

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

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI
ÇOCUKLARDA
ADIPOSITOKİN DÜZEYLERİ,
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE
VİSSERAL YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE BOZKURT

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SEBAHAT YILMAZ AĞLADIOĞLU

DENİZLİ - 2016

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

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI
ÇOCUKLARDA
ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ,
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE
VİSSERAL YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE BOZKURT

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SEBAHAT YILMAZ AĞLADIOĞLU


Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015TPF018 numaralı projesi olarak 04.08.2015 tarih ve 2015-02 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

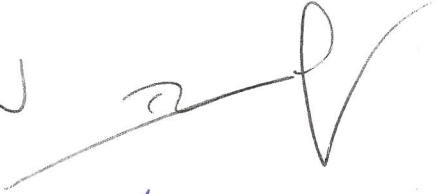
ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU danışmanlığında Dr. Tuğçe BOZKURT tarafından yapılan “Büyüme hormonu eksikliği tanılı çocuklarda adipositokin düzeyleri, karotis intima media kalınlığı ve visseral yağ dağılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 06/05/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

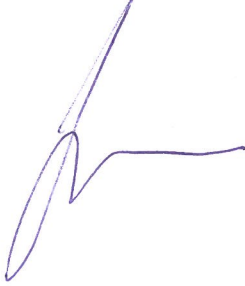
BAŞKAN

Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU 

ÜYE

Bayram ÖZHAN 

ÜYE

Tolga Çınar 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

06/05/2016



Prof. Dr.

Prof. Dr. İlgen Akdoğan

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Aziz POLAT başta olmak üzere bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Çalışmamı yönlendiren, destekleyen, eğitimimde her daim yardımcı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sebahat YILMAZ AĞLADIOĞLU'na,

Tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı hemşiresi Mürşide Uzunay'a, Fizyoloji Bilim Dalı asistan hekimleri Dr. Fatih Altıntaş ve Dr. Melek Tunç Ata'ya, Biyoistatistik Bilim Dalı öğretim görevlisi Hande Şenol'a

Berber başladığımız bu yolda beni yalnız bırakmayan her zaman destek olan Dr. Emine ÖZDEMİR, Dr. Gülay SÖNMEZ, Dr. Aylin SAYIN ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Sadece bu süreçte değil, tüm hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmaksızın yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe BOZKURT

Mayıs, 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ KAPAĞI	I
İÇ KAPAK	II
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
GRAFİKLER DİZİNİ	X
KISALTMA LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Büyüme	3
2.2. Boy Kısalığı	7
2.3. Büyüme Hormonu Fizyolojisi	11
2.3.1. Büyüme Hormonu Kimyasal Yapısı ve Salınımı	11
2.3.2. Büyüme Hormonu - IGF 1 Eksenİ	12
2.4. Büyüme Hormonu Eksikliği	16
2.4.1. Büyüme hormonu eksikliği	16
2.4.2. Büyüme hormonu eksikliği tanısı	18
2.4.3. Büyüme hormonu tedavisi	19
2.4.4. Büyüme hormonunun metabolik etkileri	20

2.4.5. Büyüme hormonunun vücut kompozisyonu üzerine etkileri	21
2.5. Adipoz Doku ve Adipositokinler	21
2.5.1. Adiponektin	22
2.5.2. Leptin	23
2.5.3. Rezistin	24
2.5.4. Apelin	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
4. BULGULAR	34
4.1. Hasta grubunun başvuru sırasında klinik ve laboratuvar özellikleri	34
4.2. BHE ve Kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	38
4.3. Korelasyonlar	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	65
ÖZET	69
SUMMARY	71
7. KAYNAKLAR	73

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1:	Büyüme geriliği için yapılan tetkikler	8
Tablo 2:	Boy kısalıklarının sınıflandırılması	9
Tablo 3:	BH salınımını arttıran ve azaltan etkenler	12
Tablo 4:	IGF-1 ve IGFBP-2 düzeyini etkileyen nedenler	14
Tablo 5:	Büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin etyolojik nedenleri	17
Tablo 6:	Büyüme hormonu uyarı testleri	19
Tablo 7:	BHE vakalarının bazı genel ve klinik özellikleri	34
Tablo 8:	Tanı sırasında tüm BHE vakalarının antropometrik özellikleri	35
Tablo 9:	Tanı sırasında BHE vakalarının laboratuvar sonuçları	36
Tablo 10:	BHE ve kontrol grubu olgularının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11:	BHE ve kontrol grubu olgularının klinik özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 12:	BHE ve kontrol grubu olgularının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13:	BHE ve kontrol grubu olgularının serum adipositokin değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 14:	BHE ve kontrol grubu olgularının karotis intima media kalınlığı, visseral yağ oranı karşılaştırılması	44
Tablo 15:	BHE ve kontrol grubunun prepubertal ve pubertal dönemlere göre karşılaştırılması	46
Tablo 16:	Ağır ve ılımlı BHE olgularının antropometrik ölçümlerinin, IGF-I, IGFBP3 SDS'lerinin, adipositokin düzeylerinin ve KİMK, VYDK, SYDK ölçümlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 17:	Kız ve erkek BHE olgularının adipositokin düzeylerinin ve KİMK, VYDK, SYDK ölçümlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 18:	BHE olgularının yaş, puberte varlığı, antropometrik ölçümleri ve adipositokin düzeyleri ile yapılan korelasyon analizleri	49

Tablo 19: BHE olgularının laboratuvar değerlerinin adipositokin düzeyleri ile ve adipositokin düzeylerinin birbirleri ile yapılan korelasyon analizleri	50
Tablo 20: BHE olgularının yaş, puberte varlığı, antropometrik olmeleri ile karotis intima media, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizleri	51
Tablo 21: BHE olgularının laboratuvar değerlerinin, karotis intima media, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizleri	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Boy kısalığı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıya yönelik 10 yaklaşım algoritması

Şekil 2: Büyüme Hormonu IGF-1 eksenini 15

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

- Grafik 1:** BHE olgularına tanı için yapılan Klonidin, L-Dopa ve İST testlerine alınan BH pik değerlerinin karşılaştırılması 37
- Grafik 2:** BHE ve kontrol grubu olgularının serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması 42
- Grafik 3:** BHE ve kontrol grubu olgularının karotis intima media ölçümlerinin karşılaştırılması 43

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP:	Adiponektin
ALP:	Alkalen Fosfataz
APJ:	Apelin Reseptörü
BH:	Büyüme Hormonu
BHBP:	Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
BHE:	Büyüme Hormonu Eksikliği
BHR:	Büyüme Hormonu Reseptörü
BHRH:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
FSH:	Folikül Stimüle Edici Hormon
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR:	Homeostasis model assessment-Insulin Resistance
ICAM:	İnterselüler Adezyon Molekülleri
IGF:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IL:	İnterlökin
İTT:	İnsülin Tolerans Testi
JAK:	Janus kinaz
kDA:	Kilodalton
KIGS:	KIGS Kabi Pharmarmacia International Growth Study
kİMK:	Karotis İntima Media Kalınlığı
LH:	Lüteinleştirici Hormon
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCP:	Makrofaj kemotaktik protein
NCGS:	National Cooperative Growth Study
NO:	Nitrik Oksit
P:	Fosfor
PAI:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör

SDS:	Standart Sapma Skoru
SS:	Somatostatin
STAT:	Signal transducers and activators of transcription
SYDK:	Subkutan Yağ Doku Kalınlığı
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
USG:	Ultrasonografi
VCAM:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VYDK:	Visseral Yağ Doku Kalınlığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme hormonu eksikliği (BHE), insidansının yaklaşık 1/4.000 ile 1/10.000 olduğu tahmin edilen önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir (1). İzole olabildiği gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile kombine de olabilir. Eksikliğin derecesi parsiyel ve komplet özellik gösterebilmekte ya da büyüme hormonunun fizyolojik salınımı bozulmaktadır. Bu durum zamanında, gecikmeden ve boy kaybı derinleşmeden tanınıp tedaviye başlanırsa çocuklar genetik hedef boylarına ulaşabilmektedirler (2, 3, 4).

Antenatal büyümede en önemli hormon insülin ve bazı büyüme faktörleri iken hayatın ilk iki yılında beslenme, tiroid hormonları, daha sonra büyüme hormonu ve tiroid hormonları, ergenlik döneminde ise cinsiyet hormonları ön plana çıkar. Genelde ilk iki yıldan sonra çocuklar anne ve babalarının boyları ile belirlenen genetik boy potansiyeline uygun olarak büyürler. Genetik boy potansiyeli final boyun en önemli belirleyicisidir (2, 3, 4).

Boy kısalığına neden olabilecek malnutrisyon, hipotiroidi gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra, aşağıdaki kriterlere sahip hastaların BHE açısından değerlendirilmesi önerilir (5).

- Boy <-2 SDS ve son bir yıldaki büyüme hızı <-1 SDS olması ya da 2 yaş üstü çocuklarda boy SDS'de 0,5'den fazla gerileme saptanması,
- Boy SDS- hedef boy SDS $<-1,5$ olması,
- Boy kısalığı olmayan çocuklarda son bir yıl içinde büyüme hızının -2 SDS altında ve son iki yıl içinde de $-1,5$ SDS altında kalması
- İntrakraniyal lezyon bulgularının olması,
- Çoğul hipofiz hormon eksikliği bulgularının olması,
- BHE'nin yenidoğan dönemine özgü semptom ve bulgularının olması.

Klinik ve oksikolojik bulgular BHE'yi destekliyorsa, BH salınımını yansıtan IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinlerin (malnutrisyon ve hipotiroidi gibi nedenler dışlandıktan sonra), yaş ve cinsiyet için -2 SDS altında olması durumunda BH uyarı testlerinin yapılması düşünülmelidir (6, 7).

Adipoz doku, salgıladığı adipositokin olarak adlandırılan biyoaktif faktörlerle aktif bir endokrin organ gibi görev yapar (8). Büyüme hormonunun

doğrudan etkisi adipoz doku üzerinedir; lipolizi hızlandırır, plazma serbest yağ asidi düzeyini arttırır. Karaciğerde trigliserid depolanmasını ve glikojenolizi arttırır, ancak glukoneogenez üzerine etkisi yoktur. Protein metabolizması üzerine ise anabolik etki yapmaktadır (9).

Büyüme hormonu eksikliğinde visseral adipoz dokunun artması, bozulmuş glikoz ve lipid metabolizması, artmış aterojenik indeksle beraber kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (10). Adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak adipositokinlerin artışı ile sonuçlanmaktadır. Tedavisiz kalan BH eksikliği olgularında yağ kütlesi özellikle santral olarak artar ve yağsız vücut kitlesi (özellikle kaslar) azalır. Tedavi ile klasik olarak santral yağ doku azalmaktadır (11).

Bu çalışmanın amacı; BH eksikliği bulunan çocuklarda; metabolik parametreler, adipositokin düzeyleri, visseral yağ dağılımı ve karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirmesidir. Son yıllarda farklı hasta gruplarında araştırılan ve kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanan bir adipositokin olan apelinin, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda düzeyinin incelenmesi, diğer adipositokinler ile korelasyonu, visseral yağ dağılımı ve karotis İMK ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BÜYÜME

Normal Büyüme

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci göstermesidir. Çocukluk dönemi boyunca devam eden normal gelişme ve boy uzaması, çocuğun sağlıklı olduğunun en temel belirteçlerinden biridir (2, 4-11).

Büyüme sürecinde hız, her dönemde aynı ivmeyi göstermez. Doğum öncesi dönem en hızlı dönemdir. Büyüme hızı antenatal dönemin 4. ayında doruk noktaya ulaşır. Ağırlık artış hızında doruk dönemi daha geç izlenir. Birinci yaştan sonra büyüme hızı azalır ve 3. yaştan puberteye kadar sabit hızla devam eder. Ergenliğin başlamasıyla büyüme yeniden hız kazanır. Biyolojik değişim ve olgunlaşmanın tamamlanmasıyla büyüme süreci durur (12).

İntrauterin büyümede genetik faktörlerden çok, maternal faktörler sorumludur. Beslenme, metabolik etkiler, fetomaternal dolaşım ile taşınan oksijen ve hormonlar belirleyicidir (13). Fetüsün büyümesinde ve farklılaşmasında en önemli etkiyi insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) gösterir. İnsülin de fetal büyüme üzerinde etkilidir (14).

Doğum sonrası dönemde, yaşamın ilk 6 ayında büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir (2). Bir yaşından sonra başlayan çocukluk döneminde ise tiroid hormonları normal olduğu sürece, büyümeden asıl sorumlu etken büyüme hormonudur. Bir çocukta BH eksikliği varsa ilk kez süt çocukluğu döneminde fenotipe yansır ve 4 yaş civarında belirgin boy kısalığı izlenir (2, 15, 16).

İkincil cinsiyet özelliklerinin gelişmeye başladığı ergenlik döneminde büyüme hızı tekrar artış gösterir. Kız çocuklarında ergenlik büyük oranda meme gelişiminin başlaması ile başlar, %10 – 20 oranında ilk olarak pubik kıllanma ile başlar. Erkek çocuklarında ise testis volümünün 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun eksen çapının 2,5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir. Ergenlik döneminde büyümeyi tiroid hormonlarının normal olması durumunda,

BH ile beraber seks steroidleri sağlar (15, 17). Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında epifizlerin kapanmasıyla büyüme durur (17).

Normal büyüme yaşamın farklı dönemlerinde farklı faktörlerin etkisi altındadır. Hayatın ilk dönemlerinde büyümeden asıl sorumlu beslenme iken, özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler ve genetik ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi çevresel faktörler yaşamın her döneminde büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (18).

Sağlıklı çocuklar arasında genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu farklılık gösterir. Bu nedenle değişik yaşlarda vücut ölçümleri ve diğer özellikler değerlendirilirken ortalamalar yeterli olmaz. Çok sayıda çocuktan elde edilmiş verilere dayanılarak hazırlanmış tablo ve eğriler ile büyüme ile ilgili çeşitli parametrelerin değişik yaşlarda gösterdikleri dağılım ile normalin alt ve üst sınırları belirlenmiştir (19).

Büyümenin Değerlendirilmesi

Çocuklarda büyümenin izlenmesi, takibin önemli önemli bir parçasıdır. Bir çocuğun büyümesinin değerlendirilmesi, bulunduğu toplumun aynı yaştaki ve cinsiyetteki, sağlıklı ve iyi ortamda yetişmiş çocuklarının ölçümleriyle elde edilmiş standart eğriler ile karşılaştırılarak yapılır (15). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi en az bir yıl olmalıdır. Normal büyümeden sapmalar hastalık, beslenme problemi ya da gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (15, 20).

Toplumun standart referans değerini oluşturacak tüm ölçümler, normal dağılımı gösterecek şekilde persentil dağılım veya standart sapma (z - skoru) olarak ifade edilir (19).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır (21):

- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı
- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- Baş çevresi ve baş çevresi artış hızı
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları

- Hedef boy
- Kemik yaşı
- Ergenliğin değerlendirilmesi

Değerlendirmeler için kullanılan gereçler ise;

- Büyüme eğrileri
- Duyarlı terazi
- Harpenden stadiyometresi
- Özel boy ölçüm masası
- Esnemeyen mezur
- Prader orşidometresi
- Bebeklerde diz, çocuklarda baskın olmayan el bilek grafisidir.

Türk çocuklarının yaşa göre büyümesinin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark (21) tarafından yapılan çalışma sonucunda hazırlanan vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi eğrileri kullanılmaktadır.

Büyüme hızı

Boy kısalığının temel değerlendirmelerinden biridir. En az altı ay aralarla yapılmış ölçümler esas alınarak ve desimal yaş kullanılarak hesaplanır. Desimal yaş hesaplamasında bir yıl 10'a bölünür. Ölçümler arası boy farkı hesaplandıktan sonra desimal yaşların farkı alınır. Boy farkı desimal yaş farkına bölünür, sonuç büyüme hızını verir. Yıllık büyüme hızı SDS, yaşa ve cinsiyete göre ortalamadan uzaklığını gösterir (22).

Büyüme hızı yaşamın farklı dönemlerinde (intrauterin, süt çocukluğu, okul çocukluğu ve adolosan dönem) farklılık gösterir (22).

Kemik yaşı

Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve daha ne kadar boy uzaması beklenebileceği ile ilgili fikir verir. Kemik yaşının değerlendirmesi ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyük çocuklarda kullanılmayan el ve el bileği direkt grafi görüntüsünün standart atlaslar

(Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası) kullanılarak karşılaştırılması ile yapılır (23, 24).

Hedef boy ve erişkin boyu öngörme

Normal büyüyen bir çocuk yaklaşık 12. ayda genetik boyuna uygun bir persentil değerine yaklaşır. 2 – 3 yaşından sonra anne-baba boyu ile çocuğun boyu anlamlı bir ilişki gösterir. Türk toplumu için hedef boy erkek çocuklarında; anne boyuna 13 cm eklendikten sonra anne baba boyun ortalaması alınarak, kız çocuklarda ise baba boyundan 13 cm çıkarılarak anne baba boy ortalaması alınarak hesaplanır (12).

Hedef boy çevresel faktörlerin etkisiyle 5 – 10 cm sapma gösterebilir. Ailevi hedef boydan belirgin bir sapma gösteren çocuklar boy kısalıkları açısından detaylı bir şekilde araştırılmalıdır (16).

Vücut oranları

Vücut oranları hesaplanırken oturma boyu ile boy uzunluğu oranı, üst ve alt ekstremiter oranları hesaplanır. Büyüme kıkırdaklarının erken kapanması durumunda ekstremiteler kısa kalır, oran büyür. Hipogonadizmde ise ekstremiteler fazla uzadığı için oran küçülür (25).

Akondroplazi, hipokondroplazi, Turner sendromu gibi durumlarda ekstremiteler kısa, spondiler displazilerde ve skolyozda gövde kısalığı izlenir. Turner sendromunda ve bazı genetik boy kısalıklarında dördüncü metakarp kısa saptanır. (25).

Rizomeli ekstremitelerin proksimal kısımlarının kısalığıdır. Akondroplazi ve hipokondroplazilerde görülür. Omuz- dirsek ve dirsek – metakarp arası mesafelerin ölçümünün oranlanmasıyla saptanır. Oranın 1'in altında olması rizomerik hastalık düşündürür (12).

2.2 BOY KISALIĞI

Belirli bir toplumun, aynı yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme eğrileri esas alındığında, çocuğun boyunun 3. persentil ya da -2 SD'nin altında saptanması boy kısalığı olarak tanımlanır (26).

Çocuğun önceki izlemlerindeki büyüme seyri, genetik potansiyeli, puberte durumunun ayrıntılı değerlendirilmesi, fizyolojik ve patolojik boy kısalığı ayrımı yapmamızı sağlamaktadır. Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme bozukluğu var demek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir.

- Boyun 3 persentil / -2 SD'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. Persentil veya <-0,8 SD) ve persentil kaybetmesi (ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraklaması hariç)
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5 – 10 cm'den daha fazla fark)
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması (2, 26).

Boy kısalığına yaklaşım

Kısa boylu çocuğun ilk değerlendirmesinde doğum öyküsü, doğum ölçüleri, büyüme beslenme geçmişi, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, anne-babanın büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boylulukla giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Değerlendirmede ilk amaç patolojik boy kısalıklarını ayırt etmektir (2, 26).

Gerekli ölçümler alındıktan sonra ayrıntılı fizik muayene, ergenlik durumu değerlendirmesi ve zeka düzeyi değerlendirmesi önem taşır. Çocuğun genel görünümü, cilt rengi, vücut orantısı, ellerde ve ayaklarda anomali, kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği, kardiyak üfürüm, optik diskte solukluk, genetik hastalık düşündürecek meme başı ayrıklığı, pigmente cilt lekeleri, inmemiş testis, labia majorda gonad palpe edilmesi gibi bulguların olup olmadığına bakılır (2, 27).

Boy kısalığı olan çocukta, öykü ve fizik muayenede belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki

tetkikler yapılır (Tablo 1). Boy kısalığına neden olan organik bir sorun varsa belirlenmiş olur (26).

Tablo 1. Büyüme geriliği için yapılan tetkikler.

Büyüme geriliği için yapılacak tetkikler	
<i>Birinci basamak</i>	<i>İkinci basamak</i>
El, el-bilek grafisi, kemik yaşı tayini	İskelet grafileri
Tam kan sayımı	Parathormon, serbest vitamin D3 düzeyleri
Eritrosit sedimentasyon hızı	LH / FSH
Böbrek fonksiyon testleri: üre, kreatinin, idrar analizi	Sella ve hipofiz görüntülemesi
Karaciğer fonksiyon testleri	Karyotip tayini
Ca, P, ALP	Dinamik BH uyarı testleri: ITT, L-Dopa, Klonidin..vb.
Kan folat ve vitamin B12 düzeyi	Uykuda BH salınımı
Tiroid fonksiyon testleri	IGF-1 jenerasyon testi
Çölyak taraması	Supresyon testleri
IGF-1, IGFBP3 düzeyleri	Çölyak ve diğer malabsorbsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi

Boy kısalığının sınıflandırılması

Boy kısalıklarının %50 – 80'ini normalin varyantı olan boy kısalığı geri kalanını patolojik boy kısalığı olguları oluşturmaktadır (28, 29). Nedenlerine göre boy kısalığı Tablo 2’te gösterilmiştir.

