ölçümlerinin Z skorlarını hesaplamak için "National Health Statistics Reports 2003-2006" verilerinden faydalanıldı (59). "Z skoru=Hastadan elde edilen değer-referans toplumun ortanca değeri /

referans toplumun standart sapma değeri” formülü ile hesaplandı (28).

Vücut protein yedeklerinin belirlenmesinde kullanılan OKKA: $3.14 / 4 \times (\text{OKÇ} / 3.14 - \text{TDK})^2$ formülü ile hesaplandı. Hastalarımızın %51’i bir yaşından küçüktü. Bu yaş grubunda OKKA ölçümü için hesaplanmış Z skoru değerleri literatürde bulunmadığı için hasta ve kontrol grubunun OKKA ölçümleri ortalama değerleri üzerinden karşılaştırıldı.

Hastalardan OKN öncesi dönemde, en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde herhangi bir periferik venden aynı gün çalıştırılmak üzere kan örnekleri alındı. Serum albümin, total bilirubin, IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ve protrombin zamanı ölçüldü. Ortotopik karaciğer naklinden sonraki 1., 3., 6. ve 12. aylarda benzer koşullarda kan örnekleri alınarak serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri yeniden ölçüldü.

Kontrol grubunda yer alan olgulardan, en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde herhangi bir periferik venden aynı gün çalıştırılmak üzere kan örnekleri alındı. Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı.

Serum total bilirubin düzeyi, kolorimetrik yöntemle (Roche/Hitachi Modular ACN: 101 kiti) ölçüldü. Serum albumin düzeyi kolorimetrik yöntemle (Roche/Hitachi 904/911/912/9177 Modular ACN: 413kiti) ölçüldü.

Protrombin zamanı, ST[®]A analyzers (STA-Neoplastine[®] Cl Pus kiti) ile ölçüldü.

Serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri, enzimle işaretli kemilüminesans immünometrik yöntemle (Immulate 2000, Siemens) ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın verileri SPSS 17.0 istatistik paket programına aktararak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart deviasyon cinsinden, kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden sunuldu. Hasta grubunda, büyümeye ilişkin parametrelerin (YGA, YGB, BGA,TDK ve OKÇ Z skorları ile OKKA ortalaması) bir yıllık değişimi “tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi” ile değerlendirildi, kontrol grubu ve hasta grubunun değerleri “bağımsız gruplarda t testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Hastaların Child-Pugh skorlama sistemine göre YGA, YGB, BGA, TDK, OKÇ Z skorları, OKKA ortalaması, IGF ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Child-Pugh skoru ile YGA, YGB, BGA, TDK, OKÇ Z skorları, OKKA ortalaması, IGF ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişki ve YGB Z skorunun değişim hızı ile diğer parametreler (YGB, YGA ve BGA Z skoru; IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi;yaş;Child-Pugh skoru; steroid dozu) arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi “p<0.05” olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Otuz üç sirozlu olgunun 20'si (%60.6) erkek, 13'ü (%39.4) kız ve yaş ortalaması 34.24 ± 41.6 ay (5ay-11 yıl) idi. Kontrol grubu 54 olgudan oluşuyordu. Bunların 29'u (%53.7) erkek, 25'i (%46.3) kız ve yaş ortalaması 32.29 ± 41.7 (5ay-11yıl) idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından önemli bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Otuz üç olgunun 13'ü ekstrahepatik biliyer atrezi (EHBA), yedisi idiyopatik neonatal kolestaz, üçü Wilson hastalığı, ikisi kriptojenik siroz, ikisi progresif familial intrahepatik kolestaz 1 (PFIK), ikisi tirozinemi tip 1, biri PFIK 2, biri PFIK 3, biri otoimmün hepatit ve biri Alagille sendromu'na bağlı siroz nedeniyle takipliydi. Hastalarımızın %75'ini kolestatik karaciğer hastalığı grubu oluşturuyordu. Hastalara verilen toplam steroid dozu 152.4 ± 87 mg/kg/gün (55-483) idi. Üç hastada akut rejeksiyon geliştiği için pulse steroid tedavisi uygulandı. Bir olgu dışında izlemin yapıldığı bir yıl süresince hasta grubunun karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı.

Child-Pugh skorlamasına göre üç hasta (%9) Child A, 13 (%39.4) hasta Child B ve 17 (%51.5) hasta Child C grubunda idi.

4.1. Ortotopik karaciğer naklinden önce hastaların nutrisyon durumunun değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden önce hastaların nutrisyon durumu değerlendirildiğinde;

- Yaşa göre ağırlık Z skoru -2 SDS'nin altında olan yedi hasta (%21),
- Yaşa göre boy Z skoru -2 SDS'nin altında olan 10 hasta (%30),
- Boya göre ağırlık Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3),
- Triseps deri kıvrım kalınlığı yüzdesi standartın %90'ından düşük olan 27 hasta (%82), standartın %60'ından düşük olan 14 hasta (%42) ve TDK Z skoru -2 SDS'nin altında olan 10 hasta (%30),
- Orta kol çevresi standartın %85'inden düşük olan 16 hasta (%51), %75'inden düşük olan 9 hasta (%27) ve OKÇ Z skoru -2 SDS'nin altında olan 12 hasta (%36) vardı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Karaciğer nakli öncesi hastaların nutrisyon durumu

	Hasta sayısı	%
YGA Z skoru -2 SDS	7	21
YGB Z skoru < -2 SDS	10	30
BGA Z skoru <-2 SDS	1	3
TDK <%90	27	82
TDK <%60	14	42
TDK Z skoru < -2 SDS	10	30
OKÇ <%85	16	51
OKÇ <%75	9	27
OKÇ Z skoru < -2 SDS	12	36

4.2. Ortotopik karaciğer naklinden önce olguların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden önce sirozlu hastalarda; YGA, YGB, TDK, OKÇ Z skoru ve OKKA ölçümleri kontrol grubundan daha düşüktü ($p<0.05$). Hastaların YGB, TDK, OKÇ Z skoru ve OKKA ölçümlerindeki düşüklük YGA'daki düşüklükten daha belirgindi ($p<0.0001$). Hasta ve kontrol grubunun BGA Z skorları birbirinden farklı değildi ($p>0.05$) Hasta ve kontrol grubunda kızlarla erkeklerin antropometrik ölçümleri birbirinden farklı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Karaciğer nakli öncesi hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=54)	p
YGA Z skoru	-0.85±2.33 (-4.1-(+)9.98)	0.33±1.18 (2.78-(+)2.57)	*0.002
YGB Z skoru	-1.3±1.45 (-1.9-(+)17)	0.08±0.9 (-2-(+)2)	*0.000
BGA Z skoru	0.26±2.7 (-2.65-(+)9.99)	0.63±1.8 (-1.6-(+)9.9)	0.449
TDK Z skoru	-1.28 ±0.75 (-2.8-(+)0.86)	-0.65 ±0.21 (-0.92 -(+)0.19)	*0.000
OKÇ Z skoru	-2.2±1.2 (-4.6-(-)0.25)	-0.6±0.27 (-0.96 -(+)0.24)	*0.000
OKKA (cm ²)	7.61±11.72 (0-53.14)	9.58±3.95 (3.69-19.5)	*0.000

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Hastalar Child-Pugh skora göre gruplandırıldığında, Child A+B grubu hastalarda TDK Z skorlarının Child C grubundaki hastalardan daha yüksek olduğu görüldü

($p=0.05$) (Tablo 4.3). Diğer antropometrik ölçümler açısından Child A+B grubu hastalar ile Child C grubu hastalar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

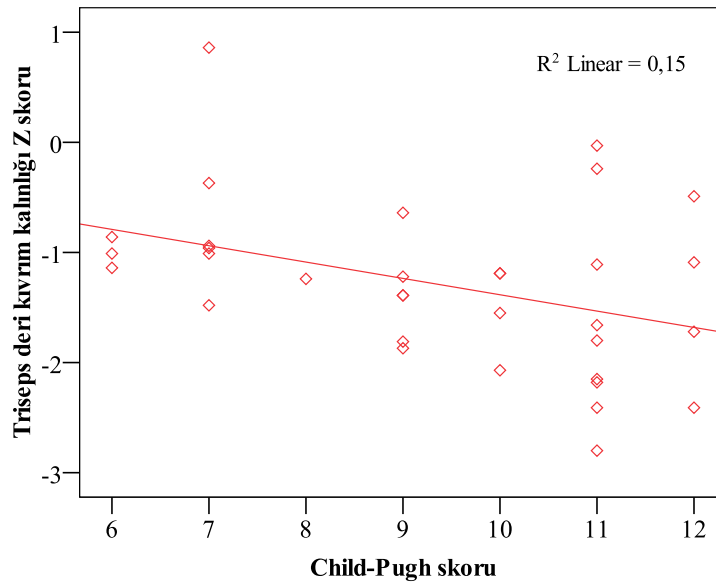
Tablo 4.3. Ameliyat öncesi Child-Pugh skorlama sistemine göre antropometrik ölçümlerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Child A+B (n=16)	Child C (n=17)	p
YGA Z skoru	-1.2 $\pm$ 1.4 (-3.3-(+)1.8)	-0.5 $\pm$ 2.9 (-4.1- (+)9.9)	0.528
YGB Z skoru	-1.36 $\pm$ 1.7 (-3.9-(+)1.7)	-1.25 $\pm$ 1.2 (-3.9-(+)0.6)	0.843
BGA Z skoru	-0.33 $\pm$ 1.1 (-2.6-(+)2.02)	0.82 $\pm$ 3.5 (-1.7-(+)9.9)	0.773
TDK Z skoru	-1.03 $\pm$ 0.63 (-1.87-(+)0.86)	-1.5 $\pm$ 0.78 (-2.8-(-)0.03)	*0.05
OKÇ Z skoru	-1.84 $\pm$ 0.9 (-3.83-(-)0.25)	-2.5 $\pm$ 1.3 (-4.6-(-)0.69)	0.176
OKKA (cm ²)	9.4 $\pm$ 13.25 0.08-53.14	5.93 $\pm$ 10.2 (0.0-36.98)	0.066

