

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
BÜYÜME - GELİŞME VE PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM
DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ENDOKRİN HASTALIKLARINDA
SERUM SİSTATİN C DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin TEKEREK

(Tez Danışmanı : Doç. Dr. Firdevs BAŞ)

İSTANBUL – 2006

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
BÜYÜME - GELİŞME VE PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM
DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ENDOKRİN HASTALIKLARINDA
SERUM SİSTATİN C DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin TEKEREK

(Tez Danışmanı : Doç. Dr. Firdevs BAŞ)

İSTANBUL – 2006

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocamlarıma,
Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım halen görevlerine devam etmekte olan asistan ve mezun olan tüm uzman arkadaşlarıma, özveriyle çalışan servis hemşire ve çalışanlarına,

Çalışma kanlarının toplanması, saklanması ve çalışılması sırasında kendi imkanlarını zorlayarak özveri ile yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr Tülin Ayşe ÖZDEN'e, kimyager Nurşen TORUŞ'a ve kimya mühendisi Hüseyin YILMAZGÜÇ'e

Çalışmanın her aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Firdevs BAŞ'a , kitlerin temininin sağlanmasında gereken maddi yardımı sağlayan Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER hocama ve Endokrin derneğine,

Hayat mücadelesini birlikte göğüslediğimiz, zorluklarla dolu eğitim hayatında sürekli bana destek veren sevgili eşim Başak'a ve neşe kaynağımız minik oğlum Baha'ya ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Tekerek

Haziran 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Şekil listesi	III
Tablo listesi	IV
Kısaltmalar	V-VI
Özet	VII-X
Giriş ve Amaç	1
Genel bilgiler	
a) Sistatin C	3
b) Hipotiroidizm	24
c) Çocukluk çağı şişmanlığı	33
d)Konjenital adrenal hiperplazi	40
Gereç ve Yöntem	46
Bulgular	50
Tartışma	67
Sonuç	75
Kaynaklar	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Sistatin C'nin primer yapısının amino asit dizilimi

Şekil 2. 2A Sistatin C'nin sıvılarda monomer yapısı

Şekil 2. 2B Sistatin C'nin sıvılarda dimer yapısı

TABLO LİSTESİ

- Tablo 2.1** İnsan sistatin süper ailesi
- Tablo 2.2** Biyolojik sıvıların sistatin C konsantrasyonu
- Tablo 2.3** Çeşitli çalışmalarda belirlenen serum sistatin C referans değerleri
- Tablo 2.4** Tiroid yetersizliği nedenleri
- Tablo 2.5** Çocukluk çağı şişmanlık tipleri
- Tablo 2.6** Çocuklarda vücut kompozisyonu belirleme teknikleri
- Tablo 2.7** Çocuklukta şişmanlığın komplikasyonları
- Tablo 4.1** Gruplar ve alt grupların bazı özellikleri
- Tablo 4.2** Grupların fizik muayene bulguları
- Tablo 4.3** Grupların fizik muayene bulgularının, kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Tablo 4.4** Grupların laboratuvar bulguları
- Tablo 4.5** Hasta grupların ortalama laboratuvar değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Tablo 4.6** Grup 1 ve 2 bulgularının cinslere göre karşılaştırılması
- Tablo 4.7** Grup 3 ve 4 bulgularının cinslere göre karşılaştırılması
- Tablo 4.8** Grup 5 ve 6 bulgularının cinslere göre karşılaştırılması
- Tablo 4.9** Grup-1,3'ün tedavi öncesi ve sonrası kendi içerisinde karşılaştırılması
- Tablo 4.10** Grup 1 ve 3'ün tedavi öncesi ve sonrası, laboratuvar bulgularının cinslere göre karşılaştırılması
- Tablo 4.11** Grup-1'de serum sistatin C'nin, tedavi öncesi ve sonrası demografik ve laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması
- Tablo 4.12** Grup 2'de sistatin C'nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması
- Tablo 4.13** Grup 2'de sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması
- Tablo 4.14** Grup-3'de serum sistatin C'nin, tedavi öncesi ve sonrası demografik ve

laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.15 Grup 4’de sistatin C’nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.16 Grup 4’de sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.17 Grup 5’de sistatin C’nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.18 Grup 5’de sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.19 Grup 6’da sistatin C’nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

Tablo 4.20 Grup 6’da sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

KISALTMALAR (alfabetik sıraya göre)

α	Alfa
β	Beta
β_1 -TGF	β_1 transforme edici büyüme faktörü
γ	Gama
ACTH	Adrenal kortikotropin hormon
AS	Androstenodion
AVP	Arginin vazopressin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
DİT	Di-iyodotirozin
DNA	Deoksiribo-nükleik asit
ELİZA	Enzim immunoassay
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HSCAA	Hereditör sistatin C amiloid ajiyopati
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
kDa	Kilo Dalton
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MHC	Major histokompatibilite
MİT	Monoiyodotirozin

MSS	Merkezi sinir sistemi
PENİA	Particle-enhanced nephelometric immunoassay
PETIA	Particle-enhanced turbidimetric immunoassay
PRA	Plazma renin aktivitesi
RA	Boya uyan tartı
SDS	Standart deviasyon skoru
SPIA	Sol partükül homojen immunoassay
SRID	Singl radial immunodiffüzyon
sT ₄	Serbest tiroksin
T ₄	Tiroksin
T ₃	Tri-iyodotironin
TBG	Tiroksin bağlayan globülin
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimülan hormon
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktör'ü -1
TTF-2	Tiroid transkripsiyon faktör'ü -2
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
3β-HSD	3β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi
11β-OHE	11 β-Hidroksilaz enzim eksikliği
11-DOC	11-deoksi kortikosteron
17-OHP	17-Hidroksi progesteron
21-OHE	21-Hidroksilaz enzim eksikliği

BÖLÜM-I

ÖZET

Çocukluk Çağı Endokrin Hastalıklarında Serum Sistatin C Düzeyleri

Sistatin C, bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilen, katyonik düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Temel fonksiyonu patojenlerden salgılanan ekzojen ve lizozomlardan açığa çıkan endojen sistein proteazlardan organizmayı korumaktır. Klinikte yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) göstergesi olarak ve erken GFH hasarının saptanmasında kullanılmaktadır.

Yakın geçmişte, bazı hastalıkların etiyopatogenezi ile sistein proteazlar/sistein proteaz inhibitörleri (sistatin C vb.) dengesi arasında yakın ilişki kurulmaya başlanmıştır. Burdan yola çıkılarak çocukluk çağı bazı endokrin hastalıkların serum sistatin C düzeyi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmaya, ek hastalığı olmayan, ek tedavi almayan 1-18 yaş arasında, 34 belirgin primer hipotiroidi, 8 idyopatik TSH yüksekliği, 12 santral hipotiroidi, 11 şişman, 9 fizyolojik dozun biraz üzerinde hidrokortizon (10-12 mg/m²) tedavisi alan konjenital adrenal hiperplazi ve 21 sağlıklı çocuk alınmıştır. Şişman, geçici hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi ve sağlıklı çocuklarda, başvuru anında serum TSH, sT₄, serum sistatin C ve kreatinin düzeylerine bakılmıştır. Primer ve santral hipotiroidi olgularda ise biyokimyasal olarak hipotiroidik ve

ötiroidik iken serum sistatin C, kreatinine bakılmıştır. Serum sistatin C'nin ölçümü için PETIA yöntemi, kreatinin için enzimatik yöntem ve serum TSH, sT₄ için ise immunoassay yöntemi kullanılmıştır. Serum sistatin C'nin referans aralığı 0,55-1,15 mg/L, kreatinin <1 mg/dl, TSH'nın 0.27-4,20 mIU/L ve sT₄'ün ise 12-22 pmol/L olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları özetle şunlardır.

1. Bir yaş üstü çocuklarda serum sistatin C'nin, demografik özelliklerden bağımsız olduğu, şişman çocukların serum sistatin C düzeylerinin sağlıklı çocuklarla benzer olduğu görülmüştür.
2. Primer belirgin hipotiroidili çocuklarda hipotiroidik ve ötiroidik iken sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna rağmen tedavi öncesi ve sonrası ortalama sistatin C düzeylerinin sağlıklı çocuklarla benzer olduğu, bu değişimin referans aralığı içerisinde kaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası ortalama serum sistatin C düzeyinde %9.7 oranında artış saptanmıştır. Sistatin C düzeyinin, serum TSH düzeyi ile anlamlı bir korelasyonu saptanmazken, serum sT₄ düzeyi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Sonuç olarak belirgin hipotiroidide serum sistatin C düzeyleri düşmekte, biyokimyasal olarak ötiroidi sağlanması ile yükselmektedir. Değişimler referans aralığı içerisinde kaldığından sistatin C'nin tiroid hormonlarının periferik etkisini göstermede kullanımını kısıtlamaktadır.
3. Belirgin hipotiroidisi olan olguların, serum kreatinin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi ile serum kreatinin düzeylerinde %20 oranında düşme saptanmıştır. Sonuç olarak, belirgin hipotiroidi tanısı konmuş olgularda böbrek fonksiyonları değerlendirilirken, tiroid hormonlarının serum kreatinin üzerindeki etkileri iyi bilinmelidir.
4. Subklinik olgularda, serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin, sağlıklı çocuklarla benzer olduğu, sistatin C ve kreatinin TSH ile korelasyonu olmadığı görülmüştür. Çalışmada tek başına serum TSH'nın serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır.
5. Fizyolojik dozun biraz üzerinde uzun süreli oral hidrokortizon tedavisi alan konjenital adrenal hiperplazili olgularda, serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle böbrek fonksiyonları sınırda olan olgularda sistemik steroidin serum sistatin C ve kreatinin üzerindeki etkileri iyi bilinmelidir.

ABSTRACT

Endocrine Diseases Of Childhood On Serum Cystatin C Levels

Cystatin C, cysteine proteinase inhibitor, a cationic low-molecular-weight protein (M_r 13kD), has described as a promising endogenous marker of glomerular filtration rate in both adult and children. It was recently speculated that there was close relationship between etiopathogenesis of some diseases and cysteine proteinases/cysteine proteinases inhibitor balance. Meanwhile, effects of some endocrine diseases of childhood on serum cystatin C levels were investigated.

Thirty-four primary hypothyroid, 8 idiopathic elevated TSH, 12 central hypothyroid, 11 obese, 9 congenital adrenal hyperplasia under suprphysiologic hydrocortisone treatment and 21 healthy children were included in the study. The patients were between the ages of 1 and 18 years without additional disease and treatment. Initial serum TSH, free T_4 , serum cystatin C and

creatinine levels were studied in obese, transient hypothyroid and healthy children together with in children with congenital adrenal hyperplasia. On the other hand, serum cystatin C and creatinine levels were studied in patients with primary and central hypothyroidism when they were in hypothyroid or euthyroid state. Methods used for serum cystatin C, creatinine and thyroid markers were PETIA, enzymatic method and immunoassay respectively. Reference intervals for serum cystatin C, creatinine, TSH and free T₄ were determined as 0,55-1,15 mg/L, <1 mg/dl, 0.27-4,20 mIU/L and 12-22 pmol/L respectively. Followings are the summary of our study results:

1. Serum cystatin C levels of children > 1 year-old are independent from demographic factors. Serum cystatin C levels of obese children were found to be similar to those of normal healthy children.
2. Serum cystatin C levels of severe primary hypothyroid patients during hypothyroid state were found to be significantly different from those during euthyroid state. But, the mean serum cystatin C levels before and after the treatment were similar to those of healthy children. Serum cystatin C levels were increased of 9.7% after treatment. Serum cystatin C levels were found to be significantly correlated with serum sT₄ levels, but not with serum TSH levels. As a result, while serum cystatin C level decreases in severe hypothyroid state, it normalizes after establishment of euthyroid state. Changes in serum cystatin C levels in these 2 states do not exceed the reference interval. So these findings show that serum cystatin C levels have limited use in determining peripheral effects of thyroid hormones.
3. Serum creatinine levels of severe hypothyroid children are significantly higher than those of healthy children. Serum creatinine levels decrease of 20% after treatment. Finally, when renal functions are evaluating in patients with severe hypothyroidism, one should know the effects of thyroid hormones on serum creatinine levels.
4. Serum cystatin C and creatinine levels of asymptomatic hypothyroid patients were similar to those of healthy children and serum cystatin C and creatinine levels were not correlated with serum TSH levels. So serum TSH levels were considered to have no effect on serum cystatin C and creatinine levels.
5. Serum cystatin C and creatinine levels in patients with congenital adrenal hyperplasia taking long-term PO hydrocortisone in supraphysiologic doses were determined as higher than those

of healthy children. So, it should be remembered the effects of systemic steroid on serum cystatin C and creatinine levels especially in patients with limited renal functions.

BÖLÜM –II

2.1. GİRİŞ

Sistatin C, lizozomal proteazlar dahil bütün sistein proteazların inhibitörüdür. Patojenlerden salgılanan ekzojen ve lizozomlardan açığa çıkan endojen proteolitik enzimlerden organizmayı koruma görevini üstlenmiştir. Nükleus içeren tüm hücrelerden sabit bir düzeyde üretilmektedir. Tüm vücut sıvılarında özellikle beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır^(1,2). Sistatin C, sabit bir hızla üretilip atıldığından serum düzeylerinin değişmediği; yaş, cins, boy, vücut kitle indeksi gibi demografik özelliklerden etkilenmediği kabul edilmektedir⁽²⁾. Klinikte öncelikle, yüksek sensivite ve spesifitesi nedeniyle kreatinin klirensinin yetersiz kaldığı durumlarda endojen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) göstergesi olarak ve serum kreatinin düzeylerinde artış olmaksızın erken GFH hasarının gösterilmesinde kullanılmaktadır⁽²⁾.

Proteolitik enzimler ise vücutta besin sindirimi, kompleman aktivasyonu, kan pıhtılaşması, hücre içi sindirimi, kemik rezopsiyonu, tümör hücrelerinin invazyonu ve metastazı gibi bir çok metabolik olayda görev yapmaktadır. Proteolitik enzimlerin etkinliklerinin sürekli olarak kontrol altında tutulması çok önemlidir. Proteolitik süreç kontrol altına alınamadığında kronik enflamasyon, kronik akciğer hasarı, tümör büyümesi, muhtemel erken arteroskleroz gibi vücutta geriye dönüşümü mümkün olmayan hasara neden olduğu bilinmektedir^(1,2,3). Yakın geçmişte birçok hastalığın etiopatogenezi ile sistein proteazlar / sistatin C düzeyleri arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Alzheimer demansı, progresif demans ile seyreden löko-ensefalopati, nöro-dejeneratif beyin hastalıkları, aort anevrizması, retinanın dejeneratif hastalığı gibi pek çok patolojik süreç sistatin C ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sistatin C'nin sistemik veya bölgesel olarak, otoimmünitede, malignitede (malign melanom, meme kanseri, gastrointestinal malignite, lenfosarkom vs.), lenfoproliferatif hastalıkta, steroid kullanımında, kemik yapım ve yıkım arasındaki dengesizlikte, kan-beyin bariyeri hasarı ve menenjit gelişiminde, tiroid fonksiyon bozukluğunda düzeylerinin değiştiği bildirilmektedir⁽²⁾. Beyin omurilik sıvısında sistatin C düzeyinin ölçülmesi, tekrarlayan beyin kanaması ve ölümlü sonuçlanan herediter amiloid anjiyopatisinin (HSCAA) tanısında önemli yeri olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir^(1,21).

Tüm bu gelişmeler dikkate alındığında; serum sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarının yanında, klinikte bazı hastalıkların tanısının, izleminin ve prognozunun önemli bir göstergesi olup olamayacağı hakkında halen tartışmalar devam etmektedir⁽²⁾. Burdan yola çıkılarak çalışmamızda, çocukluk çağı bazı endokrin hastalıkların (hipotiroidi, şişmanlık ve konjenital

adrenal hiperplazi) serum sistatin-C düzeyi üzerine etkileri araştırılmış ve sistatin C'nin bu hastalıkların tanısının, klinik izleminin ve prognozunun belirlenmesinde kullanılabilirliği sorgulanmıştır.

2.2. GENEL BİLGİLER

2.2.1. SİSTATİNLER

2.2.1.1 TANIM

Sistatin süper ailesi, tüm vücut kompartman sıvılarında bulunan papain süper ailesi sistein proteaz enzimlerinin, güçlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür. Sistatinler papain, katepsin B, H, ve L gibi sistein proteaz enzimleri içeren tüm bitkilerde, bakterilerde, virüslerde, protozoalarda ve memelilerde yaygın olarak bulunmaktadır^(1,2).

Sistein proteazlar ise bir çok fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rolleri olan proteolitik enzimlerdir. Başlıca:

- Bakterilerin [Gram (+) bakteriler] in vivo çoğalması ve doku invazyonunda
- Virüs replikasyonu ve yeni virion parçacıkların oluşumunda
- Memelilerin normal hücre metabolizmasında
- Hücre içi protein döngüsünde
- Kemiğin rezorpsiyon ve yeniden yapılanmasında
- Nötrofil kemotaksisinde
- MHC sisteminin antijen sunumunda
- Besin sindiriminde
- Lizozom içi sindirim olayında
- Kollajenlerin yıkımında
- Prehormon aktifleşmesinde (Ör. İyodotiroglobülin'den tiroksin brakılması vs)
- Kompleman sisteminin aktivasyonunda
- Kan pıhtılaşmasında
- Malign hücrelerin invazyonu ve metastazında görev almaktadır.

Makrofajlardan epitele kadar tüm dokularda bu proteolitik süreç sürekli olarak dengede (Sistein proteaz / sistein proteaz inhibitörü) tutulmalıdır⁽²⁾. Denge, proteolitik yöne kaydığında organizmada, kronik inflamasyon, kronik akciğer hasarı, tümör büyümesi ve erken ateroskleroz gibi geriye dönüşümü mümkün olmayan hasarlar oluşabildiği bildirilmektedir^(1,2,3). Organizmada bu denge, sistein proteaz enzim düzenlemesinin son basamağında görev alan sistatin süper ailesi tarafından sağlanmaktadır⁽¹⁾.

Memelilerde sistatin süper ailesi, vücut kompartman sıvıları dağılımına göre 3 ayrı ailede (Tablo 2.1) incelenmektedir^(1,3,4). Birinci aile, sitozolik sistein proteaz inhibitörleridir. Stafinler olarak adlandırılmakta ve sistatin (Stafin) A ve B'yi içermektedir. Moleküler

ağırlıkları 11-14 kilo Dalton (kDa) arasındadır ve disülfid bağı içermeyen 100 amino asit kalıntılı polipeptit zincirinden oluşmaktadır⁽⁵⁾. İkinci aile ekstrasellüler ve/veya transselüller yerleşimli sistein proteaz inhibitörleri olup moleküler ağırlıkları 13-14 kDa arasındadır. Karakteristik olarak iki disülfid bağı içeren 120 amino asit kalıntılı polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Sistatin C, D, E, F, S, SN ve SA'yı içermektedir⁽⁵⁾. Üçüncü aile ise kininojenler olarak bilinmekte ve sistatin süper ailesinin en kompleks protein yapılı grubunu oluşturmaktadır. Polipeptit zincirindeki sistein kalıntıları arasındaki iki disülfid bağı ikinci ailenin disülfid bağları ile homolog pozisyonundadır. İntravasküler kompartmanda görev almakta alan düşük moleküler ağırlıklı kininojenleri, yüksek moleküler ağırlıklı kininojenleri ve fetüin proteinini içermektedir. Fetüin proteini, alfa-2 glikoprotein (α_2 -glikoprotein) olarak bilinmektedir. Vücutta karakteristik olarak β_1 -transforme edici büyüme faktörü (β_1 - TGF) antagonisti olarak görev yapmaktadır⁽⁶⁾.

Çeşitli biyolojik sıvılarda bir veya birden fazla tipte sistatin bulunduğu bilinmektedir⁽⁷⁾. Sistatinlerin en fazla araştırılan üyesi, GFH'nın dolaylı göstergesi olarak kullanılan sistatin C'dir. İnsan sistatin C ilk kez Grubb ve Löfberk tarafından idrarda izole edilmiş sonrasında Abrahamson ve arkadaşları tarafından tüm dokularda ve biyolojik sıvılarda yaygın olarak bulunduğu ortaya çıkarılmıştır⁽⁵⁾. Sistatin S, SN, SA sekreter bez sistatinleri olarak bilinmektedir ve ilk kez 1986 yılında Isemura ve arkadaşları tarafından tükürük salgısından (özellikle submandibular bezde) izole edilmişlerdir. Tüm üyeleri sistatin C kadar yaygın olmasada vücut sıvılarında (idrarda, göz yaşı, seminal sıvı ve plazma) bulunmaktadır. Sistatin D ise parotis bezinden izole edilmiş, Barrett ve arkadaşları tarafından gen yapısı tanımlanmıştır. Sistatin süper ailesinin diğer üyelerinin aksine sistatin D'nin, seröz sıvılarda prostat, epididimde, gonadlarda ve tüm gastrointestinal sistemde ekspresyonu sınırlıdır⁽⁵⁾.

Sistatin süper ailesi, yedinci kromozomun üzerinde bulunan multigen ailesi tarafından kodlanmaktadır. Bu gen ailesinde en az 7 gen veya psödogen bulunmaktadır ve sadece 4 tanesinin tam olarak nükleotid dizisi bilinmektedir. Bunlardan sistatin C geni CST₃, sistatin SN geni CST₁, sistatin SA geni CST₂, sistatin D geni CST₄ ve bir psödogen CSTP₁ olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde sistatin ailesinin tam nükleotid dizisi insan genom kütüphanesinde bulunmaktadır⁽⁵⁾.

Tablo 2.1 İnsan sistatin süper ailesi

	Aile 1 (Stafinler)	Aile 2	Aile 3 (Kininojenler)
Tip	-Statin A (Stafin A) -Statin B (Stafin B)	-Sistatin C -Sistatin D -Sistatin E -Sistatin F -Sistatin S -Sistatin SN (SistatinSU) -Sistatin SA	-Düşük molekül ağırlıklı kininojen -Yüksek molekül ağırlıklı kininojen -Fetuin (α 2 glikoprotein)
Dağılım	İntrasellüler	Ekstrasellüler Transsellüler	İntravasküler

Pek çok bilim dalında sistatinler hakkında çalışmalar devam etmektedir. Sistatin C'nin yapısı, fizyolojisi ve farmakolojisi iyi bilinmektedir. Ayrıca fizyolojik sıvılarda kantitatif ölçümleri kolaylıkla yapılabilmektedir. Sistatinlerin yeni özelliklerinin keşifi, özellikle nefroloji, nöroloji ve hematoloji-onkoloji hastalarında yeni tanı ve tedavi yaklaşımları imkanı sağlayacağı düşünülmektedir⁽⁸⁾.

2.2.2 SİSTATİN C

2.2.2.1 TANIM

İnsan sistatin C, sistatin süper ailesi içerisinde gama (γ) - ‘cerebrospinal fluid’ (CSF) , post- γ protein, ‘ γ -trace’ ve post-gama globülin olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı (13 kDa) katyonik basit bir proteindir^(7,9,10,11). Nükleus içeren tüm hücrelerden sabit oranda eksprese edilmektedir. Sentezinden sorumlu gen 20. kromozom üzerindedir. Bütün ekstrasellüler sıvılarda, katepsin B, H, K, L ve S gibi papain süper ailesi sistein proteazların, dönüşümlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür^(2,7). Kısaca patojenlerden salgılanan ekzojen veya lizozomlardan açığa çıkan endojen proteazlardan organizmayı koruma görevini üstlenmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS), sinoviyal ve seminal sıvı başta olmak üzere, tüm vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Ayrıca, glial, adrenal medülla, tiroid bezi, ön hipofiz bezi hücreleri ve pankreas A hücresi sitoplazmasında da bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Sistemik dolaşımında sistatin C, sabit hızla üretilmekte ve elimine edilmektedir. Serum düzeyleri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve inflamasyondan etkilenmediği kabul edilmektedir⁽²⁾.

Yakın geçmişe kadar sistatin C, sadece kreatinin klirensinin yetersiz kaldığı (yeni doğan bebekler, kronik karaciğer hastalığı ve transplantasyon sonrası gibi kas kitlesinin azaldığı hastalar vb.) hastalarda endojen glomerüler filtrasyon hızının (GFH) indirekt ölçümü için kullanılmaktaydı. 1986 yılında tekrarlayan intra-kranial kanama ve inme geçiren İzlandalı gençlerin, beyinin orta ve büyük boy arter duvarına biriken amiloid proteinin aslında sistatin C dimerleri olduğu anlaşılmıştır [Hereditör Sistatin C Amiloid Anjiyopatisi (HSCAA)]. Sistatin C, bu tarihten itibaren tıpta merak konusu olmuş ve hakkında pek çok çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde sistatin C’nin genom yapısı , biyokimyasal yapısı, fizyolojisi ve fonksiyonu iyi bilinmektedir. Ekstrasellüler konsantrasyonları ile pek çok hastalık arasında ilişki kurulmuştur. Bunlarla birlikte klinikte öneminin (GFH ölçümü ve HSCAA hariç) tam olarak anlaşılabilmesi için, yeni çalışmalara ihtiyacı olduğu düşünülmektedir⁽⁸⁾.