İdiopatik boy kısalığında, çocuğun boyu, topluma göre belirlenmiş standart büyüme eğrilerine göre 3 persentilin veya -2SD’nin altında olmakla beraber yıllık boy uzama hızı normal sınırlar içerisindedir. Altta yatan belirgin bir neden bulunamaz. Normalin varyantı olarak kabul edilir (29, 30).

Tablo 2: Boy kısalıklarının sınıflandırılması

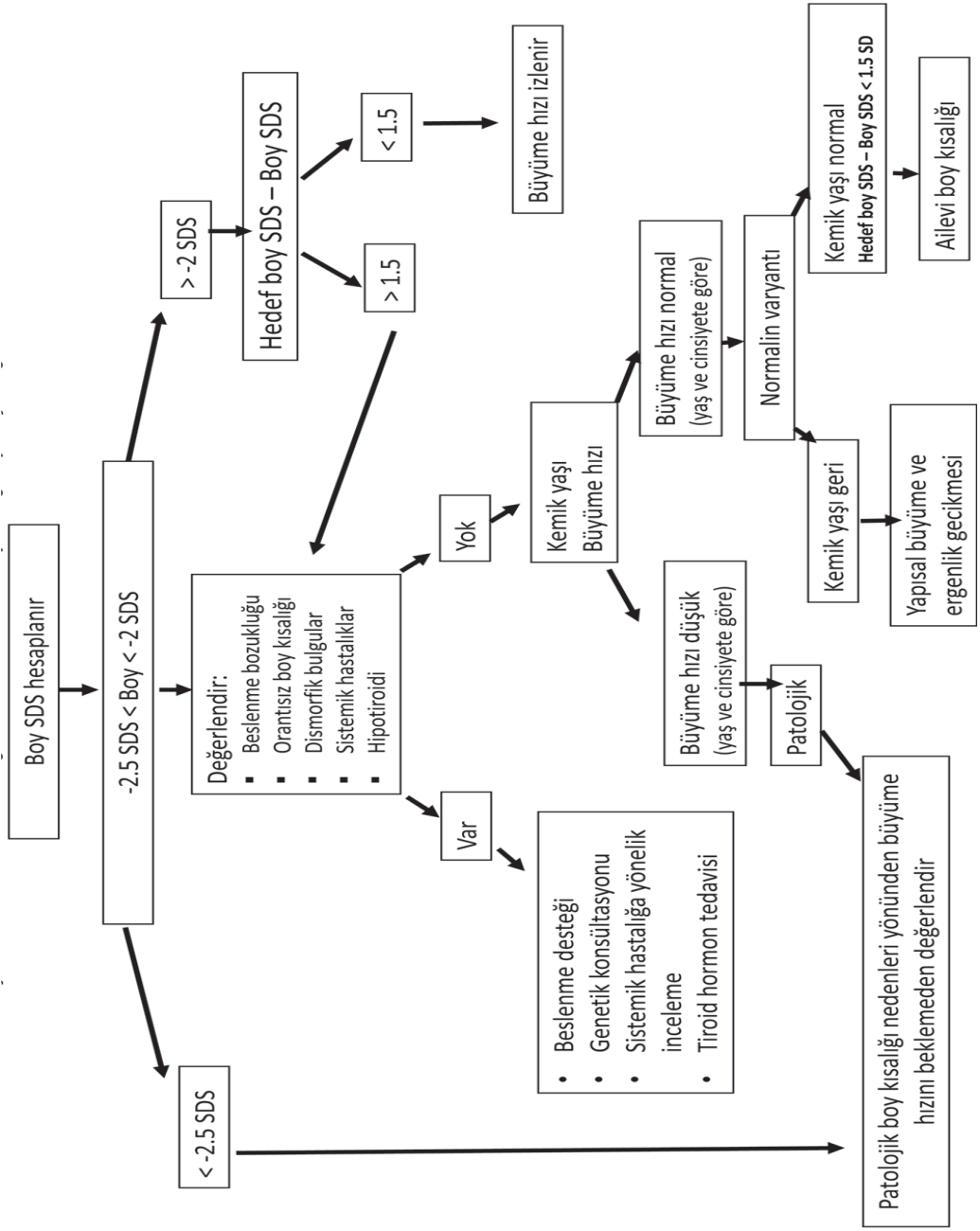
İdiopatik boy kısalıkları		Ailesel boy kısalığı
		Yapısal büyüme gelişme gecikmesi
Patolojik boy kısalıkları	Orantısız	İskelet displazileri
		Raşitizm
		Radyasyon etkisi
	Orantılı	İntrauterin büyüme geriliği
		Kromozom anomalileri
		Dismorfik sendromlar
		Endokrin patolojiler
		Malnutrisyon
		Kronik hastalıklar
		Psikososyal nedenler

İdiopatik boy kısalığı tanısı için aşağıdaki ölçütlerin olması gereklidir:

- Doğum ağırlığı gestasyonel yaşına göre normal olmalı
- Vücut oranları normal bulunmalı
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı
- Psikiyatrik veya duygusal bozukluk bulunmamalı
- Beslenme durumu normal olmalı
- Endokrin bir sorun olmamalı
- Büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olmalıdır (30).

Patolojik boy kısalıklarına neden olan çok sayıda etken vardır. Literatürde sıklığı % 20 – 34,3 arasında gösterilmektedir (30).

Boy kısalığı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıya yönelik yaklaşım algoritması Şekil 1. de açıklanmaktadır.



Şekil 1: Boy kısalığına yaklaşım algoritması (31)

2.3. BÜYÜME HORMONU FİZYOLOJİSİ

2.3.1. Büyüme Hormonu Kimyasal Yapısı ve Salınımı

İnsan büyüme hormonu (BH) polipeptid yapıda, tek zincirli, 191 aminoasitten oluşan, molekül içi disülfid bağı bulunan, 22 kDa ağırlığında bir moleküldür. Postnatal büyümeden sorumlu ana hormondur. Anterior hipofizdeki somatotrop hücrelerden sentez edilir (32).

BH salınımı pulsatildir ve hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup nörolojik, metabolik, hormonal etkenler, nörotransmitterler ve nöropeptitlerin etkisi ile görevini yapar. Temel olarak BH salınımı hipotalamik hormonlardan, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve somatostatin (SS) tarafından düzenlenmektedir. BHRH salınımının artması ve SS salınımının azalmasının aynı anda gerçekleşmesiyle pulsatil BH salınımının gerçekleştiği düşünülmektedir (32, 33).

BH sentezi ve salınımı, BH'nin bizzat hipotalamusa etki etmesiyle ve IGF-1'in hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif geri bildirimleriyle kontrol edilir (34).

BHRH, hücre membranındaki reseptörüne bağlanarak adenilat siklazı aktive etmekte ve hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyini arttırarak BH salınımına neden olmaktadır (32). Somatostatin ise BHRH ile aktive olmuş adenilat siklaz aktivitesini baskılayarak, hücre içi kalsiyum düzeyinin azalmasına yol açarak BH salınımını baskılamaktadır (33).

BH salınımı, hipoglisemi, yüksek protein içerikli beslenme, östrojenler, androjenler, tiroid hormonları, egzersiz, açlık, stres ve uyku ile artarken; tokluk, yüksek karbonhidratlı beslenme, hiperglisemi, obezite, glukokortikoidler ile azalır (33). Hipotiroidili olgularda spontan BH salınımı azalmıştır ve BH uyarı testleri ile BH seviyesi düşük saptanır. Bu nedenle BH uyarı testleri öncesi serum tiroid hormonları düzeyine bakılmalıdır (35). BH salınımını etkileyen sebepler tablo 3'de özetlenmiştir (33).

Tablo 3. BH salınımını arttıran ve azaltan etkenler (33)

BH salınımını arttıran ve azaltan etkenler		
	<i>Arttıranlar</i>	<i>Azaltanlar</i>
Nörojenik	Uygunun 3. ve 4. evresi	REM uykusu
	Stres (travma, cerrahi, psikojenik)	Emosyonel yoksunluk
	Alfa adrenerjik agonist	Alfa adrenerjik antagonist
	Beta adrenerjik agonist	Beta adrenerjik antagonist
	Dopamin agonistleri	
	Asetilkolin agonistleri	Asetilkolin antagonist
Metabolik	Hipoglisemi	Hiperglisemi
	Açlık	Tokluk
	Düşük serbest yağ asidi	Yüksek serbest yağ asidi
	Aminoasitler	Obezite
	Üremi	
	Hepatik siroz	
Hormonal	BHRH	Somatostatin
	Düşük IGF-1 düzeyleri	Yüksek IGF-1 düzeyleri
	Östrojen	Düşük tiroid hormon düzeyleri
	Glukagon	Yüksek glukokortikoid düzeyleri
	Arjinin vazopressin	

2.3.2. Büyüme Hormonu – IGF-1 Ekseni

BHRH, hipotalamus arkuat nükleustaki nörosekretuar hücreler tarafından salgılandıktan sonra reseptöre bağlanmasıyla adenilat siklaz yolağı aktive olur ve sentezlenmiş BH sekretuar granüller ile atılır (3).

BH reseptörü, hormon bağlayıcı hücre dışı bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik bölüm olmak üzere üç bölümden oluşur. BH molekülünün reseptörüne bağlanmasından sonra bir hücre içi tirozin kinaz olan Janus kinaz

(JAK2) ve transkripsiyon faktörlerinden STAT (signal transducers and activators of transcription) ailesini uyararak etki eder. BH, membrandaki reseptörüne bağlandığında: önce reseptör dimerize olur. BH reseptörüne özgü tirozin kinaz olan JAK2'yi aktive eder. JAK2 ve BH reseptörünün tirozin fosforilasyonu olur (35).

Büyüme hormonu etkisini büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri üzerinden gösterir. Bu belirteçler: insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), IGF bağlayan proteinler (IGFBP'ler) ve asit labil subünit (ALS)'dir (36).

BH anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunu IGF peptitleri üzerinden gerçekleştirir. IGF'ler genellikle lokal etki gösteren, spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran peptitlerdir. İnsüline yüksek oranda benzerlik göstermektedirler. IGF-1, BH'nin büyümeyi hızlandırmada temel mediatörü olarak görev alan 7647 kDa ağırlığında bir moleküldür (37). IGF-1 karaciğer başta olmak üzere, fibroblastlar, kondroblastlar, osteoblastlar dahil pek çok hücre grubu tarafından sentezlenebilmektedir (38). Özellikle büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler ve negatif geri bildirim ile hipofizde BH salgısını baskılar. IGF-2'de yapısal olarak IGF-1'e benzer ancak farklı gen tarafından kodlanır (37, 38).

IGF'ler plazmada çoğunlukla tanımlanmış 6 tipi olan IGFBP ailesinden IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşırlar. IGFBP'ler karaciğerde kupffer hücrelerinden sentez edilir ve IGF-1 ile oluşturdukları binary kompleks ile IGF-1'in hücre dışı alana sızmasını engelleyerek yarı ömrünü uzatır. IGFBP'ler, IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle eder (36, 39).

IGF'ler ve IGFBP'lerin bağlanmasıyla oluşan binary kompleks ALS ile birleşerek, IGF'ler için serum depo görevi yapan ternary kompleks oluştururlar. ALS hepatositlerde sentezlenir ve sentez hızı BH kontrolünde olup BH'nin IGF'in üzerine etkisini düzenlemesine yardımcı olmaktadır. IGF ve IGFBP'lerin yarılanma süresini uzatır (36, 40).

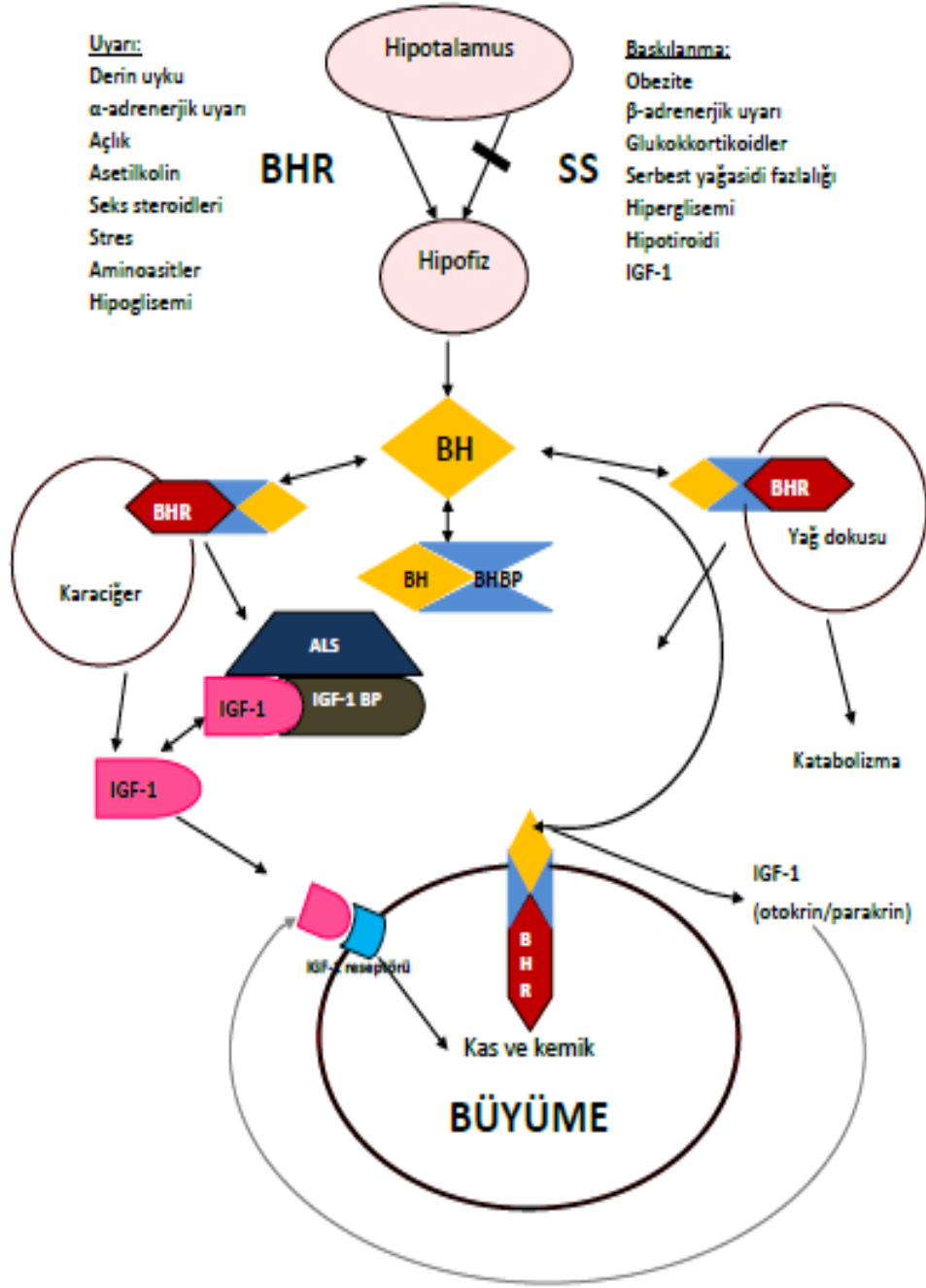
IGF-1 ve IGFBP-3'ün salınımını etkileyen faktörler tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyini etkileyen nedenler (41)

	Ciddi derece	Orta derece
Arttıranlar	Akromegali, gigantizm	Prematür adrenarş
	Kronik böbrek yetmezliği	Yapısal boy uzunluğu
	Erken puberte	Obezite
Azaltanlar	BH eksikliği	Diabetes mellitus
	Biyoinaktif BH	Hipotiroidizm
	BH reseptör eksikliği	Kısmi BH eksikliği
	BH antikoru	Kısmi reseptör eksikliği
	Malnutrisyon	Yapısal büyüme gecikmesi
	Karaciğer yetmezliği	
	Ciddi travma	
	IGF-2 salgılayan tümörler	

BH'nin başlıca rolü uzun kemik ve organ büyümesini sağlayarak büyüme ve gelişmede rol oynamaktır. Karaciğer dışı dokulardan salgılanan IGF-1, otokrin, parakrin etkisi ve negatif geri bildirim ile büyümeyi kontrol etmektedir (42 - 44).

Büyümekte olan kemik epifizinde BH, germinal katmana (kemik dokusunun geliştiği tabaka) bağlanırken, IGF-1 farklılaşması tamamlanmış, bölünen ve hipertrofik katmanlara bağlanır. IGF-1 epifiz plağında kondrositlerin oluşumunu stimüle ederek kemiğin uzunlamasına gelişimini sağlar (45) (Şekil 2).



Şekil 2. Büyüme Hormonu IGF-1 eksenini

2.4. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ

2.4.1. Büyüme Hormonu Eksikliği

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) yaklaşık 1/4.000 ile 1/10.000 olguda görülmektedir (1). Hastaların %25'inde organik bir neden (travma, tümör, radyasyon, anatomik kusur vb.) saptanabilirken, çoğu vaka idiopatiktir. Hastaların genellikle doğum boy ve ağırlıkları normal sınırlardadır. Yaşamın 6. ayından sonra lineer büyüme yavaşlar. Vakaların %50'si 2 yaş civarında %3 persentilin altında kalır. Büyüme hızları 5 cm/yıl'ın altındadır. Bu hastalarda gövdesel yağlanma, infantil yüz görünümü izlenir. Süt dişlerinin ve kalıcı dişlerinin çıkışı gecikir. Kemik yaşı, boy yaşına uygun, ancak takvim yaşından geridir. Süt çocukluğu döneminde hipoglisemi atakları, mikrofallus görülebilir. Tedaviye geç başlanırsa puberte de gecikir (3, 46). Büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin etyolojik nedenleri tablo 5'te özetlenmiştir.

Hipofiz ve Hipotalamusun Gelişim Kusurları ve Organik Lezyonları

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler BHE'ye sebep olan anatomik nedenlerin tanısında büyük artış sağlamıştır. Septo-optik displazi gibi orta hat defektleri, hipofiz veya hipofiz sapı hipoplazisi, boş sella, bunlar arasında sayılabilir (47).

Hipofiz ve hipotalamusa zarar veren lezyonlar, BHE ile beraber diğer hipofiz hormonlarının eksikliğine de yol açabilir. Rathke kesesinden gelişen kraniyofarengioma ve beynin orta bölümünden gelişen bazı tümörler hipofize bası yaparak BH eksikliğine yol açabilir (48, 49).

Hipotalamus ve hipofiz hücreleri ışın tedavisine hassastır. 1800 – 2800 Gy hatta daha düşük dozlarda radyoterapi alan çocuklarda hipofizde BH sekresyonu bozulur. 3000 Gy doz almış çocuklarda BH eksikliğine ek çeşitli endokrin bozukluklar beklenmelidir (50).

Tablo 5. Büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin etyolojik nedenleri (27)

Etiyolojiye göre BH ve IGF-1 eksikliklerinin sınıflandırılması
1. Hipotalamus ve hipofizin gelişim kusurları Anensefali Holoproensefali Septo-optik displazi Arka hipofiz ektopisi Boş sella
2. Hipotalamus veya hipofiz organik hasarı Travma Tumor İnfiltratif hastalıklar (tuberkuloz, sarkoidoz) Damarsal sorunlar Cerrahi zarar Işınlama Otoimmün hipofizit
3. Hipotalamus veya hipofizde Hormon Sentez veya Salınım Kusuru Otozomal resesif BHE (tip 1) GH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu Otozomal dominant BHE (tip 2) GH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu X'e bağlı BHE (tip3) BHRH reseptör defekti Kombine hipofizer hormon yetersizlikleri (PROP-1, Pit1 mutasyonları)
4. Büyüme hormonu duyarsızlığı Primer (STAT5B) Sekonder
5. Primer IGF eksikliği IGFBP anomalileri IGF reseptör anomalileri

Genetik Nedenler

İzole BHE 4 farklı tip genetik geçiş gösterebilir. Tip 1 otozomal resesif geçiş vardır ve Tip 1A ve Tip 1B olarak iki alt gruba ayrılır. Tip 1A'da BH geninde ortaya çıkan homolog delesyonlar sonucunda hipofizde BH sekresyonu hiç

yoktur. Klinik olarak en ağır formudur. Fetal dönemde de BH salgısı gerçekleşmez. Uyarı testlerine BH yanıtı alınamaz, ancak jenerasyon testine yanıt vardır. BH tedavisine başlangıçta iyi yanıt verirken, zamanla antikor oluşmasıyla tedaviye yanıt azalır. Tip 1B'de ağır ya da kısmi BH eksikliği görülür. BH tedavisine iyi yanıt verirler ve antikor gelişimi olmaz (27, 52).

Tip 2'de geçiş otozomal dominanttır, ekzon 3'te delesyon vardır. BH tedavisine iyi yanıt verir (53).