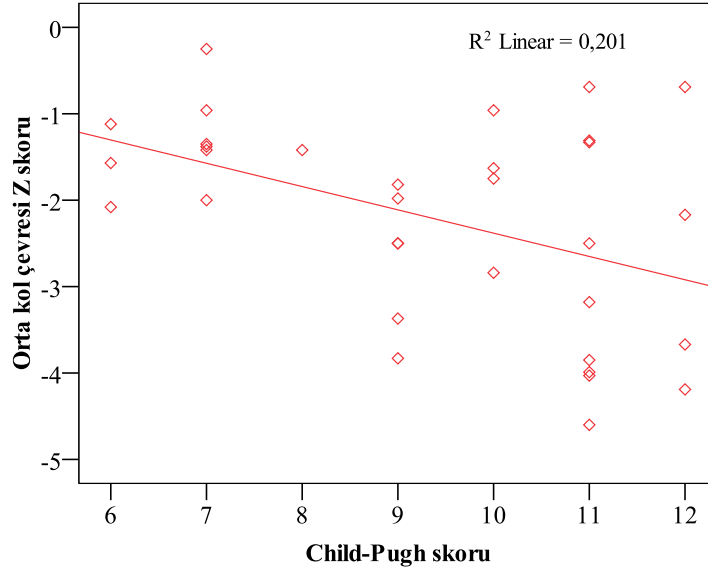
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Child-Pugh skoru ile TDK Z skoru ($r=-0.387$, $p=0.026$) ve OKÇ Z skoru ($r=-0.448$, $p=0.009$) arasında negatif ilişki saptandı (Şekil 4.1 ve 4.2). Child-Pugh skoru ile diğer antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.4)



Şekil 4.1. Child-Pugh skoru ile TDK Z skoru arasındaki korelasyon



Şekil 4.2. Child-Pugh skoru ile OKÇ Z skoru arasındaki korelasyon

Tablo 4.4. Child-Pugh skoru ile YGA, YGB, BGA Z skorları ve OKKA ölçümü arasındaki ilişki

	Child-Pugh skoru	
	r	p
YGA Z skoru	0.236	0.185
YGB Z skoru	0.101	0.575
BGA Z skoru	0.183	0.307
OKKA	-0.097	0.593

4.3. Ortotopik karaciğer nakli öncesinde olguların IGF-I/IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden önce, hastaların IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında, hiçbir antropometrik ölçüm ile IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ameliyat öncesi IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki

	IGF-I		IGFBP-3	
	r	p	r	p
YGA Z skoru	0.234	0.190	0.041	0.819
YGB Z skoru	0.167	0.353	0.056	0.757
BGA Z skoru	0.076	0.673	-0.061	0.738
TDK Z skoru	0.284	0.110	0.244	0.172
OKÇ Z skoru	0.282	0.112	0.265	0.180
OKKA	0.154	0.391	-0.012	0.946

Ortotopik karaciğer naklinden önce, hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama IGF-I ($p= 0.001$) ve IGFBP-3 düzeylerinin ($p=0.000$) kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.6). Hasta ve kontrol grubunda, kızlarla erkeklerin IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Karaciğer nakli öncesi hasta grubu ile kontrol grubunun IGF-I/IGFBP-3 düzeylerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=54)	p
IGF-I (ng/ml)	35.24±14.68 (25-85)	69.88±67.45 (25-362)	* 0.001
IGFBP-3 (µg/ml)	1.31±0.9 (0.5-3.7)	3.2±1 (1.7-6.8)	* 0.000

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Ameliyat öncesi dönemde IGF-I düzeyinin ortalaması; Child A+B grubunda 31.98±9.5 ng/ml ve Child C grubunda 38.3±18.0 ng/ml olarak bulundu. Ortalama IGFBP-3 düzeyi Child A+B grubunda 1.2±0.6 µg/ml ve Child C grubunda 1.4±1.1 idi (Tablo 4.7). Gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$).

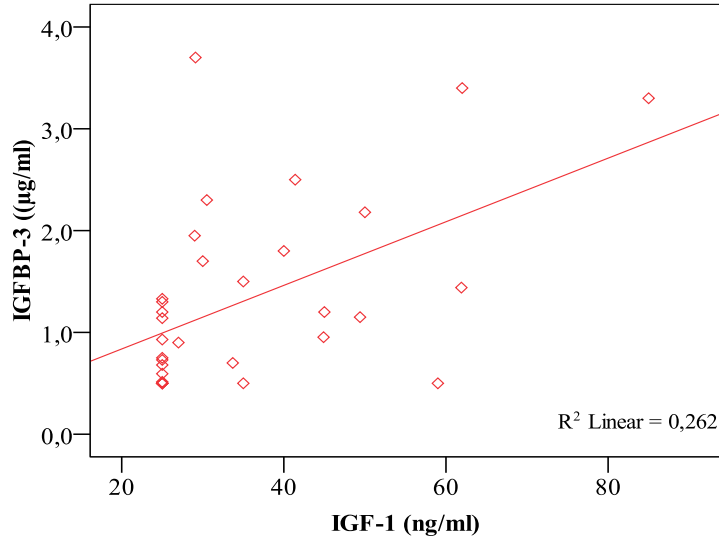
Tablo 4.7. Karaciğer nakli öncesi hastaların Child-Pugh skorlama sistemine göre IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Child A+B (n=16)	Child C (n=17)	p
IGF-I(ng/ml)	31.98±9.5 (25-50)	38.3±18.0 (25-85)	0.364
IGFBP-3(µg/ml)	1.2±0.6 (0.5-2.5)	1.4±1.1 (0.5-3.7)	0.986

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

Child-Pugh skoru ile IGF-I ($r=0.194$, $p=0.280$) ve IGFBP-3 ölçümü ($r=-0.27$, $p=0.882$) arasında ilişki saptanmadı. Sonuç olarak IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile karaciğer hastalığının şiddeti ile orantılı değildi ($p>0.05$).

Ortotopik karaciğer naklinden önce IGF-I düzeyi arttıkça IGFBP-3 düzeyinin ($r=0.512$, $p=0.002$) arttığı görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Ortotopik karaciğer naklinden önce IGF-I ile IGFBP-3 düzeyi arasındaki korelasyon

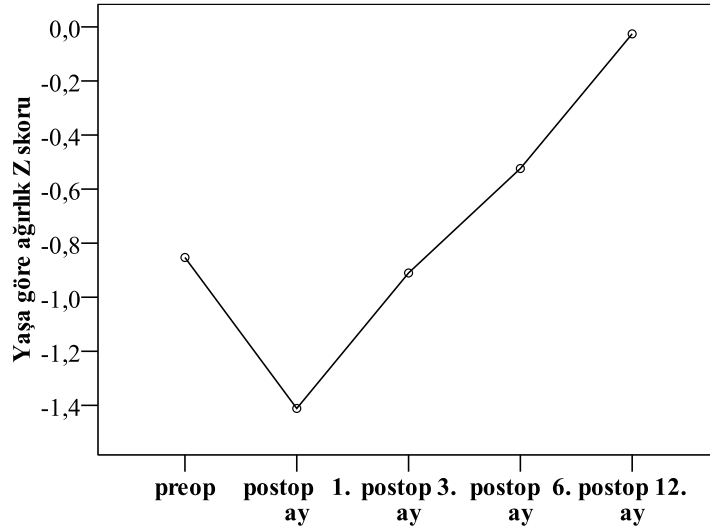
4.4. Ortotopik karaciğer naklinden sonra hastaların bir yıl süreyle antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden önce ve 1, 3, 6, 12 ay sonra hasta grubu antropometrik ölçümler açısından değerlendirildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların antropometrik ölçümlerinin OKN öncesi ve OKN sonrası bir yıl süreyle izlemi

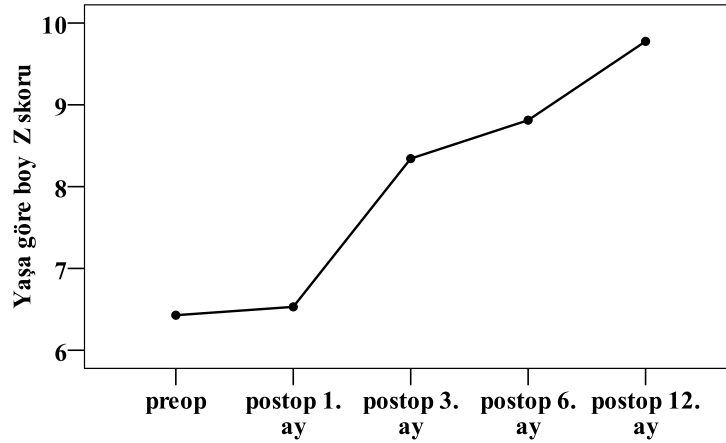
	Preop	Postop 1.ay	Postop 3.ay	Postop 6.ay	Postop 1.yıl
YGA Z skoru	-0.85±2.33 (-4.1-(+)9.98)	-1.41±1.2 (4.2 (+)1.21)	-0.9±1.21 (3.45-(+)2.2)	-0.52±1.4 (3.89(+)3.2)	-0.025±1.5 (2.88-(+)3.7)
YGB Z skoru	-1.3±1.45 (-4.0-(+)2.0)	-1.23±1.5 (-4-(+)2)	-1.3±1.55 (-4.67-(+)2)	-0.74±1.82 (-4-(+)4.3)	-0.7±1.46 (-3.5-(+)1.8)
BGA Z skoru	0.26±2.69 (-2.65-(+)9.9)	-0.24±2.8 (-3.2-(+)9.99)	-0.5±2.56 (-1.72-(+)9.9)	-0.59±2.67 (-3.2-(+)9.9)	1.15±2.57 (-1.33-(+)9.99)
TDK Z skoru	-1.23±0.75 (-2.8-(+)0.86)	-1.18±0.68 (-2.41-(+)0.36)	0.69±0.5 (-1.87-(+)0.58)	-0.5±0.8 (-2.05-(+)1.38)	0.24±0.8 (-2.05-(+)1.38)
OKÇ Z skoru	-2.2±1.1 (-4.6-(-)0.25)	-2.1±1.2 (-4.5-(-)0.2)	-1.3±1.2 (-5.5-(+)0.54)	-0.9±0.9 (-3.5(+)1.65)	-0.5±1.2 (-4.1(+)2.05))
OKKA (cm²)	7.61±3.28 (0-53.14)	7.28±10.13 (0.08-39.62)	12.2±7.4 (1.66-27.82)	14.7±11.25 (0.11-46.87)	20.67±20.28 (0.79-78.5)

Bir yıllık izleme bakıldığında, YGA Z skorunun zaman içinde değişim gösterdiği ($p<0.0001$) ve karaciğer naklini izleyen altıncı ayda artmaya başladığı saptandı ($p<0.0001$) (Şekil 4.4).