2.2.2.2 TARİHÇESİ

Ulaşılabilmiş literatürlere bakıldığında, sistatin C hakkında en eski kayıtlara 1960’lı yıllarda rastlanmaktadır. 1961’de Clausen BOS’ta bazik bir protein tanımlayarak post-gama

'cerebrospinal fluid' diye isimlendirmiştir⁽⁹⁾. Yine aynı yıl tübüler proteinürisi olan bir hastanın idrarında, post-gama diye bir protein tanımlanmıştır⁽¹⁰⁾. Bir yıl sonra idrarda, ekstrasellüler ve transsellüler sıvılarda yaygın olarak bulunan bir protein bulunmuş ve 'γ-trace' diye isimlendirilmiştir⁽⁹⁾. 1968 yılında ise Fossum ve Whitaker, ficin ve papain enzimlerini inhibe eden bir protein molekülü yayınlamıştır⁽¹⁾. 1968 yılında ise katepsin B enzimini inhibe eden protein bulunmuş, fakat yayınlanmamıştır⁽¹⁾. Bu yıllarda bulunan bu proteinlerin hep aynı molekül olduğu düşünülmüştür. 1981 yılında ise Barrett, yumurta akında katepsin B'yi inhibe eden proteini tekrar keşif edip sistatin ismini vermiştir. Daha sonra bu yeni proteinin amino asit dizilişi bulunmuş⁽¹²⁾, Grubb ve Löfberk tarafından 1982 yılında idrardan izole edilmiştir⁽⁵⁾. Sistatinler, 1983 yılında saflaştırılarak iyon kromatografisi ile fosforile olan ve olmayan diye ikiye ayrılmıştır. Daha sonra fiziksel kristallografik çalışmalar ile 5 adet anti-paralel β yaprakçığının 5 dönümlü merkezi α-heliksi ile sarmal konfigürasyonu elde edilmiştir^(1,13). 1984 yılında ise insan serumunda sistein proteazı inhibe eden protein izole edilmiş ve daha önce bulunan 'γ-trace' proteini ile benzer olduğu anlaşılmıştır. Yumurta akı ve memeli hayvanlardan izole edilen sistatin A ve B'ye benzerliği nedeni ile sistatin C ismi verilmiştir⁽¹¹⁾.

1985 yılında Simonsen ve arkadaşları tarafından düşük molekül ağırlığı, sabit üretim hızı ve sadece böbreklerden atılması nedeni ile böbrek fonksiyon göstergesi olarak kullanımı önerilmiştir⁽¹⁴⁾. 1986 yılında Ghiso ve arkadaşları tarafından HSCAA patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla beraber 1987 yılında Abrahamson ve arkadaşları tarafından tüm doku ve biyolojik sıvılarda sistatin C'nin yaygın olarak bulunduğu yayınlanmıştır⁽⁵⁾. Bu yıllardan itibaren sistatin C, sürekli merak konusu olmuş ve pek çok çalışmaya konu olmuştur. Halen bir çok hastalık ile ilişkisinin anlaşılması için araştırmalar devam etmektedir.

2.2.2.3 YAPISI

Sistatin C, katyonik izoelektrik noktası (pI) 9,3 olan ve glikozillenmemiş 120 amino asit kalıntılı tek polipeptit zincirinden oluşan 13359 kDa molekül ağırlığında basit bir proteindir^(15,16,17). Polipeptit zincirindeki toplam 4 sistein (73-83 ve 97-117 pozisyonlarındaki)

kalıntısı karakteristik iki adet disülfid köprülerini (Şekil 2.1) kurarak sistatinin bilinen 3D yapısını oluşturmaktadır^(7,18). Bu konfigürasyon ile sistatin C'nin enzimler ile etkileştiği üç enzim bağlama bölgesi protein boyunca kapatılmaktadır^(1,18).

Şekil 2.1 Sistatin C'nin primer yapısının aminoasit dizilimi

S¹S²P³GKPPRLV¹⁰GGPMDASVEE²⁰EGVRRALDFAVGEYNKASND⁴⁰

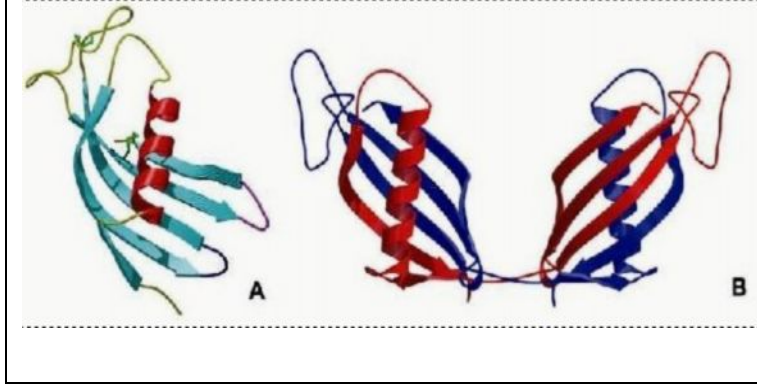
MYHSRALQVVRARKQIVAGVNYFLDVELGRITTC*TKTQPNLDN⁸²

C*PFHDQPHLKRKAFCC*SFQ¹⁰⁰IYAVPWQGTMTLSKSTC*QDA¹²⁰

(*Disülfüt bağı oluşturan 73-83 ve 97-117 pozisyonlarındaki sistein amino asit kalıntıları⁽⁷⁾).

Sistatin C doğal olarak monomer yapısındadır (Şekil 2.2A). Her bir monomer, 5 adet anti-paralel β -yaprakçığının merkezi 5 dönümlü uzun α -heliks çevresinde sarmal yapı oluşturması ile ortaya çıkmaktadır. Sistatin C, fizyolojik sıvılarda monomer yapısını korurken patolojik süreçlerde agregasyonu kolay dimer yapısına dönüşmektedir (Şekil 2.2B). Bu olaya en iyi örnek İzlanda populasyonunda endemik olarak görülen Hereditör Sistatin C Amiloid Anjiyopatisi verilebilir. Otozomal dominant geçişli bu hastalıkta nokta mutasyon sonucunda 68. amino asit olan lösin glutamin ile yer değiştirmektedir. Oluşan mutant sistatin C'ler konfigürasyonunu kaybetmekte, dimerizasyona uğrayarak kümeleşip beynin orta ve büyük boy arter duvarında amiloidoza sebep olmaktadır. Klinikte genç popülasyonda tekrarlayan tromboemboli ve beyin kanamaları sonrasında ölüm gürülmektedir⁽¹⁸⁾.

Şekil 2.2 İnsan Sistatin C'nin; A: Monomer yapısı, B: Dimer yapısı



2.2.2.4 GENETİĞİ

Sistatin süper ailesinin gen yapısı komplementer DNA'larının elde edilmesinin ardından açığa çıkmaya başlamıştır. Sistatin C, yirminci kromozomun kısa kolundaki 777 nükleotid baz çiftli üç ekzonlu zorunlu yaşam geni (Housekeeping) tarafından kodlanmaktadır. 146 amino asitli polipeptid dizisi bilgisini taşıyan bu gen, CST3 olarak adlandırılmakta⁽⁴⁾ ve sistatin C'ye sabit bir üretim hızı özelliği kazandırmaktadır.⁽¹⁹⁾ İlk 26 amino asitlik baz dizilimi hidrofobik lider dizisidir ve sekretuvar sinyal peptit kodunu içermektedir. Translasyonu ile preprotein sinyal peptiti oluşmakta ve sistatin C'nin hücre dışına sekresyonuna olanak sağlamaktadır. Bu lider peptidin bulunması, sistatin proteinlerine ekstrasellüler fonksiyon özelliği kazandırmaktadır. İkinci ve üçüncü aile sistatinlerini kodlayan genlerde sekretuvar sinyal peptit kodunu (lider peptit) bulunurken birinci aileyi (Stafinler) kodlayan genlerde bulunmamaktadır^(4,20).

Tromboemboli ve tekrarlayan beyin kanamaları ile seyredip ölüme sonuçlanan HSCAA'nın etiyolojisinden sistatin-C genindeki nokta mutasyonu sorumludur. İSC'nin 68. kodonundaki bir purin nükleotidin transdüksiyona uğraması sonucunda adenin ile timidin yer değiştirmekte, sonuçta translasyon ile lösin amino asiti yerine glutamin sentezlenmektedir (CTG→CAG). Oluşan polipeptid zinciri post-translasyonel modifikasyona uğrayarak ilk 10 amino asitin -NH₂ terminal ucunun kaybına ve mutant sistatin C'lerin konfigürasyonunu kaybedip kümeleşerek çökmesine neden olmaktadır⁽²⁰⁾.

Bugüne kadar araştırılan tüm dokularda değişik derecede sistatin C geni ekspresyonuna rastlanmıştır. Bu ekspresyonlar, birçok fakör tarafından değişik derecede inhibe ve aktive

edilmektedir. Örneğin sigara, γ -interferon ve bakteri lipopolisakariti tarafından inhibe edilirken, β_1 -TGF ve sistemik kortikosteroidler tarafından aktive edilmektedir⁽²¹⁾.

2.2.2.5 BİYOLOJİK SIVILARDA DAĞILIM VE METABOLİZMASI

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit hızla ve değişik derecelerde eksprese edilmekte ve incelenen tüm biyolojik sıvılarda bulunmaktadır⁽²²⁾. En yüksek düzeyleri seminal sıvıda, sinoviyal sıvıda, BOS'ta ve sütte saptanmıştır (Tablo 2.2). Aynı zamanda bu sıvılarda en yüksek düzeydeki sistatin proteindir^(19,22). Normal BOS proteinlerinin % 2–4'ünü oluşturur ve normal serum düzeylerinden 5.5 kat daha yüksektir^(2,7,23). Bunun nedeni merkezi sinir sisteminde özelleşmiş koroid pleksus gibi bazı hücrelerde yüksek oranda eksprese olabilmesidir. Sistatin C'nin serum düzeyleri sabittir. Sağlıklılarda, bireyler ve bireyler arasında tekrarlayan ölçümlerde yaklaşık aynı sonuçların elde edilmesi sabit üretiminin ve atılımının olduğunu göstermektedir⁽⁷⁾.

Tablo 2. 2. Biyolojik sıvılarda sistatin C konsantrasyonu

Biyolojik sıvılar	Ortalama \pm SD ($\mu\text{g/ml}$)
BOS	5.8 \pm 2.20
Plazma	1.1 \pm 0.42
Tükrük	1.8 \pm 0.880
İdrar	0.095 \pm 0.057

(Löfberg ve Grubb⁽⁷⁾)

Sistatin C'nin bilinen tek atılım yolu böbreklerdir. Düşük molekül ağırlığı ve fizyolojik sıvılardaki katyonik yükü nedeni ile glomerüllerden serbestçe süzülür, tamamına yakını proksimal tübülüs hücrelerinden geri emilip dolaşıma ve tübülüslere geri verilmeden katalize edilir. Normalde idrar konsantrasyonu çok düşüktür (0.03-0.3 mg/L). Böbrek hastalıklarında serum düzeyleri artmaktadır. Sistatin C'nin serum düzeylerinin böbrek hastalıklarında diğer düşük molekül ağırlıklı proteinler ile birlikte artması, renal tübüler hücrelerinde katabolize olduğunu göstermektedir. Glomerülonefritte on kat, böbrek tübüler hastalıklarında ise daha fazla artmaktadır^(24,25).

2.2.2.6 FONKSİYONU

Sistatin C bütün ekstrasellüler sıvılarda, papain süper ailesinin endojen ve ekzojen kaynaklı sistein proteazların (katepsin ailesinin) güçlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür. Kısaca, lizozomlardan açığa çıkan endojen ve patojenlerden salgılanan ekzojen proteazlardan organizmayı koruma görevini üstlenmiştir. Proteaz inhibisyonu, sistatin C monomerinin içerdiği iki disülfid ilmiğinin ('Loop') ve üç enzim bağlama bölgesinin, proteazın aktif alanını maskeleyesi ile olmaktadır^(1,18). Sistatinler, organizmadaki sistein proteazların görev aldığı (Bak.2.1.1) tüm reaksiyonlarda, proteaz düzenlenmesinin son basamağını düzenlemektedir.

2.2.2.7 STABİLİTESİ

Sistatin C, oda ısısında kısa sürede amino asit fraksiyonunu kaybetmekte ve yıkılmaktadır. Dolayısı ile elektroforezdeki göçü ve fizyolojik sıvılardaki düzeyleri etkilenmektedir⁽²⁶⁾. Sonuçların doğru yorumlanabilmesi için sıvıların doğru şekilde muhafaza edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda sistatin C'nin serumda ,oda sıcaklığında en az 2 gün, +4 °C'de en fazla 7 gün, -20 °C'de en az 7 gün, -80°C'de ise en az 6 ay degrade olmadan saklanabilmektedir^(26,27). Mussap ve arkadaşları ise sistatin C'nin serumda, oda sıcaklığında 48 saat, +4 C°'de bir hafta, -20°C'de en az 6 ay değişmeden kalabildiğini ve 57 günün üzerindeki periyotlarla 10 kez dondurup çözme işleminden sonra serum konsantrasyonunda % 15'lik düşüş olduğunu yayınlamışlardır⁽²⁶⁾. Kan örneklerinde sistatin C'nin uzun süre dayanabilmesinin nedeni olasılıkla serumda bulunan alfa-2 makroglobülin, alfa-1 antitripsin, kininojen gibi doğal proteaz inhibitörlerine ve transferrin gibi yüksek konsantrasyondaki doğal koruyucu maddelere bağlı olduğu bildirilmiştir^(28,29,30).

Serum düzeylerinin aksine idrar ve BOS örneklerinde sistatin C, yerel olarak böbrek veya merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinden yada eksternal kontaminasyon sonucunda organizmalardan açığa çıkan proteolitik enzimler ile kısa sürede yıkılmaktadır. BOS örneklerine proteaz inhibitörü yada koruyucu maddelerin eklenmesi dayanıklılığı artırabilmektedir⁽³¹⁾. Halbuki idrar örneklerinde bu mümkün olmamaktadır⁽⁷⁾. İdrar sistatin C düzeyi en çok renal tübüler hastalıklarda arttığı bildirilmektedir. Buna rağmen idrarda stabil olmaması nedeni ile bu hastalıklarının tanısında ve izleminde kullanılmamaktadır. Sistatin C'nin yıkımı böbrekten itibaren başlamaktadır. İdrar toplanması sırasında koruyucu maddeler

veya proteaz inhibitörleri kullanılması sistatin C'nin yıkımını engellemektedir. Dolayısı ile idrar sistatin C'nin hastalıklarda tanısal değerinin olmadığı kabul görmektedir⁽⁷⁾.

Yakın geçmişe kadar serum sistatin düzeylerinin endojen ve eksojen patolojilerden bağımsız olduğu (GFH bozukluğu dışında) bilinmekteydi. Sistatin C hakkındaki çalışmalar arttıkça, pek çok hastalığın sistatin proteazların ve ekstraselüler sistatin C düzeylerini etkilediği, endojen GFH göstergesi olarak kullanımında dahi bu faktörlerin göz önüne alınması gerektiği ortaya çıkmıştır. Biyolojik değişkenliği hakkında yeterli çalışmalar olmamakla beraber Keevil ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sistatin C'nin bireysel varyasyonu saptanmıştır⁽²³⁾. Buna karşın Nina Cimerman ve arkadaşlarının sağlıklı erişkin gönüllüler üzerinde yaptığı 24 saatlik biyolojik varyasyon çalışmasında, bireyler arasında ve bireylerin gün içerisindeki (her hangi bir saatte) sistatin C düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır⁽³²⁾.

2.2.2.8 ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Sistatin C düzeyinin ölçülmesi için günümüze kadar 4 metod tanımlanmıştır⁽²⁶⁾. Tümünün ölçüm yönteminin kökeni immunoassay'e dayanmaktadır. Sistatin C için ilk kullanılan yöntem immunelektroforezdir. 1978 yılında Löfberg ve Grubb tarafından enzime dayalı olan 'Singl radial immunodiffusion'(SRID) yöntemi geliştirilmiştir⁽³³⁾. Bu yöntemde tavşan antiserumu ve saflaştırılmış primer protein kullanılmıştır. Bu yöntem tüm vücut sıvıları için kullanılabilir özelliktedir. Fakat zaman kaybettirmesi ve düşük sistatin düzeyleri ölçümünde yetersiz kalması nedeni ile klinikte yer bulamamıştır. Sistatin C'nin kantitatif ölçümü için 'radioimmunoassay', 'fluoroimmunoassay' ve 'enzim immunoassay' (ELIZA) yöntemleri geliştirilmiştir^(29,34,35). Bu yöntemlerde güvenilir sonuçlar elde edilmesine karşın (özellikle düşük konsantrasyonlu sıvılarda ELIZA'nın sensitivitesi yüksektir) klinik kullanımının zaman alıcı olduğu görülmüştür.

1994'den sonra tam otomatize olarak çalışan 3 yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan sadece ikisi hem güvenilirliği hem de hızlı sonuç vermesi nedeni ile günümüze kadar ulaşabilmiştir⁽²⁸⁾. Birincisi Kyhse-Anderson ve arkadaşları, Newman ve arkadaşları tarafından tanımlanan 'Particle-enhanced turbidimetric immunoassay'dir^(26,28,36) (PETIA, Dako kiti). Kalibratör olarak liyofilize rekombinant insan sistatin C'si kullanılmıştır. Bu yöntemde sadece bilirubin ile interferans saptanmıştır⁽²⁸⁾. PETIA'da kullanılan kitin çeşitli otoanalizörlerle uyum

göstermesi avantajı iken, düşük serum düzeyleri ölçmede yetersiz kalması ve referans aralığının üst limitinin kesin bilinmemesi dezavantajdır⁽³⁷⁾. İkincisi ise While Finney ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ‘Particle-enhanced nephelometric immunoassaydır’^(26,38) (PENIA, Dade Behring kiti). Kalibratör olarak saflaştırılmış sistatin C kullanılmıştır ve bu yöntemde interferans (Hemoglobin, bilirubin, trigliserit, romatoid faktör gibi) saptanmamıştır^(27,38). Düşük konsantrasyonlu sıvılarda ölçümü iyi olmasa da PETIA’ya göre daha duyarlıdır⁽²⁾. Dez avantajı ise çeşitli klinik otoanalizörler (Sadece Dade Behring otoanalizörü) ile çalışmamasıdır⁽³⁷⁾. Bu iki yöntem arasında en kullanışlı yöntem PETIA gibi görünmektedir⁽²⁾. PENIA ve PETIA yöntemlerinin referans değerleri Tablo 2.3’te özetlenmiştir.

PETIA ve PENIA’nın tüm avantajları ve dezavantajları göz önüne alınarak 2003 yılında Tanaka ve arkadaşları tarafından temeli yine immunoassay’a bağlı ‘Sol particle homogeneous immunoassay’ (SPIA) yöntemi geliştirilmiştir. Kalibratör olarak koloidal altın parçacıkları kaplı anti-sistatin C antikoları kullanılmıştır. SPIA yöntemi hem çeşitli otoanalizörler ile çalışabilmekte hem de düşük konsantrasyonlu çeşitli sıvıların sistatin C düzeylerini ölçebilmektedir. SPIA yönteminde, PENIA’da olduğu gibi interferans saptanmamıştır⁽³⁷⁾.

2.2.2.9 REFERANS DEĞERLERİ

Plebani ve arkadaşları tarafından sistatin C’nin fetoplasental bariyeri geçmediği kanıtlanmıştır⁽³⁹⁾. Dolayısı ile en yüksek düzeyleri doğumda saptanmaktadır. Doğumu izleyen haftalarda hızla düşüşe geçmekte^(40,41,42,43), yaşamın 12. haftasına kadar düşmeye devam etmekte ve bir yaşından sonra sabit kalmaktadır. Bu süreç glomeruler filtrasyon kapasitesinin maturasyon derecesi ile doğru orantılı olduğu kabul edilmektedir⁽⁴¹⁾. Böbreklerin maturasyonunun tamamlanmasının ardından 50 yaşına kadar serum düzeyleri sabit kalmakta ve bir çok araştırmacıya göre serum sistatin C düzeyi cinsiyet, yaş, boy ve kas kitesinden etkilenmediği kabul edilmektedir^(41,42,45,44,46).

Bir çok araştırmacı tarafından sistatin C’nin serum referans değerleri yayınlanmaktadır. Genel olarak prematür bebeklerin miyadında doğan bebeklere göre serum sistatin C değerleri daha yüksek olarak ölçülmektedir^(42,47). Bir yaş altı çocuklarda sistatin C değerleri ise yaşa bağımlılık göstermektedir^(42,47). Çocuklar için farklı yöntemlerde farklı araştırmacılar tarafından belirlenen serum sistatin C referans değerleri tablo 2.3.’te özetlenmiştir.

Tablo 2.3 Çeşitli çalışmalardaki çocuklar için belirlenen serum sistatin C referans değerleri

Yöntem	Örnek sayısı	Yaş	Referans aralığı(mg/l)	Yıl	Araştırmacı
PETIA	216	0.8-18 yaş	0.18-1.38	1997	Filler G ve ark ⁽⁴⁴⁾
PETIA	200	1-18 yaş	0.70-1.38	1998	Bökenkamp A ve ark ⁽⁴¹⁾
PETIA	25	8 ± 1.9 yaş	0.70±0.2	2004	Özden TA. ve ark ⁽⁴⁸⁾
PETIA	58	Pre-term	1.34-2.57	2000	Aimo Harmoinen ve ark ⁽⁴²⁾
	50	Term	1.36-2.23		
	65	>8gün-1 yaş	0.75-1.87		
	72	>1-3 yaş	0.68-1.60		
	162	>3-16 yaş	0.51-1.31		
PENIA	96	>1 yaş	0.51-0.95	1999	Randers E. ve ark ⁽⁴⁰⁾
PENIA	30	Preterm	0.43-2.77	2005	Finney H. ve ark ⁽⁴⁷⁾
	79	< 1 yaş	0.59-1.97		
	182	1-17 yaş	0.50-1.27		

Literatürlerdeki referanslar karşılaştırıldığında aralarında farklılıklar olduğu görülmektedir. Bunun nedeni kullanılan farklı kalibratör materyaline, farklı otoanalizöre, serum saklama koşullarına veya serumun erime/dondma siklüs sayısına bağlı olabileceği düşünülmektedir^(37,41).

2.2.2.10 SERUM DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1985 yılında ilk kez Simon ve arkadaşları, sistatin C'nin, düşük molekül ağırlığı, sabit serum düzeyleri ve sadece böbreklerden atılması nedeni ile böbrek fonksiyon göstergesi olarak kullanımını önermişlerdir⁽¹⁴⁾. Ardından bir çok araştırmacı tarafından serum sistatin C düzeylerinin yaş, cinsiyet, boy, kas kitlesi, akut / kronik enflamasyon, ilaçlar ve malignite gibi faktörlerden bağımsız olduğunu yayımlanmıştır. Dolayısı ile sistatin C'nin GFH ölçümünde

güvenilirliği artmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda böbrek bozukluğu dışında bazı hastalıkların ve ilaçların, serum sistatin C düzeylerini etkilediği bildirilmektedir

2.2.2.10.1 Akut ve kronik enflamasyonda sistatin C

Enflamasyonda sistatin C'nin kaynağı monosit ve makrofajlardır⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda, enflamatuvar hastalıkların sistatin C üretim hızı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir^(14,23). Randers E. ve arkadaşları akut enfeksiyonlu hastalarda tedavi öncesi [C-reaktif protein (CRP) yüksekken] ve tedavi sonrası (CRP normalken) serum sistatin C düzeylerini karşılaştırmışlar, sistatin C düzeylerinde istatistiksel bir fark saptamamışlardır⁽⁴⁹⁾. Yine Rander E. ve arkadaşları böbrek fonksiyonları normal olan klinikte pnömoni, viral enfeksiyon, bronşial astım ve diğer enfeksiyon / non-enfeksiyon hastalık tanıları ile izlenen çocukların serum sistatin C düzeylerinin sağlıklı çocuklarındakinden farkı olmadığını göstermişlerdir⁽⁴⁰⁾. Bir çalışmada ise HIV ('Human immunodeficiency virus') enfeksiyonunda serum sistatin C'nin yükseldiği bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾.

Bir çok çalışma sonucunda romatoid artrit serum sistatin C düzeylerine etkisi olmadığı saptanmıştır⁽⁵¹⁾. Bir çalışmada romatoid artrit, diabetes mellitus gibi çeşitli kronik hastalıkların akut ve kronik evrelerindeki sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır⁽⁵²⁾. Bununla birlikte son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından sistatin C'nin, menenjit (BOS'ta) ve akut romatoid artrit (Sinoviyada) gibi hastalıklarda lokal olarak arttığı gösterilmiştir^(53,54). Bazı bakteriyel menenjit çalışmalarında BOS sistatin C düzeyi düşük bulunmuş ve BOS sistatin C'nin kan-beyin bariyeri yıkımının iyi bir göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür⁽⁵⁵⁾.

Diğer bir çalışmada periodontit ve gingivitte sistatin düzeyleri araştırılmıştır. Tükürük salgısında ve gingivada yüksek konsantrasyonda sistatin S az da olsa sistatin C artışı saptanmıştır. Bu artışın enflamasyon varlığında dokularda sistatinlerin lokal koruyucu görevleri olduğu yönünde yorumlanmıştır^(3,23). Balgamdaki sistatin C ise bronşial epitel ve alveolar makrofaj kaynaklı olup enflamasyonu yansıtmamaktadır^(7,23). Yapılan bir çalışmada ise subklinik amfizemli hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında sistatin C düzeyi yüksek bulunmuştur⁽⁵⁶⁾.

2.2.2.10.2 Bazı malignitelerde sistatin C

Sistatin C düzeylerinin neoplazi varlığından etkilenmediği bildirilmiştir^(23,57). Ancak bazı çalışmalarda malign melanom ve kolorektal karsinom metastaz varlığı ile yüksek katepsin B, H, L, sistatin C değerleri arasında ilişki bulunmuştur^(58,59,60,61). Bunun dışında hafif zincir hastalığında nefrotoksiteye bağlı olarak serum sistatin C düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir⁽⁶²⁾.