Tip 3 X'e bağlı geçer ve beraberinde hipogamaglobulinemi bildirilmiştir. BH tedavisi ile klinik yanıtla beraber immunglobulin düzeyinde de artış sağlanır (46).

Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

BH duyarsızlığında, BH-IGF-1ekseninde, BH düzeyi normal olmasına rağmen ağır BHE kliniği izlenmektedir. BH salgılanması normal veya artmış olmasına rağmen, hastada IGF-1 yanıtının alınamaması durumudur. Ağır büyüme geriliği, infantil yüz, midfasiyal hipoplazi, belirgin alın, burun kökünde çöküklük karakteristiktir (54).

BH duyarsızlığında, IGF-1, IGFBP-3 ve ALS çok düşük seviyelerde, bazal veya uyarı testleri sırasında ölçülen BH normal veya artmıştır ve dışarıdan verilen BH tedavisine IGF-1 ve BH yanıtı alınamaz. IGF-1 jenerasyon testi ile artmadığı gözlenir. BH tedavisi etkisiz olup rekombinant insan IGF-1'i tek tedavi seçeneğidir (55).

2.4.2. Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı

Pulsatil salınım gösteren BH, zirve değerleri arasında çok düşük saptanır, bu nedenle rastgele yapılan BH ölçümü tanısal bir değer taşımaz. Fizyolojik ve farmakolojik uyarı testleri ile uygun değerlendirme yapılabilir (56). BH uyarı testleri tablo 6'da mekanizmalarıyla ve yan etkileriyle özetlenmiştir.

BHE oksikolojik, klinik ve laboratuvarın beraber değerlendirilmesiyle konulan bir tanıdır. BH uyarı testlerinde tanı için sınır değer <7,5 mg/l alındığında duyarlılığı %73, özgüllüğü ise %85'dir, pozitif belirleyici değer bu sınır için %50'dir. Tek test ile BHE için pozitif belirleyici değer, arjinin testinde serum BH düzeyi <3 ng/ml için %86, <10 ng/ml için %75 bulunmuştur. İnsulin tolerans

testinde serum BH düzeyi <3 ng/ml için %100, <10 ng/ml için %85'tir. Klonidin testinde serum BH düzeyi <10 ng/ml için %80 bulunmuştur. L-Dopa testinde ise serum BH düzeyi <6 ng/ml için %81, <7 ng/ml için %56 olarak bildirilmiştir (57, 58).

Tablo 6. Büyüme hormonu uyarı testleri (59)

Uyaran (uygulanma şekli)	Etki mekanizması	Doz	Örnekleme zamanı (dk)	Yan etki
Levodopa (PO)	Dopaminerjik ve α -adrenerjik uyarı	<15 kg; 125 mg 15-30 kg; 250 mg >30 kg; 500 mg	0., 60., 90.	Bulantı
Klonidin (PO)	Selektif α -adrenerjik uyarıcı BHRH salınımı arttırır	0,15 mg/m ²	0., 30., 60., 90.	Yorgunluk, hipotansiyon
Arginin HCL (IV)	Somatos- tatini baskılar, α - adrenerjik uyarıcı BHRH salınımı arttırır	0,5 g/kg (max 30 g) %10'luk arginin HCL 30 dk infüzyon	0., 15., 30., 45., 60.	Metabolik asidoz
İnsülin (IV)	Hipoglisemi ile somatostatini salınımını baskılar. α -adrenerjik reseptörleri uyarır. Kortizolü arttırır.	0,05-0,1 IU/kg	0., 15., 30., 45., 60. 75., 90., 120	Ciddi hipoglisemi
Glukagon (IM)	BH ve ACTH uyarısı	0,03 mg/kg (max. 1 mg)	0., 30., 60., 90., 120., 150., 180	Bulantı

2.4.3. Büyüme Hormonu Tedavisi

BH tedavisi ilk olarak 1950'li yılların sonunda kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan enjektabil insan büyüme hormonunun kullanılmasıyla başladı. Ancak 1985 yılında prion hastalığı olan Cruzeft-Jacob hastalığının görülmeye başlanmasıyla kullanımı yasaklandı.

1990'lı yılların başında rekombinant teknoloji ile üretilen BH, günümüzde de kullanılmaktadır. Uygulama, fizyolojik hormon salınımına uygun olması amacıyla akşam yatma saatinde, haftada 6 – 7 gün subkutan olarak yapılmaktadır. Dozu 25-35 μ g/kg/gün'dür (60).

Tedavi ile büyüme hızı 3-4 cm/yıl'dan 10-12 cm/yıl'a çıkar. En fazla uzama tedavinin ilk yılında izlenir. Puberte döneminde dozun %50-100 arttırılması ve büyüme tamamlanincaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında aralıklı olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir (61 – 63).

Yapılan çalışmalarda BH tedavisinin enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, baş ağrısı, bulantı, artralji gibi yan etkilere neden olabileceği gösterilmiştir. Nadiren de pankreatit, jinekomasti, nevüslerde büyüme, psoudotümör serebri, intraoküler basınç artışı, femur epifiz başı kayması ve skolyoz ağırlığında artış görülebilmektedir (64). Yatkinlığı olanlarda tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığında artış saptanmıştır (65).

2.4.4. Büyüme Hormonunun Metabolik Etkileri

Büyüme hormonu anabolizan bir hormondur. Etkileri arasında diyetle alınan aminoasitlerin hücre içinde protein sentezine girmelerini sağlaması, kas kitlesini arttırması, yağ dokusunun yıkımını arttırması, insülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşıt etki göstermesi sayılabilir.

Büyüme hormonu insüline karşıt etki göstermesi nedeniyle diyabetojendir. Yüksek dozda BH, hem hepatik hem de çevre dokularda, insülinin glukoz metabolizmasındaki etkisine direnç sağlar. Karaciğerde glikojenolizi arttırarak, glukoz yapımını arttırır, ancak glukoneogenez üzerinde etkisi yoktur. Ayrıca kas dokusunda glikojen sentaz aktivitesinde azalmaya neden olur (9, 66).

BH, lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesiyle karaciğere trigliserid alımını arttırır. Aynı zamanda lipoliz ve lipid oksiadasyonunu baskılayarak, trigliseridlerin depolanmasını sağlar (9,61).

BH iskelet kasında lipoprotein lipaz aktivitesine paralel olarak myositlere trigliserid alımını arttırır (67). Proteolizi etkilemeden, azot tutulumunu arttırarak protein sentezini arttırır (68). Ayrıca BH, IGF-1 aracılığıyla endotelial nitrik oksit sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını arttırır. Bu şekilde iskelet kasının dinlenme halinde bile metabolik hızı artmış olur (69, 70).

2.4.5. Büyüme Hormonunun Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri

Tedavisiz kalan BH eksikliği olgularında yağ kitlesi özellikle santral olarak artar ve yağsız vücut kitlesi (özellikle kaslar) azalır. BH tedavisi ile yaklaşık 6 ay içinde yağ kitlesi normale dönmektedir (71). Klasik olarak BH tedavisi ile çocuklarda santral yağ dokusu azalmakta ancak yağ kitlesindeki azalma kollar, bacaklarda önemli oranda olmamaktadır (72).

Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarının arasındaki bölge media tabakasını temsil etmektedir. Karotis İMK'nin B-mod Ultrasonografi (USG) ile ölçümü, kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan, hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Artmış İMK, yaş, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ağır BH eksikliği olan adolesanlarda tedavinin kesintiye uğramasıyla birlikte total ve abdominal yağ oranında, düşük yoğunluklu protein kolesterol (low-density lipoprotein-colesterol, LDL) düzeyinde ve aterojenik indeks birlikte kardiyovasküler riskin arttığı saptanmıştır. Karotid arterlerde değişim gözlenmemiştir (10, 73).

2.5. ADİPOZ DOKU VE ADİPOSITOKİNLER

Önceleri yağ dokusunun görevi, trigliserid depolama ve termogenezi düzenleme olarak bilinirken, günümüzde aktif bir endokrin bez gibi davranarak, adipositokin adı verilen pek çok biyoaktif peptid ve hormon salgıladığı anlaşılmıştır. Yağ doku genel olarak besin alımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiyogenez, kan basıncının düzenlenmesi ve immünite üzerine etki etmektedir (74).

Adipoz dokudan salınan başlıca adipositokinler TNF- α , adiponektin, leptin, rezistin, adipsin, apelin, kompleman faktör C3Q, faktör B, IL-6, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), epidermal büyüme faktörü (EGF) olarak sayılabilir (75). Yağ dokusu bu faktörler için önemli bir kaynaktır. Patofizyolojik açıdan bakıldığında adipoz dokunun yerleşimi, miktarından daha önemlidir. Cilt altı yağ dokusu, periferal (total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder) trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Düşük düzeyde metabolik aktivite gösterir. Visseral yağ dokusu (total yağın %20'sini teşkil eder) intraperitoneal (omental, mezenterik ve umbilikal), ekstraperitoneal

(peripankreatik ve perirenal), ve pelvis içi (epididim ve gonadal gibi ürogenital) yağ segmentlerinden oluşur. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en st düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir. Diğer yağ depoları ise organ içi yağ (karaciğer, adale, kemik), ve periorgan (perikardiyal, adale çevresi, perivasküler, orbital ve kemik çevresi) yağlarından oluşmaktadır (76).

Visseral obezite yaygınlığı, kardiyovasküler hastalık riskinin artması ile yakın ilişkilidir. Visseral yağ hipertrofisi tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitör 1 artışı ve adiponektin azalması ile giden artmış bir inflamatuvar aktivite gösterir ve genel yağ artışından daha çok metabolik bozukluklara neden olur. Visseral yağ dokusu artışı ile beraber bazal ve katekolaminlere olan lipoliz cevabında artma; insüline olan antilipoliz cevabında azalma olur (76, 77).

2.5.1. Adiponektin

Adiponektin adipoz dokudan salınan, lipid ve glukoz metabolizmasında rolü olan protein yapıda bir hormondur. 1995 yılında tanımlanmıştır (78). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidiklik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3- 30 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişir (79, 80).

Adiponektin ekspresyonu visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre daha fazladır. Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (81). Obezitede ve açlık durumunda dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde ve beslenme sonrası düzeyi artar. İnsülin adiponektin üretimini arttırır. Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (80, 82). Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz kk adipozitler aktifken arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (80, 83, 84).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (85, 86). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyiyle pozitif korelasyon gösterir (87-90). Çalışmalarda C-reaktif protein düzeyleri ile de arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (91).

İskelet kasında glukoz alımını arttırarak insülin duyarlılığı sağlar. Karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ile oluşan glukoz miktarı arttığına inhibisyon yapar. Glikoliz ve glikojen sentezi etkilenmez. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda adiponektinin obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (92, 93).

2.5.2. Leptin

İlk olarak 1994 yılında tanımlanmış 167 aminoasit içeren, 17 kDa bir moleküldür. Başlıca adipositlerden salgılanan leptin, hem dolaşımda hem de beyin-omurilik sıvısında bulunur. Serum düzeyi 1-10 ng/mL arasında değişir (94). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon gösterir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (95, 96). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir; gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeydedir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (97).

Leptin düzeyi, kilo kaybıyla azalır. Açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla pozitif korelasyon gösterir (99, 99). İnsülin, leptin üretimini ve salgılanmasını arttırır (100). Yapılan çalışmalarda leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşük saptanmıştır (101, 102). Leptin kilo azaltıcı etkisinden bağımsız olarak hipoglisemik etkiye sahiptir ve hepatositlerde insülin etkisine antagonist etki gösterir. Yağdan zengin beslenme leptin düzeylerini düşürür (103). Aynı zamanda norepinefrin üzerinden sempatik sinir sistemini aktive ederek enerji kaybını arttırır (104). Leptin lipolizi uyarmaktadır (105). Kalori kısıtlaması ve kilo verimini takiben düzeylerinde hızlı

düşme görülür. Bu düşüş, iştah artışı ve enerji sarfında azalmayı da içeren, açlığa fizyolojik uyum cevabıyla ilişkilidir. Sonuçta leptin besin alımını ve yağ depolanmasını azaltır ve enerji sarfını da arttırarak obezite gelişmesine direnç sağlar (106).

Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücre içine alınmasını ve kullanılmasını arttırır. Böylece insülin duyarlılığını arttırır (107, 108). Aynı zamanda çizgili kasta yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltır, glikolizi arttırır (108, 109). Tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda hiperleptinemi beklenen bir durumdur (110).

2.5.3. Rezistin

Rezistin 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapıda, sisteinden zengin bir proteindir (111). Olgun adipositlerden ziyade preadipositlerden eksprese edilir. Adiposit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır (112, 113). İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini arttırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar (111, 114). Serum rezistin düzeyleri obezitede yükselmiştir, ancak beden kitle indeksinden ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle pozitif ilişki gösterir (115). Kadınlarda rezistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksek saptanmaktadır (116).

Kronik hiperrezistinemi de glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemisi, glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır (114). Çeşitli çalışmalarda rezistin obezitede arttığı ve glitazonların rezistin üretimini baskıladığı saptanmıştır (111, 117). Rezistin damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (116).

2.5.4. Apelin

Apelin molekülünün 1993 yılında önce resptörü ardından endojen ligandı izole edilmiştir (ters farmakoloji). 77 aminoasitlik prepropeptitten köken alır ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik aminoasitlere sahip fragmanlar oluşturur. Çoğunlukla beyaz yağ dokuda bulunur ve genellikle lokal parakrin etki

gösterir. Apelin reseptörü (APJ), beyinde ve birçok periferik dokuda eksprese edilir. İntramiyokardiyal, endokardiyal, renal, pulmoner ve adrenal damarları endotel hücrelerinde APJ duyarlılığı tespit edilmiştir (118).

İn vivo çalışmalar apelinin nitrik oksit (NO) aracılığıyla hipotansiyona yol açan çok potent bir venodilatör olduğunu göstermiştir. Ancak hayvan modellerinde apelinin düşük dozlarda kan basıncını etkilemediği, yüksek dozlarda ise önce hipertansiyon, sonra hipotansiyonla giden bifazik yanıt oluşturduğu saptanmıştır (119). Szokodi ve ark. (120) apelinin miyokard kontraktilesini arttıran güçlü inotropik etkisine karşın venodilatasyonla kalbin önyükünü azaltması sebebiyle kardiyak output üzerinde belirgin değişikliğe yol açmadığını saptamışlardır.

Heinonen ve ark. (121) yaptıkları çalışmada, ılımlı düzeyde obez (VKİ: 31-34) olan insanlarda, yaş grubu aynı obez olmayanlara (VKİ: 20-24) göre plazma apelin düzeyini 2 kat fazla, morbid obez (VKİ: 48±1) olgularda ise 5 kat fazla olduğunu bulmuşlardır.

Yapılan son çalışmalarda, yağlı diyetle beslenen hiperinsülinemik, hiperglisemik obez farelerin apelin düzeyinin normoinsülinemik normoglisemik obez farelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Farelerde 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin seviyesinde düşmeye paralel olarak plazma apelin seviyesinde de düşme görülmüştür. Bu bilgiler insülinin apelin sentezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Ancak glukozun apelin sentezinde rolü bulunmamaktadır (122).

Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında (123) inflamasyonla korelasyonu gösterilen apelinin, yavaş ilerleyen aterosklerotik durumu yansıtabilecek yeni bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.

Büyüme hormonu eksikliğinde, artmış santral yağlanma, visseral yağlanma ve dislipidemi, aterosklerozun patogeneğinde rol oynayarak, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına sebep olduğu bilinmektedir (124, 125). Akromegali olgularıyla yapılan bir çalışmada, apelin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, karotis intima media kalınlıkları arasında fark bulunmamış ve

apelinin ateroskleroza karşı koruyucu rolünün buna neden olabileceği düşünölmüştür (126).

Çalışmamızda; son yıllarda farklı hasta gruplarında araştırılan ve kardiyovasküler riski azalttığı gösterilen bir adipositokin olan apelinin, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda düzeyinin incelenmesi, diğer adipositokinler ile korelasyonun, visseral yağ dağılımı ve subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK ile ilişkisinin değeriendirilmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından BHE tanısı ile izlenen 34 çocuk çalışma grubu olarak; yaş ve cins dağılımı çalışma grubuna benzerlik gösteren 34 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Grupların Tanımlanması

Olgular, BHE grubu ve kontrol grubu olarak 2 ayrı grupta incelendi. BHE tanısı için; BH stimülasyon testi uygulanan ve ilk testte BH yanıtı yetersiz olan olgulara farklı günde ikinci stimülasyon testi uygulandı.

L-Dopa (Madopar) 14 kg altındaki çocuklara 125 mg, 14 – 34 kg arasına 250 mg, 34 kg üzerindeki çocuklara 500 mg dozunda, sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. Büyüme hormonu 10 ng/dl arasında olanlar büyüme hormonu eksikliği kabul edildi.

Klonidin (Catapressan) 5 mg/kg dozunda sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. Yine 10 ng/dl'nin altında BH değeri yanıtızsızlık olarak kabul edildi.

İnsülin tolerans testi için, 0,1 u/kg regüler insülin IV uygulandıktan sonra kan şekerinin 50 mg/dl'nin altına düştüğü andan itibaren 15 dk arayla, 60. dakikaya kadar BH için kan örnekleri alındı. 10 ng/dl'nn altı yetersiz yanıt kabul edildi.

Ayrıca BHE grubu, BH stimülasyon testlerine verdikleri yanıtı göre ağır ve ılımlı BHE olarak ve puberte varlığına göre alt gruplara ayrılarak incelendi. Genel Poliklinik veya Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, sağlıklı, yaş ve cinsiyet dağılımı çalışma grubuna uyan vakalar kontrol grubunu oluşturdu.

Dışlama Kriterleri

1. Neoplazik hastalık olması
2. Santral radyoterapi alma öyküsü
3. Kronik ek hastalık olması
4. Sürekli ilaç kullanımı olması
5. Başka hipofiz hormonu eksikliği olması

Grupların Değerlendirilmesi

Öykü ve Fizik Muayene:

Boy kısalığı açısından ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnez bilgileri, muayene tarihi ve doğum tarihi kaydedildi. Takvim yaşı ile desimal yaş hesaplandı.

Ergenlik evrelemesi Tanner sınıflamasına göre meme gelişimi, testis volümü, pubik ve aksiller kıllanma derecesine bakılarak yapıldı. Menarş yaşı ve menstruasyon düzensizliği açısından çocuklar sorgulandı. Başvuru sırasındaki yaşı, tedavi başlangıç yaşı, Tanner evresine göre yapılan pubertal evreleri, rutin fizik muayene ve doğum bilgileri ve anne baba boy uzunlukları kaydedildi. Gebelik haftası ≥ 37 olanlar term olarak tanımlandı.

Kan basıncını ölçmek için Erka marka sfingomanometre kullanıldı. 10-15 dakikalık bir dinlenme sürecinden sonra 5 dakika ara ile 3 kez sistolik ve diastolik kan basıncı ölçülüp ortalaması alındı.

Antropometrik ölçümler:

Boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi iç giysileri ile Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde tek bir görevli tarafından yapıldı. Ağırlık iç çamaşırlarıyla, 100 kilografa duyarlı baskül ile boy ölçümü ayakta, dik durumda Harpenden stadiometre ile yapıldı. Bel çevresi (ayakta, kıyafetsiz olarak, palpe edilen son kaburga kemiğinin alt sınırı ile krista iliakanın üst sınırı arasındaki mesafenin ortasından), kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alındı ve esnemeyen şerit mezura ile ölçüldü. Vakaların 4 saatlik açlık sonrası TANITA BC-418 Segmental Vücut Analiz tartısı ile total vücut yağ yüzdeleri ölçüldü.

Anne ve babanın boyları Harpenden stadiometre, ağırlıkları baskül ile ölçülüp forma kaydedildi. Hedef boy kız ve erkek hastalar için (anne boyu+baba boyu ± 13)/2 formülü ile hesaplanıp elde edilen değer SDS'si hesaplandı.

Laboratuvar tetkikleri:

Vakaların aileleri yapılacak tetkikler hakkında bilgilendirildikten sonra ailelerin rızası alındı. 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 08⁰⁰ – 08³⁰ sırasında vakalardan 15-30 dakikalık dinlenme sonrası bazal tetkikler için venöz kan alındı. Bazal serum örneğinden açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, lipid düzeyleri (total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigliserid), tiroid hormonları, IGF-1, IGFBP-3 tayini yapıldı. Bazal serum örneğinden antikoagülanlı tüplere alınarak santrifüj edilen serumlar 1,5 ml tüplere alınarak analiz aşamasına kadar –80 °C’de saklandı ve toplu olarak adipositokinler (adiponektin, leptin, rezistin, apelin) çalışıldı.

Kan glukozu serum örneklerinde UV-Fotometrik, heksokinaz yöntemiyle, total kolesterol, trigliserid, HDL düzeyleri enzimatik, kolorimetrik yöntemle, Roche (Mannheim Almanya) firmasına ait kitler ile Cobas Integro 8000 c 702 Modüler Analizör aletinde ölçüldü. LDL ve VLDL kolesterol değerleri serumdan elde edilen total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol değerleri kullanılarak Friedewald Formülü ile hesaplandı.