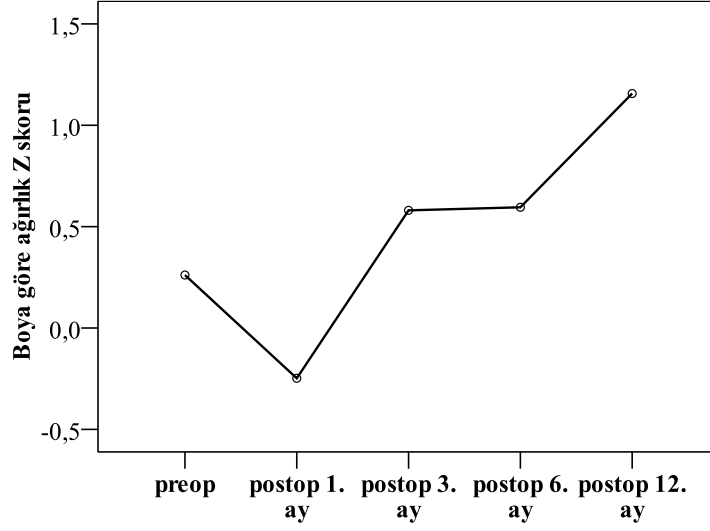
Şekil 4.4. Yaşa göre ağırlık Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi

Bir yıllık YGB Z skoru değişimi incelendiğinde, yaşa göre boy Z skorunun zaman içinde artış gösterdiği ($p=0.003$) ve bu artışın nakil sonrası altıncı aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.046$) (Şekil 4.5).



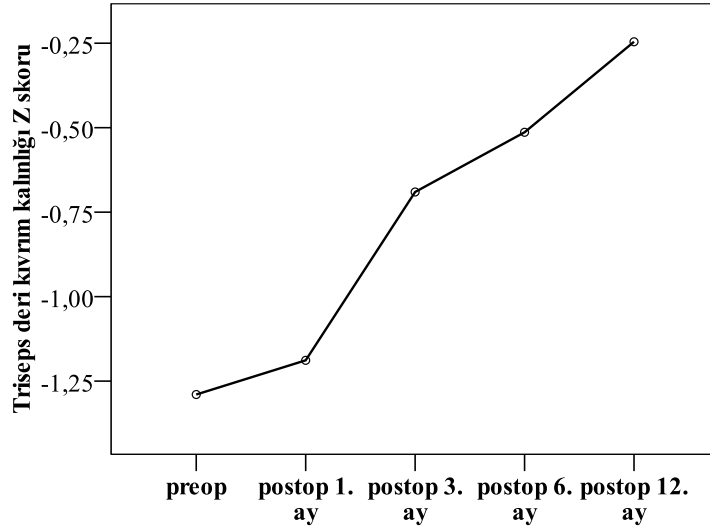
Şekil 4.5. Yaşa göre boy Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi

Bir yıllık izlemde BGA Z skorunun zaman içinde değişim gösterdiği ($p=0.02$) ve karaciğer naklini izleyen altıncı ayda artmaya başladığı saptandı ($p=0.001$) (Şekil 4.6).



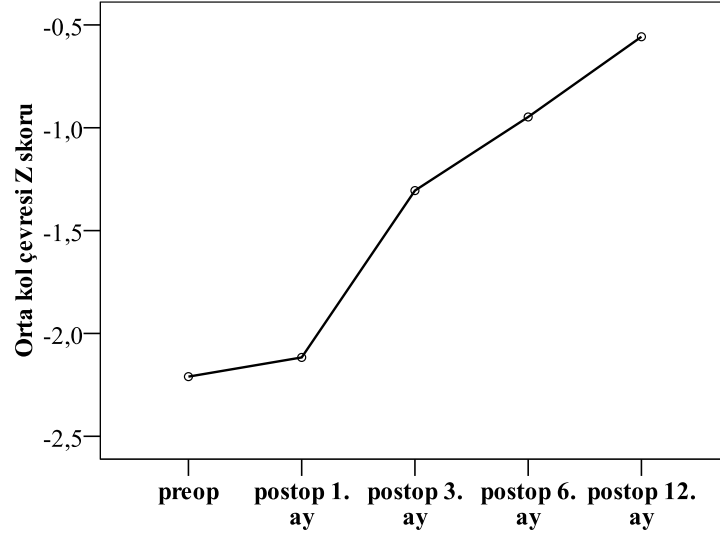
Şekil 4.6. Boya göre ağırlık Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi

Triseps deri kıvrım kalınlığı Z skorunun bir yıl süresince değişim gösterdiği ($p<0.0001$) ve üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.7).



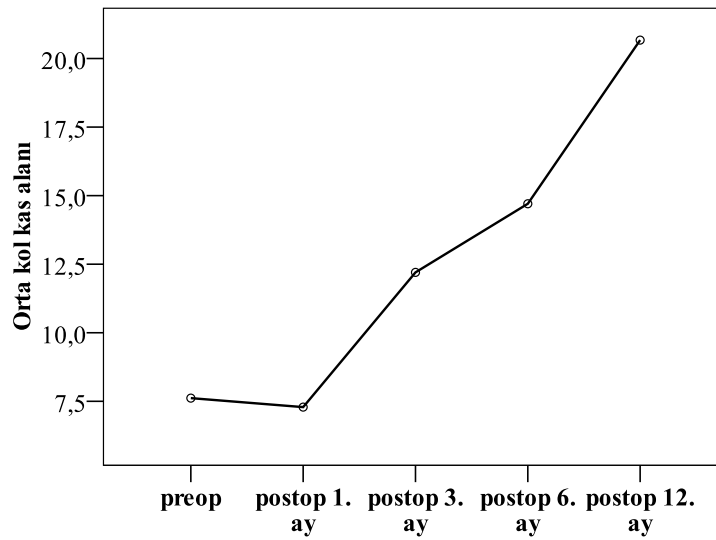
Şekil 4.7. Triseps deri kıvrım kalınlığı Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi

Orta kol çevresi Z skorunun bir yıllık izlem süresince değişim gösterdiği ($p<0.0001$) ve üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Orta kol çevresi Z skorunun bir yıl içerisindeki değişimi

Orta kol kas çevresi alanı ölçümünün bir yıllık izlem süresince değişim gösterdiği ($p<0.0001$) ve üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Orta kol kas alanının bir yıl içerisindeki değişimi

4.5. Ortotopik karaciğer naklinden sonra hastaların 1 yıl süreyle IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi

Bir yıllık izlem süresince karaciğer nakli sonrası antropometrik ölçümlerdeki artışın serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyindeki artışla ilişkili olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. IGF-I ile IGFBP-3 düzeyleri değişim hızı ile antropometrik ölçümlerin değişim hızı arasındaki ilişki

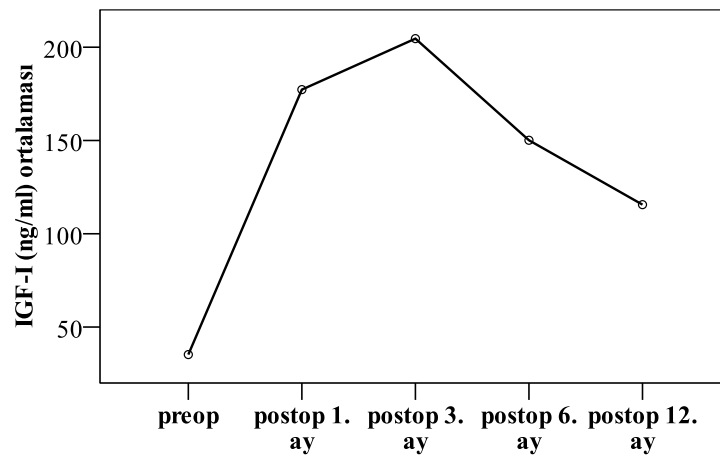
	IGF-I		IGFBP-3	
	r	p	r	p
YGA Z skoru	0.078	0.665	0.027	0.883
YGB Z skoru	0.138	0.443	0.281	0.113
BGA Z skoru	0.177	0.326	-0.350	0.848
TDK Z skoru	-0.147	0.416	0.400	0.826
OKÇ Z skoru	-0.167	0.352	0.123	0.494
OKKA	0.000	0.900	0.171	0.341

Karaciğer nakli sonrası IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin bir yıllık izlemi Tablo 4.10'da verildi.