Katepsinler neoplastik dokularda hücre migrasyonunu, invazyonunu ve metastazını aktive etmektedir. Neoplastik dokunun eksprese ettiği katepsin/sistatin oranı, tümör davranışını belirlemektedir. Normalde katepsinler sistatinlerin kontrolü altındadır. Sistatin C, katepsini ekstrasellüler, sistatin A ve B ise intrasellüler olarak denetlemektedir. Yüksek katepsin ekspresyonu gibi yüksek sistatin C ekspresyonu da neoplazinin invazyonunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Neoplastik dokunun yüksek sistatin C ekspresyonu konağın koruyucu proteolitik enzimlerini inhibe etmekte ve tümör hücrelerinin yıkımının durmasına neden olmaktadır. Akciğer kanserinde katepsin B/sistatin oranı katepsin lehinde iken kolon karsinomunda ve fibrosarkomda sistatin C lehine olduğu bildirilmiştir^(1,23).

Demirtaş ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı bir çalışmada, tedavi öncesi böbrek fonksiyonları normal olan akut ve kronik lösemilerde serum sistatin C düzeylerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya, erişkin akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi, kronik myeloid lösemi tanısı konan ve herhangi bir kemoterapi almamış, kemik iliği transplantasyonuna hazırlanan olgular alınmıştır. Çalışmada, olguların serum üre, kreatinin ve kreatinin klirensinin normal olduğunun belirlenmesinin ardından, serum sistatin C düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada, akut ve kronik lösemili olguların serum sistatin C düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽⁶³⁾.

β_1 -TGF, tümör dokusunun baskılanmasını veya aktiflenmesini sağlayan multi fonksiyonal bir sitokindir. β_1 -TGF tümör süpresyon görevini, bazı tümörlerde sistatin C ekspresyonunu (fibrosarkom) aktive ederek bazı tümörlerde ise baskılayarak (mide, uterus, kolon ve böbrek kanserinde) güçlendirmektedir. Sistatin C ise β_1 - TGF reseptör antagonistidir. Bunun yanında sistatin C’nin, β_1 - TGF’nin gen ekspresyonu üzerinde düzenleyici etkisi de bulunmaktadır. Günümüz onkolojisinde TGF- β_1 , sistatin C ve mutant sistatin C (Δ -14 Cystanin C) molekülleri kullanılarak yeni tedavi yaklaşımları denenmektedir. Buna ek olarak

bazı yazarlar, sistein proteaz-sistatin C kompleksi düzeylerinin deri, kolon ve akciğer kanserinde tanısai ve prognostik öneme sahip olduğunu savunmaktadır ⁽⁶⁾.

2.2.2.10.3 Bazı ilaçların sistatin C üzerine etkisi

Yakın geçmişe kadar ilaçların serum sistatin C düzeyi üzerinde etkisi olmadığı biliniyordu. Bjarnadottir M, Grubb A ve arkadaşları tarafından, deksametazonun doza bağımlı olarak invitro hücre kültür hücrelerinde sistatin C ekspresyonunu artırdığı bildirilmesinin ardından⁽⁶⁴⁾, Cimerman N. ve arkadaşları astımlı hastalarda kısa süreli steroid tedavisi ile (metil-prednizol) serum sistatin C düzeylerinde 1.8 kat artış olduğunu, kısa süreli siklosporin A tedavisi sonrası ise sistatin C konsantrasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Risch ve arkadaşları da bu çalışmalara benzer olarak, böbrek transplantasyonlu hastalarda 500 mg intra-venöz metil prednizolon sonrası serum sistatin C düzeylerinde artış saptamışlardır⁽⁶⁶⁾. Gukokortikosteroidlerin bu etkisi bir çok yazar tarafından artmış gen ekspresyonu olarak yorumlanmaktadır^(64,65,67).

Çocukluk çağı malignitelerinde kullanılan sisplatin, metotreksat, siklofosamid ve ifosfamid gibi bazı nefrotoksik kemoterapi ilaçlarının da serum sistatin C düzeylerini artırdığı bildirilmiştir⁽⁶⁸⁾.

2.2.2.10.4 Bilinen bazı hastalıkların serum sistatin C üzerine etkisi

Başta GFH yorumu olmakla birlikte serum sistatin C'yi klinik olarak yorumlarken bazı hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmelidir. Akut ve kronik böbrek yetersizliğinde sistatin C'nin serum konsantrasyonunun artacağı açıktır. Cimerman N. ve arkadaşları klinik astım tanısı ile izlenen ve inhaler dahil herhangi bir tedavi almayan erişkin hastalarla sağlıklı erişkin bireylerin serum sistatin C düzeylerini karşılaştırdıklarında, astımlı hastalarda serum sistatin C'nin bir buçuk kat daha yüksek olduğunu bildirmişler ve astım patogenezi ile ilişkilendirmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Buna karşılık Rander E. ve arkadaşları astımlı çocuklar ile sağlıklı çocukların serum sistatin C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır⁽⁴⁰⁾.

Tiroid hormonlarının, tüm vücut metabolizması üzerine genel etkileri vardır. Özellikle hücre yenilenmesi ve hücre metabolizması üzerine etkileri ile serum sistatin C düzeylerini etkilediği düşünülmektedir. TSH (Tiroid stimüle edici hormone) ve sT₄ (serbest tiroksin)

düzeylerinde çok az bir değişiklik, serum sistatin C düzeylerini etkilediği bildirilmektedir⁽⁶⁹⁾. Bu etki serum kreatinin ile ters, GFH hızı ile aynı yöndedir. Hipotiroidide serum sistatin C düzeyi düşük ve serum kreatinin düzeyi yüksek iken hipertiroidide, serum sistatin C düzeyi yüksek, kreatinin düzeyi düşüktür. Tedavi sonrası hipotiroidili hastalarda serum sistatin C düzeyi yükselip, kreatinin düzeyi düşerken, hipertiroidili hastalarda serum sistatin C düzeyi düşüp, kreatinin düzeyi ise yükselmektedir. Tiroid hormonlarının sistatin C üzerine etkisi ekspresyon düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonlarının kreatinin üzerine etkisi ise böbrek tübülüs hücreleri (kreatininin segresyonunu artırıp azaltarak) üzerinden gerçekleşmektedir⁽⁷⁰⁾. Sistatin C üzerindeki bu etkiler sadece belirgin primer tiroid fonksiyon bozukluğunda (Fricker M. ve arkadaşları, Hollander G.J. ve arkadaşları, Jayagopal V. ve arkadaşları) değil subklinik vakalarda da (Wiesli ve arkadaşları) gösterilmiştir^(69,70,71,72). Sekonder hipotiroidin sistatin C üzerine etkisini ise gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır⁽⁶⁹⁾.

2.2.2.11 SİSTATİN C'NİN KLİNİK KULLANIMI

2.2.2.11.1 Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi

Glomerüler filtrasyon hızı böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi veren önemi bir göstergedir ve birim zamanda bir maddeden temizlenerek glomerül filtrata geçen plazma volmünü gösterir. GFH ölçümü klirens ölçümü prensibine dayanır ve bazı maddelerin idrar veya plazma klirensinden ölçülebilir⁽⁷³⁾.

Klirens, birim zamanda belli bir maddeden temizlenen plazma hacmi olarak tanımlanır ve belli bir zaman diliminde böbrekler yolu ile plazmadan uzaklaştırılan madde miktarının, bu zaman dilimindeki ortalama plazma madde konsantrasyonuna bölünmesi ile elde edilir⁽⁷⁴⁾. Klirens ile GFH değerlendirmesinde ekzojen ve endojen maddeler denenmiştir. Ekzojenler üzerinde en çok çalışma yapılanlar inülin ve radyonüklit / radyoaktif işaretli maddeler, endojenlerde ise üre, kreatinin ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (α_1 mikroglogulin, β_2 mikroglobülin). GFH ölçümünde (endojen ve ekzojen) altın standart inülin klirensidir. Yapılan çalışmalarla radyonüklit ve radyoaktif maddelerin klirensinin [krom işaretli etilen diamin tetraasetik asit ($^{51}\text{Cr-EDTA}$), iyot işaretli iyodotalamat ve teknisyum işaretli dietilen triamino pentaasetik asit ($^{99}\text{TcDTPA}$)] inülin klirensi ile iyi korole olduğu gösterilmiştir. Endojenler içinde GFH ölçümü için ilk kullanılan madde üredir. Üretim hızının değerşken olduğu ve büyük ölçüde

dışardan alınan proteinlere bağlı olduğunun öğrenilmesi ile bu yöntem terk edilmiştir⁽⁷⁴⁾. Dolayısı ile ideal GFH göstergesi olarak kullanılacak molekülde şu özellikler aranmaktadır. Endojen olup sabit oranda üretilmeli, ekstrasellüler alana kolayca yayılabilmeli ve plazma proteinlerine bağlanmamalı (bağlanıyorsa bağlı ve serbest kısım ayrı ayrı ölçülebilmeli), glomerüllerden serbestçe süzulebilmeli, glomerül filtrat ve plazmadaki konsantrasyonu eşit olmalı, tübüler hücelerden sekrete ve re-abzorbe edilmemeli, böbrek dışında başka atılım yolu olmamalı, bireysel veya bireyler arası değişkenlik katsayısı düşük olmalı ve ölçüm yöntemi güvenilir, kolay, maliyeti düşük olmalıdır⁽⁷⁴⁾.

Klirens ile GFH ölçümü böbreğin tübüler fonksiyonlarından etkilenmektedir. Örneğin kreatininin az bir kısmı tübülüslerden sekrete edildiğinden GFH'nın yüksek olarak hesaplanmasına neden olabilmektedir⁽⁷⁴⁾. Bunun dışında klirens ölçümlerinin çoğunda 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir. Pediatrik hastalarda bu işlem zor ve tüm yaştaki çocuklar için istenilen koşullarda idrar örnekleri toplamak nerede ise imkansızdır. Daha kısa idrar toplama yöntemi ise günün sadece belirli bir kısmını kapsadığından GFH'nın gün içerisinde gösterdiği değişiklikleri yansıtmayabilir. 24 saatlik veya kısa süreli idrar toplama işlemlerindeki olumsuzluklar nedeni ile GFH ölçümü için dolaylı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan Schwartz formülü, serum kreatinini kullanarak kabaca GFH hakkında fikir vermektedir⁽⁷⁵⁾. Schwartz ile GFH hesabı aşağıdaki formül ile bulunmaktadır.

k: Vücut yüzeyi başına kreatinin atılımı

B: Boy uzunluğu (cm)

P_{cr}: Serum kreatinini (mg/dl)

$$GFH \text{ (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = k * B / P_{cr}$$

K sabiti değerleri; < 1 yaş: 0.45, 1-13 yaş: 0.55, 13-21 yaş kız: 0.57, 13-21 yaş erkek: 0.70'dir.

Günümüzde tüm kliniklerde GFH ölçümünde kolay, ucuz ve ulaşılabilir bir yöntem olan serum kreatinini kullanılmaktadır^(24,47). Kreatinin, iskelet kasında bulunan kreatin ve fosfokreatinin bir metabolitidir. Bu nedenle üretimi kas kitlesi ile orantılıdır. Sabit bir oranda yapıldığı ve idrarla atıldığı kabul edilmektedir. Bireyin yaşı ilerledikçe kas kitlesinde artmalar

ve azalmalar olacağından kreatinin değerleri yaşa göre bireysel farklılıklar gösterdiği bilinmektedir⁽⁷⁶⁾. Ayrıca serum kreatinini cinsiyet, enflamasyon, tübüler segresyonu inhibe edebilen bazı ilaçlar (Simetidin, trimetoprin, primetamin ve dapson), fiziksel aktivite ve beslenme (ekzojen alınan hayvansal kreatin kreatinine dönüşüp toplam kreatinin ekskresyonunun % 30'unu oluşturur.) gibi faktörlerden de etkilenmektedir⁽⁷⁴⁾. Dolayısı ile GFH hesaplamasında kreatinin yetersiz kalabilmektedir. Bu amaçla son yıllarda GFH'nın kesin değerini veren, maliyeti düşük, hızlı ve klinikte pratik uygulama olanağı sağlayan yeni maddeler aranmıştır. Özellikle α_1 mikroglobulin, β_2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, sistatin C gibi bir çok düşük molekül ağırlıklı endojen protein araştırılmış sistatin C dışında çoğunun böbrek dışı faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir^(14,52).

Sistatin C, GFH belirlemede beklentilerin çoğunu karşılamaktadır ve klinik kullanımına girmesini sağlayan maliyeti düşük, hızlı yeni ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir⁽²⁸⁾. Sistatin C sabit bir oranda üretilmekte ve serbest filtrasyon ile glomerüllerden süzülmekte, tamamı proksimal tübülüs hücrelerinde katabolize olmaktadır. Serum düzeyleri yaş, boy, kas kitlesi, diyet, enfeksiyonlar, karaciğer fonksiyonu, maligniteler, miyopati, vücut yağ içeriğinden bağımsızdır. Bir çok araştırmacıya göre serum sistatin C 'nin GFH düşüklüğü için duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakın iken kreatinin ise %50'den azdır⁽²⁾. Page M.K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sistatin C için özgüllüğü %65, duyarlılığı %96, kreatinin için ise özgüllük %95, duyarlılık ise % 63 olarak verilmiştir⁽⁷⁷⁾. Yapılan çalışmalarda kreatinin klirensinin 1,57 ml.sn⁻¹ 'nin altındaki değerlerde, serum kreatinin düzeylerinde değişme olmadan serum sistatin C düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Dolayısı ile erken GFH hasarını göstermede sistatin C'nin kreatinin'den daha üstün olduğu kanıtlanmıştır ve günümüzde pek çok araştırmacı tarafında GFH göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽²⁾. Özellikle yenidoğan bebeklerde, böbrek transplantasyonu sonrası hasta izleminde, kreatinin klirensinin yetersiz kaldığı karaciğer sirozu ve karaciğer nakilli hastalarda (kas kitlesinde azalma nedeni ile), preeklampatik kadınlarda, diabetik hastalarda ve hafif zincir hastalığında böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde kreatinine göre tercih edilmesi önerilmekte iken, nefropatili ve anormal doku büyümesi veya tümörlü olan hastalarda önerilmemektedir⁽²⁾.

2.2.2.11.2 Hereditör sistatin C amiloid anjiopatisi tanısında

İzlanda orijinli genç bireylerde tekrarlayan beyin kanaması ve enfarktüs ile seyreden,

sistatin C mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant kalımlı bir hastalıktır. Sentezlenen mutant sistatin C'ler katepsin B proteazını inhibe edebilme özelliğini korurken, kortikal ve leptomeningal damarlarda birikerek ağır amiloid anjiyopatisine neden olmaktadır. HCCAA'lı hastaların BOS sistatin C düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. BOS'taki sistatin C düzeyi ölçümü (Normal referans aralığı: 2.5-7.6µg/ml) HCCAA tanısı için faydalı bir gösterge olduğu bildirilmektedir^(1,21).

2.2.2.11.3 Ateroskleroz ve vasküler anevrizmanın saptanması

Normalde damar duvarı düz kas hücreleri, sistatin C üreterek katepsin aktivitesinden korunmaktadır. Damar duvarının ekstrasellüler matriksinin genişleyip dejenerasyonu ve tamiri, matriks metalloproteinazların, serin proteazların ve katepsinlerin (olasılıkla elastinin dejenerasyonu için) rol oynadığı inflamatuvar bir süreçtir. Bu süreç sonucunda aterosklerotik plak ve vasküler anevrizma gelişebilmektedir. Bir çok aterosklerotik plağın ve anevrizmanın sistatin C proteinini içermediği gösterilmiştir. Serum sistatin C konsantrasyonu ile anevrizmanın uzunluğu ve genişliği arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Anevrizması olan hastaların oldukça düşük serum sistatin C düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır⁽¹²⁵⁾. Bir çalışmada serum sistatin C'nin anevrizmayı saptamada duyarlılığı % 61, özgüllüğü ise %57 olduğu bildirilmiştir^(2,78).

Gubta-Malhotra M. ve arkadaşları, Kawasaki hastalığı geçiren çocukları akut ve subakut dönemde 106 gün boyunca izlemişler ve serum sistatin C düzeylerini ölçmüşlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası (immünglobülin), serum sistatin C düzeylerinin düşük olarak seyrettiğini gözlemlemişlerdir. Bu sonuç ile Kawazaki hastalığında görülen koroner arter anevrizma arasında bağlantı kurmuşlardır⁽⁷⁹⁾.

2.2.2.11.4 Hiperhomosisteinemide ve lenfoproliferatif hastalıkta GFH için kullanılır

Hiperhomosisteinemili hastaların GFH'nın ölçümünde, serum metiyonin düzeyinden etkilenmeyen serum sistatin C (kreatininin aksine) kullanımı önerilmektedir⁽²⁾.

Lenfoproliferatif hastalıklarda ise serum β_2 -mikrogobülin/sistatin C oranı, GFH'daki azalmanın olduğu kadar artmasında önemli bir göstergesi olduğu bildirilmektedir⁽²⁾.

2.2.2.12 TANI VE TEDAVİLERDE YENİ ÇALIŞMALAR

2.2.2.12.1 Alzheimer's Hastalığı

Sistatin C amiloid oluşturan bir proteindir. Alzheimer hastalığında β -amiloid ile birlikte serebral arter duvarında biriktiği ve nöronal hasar yaptığı düşünülmektedir. Sistatin C geni polimorfizmi Alzheimer hastalığı için artan bir risk faktörü olduğu iddia edilmektedir. Birçok hastada da polimorfizm ve düşük serum sistatin C düzeyleri gösterilmektedir⁽²⁾.

2.2.2.12.2 Progresiv demans ile seyreden lökoensefalopati

Sistatin C, merkezi sinir sisteminin nöronal yıkımında ve onarımında görev almaktadır. Özellikle astrositlerde katepsin L ve katepsin S aktivitesini düzenlemektedir. Buna ek olarak sistatin C, astrosit ve mikroglia hücrelerinin immunitesinde de anahtar rolü üstlenmektedir. Progresiv demans ile seyreden lökoensefalopatili hastaların BOS sistatin C düzeyinin, serum sistatin C düzeyine göre oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Sistatin C uyarılmış astrositlerde birikmeye başladığı ve amiloid formasyonu oluşturduğu bildirilmektedir. Olgular klinikte karşımıza, doğum sonrası serebral hemoraji ve amiloidoz ile çıkmaktadır⁽²⁾.

2.2.2.12.3 Beyin omurilik bariyeri ve menenjit gelişimi

Bakteriyel menenjitlerde BOS sistatin C düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, beyin omurilik bariyeri hasarının gösterilmesinde BOS sistatin C düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir⁽²⁾.

2.2.2.12.4 Retinanın dejeneratif hastalığı

Sistatin C, retina pigment epitelinde proteoliz yapan katepsin S ve D'nin muhtemel düzenleyicisidir. Bir çok hastada serum sistatin C düzeyi düşük saptanmaktadır. Ayırıcı tanıda sistatin C'nin de bakılması önerilmektedir⁽²⁾.

2.2.2.12.5 Kemikğin yeniden yapılanması

Sistatin C, kemikte ekstrasellüler olarak rezorbsiyon çevresi matrikste, intrasellüler olarak da osteoklast sitozolünde bulunmaktadır. Muhtemel olarak matriks dejenerasyonu yapan katepsin K'nın düzenleyicisidir. Osteoporoz ile yakın ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar olmasına

rağmen serum sistatin C düzeyi ile kemiğin yeniden yapılanması arasında bağlantı kurulamamıştır⁽²⁾.

2.2.2.12.6 Antimikrobiale peptit aktivitesi

Sistatin C'nin bakteri ve virüs replikasyonunu inhibe ettiği kesin olarak gösterilmiştir. Bu etki sistatin C polipeptid zincirinin içerdiği üç peptit segmentinin (inhibitör merkez) proteaz inhibisyonu yapması ile dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Jasir ve arkadaşları inhibitör merkezli peptidil derivesi kullanarak gram (+) bakterilere karşı antimikrobiale etkiyi göstermişlerdir. Çalışmada, peptidil derivesine metisiline dirençli stafilokok Aureus'un, çoklu antibiyotik dirençli kuagülaz negatif stafilokokların, grup A, B, C ve G streptokoklarının iyi duyarlı olduğu, streptokok pneumoninin ve enterokokların ise az duyarlı olduğu görülmüştür. Gram (-) bakterilerin ise peptidil derivesine karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla, yeni antimikrobiyal çalışmalara yön verildiği düşünülmektedir⁽⁸⁰⁾.

Yukardaki örneklerle birlikte serum sistatin C ile ilgili, başta akut myokart enfarktüsü, yumuşak doku travması gibi akut olayların tanı ve prognozunda olmak üzere yaşlıların yaşam süresinin belirlenmesi gibi bir çok alanda çalışmalar sürdürülmektedir.

2.3 HİPOTİROİDİ

2.3.1 GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi, intrauterin 16-17. gebelik gününde yutak epitelinin kökeni olarak 7. gebelik haftasında trakea ve tiroid kıkırdağın ön yüzünde normal yerleşim yerini alır⁽⁸¹⁾. Fetal tiroid bezi gebeliğin 8. haftasında faaliyet göstermeye, 10. gebelik haftasından itibaren de iyot yakalamaya başlamaktadır. Fetal TRH (Tirotropin salgılatıcı hormone) hipotalamustan 8. haftadan, TSH hipofizden 12. haftadan sonra salgılanır. Yirminci haftadan sonra hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tam olarak çalışmaya başlar. Tiroid folliküler hücre fonksiyonu TSH ve iyot seviyeleri ile düzenlenir. İntrauterin ilk trimesterde bebeğin ihtiyacı olan tiroid hormonu anneden plesenta yolu ile geçen tiroksin (T₄) ile karşılanır. T₄ fetusta iyodotironin deiyodinaz enzimi ile tri-iyodotironin'e (T₃) dönüşür. Bu enzim aktivitesi fetal hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda yüksektir^(82,83).

Doğumdan sonra hipotermi ve strese bağlı olarak ilk 30 dk içerisinde TSH serum düzeyi 60-70 mU/L'ye kadar yükselir⁽⁸⁴⁾ ve sonraki birkaç günde yavaş yavaş (genelde 24. saatte 20 mU/L altındadır) düşer. TSH düzeylerindeki yükselmeyi T₃, T₄ ve sT₄ düzeylerindeki artış izler ve genellikle ilk hafta süresince tedrici azalma görülür⁽⁸⁵⁾. Buna fizyolojik hipertiroidi denmektedir. Yenidoğanın serum tiroid hormonları değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle konjenital hipotiroidi tanısı için yapılacak TSH veya T₄ taramaları doğum sonrası 3-5. günlerde yapılmalıdır⁽⁸⁶⁾.

Tiroid hormon yapım ve salınımı TSH, TSH'nın yapım ve salınımı ise TRH tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salınan TRH, hipotalamo-hipofizer portal dolaşımı izleyerek hipofiz sapı ile ön hipofiz hücrelerinde TSH'yı uyarır. Serotonin, β₁ adrenerjik uyarı, serum T₃ ve T₄ düşüklüğü TRH sentezini uyarırken dopamin, somatostatin, artmış tiroid hormonları ve kortizol baskılamaktadır⁽⁸⁷⁾. TSH ise tiroid bezinde iyot tutulumunu, hormon sentezini ve karaciğerde tiroksin bağlayan globülin (TBG) yapımını uyarır. Estrojenler, TSH sentezini uyarırken; T₃ (negatif geri bildirim), dopamin, somatostatin ve kortizol ise baskılar^(87,88,89).

Tiroid bezinin ana hormonları T₃ ve T₄'tür ve ağırlıklarının % 60'ı iyottan (I) oluşur. Ağızdan alınan iyot iyodid'e dönüşerek hızla emilir. Plazma inorganik iyot konsantrasyonu iyot alımına bağlı olarak 0,1-0,5 µg/dl arasında değişir ve yarı ömrü 8 saattir. Vücuttaki iyodun

2/3'ü tiroid bezi tarafından aktif transport ile tutulur. Tiroid bezi plazma konsantrasyonundan 20-40 kat daha fazla iyotu konsantre edebilir. Transptort işlemi aynı zamanda hormon sentezinin ilk hız sınırlayıcı basamağıdır. Bromid, nitrit, tiyosiyanat, perklorat ve teknesyum gibi iyonlar iyot ile yarışmaya girerek transportu azaltır^(90,99).

Tiroid bezinin fonksiyonel ünitesi folliküllerdir. Tiroid hücreleri glikoprotein yapısında tiroprotein olan tiroglobulini sentezler. Tiroglobulin içerisindeki tirozin aminoasitleri önce 3 sonra 5 nolu pozisyonda iyotlanarak monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozini (DİT) oluşturur. Peptit bağı içindeki bir molekül MİT ile bir molekül DİT birleşerek T_3 'ü meydana getirir⁽¹¹⁾. Yine aynı şekilde 2 molekül DİT birleşerek T_4 'ü oluşturur. Hormonlar follikül içerisinde tiroglobuline bağlı olarak depo edilir. Gerektiğinde tiroglobulin hücre içine alınarak parçalanıp (proteoliz ile) T_3 , T_4 ve bir miktar MİT, DİT dolaşıma verilir. Dolaşıma salınan T_3 ve T_4 'ün büyük kısmı TBG ve tiroksin bağlayıcı albümine bağlı olarak taşınır. Küçük bir kısmı ise dokular üzerindeki esas etkiyi yapan serbes halde bulunur^(91,92). Günde yaklaşık 90 μg T_4 , 30 μg T_3 salgılanır. T_4 'ün yaklaşık %35'i periferde monodeiyodinasyonla T_3 'e, %45'i inaktif form olan reverse T_3 'e (rT_3) dönüşür. %20'si ise feçesle atılır. Periferik dokularda T_4 'den 15 $\mu\text{g/gün}$ T_3 oluşur. T_4 , tiroid bezinden 3-4 kez daha fazla üretilmesine karşın net tiroid hormon aktivitesi T_3 'den 3-4 kez daha azdır⁽⁹³⁾

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Tiroid hormon yetersizliği değişik derecelerde ve geniş klinik yelpaze içerisinde karşımıza çıkabilir⁽⁸⁶⁾.