Friedewald Formülü’ne göre;

LDL Kolesterol = Total Kolesterol – (Trigliserid/5 + HDL kolesterol)

VLDL Kolesterol = Trigliserid/5

Aterojenik indeks log (TG/HDL kolesterol) formülü ile hesaplandı (127).

İnsülin düzeyi, serum örneklerinde elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas 8000 e 602 Modüler Analizör cihazında (Roche, Mannheim Almanya) ölçüldü.

HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance): Açlık glukoz (mmol/L)x Açlık insülin(μU/ml)/22.5 formülü ile hesaplandı. HOMA için prepubertal dönemde erkeklerde 2.67, kızlarda 2.22; puberte döneminde erkeklerde 5.22, kızlarda 3,82 sınır değerleri kullanıldı (128).

IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri kemilüminesans (CLIA) yöntemiyle, Siemens markasının, IMMULITE 2000 XPi İmmün Analizör (Erlangen Almanya) cihazında IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin SDS’si kitin standartlarına göre hesaplandı.

Serbest T4 (sT4) ve TSH düzeyleri Elektrokemilüminesans (ECLIA) Roche markasının Cobas 8000 e 602 Modüler Analizör cihazı (Mannheim Almanya) ile ölçüldü.

Adipositokin düzeylerinin hesaplanması:

Hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan serum örnekleri analiz aşamasına kadar –80 °C’de saklandı. Toplanan plazma örneklerinde, adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeyleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında ölçüldü. Ölçümler ELISA plate reader (das, Digital and Analog Systems, Vimercate, MI, Italy) da yapılarak kantitatif sonuçlar elde edildi.

Adiponektin için *50 ng/ml, 25 ng/ml, 12,5 ng/ml, 6,25 ng/ml, 3.13 ng/ml, 1,56 ng/ml* özel standart solüsyonlar hazırlandı ve kendi özel ELISA platelerinde ayrı ayrı çalışıldı. Örnekler 1-500 dilue edildi. Wash buffer ve assay buffer hazırlandı. Blank kuyusu boş bırakılarak diğer kuyulara 50 µl standart ve örnekler eklendi. Sonra hepsinin üzerine 50 µl Biotin conjugate eklendi. Üzeri kapatılarak oda ısısında de 2 saat inkübe edildi. Her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 6 kez yıkandı (yıkama solüsyonu 1dk kuyuda bekletildi). Her kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP eklendi ve Üzeri kapatılarak oda ısısında de 1 saat inkübe edildi. Her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 6 kez yıkandı (yıkama solüsyonu 1dk kuyuda bekletildi). Her kuyunun içine hazırlanmış TMB substrat solüsyondan 100 µl ml eklendi oda ıssında karanlıkta 30 dk bekletildi. Her kuyunun içine hazırlanmış TMB stop çözeltisinden 100 µl ml eklendi. Renk değişikliği gözlemlendi. Bir mikropate okuyucu yardımıyla her bir kuyunun optik yoğunluk değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Leptin için *100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 5 ng/ml, 2 ng/ml, 0 ng/ml* özel standart solüsyonlar hazırlandı ve kendi özel ELISA platelerinde ayrı ayrı çalışıldı. Yıkama solüsyonu ve dilüsyon buffer hazırlandı. Blank kuyusuna sadece 100 µl dilüsyon buffer konuldu. Standartlar, örnekler ve pozitif kontrolden 15 µl uygun kuyulara konuldu. Üzerlerine 100 µl dilüsyon buffer konuldu. Üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. İçerik atıldı ve her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı kağıt havlu ile kurulandı. Her kuyuya 100 µl antiserum eklendi ve üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi.

Her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı. Her kuyuya Enzim Kompleks'ten 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında üzeri kapatılarak 30 dk inkübe edildi. Her bir kuyu aspire edilip, 300 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı. Her kuyuya HRP substrat çalışma solüsyonundan 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında ışıktan korunarak 15 dk inkübe edildi. Her kuyunun içine stop çözeltisinden 50 µl ml eklendi. Renk değişikliği gözlemlendi. Mikroplate okuyucu yardımıyla her bir kuyunun optik yoğunluk değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Rezistin için *2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 63 pg/ml, 31 pg/ml* özel standart solüsyonlar hazırlandı ve kendi özel ELİSA platelerinde çalışıldı. Örnekler 1:10 dilue edildi. Wash buffer ve Assay buffer hazırlandı. Biotin conjugate hazırlandı. Blank kuyusu boş bırakılarak diğer kuyulara 50 µl standart ve örnekler eklendi. Sonra hepsinin üzerine 50 µl Biotin conjugate eklendi. Üzeri kapatılarak oda ısısında de 2 saat inkübe edildi. Her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı (yıkama solüsyonu 1dk kuyuda beklemeli). Her kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP eklendi ve Üzeri kapatılarak oda ısısında de 1 saat inkübe edildi. Her bir kuyu, 300 µl yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkandı (yıkama solüsyonu 1dk kuyuda beklemeli). Her kuyunun içine hazırlanmış TMB substrat solüsyondan 100 µl ml eklendi oda ıssında karanlıkta 30 dk bekletildi. Her kuyunun içine hazırlanmış TMB stop çözeltisinden 100 µl ml eklendi. Renk değişikliği gözlemlendi. Bir mikroplate okuyucu yardımıyla her bir kuyunun optik yoğunluk değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Apelin için *120 ng/ml, 60 ng/ml, 30 ng/ml, 15 ng/ml, 7.5 ng/ml* özel standart solüsyonlar hazırlandı ve kendi özel ELİSA platelerinde çalışıldı. Yıkama solüsyonu, antibody ve HRP avidin hazırlandı. Blank kuyusuna 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standart kuyularına 50'er µl Streptavidin-HRP ve standartlar 50 µl yüklendi. Örnek kuyularına 40 µl örnek, 10 µl AP-antibody ve 50'er µl Streptavidin-HRP konuldu. Üzeri kapatılarak 37°C de 2 saat inkübe edildi. Her bir kuyu aspire edilip, 350 µl yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı yıkama solüsyonu 1 dk kuyuda bırakıldı. Her kuyuya kromojen solüsyon A dan 50 µl, kromojen solüsyon B dan 50 µl eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C de 10 dk inkübe edildi. Her kuyunun içine stop çözeltisinden 50 µl ml eklendi. Renk değişikliği gözlenir. Mikroplate okuyucu yardımıyla her bir kuyunun optik yoğunluk değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Kemik yaşı tayini:

Çalışma grubunun sol el bileği grafisi çekirildi ve Greulich-Pyle atlası kullanılarak kemik yaşı tayini yapıldı.

Hipofiz MR görüntülemesi:

Çalışma grubunun tümünün hipofiz MR sonuçları dosyadan kaydedildi. Hipofiz bezi yüksekliği azalmış, parsiyel empty sella ve/veya ektopik hipofiz dokusu, kafa içi kitle saptanan olguların hipofiz MRG'si patolojik kabul edildi.

Karotis intima media kalınlığı ölçümü:

Vakaların karotis arter ultrasonografileri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir Radyolog tarafından çift kör yapılmıştır. Ölçümlerde General Electronic Logic E9 (California) marka yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 7,5 mHz lineer prop kullanılmıştır. İntima - lümen ara yüzeyi ile media - adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm İMK olarak ifade edilmiştir. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda iken bilateral olarak ana karotis arter düzeyinde (bulbusun 2 cm proksimalinde), bulbus düzeyinde ve internal karotis arterlerin her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için toplam 18 ölçüm yapılarak ortalaması alınmış ve o hastaya ait İMK değeri olarak belirlenmiştir. Görüntülemeler aksiyal ve longitudinal planda yapılarak, ölçümlerde posterior duvar kullanılmıştır.

Visseral Yağ Dokusu Ölçümü:

Vakaların visseral yağ dokusu ölçümleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir Radyolog tarafından çift kör yapılmıştır. Ölçümlerde Ölçümlerde General Electronic Logic E9 (California) marka yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 3,5 mHz konveks prob kullanılmıştır. Bir gecelik açlıktan sonra hasta sırt üstü yatarken göbeğin 1 cm ötesine yerleştirilen 3,5 MHz prob aracılığıyla gerçekleştirilmiştir (Ölçümlerde General Electronic Logic E9, California). Subkutan yağ dokusu için deri ile rektus abdominis kasının dış fasiyası arasındaki mesafe (cm), visseral yağ dokusu için rektus abdominis kasının iç fasiyası ile abdominal aortun ön duvarı arasındaki mesafe 3'er ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır.

İstatiksel Analizler

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerde gruplar arası farklılıklar ise Ki Kare Analizi ile incelendi. İstatiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alındı.

Etik Kurul onayı

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 09.07.2015 tarih ve 11 sayılı kurul toplantısı ile Etik Kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA GRUBUN İLK BAŞVURU SIRASINDA KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 19 (%55.9) kız ve 15 (%44.1) erkek olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları tanı anında 4,9 ile 16,9 arasında değişmekte olup ortalama 11,8 yıl idi. BHE olgularının bazı özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Olguların 8’i prematüre doğumdu ve 4’ünde intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Diğer hastaların doğum ağırlıkları normal aralıktaydı.

Çalışma grubunda 1 olgu BHE tanısı almadan önce yarık damak dudak nedeniyle opere edilmişti. Hastaların bir tanesi epilepsi tedavisi almaktaydı.

Tablo 7: BHE vakalarının bazı genel ve klinik özellikleri (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE vakaları (n: 34)
Kız	19 (%55.9)
Erkek	15 (%44.1)
Tanı yaşı (yıl) (ort ± SD) (median; min-max)	11,8 ± 3,3 (12,8; 4,9 – 16,9)
Doğum tartısı (gr) (ort ± SD) (median; min-max)	2918,2 ± 627,5 (3000; 870 -3800)
Doğum tartı SDS	-0,60 ± 0,98 (-0,61; -2,69 – 1,17)
Gestasyonel hafta	37,1 ± 1,8 38 (31 – 39)
Prematürite	8 (%23,5)
Ek hastalık	
İnsülin direnci	9 (%26,5)
Puberte tarda	2 (%5,9)
Yarık damak dudak	1 (%2,9)

Dokuz olguda (%26,5) tanı anında insülin direnci mevcuttu (HOMA-IR prepubertal dönemde erkeklerde 2.67, kızlarda 2.22; puberte döneminde erkeklerde 5.22, kızlarda 3,82 üzeri olgular (128)), 1 olgu oral metformin kullanmaktaydı.

Hasta grubun tanı anındaki boy SDS ortalaması $-2,75 \pm 0,46$, hedef boy SDS'nin $1,55 \pm 0,98$ gerisinde idi. Tanı sırasında olguların 17'si (% 49,5) düşük tartılı (VKİ SDS 10. persantilin altında) olup fazla tartılı (VKİ SDS 90. persantilin üzerinde) 1 olgu bulunmaktaydı. Vakaların antropometrik verileri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Tanı sırasında tüm BHE vakalarının antropometrik özellikleri (değerler n (%) veya ort \pm SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

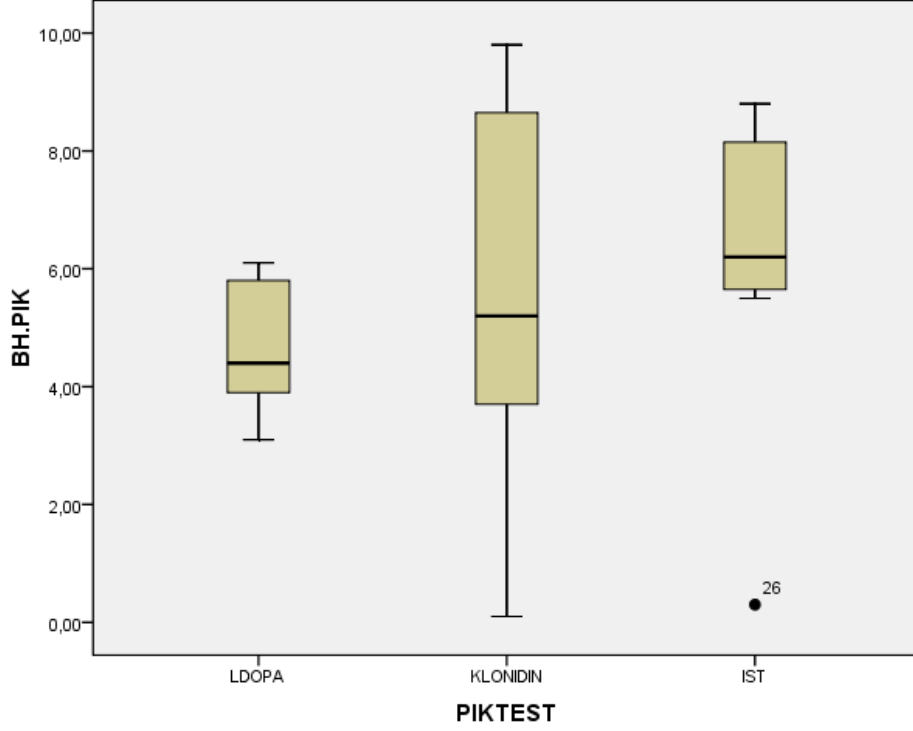
Tanı yaşı (yıl)	11,8 \pm 3,3 12,8 (4,9 – 16,9)
Boy (cm)	132,4 \pm 18,2 138,6 (94,2 – 154)
Boy SDS	-2,75 \pm 0,46 -2,72 (-3,85 – -2)
Ağırlık (kg)	33,7 \pm 14 33,4 (12,3 – 65,7)
Ağırlık SDS	-1,8 \pm 1,25 -2 (-3,7 – 1,5)
VKI (kg/m ²)	18,4 \pm 2,6 18,2 (14,1 – 23,9)
VKI SDS	-0,47 \pm 1,45 -0,62 (-0,32 – 2,7)
Bel / Kalça (cm/cm)	0,85 \pm 0,05 0,86 (0,73 – 0,95)
Bel / Boy (cm/cm)	0,47 \pm 0,08 0,45 (0,37 – 0,78)
Vücut yağ yüzdesi (%)	14 \pm 4,1 12,7 (11,1 – 29)
Hedef boy (cm)	162,5 \pm 9,37 163,7 (142,5 – 177,1)
Hedef boy SDS	-1,2 \pm 0,85 -1,2 (-3,12 – 0,41)

Olguların bel çevresinin kalça çevresine oranları $0,85 \pm 0,05$ olup 0,73 ile 0,95 arasında değişmektedir. Bel çevresinin boy uzunluğuna oranı 0,5'in üzerinde olan 10 (%29,4) olgu bulunmakta ve ortalama $0,47 \pm 0,08$ olup 0,37 ile 0,78 arasında değişmektedir.

BHE vakalarının çalışma sırasında 18'i (%52,9) pubertal idi. Olguların tanı anında kemik yaşları takvim yaşlarının ortalama $2,3 \pm 1$ yıl gerisinde idi (kemik yaşı/takvim yaşı ortalaması $0,7 \pm 0,11$). Tablo 9'da tanı sırasında BHE olgularının laboratuvar sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 9: Tanı sırasında BHE vakalarının laboratuvar sonuçları (değerler n (%) veya ort \pm SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

Prepuberal	18 (%52,9)
Pubertal	16 (%47,1)
Kemik yaşı (yıl)	$9,4 \pm 3,24$ 11 (2 – 14)
Takvim yaşı – kemik yaşı (yıl)	$2,3 \pm 1$ 2,2 (0,2 – 4,9)
Kemik yaşı / Takvim yaşı (yıl/yıl)	$0,7 \pm 0,11$ 0,81 (0,40 – 0,98)
IGF-I $\mu\text{g/L}$	$175,2 \pm 89,9$ 154,5 (50,7 – 388)
IGF-1 SDS	$-1,47 \pm 1,21$ -1,52 (-4,4 - 1,9)
IGF-BP3 $\mu\text{g/mL}$	$4,57 \pm 1,1$ 4,69 (2,7 - 6,43)
IGF-BP3 SDS	$-4,5 \pm 0,97$ -4,7 (-6,48 - -0,14)
BH bazal değeri (ng/dL)	$0,84 \pm 1,27$ 0,35 (0,05 – 5,2)
Klonidin pik değeri (ng/dL)	$5,5 \pm 3$ 5,2 (0,1 – 9,8)
L-Dopa pik değeri (ng/dL)	$4,6 \pm 1,1$ 4,4 (3,1 – 6,1)
İnsülin tolerans testi pik değeri (ng/dL)	$6,1 \pm 2,6$ 6,2 (0,3 – 8,8)
Patolojik MR bulgusu	5 (%14,7)



Grafik 1: BHE olgularına tanı için yapılan Klonidin, L-Dopa ve İST testlerine alınan BH pik değerlerinin karşılaştırılması

Bazal büyüme hormonu değerleri $0,84 \pm 1,27$ (ng/dL) olan olgulara kliniğimizde L-Dopa, Klonidin ve İnsulin tolerans testlerinden ikisi yapılarak BHE tanısı doğrulanmıştı. Klonidin testi ile yapılan BH uyarı testinde median pik değer 5,2 (ng/dL) olup, pik değerler 0,1 ile 9,8 (ng/dL) arasında değişmektedir. L-Dopa testinde median pik değer 4,4 (ng/dL) olup, pik değerler 3,1 ile 6,1 (ng/dL) arasında değişmektedir. İnsulin tolerans testinde median pik değer 6,2 (ng/dL) olup, pik değerler 0,3 ile 8,8 (ng/dL) arasında değişmektedir (Grafik 1).

Vakalarının 5'ünün manyetik rezonans görüntülemesinde, hipofiz bezinde klinik anlamlı olmayan mikroadenom izlendi. Diğer vakaların sella ve kraniyal MR bulguları normaldi.

4.2. BHE VE KONTROL GRUBUNUN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol grubunun yaş ortalaması $9,4 \pm 3,2$ yıl olup hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grupların antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Kontrol grubunda doğum tartısı +2 SDS'nin üzerinde olan olgu yoktu. Dört olgu preterm olup, 1 olguda intrauterin büyüme geriliği vardı. Her iki grupta gestasyonel hafta, doğum ağırlığı ve doğum ağırlığı SDS'si karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol grubu doğum şekline göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,510$)

Hasta grubunda kontrol grubuna göre boy ($p=0,035$), boy SDS ($p=0,0001$), ağırlık SDS ($p=0,0001$) anlamlı derecede daha düşük saptandı. Bel çevresi, kalça oranı her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Hedef boy ve hedef boy SDS'si, BHE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,02$, $p=0,0001$). Gruplar arasında VKİ, VKİ SDS karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda total vücut yağ yüzdesi $14,06 \pm 4,1$, kontrol grubunda ise $14,4 \pm 2,8$ saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,071$) (Tablo 10).

Tablo 10: BHE ve kontrol grubu olgularının antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE (n:34)	Kontrol (n:34)	p
Yaş (yıl)	11,8 ± 3,3 12,8 (4,9 – 16,9)	11 ± 3,4 11 (5,3 – 17,2)	0,418
Cinsiyet K E	19 (%55.9) 15 (%44.1)	19 (%55.9) 15 (%44.1)	1
Gebelik haftası	37,1 ± 1,8 38 (31 – 39)	37,8 ± 1,01 38 (34 – 39)	0,061
Doğum şekli NSVY C/S	27 (%79,4) 7 (%20,5)	30 (%88,2) 4 (%11,8)	0,510
Doğum ağırlığı (gr)	2918,2 ± 627,5 3000 (870 -3800)	2972 ± 474,7 3000 (2000 – 4000)	0,868
Doğum ağırlığı SDS	-0,6 ± 0,98 -0,61 (-2,69 – 1,17)	-0,69 ± 0,9 -0,69 (-2,65 – 1,36)	0,713
Ağırlık (kg)	33,7 ± 14 33,4 (12,3 – 65,7)	39,7 ± 15,5 37 (17,6 -76)	0,096
Ağırlık SDS	-1,81 ± 1,25 -2,05 (-3,7 – 1,5)	-0,03 ± 0,74 -0,17 (-1,12 – 1,83)	0,0001
Boy (cm)	132,4 ± 18,2 138,6 (94,2 – 154)	143,2 ± 19,7 145 (109 – 182)	0,035
Boy SDS	-2,75 ± 0,46 -2,72 (-3,85 – -2)	-0,07 ± 0,78 -0,44 (-0,97 – 1,71)	0,0001
VKİ (kg/m ²)	18,4 ± 2,6 18,2 (14,1 – 23,9)	18,4 ± 2,68 18,2 (14,1 – 23,9)	0,27
VKİ SDS	-0,47 ± 1,45 -0,62 (-0,32 – 2,7)	0,02 ± 0,66 -0,08 (-0,95 – 1,71)	0,079
Bel / Kalça çevresi	0,85 ± 0,05 0,85 (0,75 – 0,6)	0,84 ± 0,05 0,86 (0,73 – 0,95)	0,310
Bel / Boy	0,47 ± 0,08 0,45 (0,37 – 0,78)	0,44 ± 0,04 0,45 (0,35 – 0,55)	0,150
Hedef Boy (cm)	162,5 ± 9,37 163,7 (142,5 – 177,1)	169 ± 7,6 169,7 (156 – 182)	0,002
Hedef Boy SDS	-1,2 ± 0,85 -1,2 (-3,12 – 0,41)	-0,38 ± 0,84 -0,41 (-3,6 – 1,2)	0,0001
Vücut yağ yüzdesi (%)	14,06 ± 4,1 12,7 (11,1 – 29)	14,4 ± 2,8 14,1 (10 – 22)	0,071

Tablo 11: BHE ve kontrol grubu olgularının klinik özelliklerinin karşılaştırılması
(değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE (n:34)	Kontrol (n:34)	p
Prepubertal	16 (%47,1)	12 (%32,3)	0,460
Pubertal	18 (%52,9)	22 (64,7)	
Kemik yaşı (yıl)	9,44 ± 3,25 11 (2 – 14)	10,6 ± 3,54 10,5 (5 – 17)	0,122
Takvim yaşı (yıl)	11,8 ± 3,3 12,8 (4,9 – 16,9)	11 ± 3,4 11 (5,3 – 17,2)	0,418
Kemik yaşı/takvim yaşı	0,77 ± 0,11 0,81 (0,40 – 0,98)	0,95 ± 0,03 0,96 (0,89 – 1)	0,000

Çalışma grubunda 18 (%52,9), kontrol grubunda 22 (%64,2) olgu Tanner evrelemesine göre Evre 2 ve üzeri pubertede olup her iki grupta pubertal ve prepubertal olgu sayısında anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0,460) (Tablo 11).