Tablo 4.10. Hastaların IGF-I ve IGFBP-3 değerlerinin OKN öncesi ve OKN sonrası bir yıl süreyle izlemi

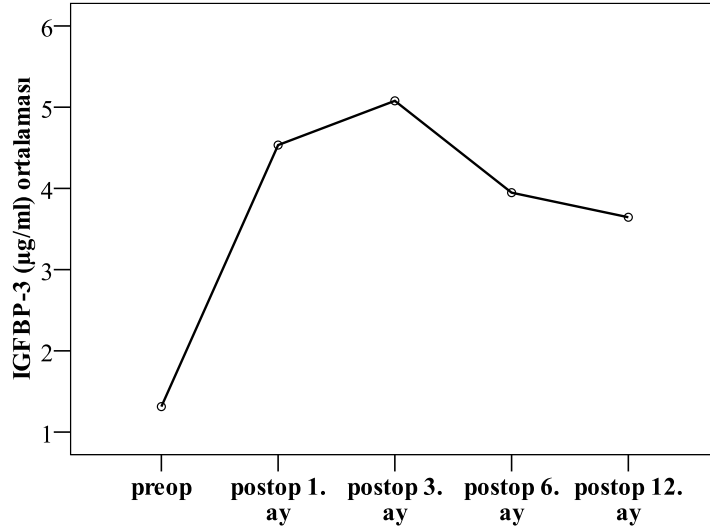
	Preop	Postop 1.ay	Postop 3.ay	Postop 6.ay	Postop 1.yıl
IGF-I (ng/ml)	35.24±14.68 (25-85)	177.27±126 (25-518)	204.6±107.5 (52-464)	150.12±110.25 (30-434)	115.6±95.56 (25-516)
IGFBP-3 (µg/ml)	1.31±0.89 (0.5-3.7)	4.5±2 (1.6-11.4)	5.07±2.1 (2.8-13.7)	3.95±2.05 (2.8-13.7)	3.64±1.52 (0.7-7)

Hastaların IGF-I düzeylerinin bir yıllık seyrine bakıldığında, IGF-I düzeyinin nakil sonrası birinci ayda arttığı ($p<0.0001$), üçüncü ayda en yüksek değerine ulaştığı ve üçüncü aydan itibaren azalmaya başladığı izlendi ($p<0.0001$) (Şekil 4.10).



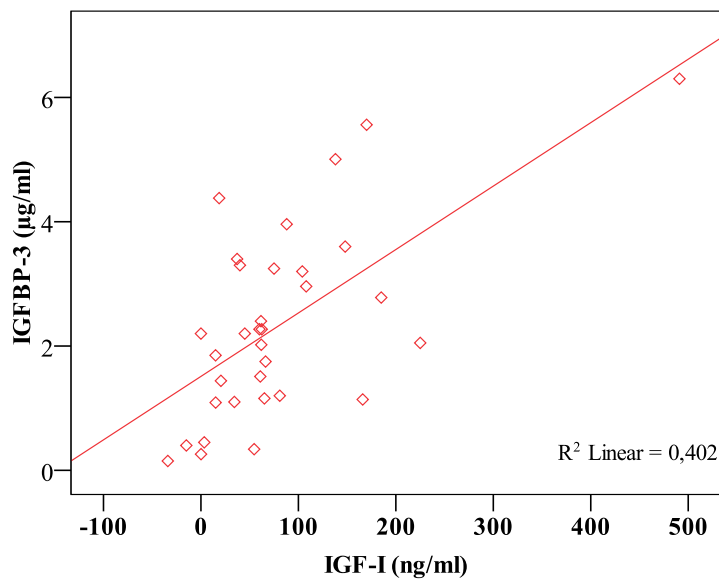
Şekil 4.10. IGF-I'in nakil sonrası bir yıl içerisindeki değişimi

Bir yıllık izlem süresince, hastaların IGFBP-3 düzeylerinin nakil sonrası birinci ayda arttığı ($p<0.0001$), üçüncü ayda en yüksek değerine ulaştığı ve üçüncü aydan itibaren azalmaya başladığı saptandı ($p=0.039$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. IGFBP-3'ün nakil sonrası bir yıl içerisindeki değişimi

Bir yıllık izlem süresince IGF-I düzeyindeki artışa paralel olarak IGFBP-3 ($r=0.634$, $p=0.0001$) düzeyinin de arttığı görüldü (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Bir yıllık izlem süresince IGF-I ile IGFBP-3 düzeyi arasındaki korelasyon

4.6. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumunun değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumu değerlendirildiğinde; (Tablo 4.11)

- Yaşa göre ağırlık Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3),
- Yaşa göre boy Z skoru -2 SDS'nin altında olan yedi hasta (%21) vardı.
- Hiçbir hastanın BGA Z skoru -2 SDS'nin altında değildi.
- Triseps deri kıvrım kalınlığı standartın %90'ından düşük olan beş hasta (%18), %60'ından düşük olan bir hasta (%3), TDK Z skoru -2SDS'nin altında olan bir hasta (%3),
- Orta kol çevresi yüzdesi standartın %75'inden az olan bir hasta (%3), OKÇ Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3) vardı.

Tablo 4.11. Karaciğer naklinden önce ve 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumu

	OKN'den önce		OKN'den 12 ay sonra	
	n	%	n	%
YGA Z skoru -2 SDS	7	21	1	3
YGB Z skoru < -2 SDS	10	30	7	21
BGA Z skoru <-2 SDS	1	3	0	0
TDK <%90	27	82	5	18
TDK <%60	14	42	1	3
TDK Z skoru < -2 SDS	10	30	1	3
OKÇ <%85	16	51	-	-
OKÇ <%75	9	27	1	3
OKÇ Z skoru < -2 SDS	12	36	1	1

4.7. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Bir yılın sonunda; hasta grubunun YGB Z skoru kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.01$). Hasta grubunun TDK Z skoru ($p=0.009$) ve OKKA ortalaması ($p=0.004$) kontrol grubundan daha yüksekti. Diğer bir deyişle hasta grubunun TDK Z skoru kontrol grubundan daha fazla idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında YGA, BGA ve OKÇ Z skorları açısından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.12). Başlangıçta olduğu gibi kızlarla erkeklerin antropometrik ölçümleri birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Bir yıllık izlem sonunda hasta ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=54)	p
YGA Z skoru	-0.025±1.5 (2.88-(+)3.7)	0.33±1.18 (2.78-(+)2.57)	0.229
YGB Z skoru	-0.7±1.46 (-3.5-(+)1.8)	0.08±0.9 (-2-(+)2)	*0.01
BGA Z skoru	1.15±2.57 -1.33-(+)9.99)	0.63±1.8 (-1.6-(+)9.9)	0.267
TDK Z skoru	0.24 ±0.8 (-2.05-(+)1.38)	-0.65 ±0.21 (-0.92 -(+)0.19)	*0.009
OKÇ Z skoru	-0.5±1.2 (-4.1(+2.0)	-0.6±0.27 (-0.96 -(+)0.24)	0.867
OKKA (cm²)	20.67±20.28 (0.79-79.5)	9.58±3.95 (3.69-19.5)	*0.004

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

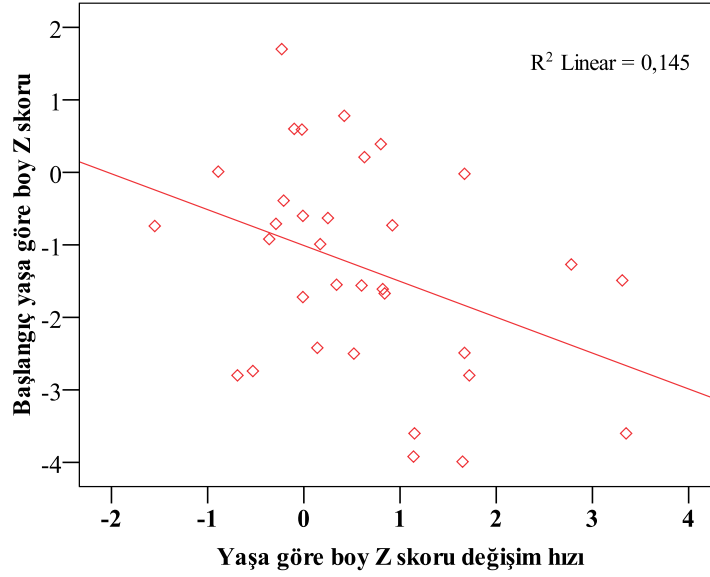
Ortotopik karaciğer naklinden önce, YGB Z skoru değişim hızını etkileyen faktörler (ameliyat öncesi YGB Z skoru, YGA Z skoru, IGF-I, IGFBP-3 düzeyi, ameliyat sırasındaki yaş, Child-Pugh skoru, ameliyat sonrası kullanılan steroid dozu) incelendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Yaşa göre boy Z skoru değişim hızı ile OKN'den önceki parametreler arasındaki ilişki

	YGB Z skorunun değişim hızı	
	r	p
YGB Z skoru	-0.381	*0.029
YGA Z skoru	-0.188	0.293
IGF-I düzeyi	-0.192	0.283
IGFBP-3 düzeyi	-0.260	0.144
Yaş	-0.73	0.686
Child-Pugh skoru	0.121	0.504
Steroid (mg)	0.142	0.431
Steroid (mg/kg)	-0.79	0.661

*Değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunan sonuçlar

Karaciğer nakli öncesinde YGB Z skoru arttıkça, nakil sonrası YGB Z skoru artma hızının azaldığı görüldü ($r=-0.381$, $p=0.029$). Diğer bir deyişle, nakil öncesi hastanın boyu ne kadar normale yakın ise, nakil sonrası boy uzama hızı o kadar düşük bulundu(Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Yaşa göre boy Z skoru ile başlangıç boy Z skoru arasındaki korelasyon

4.8. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi

Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra, antropometrik ölçümlerle serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Ameliyattan 12 ay sonra, antropometrik ölçümlerle serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi arasındaki ilişki

	IGF-I		IGFBP-3	
	r	p	r	p
YGA Z skoru	-0.033	0.854	0.047	0.794
YGB Z skoru	-0.079	0.662	0.092	0.610
BGA Z skoru	0.312	0.150	0.292	0.100
TDK Z skoru	-0.147	0.416	0.400	0.826
OKÇ Z skoru	-0.167	0.352	0.123	0.494
OKKA	0.000	0.900	0.171	0.341

Bir yılın sonunda; hasta grubunun IGF-I düzeyi, kendilerinin nakil öncesi IGF-I düzeyinden ($p=0.000$) ve kontrol grubunun IGF-I düzeyinden daha yüksekti ($p=0.02$). Hasta grubunun IGFBP-3 düzeyi de, kendilerinin nakil öncesi IGFBP-3 düzeyinden daha yüksekti ($p=0.000$). Ancak kontrol grubunun IGFBP-3 düzeyinden farklı değildi ($p>0.05$). Başlangıçta olduğu gibi kızlarla erkeklerin IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