2.3.2 TİROİD YETERSİZLİĞİ NEDENLERİ

Tiroid fonksiyon bozuklukları konjenital ve akkiz, konjenital nedenler ise kalıcı ve geçici nedenler şeklinde sınıflanabilir. Tiroid yetersizliğinin nedenleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

2.3.2.1 KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

Konjenital hipotiroidi, tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinden kaynaklanan tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur.

Tablo 2.4 Tiroid yetersizliği nedenleri**1- KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM⁽⁸⁶⁾.****A) Kalıcı hipotiroidi**

- a) Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları (disgenezi, 1/4500)
(Agenezi, hipoplazi, ektopi)
- b) Embriyogenezde genetik defektler
- c) TSH reseptör mutasyonu
- d) Tiroid hormon sentezi bozuklukları (dishormonogenez, 1/30000)
(İyot transport defekti, iyot oksidasyon defekti, tiroglobulin sentez defekti, iyodotirozin deiyodinaz defekti.)
- e) Enfeksiyona bağlı hipotiroidi (konjenital toksoplazmozis)
- f) Hipotalamo-hipofizer hipotiroidi (1/50000-1/100000)
Multipl hipotalamik hormon eksiklikleri (idiyopatik veya ailesel), orta hat defektleri ile birlikte izole TRH eksikliği, izole TSH eksikliği, TSH_b-subünitesi mutasyonu
- g) Tiroid hormon direnci (1/100000)

B) Geçici hipotiroidizm

- a) İyot eksikliği
- b) İyatrojenik (maternel veya neonatal iyot alımı)
- c) Geçici dishormonogenezis (oksidasyon defekleri)
- d) Konjenital nefrozis
- e) İdiyopatik TSH yüksekliği (Hipertiroksinemi, izole ve Down sendromu ile birlikte idiyopatik primer hipotiroidizm.)

2- AKKİZ HİPOTİROİDİZM⁽⁹⁴⁾**A) Primer hipotiroidizm**

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), iyot eksikliği, radyoterapi, Radyoaktif iyot tedavisi, ilaç kullanımı, tiroidektomi, geç başlangıçlı disgenezis veya dishormonogenezis, jeneralize tiroid hormon direnci, karaciğer infantil hemanjiom.

B) Santral hipotiroidizm (Sekonder ve tersiyel)

Tümörler, iyatrojenik (cerrahi veya radyoterapi), infiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiositoz), iskemik nekroz, otoimmün hipofizit, kafa travması, MSS enfeksiyonları, idiyopatik.

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Tarama programlarından sonra 1/3000 - 1/4000 arasında olduğu saptanmıştır⁽⁹⁴⁾. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde yürütülen konjenital hipotiroidizm tarama programı pilot çalışmasında sıklığı 2736 canlı doğumda bir olduğu bulunmuştur⁽⁹⁵⁾. Konjenital hipotiroidizmin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise en yaygın nedeni tiroid bezinin gelişimsel bozukluğudur⁽⁹⁴⁾. Erkek kız oranı ½'dir. Günümüzde yenidoğan tarama programlarının yaygınlaşması ile erken tanı ve tedavi sağlanmış, hipotiroidiye bağlı zeka geriliği sayısı azaltılmıştır. Kapiller TSH kullanılarak yapılan tarama programlarında konjenital hipotiroidi için eşik değer 20 mU/ml olarak kabul edilmektedir. Bu değer üzerinde bebekler geri çağrılmaktadır. 20-40 mU/ml arasındaki olgularda geçici hipotiroidiyi dışlamak için T₄ değeri bakılmakta, 40 mU/ml üzerindeki olgular kalıcı hipotiroidi yönünden araştırılmaktadır. Düşünülen ayırıcı tanıya göre tiroid fonksiyon testleri ile birlikte tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi gibi ileri incelemeler yapılmaktadır⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.1 Tiroid disgenezisi

Primer konjenital hipotiroidili olguların %80-85'inden tiroid bezinin gelişimsel bozukluğu sorumludur. Tiroid disgenezisli vakaların % 60'ında ise ektopi bulunur. Ektopik bez çoğunlukla dil kökünde yerleşmektedir. Vakalar çoğunlukla sporadiktir ve beyaz ırkta daha sıktır. Etiyopatogenezi tam açık değildir. Annede otoimmün tiroidit, TSH reseptör mutasyonu, HLA-AW24 doku grubu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. Son çalışmalarda tiroid disgenezisinde Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1), Tiroid Transkripsiyon Faktör-2 (TTF-2) ve PAX-8 transkripsiyon faktörlerinde (TSH reseptör aktivitesinin kodlandığı üç gen dir.) mutasyon gösterilmiştir^(86,94,96).

2.3.2.1.2 Dishormonogenezis

Konjenital hipotiroidili olguların %10'unda tiroid hormon biyosentezinde bozukluk saptanmaktadır. Otozomal resesif geçişli olduğu bilinmektedir ve en sık organizasyon defekti görülmektedir. Tiroid bezi normal veya büyük olabilmektedir. I¹²³ ile sintigrafide tiroid bezi normal yerleşimli olması ve iyot alımının hızlanmış bulunması dishormonogenezi desteklemektedir. Perklorat deşarj testi de tanıda kullanılmaktadır⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.3 Yenidoğanın geçici primer hipotiroidisi

Prematürütede ve iyot eksikliğinde sık görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, düşük doğum ağırlıklı bebeklere göre 10 kat; düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, term bebeklere göre 4 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Sıklığı 1/10000'dir. Taramalarda düşük T_4 ve yüksek TSH değerleri görülmektedir. Annenin antitiroid ilaç kullanımı, iyot eksikliği veya guatrojen alınımı nedenler arasında sayılmaktadır. Anneden plasenta yolu ile geçen antikorların TSH reseptörlerini bloke etmesi geçici tiroid disfonksiyonuna neden olabildiği bildirilmektedir. Geçici dishormonogenezler, idiyopatik TSH yüksekliğine neden olmaktadır. TSH reseptör blokan antikorları hipotiroidili annelerin çocuklarında veya Graves hastalığı geçirmiş annelerin çocuklarında görülebilmektedir⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.4 Geçici hipotiroidinemi

Düşük T_4 düzeyi ile birlikte normal TSH düzeyi bulunan ve 2-3 hafta sonra T_4 normale yükselen yenidoğan bebekler geçici hipotiroidinemi olarak değerlendirilmektedir. TRH'ye TSH yanıtı normaldir ve tedavi gerektirmeden spontan olarak iyileşmektedir⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.5 Hipertiroidinemi (Kompanse hipotiroidi)

Bu terim T_4 ve T_3 düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek olgular için kullanılmaktadır. T_4 düzeyleri normal olduğu sürece klinik bulgu vermeyebilir. Günümüzde kompanse hipotiroidili bebeklerde tiroid replasman tedavisinin gerekip gerekmediği halen tartışmalıdır. Hipometabolik bir tablo halinde normal T_4 düzeylerinde bile tedavi verilmesi önerilmektedir. Bu olgularda TRH testine TSH yanıtının araştırılması gerekebilir⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.6 Hipotalamo-hipofizer hipotiroidi

Hipotalamik veya hipofizer bozukluklar sonucu ortaya çıkmakta ve nadir rastlanmaktadır. Orta hat defekti, hipoglisemi, mikropenis, diabetes insipidus ile seyreden olgularda hipopituitarizm aranmalıdır. T_3 ve T_4 düzeyi düşük buna karşın TSH düzeyi normal veya düşüktür. TRH testine TSH yanıtı yetersizdir. Olgu, tedavi öncesi adrenal yetersizlik yönünden araştırılmalıdır^(86,94,98).

2.3.2.1.7 Klinik bulgular

Yenidoğanda konjenital hipotiroidizm ile ilgili karakteristik belirti ve bulgular ancak %10-15'inde görülmektedir^(86,97). Nonspesifiktir bulgular ise gözden kaçabilir. Erken yenidoğan dönemde uzamış sarılık (Primer hipotiroidide indirekt hiperbilirubinemi, hipotalamo-hipofizer hipotiroidide ise direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülmektedir.), ödem, gebelik haftasının 40 haftadan uzun olması, doğum tartısının 3500 gramın üzerinde olması, beslenme güçlüğü, hipotermi, abdominal distansiyon, arka fontanel büyüklüğü (> 5 mm) görülürken; birinci ayda periferik siyanoz ve kutis marmoratus, solunum güçlüğü, zayıf emme, dışkılama sayısında azalma, aktivitede azalma ve letarji görülür. İlk 3 ayda görülen bulgular ise göbek fitiği, kabızlık, kuru ve kaba cilt, büyük dil, yaygın miksödem ve seste kalınlaşmadır.

Büyük çocuklardaki karakteristik yüz görünümü, derialtı doku ve dilde miksödem sonucu oluşmaktadır. Kaba sesle ağlama görülür. Tedavi edilmemiş hipotiroidi olgusunda belirgin hipotoni, zeka geriliği, göbek fitiği, lomber kifoz, kabızlık, nabız basıncında azalma, EKG'de voltaj düşüklüğü ve ileti zamanında uzama ortaya çıkar. Hipotiroidi bebeklerde çeşitli metabolik bozukluklar da bildirilmiştir. GFH'da azalma, uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı, bilirubin metabolizması bozuklukları, demir tedavisine yanıt vermeyen anemi, büyüme geriliği bunlar arasında sayılabilir. Tedavi, doğumdan hemen sonra başlanmazsa sinir hücrelerinin miyelizasyonu gecikir ve düzelmeyen zeka geriliği oluşur⁽⁸⁶⁾.

2.3.2.1.8 Tanı ve tedavi

Belirtilen klinik bulgular olsun olmasın hipotiroidi şüphesi varsa mutlaka tiroid fonksiyon ve görüntüleme testlerinin hemen yapılması önerilmektedir. TSH, T₄ (total ve serbest), tiroglobulin, ultrasonografi, sintigrafi, annede ve olguda idrarda iyot düzeyi, annede hipotiroidi varsa TSH reseptör antikoru, gerekirse tiroksin bağlayan globülin bakılmalıdır⁽⁸⁶⁾.

Tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanması önemlidir. İlk üç ay içerisinde tedaviye başlamak zeka geriliği olasılığını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Laboratuvar yöntemleri ile kesin tanı konulamayan ve konjenital hipotiroidi şüphesi olan olgularda 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmesi önerilmektedir. Tedavi oral levo-tiroksin (L-tiroksin) ile yapılmaktadır. İlacın sabah aç karna tek doz şeklinde verilmesi gereklidir. Yenidoğan bebekler için tiroksin dozu 10-15 µg/kg/gün'dür. Yaş ilerledikçe tiroksin

dozu serum tiroid hormon kontrolleri yapılarak ayarlanır, tüm yaş grupları için önerilen ortalama tiroksin dozu $100 \mu\text{g}/\text{m}^2 / \text{gün}$ 'dür^(86,88,94).

2.3.2.2 AKKİZ HİPOTİROİDİZM

Hipotalamus, hipofiz veya tiroid bezinde akkiz gelişen bozukluk sonucu oluşabilir. Bunlardan en sık görülen tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroidizmdir. En sık karşılaşılan nedeni iyot eksikliği, iyot eksikliği olmayan bölgelerde ise kronik otoimmün tiroidittir⁽⁹⁴⁾. Bazı baş boyun tümörlerine karşı uygulanan radyoterapinin yanında propiltiourasil ve metimazol gibi antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot, lityum, amiodoron, interferon, interlökin 2 tedavisi sonrası ve T₄'ün klirensini artıran anti epileptik ilaçlar hipotiroidizme yol açabilir^(86,94).

Tiroid bezinin TSH tarafından yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizm santral hipotiroidizm olarak tanımlanır. Bu durum hipotalamus ve / veya hipofizin anatomik veya fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkar. Önceleri hipofiz kökenli TSH eksikliği sekonder, hipotalamus kökenli TSH eksikliği ise tersiyer hipotiroidizm olarak bilinirdi. Son yıllarda TRH'nın TSH yanıtı değerlendirmesinde her ikisinin TSH profilleri arasında önemli derece kesişme farkedilmesi ve moleküler çalışmalarla TSH'nın kantitatif yetersizliğinin yanında kalitatif yetersizliğinin de gösterilmesi nedeni ile her iki tanım yerine santral hipotiroidizm denmesi uygun görülmüştür.

Santral hipotiroidi nadir bir durumdur. Hastalığın sıklığı genel populasyonda yaklaşık % 0.005 iken yenidoğanda prevalansı 1/50.000 ile 1/100.000 olduğu bildirilmektedir⁽⁹⁴⁾. Santral hipotiroidizmin köken aldığı bölge bir çok olguda belirlenmemektedir. Bunun nedeni hipofiz ve hipotalamusun farklı zamanlı veya eş zamanlı etkilenmesidir. Bu olgularda TSH eksikliği, izole veya diğer hipofiz hormonlarının eksikliği ile birlikte bulunabilir.

Çocukluk çağında santral hipotiroidizmin en önemli nedenlerinden birisi hipotalamo-hipofizer bölgeden köken alan tümörlerdir. Bunlardan en sık görüleni kraniyofarenjiyomadır. Ayrıca bu bölgeyi tutan gliomlar, germinomlar, menenjiyomlar, hipofiz adenomları ve daha nadir olmak üzere bu bölgeye metastaz yapan tümörler santral hipotiroidizme yol açabilir. Bunların yanında hipotalamo-hipofizer bölgeyi ilgilendiren cerrahi işlemler, baş-boyun bölgesi tümörlerinde uygulanan radyoterapi, ağır şok, vaskülitler, serebrovasküler olaylar, tüberküloz ve meningoensefalit gibi intrakranial enfeksiyonlar, sarkoidoz ve sifiliz gibi infiltratif hastalıklar nadir de olsa santral hipotiroidizme neden olabilmektedir. Son yıllarda hipotalamo-

hipofizer eksenin ontogenezinde rol oynayan ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerde mutasyonlar gösterilmiştir⁽⁹⁹⁾. İdiyopatik hipopitüiterizm başlığı altında toplanan bir grup olguda gösterilmiş bir patoloji olmaksızın bir veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği görülür. Bu hastalıkta santral hipotiroidizm genel olarak büyüme hormonu eksikliği ve diğer hormon eksiklikleri birlikte ortaya çıkar. Bunların pek çoğunun özgeçmişinde doğum travması veya anoksik doğum öyküsü saptanmaktadır⁽⁹⁴⁾.

Belirgin primer hipotiroidizmde serum T₄ düzeyi düşük ve TSH genellikle 50 mU/L'in üzerinde bulunur. Subklinik veya kompanse hipotiroidizmde TSH yüksek olmasına rağmen T₄ düzeyi normal sınırlardadır. Santral hipotiroidizmde T₄ düzeyi düşük iken TSH genellikle normal veya düşük bulunur. Ancak bazı durumlarda TSH 15-20 mU/L'ye çıkabilir. Bu durumda primer hipotiroidizmden TRH testi tanıda yardımcı olabilir. Santral hipotiroidizmde TSH'nın TRH'ya yanıtı 60. dakikada en yüksek değerine ulaşırken, primer hipotiroidizmde 15-30 dakikada en yüksek değere ulaşır ve TSH daha yüksektir⁽¹⁰⁰⁾.

Kemik yaşı hipotiroidizmin süresi hakkında bilgi vermesi açısından, anti-TPO ve anti-tiroglobülin düzeyleri kronik otoimmün tiroidit ve idrarda iyot ölçümü iyot eksikliği tanısını koymada yardımcıdır.

Tanı için görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografiye daha sık, tiroid sintigrafisine daha nadir gereksinim duyulur. Geç bulgu veren tiroid disgenezi olgularında tanı için sintigrafi gereklidir. Ayrıca radyoterapi sonrası hipotiroidizm gelişen olgularda tiroid nodül ve kanseri riski nedeni ile tanı ve izleminde ultrasonografi gereklidir⁽⁹⁴⁾.

Santral hipotiroidizm tanısı konduğunda diğer hipofizer hormon düzeyleri de tetkik edilmelidir. Bu olgularda hipofizer bölge magnetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir. Böylece etiyolojide yer alan gelişimsel anomaliler ve patolojik durumlar saptanabilir⁽⁹⁴⁾.

Hipotiroidizmin tedavisindeki amaç normal büyüme, nörolojik ve pübertal gelişmeyi sağlamaktır. Çocukluk çağı subklinik hipotiroidizmin de büyümeyi etkileyeceği gözönüne alınarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Yine ilk seçenek L-tiroksindir. Amaç primer hipotiroidide T₄ düzeyi normal sınırlarının üst yarısında (9-12 µg/dl), TSH düzeyi de normalin alt yarısında (0.5-1.5 mU/L) tutulması önerilmektedir. Hastanın klinik olarak ötiroidi ve büyüme hızının normal olması tedavi dozunun yeterli olduğunun diğer göstergesidir. Tedavi doz değişikliği yapıldığı takdirde serum T₄ ve TSH düzeyi 4-6 hafta sonra yeniden

değerlendirilmesi ve tedavi dozu ayarlandıktan sonra olgular 6-12 ay aralarda izlenmesi önerilmektedir⁽⁹⁴⁾. Santral hipotiroidizmde ise TSH yerine sT₄ düzeyi kriter alınır. sT₄ istenilen sınıra geldiğinde TSH düzeyinin 0.1 mU/L'den düşük olduğu dikkati çeker⁽¹⁰⁰⁾.

Santral hipotiroidizm tanısı alan hastalarda özellikle adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi gereklidir. Adrenal yetersizlik saptandığı takdirde tiroid hormon tedavisinden önce steroid tedavisi başlanması hayati önem taşımaktadır⁽⁹⁴⁾.

Hipotiroidizmi uzun süreli olan ve tanı anında ağır boy kısalığı bulunan olguların erişkin boy potansiyeline ulaşamadıkları bildirilmektedir⁽¹⁰⁰⁾. Çalışmalarla özellikle puberteden hemen önce ve pubertede tanı alarak tedavi başlanan olguların erişkin boyunun, tedavi daha önce başlanana göre daha kısa kaldığı gösterilmiştir⁽¹⁰¹⁾.

2.4 ÇOCUKLUK ÇAĞI ŞİŞMANLIĞI

2.4.1. TANIM

Şişmanlık (obezite), fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan, vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluğudur⁽¹⁰²⁾.

2.4.2. SIKLIK

Şişmanlık, gelişmiş batı ülkelerinde, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen beslenme hastalığıdır⁽¹⁰³⁾. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 6-17 yaş arasındaki 14000 çocuk ve adolesan arasında yapılan bir çalışmada şişmanlık prevalansı % 10.9 olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁴⁾. Yine ABD'de NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 1, 2, 3 ve NHES'in (National Health Examination Surveys) verilerine göre çocuk ve adolesanların, yaklaşık %11'inin şişman olduğu, %14'ünün VKİ'nin 85-95 persantiller arasında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰²⁾. İngiltere'de bu oran %7.3, Kanada'da %7 dir⁽¹⁰⁵⁾. Ülkemizde geniş kapsamlı çalışma olmamasına rağmen, çocuklarda şişmanlık prevalansının % 10-15 olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁰⁶⁾. Nitekim yapılan iki saha çalışmasında çocuklarda şişmanlık prevalansı % 9.1, ve %12.8 olarak bulunmuştur^(107,108).

Şişmanlığın sıklığı ırk, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir^(109,110). NHANES'in 3 çalışmasında da şişmanlığın prevalansı zencilerde daha yüksek bulunmuştur. Amerika'da çocuklarda şişmanlık prevalansı kızlarda %13.7 iken erkeklerde 11.7'dir⁽¹¹¹⁾. İstanbulda yapılan bir çalışmada fazla tartılı olma prevalansının kızlarda 12-13 yaşlarında %21, erkeklerde 11-12 yaşlarda % 27 oranı ile en yüksek düzeye çıktığı görülmüştür⁽¹¹²⁾.

2.4.3. ETİYOLOJİ

İnsan yağ dokusu prenatal period boyunca gelişmeye başlar; bu gelişim süreci doğumdan sonra da tüm hayat boyunca devam eder. Hayatın ilk yılı ve ergenlik öncesi dönem bu gelişim için ayrı önem taşır. Bu gelişimi genetik ve nütrisyonel faktörler belirlemektedir⁽¹⁰⁵⁾. Organizmada kalori alımı, alınan kaloringin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmaktadır. Bu dengenin bozulması ile şişmanlık oluşur⁽¹⁰⁶⁾. Şişmanlığın daha çok artmış yiyecek alımı ile ilgili olduğu, olguların büyük bölümünde altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülür^(105,113). Bu tip şişmanlığa basit, idiyopatik , ekzojen ya da

primer şişmanlık denir. Küçük bir grupta ise şişmanlık endokrin yada genetik anomalilere sekonder olarak gelişir. Bu tip şişmanlığa da endojen şişmanlık denir ⁽¹¹³⁾. Turner sendromu, Carpenter sendromu, Laurence-Moon-Biedle sendromu gibi genetik bozukluklarda ve hipotroidi, Cushing hastalığı gibi endokrin hastalıklarda şişmanlık esas bulgu olarak karşımıza çıkabilir⁽¹¹⁴⁾. Ekzojen ve endojen şişmanlığın özellikleri Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Şişmanlık ailevi olabilir. Anne babadan biri şişman ise çocuğun % 40, her ikisi de şişman ise % 80, ikisi de şişman değilse %14 oranında şişman olma olasılığı olduğu bildirilmektedir⁽¹¹³⁾. Monozigot ikizlerden biri şişman ise diğerinin şişman olma olasılığı dizigot ikizlere göre daha fazladır⁽¹¹⁵⁾. Evlatlık verilen çocuklarda şişmanlık görülme riski, biyolojik anne babanın şişmanlığı ile paralellik gösterir⁽¹¹⁶⁾.

Tablo 2.5 Çocukluk çağı şişmanlık tipleri⁽¹¹³⁾

	Neden	Boy	Fizyolojik yaş (Kemik yaş)	Sıklık	Aile öyküsü
Ekzojen	Patolojik değil (Tüketilen enerji miktarına göre aşırı besin alımı.)	Uzun	İleri	Sık	Sık
Endojen	Altta yatan patoloji var	Kısa	Geri	Nadir	Nadir

Şişmanlığın etiolojisinde genetik faktörler etkilidir, ancak çevresel faktörlerin de katkısı vardır⁽¹¹⁷⁾. Şişmanlığın kısa bir zaman periyodu içinde dramatik olarak artış göstermesinde en önemli neden, popülasyonların pozitif enerji dengesine kaymasıdır. Yüksek kalorili yiyeceklerle beslenmeye karşı fiziksel aktivitede azalma bu pozitif enerji dengesini yaratmaktadır. Televizyon izleme video ve bilgisayar oyunları gibi kültürel değişiklikler çocukların egzersiz yapma fırsatını engellemektedir^(102,117).

2.4.4 TANI

Şişmanlığı değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız doku belirlenmesi önemlidir. Bu oranları belirlemek için kullanılan farklı yöntemler vardır. Vücuttaki yağın doğrudan ölçümünü sağlayan direkt yöntemler (toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, su altı tartı ölçümü ile vücut

dansitesinin hesaplanması, yağda eriyen gaz metodu, radyolojik görüntüleme yöntemleri) yaygın klinik uygulamaya çeşitli nedenlerle girememiştir⁽¹⁰⁶⁾.

Boya uyan tartı (RA) ölçümü, cilt kıvrımı kalınlığının ölçümü, vücut kitle indeksi (VKİ), ponderal indeks gibi antropometrik ölçümler, vücut yağ oranının göstermede ucuz, kolay uygulanabilir yöntemlerdir^(102,106).

Çocuğun VKİ değeri yaş ve cinse göre 95. persantilin üstünde ise şişman olarak değerlendirilir. VKİ aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{VKİ} = \frac{\text{Tartı (Kg)}}{\text{Boy}^2 \text{ (Metre)}}$$

RA % 120'nin üzerinde ise şişmanlık olarak değerlendirilir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{RA} = \frac{\text{Hastanın ölçülen tartısı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun Tartısı}} \times 100$$

Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için kaliper adı verilen özel aletlerle cilt kıvrım kalınlığı ölçülür. Triseps, biseps, subskapular, abdominal ve suprailiak bölgelerden ölçüm yapılabilir. Bu ölçümlerin yaş ve cinse göre 85. persantilin üzerinde olması şişmanlık olarak değerlendirilir.