BHE olguları ile kontrol grubu arasında takvim yaşları ve kemik yaşları arasında anlamlı fark bulunmazken, kemik yaşı/takvim yaşı oranı çalışma grubunda geri olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir. Çalışmaya sistolik ve diyastolik tansiyonları yaşa göre normal aralıkta olan olgular alındı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında trigliserid, LDL, HDL VLDL, aterojenik indeks, HOMA-IR bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Açlık kan şekeri kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksek, açlık insülini BHE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, normal sınırlarda idi. BHE grubunda 1 (%2,9) olguda hiperkolesterolemi mevcuttu.

Tablo 12: BHE ve kontrol grubu olgularının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE (n:34)	Kontrol (n:34)	p
AKŞ (mg/dl)	86 ± 11,5 88 (66 - 110)	90,1 ± 7,2 92 (69 - 101)	0,136
Açlık insülin (µU/ml)	11,2 ± 10,5 7,69 (0,7 - 59)	10,1 ± 4,1 10,4 (1,97 - 18,1)	0,272
HOMA-IR	2,42 ± 2,57 1,56 (0,11 - 14,2)	2,82 ± 2,56 2,21 (0,3 - 12,5)	0,104
Trigliserid (mg/dl)	79,1 ± 30,3 72,5 (36 - 153)	88,7 ± 40,1 85,5 (31 - 198)	0,269
Total kolesterol (mg/dl)	141,5 ± 26,02 143 (90 - 201)	149,09 ± 24,9 152 (104 - 193)	0,225
LDL (mg/dl)	73,8 ± 21,8 70 (33 - 126)	77,9 ± 20,5 79,5 (32 - 111)	0,430
HDL (mg/dl)	53,2 ± 12,06 50,5 (29 - 77)	55,7 ± 14,5 54 (32 - 90)	0,432
VLDL (mg/dl)	15,8 ± 6,02 15,5 (7 - 31)	18,2 ± 9,76 18 (5 - 52)	0,403
Aterojenik indeks	0,16 ± 0,23 0,19 (-0,27 – 0,72)	0,017 ± 0,24 0,19 (-0,34 – 0,64)	0,892
HDL/total kol. oranı	0,38 ± 0,09 0,38 (0,18 – 0,59)	0,37 ± 0,10 0,36 (0,23 – 0,75)	0,628

HOMA-IR ise hasta grubunda 9 (%26,5), kontrol grubunda 9 (%26,5) olguda yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,300).

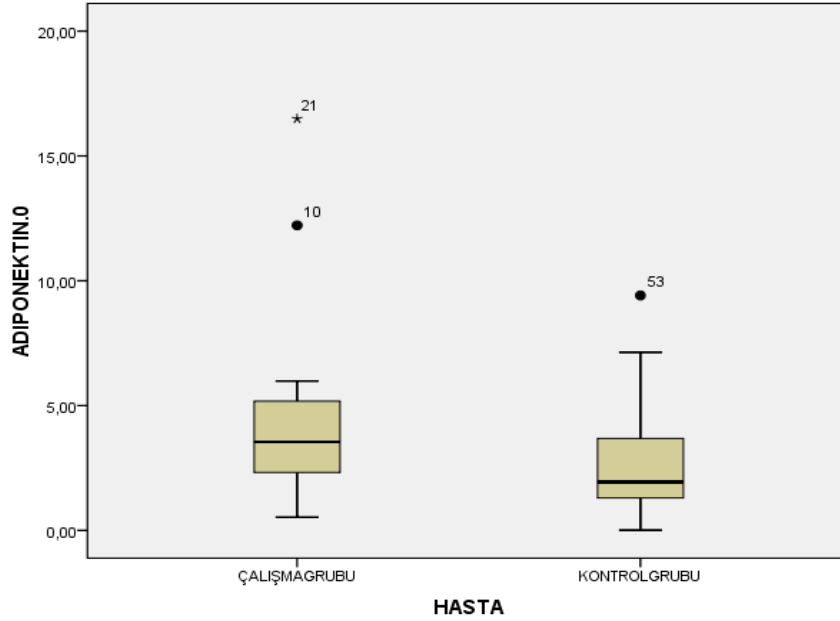
BHE grubunda hipotiroidi 1 (%2,9) hastada mevcuttu. Kontrol grubunda ise tiroid profili normal aralıkta olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Her iki grubun serum bazal adipositokin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13: BHE ve kontrol grubu olgularının serum adipositokin değerlerinin karşılaştırılması (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE (n:34)	Kontrol (n:34)	p
Adiponektin (ng/ml)	4,04 ± 3,08 3,54 (0,53 - 16,49)	2,65 ± 2,05 1,93 (0,01 - 9,41)	0,009
Leptin (ng/ml)	4,34 ± 6,27 1,78 (0,25 - 29,2)	3,1 ± 2,3 2,78 (0,2 - 8,5)	0,548
Rezistin (pg/ml)	1248,9 ± 986,1 891,7 (223,05 - 4610,2)	1260,6 ± 818,9 1090,6 (322,6 - 4135,07)	0,500
Apelin (ng/ml)	77,4 ± 42,02 68,7 (18,9 - 152,4)	67,09 ± 30,3 58,6 (26,6 - 145,5)	0,401

Çalışma grubunda ortalama serum adiponektin düzeyi $4,04 \pm 3,08$ (ng/ml), kontrol grubunda ise $2,65 \pm 2,05$ (ng/ml) olarak saptanmıştır. Adiponektin düzeyi BHE grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$) (Grafik 2).



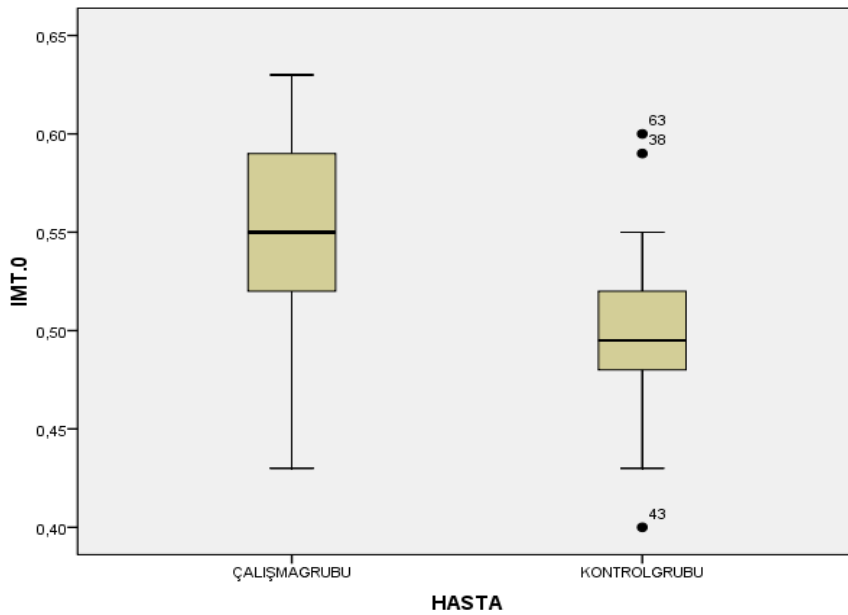
Grafik 2: BHE ve kontrol grubu olgularının serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda tanı anında medyan leptin düzeyi 1,78 ng/mL olup değerler 0,25 ile 29,2 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda medyan leptin düzeyi ise 2,78 ng/mL olup değerler 0,2 ile 8,5 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde çalışma grubu ile kontrol grubunun ortalama serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,548).

Hasta grubunda serum medyan rezistin düzeyi 891,7 pg/mL olup değerler 223,05 ile 4610,2 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise medyan rezistin düzeyi 1090 pg/mL olup değerler 322,6 ile 4135,07 arasında değişmektedir. İki grup arasında medyan rezistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,5).

Yeni tanımlanan bir adipositokin olan apelinin çalışma grubunda medyan düzeyi 68,7 ng/mL olup değerler 18,9 ile 152,4 ng/mL arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise düzeyi $67,09 \pm 30,3$ olarak saptanmıştır. Ortalama apelin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=401).

Hasta grubunun ölçülen karotis intima media kalınlığı (kİMK) $0,55 \pm 0,05$ mm, kontrol grubunda $0,5 \pm 0,04$ mm ölçüldü. BHE grubunda kİMK daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001) (Grafik 2, Tablo 14).



Grafik 3: BHE ve kontrol grubu olgularının karotis intima media ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 14: BHE ve kontrol grubu olgularının karotis intima media kalınlığı, visseral yağ doku ve subkutan yağ doku kalınlığının karşılaştırılması (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE (n:34)	Kontrol (n:34)	p
Karotis intima media kalınlığı (mm)	0,55 ± 0,05 0,55 (0,43 – 0,63)	0,5 ± 0,04 0,495 (0,4 - 0,6)	0,0001
Visseral yağ doku kalınlığı (mm)	34,06 ± 12,28 30 (17 - 69)	28,38 ± 10,08 29 (3 - 54)	0,077
Subkutan yağ doku kalınlığı (mm)	10,76 ± 9,25 7,5 (2 - 47)	8,31 ± 5,92 7 (1 - 25)	0,302

BHE grubunda visseral yağ doku kalınlığı (VYDK) ölçümü $34,06 \pm 12,2$ mm olup 17 ile 69 mm arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise VYDK $28,38 \pm 10,08$ olup 3 ile 54 mm arasında değişmektedir. Subkutan yağ doku kalınlığı (SYDK) ölçümü BHE grubunda $10,76 \pm 9,25$ olup 2 ile 47 mm arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise $8,31 \pm 5,92$ mm olup 1 ile 25 mm arasında değişim göstermektedir. VYDK, SYDK ölçümleri BHE grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,077$).

Büyüme hormonu eksikliği olan grup ve kontrol grubu puberte öncesi ve pubertal olguların olarak 4 ayrı gruba ayrılarak karşılaştırılması ise Tablo 15’de verilmiştir. BHE prepubertal olgular Grup 1, BHE pubertal dönemdeki olgular Grup 2, kontrol grubundaki prepubertal olgular Grup 3, kontrol grubunda olan pubertal olgular Grup 4 olarak sınıflandırılmıştır. Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında adiponektin düzeyi her iki grupta benzer olup leptin, rezistin ve apelin düzeylerin pubertal grupta daha yüksek saptanmasına karşılık aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KİMK, grup 2’de daha yüksek ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Grup 1 ve 2’de VYDK ve SYDK ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 15: BHE ve kontrol grubunun prepubertal ve pubertal dönemlere göre karşılaştırılması (BHE prepubertal olgular Grup 1, BHE pubertal dönemdeki olgular Grup 2, kontrol grubundaki prepubertal olgular Grup 3, kontrol grubunda olan pubertal olgular Grup 4 olarak sınıflandırılmıştır) (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir)

	BHE grubu		Kontrol grubu		p		
	Grup1 (n:16)	Grup2 (n:18)	Grup 3 (n:12)	Grup 4 (n:22)	1, 2	1, 3	2, 4
ADP (ng/ml)	4,8 ± 4,03 3,8 (1,45-16,4)	3,33 ± 1,69 3,39 (0,53- 5,92)	2,4 ± 1,63 1,92 (0,56-5,47)	2,78 ± 2,27 2,06 (0,01-9,41)	0,443	0,170	0,180
Leptin (ng/ml)	3,66 ± 5,17 1,74 (0,48 – 19,9)	4,93 ± 7,19 2,87 (0,25 – 29,2)	2,08 ± 1,83 1,2 (0,2-5,46)	3,77 ± 2,47 2,84 (0,65-8,54)	0,695	0,507	0,459
Rezistin (pg/ml)	1210 ± 851,3 1051 (422 – 3693)	1283 ± 1116 803 (223 – 4610)	1210 ± 654,7 1051 (466,2- 2366,9)	1288 ± 909,5 1118,2 (322,6-4135)	0,798	0,767	0,476
Apelin (ng/ml)	71,1 ± 40,4 53,7 (18,9-149,7)	82,9 ± 43,7 72,9 (27,4-152,4)	70,2 ± 30,8 63,7 (42-145,5)	65,9 ± 30,6 54,7 (26,6-144,2)	0,424	0,909	0,262
kİMT (mm)	0,52 ± 0,04 0,52 (0,43-0,63)	0,57 ± 0,03 0,57 (0,52 – 0,63)	0,46 ± 0,03 0,45 (0,4-0,55)	0,51 ± 0,03 0,51 (0,48-0,60)	0,001	0,001	0,000
VYDK (mm)	29,8 ± 10,3 29,5 (17-58)	37,7 ± 12,9 35,5 (17-69)	30 ± 8,85 30,5 (17-50)	27,4 ± 10,7 28 (3-54)	0,055	0,767	0,009
SYDK (mm)	9,9 ± 10,7 6,3 (2-47)	11,5 ± 7,86 9 (2,5-28)	4,7 ± 5,9 5 (1-8)	10,2 ± 6,33 9 (2-25)	0,237	0,082	0,717

BHE ve kontrol grubunun prepubertal olguları (Grup 1 ve 3) karşılaştırıldığında grup 1’de serum adipositokin düzeyleri grup 3’e göre daha yüksek saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,005$). kİMK, grup 1’de, grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Grup 1 ve 3’de VYDK ve SYDK ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. BHE ve kontrol grubunun pubertal olguları karşılaştırıldığında ise (Grup 2 ve 4) serum adiposiookin düzeyleri ve SYDK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, kİMK ve VYDK ölçümleri

grup 2’de grup 4’e göre daha yüksek ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$, $p=0,009$) (Tablo 15).

Büyüme hormonu eksikliği olan olgular BH uyarı testlerine verdikleri BH yanıtına göre karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir. Alınan BH pik yanıtı 5 ng/dL’nin altında olan olgular ağır BHE, 5 – 10 ng/dL olan olgular ılımlı BHE olarak gruplandırıldığında her iki grupta da antropometrik ölçümler ve prepubertal-pubertal durum arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ağır BHE olgularının daha geç yaşta tanı aldığı ve tanı anında IGF-I SDS’nin ılımlı BHE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha geri olduğu görülmüştür ($p=0,044$). IGFBP3 ve IGFBP3 SDS’ler her iki grupta da benzer saptanmıştır. Bazal adiponektin düzeyi ılımlı BHE grubunda daha yüksek, leptin düzeyi ağır BHE grubunda daha yüksek saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$, $p=0,015$). Rezistin ve apelin düzeyi ise her iki grupta benzer saptanmıştır. kİMK, VYK ve SYDK ölçümleri ağır BHE grubunda, ılımlı gruba göre daha fazla ölçülmüştür ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Büyüme hormonu eksikliği olgularının cinsiyetlere göre adipositokin düzeyleri karşılaştırıldığında; ADP, leptin, apelin düzeyleri erkek olgularda daha yüksek saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rezistin düzeyi her iki grupta benzer bulunmuştur (Tablo 17). kİMK, erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür ($p=0,034$). VYDK ve SYDK ise her iki cinsiyette benzer ölçülmüştür.

Tablo 16: Ağır ve ılımlı BHE olgularının antropometrik ölçümlerinin, IGF-I, IGFBP3 SDS'lerinin, adipositokin düzeylerinin ve KİMK, VYDK, SYDK ölçümlerinin karşılaştırılması (BH uyarı testi sonrası BH piki 5 ng/dL altında olanlar ağır BHE, 5-10 ng/dL arasında olanlar ılımlı BHE olarak gruplandırılmıştır) (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir).

	Ağır BHE (n=15)	İlmlı BHE (n=19)	p
Tanı yaşı (yıl)	12 ± 3,2 13,9 (4,9 – 16,9)	10,9 ± 3,2 12 (4,9 – 15,9)	0,036
Prepubertal	6 (%40)	10 (%52,6)	0,464
Pubertal	9 (%60)	9 (%47,4)	
Ağırlık SDS	-1,67 ± 1,30 -1,90 (-3,6 – 1,14)	-1,9 ± 1,22 -2,4 (-3,7 – 1,50)	0,438
Boy SDS	-2,77 ± 0,41 -2,69 (-3,52 – -2,17)	-2,74 ± 0,51 -2,80 (-3,85 – -2,0)	0,831
VKİ SDS	-0,27 ± 1,62 -0,21 (-5,20 – 2,37)	-0,62 ± 1,31 -0,95 (-2,72 – 2,70)	0,438
IGF-I (µg/L)	160,6 ± 76,7 146 (51,9 – 382)	186 ± 99,6 156 (50,7 – 388)	0,632
IGF-I SDS	-1,93 ± 1,16 -1,90 (-4,40 – 0,43)	-1,10 ± 1,14 -1,40 (-3,2 – 1,90)	0,044
IGFBP3 (µg/mL)	4,89 ± 1,04 4,90 (2,90 – 6,43)	4,32 ± 1,14 -1,40 (-3,2 – 1,90)	0,135
IGF-BP3 SDS	-4,44 ± 0,95 -4,40 (-6,20 – -3,10)	-4,59 ± 1,01 -4,40 (-6,20 – -3,10)	0,661
ADP (ng/ml)	2,7 ± 1,18 2,42 (1,37 – 5,49)	5,04 ± 3,72 4,57 (0,53 – 16,4)	0,007
Leptin (ng/ml)	7,09 ± 8,40 3,08 (0,73 – 29,2)	2,16 ± 2,38 1,39 (0,25 – 10,04)	0,015
Rezistin (pg/ml)	1209,6 ± 1084,4 897,2 (223 – 4610,2)	1279,9 ± 930,5 886,2 (411 – 3693)	0,681
Apelin (ng/ml)	70,9 ± 43,7 62,5 (24,8 – 152,4)	82,4 ± 41,0 76,7 (18,9 – 149,7)	0,302
KİMT (mm)	0,56 ± 0,04 0,55 (0,49 – 0,63)	0,54 ± 0,04 0,53 (0,43 – 0,62)	0,190
VYDK (mm)	38,2 ± 14,4 32 (17 – 69)	30,7 ± 9,39 30 (17 – 55)	0,099
SYDK (mm)	14,7 ± 11,8 9 (4 – 47)	7,62 ± 4,98 6,70 (2 – 22)	0,051

Tablo 17: Kız ve erkek BHE olgularının adipositokin düzeylerinin ve KİMK, VYDK, SYDK ölçümlerinin karşılaştırılması (değerler n (%) veya ort ± SD / median (min – max) olarak verilmiştir).