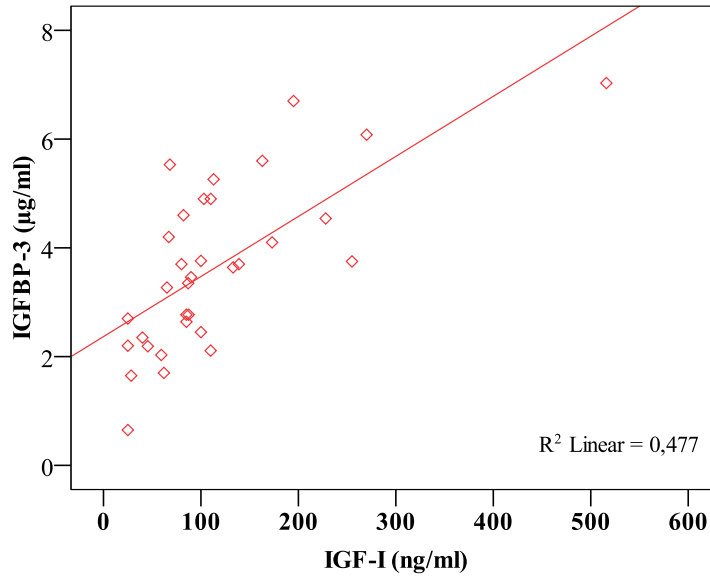
Tablo 4.15. Bir yıllık izlem sonunda hasta ve kontrol grubunun IGF-I ve IGFBP-3 ölçümlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=54)	p
IGF-I (ng/ml)	115.6±95.56 (25-516)	69.88±67.45 (25-362)	*0.02
IGFBP-3 (µg/ml)	3.64±1.52 (0.7-7)	3.2±1 (1.7-6.8)	0.165

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan sonuçlar

Ortotopik karaciğer naklinden bir yıl sonra başlangıçta olduğu gibi IGF-I düzeyi arttıkça IGFBP-3 düzeyinin de ($r=0.690$, $p=0.000$) arttığı görüldü (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Ortotopik karaciğer naklinden bir yıl sonra IGF-I ve IGFBP-3 arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalıklarında sık olarak görülen malnutrisyonun nedenleri, iştahsızlığa bağlı besin alımının azalması, organomegali ve asit nedeniyle erken doyma hissi, bozuk safra akışı nedeniyle ortaya çıkan yağ malabsorbsiyonu, değişen aminoasit metabolizması, artan enerji ihtiyacı ve tekrarlayan enfeksiyonlardır (1). Malnutrisyon, çocukluk yaş grubunda büyüme gelişme geriliğine yol açar, hastanede kalış süresini uzatır, hastalanma/ ölüm oranını artırır ve karaciğerde IGF-I/IGFBP-3 sentezinin azalmasına neden olur (60, 61). Öte yandan kronik karaciğer hastalıklarında, karaciğer sentez bozukluğuna bağlı olarak azalan IGF-I düzeyi hastalarda malnutrisyon, insulin direnci ve immüitenin bozulması gibi komplikasyonların gelişmesine yol açar (54). Yapılan çalışmalar, başarılı bir OKN'nin son dönem karaciğer hastalığının neden olduğu büyüme geriliğini ve BH/IGF aksındaki bozuklukları düzelttiğini göstermiştir (7). Bu çalışmada; kronik karaciğer hastalığı olan çocukların, OKN öncesinde ve sonrasında nutrisyon durumları ve serum IGF-I/IGFBP-3 düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca antropometrik ölçümlerdeki değişiklikler ile IGF-I/IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamızda, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takipli hastaların nutrisyon durumu değerlendirmek için antropometrik ölçümler kullanıldı. Nutrisyon durumunun belirlenmesinde, YGA ve YGB çok değerlidir. Ancak sirozlu hastalarda olası asit, ödem ve organomegaliye bağlı olarak YGA ve BGA oranının değerlendirilmesi pratik olsa da hatalı yorumlara neden olabilir (14). Sokol ve ark. (1) kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takipli çocuklarda, malnutrisyonun tipini ve kullanışlı antropometrik ölçümleri belirlemek için, yaşları bir ay-10 yıl arasında değişen 56 çocuğun antropometrik ölçümlerini değerlendirmişlerdir. Çocukların ortalama boy Z skorunun düşük, ağırlık Z skorunun normale yakın ve BGA Z skorunu normal olduğunu saptamışlardır. Tüm hastalarda TDK Z skorunu BGA Z skorundan daha düşük bulmuşlardır. Orta kol çevresi ve OKKA Z skorunun ise orta derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Chin ve ark. (62) ise kronik karaciğer hastalığı tanısıyla izlenen 27 çocuğun TDK ve OKÇ ölçümleri dâhil tüm antropometrik ölçümlerinin düşük olduğunu saptamışlardır. Holt ve ark. da (10) sirozlu hastalarda beslenme durumunu değerlendirmede, antropometrik ölçümlerden TDK ve OKÇ'nin kilo ve boy ölçümünden daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, kronik karaciğer hastalarının BGA Z skoru hariç diğer tüm antropometrik ölçümleri (YGA, YGB, TDK, OKÇ Z skorları ve OKKA

ölçümleri) kontrol grubundan daha düşük bulundu. Mattar ve ark. (63) kolestazı olan kronik karaciğer hastalarının YGA, YGB, BGA, TDK ve OKÇ Z skorlarının kolestazı olmayan kronik karaciğer hastalarından daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların %75'i neonatal kolestaz grubunda yer alıyordu. Bu nedenle, hastalarımızın vücut ağırlığının da etkilenmiş olmasını kolestazlı hasta grubumuzun çok olması ile açıkladık. Literatürdeki diğer çalışmaları destekler şekilde, hastalarımızın YGB, TDK ve OKÇ Z skorlarındaki düşüklük YGA Z skorundaki düşüklükten daha belirgindi. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalığı olan çocukların belirli aralıklarla yapılan kontrollerinde sadece boy ve kilo ölçümlerinin nutrisyon durumunu değerlendirmede yeterli olmadığı, kol antropometrik ölçümlerinin de alınması gerekliliği saptandı.

Kronik karaciğer hastalarında, antropometrik ölçümlerle yüksek oranda orta ve ağır derecede malnutrisyon olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde pediatrik ve erişkin çalışmalarında sirozlu hastalarda orta ve ağır malnutrisyon oranı %10-100 arasında bildirilmektedir (14). Yaşa göre boyda azalma kronik malnutrisyonun, boya göre ağırlıkta azalma ise akut malnutrisyonun göstergesidir. Yeğen ve ark.'ları (14) bu kritere dayanarak sirozlu 60 çocukta malnutrisyon oranını %66.6 (40/60) olarak saptamışlardır. Ayrıca, hastalarının 28'inin (%70) kronik malnutrisyon, 12'sinin (%30) akut malnutrisyon tablosunda olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın başlangıcında, YGA Z skoruna göre akut malnutrisyon oranı % 21 (7/33), YGB Z skoruna göre kronik malnutrisyon oranı % 30 (10/33) idi. Akut malnutrisyonun diğer bir göstergesi TDK'daki azalmadır (1). Trisept deri kıvrım kalınlığındaki azalmaya göre bakıldığında hastalarımızın %82'sinde çeşitli derecelerde akut malnutrisyon saptandı. Hastaların %30'unda TDK Z skoru -2 SDS'nin altında olup ağır malnutrisyon grubuna girmekte idi. Boya göre ağırlık Z skoruna göre akut malnutrisyon oranı ise % 3 olarak saptandı. Bu durum, BGA Z skorunun akut malnutrisyonu değerlendirmede yetersiz olduğunu ve hekimi yanlış yönlendirdiğini gösterdi. Benzer şekilde Sokol ve ark. da (1) kronik karaciğer hastalarında BGA Z skorunun TDK ölçümüne göre akut malnutrisyonu göstermede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir.

Malnutrisyonun ağırlığının kronik karaciğer hastalığının ağırlığı ve karaciğer işlev bozukluğu ile orantılı olduğu bildirilmiştir (3, 4). Alberino ve ark.'ları (3) OKÇ ve TDK ölçümlerinin hastalık şiddetini gösteren Child-Pugh skorumla ters orantılı olduğunu; hastalık şiddeti arttıkça TDK ve OKÇ değerlerinin azaldığını göstermişlerdir. Hurdato-Lopez ve ark. (4) PELD skoru ile kolun bütün antropometrik ölçümlerinin ters

orantılı olduğunu göstermişlerdir. Urgancı ve ark. da (60) sirozlu olgularda Child A grubunun TDK ve OKÇ Z skorlarını, Child C grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda, sirozlu hastalar Child-Pugh skoruna göre gruplandırıldığında, TDK Z skorunun Child A+B grubundaki hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, bivariate korelasyon analizine göre hastalarımızın Child skoru ile TDK ve OKÇ Z skorları arasında negatif ilişki saptandı. Ancak ağırlık ve boy ölçümleri ile hastalık şiddetini gösteren skorlama sistemleri arasında ilişki saptanmadı. Bu da bize kronik karaciğer hastalarında TDK ve OKÇ ölçümlerinin boy ve ağırlıktan daha değerli olduğunu gösterdi. Ayrıca, malnutrisyon şiddetinin hastalığın ağırlığı ile birlikte arttığı ve dolayısıyla erken dönemde hastaların nutrisyon durumunun değerlendirilmesinin ve desteklenmesinin gerekliliği sonucuna varıldı.