Şişmanlık yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, emin, kolay uygulanabilir ve gelecekte oluşabilecek sorunları gösterebilecek nitelikte olması gereklidir⁽¹⁰⁶⁾. Çocuklarda vücut kompozisyonu ölçüm yöntemlerinin karşılaştırması Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6 Çocuklarda vücut kompozisyonu belirleme teknikleri

Metod	Avantajları	Sınırlayan faktörler
• Dansitometre	-Vücut dansitesini direkt ölçer	-Su altında yapılması gerekir.
• DEXA (Dual energy X-ışını absorbiyometresi)	- Hızlı ve basittir - Kemik dokuyu ayırır -Yağ dağılımı hakkında bilgi verir.	-Her olgu için değişik hesaplama yapılır -Pahalıdır
• Deri kıvrımı ve antropometrik ölçümler	-Hızlı ve basittir -Ucuzdur -Geniş kitleler için kullanılabilir	-Kullanıcılar arasında değişiklikler gösterebilir -Değişik yaş ve cins gruplarında farklı sonuçlar verebilir
• Bioelektrik direnç	-Hızlı ve basittir -Ucuzdur -Geniş çalışmalar için kullanılabilir	-Vücut suyu saptanmalıdır -Bu nedenle yağsız ve vücut kütlesinin hidrasyonu hakkında bilgi edinilmelidir.
• BT/MR	-Spesifik anatomik bölgelerde doku ölçümleri yapılabilir	-BT radyasyon içerir -Pahalıdır -Her zaman hazır olmayabilir

2.4.5 KOMPLİKASYONLAR

Şişmanlığın olumsuz etkileri, her beş şişman çocuktan birini etkiler⁽¹⁰²⁾. Küçük yaşlarda kazanılan tartı fazlalığı genelde yetişkin yaşa taşınır ve bu durumun beraberinde getirdiği olumsuzluklar erişkin yaşta kendini gösterir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler ve psikososyal bozuklukların gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir^(102,104,114).

Çocukluk çağı obezitesinin önemli bir yönü büyüme gelişme üzerine olan etkisidir. Aşırı tartılı çocuklar normal tartılı çocuklara göre daha uzun olma eğilimindedir. Ancak nihayi boyları, erken puberte ve kemik yaşının hızlı ilerlemesi riski nedeni ile kısa kalabilir. Bunun nedeni obezlerde bazal ve uyaranlara yetersiz büyüme hormonu cevabı olduğu düşünülmektedir. Genelde tartı verildiğinde büyüme hormonu salınımı düzeltilmektedir⁽¹¹⁸⁾.

Erken olgunlaşma ile ilgili değişiklikler, çocukların sosyalizasyonu üzerinde beklenene göre ters etki yaratabilmekte ve çocukların sistematik olarak erken yaşta ayırıcılığa maruz kalmasına sebep olabilmektedir. Bundan dolayı bu çocuklar, kendi yaşlarına göre daha küçük yaşta arkadaşlar edinebilmekte, tembel ve bakımsız olabilmektedirler⁽¹⁰²⁾. Şişmanlığın, büyüme gelişme ve sosyalizasyon üzerine olan olumsuz etkileri dışındaki diğer tıbbi sonuçları Tablo 2.7’de özetlenmiştir⁽¹¹⁴⁾.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci şişmanlığın endokrin sistem üzerindeki etkisinin önemli bir göstergesidir⁽¹⁰⁹⁾. Şişmanlarda insülin düzeyi şişmanlığın şiddeti ve süresi ile paralellik gösterir. İnsülinin artma nedenleri pankreastan fazla miktarda salınması, karaciğerden atılımının ve reseptör düzeyinde bağlanmasının azalmasıdır^(119,120,121). Hiperinsülinemi lipoprotein lipaz aktivasyonu ve lipoliz inhibisyonu yolu ile şişmanlığın devam etmesine neden olur^(111,122,123).

İnsülin direncinin oluşumunda insülin reseptör sayısında azalma, post-reseptör düzeyindeki bozulma ile birlikte glüköz taşıyıcılarından GLUT-4’ün hücre içinde azalması rol oynar. İnsülin direncinde etkili diğer faktörler; artan serbest yağ asiti, TNF- α ve rezistindir^(120,122,124). Serbest yağ asitleri glüköz ile yarışa girerek periferik dokuların glüköz kullanımını engeller, insülinin karaciğere bağlanmasını inhibe eder ve pankreastan salınımını artırır. Şişmanlarda hiperinsülineminin ve insülin direncinin varlığı ileri yaşta tip-2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır^(111,119). Hiperinsülinemi sıklıkla boynun arka tarafı, aksilla ve kıvrım yerlerinde akantozis nigrikansa neden olur⁽¹²⁵⁾. Hiperandrojenemi sıklıkla hiperinsülinemiye eşlik eder ve hirsutizme neden olur⁽¹¹⁹⁾.

Çocukluk yaş grubunda potansiyel olarak hayatı tehdit eden en önemli komplikasyon uyku apnesidir. Apne obstruktif, santral veya kombine olabilir. Ayrıca özellikle egzersizde pulmoner fonksiyon testlerinin bozulduğu gösterilmiştir⁽¹²⁷⁾.

Tablo 2.7 Çocuklukta şişmanlığın komplikasyonları⁽¹¹⁴⁾

<p><u>Kardiyovasküler sisteminde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Hiperkolesterolemi • Hipertrigliseridemi • LDL artması • VLDL artması • HDL azalması
<p><u>Dermatolojik</u> Akantozis nigrikans</p>
<p><u>Endokrin sistemde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperinsülinemi ve insülin direnci • İnsüline bağımlı olmayan diyabet • Kadınlarda <ul style="list-style-type: none"> - Fertilitede azalma - Erken menarş - Menstrüel bozukluklar - Polikistik over • Erkeklerde <ul style="list-style-type: none"> - Testosteron düzeyinde azalma - Östradiol düzeyinde artma
<p><u>Gastrointestinal sisteminde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Safra kesesi hastalıkları (özellikle kolelitiyazis) • Hepatik steatoz (karaciğer yağlanması)
<p><u>Bağışıklık sisteminde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hücrel immünite yetersizliği
<p><u>Kas iskelet sisteminde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blount hastalığı (idiyopatik genu vara) • Osteoartrit • Femur başı epifizinin kayması • Gut hastalığı
<p><u>Nörolojik sistemde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Psödotümör serebri
<p><u>Solunum sisteminde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pickwickian sendromu • Primer alveoler hipoventilasyon • Obstrüktif uyku apnesi • Pulmoner fonksiyon anormallikleri

2.4.6 TEDAVİ

Tedavi çocuğun normal fizyolojik büyümesini duraklatmayacak nitelikte, uzun vadeli ve kalıcı olmalıdır. Çalışmalar kilo vermiş şişman çocukların %80'inin 9 yıl sonra eski ağırlık persantillerine döndüklerini göstermiştir^(109,127). Bu nedenle şişmanlık tedavisi eğitim, diyet, aktivite, egzersiz, yaşam şekli değişimini içeren ve ailenin tam katılımı ile desteklenmiş multidisipliner bir tedavi olmalıdır. Olgular ve aileleri besinlerin kalorisi, içerikleri ve gıda değişim çizelgeleri gibi konuları kavrayıp günlük hayata uygulama konusunda eğitilmelidirler⁽¹²⁷⁾. İlaç ve cerrahi yöntemler, çocukluk çağı şişmanlık tedavisi içerisinde pek yer bulamamıştır^(109,111,119).

Şişmanlık tanısı konmuş olgularda altta yatan endokrin veya endokrin dışı nedenler dışlanmalıdır. Cushing sendromu, hipotiroidi ve büyüme hormonu gibi patolojik şişmanlıkta tedavi, öncelikle altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır.

2.5. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

2.5.1 GENEL BİLGİLER

Böbreküstü (adrenal) bezi embriyonik orijini farklı olan korteks ve medulladan oluşmuştur. Erişkinlerde adrenal korteks üç farklı bölgeden oluşur. En dış kısmında aldosteron yapımından sorumlu zona glomeruloza, ortada kortizol ve androjen yapımından sorumlu zona fasikulata ve iç kısımda zona retikularis yer alır. Adrenal medulla ise başlıca katekolaminler, dopamin, noradrenalin ve adrenalalin yapımından sorumludur⁽¹²⁸⁾.

Adrenal korteks gebeliğin 3-4. haftasında kölemik epitelden oluşan mezodermden gelişir. İlk oluşan fetal kortekstir. Fetal yaşamın 6-7. gebelik haftasına kadar steroidler fetal korteksten salgılanırlar. Özellikle DHEA-S (dehidroepiandrosteron sülfat), fetal karaciğer ve plasenta enzimleri ile östrojene dönüşmesi embriyolojik gelişim için önemlidir. Daha sonra 9-10. gebelik haftasında ilkel korteks dar bir ikinci hücre bandı ile çevrilerek kalıcı kortekse dönüşür. Fetal adrenal bezin gelişiminde öncelikle fetal hipofiz ACTH'sı (Adrenal Kortikotropin Hormon) ve bunun yanında pek çok faktör rol oynar. Bunlardan steroidojenik faktör-1 (SF-1) ACTH reseptörü için gerekli genleri uyarır⁽¹²⁹⁾. Diğer bir faktör DAX-1 (dosage sensitive sex reversal factor)'dir ve mutasyonlarında konjenital adrenal hipoplazi ve hipogonadotropik hipogonadizme neden olur⁽¹³⁰⁾.

Zamanında doğan bebeklerde fetal adrenal korteks erişkin korteksin 10 katı büyüklüğünde ve erişkin adrenallerin ağırlığına hemen hemen eşit (10 gr veya biraz daha fazla) olup, yenidoğan döneminden sonra hızla gerilemeye başlar. Bundan sonra erişkin adrenal bezin üç zonundan oluşan ve steroidojenik işlevleri üstlenen kalıcı adrenal korteks gelişir⁽¹²⁸⁾.

Glükokortikoid yapım ve salınımı ön hipofizden salgılanan ACTH tarafından, ACTH ise hipotalamusun paraventricüler çekirdeklerinde yapılan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir. CRH en önemli ACTH salgılatıcısıdır. Arginin vazopressin (AVP) ise CRH'nın etkilerini artırır. ACTH ise negatif geri bildirim ile hipotalamik düzeyde kendi salınımını baskılar. ACTH, gün boyu ve gece farklı sıklık ve piklerle salgılanır. Kortizolun normal diüurnal ritmi ACTH salınım piklerinin farklılığına bağlıdır. ACTH ve kortizol her 30-120 dakikada bir salgılanır. En yüksek düzey sabah (07.00-09.00), en düşük düzey ise gece uykudan bir ile iki saat sonra oluşur. ACTH adrenal korteks hücrelerinde yüzey reseptörlerine bağlanır ve bir çok etkisini adenzin monofosfat konsantrasyonu artırarak yapar. ACTH'nın

akut etkisi kolesterol salınımını uyarmak, kolesterolün mitokondri içine taşınmasını, sitokrom P450 enzimine bağlanmasını ve yeni yapılmış olan pregnenolonun salınımını sağlamaktır. Süregen ACTH uyarısı ise LDL kolesterol alımını ve steroid yapımında görev alan enzimlerin oluşumunu arttırma yönündedir. Salgılanan kortizol'ün, ACTH, CRH ve AVP'nin yapım ve salınımları üzerine negatif geri bildirim etkisi vardır^(131,132,133).

Kortizol, ön hipofizden salgılanan ACTH kontrolü altında adrenal kortekste yapılır. ACTH'nın uyarısı ile kolesterol sitoplazmik yağ depolarından kolesterol ester ile serbestleştirilir ve sterol taşıyıcı protein ile mitokondri içine taşınır. İlk aşama hız sınırlayıcı basamaktır ve kolesterolün sitokrom P450 (20-22 desmolaz enzimi) ile pregnenolona dönüştürülmesidir. Pregnenolon oluşuktan sonra ya 17α -hidroksilaz ile 17α -hidroksipregnanolon'a ya da 3β -HSD (3β -hidroksisteroid dehidrogenaz) ile progesterona dönüşür. 3β -HSD enzimi aynı zamanda pregnanolonu progesterona, 17α -hidroksipregnanolonu 17α -hidroksiprogesterona, dehidroepiandrosteronu (DHEA) androstenodiona(AS) ve AS'u testesterona dönüştüren enzimdir. 3β -HSD enziminin farklı genler tarafından kodlanan 2 izoenzimi vardır. Adrenal bez ve gonadlarda tip 2 izoenzim bulunur⁽¹³⁴⁾.

Endoplazmik retikulumda bulunan 17α -hidroksilaz (P450c 17, CYP 17) pregnenolonu 17-OH pregnenolona ve progesteronu da 17-OH progesterona (17-OHP) dönüştürür. Endoplazmik retikulumda yer alan 21-hidroksilaz enzimi progesteronun ve 17α -OH progesteronun 21 hidroksilasyonunu katalizler. Progesteron 11-deoksi kortikosteron'a (11-DOC) ve 17-OHP ise 11-deoksikortizol'e dönüşür. Bu enzim 6. kromozomun kısa kolunda HLA kompleksi içinde bulunan CYP21A2 geni tarafından kodlanır⁽¹³⁵⁾. Kortizol biyosentezinin son basamağını 11β hidroksilaz (P450c 11) enzimi katalizler ve deoksikortizolu kortizole, DOC 'u kortikosterona dönüştürür.

Glükokortikoidler 21 karbonlu bir yapıya sahip olup, zona fasikulatada yapılırlar ve 17 hidroksisteroidler veya basit olarak kortikosteroidler olarak adlandırılırlar. Kortizol hidrokortizon olarak da bilinir ve insanda yapılan glükokortikoidlerin başlıcasıdır. Glükokortikoidler bir çok dokunun metabolizmasına etki ederler. Hücreye pasif difüzyonla girerler ve hücre içinde özel reseptör proteinleri ile taşıyıp hücre çekirdeğine bağlanırlar. Steroid hormon reseptörleri doku homojenatlarının sitozolik ve çekirdek kısımlarında bulunurlar. Glükokortikoidler (tipII) ve mineralokortikoidler (tipI) için reseptörler benzerdir. Tip

I reseptör glukokortikoid ve mineralokortikoidleri bağlayabilir. Tip 1 reseptör mineralokortikoide yanıtı dokularda (böbrek) saptanır.

Glükokortikoidlerin kas, cilt, bağ dokusu, lenfoid doku proteinleri üzerine katabolik etkileri, karaciğerde protein ve glükोजen yapımını sağlayan anabolik etkileri vardır. Ayrıca glükokortikoidlerin immün sistem üzerine de etkileri bilinmektedir.

2.5.2 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kolesterolden kortizol biyosentezi için gerekli olan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu oluşan otozomal resessif kalıtım gösteren bir hastalıktır⁽¹³⁶⁾.

KAH'ın birçok tipi vardır. Çoğunda kortizol üretilemez, dolayısı ile kortizolün ACTH salınımı üzerindeki negatif geri bildirim de etkilenir⁽¹³⁷⁾. Böylece kortizol eksikliği CRH ve ACTH'ın artmasına ve artan ACTH'ın uyarısına bağlı olarak böbreküstü bezinde büyümeye ve aynı zamanda kortizol yapım basamaklarındaki ara ürünlerin de aşırı artmasına neden olur. Yetersiz olan enzim basamağının üst kısmında biriken steroid öncülleri diğer metabolik yollara ve özellikle de androjen yapım yoluna kaydıkları için androjenlerde artış ortaya çıkar. KAH'ın farklı tiplerinde, eksik olan veya aşırı yapılan steroid hormonlarına bağlı olarak farklı klinik bulgular görülür. KAH yaklaşık olarak %90-95 sıklıkla 21-OH'az enzim eksikliği sonucu oluşur. Bunu %5 sıklıkla 11 β -OH'az enzim eksikliği ve daha az sıklıkla 3 β -HSD eksikliği izler^(138,139).

2.5.2.1 21-Hidroksilaz Eksikliği

KAH olgularının yaklaşık %90-95'i 21-OH'az enzim eksikliğine (21-OHE) bağlı gelişir⁽¹³⁸⁾. Bu enzim 17-OHP'u 11-deoksikortizole dönüşümünü sağlar ve CYP21A2 geni ile kodlanır. 21 OH eksikliği klasik ve klasik olmayan olarak iki farklı tipe ayrılır. Klasik tip yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bulgu veren basit virilizan ve tuz kaybettiren şeklinde iki farklı klinik tablo gösterirken, genellikle daha geç dönemde ortaya çıkan ve erken kılınma, hirsutizm, adet düzensizliği gibi androjen fazlalığı bulguları ile kendini gösteren ise geç başlangıçlı veya klasik olmayan 21-OH'az eksikliğidir⁽¹⁾. Yenidoğan taramalarında 21-OHE sıklığı 1/10,000 ila 1/18,000 arasında değişmektedir. Toplumlar arasında sıklığı

değişmekle birlikte en sık Alaskadaki Yupik Eskimolarında (1/280) ve Hint Okyanusunda la Reunion adasında yaşayanlarda (1/2,100) görüldüğü bildirilmektedir ⁽¹⁴⁰⁾.

A. Klasik tip 21-OH'saz Eksikliği

A₁. Basit virilizan

Yalnızca kortizol yapımı etkilendiği için elektrolit dengesizliği yoktur. 21-OH'az enzim aktivitesi normalin % 1-2'sidir. 21-OHE nedeniyle 17-OHP, 11-deoksikortizole dönüşemez ve kortizolün ACTH üzerindeki negatif geri bildirim ortadan kalkar. Buna bağlı 21 hidroksilasyon basamağının üzerindeki steroid öncüllerinin (özellikle 17-OHP, pregnenolon, 17-OH pregnenolon, progesteron) birikimine neden olur. 17-OHP' unun DHEA ve AS'ye, orta etkili bir androjen olan AS'nin de periferde testosterona dönüştürülmesi, klinikte artan testosteronun etkilerinin görülmesine neden olur⁽¹³⁶⁾. Bazı hastalarda artan 17-OHP, minerelokortikoidlerin etkisini baskıladığından tuz kaybı ortaya çıkar ve buna bağlı olarak plazma renin aktivitesi (PRA) artışı görülür. 21-OHE olan dişi fetuslar, intrauterin dönemde androjenlerin etkisi ile maskülizasyona uğrar. Ancak iç genital yapı (uterus ve fallop tüpleri) etkilenmez. Erkekler genellikle normal genital yapıya sahiptir ve bu nedenle yenidoğan döneminde tanı almaları zorlaşır. Doğum sonrası ise etkilenen erkek ve kızlarda görülen en önemli klinik bulgular somatik büyümenin hızlanması, erken kıllanma, sivilce, penis ve klitoris büyümesi, kemik yaşının ilerlemesi ve büyüme plağının erken kapanmasına bağlı boy kısalığıdır^(128,141).

A₂. Tuz kaybettiren tip

Klasik 21-OH'az eksikliği olan olguların 3/4'ünü tuz kaybettiren tip oluşturur. Tuz kaybettiren tipte ağır kortizol ve aldosteron eksikliği vardır. Bu nedenle hastalarda, yaşamın ilk 2-3. haftasında ağır tuz kaybı bulguları gelişir. Yaşamı tehdit eden bu adrenal kriz, tedavi edilmediği takdirde hastanın ölümüne neden olur ^(137,141). Aldosteron yapım bozukluğu nedeniyle böbrek tubülüs hücrelerinde sodyumun geri emilimi bozulur. Sodyumun kaybına ve potasyum birikmesine neden olur⁽¹³⁶⁾. Ayrıca 21 hidroksilasyon basamağında artan öncül steroidlerin mineralokortikoid karşıtı etki göstererek henüz daha olgunlaşmamış olan yenidoğan böbreğindeki su tutucu mekanizmaları baskılaması da tuz kaybını artırır. Tuz kaybettiren 21-OHE'inde aldosteron yapım bozukluğu zamanla düzelebilir. Bu nedenle bu

hastalarda ilerleyen yıllarda mineralokortikoid ihtiyacının ayarı için, PRA dikkatle izlenmelidir⁽¹⁴²⁾.

B. Klasik Olmayan 21-Hidroksilaz Eksikliği:

Geç başlangıçlı 21 OH'az eksikliği olarak da bilinir. Klinik bulgular doğumdan sonra süt çocuğu, ergenlik veya erişkin döneminde başlayabilir⁽¹⁴³⁾. Toplumda 1/1000 oranında görülür. Doğumda androjen artışı bulguları yoktur. İleri dönemde androjen artışı bulguları olarak, kadınlarda tedaviye dirençli sivilce, erken kıllanma, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, adet düzensizlikleri, hızlı büyüme, kısırlık ve büyüme plağının erken kapanması sonucu erişkinde boy kısalığı gelişebilir. Genetik olarak etkilenen erkekler ise tanı alamayabilir⁽¹⁴⁴⁾.

2.5.2.2 11 β -Hidroksilaz Enzim Eksikliği

11 β -OH'az eksikliği KAH olgularının %5-8'ini oluşturur ve genel sıklığı 100.000 canlı doğumda 1'dir⁽¹³⁹⁾. KAH'ın ikinci sıklıkla görülen tipidir. Klinik bulguları 21-OHE'ne benzerdir. Kortizol ve aldosteron yapımında bozukluk vardır. 11-deoksikortizol kortizole, deoksikortikosteron da kortizona dönüşmez. Kanda 11-deoksikortikosteron ve 11 deoksikortizol artar. Bu artan öncül steroidlerin mineralokortikoid aktivitesinden dolayı PRA baskılanır. Olguların tümünde hipertansiyon görülmesi de zamanla ortaya çıkar. 21-OHE'de görülen tuz kaybı bulguları, 11 β -OHE'de sadece yenidoğan döneminde görülebilir. Enzimin kısmi eksikliklerinde klasik olmayan KAH gelişir ve çocukluk çağında androjen artışına bağlı klinik bulgulara yol açar. Serumda artmış 17-OHP, 11-deoksikortizol düzeylerine karşın, düşük aldosteron ve PRA düzeyleri saptanması tanı koydurucudur^(128,137,142).

2.5.2.3 3 β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

KAH'ın nadir bir sebebidir. Kortizol ve aldosteron eksikliğine yol açtığı için, yenidoğan döneminde tanı konulamadığı takdirde ölümle sonuçlanır. Eksiklik 3 β -HSD Tip II genindeki mutasyona bağlıdır. Artmış DHEA-S düzeyi önemli bir bulgusudur. Kızlarda hafif virilizasyon, erkeklerde ise kuşkulu genital yapı ve hipogonadizm gözlenir. Enzimdeki hafif veya kısmi eksiklikler klasik olmayan 3 β -HSD eksikliğine neden olur^(142,145).

2.5.3 TANI

Kuşkulu genital yapı ile doğan her bebekte KAH akla gelmelidir. KAH tanısı için en önemli laboratuvar bulgusu 17-OHP düzeyi artışıdır ⁽¹³⁶⁾. 17-OHP düzeyi ilk 24 saatte tüm yenidoğanlarda yüksek saptanabileceğinden bu tetkik ilk günden sonra yapılmalıdır. 17-OHP dışında AS, DHEA da bakılabilir. Prematüre ve hasta yenidoğanlarda 17-OHP değerlerinin yüksek olabileceği akla gelmelidir ⁽¹²⁸⁾. Tanı açısından en uygun yöntem ACTH uyarı testi yapılarak 0. ve 60. dk 17-OHP düzeylerine bakılmasıdır. İdeal olan KAH'a neden olan enzim eksiklikleri (11 β -OH, 3 β -HSD) ayırıcı tanısı için ACTH testinin 0. ve 60. dakikasında 17-OHP, kortizol, DOC, 11-deoksikortizol, 17OH-pregnenolon, DHEA ve AS düzeylerinin de ölçümüdür⁽¹⁴²⁾. Hastalarda PRA ve aldosteron düzeyleri de özellikle tuz kaybettiren 21-OHE tanısı açısından önemlidir ⁽¹²⁸⁾. Ayrıca şüpheli hastalarda moleküler genetik analiz de yapılabilir. KAH açısından değerlendirilen olgulara hızlı bir şekilde karyotip incelemesi ve iç genital yapının durumunu değerlendirmek için pelvik ultrasonografi yapılmalıdır. Bu hastaların tanı ve takibi pediatrik endokrinolog, çocuk cerrahisi ve çocuk psikiyatristinden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır ⁽¹⁴²⁾.

2.5.4 TEDAVİ

Tedavideki amaç eksik steroid hormonları yerine koymak, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin normal çalışmasını, normal büyümeyi, pübertal gelişmeyi ve fertilitiyi sağlamaktır ^(141,142). Ayrıca tüm olgulara ve ailelerine psikolojik destek verilmesi sağlanmalıdır.

Çocuklarda büyüme plağı kapanıncaya kadar hidrokortizon tercih edilir. Birçok çalışmada günlük kortizon yapım hızı 12.5 \pm 3 mg/m²/gün bulunmuştur⁽¹²⁸⁾. Bu nedenle önerilen hidrokortizon tedavi dozu 10-20 mg/m²/gündür ⁽¹³⁶⁾. Biraz fizyolojik dozun üzerinde hidrokortizon kullanılmasındaki amaç adrenal yetersizlik gelişimini önlemek ve androjen yapımını baskılamaktır⁽¹⁴²⁾. Epifizleri kapanmış büyük çocuklarda prednizon (5-7.5 mg/gün 2 dozda) veya deksametazon (0.25-0.5 mg/gün 1-2 doz) gibi steroidler kullanılır. Tedavinin yeterliliği serum 17-OHP ölçülerek kontrol edilir.

Özellikle tuz kaybettiren 21-OHE'nin tedavisinde mineralokortoidler de gereklidir. Bu amaçla fludrokortizon (0.1-0.2 mg/gün) kullanılır.

Klasik tedavi ile kontrol edilemeyen olgularda bilateral adrenalektomi önerilmektedir. Ayrıca kız çocuklarında kliteroplasti ve vajen için düzeltici ameliyatlar gerekli olabilir⁽¹⁴²⁾.