	Kız BHE olguları (n= 15)	Erkek BHE olguları (n=19)	p
ADP (ng/ml)	3,9 ± 2,83 2,75 (0,65 – 12,2)	4,12 ± 3,33 3,81 (0,53 – 16,4)	0,973
Leptin (ng/ml)	2,71 ± 2,94 1,73 (0,25 – 10,0)	5,61 ± 7,83 2,06 (0,45 – 29,2)	0,391
Rezistin (pg/ml)	1323,8 ± 803,6 1140,3 (422 – 2775)	1189,7 ± 1127,9 797,7 (223 – 4610,2)	0,319
Apelin (ng/ml)	65,8 ± 36,5 52,5 (18,9 – 143)	86,4 ± 44,7 76,7 (28,6 – 152,4)	0,179
kİMT (mm)	0,53 ± 0,03 0,53 (0,43 – 0,59)	0,56 ± 0,04 0,55 (0,49 – 0,63)	0,034
VYDK (mm)	32,3 ± 10,6 31 (17 – 58)	35,4 ± 13,5 30 (17 – 69)	0,475
SYDK (mm)	8,41 ± 5,91 7 (- - 22)	12,6 ± 11 9 (3 – 47)	0,242

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

BHE olgularının yaş, puberte varlığı, antropometrik ölçümleri ve adipositokin düzeyleri ile yapılan korelasyon analizleri Tablo 18’de verilmiştir. Olguların puberte durumları ile serum adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 18: BHE olgularının yaş, puberte varlığı, antropometrik ölçümleri ve adipositokin düzeyleri ile yapılan korelasyon analizleri

	Adiponektin		Leptin		Rezistin		Apelin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,187	0,291	0,409*	0,016	-0,271	0,120	0,066	0,713
Puberte	-0,152	0,392	0,115	0,517	-0,211	0,230	0,138	0,436
Ağırlık	-0,264	0,132	0,623**	0,000	-0,023	0,897	-0,109	0,538
Ağırlık SDS	-0,194	0,272	0,506**	0,002	0,405*	0,018	-0,278	0,111
Boy	-0,183	0,300	0,371*	0,031	-0,248	0,157	0,111	0,531
Boy SDS	0,120	0,499	0,175	0,322	0,205	0,244	-0,007	0,968
VKI	-0,325	0,061	0,669**	0,000	0,230	0,191	-0,273	0,118
VKI SDS	-0,232	0,186	0,480**	0,004	0,453**	0,007	-0,275	0,115
Bel/kalça	-0,060	0,738	0,205	0,244	0,281	0,108	-0,118	0,506
Bel/boy	-0,293	0,093	0,443**	0,009	0,332	0,055	-0,346*	0,045
Yağ yüzdesi	-0,188	0,288	0,417*	0,014	0,365*	0,034	-0,068	0,702

Takvim yaşının leptin düzeyi ile arasında pozitif korelasyon vardı, diğer indekslerle korelasyonu saptanmadı ($r=0,409$, $p=0,016$). Vücut ağırlığı, ağırlık SDS’si, VKI ve VKI SDS’si serum leptin düzeyiyle yüksek derece pozitif köreleydi. Boy ile lepin düzeyi düşük pozitif korelasyon göstermekteydi. Ağırlık SDS’si ve VKI SDS’si aynı zamanda serum rezistin düzeyi ile de pozitif korelasyon göstermekteydi. Bel/kalça oranı ile adipositokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bel/boy oranı serum leptin ve apelin düzeyi ile pozitif

korelasyon göstermekteydi. Vücut total yağ yüzdesi, serum leptin ve rezistin düzeyi arasında da orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Serum adiponektin düzeyi ile yaş, puberte ve antropometrik ölçümler arasında hiçbir korelasyon saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 19: BHE olgularının laboratuvar değerlerinin adipositokin düzeyleri ile ve adipositokin düzeylerinin birbirleri ile yapılan korelasyon analizleri

	Adiponektin		Leptin		Rezistin		Apelin	
	r	p	r	p	r	p	r	P
AKŞ	-0,064	0,718	0,590**	0,000	-0,090	0,612	0,058	0,744
Açlık insülin	0,019	0,914	0,382*	0,026	0,040	0,821	-0,059	0,741
HOMA-IR	0,047	0,793	0,412*	0,015	0,006	0,973	-0,045	0,801
T. kolesterol	-0,409*	0,016	0,119	0,502	0,044	0,807	-0,041	0,820
Trigliserid	-0,353*	0,040	0,423*	0,013	-0,031	0,861	-0,266	0,129
LDL	-0,349*	0,043	0,015	0,931	0,219	0,213	-0,006	0,975
HDL	0,163	0,357	-0,156	0,377	0,011	0,951	0,330	0,057
VLDL	-0,416*	0,014	0,508**	0,002	-0,005	0,976	-0,313	0,072
AI	-0,364*	0,034	0,442**	0,009	0,071	0,690	-0,312	0,072
HDL/t. kol.	0,458**	0,006	-0,194	0,272	0,000	0,999	0,244	0,165
IGF-I	0,036	0,842	0,165	0,350	-0,184	0,297	-0,055	0,755
IGF-I SDS	-0,012	0,947	-0,324	0,061	0,002	0,989	0,166	0,349
IGFBP3	-0,119	0,503	0,243	0,167	0,025	0,886	-0,196	0,267
IGFBP3SDS	0,166	0,348	0,256	0,144	-0,295	0,090	-0,004	0,894
Adiponektin	1	-	-0,092	0,606	-0,131	0,459	0,182	0,303
Leptin	-0,092	0,606	1	-	0,025	0,888	-0,157	0,375
Rezistin	-0,131	0,459	0,025	0,888	1	-	0,002	0,989
Apelin	0,182	0,303	-0,157	0,375	0,002	0,989	1	-

BHE grubunun laboratuvar değerlerinin serum adipositokin düzeyleri ile ve adipositokin düzeylerinin birbiri ile ilişkisi Tablo 19’da değerlendirilmiştir. AKŞ, Açlık insülini ve HOMA-IR indeksi ile serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer adipositokin düzeyleri ile arasında korelasyon bulunmadı.

Serum adiponekin düzeyi ile total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve aterojenik indeks ile arasında negatif korelasyon mevcut olup HDL/t. kolesterol oranı ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Leptin düzeyi ise trigliserid, VLDL ve aterojenik indeks ile pozitif korelasyon göstermekteydi. HDL düzeyi ile adipositokin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Tanı anındaki IGF1, IGF1 SDS, IGFBP3 ve IGFBP3 SDS ile bazal adipositokin düzeyleri ile arasında ilişki saptanmadı. Serum adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeylerinin birbiri arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 20: BHE olgularının yaş, puberte varlığı, antropometrik ölçümleri ile karotis intima media, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizleri

	kİMK		VYDK		SYDK	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,712**	0,000	0,392*	0,022	0,436*	0,010
Puberte	0,533**	0,001	0,393*	0,021	0,220	0,210
Ağırlık	0,680**	0,000	0,320	0,065	0,684**	0,000
Ağırlık SDS	0,173	0,329	0,162	0,361	0,494**	0,003
Boy	0,739**	0,000	0,334	0,054	0,399*	0,020
Boy SDS	0,403*	0,018	-0,108	0,542	0,056	0,752
VKI	0,360*	0,037	0,338	0,051	0,682**	0,000
VKI SDS	-0,041	0,819	0,181	0,307	0,507**	0,002
Bel/kalça	-0,242	0,167	0,301	0,084	0,166	0,349
Bel/boy	-0,111	0,533	0,153	0,387	0,391*	0,022
Yağ yüzdesi	0,316	0,069	-0,020	0,913	0,385*	0,025

BHE grubunda, karotis intima media kalınlığı, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Puberte varlığı kİMK ve VKDK ile pozitif körele ancak SYDK ile ilişkisiz saptandı. kİMK aynı zamanda ağırlık, boy, boy SDS, VKI ile pozitif korelasyon göstermekteydi. VYDK antropometrik ölçümlerle ilişkisiz saptandı. SYDK ise, ağırlık, ağırlık SDS, boy, VKI, VKI SDS, bel/boy oranı ve total vücut yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermekteydi (Tablo 20).

Tablo 21: BHE olgularının laboratuvar değerlerinin, karotis intima media, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizleri

	kİMK		VYDK		SYDK	
	r	p	r	p	r	p
AKŞ	0,223	0,205	0,388*	0,02	0,483**	0,004
Açlık insülin	0,558**	0,001	0,092	0,603	0,505**	0,002
HOMA-IR	0,484**	0,004	0,172	0,331	0,502**	0,002
Total kolesterol	0,173	0,328	0,065	0,714	0,239	0,173
Trigliserid	0,238	0,176	0,409*	0,016	0,383*	0,025
LDL	0,067	0,705	0,057	0,748	0,047	0,790
HDL	-0,043	0,807	-0,236	0,180	-0,035	0,843
VLDL	0,243	0,166	0,493**	0,003	0,433*	0,011
Aterojenik indeks	0,193	0,273	0,440**	0,009	0,344*	0,047
HDL/t. kol. oranı	-0,220	0,211	-0,270	0,122	-0,140	0,557
Adiponektin	-0,063	0,723	-0,283	0,105	-0,049	0,785
Leptin	0,344*	0,046	0,263	0,133	0,686**	0,000
Rezistin	-0,049	0,785	0,165	0,351	0,165	0,351
Apelin	0,200	0,257	-0,186	0,293	-0,186	0,293

Çalışma grubunda; kİMK ve SYDK; HOMA-IR indeksi ile pozitif korelasyon göstermekteydi. kİMK ile total kolesterol, Tg, LDL, HDL, VLDL, AI, HDL/t.kol arasında ilişki izlenmemiştir. VYDK ve SYDK ise tg, VLDL ve AI ile

pozitif korelasyon göstermekteydi. Serum leptin düzeyi ile kİMK ve SYDK arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, VYDK ile arasında ilişki izlenmemiştir. Adiponektin, rezistin ve apelin düzeylerinin kİMK, VYDK ve SYDK ile aralarında hiçbir korelasyon saptanmadı (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

Büyüme hormonu eksikliği, toplumda 4.000-10.000'de bir oranında görülen, önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir (1). Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda tedavide temel amaç erken tanıyla beraber genetik hedef boya ulaşmayı sağlamaktır. Ancak erişkin ve çocuk yaş grubunda BHE olguları ile yapılan çok sayıda çalışmada büyüme hormonu eksikliği; visseral adipoz dokunun artması, bozulmuş glikoz ve lipid metabolizması, artmış aterojenik indeksle beraber artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi ile metabolik parametrelerde düzelme ve aterojenik indeksle beraber kardiyovasküler riskte azalma saptanmıştır (10, 73).

Biz bu çalışmada, son yıllarda farklı hasta gruplarında araştırılan ve kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanan bir adipositokin olan apelinin, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda düzeyinin incelenmesini, diğer adipositokinler ile korelasyonunu, visseral yağ dağılımı ve karotis İMK ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma büyüme hormonu eksikliği olan çocukluk ve erişkin yaş grubunda apelinin değerlendirildiği, antropometrik verilerle ve aterojenik riskin erken bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığı ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

BH eksikliğinde doğum tartısı genellikle normal veya normalin alt sınırındadır (56). 8'i prematüre olan olgularımızın doğum tartıları $2918 \pm 627,5$ gr (870 – 3800 gr) olup doğum tartı SDS'si ortalama $-0,60 \pm 0,98$ saptanmış ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Ancak 4 olguda intrauterin gelişme geriliği mevcut olup doğum tartı SDS'leri -2'nin altındaydı. Olguların sezeryan ve normal doğum oranları kontrol grubuna göre farklılık göstermemekteydi. Cacciari ve arkadaşlarının (129) izole ve idiopatik büyüme hormonu tanılarıyla izledikleri 108 olgunun, doğum tartılarının hedef boy üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, 24 hastanın doğum tartısının 3 persantilin altında (2300 ± 268 gr; SGA), 77 hastanın 3 – 90 persantil arasında (3216 ± 317 gr; AGA), 7 hastanın da 90 persantil üzerinde (4193 ± 143 gr; LGA) olduğu saptanmıştır. Albertson-Wikland ve arkadaşlarının (130) 1,4 milyon doğum verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise idiopatik büyüme hormonu eksikliği olgularının doğum tartı

SDS'si 0,60 ve gestasyonel hafta ile uyumlu saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak sezeryan ile doğum oranını ortalamaya göre artmış saptanmışlardır.

Büyüme hormonu eksikliğinde büyüme hızı 6-9 aydan sonra düşmeye başlar ve boy kısalığı genellikle okul çağı döneminde hızlı uzamanın belirginleşmesiyle fark edilir. İzlemede boyu, yaşına göre -2 SDS'nin altında olan, yıllık boy uzama hızı geri olan, genetik hedef boyun gerisinde seyreden ve kemik yaşı geri olan olgularda bu duruma neden olabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra en az iki büyüme hormonu stimülasyon testine alınan yanıt incelenir. 10 ng/ml'nin altında BH salınımı yetersiz yanıt olarak değerlendirilmekte ve büyüme hormonu eksikliğini düşündürmektedir. Günümüzde BH stimülasyon testleri tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir (56, 59).

Thomas ve arkadaşlarının (131) Belçika'da 714 hastanın tarandığı, çocukluk çağı büyüme hormonu eksikliği prevalans çalışmalarında 296 idiopatik BHE olgusunun ortalama boy SDS'leri $-2,8 \pm 0,9$ olup, tedavi başlangıç yaşı $8,6 \pm 4,4$ olarak saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (132) 3298 izole büyüme hormonu eksikliği olgularının tanı anında yaş ortalaması $10,2 \pm 3,2$ yıl olup, kemik yaşları, takvim yaşının $1,8 \pm 1,4$ yıl gerisinde ve tanı anındaki boy SDS'si $-2,3 \pm 1,0$ saptanmıştır. Rogol ve arkadaşlarının (133) NCGS (National Cooperative Growth Study) çalışmalarında, Amerika'da boy kısalığı ile değerlendirdikleri 825 olgudan 300'ü idiopatik BHE tanısı almıştır ve ortalama boy SDS'si $-2,8 \pm 3,0$, hedef boy SDS'si $-0,7 \pm 1,0$ olan olguların ortalama tanı yaşı $10,6 \pm 3,0$, kemik yaşı ise $8,2 \pm 3,2$ olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 34 BHE olgusunun ortalama tanı yaşı $11,8 \pm 3,3$ ($4,9 - 16,9$) olarak saptanmış ve literatür verilerine göre daha geç tanı aldıkları görülmüştür. Tanı yaşının gecikmesi, ailelerin sosyokültürel seviyeleri, boy kısalığı açısından farkındalıkları ve sağlık hizmetlerine erişimde zorluk nedeniyle olabilmektedir. Kemik yaşları ise ortalama $9,4 \pm 3,2$ olup diğer çalışmalarla benzer olarak, takvim yaşlarının $2,35 \pm 1$ yıl gerisinde saptandı. Hastaların tanı anındaki boy SDS'leri $-2,75 \pm 0,46$, hedef boy SDS'leri $-1,2 \pm 0,85$ olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

KIGS (Kabi Pharmarmacia International Growth Study) çalışma grubunun verileri kullanılarak yapılan çalışmada değerlendirilen 1017 BHE olgusunun cinsiyet dağılımı %54 erkek, %46 kız olarak saptanmıştır (134). Türkiye'den 2012

yılında Tarım ve arkadaşlarının (135) izole / idiopatik büyüme hormonu eksikliği tanımlı 149 olguluk vaka serilerinde 92 erkek ve 57 kız olgu değerlendirilmiş ve benzer şekilde erkek hasta ağırlıkta saptanmıştır. Bizim 34 olguluk çalışma grubumuzda ise oran %55,9 kız, %44,1 erkek olarak, kız cinsiyet lehine saptanmıştır. Farklılık daha küçük hasta grubuyla çalışmış olmamızdan kaynaklanmış olabilmektedir.

Rogol ve arkadaşlarının (133) çalışmalarında bazal BH düzeyi $8,9 \pm 5,9$ $\mu\text{g/l}$, BH uyarı testleri sonrası tepe değer ortalama $4,6 \pm 2,6$ $\mu\text{g/l}$ saptanmış ve uyarılmış BH düzeyi < 5 $\mu\text{g/l}$ 'nin altında olan olgular ağır BHE (n=101), 5-10 $\mu\text{g/l}$ olanlar ılımlı BHE (n=183) olarak sınıflandırılmış ve ağır BHE grubunda IGF-1 düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bazal BH değeri ortalama $0,84 \pm 1,27$ ng/mL saptanmış ve uyarılmış BH düzeyi $5,51 \pm 2,69$ ng/mL olup medyan değer 5,7 (0,1 – 9,8) ng/mL olarak saptanmış. Olguların 15'i (% 44,1) ağır BHE, 19'u (%55,9) ılımlı BHE olarak saptanmıştır. Ağır BHE grubunda tanı anında IGF-1 SDS'nin ılımlı BHE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha geri olduğu görülmüştür (p= 0,044). IGF-1, IGFBP3 ve IGFBP3 SDS'ler her iki grupta da benzer saptanmıştır.

Büyüme hormonunun esas fonksiyonu lineer büyümeyi desteklemek olmasına karşın özellikle glukoz ve lipid metabolizmasında pek çok görevi olduğu da bilinmektedir. Erişkin BHE olgularında yapılan çalışmalar; kemik mineral dansitesinin, kardiyak performansın azaldığını, lipid, glukoz metabolizmasının ve periferik insülin direncinin olumsuz yönde etkilenerek, aterosklerozun arttığını ve bunların sonucunda kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (136).

Ciresi ve arkadaşlarının (65) BHE çocuklarda metabolik parametreleri ve adipositokin profilini değerlendirdikleri çalışmada 34 BHE olgusunun (25 erkek, 9 kız) tanı anında ortalama yaşı $11,60 \pm 2,63$ olup kemik yaşı $9,84 \pm 2,70$, tanı anında boy SDS'leri $-2,03 \pm 0,64$, ağırlık SDS'leri $-1,28 \pm 1,08$, VKİ $17,9 \pm 3,90$ saptanmıştır. Olguların laboratuvar değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ancak açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR indeksi ve serum adiponektin ve leptin düzeyini kontrol grubuna göre benzer saptamışlardır.

Bizim 19 kız, 15 erkek BHE olgusuyla yaptığımız çalışmada, olguların ağırlık SDS'leri $-3,7 \pm 1,5$ olup kontrol grubunun oldukça gerisinde ($p=0,0001$), ancak VKİ $18,4 \pm 2,6$, VKİ SDS'leri $-0,32 \pm 2,7$ olup kontrol grubuna benzer saptanmıştır. AKŞ, açlık insülini, HOMA-IR ve lipid profili karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık elde edilememiştir. Tanı anında bazal leptin düzeyleri her iki grupta benzer saptanırken, Ciresi ve arkadaşlarının (65) çalışmasından farklı olarak serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). Obezitede ve açlık durumunda dolaşımdaki düzeyi azalırken, kilo verildiğinde ve beslenme sonrası düzeylerinin arttığı tespit edilen adiponektinin, her iki çalışmada düzeyleri arasındaki farklılık, bizim çalışma grubumuzda takvim yaşının ileri, ortalama ağırlık SDS'sinin daha geri olmasından ve cinsiyet dağılımının kız çocuk ağırlıklı olmasından kaynaklanabilmektedir. Ciresi ve arkadaşlarını prepubertal dönemi değerlendirdiğini göz önünde bulundurursak, bizim çalışmamızda prepubertal grupların karşılaştırılmasında da sonuçların benzer olduğu görülmektedir.

Dinamik bir endokrin organ gibi görev yapan adipoz dokudan salınan diğer bir adipositokin olan rezistin özellikle karaciğerde insülin direncini arttırdığı gösterilmiştir. Adiponektin ise karaciğerde ve iskelet kasında yağ oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi azaltır. Adiponektin ve rezistin seviyelerindeki düşme aterosklerozda direkt rol oynamaktadır (137).

Meazza ve arkadaşlarının (138), tanı anında ortanca yaşı 8,9 (3,4 – 1,42), boy SDS'si $-3,19$ ($-8,3$ – $-1,42$), VKİ SDS'si $0,13$ ($-1,99$ – $3,86$) ve IGF-1 SDS'si $-3,52$ ($-5,27$ – $0,51$) olan 16 BHE olgusunu (11 erkek, 5 kız), 20 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki grubun leptin düzeylerini ve lipid profillerini benzer bulmuşlardır. Ancak adiponektin ve rezistin düzeyi BHE grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. IGF-1 SDS değeri ortanca $-1,52$ ($-4,4$ – $1,9$) olan çalışma grubumuzda adiponektin düzeyi çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, leptin ve rezistin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Ortega ve arkadaşları (139), rezistin düzeyinin yağ doku ile pozitif ilişkili ancak VKİ ile ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışma grubumuzun VKİ SDS'leri, Meazza ve arkadaşlarının çalışma grubuna göre daha geride ancak

kontrol grubumuzla anlamlı farklılık göstermemekteydi. Bu nedenle serum rezistin düzeylerinde her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiş olabilmektedir. Prepubertal olguların kendi içerisinde karşılaştırılmasında sonuçlar arasında farklılık saptanmamıştır.

BHE olan çocuklarda serum adipositokin düzeylerinin değerlendirildiği López-Siguero ve arkadaşlarının (140) çalışmasında, bizim çalışmamızla benzer şekilde bazal serum leptin ve rezistin düzeyleri arasında fark bulunmazken, adiponektin düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Olguların açlık kan şekeri, insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksi kontrol grubuyla benzer bulunmuştur.

BHE olan çocuklarda serum adiponektin düzeyinin düşük saptandığı çalışmalar da gösterilmiştir (141). Tedavisiz BHE olgularının değerlendirildiği bir çalışmada serum adiponektin düzeyleri, tedavi gören BHE olgularına göre daha düşük saptanmıştır. Ortalama yaşı $14,9 \pm 2,3$ olan IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri tedavi gören grubu göre anlamlı derecede düşük saptanan olguların aynı zamanda bel/kalça oranı, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Metabolik sendromdan ve dislipiden koruyucu etkileri olan adiponektinin artmış bel/kalça oranından olumsuz etkilendiği, total ve LDL kolesterol düzeyiyle negatif korele olduğu görülmüştür. BH replasman tedavisi alan olgularda ise abdominal obezitede azalma, bel/kalça oranında azalma ve serum adiponektin düzeyinde kontrol grubuna yakın sonuçlar gösterilmiştir (141).