Başarılı bir OKN'den sonra büyümenin yakalandığını gösteren çeşitli yayınlar vardır. Daha önceki bazı çalışmalarda karaciğer naklinden sonraki ilk 6 ay içinde büyümenin iyi olmadığı gösterilmiştir (64). Çalışmamızda OKN'den sonra antropometrik ölçümlerin aylar içerisinde düzelmeye başladığı görüldü. En erken düzelme TDK Z skoru, OKÇ Z skoru ve OKKA ölçümlerinde saptandı. Üçüncü aydan itibaren TDK Z skoru, OKÇ Z skoru ve OKKA ölçümü; altıncı. aydan itibaren de YGA Z skoru, YGB Z skoru ve BGA Z skoru artmaya başladı. Önceki çalışmalarda karaciğer naklini izleyen ilk altı ay içerisinde boy büyümesinin pek beklenmediği, boyda büyümenin yakalanmasının iki yılda gerçekleştiği belirtilmiştir (9, 12, 65-68). Barthos ve ark. (64) ise karaciğer nakli yapılan çocukların %37'sinin ilk altı ay içerisinde boy Z skorunun -1.6'dan -1.5'e ve büyüme hızı Z skorunun -1,5'den -1,2'ye ulaştığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ilk altı ay içerisinde boy büyümesi belirgin olup, Z skoru -1,3'ten -0.74'e yükselmiştir. Bu da zaman içerisindeki transplantasyon ünitelerindeki hasta bakım ve izleminin, immunsupressif tedavide kullanılan ilaçların gelişmesi ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda TDK ve OKÇ Z skorunun üçüncü aydan itibaren düzelmeye başladığı görüldü. Holt ve ark. da (10) nakil sonrası üçüncü aydan itibaren TDK ve OKÇ ölçümlerinde, altıncı aydan itibaren de YGA Z skorunda düzelme olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, YGA Z skorunun TDK Z skorundan daha geç düzelmesi dikkati çekmiştir. Bunun nedeni hasta ve büyük karaciğerin çıkarılması, ödem ve asitin kaybolmasıyla birlikte ilk bir ay içerisinde görülen belirgin ağırlık kaybı olabilir. Nitekim ameliyat öncesi -0.85 olan YGA Z skoru nakil sonrası birinci ayda -1.41'e gerilemiştir. Bu nedenle nakil sonrası izlemde de TDK ölçümleri hastanın gerçek nutrisyon durumunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Çalışmamızda, OKN'den bir yıl sonra hastaların YGA, BGA, OKÇ Z skorlarının aynı yaş grubundaki çocuklardan farklı olmadığı; TDK Z skorunun ve OKKA ölçümlerinin ise daha iyi olduğu saptandı. Ancak, hastaların YGB Z skorunun (-0.7 ± 1.46) aynı yaştaki çocukların YGB Z skorundan (0.025 ± 1.12) daha düşük olduğu görüldü. Ortotopik karaciğer nakli yapılan çocukların nakil sonrası boy uzamalarını gösteren farklı çalışmalar bildirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen 96 çocuğu içeren bir çalışmada, karaciğer naklinden bir yıl sonra iki yaşından küçük çocukların normal boya ulaştığı, daha büyük çocukların ise normal boya ulaşamadığı gösterilmiştir (69). Yaş ortalaması 3.8 yıl, başlangıç YGB Z skoru -1.7 olan 236 çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, karaciğer naklinden dört yıl sonra YGB Z skorunun -1.4 olduğu ve bütün çocukların ilk iki yıl içinde normal kilolarına ulaştıkları saptanmıştır. Bu çalışmada, karaciğer naklinden sonra devam eden boy kısalığının nedenleri araştırılmış, boy uzaması ile hastanın nakil zamanındaki yaşı ve YGB Z skoru arasında negatif ilişki bulunmuştur. Ayrıca, tümör ve akut karaciğer yetmezliğine bağlı olarak karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası komplikasyonlar nedeniyle graft fonksiyon bozukluğu gelişen çocuklarda boy uzamasının olumsuz etkilendiği belirtilmiştir (70). Saito ve ark. (71) biliyer atrezili 51 çocuğun karaciğer naklinden bir yıl sonra vücut ağırlıklarının, üç yıl sonra da boylarının normal değerlere ulaştığını saptamışlardır. Bu çalışmacılar, McDiarmid ve ark.'nın (70) çalışmasında olduğu gibi büyüme hızı ile nakil zamanındaki boy, vücut ağırlığı ve yaş arasında negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, steroid kullanımının ve hepatik arter stenozunun da boyda uzamayı olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da başlangıçta YGB Z skoru düşük olan çocukların nakil sonrasında boy uzama hızlarının daha iyi olduğu saptandı (70, 71). Diğer çalışmaların aksine kullanılan steroid dozunun boy uzamasını etkilemediği görüldü (65, 70). Bunun nedeni; hastalarımıza düşük dozda, kısa süreli steroid vermemiz olabilir. Ortotopik karaciğer nakli öncesinde ve sonrasında kızların YGB Z skorunun daha iyi olduğunu gösteren çalışmanın (65) aksine çalışmamızda Holt ve ark.'nın (10) çalışmasında olduğu gibi YGB Z skoru dahil hiçbir antropometrik ölçümün kızlarla erkekler arasında farklı olmadığı görüldü. Bu nedenle boyun kısa kalmasında cinsiyetin de rolü olmadığı düşünüldü.

Karaciğer pek çok metabolik süreç ve hormonal düzenlemede rol alan bir organdır. Karaciğerde BH etkisi altında sentezlenen IGF-I, vücut hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında önemli rolü olan bir faktördür (11). Son dönem karaciğer hastalığında, IGF-I sentezi azalır, IGFBP'lerde değişiklikler meydana gelir; insülin, BH ve kortizol düzeyi artar.

İnsülin benzeri büyüme faktör-I'in azalmasının nedeni, fonksiyonel karaciğer parankim kitlesinin azalması, BH/insülin/kortizolün karaciğer üzerindeki etkilerinin değişmesi ve hastalık ilişkili malnutrisyon olabilir (11). Çalışmamızda, IGF-I sentezini uyarıcı insülin, BH ve kortizol düzeyleri değerlendirilmedi. Ancak daha önceki çalışmalarda kronik karaciğer hastalarında insülin, BH ve kortizol direnci geliştiği ve bu hormonların düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bozulmuş karaciğer dokusu nedeniyle BH reseptörleri de azalmış durumdadır (72). Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığının IGF-I düzeyi üzerindeki etkileri araştırıldığında, bu hastalarda serum IGF-I düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeni; fonksiyonel karaciğer kitlesinin azalması olabilir.

IGF-I düzeyinin kronik karaciğer hastalıkları dışında malnutrisyonda da azaldığı bilinmektedir. Maes ve ark. (73), Maiter ve ark (74) malnutrisyonlu ratlarda IGF-I düzeyinin düşük olduğunu, bunun karaciğerde BH reseptör sayısının azalma ve reseptör sonrası bozukluklardan kaynaklandığını göstermişlerdir. Scheiwiller ve ark. da (75) malnutrisyonlu ratlarda BH'nun IGF-I sentezini uyarıcı etkisinin azaldığını belirtmişlerdir. Bu nedenle, OKN'den önce kronik karaciğer hastalarında IGF-I düzeyinin düşük olmasında malnutrisyonun da dolaylı bir etkisi olabilir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, karaciğerden IGFBP-3 sentezlenmesinde rol alır (7). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 ise, dolaşımda IGF-I'i bağlayan, IGF-I'in biyoyararlanımı ve hormonal/metabolik etkilerini düzenleyen bir proteindir (7). Çalışmamızda, Holt ve ark.'nın (9) çalışmasında olduğu gibi OKN'den önce serum IGFBP-3 düzeyi düşük bulundu. Karaciğer sentez fonksiyonunun bozulması ve IGF-I düzeyinin azalması IGFBP-3 düzeyinin düşük bulunmasının nedeni olabilir.

Erişkin sirozlu hastalarda serum IGF-I, IGFBP-3 düzeyi ile karaciğer fonksiyonları arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (8). Wu ve ark. (76), erişkin sirozlu hastalarda IGF-I, IGFBP-3 düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu ve Child A grubundaki hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 düzeyinin Child B/C grubundaki hastalardan daha yüksek seyrettiğini göstermişlerdir. Ancak, Child B ve C grupları arasında IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri açısından fark olmadığını saptamışlardır. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalarında prognozu belirlemede serum IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ile birlikte Child-Pugh skorunun kullanımının, tek başına Child-Pugh skorunu kullanmadan daha etkin olacağını belirtmişlerdir. Moller ve ark.'da (77), sirozlu erişkin hastalarda IGF-I, IGFBP-3 düzeyinin

düşük olduğunu ve IGFBP-3 düzeyi ile Child-Pugh skoru arasında negatif ilişkili bulunduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, OKN öncesi hastalar Child-Pugh skoruna göre gruplara ayrıldığında, gruplar arasında IGF-I/IGFBP-3 düzeyleri açısından fark olmadığı görüldü. Bu durum karaciğer nakline yönlendirdiğimiz Child A grubundaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, OKN'den sonra karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesi ile birlikte BH/IGF aksının düzelmeye başladığı ve IGF-I, IGFBP-3 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (9, 78). Bassanello ve ark. (79) erişkin sirozlu hastalarda, karaciğer nakli ameliyatında reperfüzyondan 20 dakika sonra serum IGF-I düzeyinin yükselmeye başladığını saptamışlardır. Infante ve ark. da (11) kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takipli 14 çocuğun, IGF-I düzeyinin OKN'den sonra belirgin şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda, OKN'den bir ay sonra bakılan IGF-I düzeyinin artmaya başladığı, üçüncü ayda en yüksek değerine ulaştığı ve takiben giderek azalsa da birinci yılın sonunda halen kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği saptandı. IGFBP-3 düzeyinin de benzer bir gidiş izlediği ve birinci yılın sonunda kontrol grubu ile aynı değerlere ulaştığı görüldü. Büyüme faktörlerindeki bu artışın fonksiyonel karaciğer kitlesindeki artış ve BH/IGF aksındaki düzelme ile bağlantılı olduğu düşünüldü. Çocuk hastalarda yapılan az sayıdaki çalışmada OKN'den sonra, bir yıl süreyle serum IGFBP-3 düzeyinin yüksek seyrettiği, IGF-I düzeyinin ise OKN'den bir yıl sonra normal değerlerine ulaştığı gösterilmiştir (9, 57). İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ile bağlayıcı proteinleri arasındaki ilişki oldukça karmaşık olup in vivo olarak IGF-I biyoaktivitesindeki değişiklikleri önceden tahmin etmek oldukça zordur. Bu konuda yeterli çalışma olmayıp yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Beslenmenin diğer faktörlerden bağımsız olarak IGF-I sentezini düzenlediği ve IGF-I'nin malnutrisyonun önemli bir göstergesi olduğu saptanmıştır (54, 80). Bazı çalışmalarda da, IGF-I'nin besin alımı ve nitrojen dengesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak, karaciğer dışında diğer organlar tarafından da sentezlendiği, başta iskelet ve kas sistemi olmak üzere pek çok sistem üzerinde anabolik etkileri olduğu için IGF-I'nin sirozlu hastalarda nutrisyon durumunu göstermede diğer visseral proteinlerden daha duyarlı olması beklenir (81). Karaciğer hastalarında nutrisyon durumunu yansıtan antropometrik ölçümlerle IGF-I arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır. Holt ve ark. (61) kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda, dolaşımdaki IGF-I/IGFBP-3 düzeyi ile antropometrik ölçümler ve