BÖLÜM III

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.Eylül.2005 ile 01.Haziran.2006 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde yapılmıştır. Çalışma, prospektif (kohort) kontrollü klinik çalışmadır.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU OLARAK ALINAN HASTALAR

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran veya polikliniğinden izlenen, hipotiroidi (geçici-kalıcı-santral), obezite, konjenital adrenal hiperplazi ve konstitüsyonel/ailevi boy kısalığı tanılarını almış 1-18 yaş arası toplam 95 olgu alındı. Tüm olguların, ayrıntılı fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri (tiroid ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi ve gereğinde ek tetkikleri) ve dosyalardaki bilgileri değerlendirilerek 6 gruba ayrıldı:

GRUP-1'e, kalıcı primer hipotiroidi (yeni ve eski tanılı) tanısı almış, tedavisi herhangi bir nedenden dolayı aksamış veya tedaviye başlanmamış, ek bir sistemik hastalığı olmayan, laboratuvar olarak hipotiroidi ($sT_4 < 12 \text{ pmol/L}$ ve/veya $TSH (> 4.2 \text{ mIU/L})$ ile uyumlu olgular,

GRUP-2'ye, tetkikler sonucunda geçici hipotiroidi tanısı almış, herhangi bir tedavi almayan TSH 'ı yüksek ($> 4.2 \text{ mIU/L}$), sT_4 düzeyi normal olgular,

GRUP-3'e, tetkikler sonucu santral hipotiroidi tanısı almış, tedavisi herhangi bir nedenden dolayı aksamış veya tedaviye başlanmamış, ek bir sistemik hastalığı olmayan, laboratuvar olarak hipotiroidi ile uyumlu olgular,

GRUP-4'de, tetkik ve muayene sonucunda obezite tanısı ($RA > \%120$ ve $VKI-SDS > 2$) almış, tetkikleri normal, ek bir hastalık ve ilaç öyküsü olmayan olgular,

GRUP-5'e, tetkikler sonucu konjenital adrenal hiperplazi tanısı almış, sadece fizyolojik dozun biraz üzerinde steroid (hidrokortizon) tedavisi alan ve ek bir sistemik hastalığı olmayan olgular,

GRUP-6'ya ise çalışmaya alınan diğer grupların yaş ve cinsiyet dağılımına uygun, kliniğimizden ailevi veya konstitüsyonel boy kısalığı tanısı ile izlenen, herhangi bir tedavi almayan sağlıklı olgular alındı.

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu Komitesi'nden, ayrıca çalışmanın niteliği anlatılarak hastalar ve ailelerinden yazılı onay alındı.

3.2 ÇALIŞMA PLANI

Olguların yaşları, doğum tarihi ve başvuru tarihi kullanılarak desimal yaşa (yıl) çevrildi. Öyküde özellikle ek bir hastalık öyküsü olup olmadığı (akut/kronik böbrek yetersizliği, otoimmünite, malignite, astım vb.) ve herhangi bir tedavi (kortikosteroid, sitostatik ve nefrotoksik ilaçlar vb.) alıp almadığı sorgulandı.

Her olgu saat 09:00 ile 11:00 arasında çağrıldı. Başvuru anında ayrıntılı fizik muayene yapıldı, antropometrik ölçümleri alındı. Elde edilen veriler ile yüzey alanı, boya uyan tartı (RA), vücut kitle indeksi (VKİ), tartı, boy, vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı. Ayrıca grup 2, 4, 5, 6'dan sadece başvuru anında kan örneği alınırken grup 1 ve 3'te ise başvuru anında (tedavi öncesi, hipotiroidi tablosunda) ve L-tiroksin tedavisinden 4-6 hafta sonra (ötiroidik iken) iki kez kan örneği alındı. Örnekler 2 saat içerisinde, 1500 ppm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumlar ayrıldı. Serum örnekleri etiketlenerek sT₄, TSH, kreatinin ve sistatin C düzeyleri bakılmak üzere -20°C'de, 6 ay saklandı.

3.2.1 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Olguların tartı, boy ölçümleri Pediatrik Endokrinoloji polikliniğimizde standart ölçüm yöntemlerine uygun olarak yapıldı. Boy, Harpenden stadiometresi ile, tartı ise 100 gr'ma duyarlı terazi ile tek bir kişi tarafından ölçüldü. Türk çocukları için hazırlanmış kaynak veriler kullanılarak tartı, boy standart deviasyon skorları hesaplandı⁽¹⁴⁶⁾.

Tüm olguların çalışma anında:

- VKİ: Tartı (kg) / boy² (m) formülüne göre hesaplandı. VKİ-SDS ise Türk çocukları için saptanan VKİ kaynak verilerine göre hesaplandı⁽¹⁴⁷⁾.

- RA(Boya uyan tartı): $\frac{\text{Olgunun ölçülen tartısı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun tartısı}} \times 100$

formülü ile hesaplandı. Boya göre ağırlığı % 120 ve VKİ SDS'si +2'nin üstünde olan olgular

obez olarak değerlendirildi.

- Grup 1 ve 3'te olgulara başlanan L-tiroksin (μg) dozları vücut yüzey alanına bölündü ve metrekare başına düşen ilaç miktarı ($\mu\text{g}/\text{m}^2$) hesaplandı.

- Grup 5'teki olguların aldıkları oral glukokortikoid (hidrokortizon) dozları vücut yüzey alanına bölündü ve metrekare başına alınan ilaç dozu (mg/m^2) hesaplandı.

-Vücut yüzey alanları (m^2): $\sqrt{\text{Boy}(\text{cm}) \times \text{kilo}(\text{kg}) / 3600}$ formülü ile hesaplandı.

3.2.2 LABORATUVAR ÖLÇÜMLER

3.2.2.1 Serum sistatin C ölçümü

Serum sistatin C değerleri, lateks PETIA yöntemi ile 'DakoCytomation' (Sistatin C İmmünopartikül) kiti ile ölçüldü. Bu kitte E.Coli bakterisinde üretilen rekombinant sistatin C'ye karşı oluşturulan tavşan antiserumu bulunmaktadır. Serum sistatin C ölçümleri, Hiyachi 917 otomatik analizatörde uzman teknik ekip tarafından sistatin C kiti ile kalibre edildikten sonra ölçüldü. Serum sistatin C'nin 1-50 yaş arası normal referans aralığı 0.55-1.15 mg/L olarak kabul edildi.

3.2.2.2 Serum kreatinin ölçümü ve Schwartz formülü ile GFH'nın hesaplanması

Serum kreatinin ölçümleri, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, merkez biyokimya laboratuvarında standart otoanalizörde (Cobas Integra 800; Roche) enzimatik-kolorimetrik reaksiyonuna dayanan Jaffe metodu ile Cobas Integra (CREP 2, Creatinine plus-ver.2; Roche) kiti kullanılarak ölçüldü. Bu yöntemde kreatinin, kreatinaz, oksidaz ve peroksidaz enzimlerinin rol aldığı reaksiyonlar zinciri sonucunda kinon-imin kromojenine dönüşmekte ve oluşan bu renk yoğunluğu, fotometrik olarak ölçülüp kantitatif bir değer elde edilmesini sağlamaktadır. Çalışmamızda 1 mg/dl altındaki serum kreatinin değerleri normal olarak kabul edildi.

Tüm olguların GFH'ları, boy ve plazma kreatinin değerleri kullanılarak Schwartz ve arkadaşlarının formülü ile hesaplandı⁽⁷⁵⁾:

$$\text{GFH}_{\text{Schw}} (\text{ml/dk}/1.73 \text{ m}^2) = \frac{k (\text{sabit}) \times \text{Boy} (\text{cm})}{\text{Serum kreatinini} (\text{mg/dl})} \quad \text{formülü kullanıldı.}$$

Grup 1 ve 3'ün GFH değerleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez diğer

grupların ise bir kez hesaplandı. Yaş grubuna uygun sınırlar içinde olup olmadığına bakıldı

3.2.2.3 Serum serbest T₄ ve TSH ölçümleri

Olguların serum serbest T₄ ve TSH değerleri ‘Electrochemiluminescence immunoassay’ ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Merkez Biyokimya Laboratuvarında ‘Modular analytics E 170’ (Hitachi) otomatik analizörü kullanılarak ölçüldü. TSH için referans aralığı 1 yaşından büyük çocuklar için 0.27-4,20 mIU/L, sT₄ için tüm çocuklarda 12-22 pmol/L olarak kabul edildi.

3.2.2.4 İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar uyumlu SPSS (Statistical Package for Social Science) paket programı (10.0 versiyon, Chicago) kullanıldı. Öncelikle verilerin ortalama ve standart sapma (SD) gibi tanımlayıcı değerleri ve frekans dağılımları bulundu. Tüm olgularda ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı ki-kare ile karşılaştırıldı. Gruplar arası ve gruplar içinde parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında sırasıyla bağımsız grupta t testi ve eşleştirilmiş t testi; non-parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında sırasıyla Mann-Whitney U ve Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Korelasyon incelemelerinde ise parametrik değişkenler için Pearson’s (r) testi; non-parametrik değişkenler için spearman (r_s) testi kullanıldı.

Değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak alındı.

BÖLÜM IV

4. BULGULAR

4.1. Grup ve alt grupların değerlendirilmesi

Tablo 4.1’de gruplar ve alt grupların özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Gruplar ve alt grupların bazı özellikleri

Grup / Tanı/ Alt tanı	Grup yüzdesi (%)	Vaka sayısı (n)	Alt grup Yüzdesi (%)
Grup-1 Primer kalıcı hipotiroidi	35.8	34	100
- Agenezi		3	8,8
- Aplazi		7	20,6
- Ektopi		14	41,2
- Dishormonogenez		9	26,5
- Hashimoto		1	2,9
Grup-2 Geçici hipotiroidi	8.4	8	100
-İyot eksikliği		1	12,5
-İdiyopatik		7	87.5
Grup-3 Santral hipotiroidi	12.6	12	100
- Organik olmayan		9	75
- Organik		3	25
Grup-4 Obezite	11.6	11	100
Grup-5 Konjenital adrenal hiperplazi	9.5	9	100
-21 hidroksilaz eksikliği		9	
Grup-6 Kontrol	22.1	21	100

4.2. Grupların, fizik muayene bulguları ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 95 olgunun 45’i (%47.4) kız, 50’si (%52.6) erkekti. Olguların fizik muayene bulguları Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Kontrol grubu (Grup-6) sağlıklı, yaş ortalaması \pm SD 9,66 \pm 5,0 yıl olan, 12’si (%57.1) kız, 9’u (%42.9) erkek 21 olgudan oluşmaktadır.

Olguların ağırlıklarının ortalaması \pm SD $30,79 \pm 15,7$ kg, boylarının ortalaması $128,5 \pm 25,5$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $17,33 \pm 3,34$ kg/m² saptanmıştır.

Tablo 4.2 Grupların fizik muayene bulguları

		Grup-1 n=34	Grup-2 n=8	Grup-3 n=12	Grup-4 n=11	Grup-5 n=9	Grup-6 n=21
	Kız	23 (%67.6)	2 (%25)	2 (%16.7)	4 (%36.4)	2 (%22.2)	12(%57.1)
	Erkek	11 (%32.4)	6 (%75)	10 (%83.3)	7 (%63.6)	7 (%77.8)	9 (%42.9)
Yaş(desimal yıl)		9,17 \pm 5,17	4,61 \pm 4,06	11,79 \pm 5,67	12,45 \pm 1,48	11,00 \pm 3,13	9,66 \pm 5,0
Tartı (kg)		30,15 \pm 15,03	19,23 \pm 12,78	36,35 \pm 19,74	68,47 \pm 10,65	44,29 \pm 16,6	30,79 \pm 15,7
Tartı SDS		-0,158 \pm 1,24	-0,032 \pm 0,63	-0,637 \pm 1,42	2,55 \pm 1,585	0,734 \pm 1,38	-0,48 \pm 1,53
Boy (cm)		126,02 \pm 26,56	103,7 \pm 24,50	131,9 \pm 24,15	151,69 \pm 5,97	143 \pm 11,766	128,5 \pm 25,5
Boy-SDS		-0,50 \pm 1,284	0,263 \pm 1,300	-1,855 \pm 2,43	-0,010 \pm 1,54	-0,09 \pm 0,59	-0,66 \pm 1,67
RA (%)		102,8 \pm 17,32	98,75 \pm 6,408	108,17 \pm 18,1	153,36 \pm 20,1	113,9 \pm 23,3	97,71 \pm 16,8
VKİ (kg/m ²)		17,53 \pm 3,28	16,387 \pm 2,06	19,159 \pm 4,50	29,68 \pm 3,847	21,03 \pm 5,14	17,33 \pm 3,34
VKİ-SDS		0,458 \pm 2,056	-0,223 \pm 0,73	0,371 \pm 1,656	6,004 \pm 2,71	2,078 \pm 2,38	-0,07 \pm 1,92

(VKİ: Vücut kitle indeksi, RA: Boya uyan tartı)

Grup-1, yaş ortalaması (\pm SD) $9,173 \pm 5,17$ yıl olan, 23'ü (%67.6) kız, 11'i (%32.4) erkek, 34 olgudan oluşmaktadır. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $30,15 \pm 15,03$ kg, boylarının ortalaması $126,02 \pm 26,56$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $17,53 \pm 3,28$ kg/m² bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ($p=0.732$), cinsiyet ($p=0.431$), boy ($p=0.736$), ağırlık ($p=0.873$) ve VKİ ($p=0.832$) ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Grup-2, yaş ortalaması (\pm SD) $4,61 \pm 4,06$ yıl olan, 2'si (%25) kız, 6'sı (%75) erkek, 8 olgudan oluşmaktadır. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $19,23 \pm 12,78$ kg, boylarının ortalaması $103,7 \pm 24,50$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $16,387 \pm 2,06$ kg/m² saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ($p=0.18$), cinsiyet ($p=0.257$) ve VKİ ($p=0.647$) ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Boy ($p=0.032$) ve ağırlık ($p=0.036$) ortalamaları ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3).

Grup-3, yaş ortalaması (\pm SD) $11,793 \pm 5,67$ yıl olan, 2'si (%16.7) kız, 10'u (%83.3) erkek, 12 olgudan oluşmaktadır. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $36,35 \pm 19,74$ kg, boylarının ortalaması $131,9 \pm 24,15$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $19,159 \pm 4,50$ kg/m²

saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş (p=0.258), cinsiyet (p=0.058), boy (p=0.927), ağırlık (p=0.542) ve VKİ (p=0.274) ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Grupların fizik muayene bulgularının, kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Grup 1-6 (p)	Grup 2-6 (p)	Grup 3-6 (p)	Grup 4-6 (p)	Grup 5-6 (p)
Cins	0,431	0,257	0,058	0,457	0,175
Yaş (Desimal yıl)	0,732	0,18	0,258	0,74	0,449
Tartı (kg)	0,873	0,036	0,542	0,000	0,036
Tartı SDS	0,393	0,168	0,956	0,000	0,017
Boy (cm)	0,736	0,032	0,927	0,002	0,137
Boy SDS	0,691	0,153	0,163	0,271	0,164
Vücut yüzey alan(m ²)	0,839	0,036	0,645	0,000	0,040
VKİ kg/cm ²	0,832	0,649	0,274	0,000	0,045
VKİ-SDS	0,478	0,756	0,494	0,000	0,019
Boya göre tartı (RA%)	0,290	0,374	0,096	0,000	0,045

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Grup-4, yaş ortalaması (\pm SD) $12,45 \pm 1,48$ yıl olan, 4'dü (%36.4) kız, 7'si (%63.6) erkek, 8 olgudan oluşmaktadır. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $68,47 \pm 10,65$ kg, boylarının ortalaması $151,69 \pm 5,97$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $29,68 \pm 3,847$ kg/m² saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş (p=0.74) ve cinsiyet (p=0.457) ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Boy (p=0.002), ağırlık (p=0.000), boya uyan tartı (0,000) ve VKİ (p=0.000) ortalamaları ise beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3).

Grup-5, yaş ortalaması $11,00 \pm 3,13$ yıl olan, 2'si (%22.2) kız, 7'si (%77.8) erkek, 9 olgudan oluşmaktadır. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $44,29 \pm 16,6$ kg, boylarının ortalaması $143 \pm 11,766$ cm, vücut kitle indeksi ortalaması $21,03 \pm 5,14$ kg/m² saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş (p=0.449), boy (p=0.137) ve cinsiyet (p=0.175)

ortalamları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Ağırlık ($p=0.036$) ve VKİ ($p=0.045$) ortalamları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.3).

4.3 Grupların laboratuvar bulguları

Grupların laboratuvar bulgularının ortalama \pm SD değerleri Tablo 4.4'te görülmektedir. Grup- 1 ve Grup-3'ün laboratuvar değerleri ortalamları, tedavi öncesi (1) ve tedavi sonrası (2) olarak ayrı ayrı verilmiştir.

Tablo 4.4 Grupların laboratuvar bulguları

		Serbest T ₄ (pmol/L)	TSH (mIU/L)	Kreatinin (mg/dl)	Sistatin C (mg/L)	GFH ml/dk/1.73m ²
Grup-1	(1)	7,02 \pm 7,35	216,4 \pm 235,2	0,56 \pm 0,22	0,62 \pm 0,15	134,9 \pm 33,5
	(2)	20,28 \pm 4,39	8,69 \pm 12,36	0,45 \pm 0,15	0,68 \pm 0,15	160,3 \pm 37,2
Grup-2		17,41 \pm 2,17	6,79 \pm 2,53	0,36 \pm 0,14	0,69 \pm (-)0,09	166,9 \pm 47,1
Grup-3	(1)	11,79 \pm 5,41	5,59 \pm 4,52	0,49 \pm 0,11	0,676 \pm 0,15	167,54 \pm 58,7
	(2)	18,76 \pm 4,54	1,59 \pm 1,79	0,50 \pm 0,12	0,644 \pm 0,10	164,2 \pm 61,3
Grup-4		16,19 \pm 2,42	3,927 \pm 1,97	0,53 \pm 0,12	0,737 \pm 0,14	168,9 \pm 33,6
Grup-5		13,87 \pm 2,75	3,17 \pm 1,82	0,63 \pm 0,18	0,79 \pm 0,173	136,2 \pm 33,6
Grup-6		17,76 \pm 2,14	3,12 \pm 1,09	0,43 \pm 0,13	0,67 \pm 0,10	181,3 \pm 48,5

[(1)= Tedavi öncesi, (2)= Tedavi sonrası.]

Grup-1'de tedavi öncesi 35 hastanın 24'nün sT₄ düzeyleri, referans aralığı alt sınırının altında (<12 pmol/L), 11 hastanın ise 12-14.37 pmol/L sınırı aralığında idi. Grup-3'de tedavi öncesi 12 hastanın 7'nin sT₄ düzeyi, referans aralığı alt sınırının altında (<12 pmol/L), 5 hastanın ise 12-17.2 pmol/L sınırı aralığında idi. Grupların sT₄ değerlerinin ortalama \pm SD değerleri; Grup-1'de tedavi öncesi 7,02 \pm 7,35, tedavi sonrası 20,28 \pm 4,39, Grup-2'de 17,41 \pm 2,17, Grup-3'de tedavi öncesi 11,79 \pm 5,41, tedavi sonrası 18,76 \pm 4,54, Grup-4'te 16,19 \pm 2,42, Grup-5'te 13,87 \pm 2,75 ve Grup-6'da 17,76 \pm 2,14 pmol/L olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

Grup-1'in tedavi öncesi tüm olgularında TSH düzeyleri, referans aralığı üst sınırının üzerinde (>4.2 μ IU/ml) saptanmıştır. Grup-3'de tedavi öncesi (1), 12 hastanın 3'nün TSH düzeyi, referans aralığı alt sınırının altında (<0.27 μ IU/ml), 9 hastanın ise referans aralığında veya hafif derecede üzerinde olduğu görülmüştür. Bu olgular, düşük TSH değerleri ile birlikte

düşük sT₄ düzeylerine sahiptiler. Grupların TSH değerlerinin ortalama \pm SD değerleri; Grup-1'de tedavi öncesi $216,4 \pm 235,2$, tedavi sonrası $8,69 \pm 12,36$, Grup-2'de $6,79 \pm 2,53$, Grup-3'de tedavi öncesi $5,59 \pm 4,52$, tedavi sonrası $1,59 \pm 1,79$, Grup-4'te $3,927 \pm 1,97$; Grup-5'te $3,17 \pm 1,82$ ve Grup-6'da $3,12 \pm 1,09$ pmol/L olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

95 olgunun 92'ünde serum kreatinin konsantrasyonu 1mg/dl'den düşük, tedavi öncesi primer kalıcı hipotiroidili 3 hastanın kreatinin değerleri 1mg/dl, 1,1 mg/ dl ve 1.2 mg/dl olarak ölçülmüştür. Grup-1'de, L-tiroksin tedavisi ile ötiroidik olan hastaların ortalama serum kreatinin düzeylerinde %20 oranında düşme saptanmıştır. Tedavi sonrası (ötiroidik iken) 34 hastanın 19'unda serum kreatinin değerlerinin düştüğü, 12 hastanın değişmediği ve 3 hastanın ise serum kreatinin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Grup-3'de, tedavi sonrası (ötiroidik iken) 12 hastanın 3'ünde serum kreatinin değerlerinin düştüğü, 5 hastanın değişmediği ve 4 hastanın kreatinin değerlerinin yükseldiği görülmüştür. Grup 5'te ise ortalama kreatinin düzeyleri, kontrol grubuna göre % 46.5 oranında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Grupların kreatinin değerlerinin ortalama \pm SD değerleri; Grup-1'de tedavi öncesi $0,56 \pm 0,22$, tedavi sonrası $0,45 \pm 0,15$, Grup-2'de $0,36 \pm 0,14$, Grup-3'de tedavi öncesi $0,49 \pm 0,11$, tedavi sonrası $0,50 \pm 0,12$, Grup-4'te $0,53 \pm 0,12$; Grup-5'te $0,63 \pm 0,18$ ve Grup-6'da $0,43 \pm 0,13$ mg/dl olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

95 olgunun 20'sinde serum sistatin C düzeyi referans aralığının altında, kalanlar normal sınırlar içerisinde (0.55-1.15 mg/L) ölçülmüştür. Sistatin C'nin düşük olduğu 19 olgunun 14'ü (12'si tedavi öncesi, 2'si tedavi sonrası) Grup-1'de, ikisi Grup-3'te (biri tedavi öncesi biri sonrası), biri Grup-5'te, ikisi Grup-6'da idi. Serum sistatin C'nin en düşük değeri 0.39 mg/L ile Grup-5'te ölçülmüştür.

Grup-1'de, tedavi öncesi olguların %47'sinde serum sistatin C düzeyi referans aralığının altında olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası ortalama serum sistatin C düzeyinde %9.7 oranında artış kaydedilmiştir. Tedavi sonrası 34 hastanın 24'ünde (ötiroidik iken) serum sistatin C düzeylerinin yükseldiği, 3 hastanın değişmediği ve 7 hastanın ise sistatin C değerinin düştüğü görülmüştür. Grup-3'te, tedavi sonrası (ötiroidik iken) 12 hastanın 3'ünde serum sistatin C düzeylerinin yükseldiği, 2 hastanın değişmediği ve 7 hastanın ise sistatin C'nin düştüğü görülmüştür. Grup-5'te ise ortalama sistatin C düzeyleri, kontrol grubuna göre %18 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür. Grup sistatin C değerlerinin ortalama \pm SD değerleri; Grup-1'de tedavi öncesi $0,62 \pm 0,15$, tedavi sonrası $0,68 \pm 0,15$, Grup-2'de $0,69 \pm$

0,09, Grup-3'de tedavi öncesi $0,676 \pm 0,15$, tedavi sonrası $0,644 \pm 0,10$, Grup-4'te $0,737 \pm 0,14$; Grup-5'te $0,79 \pm 0,173$ ve Grup-6'da $0,67 \pm 0,10$ mg/L olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

95 olgunun 92'ünde yaşlarına göre GFH_{Schw} (ml/dk/1.73 m²) değerleri normal sınırlarda hesaplanmıştır. Tedavi öncesi primer kalıcı hipotiroidili 2 hastanın GFH: 89,49 ve 76,8 ml/dk/1.73m² olarak, santral hipotiroidili bir olgunun [Boy-SDS: (-)3.65] ise 70,58 ml/dk/1.73m² olarak düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası, primer hipotiroidili 2 olgunun GFH'ı yaşlarına göre normal sınırlara yükselirken, santral hipotiroidili olgunun (boy kısalığı nedeni ile) GFH'ı yaşına göre düşük kaldığı görülmüştür. Grup-1'de, tedavi sonrası 34 hastanın 19'unda (ötiroidik iken) GFH_{Schw}'nin (ml/dk/1.73 m²) arttığı, 12 hastanın değişmediği ve 3 hastanın ise GFH'nın düştüğü saptanmıştır. Grup-3'de tedavi sonrası (ötiroidik iken) 12 hastanın 3'ünde, GFH değerlerinin arttığı, 5 hastanın değişmediği ve 4 hastanın ise GFH'nın düştüğü görülmüştür. Grup GFH_{Schw} (ml/dk/1.73 m²) değerlerinin ortalama \pm SD değerleri; Grup-1'de tedavi öncesi $134,9 \pm 33,5$, tedavi sonrası $160,3 \pm 37,2$, Grup-2'de $166,9 \pm 47,1$, Grup-3'de tedavi öncesi $167,54 \pm 58,7$, tedavi sonrası $164,2 \pm 61,3$, Grup-4'te $168,9 \pm 33,6$; Grup-5'te $168,9 \pm 33,6$ ve Grup-6'da $181,3 \pm 48,5$ mg/dl olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4).

4.4 Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hasta gruplarının (1,2,3,4,5) ortalama laboratuvar değerlerinin kontrol grubu (Grup-6) ile istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir.