Rezistin düzeyinin, obez ve tip 2 diyabetes mellituslu olgularda, insülin direnciyle pozitif korele olduğunu gösteren çalışmalarla beraber, obezite ve insülin duyarlılığının, rezistin gen ekspresyonu ile ilişkisinin olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur (112, 142).

BHE olan çocuklarda serum rezistin seviyesinin insülin direnci, lipid profili ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, kısa süreli hBH ile tedavisi ile insülin direncinde ve lipid profilinde değişiklik izlenmeden, rezistin düzeyinde anlamlı artış olduğu görülmüştür (143).

Çalışmamızda BHE olan grupta, VKİ SDS, ağırlık SDS'si ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon gösteren rezistinin, HOMA-IR ve lipid profili ile ilişkisi bulunmamıştır.

Bini ve arkadaşlarının (144) serum leptin düzeyi ve büyüme faktörlerini, normal kilolu ve fazla kilolu prepubertal çocuklarda karşılaştırdığı (n=395) çalışmada, yüksek kilolu çocukların IGF-1, IGF-BP3 ve leptin düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak leptin düzeyinin BHE olan grupta ağırlık SDS, VKİ SDS ve bel/boy oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği görüşmüştür ancak ağırlık SDS'si kontrol grubunun gerisinde olan BHE grubu ile leptin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

BH'nin doğrudan ya da IGF-1 aracılığıyla lipid, protein ve glukoz metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir (145). Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalar, büyüme hormonu eksikliğinde artmış abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş endotel fonksiyonu, kardiyak performansta azalma ve bütün bunların sonucu olarak artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu gösterilmiştir (146).

Çocuklarda vücut yağ dağılımını gösteren altın standart yöntem DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) olmasına karşın bel çevresi ölçümü, bel/boy oranı değerlendirmesi de visseral doku ile ilgili klinik bilgi vermektedir. 0,5'in üzerinde bel/boy oranı artmış abdominal, visseral obezite ve artmış metabolik sendrom riskini göstermektedir (147).

BHE çocuklarda kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmada, yaş ortalaması $9,8 \pm 3,6$ olan 71 BHE çocuk (46 erkek, 25 kız) kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Her iki grubun VKİ SDS'leri benzer ancak BHE grubunun bel/boy oranları $0,52 \pm 0,05$ olup kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. BHE grubunda total kolesterol SDS ve LDL kolesterol SDS'si yaş grubuna göre normal aralıkta ancak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, buna karşın aterojenik indeksler her iki grupta benzer bulunmuştur. Yine leptin düzeyi BHE grubundan artmış saptanırken adiponektin düzeyleri her iki grupta benzer bulunmuştur (148).

Bizim çalışmamızda her iki grupta lipid profilleri, AI ve leptin düzeyleri benzer ancak BHE grubunda adiponektin düzeyi yüksek saptanmıştır. Abdominal, visseral yağ doku artışıyla ilişkili olan leptin, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin bizim çalışmamızda her iki grupta benzer saptanması, VKİ SDS'lerin, bel/boy oranlarının ve vücut yağ yüzdelerinin benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda aynı zamanda adiponektin düzeyinin total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve aterosjenik indeksle negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olan adiponektine karşın leptin, aterosjenik, protrombotik etkileriyle kardiyovasküler morbiditeyle ilişkilidir (149). Capalbo ve arkadaşlarının çalışmasında 0,5'in üzerinde bel/boy oranının saptanması ve leptin düzeyinin yükselmesi, BHE grubu olgularının artmış kardiyovasküler hastalık riskini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da bel/boy oranı ile leptin düzeyi arasında yüksek oranda pozitif korelasyon gösterilmiştir (148).

Kardiyovasküler risklere, insülin direncine ve obeziteye karşı koruyucu rolleriyle yeni tanımlanan bir adipositokin olan apelinle ilgili literatürde, büyüme hormonu eksikliği olan çocuk ve erişkin yaş grubunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Reinehr ve arkadaşlarının çalışmalarında (150), yaş ortalaması $10,9 \pm 0,3$ olan 80 obez çocuğun (%53 kız) kontrol grubuyla karşılaştırılmasında, obez grupta VKİ SDS ile beraber, HOMA-IR ve leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, apelin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Obez olguların herhangi bir medikal tedavi almaksızın, yaşam tarzı değişikliğiyle, 1 yıl sonra tekrar değerlendirmelerinde ise, VKİ SDS anlamlı olarak azalan grupta (n=39), vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi ile beraber leptin düzeylerinin ve HOMA-IR'nin de azaldığı ve adiponektin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. VKİ SDS'si artan grupta ise (n=41), leptin düzeyinde bazale göre artış görülmüş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Apelin seviyesinde ise her iki grupta da değişiklik izlenmemiştir. Bu çalışma apelinin VKİ, insülin direnci, leptin ve adiponektin seviyesiyle ilişkili olmadığını gösteren ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda, VKİ SDS, bel/boy oranı, bel/kalça oranı ve vücut yağ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark olmayan her iki grupta da, apelin düzeyleri de benzer saptanmıştır. Aynı zamanda apelinin BHE olan grupta, bel/boy oranı ile orta derecede negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Taşçı ve arkadaşları (151), erişkin hiperkolesterolemili hastalarda plazma apelin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük saptamışlar ve apelinin dislipidemik grupta HOMA-IR ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemişlerdir. Aynı çalışma ekibinin, izole hiperkolesterolemili olguları yaşam tarzı değişikliği veya statin tedavisiyle izleme aldıkları çalışmalarında; her iki grupta da LDL kolesterolde düşme ile beraber serum adiponektin ve apelin seviyesinin de yükseldiğini, leptin düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (152).

Dislipidemik olgunun bulunmadığı çalışmamızda, apelinin, lipid profili ve HOMA-IR ile arasında korelasyon saptanmamıştır.

Yaşları ortalama $10,42 \pm 2,03$ ve VKİ ortalama $25,65 \pm 4,18 \text{ kg/m}^2$, olan 48 obez çocuğun, yaş ve cinsiyetleri benzer 40 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada apelin düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulunmuş ancak obez kız çocuklarında VKİ SDS, trigliserid ve HOMA-IR ile apelin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (153). Aynı çalışmada serum estradiol seviyesiyle apelin arasında ilişki gösterilememiştir.

Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmiştir. Karadağ ve arkadaşlarının (154) çalışmalarında periton diyalizi yapılan olgularda da apelin düzeyi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Malyszko ve arkadaşları (155) ise hemodiyaliz hastalarında apelinin, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Sonuçların farklı olması periton diyalizi olgularının hiperglisemi, obezite ve dislipidemi sıklığının yüksek olması ve diyalizat solüsyonunu glukoz içeriği ile ilişkilendirilmiştir.

Heinonen ve arkadaşlarının (121) erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada ise morbid obez olguların apelin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek ve VKİ ile pozitif korele saptamışlardır.

Apelinin cinsiyetle olan ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, Tapan ve arkadaşlarının (156) pubertal obez çocuklarda yaptıkları çalışmada, apelin düzeyi obez grupta anlamlı derecede düşük bulunmuş ve apelin düzeyinin, seks steroidleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda BHE eksikliğinde, apelin ve diğer adipositokin düzeylerinde, cinsiyetlere göre farklılık saptanmadı.

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda yapılan bir çalışmada; apelin ve adiponektin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ancak apelinin, adiponektin, VKİ, lipid profili ve insülin duyarlılığı ile arasında ilişki gösterilememiştir (157).

Beslenme durumu, adipoz dokudan apelin salınımını düzenlemektedir. Ancak birçok çalışmada antropometrik ölçümler ve prealbümin, albümin gibi beslenme ile ilişkili laboratuvar parametreler ile serum apelin düzeyinin ilişkili olmadığını göstermiştir. Yavuz ve arkadaşları da (123) diyaliz yapılan çocuklarda apelin düzeyinin, nutrisyonel durumu göstermek için uygun olmadığını saptamışlardır. Ayrıca inflamasyonla korelasyonu gösterilen apelinin, yavaş ilerleyen aterosklerotik durumu yansıtabilecek yeni bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Büyüme hormonu eksikliğinde, artmış santral yağlanma, visseral yağlanma ve dislipidemi, aterosklerozun patogeneğinde rol oynayarak, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına sebep olmaktadır. Karotis intima media kalınlığı ölçümü, subklinik aterosklerozun tanısında kullanılan efektif ve noninvaziv bir yöntemdir (124, 125).

BHE olan çocuklarda genel olarak abdominal obezite ve VKİ'nin artmış olduğu gösterilmiş olmasına karşın, Capaldo ve arkadaşlarının çalışmasında (158), vücut yağ oranları kontrol grubuyla benzer olan BHE olgularında, ağırlık SDS ve VKİ anlamlı geri olmasına rağmen kİMK artmış saptanmıştır. Çalışma

grubunun 1 yıllık tedavi sonrasında ise VKİ'leri değişmeksizin, vücut yağ oranlarında azalma ile beraber kİMK'da da azalma görülmüştür.

Binay ve arkadaşlarının (159) BHE olan çocuklarda ateroskleroza değerlendirdikleri çalışmada, tanı anında BHE olgularının total kolesterol, LDL kolesterol ve aterojenik indeksleri yüksek HDL kolesterolleri ise kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve 1 yıllık rBH tedavisi sonrasında ise total kolesterol, LDL kolesterol ve aterojenik indekste anlamlı düşüş, HDH kolesterolde ise yükselme ve değerlerin hepsinin kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası BHE grubu ile kontrol grubu arasında VKİ SDS'leri açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Aterosklerozun erken bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığında ise tedavi sonrası anlamlı gerileme izlenmesine karşın halen kontrol grubundan yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda karotis intima media kalınlıkları; prepubertal ve pubertal BHE olan grupta da, kontrol grubuna göre anlamlı artmış saptanmış ($p=0,0001$) olup ağırlık, boy ve BMI ile pozitif korelasyon göstermekteydi ancak vücut yağ oranı, kan lipid profili ve aterojenik indeksle arasında ilişki bulunmamaktaydı. Aynı zamanda çalışma grubunda HOMA-IR ile arasında yüksek oranda pozitif korelasyon saptanmıştır.

Büyüme hormonu eksikliğinin kardiyak fonksiyonlara etkisinin değerlendirildiği Lanes ve arkadaşlarının (160) çalışmasında, tedavi almakta olan BHE olguları, tedavisiz BHE olguları ve sağlıklı kontrol grubunda karotis intima media kalınlıkları arasında fark saptanmazken, kİMK'nin tedavi alan-almayan BHE grubunda, BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Knop ve arkadaşlarının çalışmasında (161) ise farklı olarak, fizyolojik ve suprafizyolojik dozlarda rBH tedavisi alan BHE çocukların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında kİMK arasında her üç grupta da anlamlı fark bulunmamıştır.

Apelinin, kardiyak hücrelerde ve nöronlarda apoptozisi inhibe ederek, karaciğer ve böbrekte tam açıklanamayan yollarla iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu görevi olduğu gösterilmiştir (162).

Akromegali olgularıyla yapılan bir çalışmada, apelin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, karotis intima media kalınlıkları arasında fark

bulunmamış ve apelinin ateroskleroza karşı koruyucu rolünün buna neden olabileceği düşünülmüştür (126).

Bizim çalışmamızda kİMK'in apelin ve diğer adipositokin düzeyleriyle arasında korelasyon gösterilememiştir.

Subklinik aterosklerozun bir başka göstergesi visseral yağ doku kalınlığının, erişkin BHE olgularında, sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ve kİMK ile yüksek pozitif korelasyon gösterdiğini saptayan Topaloglu ve arkadaşlarının çalışmasında (163), subkutan yağ doku kalınlığı ise her iki grupta benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda pubertal BHE grubunda VYDK, kontrol grubuna göre artmış saptanmıştır (p=0,009) ancak kİMK ile arasında ilişki gösterilememiştir. Trigliserid ile orta, VLDL kolesterol ve aterojenik indeks ile yüksek oranda pozitif korelasyon göstermesine karşın çalışmamızdaki hiçbir adipositokin düzeyiyle ilişkisi saptanmamıştır. kİMK ile orta derecede pozitif korele olduğu görülen SYDK ise her iki grupta benzer saptanmıştır. SYDK aynı zamanda, BHE olgularında ağırlık, ağırlık SDS'si, BMI, BMI SDS'si, HOMA-IR, trigliserid, VLDL kolesterol, AI ve leptin düzeyiyle de pozitif ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, daha önceki çalışmaların ışığında; BHE olgularında kardiyometabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu ve aterosklerozun erken dönem bulgusu olan kİMK değerlendirmesinin tanıya yol gösterici olduğu bilinmektedir. Bu çalışmayla aterosklerotik sürecin önlenmesinde rolü olan apelinin, BHE olgularında artış göstermediğini ve buna bağlı olarak kİMK'nin artmış olduğunu görmekteyiz. Çalışmamız BHE olgularında apelin düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Kardiyovasküler hastalık morbiditesinin öngörmede apelin düzeyinin kullanılabilir bir belirteç olduğunu değerlendirmek için daha geniş kapsamlı, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. BHE ve kontrol grubunda gestasyonel hafta, doğum şekli, doğum ağırlığı ve doğum ağırlığı SDS'si arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
2. BHE grubunda kontrol grubuna göre boy, boy SDS, ağırlık SDS, hedef boy ve hedef boy SDS anlamlı derecede daha düşük saptandı.
3. Bel çevresi/kalça oranı her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.
4. Gruplar arasında VKİ, VKİ SDS ve total vücut yağ yüzdeleri benzer bulunmuştur.
5. Açlık kan şekeri kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksek, açlık insülini BHE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. HOMA-IR ise hasta grubunda 9 (%26,5), kontrol grubunda 9 (%26,5) olguda yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
6. Bazal adiponektin düzeyi BHE grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Leptin, rezistin ve apelin düzeyleri arasında her iki grupta da benzer saptanmıştır.
7. Subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olan kİMK, BHE grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla ölçülmüştür ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur.
8. VYDK, SYDK ölçümleri BHE grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
9. Prepubertal ve pubertal BHE olguları karşılaştırıldığında adiponektin düzeyi her iki grupta benzer olup leptin, rezistin ve apelin düzeylerin pubertal grupta daha yüksek saptanmasına karşılık aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
10. kİMK; pubertal BHE olgularında, prepubertal olgulara göre anlamlı olarak daha fazla ölçülmüştür. VYDK ve SYDK ölçümlerinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır.
11. BHE ve kontrol grubunun prepubertal olguları karşılaştırıldığında; prepubertal BHE grubunda serum adipositokin düzeyleri, prepubertal kontrol grubuna

göre daha yüksek saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

- 12.** Prepubertal BHE olgularında kİMK, sağlıklı prepubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grubun prepubertal olgularında VYDK ve SYDK ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- 13.** BHE ve kontrol grubunun pubertal olguları karşılaştırıldığında ise serum adiposiookin düzeyleri benzer bulunmuştur.
- 14.** Pubertal BHE olgularında kİMK ve VYDK ölçümleri kontrol grubunun pubertal olgularına göre daha yüksek ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SYDK her iki grupta benzer ölçülmüştür.
- 15.** BHE olguları; BH pik yanıtına göre ağır BHE ve ılımlı BHE olarak gruplandırıldığında her iki grupta da antropometrik ölçümler benzer saptanmıştır.
- 16.** Ağır BHE olgularının daha geç yaşta tanı aldığı ve tanı anında IGF-I SDS'nin ılımlı BHE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha geri olduğu görülmüştür. IGFBP3 ve IGFBP3 SDS'ler her iki grupta da benzer saptanmıştır.
- 17.** Bazal adiponektin düzeyi ılımlı BHE grubunda daha yüksek, leptin düzeyi ağır BHE grubunda daha yüksek saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Rezistin ve apelin düzeyi ise her iki grupta benzer saptanmıştır.
- 18.** kİMK, VYDK ve SYDK ölçümleri ağır BHE grubunda, ılımlı gruba göre daha

19. fazla ölçülmüştür ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
20. Büyüme hormonu eksikliği olgularının cinsiyetlere göre adipositokin düzeyleri karşılaştırıldığında; ADP, leptin, apelin düzeyleri erkek olgularda daha yüksek saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Rezistin düzeyi her iki grupta benzer bulunmuştur.
21. KİMK, BHE olgularında erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. VYDK ve SYDK ise her iki cinsiyette benzer ölçülmüştür.
22. BHE olgularının puberte durumları ile serum adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.
23. BHE olgularında vücut ağırlığı, ağırlık SDS'si, VKİ ve VKİ SDS'si serum leptin düzeyiyle yüksek derece pozitif koreleydi. Boy ile leptin düzeyi düşük pozitif korelasyon göstermekteydi.
24. BHE olgularında ağırlık SDS'si ve VKİ SDS'si serum rezistin düzeyi ile de pozitif korelasyon göstermekteydi.
25. BHE olgularında bel/kalça oranı ile adipositokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
26. BHE olgularında bel/boy oranı serum leptin ve apelin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermekteydi.
27. Vücut total yağ yüzdesi, serum leptin ve rezistin düzeyi arasında da orta derecede pozitif korelasyon saptandı.
28. Serum adiponektin düzeyi ile yaş, puberte ve antropometrik ölçümler arasında hiçbir korelasyon saptanmadı.
29. AKŞ, açlık insülini ve HOMA-IR indeksi ile serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer adipositokin düzeyleri ile arasında korelasyon bulunmadı.
30. Serum adiponektin düzeyi ile total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve aterosjenik indeks ile arasında negatif korelasyon mevcut olup HDL/t. kolesterol oranı ile arasında pozitif korelasyon saptandı.
31. Leptin düzeyi ise trigliserid, VLDL ve aterosjenik indeks ile pozitif korelasyon göstermekteydi.
32. HDL düzeyi ile adipositokin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.
33. Tanı anındaki IGF1, IGF1 SDS, IGFBP3 ve IGFBP3 SDS ile bazal adipositokin düzeyleri ile arasında ilişki saptanmadı.

- 34.** Serum adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeylerinin birbiri arasında korelasyon bulunmadı.
- 35.** BHE grubunda, karotis intima media kalınlığı, visseral yağ doku kalınlığı ve subkutan yağ doku kalınlığı; yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi.
- 36.** Puberte varlığı kİMK ve VKDK ile pozitif korele ancak SYDK ile ilişkisiz saptandı.
- 37.** kİMK aynı zamanda ağırlık, boy, boy SDS, VKİ ile pozitif korelasyon göstermekteydi.
- 38.** VYDK antropometrik ölçümlerle ilişkisiz saptandı.
- 39.** SYDK ise, ağırlık, ağırlık SDS, boy, VKİ, VKİ SDS, bel/boy oranı ve total vücut yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon göstermekteydi.
- 40.** kİMK ile total kolesterol, Tg, LDL, HDL, VLDL, AI, HDL/t.kol arasında ilişki izlenmemiştir.
- 41.** Serum leptin düzeyi ile kİMK ve SYDK arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, VYDK ile arasında ilişki izlenmemiştir.
- 42.** Adiponektin, rezistin ve apelin düzeylerinin kİMK, VYDK ve SYDK ile aralarında hiçbir korelasyon saptanmadı.

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI ÇOCUKLARDA ADİPOZİTOKİN DÜZEYLERİ, KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI VE VİSSERAL YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Büyüme hormonu eksikliği önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir. Zamanında, boy kaybı derinleşmeden tanınıp tedaviye başlanırsa çocuklar genetik hedef boylarına ulaşabilmektedirler.

Büyüme hormonu eksikliğinde visseral adipoz dokunun artması, bozulmuş glikoz ve lipid metabolizması, artmış aterosjenik indeksle beraber kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak adipositokinlerin artışı ile sonuçlanmaktadır. Tedavisiz kalan BH eksikliği olgularında yağ kütlesi özellikle santral olarak artar ve yağsız vücut kitlesi azalır.

Çalışmamızda BH eksikliği bulunan çocuklarda; metabolik parametreler, adipositokin düzeyleri, visseral yağ dağılımı ve karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Son yıllarda farklı hasta gruplarında araştırılan ve kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanan bir adipositokin olan apelinin, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda düzeyinin incelenmesi, diğer adipositokinler ile korelasyonun, visseral yağ dağılımı ve karotis İMK ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji polikliniğimizde izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan yaş ortalaması $11,8 \pm 3,3$ olan 19 kız ve 15 erkek hasta ve yaş ortalaması $11 \pm 3,4$ yıl olan 19 kız ve 15 erkek sağlıklı kontrol grubu alındı. Olguların doğum zamanı ve doğum ağırlık bilgileri dosyalarından alındı. Antropometrik ölçümler (boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi) yapıldı ve segmental vücut analizi tartısıyla total vücut yağ yüzdeleri değerlendirildi. Olguların karotis intima media, visseral ve subkutan yağ doku kalınlıkları B-mode USG ile çift körlü olarak ölçüldü. Açlık kan şekeri, açlık insülini, lipid profili IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri için kan örnekler alındı. Bazal adipositokin düzeyleri (adiponektin, leptin, rezistin, apelin) için alınan plazma örnekleri sanrifüj edildi ve $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilerek toplu olarak çalışıldı. Verilerin SPSS paket programı ile istatistiksel analizleri yapıldı.