karaciğer fonksiyonları arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Caregaro ve ark. da (81) kronik karaciğer hastalığı olan erişkinlerde IGF-I düzeyi ile antropometrik ölçümlerden OKÇ ve TDK arasında ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Sarna ve ark. (12) ise karaciğer naklinden sonra boy uzamasının IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise OKN'den önce IGF-I düzeyi ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmamışken, OKN'den sonra IGF-I'in YGA ve TDK Z skoru ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda, karaciğer naklinden önce IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, bu proteinler kronik karaciğer hastalarını içeren grubumuzda malnutrisyonun varlığını değerlendirmede ve şiddetini yansıtmada kullanılamadı. Benzer şekilde karaciğer naklinden sonra da IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, karaciğer nakli sonrasında nutrisyon parametrelerinin düzelmesinin tek başına büyüme faktörleri ile açıklanamayacağı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin düştüğü, malnutrisyon geliştiği, malnutrisyon şiddetinin hastalığın ağırlığı ile birlikte arttığı ve malnutrisyonu belirlemede antropometrik göstergelerden TDK ölçümünün güvenilir olduğu belirlendi. Karaciğer nakli öncesi ve sonrasında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, bu proteinlerin kronik karaciğer hastalarında malnutrisyonun varlığını ve şiddetini yansıtmada kullanılamayacağı ve karaciğer nakli sonrasında nutrisyon parametrelerinin düzelmesinin tek başına büyüme faktörleri ile açıklanamayacağı sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

1. Ortotopik karaciğer naklinden önce, hastaların nutrisyon durumu değerlendirildiğinde; YGA Z skoru -2 SDS'nin altında olan yedi hasta (%21), YGB Z skoru -2 SDS'nin altında olan 10 hasta (%30), BGA Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3), TDK yüzdesi standartın %90'ından düşük olan 27 hasta (%82), %60'ından düşük olan 14 hasta (%42), TDK Z skoru -2 SDS'nin altında olan 10 hasta (%30), OKÇ standartın %85'inden düşük olan 16 hasta (%51), %75'inden düşük olan dokuz hasta (%27) ve OKÇ Z skoru -2 SDS'nin altında olan 12 hasta (%36) olduğu saptandı.
2. Ortotopik karaciğer naklinden önce, hastaların YGA, YGB, TDK, OKÇ Z skorları ve OKKA ölçümleri kontrol grubundan daha düşüktü. Hasta grubu ile kontrol grubunun YGB Z skorları birbirlerinden farklı değildi.
3. Hastaların YGB, TDK, OKÇ Z skorları ve OKKA ölçümlerindeki düşüklük YGA Z skorundaki düşüklükten daha belirgindi.
4. Hastaların TDK Z skoru, Child A+B grubundaki hastalarda Child C grubundaki hastalardan daha yüksekti.
5. Child-Pugh skoru artışı ile TDK Z skoru ve OKÇ Z skoru arasında negatif ilişki saptandı.
6. Child-Pugh skoru ile YGA, YGB, BGA Z skorları ile OKKA ölçümleri arasında ilişki saptanmadı.
7. Ortotopik karaciğer naklinden önce, hastaların IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktü.
8. Hastaların IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri, Child-Pugh skora göre gruplar arasında farklı değildi.
9. Child-Pugh skoru ile IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında ilişki yoktu.
10. Ortotopik karaciğer naklinden önce, IGF-I ile IGFBP-3 düzeyi ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı.

11. Ortotopik karaciğer naklinden önce IGF-I düzeyi arttıkça IGFBP-3 düzeyinin arttığı görüldü.
12. Bir yıllık izleme bakıldığında, YGA Z skorunun zaman içinde değişim gösterdiği ve karaciğer naklini izleyen altıncı ayda artmaya başladığı saptandı.
13. Bir yıllık YGB Z skoru değişimi incelendiğinde, boy Z skorunun zaman içinde artış gösterdiği ve nakil sonrası altıncı ayından itibaren artmaya başladığı saptandı.
14. Bir yıllık izlemde BGA Z skorunun zaman içinde değişim gösterdiği ve altıncı aydan itibaren yükselmeye başladığı görüldü.
15. Triseps deri kıvrım kalınlığı Z skorunun bir yıl süresince değişim gösterdiği ve nakil sonrası üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi.
16. Orta kol çevresi Z skorunun bir yıllık izlem süresince değişim gösterdiği ve nakil sonrası üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi.
17. Orta kol kas çevresi alanı ölçüm ortalamasının bir yıllık izlem süresince değişim gösterdiği ve nakil sonrası üçüncü aydan itibaren giderek arttığı izlendi.
18. Hastaların IGF-I düzeylerinin bir yıllık seyrine bakıldığında, IGF-I düzeyinin nakil sonrası birinci ayda arttığı ve üçüncü aydan itibaren azalmaya başladığı izlendi.
19. Bir yıllık izlem süresince, hastaların IGFBP-3 düzeylerinin nakil sonrası birinci ayda arttığı ve üçüncü aydan itibaren azalmaya başladığı saptandı.
20. Bir yıllık izlem süresince antropometrik ölçümlerdeki artışın IGF-I ve IGFBP-3 düzeyindeki artışla ilişkili olmadığı görüldü.
21. Bir yıllık izlem süresince IGF-I düzeyindeki artışa paralel olarak IGFBP-3 düzeyinin de arttığı görüldü.
22. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra hastaların nutrisyon durumu değerlendirildiğinde; YGA Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3), YGB Z skoru

-2 SDS'nin altında olan yedi hasta (%21), TDK yüzdesi standartın %90'ından düşük olan beş hasta (%18), %60'ından düşük olan bir hasta (%3), TDK Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3), OKÇ yüzdesi standartın %75'inden az olan bir hasta (%3), OKÇ Z skoru -2 SDS'nin altında olan bir hasta (%3) olduğu saptandı. Hiçbir hastanın BGA Z skoru -2 SDS'nin altında değildi.

23. Bir yılın sonunda; hastaların YGB Z skoru kontrol grubundan daha düşüktü. Hasta grubunun TDK Z skoru ve OKKA ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında YGA, BGA ve OKÇ Z skorları açısından fark yoktu.
24. Karaciğer nakli öncesinde YGB Z skoru arttıkça, nakil sonrası YGB Z skoru artma hızının azaldığı görüldü. Diğer bir deyişle, nakil öncesi hastanın boyu ne kadar normale yakın ise, nakil sonrası boy uzama hızı o kadar düşük bulundu.
25. Ortotopik karaciğer naklinden 12 ay sonra, antropometrik ölçümlerle serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
26. Bir yılın sonunda; hasta grubunun IGF-I düzeyi, kendilerinin nakil öncesi IGF-I düzeyinden ve kontrol grubunun IGF-I düzeyinden daha yüksekti.
27. Bir yılın sonunda, hasta grubunun IGFBP-3 düzeyi, kendilerinin nakil öncesi IGFBP-3 düzeyinden daha yüksekti. Ancak kontrol grubunun IGFBP-3 düzeyinden farklı değildi.
28. Ortotopik karaciğer naklinden bir yıl sonra, IGF-I düzeyi arttıkça IGFBP-3 düzeyinin de arttığı görüldü.
29. Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin düştüğü, malnutrisyon geliştiği, malnutrisyon şiddetinin hastalığın ağırlığı ile birlikte arttığı ve malnutrisyonu belirlemede antropometrik göstergelerden TDK ölçümünün güvenilir olduğu sonucuna varıldı.
30. Ortotopik karaciğer naklinden sonra hastalarımızın IGF-I/IGFBP-3 düzeylerinin arttığı, boylarının yaşitlarına ulaşamamasına rağmen diğer antropometrik ölçümlerinin belirgin olarak düzeldiği saptandı.

31. Karaciğer naklinden önce IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, bu proteinler kronik karaciğer hastalarını içeren grubumuzda malnutrisyonun varlığını değerlendirmede ve şiddetini yansıtmada kullanılamadı.

32. Karaciğer naklinden sonra da IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle, karaciğer nakli sonrasında nutrisyon parametrelerin düzelmesinin tek başına büyüme faktörleri ile açıklanamayacağı sonucuna varıldı.