Grup-1'in tedavi öncesi (1) laboratuvar değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama sT₄ (düşük), TSH (yüksek), serum kreatinin (yüksek) ve GFH (düşük) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tedavi sonrası ise (2) sT₄ düzeyleri artmış, TSH düzeyleri düşmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0.05). Tedaviye rağmen sT₄ ve TSH halen normal sınırlara gelmemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C düzeylerinin ise kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür (p>0.05, Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Grup-2'nin serum TSH düzey ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05). Serum sT₄, kreatinin, sistatin C ve GFH düzey ortalaması ise kontrol grubu ile benzer olduğu saptanmıştır (p>0.05, Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Grup-3'ün tedavi öncesi ortalama serum sT₄ düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05). Serum TSH, kreatinin, sistatin C ve GFH ortalama düzeyleri ise kontrol gurubu ile benzer olduğu görülmüştür (p>0.05, Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hasta gruplarının ortalama laboratuvar değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Grup 1-6 (p)	Grup 2-6 (p)	Grup 3-6 (p)	Grup 4-6 (p)	Grup 5-6 (p)
ST ₄ -1	0,000	0,615	0,003	0,020	0,001
ST ₄ -2	0,018	-	-	-	-
TSH-1	0,000	0,000	0,113	0,208	0,625
TSH-2	0,013	-	-	-	-
Kreatinin-1	0,008	0,237	0,258	0,067	-
Kreatinin-2	0,860	-	-	-	0,006
Sistatin C-1	0,151	0,830	0,782	0,289	-
Sistatin C-2	0,822	-	-	-	0,009
GFH-1	0,001	0,457	0,365	0,457	-
GFH-2	0,076	-	-	-	0,019

[(1)= Başvuru anında veya tedavi öncesinde, (2)= Tedavi sonrası , p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı]

Grup-4 ve Grup-5'in serum sT₄ düzeyleri kontrol grubuna göre referans aralığı içerisinde anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Serum TSH, kreatinin, sistatin C ve GFH ortalama düzeylerinin ise kontrol gurubu ile benzer olduğu görülmüştür (p>0.05, Tablo 4.4, Tablo 4.5).

4.5 Grupların kendi içerisinde karşılaştırılması

4.5.1 Grupların kendi içerisinde cinslere göre karşılaştırılması

Grup1,2,3,4,5,6'nın grup içerisinde demografik ve laboratuvar bulguların cinslere göre karşılaştırılması, Tablo 4.6, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Grup 1 ve 2'nin bulgularının cinslere göre karşılaştırılması

		Kız	Erkek	P
Grup-1 N (kız):23 N (erkek):11	Yaş (desimal yıl)	10,03 ± 5,15	7,39 ± 4,96	0,167
	Tartı (kg)	32,63 ± 14,38	24,85 ± 15,65	0,173
	Tartı-SDS	-0,089 ± 1,35	0,30 ± 1,08	0,956
	Boy (cm)	129,49 ± 22,58	118,78 ± 33,48	0,311
	Boy-SDS	-0,59 ± 0,92	-0,31 ± 1,86	0,531
	VKİ (kg/m ²)	18,35 ± 3,48	15,82 ± 2,06	0,019
	VKİ-SDS	0,73 ± 2,24	-0,11 ± 1,56	0,109
	Boya uyan tartı	105,48 ± 18,83	97,18 ± 12,58	0,047
	sT ₄ -1 (pmol/L)	6,56 ± 7,53	8,00 ± 7,20	0,632
	sT ₄ -2 (pmol/L)	19,78 ± 3,94	21,32 ± 5,27	0,811
	TSH-1 (mIU/L)	234,8 ± 215,4	177,9 ± 279,5	0,179
	TSH-2 (mIU/L)	10,88 ± 14,51	4,13 ± 2,61	0,087
	Sistatin C-1 (mg/L)	0,59 ± 0,14	0,68 ± 0,16	0,051
	Sistatin C-2 (mg/L)	0,64 ± 0,14	0,77 ± 0,14	0,008
	Kreatinin-1 (mg/dl)	0,58 ± 0,21	0,52 ± 0,24	0,303
	Kreatinin-2 (mg/dl)	0,456 ± 0,12	0,463 ± 0,20	0,726
	GFH _{Schw} -1	132,95 ± 30,39	139,07 ± 40,58	0,927
GFH _{Schw} -2	165,40 ± 40,77	149,76 ± 27,13	0,408	
L-T ₄ (µg/m ² /gün)	83,70 ± 22,13	95,14 ± 44,26	0,294	
Grup-2 N (kız):2 N (erkek):6	Yaş (desimal yıl)	8,69 ± 7,28	3,25 ± 1,90	0,317
	Tartı (kg)	32,00 ± 20,04	14,97 ± 5,13	0,182
	Tartı-SDS	-0,199 ± 0,25	0,11 ± 0,72	0,505
	Boy (cm)	126,35 ± 36,70	96,15 ± 17,24	0,182
	Boy-SDS	-0,31 ± 0,94	0,45 ± 1,42	0,317
	VKİ (kg/m ²)	18,00 ± 4,42	15,84 ± 0,80	1,000
	VKİ-SDS	0,005 ± 1,12	-0,29 ± 0,68	0,739
	Boya uyan tartı	103,00 ± 9,899	97,33 ± 5,32	0,532
	sT ₄ (pmol/L)	15,96 ± 1,50	17,90 ± 2,25	0,241
	TSH (mIU/L)	6,46 ± 1,05	6,90 ± 2,95	0,505
	Sistatin C (mg/L)	0,62 ± 0,04	0,72 ± 0,09	0,094
	Kreatinin (mg/dl)	0,45 ± 0,21	0,33 ± 0,12	0,396
	GFH _{Schw}	164,37 ± 29,84	167,79 ± 54,30	1,000

[(1)= Tedavi öncesi, (2)=tedavi sonrası, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı]

Tablo 4.7 Grup 3 ve 4'ün cinse göre bulguları

		Kız	Erkek	P
Grup-3 N (kız):2 N (erkek):10	Yaş (desimal yıl)	10,65 ± 5,85	12,02 ± 5,94	0,830
	Tartı (kg)	42,50 ± 21,92	35,12 ± 20,33	0,519
	Tartı-SDS	1,19 ± 0,69	-1,003 ± 1,24	0,053
	Boy (cm)	138,8 ± 16,97	130,53 ± 25,84	0,519
	Boy-SDS	0,19 ± 2,21	-2,26 ± 2,36	0,283
	VKİ (kg/m ²)	21,15 ± 6,16	18,76 ± 4,42	0,390
	VKİ-SDS	1,66 ± 0,78	0,11 ± 1,68	0,283
	Boya uyan tartı	117,50 ± 21,92	106,30 ± 17,96	0,390
	sT ₄ -1 (pmol/L)	5,95 ± 3,46	12,96 ± 5,03	0,086
	sT ₄ -2 (pmol/L)	12,05 ± 2,75	20,10 ± 3,51	0,032
	TSH-1 (mIU/L)	5,90 ± 7,49	5,53 ± 4,32	0,830
	TSH-2 (mIU/L)	0,20 ± 0,25	1,87 ± 1,83	0,086
	Sistatin C-1 (mg/L)	0,65 ± 0,02	0,68 ± 0,16	0,389
	Sistatin C-2 (mg/L)	0,56 ± 0,02	0,66 ± 0,10	0,085
	Keatinin-1 (mg/dl)	0,50 ± 0,28	0,49 ± 0,07	1,000
	Kreatinin-2 (mg/dl)	0,55 ± 0,07	0,49 ± 0,13	0,579
	GFH _{Schw} -1	178,52 ± 76,29	165,35 ± 59,42	1,000
GFH _{Schw} -2	141,37 ± 2,67	168,74 ± 66,74	0,667	
L-T ₄ (µg/m ² /gün)	62,55 ± 20,29	61,73 ± 30,82	1,000	
Grup-4 N (kız):4 N (erkek):7	Yaş (desimal yıl)	12,99 ± 1,50	12,14 ± 1,49	0,450
	Tartı (kg)	57,95 ± 2,79	74,49 ± 8,32	0,038
	Tartı-SDS	1,49 ± 0,56	3,15 ± 1,68	0,131
	Boy (cm)	147,68 ± 3,73	153,99 ± 5,96	0,130
	Boy-SDS	-1,097 ± 0,69	0,61 ± 1,57	0,059
	VKİ (kg/m ²)	26,58 ± 1,21	31,45 ± 3,72	0,038
	VKİ-SDS	3,66 ± 0,98	7,37 ± 2,45	0,023
	Boya uyan tartı	139,29 ± 6,85	161,4 ± 20,97	0,037
	sT ₄ (pmol/L)	15,55 ± 1,60	16,57 ± 2,84	0,450
	TSH (mIU/L)	3,35 ± 1,37	4,26 ± 2,28	0,571
	Sistatin C (mg/L)	0,66 ± 0,11	0,78 ± 1,39	0,155
	Kreatinin (mg/dl)	0,54 ± 0,16	0,53 ± 0,10	0,776
	GFH _{Schw}	162,68 ± 36,85	172,45 ± 34,15	0,705

[(1) = Tedavi öncesi, (2)=tedavi sonrası, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı]

Tablo 4.8 Grup 5 ve 6'nın cinse göre bulguları

		Kız	Erkek	P
Grup-5 N (kız):2 N (erkek):7	Yaş (desimal yıl)	11,21 ± 0,67	10,94 ± 3,60	0,240
	Tartı (kg)	56,55 ± 23,40	40,79 ± 14,57	0,242
	Tartı-SDS	2,20 ± 2,79	0,31 ± 0,55	0,242
	Boy (cm)	146,65 ± 7,57	142,00 ± 13,02	0,380
	Boy-SDS	0,015 ± 0,39	0,11 ± 0,66	0,242
	VKİ (kg/m ²)	25,84 ± 8,21	19,65 ± 3,75	0,242
	VKİ-SDS	4,39 ± 3,90	1,42 ± 1,65	0,242
	Boya uyan tartı	135,50 ± 40,3	107,71 ± 15,83	0,380
	sT ₄ (pmol/L)	17,45 ± 3,75	12,85 ± 1,50	0,079
	TSH(mIU/L)	3,67 ± 2,02	3,03 ± 1,90	0,558
	Sistatin C(mg/L)	0,92 ± 0,03	0,75 ± 0,18	0,143
	Kreatinin (mg/dl)	0,75 ± 0,21	0,59 ± 0,17	0,303
	Hidrokortizon(mg/m ²)	12,24 ± 5,29	11,33 ± 3,89	0,770
	GFH _{Schw}	112,84 ± 37,46	142,80 ± 32,27	0,242
Grup-6 N (kız):12 N (erkek):9	Yaş (desimal yıl)	10,27 ± 3,80	8,84 ± 6,43	0,522
	Tartı (kg)	33,40 ± 13,48	27,32 ± 18,60	0,286
	Tartı-SDS	-0,31 ± 1,78	-0,71 ± 1,18	0,522
	Boy (cm)	134,24 ± 19,24	129,82 ± 31,71	0,356
	Boy-SDS	-0,43 ± 1,98	-0,97 ± 1,17	0,522
	VKİ (kg/m ²)	17,83 ± 3,39	16,67 ± 3,36	0,286
	VKİ-SDS	0,46 ± 1,74	-0,47 ± 2,12	0,118
	Boya uyan tartı	100,33 ± 17,95	94,22 ± 15,55	0,176
	sT ₄ (pmol/L)	17,05 ± 2,06	18,72 ± 1,96	0,102
	TSH (mIU/L)	2,99 ± 0,96	3,28 ± 1,28	0,522
	Sistatin C (mg/L)	0,68 ± 0,10	0,66 ± 0,10	0,831
	Kreatinin (mg/dl)	0,46 ± 0,12	0,40 ± 0,14	0,424
	GFH _{Schw}	173,64 ± 45,22	191,72 ± 53,46	0,320

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Grup 2,3,4 ve 5'te, istatistiksel değerlendirme yapmak için kız sayılarının yetersiz olduğu görülmüştür. Buna rağmen tüm gruplarda, demografik ve laboratuvar ortalama değerleri cinsler arasında karşılaştırılmış ve tablolara eklenmiştir. Çalışma sonunda, istatistiksel değerlendirmelerden sadece Grup-1 ve 6'daki (kız ve erkeklerin) sonuçlar tartışılmıştır.

Grup-1'de, kız ve erkekler arasında sadece vücut kitle indeksi, boya uyan tartı ve tedavi sonrası serum sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tedavi sonrası Sistatin C'nin kızlarda ortalama % 8,47 oranında, erkeklerde ise ortalama % 13,2 oranında yükseldiği görülmüştür (p=0.008).

Grup-2'de, kız ve erkeklerin, demografik ve laboratuvar bulguları ortalamaları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Grup-3'te, kız ve erkeklerin, demografik ve laboratuvar bulguları ortalamaları arasında sadece serbest sT₄ düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür (p=0,032).

Grup-4'te, kız ve erkeklerin laboratuvar bulgularının benzer olduğu, tartı, vücut kitle indeksi, VKİ-SDS ve boya uyan tartı gibi demografik bulguların farklı olduğu görülmüştür.

Grup-5 ve Grup-6'da, kız ve erkeklerin demografik, laboratuvar bulguları ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

4.5.2 Grup-1 ve 3'te, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguların kendi içerisinde karşılaştırılması

Grup-1, 3'ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama laboratuvar bulgularının karşılaştırması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Grup-1'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sT₄, TSH, kreatinin, sistatin C düzeyleri ve GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). Tedavi ile serum sT₄, serum sistatin C düzeylerinin ve GFH'nın anlamlı olarak yükseldiği, serum kreatinin ve TSH'nın ise anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (Tablo 4.4, Tablo 4.9).

Grup-3'te ise tedavi öncesi ve sonrası serum sT₄ ve TSH arasında istatistiksel olarak farklılık varken (p<0.05), serum sistatin C, kreatinin ve GFH düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi ile sT₄ artarken TSH'da düşme görülmüştür. Serum sistatin C, serum kreatinin ve GFH düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 4.4, Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Tedavi öncesi ve sonrası Grup-1,3'in kendi içerisinde karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve sonrası	ST ₄ (pmol/L)	TSH (mIU/L)	Kreatinin (mg/dl)	Sistatin C (mg/L)	GFH (ml/dk/1.73m ²)
Grup-1 (p)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,002
Grup-3 (p)	0,002	0,004	0,609	0,386	0,735

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

4.5.3 Grup-1 ve 3 içerisinde, tedavi öncesi ve sonrası bulguların cinslere göre karşılaştırılması

Grup-1 ve 3'ün, tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama laboratuvar bulgularının cinsler arasındaki karşılaştırması Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Grup-1'de, kız (K) ve erkeklerin (E), tedavi öncesi ve tedavi sonrası sT₄, TSH, sistatin C düzeyleri arasında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Serum kreatininin sadece kız olgularda anlamlı olarak değişim göstermiştir. Tedavi sonrası sistatin C düzeylerinde, kızlarda ortalama % 8,47 oranında, erkeklerde ise ortalama % 13,2 oranında yükselme gözlenmiştir. Kreatinin ise tedavi sonrası kızlarda ortalama % 21,3, erkeklerde %10,96 oranında düşme göstermiştir (Tablo 4.6, Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Grup 1 ve 3'te, cinslere göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Cinslere göre tedavi öncesi ve sonrası	Kız (p)	Erkek (p)
Grup-1	sT ₄	0,000	0,003
	TSH	0,000	0,003
	Sistatin C	0,022	0,017
	Kreatinin	0,001	0,194
Grup-3	sT ₄	0,180	0,005
	TSH	0,180	0,007
	Sistatin C	0,180	0,674
	Kreatinin	0,655	0,891

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Grup-3'te, tedavi öncesi ve tedavi sonrası, sT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin düzeyleri arasında kız olgularda anlamlı değişimler saptanmamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi vaka

sayısının (n=2) yetersizliği göze çarpmaktadır. Erkeklerde ise sadece sT₄ ve TSH'da anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. Serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinde ise anlamlı değişimler saptanmamıştır (Tablo 4.7, Tablo 4.10).

4.6 Gruplarda korelasyon çalışmaları

Grup-1'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C'nin demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Grup-1'de, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C'nin demografik ve laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Sistatin C		Tedavi sonrası Sistatin C	
	r	p	r	p
Yaş	-0.344	0.046	-0.229	0.193
Tartı	-0.295	0.090	-0.170	0.337
Tartı-SDS	-0.026	0.885	-0.035	0.845
Boy	-0.370	0.031	-0.241	0.170
Boy-SDS	-0.134	0,448	-0.179	0.312
Boya uyan tartı	-0.129	0.468	-0.122	0.491
Vücut kitle indeksi	-0.273	0.119	-0.197	0.263
Vücut kitle indeksi-SDS	-0.132	0.458	-0.097	0.583
sT ₄ -1	0.417	0.014	-	
sT ₄ -2	-		0.375	0.029
TSH-1	-0.111	0.532	-	
TSH-2	-		-0.304	0.080
Kreatinin-1	-0.334	0.054	-	
Kreatinin-2	-		0.072	0.080
GFH-1	0.148	0.402	-	
GFH-2	-		-0.359	0.037
L-tiroksin dozu (µg/m ²)	0.240	0.170	0.294	0.091

[(1) = Tedavi öncesi, (2)=tedavi sonrası, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı]

Tedavi öncesi serum sistatin C'nin yaş (r= -0.344) ve boy (r= -0.370) ile negatif olarak güçlü olmayan korelasyonları saptanmıştır (sırası ile p=0.046, p=0.031). Tedavi öncesi sistatin

C ile tartı, tartı-SDS, boy-SDS, VKİ, VKİ-SDS ve boya uyan tartı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tedavi sonrası ise serum sistatin C ile yaş, boy, tartı, tartı-SDS, boy-SDS, boya uyan tartı, VKİ ve VKİ-SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon belirlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi sistatin C'nin sT_4 ile pozitif orta güçte bir korelasyon gösterdiği ($r=0.417$, $p= 0.014$) saptanırken, TSH, kreatinin , GFH ve L-tiroksin ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Tedavi sonrası ise sistatin C'nin sT_4 ile pozitif ($r=0.375$, $p= 0.029$) orta güçte, GFH ile negatif ($r= -0.359$, $p=0.037$) zayıf korelasyon gösterdiği saptanırken, TSH, kreatinin ve L-tiroksin dozu ile korelasyon göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$).

Grup-2'de, serum sistatin C'nin demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.12 ve 4.13'te gösterilmiştir. Serum sistatin C'nin tartı ($r_s= -0.790$), boy ($r_s= -0.755$) ve serum kreatininini ($r_s= 0,720$) ile negatif olarak güçlü olmayan korelasyonları saptanmıştır (sırası ile $p=0.020$, $p=0.031$ ve $p=0,044$).

Tablo 4.12 Grup 2'de sistatin C'nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

	Yaş	Tartı	Tartı-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS
r_s	-0,647	-0,790	-0,060	-0,755	0,000	-0,108	-0,275
p	0,083	0,020	0,888	0,031	1,000	0,799	0,509

($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 4.13 Grup 2'de sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	ST_4	TSH	Kreatinin	Sistatin-C
Sistatin C				
r_s	0,024	0,060	-0,720	-
p	0,955	0,888	0,044	-
Kreatinin				
r_s	-0,079	-0,303	-	-0,720
p	0,852	0,466	-	0,044

($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı)

Grup-3'te tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C'nin demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Serum sistatin C'nin herhangi bir demografik veya laboratuvar bulgu ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir.

Tablo 4.14 Grup-3’de, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C’nin demografik ve laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Sistatin C		Tedavi sonrası Sistatin C	
	r_s	p	r_s	p
Yaş	0.287	0.365	0.186	0.564
Tartı	0.291	0.358	0.137	0.672
Tartı-SDS	-0.028	0.931	-0.469	0.124
Boy	0.224	0.484	0.084	0.795
Boy-SDS	-0.028	0.931	-0.487	0.108
Boya uyan tartı	0.315	0.318	0.217	0.489
Vücut kitle indeksi	0.193	0.549	0.116	0.721
Vücut kitle indeksi-SDS	0.242	0.449	0.252	0.429
sT ₄ -1	-0.063	0.846	-	
sT ₄ -2	-		0.245	0.442
TSH-1	-0.252	0.429	-	
TSH-2	-		-0.326	0.301
Kreatinin-1	-0.181	0.572	-	
Kreatinin-2	-		-0.224	0.483
GFH-1	0.336	0.285	-	
GFH-2	-		0.312	0.324
L-tiroksin dozu ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	0.063	0.846	-0.028	0.931

[(1) = Tedavi öncesi, (2)=tedavi sonrası, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı]

Grup-4’de serum sistatin C’nin demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.15 ve 4.16’da gösterilmiştir. Serum sistatin C’nin boy ($r_s= 0.616$) ile pozitif olarak güçlü olmayan korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p=0,043$).

Tablo 4.15 Grup 4’de sistatin C’nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

	Yaş	Tartı	Tartı-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS
r_s	0,164	0,538	0,433	0,616	0,497	0,542	0,355
p	0,630	0,088	0,184	0,043	0,120	0,085	0,284

($p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 4.16 Grup 4’de sistatin C ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	sT ₄	TSH	Kreatinin	Sistatin-C
Sistatin C				
r _s	-0,251	0,296	0,073	-
p	0,457	0,377	0,831	-
Kreatinin				
r _s	-0,396	0,219	-	0,073
p	0,228	0,518	-	0,831

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Grup-5’de serum sistatin C’nin, demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.17 ve 4.18’de gösterilmiştir. Serum sistatin C’nin herhangi bir demografik veya laboratuvar bulgu ile korelasyon göstermediği görülmektedir.

Tablo 4.17 Grup 5’de sistatin C’nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

	Yaş	Tartı	Tartı-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS
r _s	-0,418	-0,433	0,183	-0,467	0,133	-0,283	0,033
p	0,262	0,244	0,637	0,205	0,732	0,460	0,932

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 4.18 Grup 5’de sistatin C’nin ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	ST ₄	TSH	Kreatinin	Sistatin-c	Hidro kortizon
Sistatin C					
r _s	0,000	-0,333	-0,420	-	0,617
p	1,000	0,381	0,915	-	0,077
Kreatinin					
r _s	0,276	-0,126	-	-0,420	0,134
p	0,472	0,748	-	0,915	0,731

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Grup-6’da serum sistatin C’nin, demografik ve laboratuvar bulguları ile korelasyonları Tablo 4.19 ve 4.20’de gösterilmiştir. Serum sistatin C’nin herhangi bir demografik veya laboratuvar bulgu ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Tablo 4.19 Grup 6'da sistatin C'nin bazı demografik bulgular ile karşılaştırılması

	Yaş	Tartı	Tartı-SDS	Boy	Boy-SDS	VKİ	VKİ-SDS
r_s	-0,300	-0,313	-0,077	-0,351	-0,161	-0,153	-0,103
p	0,186	0,167	0,741	0,119	0,487	0,508	0,657

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 4.20 Grup 6'da sistatin C'nin ve kreatinin bazı laboratuvar bulgular ile karşılaştırılması

	sT ₄	TSH	Kreatinin	Sistatin-C
Sistatin C				
r_s	0,245	0,200	-0,054	-
p	0,284	0,386	0,818	-
Kreatinin				
r_s	-0,277	-0,301	-	-0,054
p	0,224	0,185	-	0,818

(p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)

BÖLÜM V

5. TARTIŞMA

Sistatin C, bütün çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilen, katyonik düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir^(7,9,10,11). Vücutta tüm ekstrasellüler ve transsellüler sıvılarda yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca glial, adrenal medulla, tiroid bezi, ön hipofiz bezi hücreleri ve pankreas A hücreleri sitoplazmasında da bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Temel fonksiyonu sistein proteazları ve lizozomal proteazları inhibe etmektir^(2,7). Vücutta tek atılım yolu böbreklerdir. Tamamı glomerullardan filtrasyona uğramakta ve proksimal tubülüslerde parçalanmaktadır. Yetişkinlerde ve çocuklarda endojen glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde kullanılması ümidiyle tanımlanmıştır⁽²⁾. Yaş, cins, vücut kitle indeksi, enflamasyon, karaciğer fonksiyonları ve miyopatinin serum düzeylerini etkilemediği kabul edilmektedir^(2,41,42,45,44,46). Geliştirilen yöntemlerle kolaylıkla serum düzeyleri ölçülebilmektedir. Klinikte pratik olarak, özellikle yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle kreatinin klirensinin yetersiz kaldığı durumlarda endojen glomerüler filtrasyon hızı göstergesi olarak ve erken GFH hasarının saptanmasında kullanılmaktadır⁽²⁾. Dezavantajları ise yeni bir molekül olması, bir çok yönünün bilinmemesi, çalışmaların erişkinler üzerinde yapılmış olması ve çocuklar üzerinde çalışmaların kısıtlı olmasıdır.

Yakın geçmişte, bazı hastalıkların etiyopatogenezi ile sistein proteazlar/sistein proteaz inhibitörleri (sistatin C vb.) dengesi arasında ilişki kurulmuştur. Bununla birlikte bazı hastalıkların ve klinikte kullanılan bazı ilaçların, serum sistatin C düzeylerini etkilediği bildirilmektedir. Bu nedenle malignitelerin, akut ve kronik steroid kullanımının, tiroid fonksiyon bozukluğunun, nefrotoksitesisi olan bazı kemoterapi ilaçlarının, akut/kronik-enfeksiyon/enfeksiyon dışı ve lokal/sistemik enflamatuvar hastalıkların serum sistatin C düzeylerine etkileri, bir çok araştırmaya konu olmaktadır. Burdan yola çıkılarak bu çalışmada, bazı endokrin hastalıkların serum sistatin-C düzeyleri üzerinde etkileri araştırılmıştır.