Çalışmamızda, gruplar arasında VKİ, VKİ SDS ve total vücut yağ yüzdeleri, bel çevresi/kalça oranı benzer bulunmuştur. Açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR indeksi ve lipid profili arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bazal adiponektin düzeyi BHE grubunda kontrol grubuna göre yüksek ancak leptin, rezistin ve apelin düzeyleri her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olan kİMK, BHE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. VYDK ve SYDK her iki grupta da benzer bulunmuştur.

BHE olgularında adiponektin düzeyinin antropometrik ölçümlerle ilişkisi gösterilememiştir. Leptin ve rezistin düzeyleri; ağırlık SDS'si ve VKİ SDS'si ile pozitif korelasyon, apelin düzeyi ise bel/boy oranıyla negatif korelasyon göstermektedir. Bel/kalça oranı ile adipositokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

AKŞ, insülin ve HOMA-IR indeksi ile serum leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış, diğer adipositokinler ile ilişkisi bulunmamıştır. Aterojenik indeks ile serum adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon, leptin düzeyi ile pozitif korelasyon izlenmiştir. Rezistin ve apelinin lipid profili ve AI ile ilişkisi gösterilememiştir.

Adiponektin, leptin, rezistin ve apelin düzeylerinin birbiri ile ilişkisi bulunmamıştır.

kİMK ile lipid profili ve AI, arasında ilişki izlenmemiştir.

Leptin düzeyi ile kİMK ve SYDK arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak adiponektin, rezistin ve apelin düzeylerinin kİMK, VYDK ve SYDK ile aralarında hiçbir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmayla aterosklerotik sürecin önlenmesinde rolü olan apelinin, BHE olgularında artış göstermediğini, adiponektin ve kİMK'nin artmış olduğunu görmekteyiz. BHE'de kardiyovasküler hastalık morbiditesinin öngörmede apelin düzeyinin kullanılabilir bir belirteç olduğunu değerlendirmek için daha geniş kapsamlı, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Büyüme Hormonu Eksikliği, Adipositokin, Karotis İntima Media Kalınlığı*

RELATIONSHIP BETWEEN ADIPOCYTOKINE LEVELS, CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AND VISCERAL FAT DISTRIBUTION IN CHILDREN WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

SUMMARY

Growth hormone deficiency is an important cause of endocrin oriented short stature. If it is recognised and therapy is started on time before height loss deepens, the children can achieve genetical target height.

In growth hormone deficiency increased visceral adipose tissue, impaired glucose and lipid metabolism, with increased atherogenic index increases the cardiovascular disease risk. Increase of adipose tissue mass results in increase of adipocytokines. Adipose tissue mass increases especially centrally, and lean body mass decreases in untreated GH deficiency patients

In our study we aimed to evaluate the relationship between metabolic parameters, adipocytokin levels, visceral fat distribution and carotis intima media thickness in children with GH deficiency. We planned to analyse the apelin, that is an adipocytokine, studied in recent years in different patient groups and proved decreasing cardiovascular risk, levels in children with GH deficiency, and evaluated the correlation with the other adipocytokines, visceral fat distribution, and carotid intima media thickness.

Our study included a patients group consisting of 15 male and 19 female cases (mean age $11,8 \pm 3,3$) enrolled to our pediatric endocrinology department and a control group consisting of 15 healthy males and 19 healthy females (mean age $11 \pm 3,4$). Cases' time of birth and weight at birth informations were taken from their files. Anthropometric measurements (height, weight, waist and hip circumference) were done and total body fat percentages were evaluated by segmental body analyse scale. Cases' carotis intima media, visceral and subcutaneous fat tissue thicknesses were measured double-blinded by B-mode USG. Blood samples were obtained for fasting glucose, insulin, lipid profile, IGF-1, IGFBP-3 levels. Obtained plasma samples for measuring the basal adipocytokines (adiponectine, leptine, resistine, apeline) were centrifuged and stored at -80°C and studied together at once. Statistical analyses were made by the SPSS package program.

In our study BMI, BMI SDS, total body fat percentage, waist/hip circumference ratio were similar in two groups. Fasting blood glucose and insulin levels, HOMA-IR index, and lipid profile have shown no significant differences.

Basal adiponectine levels were higher in GHD group than control group; but leptine, resistine and apelin levels were similar.

cIMT, an early indicator of atherosclerosis, is measured higher in GHD group than control group. VFT and SCFT were similar in both groups.

There were no correlations between adiponectin levels and anthropometric measurements in GHD patients. Leptin and resistin levels were positively correlated with weight SDS and BMI SDS, apelin levels were also negatively correlated with waist/height ratio. There were no correlations between adipocytokine levels and WHR.

Positive correlation has been shown between fasting glucose, insulin, HOMA-IR index and serum leptine levels, but with other adipocytokines no correlation has been shown. Atherogenic index (AI) was positively correlated with leptine levels, and negatively correlated with serum adiponectine levels. The association between resistin and apeline with lipid profile and AI couldn't be shown.

There were no correlations about adiponectine, leptine, resistine and apelin levels with each other.

There were no association between cIMT and lipid profile and AI.

Positive correlation between leptine levels and cIMT, SATT has been shown but no association has been found between resistine and apeline levels with cIMT, VFT, SCFT.

We see that apeline, that has a role in preventing atherosclerotic process, doesn't increase in GHD patients, but adiponectine and cIMT do. More comprehensive, prospective and long term studies are needed to evaluate if the apeline level is a usable indicator of predicting cardiovascular disease morbidity in GHD cases.

Keywords: *Growth Hormone Deficiency, Adipocytokines, Carotid Intima Media Thickness*

7. KAYNAKLAR

1. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. Arch Dis Child 1977; 52:197.
2. Günöz H. Büyüme bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji. Editörler Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003;1:43-62,66-135.
3. Lifshitz F. Growth and Growth disorders. Edby Liftshitz F. Pediatric Endocrinology (5th ed) New York: Informa Health Care Inc. 2007;1-40,65-90,113-145.
4. Cinaz P, Güran T, Bereket A. Boy kısalığı olan çocuğa yaklaşım. Güncel Çocuk Sağlığı Pediatrik Endokrinoloji Dergisi, 2008,3:2-9.
5. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.2000; 85(11): 3990-3993.
6. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F, Manca Bitti ML, Boscherini B. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):43-7.
7. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insuff iciency: do we still need a second GH stimulation test? Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(2): 161-7.
8. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S and Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab. 2008;34:2-11.

9. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone IGF Research* 2010;20:1-7.
10. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3650-5.
11. Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism*. 2001;50:537-47.
12. Bundak R NO. Büyüme-Gelişme, Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul, 2010;89-113.
13. Garn SM, Pesich SD, Relationship between various maternal body mass measurness and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:664-669.
14. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol*. 1998;25:917-938.
15. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CDG and Hindmarsh PC editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;95-114
16. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Pediatr Scand Suppl*. 1987;337:12-29.
17. Bundak R. Normal Büyüme. İçinde: Gündüz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editor. *Pediatric Endocrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:39-6.
18. Lifshitz F (ed), Worrissome growth. In: *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel Dekker; Inc 2003.1-25.
19. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease C and Prevention. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-15.

20. Brooke CDG and Hindmarsh PC. Growth assesment Purpose and interpretation. In: Brooke CDG and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford Blackwell Science Ltd. 2001;115-23.
21. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14.
22. Neyzi O, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F and Bas F. Growth referances for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Pediatr.2006;95:1635-41.
23. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeleral development of the band andwrist, second edition. Standford, CA: Standford University Pres. 1959.
24. Tanner JM, GoldsteinH, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child. 1970;45(244):755-62.
25. Bundak R, Bas F, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N. Et al. Sitting height and sitting height / height ratio referances for Turkish children. Eyr J Pediatr. 2014;173:861-9.
26. Parkin JM. The short child. In: Brook CGD, eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;96-117
27. Oostdijk W, De Muinck Keizer – Schrama SM and Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res. 2009;72:206-17.
28. Demirbilek H, Kandemir N. Boy kısalığına yaklaşım, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2:1-6.
29. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI: Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnois. Pediatrics 1978;62:529-34.
30. Neyzi O, Ertuğrul T (Editöler). Pedyatri 4. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul, 2012;137-148.

- 31.** E. Nazlı Gönç, Z. Alev Özön, Ayfer Alikasıfoğlu, Nurgün Kandemir. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015;58:80-85.
- 32.** Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:483-517
- 33.** Anderson LL and Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012; 237:126-42.
- 34.** Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med.* 2003;349: 2184-6.
- 35.** Brooks AJ and Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 515-25.
- 36.** Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36:109-29.
- 37.** Çolak R. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci* 2007, 3: 10-7.
- 38.** Guler HP, Zapf J, Schmid C and Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121:753-8.
- 39.** Gatti R, De Palo EF, Antonelli G and Spinella P. IGF-I/IGFBP system: metabolism outline and physical exercise. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:699-707.
- 40.** Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG; International ALS Collaborative Group. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res.* 2009; 72: 129-41.

- 41.** Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocr J.* 1993; 40: 185-90.
- 42.** Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, Messenger ribonucleic acid and genetic structures, serum tissue concentrations. *Endocr Rev.*1989;10:68.
- 43.** Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation.* 1985;29(3):195-8.
- 44.** Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V et al. Liverderived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal.
- 45.** Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Ouchi Y. Polymorphism of Insulin-like Growth Factor I Gene and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 1998;63:306–11.
- 46.** Richmond EJ and Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary.* 2008; 11:115-20.
- 47.** Perez Jurado LA and Argente J. Molecular basis of familial growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1994; 42: 189-97.
- 48.** Al-Kharobi H, El-Gendy R, Devine DA and Beattie J. The role of the insulinlike growth factor (IGF) axis in osteogenic and odontogenic differentiation. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71: 1469-76.
- 49.** Mullis PE. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: its impact on pharmacogenetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 25-41.

- 50.** Rona RJ and Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child.* 1977; 52: 197-208.
- 51.** Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM and Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009; 72: 206-17.
- 52.** Procter AM, Phillips JA, 3rd and Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet.* 1998; 103: 255-72
- 53.** Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1324-8.
- 54.** Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, et al. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1686-94.
- 55.** Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Endocr Dev.* 2013; 24: 138-49.
- 56.** Cole TJ, Hindmarsh PC and Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 1024-7.
- 57.** Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 ;81(9):3323-7.
- 58.** Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(3):185- 94.

- 59.** Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3990-3.
- 60.** Johansson JO, Oscarsson J, Bjarnason R and Bengtsson BA. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis. *Metabolism.* 1996; 45:362-9.
- 61.** Oscarsson J, Ottosson M, Johansson JO, Wiklund O, Marin P, Bjorntorp P, et al. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults. II. Effects on serum lipoproteins and lipoprotein and hepatic lipase activity. *Metabolism.* 1996; 45: 370-7.
- 62.** Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B and Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 352-7.
- 63.** Ross J, Czernichow P, Biller BM, Colao A, Reiter E, Kiess W, et al. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics.* 2010; 125: e906-18.
- 64.** Darendeliler F, Karagiannis G and Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5: 41-7.
- 65.** Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, et al. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 353-60.
- 66.** Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol.* 1991;260(5Pt1):736-42.

- 67.** Trepp R, Fluck M, Stettler C, Boesch C, Ith M, Kreis R, et al. Effect of GH on human skeletal muscle lipid metabolism in GH deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: E1127-34.
- 68.** Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB, Kelly JM, Thomason M, Umpleby AM et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(4):427-31.
- 69.** Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF- I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest.* 1996;97(5):1319-28. 65
- 70.** Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996;98(12):2706-13.
- 71.** Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2423-2428.
- 72.** Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50:537-47.
- 73.** Root AW, Kemp SF, Rundle AC, Dana K, Attie KM. Effect of longterm recombinant growth hormone therapy in children- the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:403-12.
- 74.** Mehta S, Farmer JA, Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(2):134-38.

- 75.** Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? Dicle Tıp Dergisi 2005;32(4): 211-217.
- 76.** Erol A. Adipobiology-based pharmacology. Biomed Rev 2006;17:73-87
- 77.** Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol 2006;5:1-5
- 78.** Savino F, Petrucci E, Nanni GE. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians. Acta paediatrica 2008;97:701-705
- 79.** Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 1996;221:286-9.
- 80.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79-83.
- 81.** Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes 2002;51:2734-41.
- 82.** Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:84-9.
- 83.** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2005-10.
- 84.** Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;282:E1334-41.

- 85.** Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
- 86.** Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
- 87.** Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
- 88.** Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
- 89.** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- 90.** Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-42.
- 91.** Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.
- 92.** Barnes MM, Curran-Everett D, Hamman RF, Maahst D, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, West N, Dabelea D. Determinants of adiponectin levels in young people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 365-369.

- 93.** N. Ouchi, Parker J. Adipositokines in inflammation and metabolic disease. *Immunology* 2011;11:85-97
- 94.** Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt 2):S1-14.
- 95.** Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.
- 96.** McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):717- 23.
- 97.** Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020-7.
- 98.** Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-42.
- 99.** Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1-8.
- 100.** Bradley RL, Cheatham B. Regulation of ob gene expression and leptin secretion by insulin and dexamethasone in rat adipocytes. *Diabetes* 1999;48:272-8.
- 101.** Norrelund H, Gravholt CH, Englaro P, et al. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol* 1998;138:644-52.

- 102.** Damjanovic SS, Petakov MS, Raicevic S, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:147-54.
- 103.** Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
- 104.** Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711-7.
- 105.** Fruhbeck G, Aguado M, Martinez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: Evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:590-4.
- 106.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- 107.** Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-7.
- 108.** Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637-41.
- 109.** Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
- 110.** Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6.

- 111.** Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
- 112.** Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
- 113.** Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992;90:2434-8.
- 114.** Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225-30.
- 115.** Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-4.
- 116.** Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002;147:173-80.
- 117.** Hartman HB, Hu X, Tyler KX, Dalal CK, Lazar MA. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin. *J Biol Chem* 2002;277:19754-61.
- 118.** Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit* 2006; 12 (6):112-119.
- 119.** Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *Journal of Endocrinology* 2006; 189(3): 701-710.

- 120.** Berry MF, Pirolli TJ, Burdick J, Morine KJ, Gardner TS, Woo Yj, (2004). Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl): 187-193.
- 121.** Heinoven MV, Purhonen AK, Miettinen P, Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
- 122.** Boucher J, Masri B, Daviaud D, Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
- 123.** Yavuz S, Cetinkaya S, Anarat A, Bayazit AK. Apelin and nutritional status in children on dialysis. *Ren Fail.* 2014 Sep;36(8):1233-8.
- 124.** Abdu TA, Neary R, Elhadd TA et al. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 209–216.
- 125.** Leonsson M, Hulthe J, Oscarsson J et al. Intima-media thickness in cardiovascularly asymptomatic hypopituitary adults with growth hormone deficiency: relation to body mass index, gender, and other cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 751–759.
- 126.** Topsakal S, Akin F, Turgut S, Yaylali GF, Herek D, Ayada C. Relationship of apelin, procalcitonin, and fetuin-A concentrations with carotid intima-media thickness in acromegaly. *Ann Clin Biochem.* 2015 Jul;52(Pt 4):456-61.
- 127.** Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL – cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem.* 2004; 50: 1113-5.
- 128.** Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıçioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6. doi: 10.4274/jcrpe.v2i3.100. Epub 2010 Aug 2.

- 129.** Cacciari E, Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Balsamo A, Salardi S, Cassio A, Pasini A, Gualandi S., Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology* 1999, 733 – 739.
- 130.** Albertsson-Wikland K, Krüström B, Jonsson B, Hochberg Z. Long-term response to GH therapy in short children with a delayed infancy-childhood transition (DICT). *Pediatr Res.* 2011 Jun; 69(6): 504-10.
- 131.** Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, De Schepper J, Du Caju M, Thiry-Counson G, Maes M. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jul;151(1):67-72.
- 132.** Lee PA, Sävendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, Snajderova M, Rakov V, Pedersen BT, Christesen HT. Comparison of response to 2-years growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012 Jul 12;2012(1):22.
- 133.** Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-I) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Feb;58(2):229-37.
- 134.** *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Dec;406:18-23; discussion 24. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: analysis of the database from KIGS, the Kabi Pharmacia International Growth Study. Ranke MB, Lindberg A.
- 135.** Tarım Ö, Sağlam H, Salı E. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *J Curr Pediatr* 2012; 10: 74-79.
- 136.** Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HM, Honda S & Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific

metabolic effects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 3890–3896.

137. Gherman CD, Mironiuc AI. Evaluation of serum adipokines in peripheral arterial occlusive disease. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:257808.

138. Meazza C, Elsedfy HH, Pagani S, Bozzola E, El Kholy M, Bozzola M. Metabolic parameters and adipokine profile in growth hormone deficient (GHD) children before and after 12-month GH treatment. *Horm Metab Res.* 2014 Mar;46(3):219-23.

139. Ortega L, Riestra P, Navarro P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides.* 2013 Nov;49:49-52.

140. López-Siguero J P, López-Canti LF, Espino R, Caro E, Fernández-García JM, Gutiérrez-Macías A, Rial JM, Lechuga JL, Macías F, Martínez-Aedo MJ, Rico S, Rodríguez I, Guillén J, Arroyo FJ, Bernal S, Espigares R, Núñez M, Escribano A, Barrionuevo JL, Gentil J, Barrios V, Fernández-Nistal A, Martos-Moreno GA, Martínez V, Argente J. Effect of recombinant growth hormone on leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and ghrelin levels in growth hormone-deficient children. *J Endocrinol Invest.* 2011 Apr;34(4):300-6.

141. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):324-9.

142. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-5.

143. Nozue H, Kamoda T, Matsui A. Serum resistin concentrations in growth hormone-deficient children during growth hormone replacement therapy. *Metabolism.* 2007 Nov;56(11):1514-7.

144. Bini V, Igli Baroncelli G, Papi F, Celi F, Saggese G, Falorni A. Relationships of serum leptin levels with biochemical markers of bone turnover

and with growth factors in normal weight and overweight children. *Horm Res.* 2004;61(4):170-5.

145. Moller, N., Jorgensen, J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews*, 2009;30, 152–177.

146. Gola, M. & Giustina, A. Growth hormone deficiency and cardiovascular risk: do we need additional markers? *Endocrine*, 2012;42, 240–242.

147. Bailey, D.P., Savory, L.A., Denton, S.J. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. *Journal of Pediatrics*, 2013;162, 746–752.

148. Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Meli R, Bruzzese D, Salerno M. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):856-62.

149. Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 2011; 11, 85–97.

150. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1349-54.

151. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A, Bingol N, Kilic S, Bingol S, Erikci S. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Jul;115(7):428-32.

152. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, Acikel C, Ozgurtas T, Sonmez A. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009 May;204(1):222-8.

153. Ba HJ, Chen HS, Su Z, Du ML, Chen QL, Li YH, Ma HM. Associations Between serum apelin-12 levels and obesity-related markers in Chinese children. *PLoS One*. 2014 Jan 27;9(1):e86577.

154. Karadag S, Ozturk S, Gursu M, Gurdal A, Basinoglu F, Yigit S, Aydin Z, Uzun S, Sumnu A, Oflaz H, Kazancioglu R. The relationship

between apelin and cardiac parameters in patients on peritoneal dialysis: is there a new cardiac marker? *BMC Nephrol.* 2014 Jan 16; 15-18.

155. Małyszko J, Małyszko JS, Koźminski P, Myśliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol.* 2006;26:121-126.

156. Tapan S, Tascilar E, Abaci A, Sonmez A, Kilic S, Erbil MK, Ozcan O. Decreased plasma apelin levels in pubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Oct;23(10):1039-46.

157. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, Ercin CN, Gocmen I, Dogru T. Elevated plasma levels of apelin in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 May;23(5):497-502.

158. Capaldo B, Patti L, Oliviero U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, Fazio S, Di Rella F, Biondi B, Lombardi G, Saccà L. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1378-81.

159. Binay C, Simsek E, Yıldırım A, Kosger P, Demiral M, Kılıç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res.* 2015 Dec;25(6):294-7.

160. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3978-82.

161. Knop C, Wolters B, Lass N, Wunsch R, Reinehr T. Carotid intima-media thickness in children treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9-10):985-91.

162. Yang Y, Lv SY, Lyu SK, Wu D, Chen Q. The protective effect of apelin on ischemia/reperfusion injury. *Peptides.* 2015 Jan;63:43-6.

163. Topaloglu O, Gokay F, Koparal SS, Akbaba G, Mete T, Arduc A, Tuna MM, Yalcin Y, Yavuz HC, Berker D, Guler S. Visceral fat measurement by ultrasound as a non-invasive method - can it be useful in evaluating subclinical atherosclerosis in male patients with hypopituitarism and growth hormone deficiency? *Endokrynol Pol.* 2014;65(3):195-202.