7. KAYNAKLAR

1. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 52:203-208, 1990.
2. Heubi JE, Heyman MB, Shulman RJ. The impact of liver disease on growth and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35(Suppl 1):s55-59, 2002.
3. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 17:445-450, 2001.
4. Hurtado-López EF, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM, Macías-Rosales R, Troyo-Sanromán R, Bojórquez-Ramos MC. Liver function test results predict nutritional status evaluated by arm anthropometric indicators. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:451-457, 2007.
5. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D, Cillo U. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta* 310:31-7, 2001 Holt RI, Baker AJ, Miell JP. The pathogenesis of growth failure in paediatric liver disease. *J Hepatol* 27:413-423, 1997.
6. Rosenbloom AL, Connor EL. Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 5th ed, New York, Informa Healthcare, Vol. 2 pp 65-90, 2007.
7. Holt RI, Baker AJ, Miell JP. The pathogenesis of growth failure in paediatric liver disease. *J Hepatol* 27:413-423, 1997.
8. Colakoğlu O, Taşkiran B, Colakoğlu G, Kizildağ S, Ari Ozcan F, Unsal B. Serum insulin like growth factor-I (IGF-I) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 18:245-249, 2007.
9. Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 81:160-168, 1996.
10. Holt RI, Broide E, Buchanan CR, Miell JP, Baker AJ, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr* 65:534-542, 1997.
11. Infante D, Tormo R, Castro de Kolster C, Potau N, Martínez V, Broto J, Lloret J. Changes in growth, growth hormone, and insulin-like growth factor-I (IGF-I) after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 13:323-326, 1998.
12. Sarna S, Sipilä I, Jalanko H, Laine J, Holmberg C. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 26:161-164, 1994.
13. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol* 21:317-325, 1994.

14. Yeğen B, Yüksekaya H, Öztekin O, Aydoğdu S, Yağcı RV. Sirozlu çocuklarda beslenme durumunun antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 50:102-110, 2007.
15. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F, Xiol X, Gassull MA. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. Gastroenterology 98:715-720, 1990.
16. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol 35:391-397, 2002.
17. Tarım Ö. Gastrointestinal Sistem ve Endokrinoloji. Güncel Pediatri 3:78-85, 2005.
18. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose tolerance in cirrhosis. Hepatology 14:103-111, 1991.
19. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 19:616-627, 1994.
20. Kelly DA. Acute and chronic liver disease. In: Walker WA, Watkins JB, Duggan C (eds). Nutrition in Pediatrics Basic Science and Clinical Applications. 3rd ed, Ontario, BC Decker Inc, pp: 687-698, 2003.
21. Demir H. Çocukluk çağında siroz ve komplikasyonları. Katkı Pediatri Dergisi 29: 284-302, 2007.
22. Arıkan Ç. Karaciğer hastalarında beslenme desteği temel ilkeler. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. 1. Çocuk Hepatoloji Güz Okulu. Kasım 2009.
23. Süoğlu ÖD. Kronik karaciğer hastalıkları ve beslenme. Güncel Pediatri 5:122-125, 2007.
24. Ramaccioni V, Soriano HE, Aurugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 30:361-367, 2000.
25. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 36:358-363, 2003.
26. Aydoğdu S. Kolestazda Medikal Tedavi. Güncel Pediatri 4:125-131, 2006
27. Lewinter-Suskind L, Suskind D, Murthy KK, Suskind RM. The malnourished child. In: Suskind RM, Lewintwe-Suskind L (eds). Textbook of Pediatric Nutrition. 2nd ed, New York, Raven Press, pp 127-143, 1993.
28. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri. 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, cilt 1, pp 85-99, 2002.
29. Coşkun T. Büyümenin değerlendirilmesi. In: Tunçbilek E, Coşkun T, Yurdakök M (eds). Çocuk Sağlığı: Propedötik. 1. baskı, Ankara, Öztürk Matbaası, pp 41-65, 1990.

30. Coşkun T. Malnutrisyonlu hastanın beslenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 17:311-325, 1996.
31. Cooper A, Heird WC. Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant. *Am J Clin Nutr* 35(5 Suppl):1132-1141, 1982.
32. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 34:2540-2545, 1981.
33. Yalçın SS. Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 25:43-61, 2003.
34. Kalkanoğlu SH. Protein enerji malnutrisyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 25:307-320, 2003.
35. Özön A, Yordam N. Büyüme hormonu ve fizyolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 5:345-350, 1994.
36. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 49: 825-836, 1957.
37. Whitler RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary function, In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 4th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, pp 626-639, 1996.
38. Gluckman PD, Breier BH, Davis SR. Physiology of somatotrophic axis with particular reference to the ruminant. *J Dairy Sci* 70:442-466, 1987.
39. Collett-Solberg PF, Cohen P. Genetic, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system. *Endocrine* 12:121-136, 2000.
40. Sultan Harbili. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tıp Derg* 18:177-184, 2008.
41. Bennett A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 609-612, 1983.
42. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 19:405-413, 1983.
43. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 29:219-225, 1991.
44. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 16:3-34, 1995.
45. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 57:268-271, 1983.

46. Johanson AJ, Blizzard RM. Low somatomedin-C levels in older men rise in response to growth hormone administration. *Johns Hopkins Med J* 149(3): 115-117, 1981.
47. Nissley P, Lopaczynski W. Insulin-like growth factor receptors. *Growth Factors* 5:29-43, 1991.
48. Blomsma MC, de Knecht RJ, Dullaart RP, Jansen PL. Insulin-like growth factor-I in liver cirrhosis. *J Hepatol* 27:1133-1138, 1997.
49. Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Dev Biol* 189:33-48, 1997.
50. Devi GR, Byrd JC, Slentz DH, MacDonald RG. An insulin-like growth factor II (IGF-II) affinity-enhancing domain localized within extracytoplasmic repeat 13 of the IGF-II/mannose 6-phosphate receptor. *Mol Endocrinol* 12:1661-1672, 1998.
51. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 54:25-35, 2002.
52. Wang HS, Chard T. IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J Endocrinol* 161:1-13, 1999.
53. Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 36:751-758, 2002.
54. Mendenhall CL, Chernausk SD, Ray MB, Gartside PS, Roselle GA, Grossman CJ, Chedid A. The interactions of insulin-like growth factor I(IGF-I) with protein-calorie malnutrition in patients with alcoholic liver disease: V.A. Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis VI. *Alcohol Alcohol* 24:319-329, 1989.
55. Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 21:680-688, 1995.
56. Beath SV, Brook GD, Kelly DA, Cash AJ, McMaster P, Mayer AD, Buckels JA. Successful liver transplantation in babies under 1 year. *BMJ* 307:825-828, 1993.
57. Sarna S, Sipilä I, Vihervuori E, Koistinen R, Holmberg C. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms. *Pediatr Res* 38:366-372, 1995.
58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epi-Info™ 6 statistical analysis program. Erişim: (<http://www.cdc.gov/epiinfo/epi6/EI6dnjp.htm>). Erişim tarihi: 1/6/2010.
59. McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports (NHANES)* 10:1-45, 2008.
60. Urgancı N, Çakır D, Papatya E, Polat TB. Kronik karaciğer hastalarında antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 41:214-220, 2006.

61. Holt RI, Crossey PA, Jones JS, Baker AJ, Portmann B, Miell JP. Hepatic growth hormone receptor, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein messenger RNA expression in pediatric liver disease. *Hepatology* 26:1600-1606, 1997.
62. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, Ong TH, Lynch SV, Strong R. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 56:164-168, 1992.
63. Mattar RH, Azevedo RA, Speridião PG, Fagundes Neto U, Morais MB. Nutritional status and intestinal iron absorption in children with chronic hepatic disease with and without cholestasis. *J Pediatr (Rio J)* 81:317-324, 2005.
64. Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 135:624-631, 1999.
65. Codoner-Franch P, Bernard O, Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatr* 124:368-373, 1994.
66. Laine J, Holmberg C, Sipilä I, Leijala M, Jalanko H, Salmela K, Höckerstedt K. Growth and renal function after liver transplantation in children. *Transplant Proc* 24:398-400, 1992.
67. Urbach AH, Gartner JC, Malatack JJ, Zitelli BJ, Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. Linear growth following pediatric liver transplantation. *Am J Dis Child* 141:547-549, 1987.
68. Kelly DA. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1:80-84, 1997.
69. Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, Mudge C, Bacchetti P, Watson J, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC. Posttransplantation growth in pediatric liver recipients. *Liver Transpl* 7:1040-1055, 2001.
70. McDiarmid SV, Gornbein JA, DeSilva PJ, Goss JA, Vargas JH, Martín MG, Ament ME, Busuttil RW. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 67:404-411, 1999.
71. Saito T, Mizuta K, Hishikawa S, Kawano Y, Sanada Y, Fujiwara T, Yasuda Y, Sugimoto K, Sakamoto K, Kawarasaki H. Growth curves of pediatric patients with biliary atresia following living donor liver transplantation: factors that influence post-transplantation growth. *Pediatr Transplant* 11:764-770, 2007.
72. Shen XY, Holt RI, Miell JP, Justice S, Portmann B, Postel-Vinay MC, Ross RJ. Cirrhotic liver expresses low levels of the full-length and truncated growth hormone receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2532-2538, 1998.
73. Maes M, Amand Y, Underwood LE, Maiter D, Ketelslegers JM. Decreased serum insulin-like growth factor I response to growth hormone in hypophysectomized rats fed a low protein diet: evidence for a postreceptor defect. *Acta Endocrinol (Copenh)* 117:320-326, 1988.
74. Maiter D, Maes M, Underwood LE, Fliesen T, Gerard G, Ketelslegers JM. Early changes in serum concentrations of somatomedin-C induced by dietary protein deprivation in rats:

- contributions of growth hormone receptor and post-receptor defects. *J Endocrinol* 118:113-120, 1988.
75. Scheiwiller E, Guler HP, Merryweather J, Scandella C, Maerki W, Zapf J, Froesch ER. Growth restoration of insulin-deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor I. *Nature* 323:169-171, 1986.
76. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 10:2740-2743, 2004.
77. Moller S, Juul A, Becker U, Henriksen JH. The acid-labile subunit of the ternary insulin-like growth factor complex in cirrhosis: relation to liver dysfunction. *J Hepatol* 32:441-446, 2000.
78. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res* 57:105-112, 2002.
79. Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, Vitale A, Gatti R, Montin U, Ciarleglio FA, Senzolo M, Burra P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF, Cillo U. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. *Liver Transpl* 10:692-698, 2004.
80. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Changes in plasma somatomedin-C in response to ingestion of diets with variable protein and energy content. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 8:407-411, 1984.
81. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, Bolognesi M, Gatta A. Nutritional and prognostic significance of insulin-like growth factor 1 in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 13:185-190, 1997.