Birçok yazar tarafından serum sistatin C düzeyinin yaş (bir yaşından itibaren), cins, boy, tartı, kas kitlesi, vücut kitle indeksi gibi demografik özelliklerden bağımsız olduğu kabul edilmektedir^(41,42,45,44,46). Finney H. ve arkadaşları, Vinge E. ve arkadaşları tarafından, serum sistatin C konsantrasyonunun bireysel değişkenliği, serum kreatinine göre cinsiyet, yaş ve kas

kitlesinden daha az etkilendiği bildirilmiştir^(148,149). Bazı yazarlar tarafından ise serum sistatin C düzeyinin erişkin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu savunulmaktadır^(29,41,45).

Galteau MM ve arkadaşları sağlıklı 4-79 yaş arasındaki 1223 olguyu içeren biyolojik varyasyon çalışmasında serum sistatin C düzeyinin, çocuklarda yaş ve cinsiyeten, kadınlarda hormonal değişimlerden (puberte, menopoz, oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavilerinden) ve alkol alımından bağımsız olduğunu yayımlanmıştır. Yine aynı çalışmada çoklu regresyon analizi kullanıldığında vücut kitle indeksi ile serum sistatin C düzeyleri arasında orta güçte bir korelasyon olduğu saptanmış; çalışma sonunda ise bu korelasyonun biyolojik öneminin olmadığı savunulmuştur⁽¹⁵⁰⁾.

Çalışmaya alınan 34 primer hipotiroidi (Grup-1), 8 idiyopatik TSH yüksekliği (Grup-2), 12 santral hipotiroidi (Grup-3), 11 şişman (Grup-4), 9 konjenital adrenal hiperplazi (Grup-5) ve 21 sağlam çocuğun (Grup-6) oluşturduğu grupların ortalama serum sistatin C düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Serum sistatin C'nin tüm gruplarda yaş (bir yaş üstü), boy, boy-SDS, tartı, tartı-SDS, boya uyan tartı, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi-SDS gibi demografik özelliklerden bağımsız olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda şişman çocukların serum sistatin C düzeyleri ile kontrol grubunun serum sistatin C düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0.05$). Grup-1'in kız ve erkek olguları karşılaştırıldığında serum sistatin C düzeyleri tedavi öncesi (hipotiroidik iken) benzer iken, tedavi sonrasında erkeklerde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$).

Serum sistatin C düzeylerinin, demografik bulgular ile korelasyon çalışmasında; Grup-1'de tedavi öncesi (hipotiroidik iken) yaş ($r = -0.344$, $p=0.046$) ve boy ($r = -0.370$, $p=0.031$), Grup-2'de tartı ($r_s = -0.790$, $p=0.020$) ve boy ($r_s = -0.755$, $p=0.031$) ile negatif orta güçte korelasyon; Grup-4'te ise boy ($r_s = 0.616$, $p=0,043$) ile pozitif orta güçte korelasyon olduğu saptanmıştır. Grup-1'de tedavi sonrası, Grup-3, Grup-5 ve Grup-6'da serum sistatin C düzeyleri ile demografik bulgular arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Ulaşabildiğimiz literatürlerde çalışmamıza benzer korelasyon karşılaştırmasına rastlanamamıştır. Tüm bulgular değerlendirildiğinde, serum sistatin C düzeyinin demografik özelliklerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Tiroid hormonlarının tüm vücut metabolizması üzerine genel etkileri vardır ve tiroid fonksiyon bozukluğunda serum sistatin C düzeylerinin etkilendiği bir çok çalışmada gösterilmiştir^(69,70,71,72). Serum sistatin C düzeylerindeki bu değişimlerin çoğu normal referans

aralığı içerisinde olduğu bildirilmektedir. Belirgin tiroid fonksiyon bozukluğunun yanında subklinik olgular da serum sistatin C düzeylerinin etkilendiği saptanmaktadır⁽⁶⁹⁾. Bu etki serum kreatinin düzeyi ile ters yöndedir. Hipotiroidide serum sistatin C düzeyi düşük, serum kreatinin düzeyi yüksek iken hipertroidide serum sistatin C düzeyi yüksek, kreatinin düzeyi ise düşüktür. Tedavi sonrası hipotiroidili hastalarda serum sistatin C düzeyleri yükselmekte, kreatinin düzeyleri düşmektedir. Hipertiroidili hastalarda ise serum sistatin C düzeyleri düşmekte, kreatinin düzeyleri yükselmektedir. Bir çok yazar tarafından tiroid hormonlarının sistatin C üzerindeki etkisinin ekspresyon düzeyinde olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormonlarının kreatinin üzerine etkisi ise böbrek tübülüs hücreleri üzerinden (kreatinin segresyonunun artırılıp azaltılması ile) gerçekleşmektedir⁽⁷⁰⁾.

Fricker M. ve arkadaşları, etiyolojisini belirtmedikleri yeni tanı konmuş 9 primer hipotiroidi ve 13 hipertroidi erişkin hastanın, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C, serum kreatinin düzeylerini ölçmüşlerdir. Serum sistatin C ve kreatinin birbirleri ile paradoksal olarak etkilendiğini göstermişlerdir. Hipotiroidide serum sistatin C düzeyinin düşük, serum kreatinin düzeyinin yüksek; hipertroidide ise serum sistatin C düzeyinin yüksek, kreatinin düzeyinin ise düşük olduğunu saptamışlardır. Tedavi ile (ötiroidik iken) hipotiroidili hastalarda serum sistatin C değerlerinin yükseldiğini, kreatinin düzeylerinin düştüğünü ve hipertroidili hastalarda ise serum sistatin C düzeylerinin düştüğünü, kreatinin düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada, tiroid fonksiyon bozukluğunun serum sistatin C düzeyleri üzerinde büyük etkisi olduğunu vurgulamaya çalışmışlardır⁽⁷⁰⁾. Hollander G.J. ve arkadaşları da otoimmün kökenli 37 primer hipotiroidi ve 14 hipertroidi erişkin hasta üzerinde aynı sonuçları elde etmişlerdir. Bu çalışmada ise serum tiroid hormonları bakılmadan GFH ölçümü için serum kreatinin ve serum sistatin C'nin kullanılmasının yanlış olabileceği vurgulanmıştır⁽⁷¹⁾. Jayagopal V. ve arkadaşları yine etiyolojisini belirtmedikleri biyokimyasal olarak 17 hipotiroidi ve 19 hipertroidili erişkin hastayı çalışmaya almışlardır. Olguları başarılı olarak tedavi ettikten sonra hipotiroidili olguların serum sistatin C düzeylerinde %14 artış, hipertroidili olgularda ise %21 düşüş kaydetmişlerdir. Yine aynı çalışmada tedavi sonrası hipotiroidili olguların serum kreatinin düzeylerinde %13 düşüş, hipertroidili hastaların ise serum kreatinin düzeylerinde % 22 artış saptanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar tarafından, sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızının ölçümünde en iyi yöntem olamayacağı

vurgulanmıştır⁽⁷²⁾. Yukarıda söz edilen üç çalışmada da olgular serum sT₄, TSH değerlerine göre incelenmiş ve sadece tiroid fonksiyon bozukluğu olan vakalar çalışmaya alınmıştır.

Wiesli P. ve arkadaşları ise sadece serum TSH düzeylerine bakarak, etiyolojik tanılarını belirtmedikleri 26'sı subklinik hipotiroidi ile 14'ü subklinik hipertiroidi 40 erişkin olguyu çalışmalarına almışlar ve olguları sadece TSH değerleri ile izleyip tedavi etmişlerdir. Çalışmada tedavi öncesi serum sistatin C ve kreatinin değerlerini tedavi sonrası değerlerle karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda subklinik olgularda (hafif-orta derecede tiroid fonksiyon bozukluğu) bile serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin paradoksal değiştiğini ve diğer çalışmalar ile paralellik gösterdiğini saptamışlardır⁽⁶⁹⁾.

Manetti L. ve arkadaşları ise serum sistatin C'nin tiroid hormonların periferik etkisinin bir göstergesi olup olmayacağını araştırmak için subklinik, orta ve belirgin hipotiroidili erişkin olguları çalışmalarına almışlardır. Tedavi öncesi serum sistatin C düzeylerinin düşük olduğunu ve normale gelmesinin tedaviye bağlı olduğunu gözlemlemişlerdir. Tedavi öncesi ise olguların % 76'sının serum sistatin C düzeylerinin referans aralığı içerisinde olduğundan, sistatin C'nin tiroid hormonlarının periferik etkisini göstermede kullanımını kısıtladığını kabul etmişlerdir⁽¹⁵¹⁾.

Literatürde ulaşılan tüm çalışmaların, erişkin olgularda ve çoğunun otoimmün kökenli tiroid fonksiyon bozuklukları üzerinde yapılmış olduğu dikkati çekmektedir. Otoimmün hastalıkların ise serum sistatin C düzeylerini etkilediği, bu olgularda sistatin C düzeylerinin sağlıklılara göre yüksek olduğu bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Yukarıda anlatılan çalışmaların tümünde, otoimmün kökenli tiroid fonksiyon bozukluğunun, serum sistatin C düzeyleri üzerine olası etkisinin araştırmacılar tarafından dikkate alınmadığı görülmektedir. Çalışmamızda primer hipotiroidi grubundaki vakaların çok küçük bir bölümü (%2.1) otoimmün kaynaklı idi.

Çalışmaya aldığımız primer hipotiroidi olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum sistatin C düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Primer hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında ise aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Tedavi öncesi olguların %47'sinde serum sistatin C düzeyi referans aralığının altında olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası ortalama serum sistatin C düzeyinde %9.7 oranında artış kaydedilmiştir. 34 hastanın 24'ünde (ötiroidik) serum sistatin C düzeylerinin yükseldiği, 3 hastanın değişmediği ve 7 hastanın ise sistatin C değerinin düştüğü görülmüştür. Grup-1'de, kızların tedavi öncesi ve

tedavi sonrası serum sistatin C düzeyleri arasındaki değişimin erkeklerdeki değişim ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p=0.008$). Tedavi sonrası sistatin C'nin kızlarda ortalama % 8,47 oranında, erkeklerde ise ortalama % 13,2 oranında yükseldiği görülmüştür .

Sistatin C'nin, tedavi öncesi ve sonrası serum sT_4 , TSH, kreatinin ve olguların almakta olduğu L-tiroksin dozu ($\mu\text{g}/\text{m}^2$) ile ilişkilerine bakıldığında: Tedavi öncesi sistatin C ile sT_4 arasında pozitif orta güçte bir korelasyon ($r=0.417$, $p= 0.014$) saptanırken; TSH, kreatinin, GFH ve L-tiroksin dozu ile korelasyon bulunamamıştır. Tedavi sonrası ise sistatin C'nin sT_4 ile pozitif ($r=0.375$, $p= 0.029$) orta güçte, GFH ile negatif ($r= -0.359$, $p=0.037$) zayıf korelasyon gösterirken, TSH, kreatinin ve L-tiroksin dozu ile korelasyon saptanamamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda serum sistatin C'nin, sT_4 ile pozitif olarak korelasyon gösterdiği halde TSH ile korelasyon göstermemesi dikkat çekmektedir. Daha önceki çalışmalarda (tiroid fonksiyon bozukluğunda) böyle bir korelasyon çalışmasına rastlayamamız karşılaştırma yapmamızı kısıtlasa da bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile uyumludur. Çalışma sonunda belirgin tiroid hormon bozukluğunun serum sistatin C düzeylerini etkilediği sonucuna varılmıştır.

Primer hipotiroidi grubunda serum tiroid hormonları ile serum kreatinin düzeyleri arasında literatürdeki sonuçlar ile benzer ilişki saptanmıştır. Tedavi sonrası 34 hastanın 19'unda serum kreatinin değerlerinin düştüğü, 12 hastanın değerlerinin değişmediği ve 3 hastanın ise serum kreatinin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Tedavi sonrası ortalama serum kreatinin düzeylerinde %20 oranında düşme saptanmıştır. Tedavi öncesi korelasyon çalışmasında, serum kreatininin sT_4 ile negatif orta güçte ($r= -0,416$, $p=0,014$), TSH ile pozitif orta güçte ($r= 0,372$, $p=0,030$) korelasyon saptanmıştır. Tedavi sonrası serum kreatinin düzeyleri ile diğer laboratuvar bulgular arasında korelasyon bulunamamıştır. Sonuç olarak belirgin tiroid fonksiyon bozukluğunun serum kreatinin düzeylerini etkilediği görülmüştür. Serum kreatinin düzeyleri ile böbrek fonksiyonları değerlendirilirken tiroid fonksiyonlarının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

Geçici tiroid fonksiyon bozukluğu grubunda, beklenildiği gibi sadece ortalama serum TSH düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Klinik olarak ötiroidi olan bu olguların diğer laboratuvar parametrelerinin, kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Bu gruptaki laboratuvar bulgularının korelasyon çalışmasında serum sistatin C ile

serum kreatinin arasında negatif güçlü olmayan korelasyon saptanmıştır ($r_s = -0,720$, $p=0,044$). Serum sistatin C düzeyleri ile TSH ve sT_4 düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Geçici hipotiroidi olgularında serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bulunması Wiesli P. ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi vakaları üzerinde yaptıkları çalışma sonuçları ile çelişiyor gibi görünmektedir. Wiesli'nin çalışmasında olgular, serum sT_4 düzeylerine bakılmadan TSH düzeyleri ile tanı ve tedavi almışlardır. Dolayısı ile hastaların hangi biyokimyasal bulgu içerisinde oldukları bilinmemektedir. Sonuçta TSH düzeyleri düşerken sistatin C düzeylerinde artış, kreatinin düzeylerinde ise düşüş olduğu gözlemlenmiştir⁽⁶⁹⁾. Literatürde tek başına serum TSH'nin veya tek başına sT_4 'ün serum sistatin C ve kreatinin üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim grubumuzda olguların serbest T_4 düzeylerinin normal TSH düzeylerinin ise yüksek olduğu görülmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi belirgin hipotiroidi olgularında serum sistatin C düzeylerinin TSH ile korelasyon göstermemesi bu sonucu desteklemektedir. Çalışma sonucunda, geçici hipotiroidi olgularında tek başına serum TSH'nin serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini etkilemediği görülmüştür.

Ulaşılabilen literatürlerde, santral hipotiroidinin sistatin C üzerindeki etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır⁽⁶⁹⁾. Buradan yola çıkılarak serebral ve hipofizer bozuklukların, serum sistatin C düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmış ve bu grup oluşturulmuştur. Grubun demografik ve laboratuvar bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Hastaların tiroid hormonları incelendiğinde yeteri kadar olgunun hipotiroidi kliniğinde olmadığı saptanmıştır. Dolayısı ile tedavi öncesi ve sonrası serum sistatin C'nin laboratuvar bulgular ile korelasyonu gösterilememiştir. Olgular cinslere göre incelendiğinde, kız olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sT_4 , TSH, sistatin C ve kreatinin düzeyleri arasındaki değişimin anlamlı olduğu bulunmuştur. Bulgular bölümünde belirtildiği gibi kız olgu sayısının ($n=2$) yetersiz olması, istatistiksel değişimlerin göz önüne alınmasını engellemektedir. Erkeklerde ise sadece sT_4 ve TSH değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin benzer olduğu gözlenmiştir.

İlaçların, serum sistatin C konsantrasyonu üzerine etkisinin olmadığı kabul edilmektedir^(64,65,66,67). Son zamanlarda bir çok yazar tarafından kısa süreli metil-prednizolon veya prednizolon kullanımının, sistatin C düzeyini artırdığı bildirilmektedir. Cimerman N. ve

arkadaşları, erişkin astımlı hastaları bir hafta süre ile yüksek doz (40mg/gün, \cong 20 mg/m²/gün) metil-prednizolon ile tedavi ettiklerinde, serum sistatin C düzeylerinde ortalama %23,5 oranında artış saptadıklarını bildirmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Yine aynı çalışmada kronik düşük (8-16 mg/m²/gün) doz steroid kullanan astım hastaların serum sistatin C düzeylerinin tedavi almayan astım grubuna göre %15,8 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bökenkamp A. ve arkadaşları, Newman DJ. ve arkadaşları, başarılı böbrek nakli yapılan hastalarda serum sistatin C'nin kreatininden daha önce düştüğünü^(152,153); Le Bricon T. ve arkadaşları, Bökenkamp A. ve arkadaşları, nakil sonrası 2. ile 6. günler arasında, nakilli böbrekte herhangi bir hasar olmaksızın, serum sistatin C düzeylerinde %30 oranında artış olduğunu saptamışlardır^(154,155). Risch ve arkadaşları ise böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kısa süreli intra-venöz metil prednizolon sonrası serum sistatin C düzeylerinde artış saptadıklarını yayınlamışlardır⁽⁶⁶⁾. Bu gözlemlerin nedeni henüz tam olarak açık değildir. Sistatin C'nin artmış üretim hızına (artmış gen ekspresyonu) veya azalmış böbrek atılımına bağlı olduğu ileri sürülmektedir⁽⁶⁵⁾. Bjarnadottir M, Grubb A ve arkadaşları tarafından, doza bağımlı olarak deksametazonun invitro hücre kültür hücrelerinde, sistatin C ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁴⁾. Bökenkamp ve arkadaşları ise steroide bağımlı nefrotik sendrom gibi artmış glomerüler filtrasyon sonucunda sistatin C atılımının arttığı hastalıklarda, yüksek doz steroidin serum sistatin C düzeylerini artırmadığını bildirmişlerdir⁽⁶⁷⁾. Bu sonuçlarla bazı yazarlar tarafından; özellikle organ nakli yapılan hastalarda serum sistatin C düzeylerindeki bu artışın, nakil sonrası ilk günlerde alıcılara verilen yüksek doz steroide bağlamanın doğru olmadığı savunulmaktadır^(66,152).

Kronik kortikosteroid kullanımının kreatinin üretim hızını azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁶⁾. Cimerman N. ve arkadaşları yukarıda söz edilen çalışmada steroide bağımlı erişkin astım hastalarını son bir ay içerisinde metil-prednizolon alan (16-32 mg/gün veya 8-16 mg/m²/gün) ve almayan şeklinde iki grupta incelemiştir. Steroid almayan gruba bir hafta süre ile 40 mg/gün (20 mg/m²/gün) metil-prednizolon uygulamışlardır. Çalışma sonunda hem kronik düşük doz hem de kısa süreli yüksek doz steroid kullanımının serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Tedavi almayan astım grubuna göre, kronik düşük doz steroid kullanan grupta serum kreatinin düzeylerinin %6.5, kısa süreli yüksek doz grubunda ise %12.3 oranında yüksek olduğu görülmüştür⁽⁶⁵⁾. Yine aynı çalışmada kontrol grubu ve steroide

bağımlı astım grubunda sistatin C'nin kreatinin ile pozitif orta güçte korelasyonu saptanmıştır. Steroid almayan astım grubunda ise böyle bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda, adrenal androjen yapımını baskılamak için fizyolojik dozun biraz üzerinde (10-12 mg/m²) kronik kortikosteroid (hidrokortizon) kullanan 9 konjenital adrenal hiperplazili olguda (Grup-5), serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri araştırılmıştır. Serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum sistatin C düzeyinin %18 ve kreatinin düzeyinin ise % 46.5 oranında yüksek olduğu gözlenmiştir. Sistatin C'nin ise serum kreatinini ($r_s = -0,420$, $p=0,915$) ve kortikosteroid dozu ($r_s = 0,617$, $p=0,077$) ile korelasyonu saptanmamıştır. Kortikosteroidlerin serum sistatin C ve kreatinin üzerindeki bu etkileri önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Ulaşılabilen literatürlerde, sistatin C'nin kortikosteroid dozu ile korelasyon çalışmasına rastlanmamıştır. Sonuçta adrenal androjen yapımını baskılamak için fizyolojik dozun biraz üzerinde steroid kullanımının, kısa süreli yüksek doz steroid kullanımında olduğu gibi serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini artırdığı görülmüştür.

BÖLÜM VI

6. SONUÇLAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD., Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD. polikliniğinden izlenen 54 hipotiroidi, 11 obezite, 9 konjenital adrenal hiperplazi ve 21 sağlam çocuğun serum sistatin C düzeylerinin, demografik ve labotatuvar bulguları ile korelasyonlarının karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçları şunlardır:

1- Serum sistatin C'nin tüm gruplarda yaş (bir yaş üstü), boy, boy-SDS, tartı, tartı-SDS gibi demografik özelliklerden bağımsız olduğu saptanmıştır. Kız ve erkeklerin (cinsler arası) serum sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup-1'in tedavi sonrası (ötiroidik iken) olguları hariç benzer olduğu, Grup 1'in tedavi sonrası olgularında ise erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,008$).

2- Serum sistatin C'nin tüm gruplarda boya uyan tartı, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi-SDS gibi demografik özelliklerden bağımsız olduğu görülmüştür. Bu bağlamda şişman çocukların serum sistatin C düzeyleri ile kontrol grubunun serum sistatin C düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0.05$).

3- Serum sistatin C'nin Grup-1'de (sadece tedavi öncesi) yaş ($r= -0.344$, $p=0.046$) ve boy ($r= -0.370$, $p=0.031$), Grup-2'de tartı ($r_s= -0.790$, $p=0.020$), boy ($r_s= -0.755$, $p=0.031$) ve serum kreatinini ($r_s= 0,720$, $p=0,044$) ile negatif korelasyonu; Grup-4'te ise boy ($r_s= 0.616$, $p=0,043$) ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir.

4- Primer belirgin hipotiroidili çocuklarda, tedavi öncesi (hipotiroidik iken) ve tedavi sonrası (ötiroidik iken) serum sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Buna rağmen, primer hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistatin C düzeyi, kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası ortalama serum sistatin C düzeyinde %9.7 oranında artış kaydedilmiştir. 34 hastanın 24'ünün serum sistatin C düzeyinin yükseldiği (referans aralığı içerisinde), 3 hastanın değişmediği ve 7 hastanın ise sistatin C değerinin düştüğü görülmüştür. Grup-1'de, kızlardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C düzeyleri arasındaki değişimin erkeklerdeki değişim ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görülmüştür ($p=0.008$). Tedavi sonrası sistatin C'nin kızlarda ortalama % 8,47 oranında, erkeklerde ise

ortalama % 13,2 oranında yükseldiği saptanmıştır. Değişimler referans aralığı içerisinde kaldığından, sistatin C'nin tiroid hormonlarının periferik etkisini göstermede kullanımını kısıtlamaktadır.

5- Primer belirgin hipotiroidili olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C düzeyleri ile serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

6- Primer belirgin hipotiroidili olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C düzeylerinin, serum sT₄ düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon (sırasıyla r =0.417, p= 0.014 ve r =0.375, p=0.029) gösterdikleri görülmüştür.

7- Geçici hipotiroidi olgularında serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin TSH ile korelasyonu olmadığı görülmüştür. Çalışmada tek başına serum TSH'nın serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

8- Laboratuvar olarak belirgin hipotiroidisi olan olguların, serum kreatinin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0.01). L-tiroksin tedavisi ile ötiroidik olan hastaların ortalama serum kreatinin düzeyinde %20 oranında düşme saptanmıştır. 34 hastanın 19'unda serum kreatinin değerinin düştüğü, 12 hastanın değişmediği ve 3 hastanın ise serum kreatinin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Subklinik hipotiroidi olgularında serum kreatinin düzeyinin ise kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, belirgin hipotiroidi tanısı alan olgularda böbrek fonksiyonları değerlendirilirken, tiroid hormonlarının serum kreatinin düzeylerini de etkilediği bilinmelidir.

9- Böbrek fonksiyonları normal olan kalıcı primer hipotiroidi hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sistatin C ve serum kreatinin değerleri karşılaştırıldıklarında, aralarında bir ilişki saptanmamıştır.

10- Adrenal androjen yapımını baskılamak için fizyolojik dozun biraz üzerinde (10-12 mg/m²) oral hidrokortizon tedavisi alan konjenital adrenal hiperplazili olgularında serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (sırası ile p=0.009, p=0,006). Steroid alan olguların ortalama sistatin C düzeyi, kontrol grubuna göre %18, kreatinin ise % 46,5 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak adrenal androjen yapımını baskılamak için fizyolojik dozun biraz üzerinde uzun süreli glukokortikoid (hidrokortizon) tedavisi, kısa süreli yüksek doz tedavide olduğu gibi serum sistatin C ve kreatinin düzeylerini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Reed C.H.,(2000):Diagnostic applications of cystatin C, **British Journal of Science**, 57, 323- 9
2. Mares J., Stejskal D.,Vavrouskova J. et al.(2003): Use of cystatin C determination in clinical diagnostics, **Biomed.Paper**; 147 (2), 177-80
3. Henskens Y.M.C., Veerman, E.C.I.(1985):Nieuw amerongen AV. Cystatins in health, **F. Pathol.**, 145:pp 407-14
4. Brown W.M., Dziegielewska K.M. (1997): Friends and relations of the Cystatin superfamily new members and their evolution protein, **Sci**, 6, 5-12
5. Jose' P.F. at el (1991): Structur and Expression of the Gene Encoding Cystatin D, a Novel Human Cystatin Proteinase Inhibitör. **The Journal of Biological Chemistry**, 25, 20538-43
6. Jonathan P., Sokol and William P. Schiemann (2004); Cystatin C antagonized β 1- TGF Signaling in normal and Canser Cells, **Molecular Canser Reserch** Vol.2, 183-95,
7. Grubb A.,(1992): Diagnostic value of analysis of Cystatin C and protin HC in biological fluids. **Clin. Nephrology**, 38, 20–7
8. Risch R., Herklotz R.(2001): Effects of Glucocorticoid immunosuppression on serum Cystatin C concentrations in renal transplant patients, **Clin. Chem.**, 47, 2055-9
9. Rander E., Erlandsen EJ.(1999): Serum cystatin c as an endogenous marker of the renal function, a Review. **Clin. Chem.**, Lab Med, 37(4), 389-95
10. Butler EA., Flynn FV. (1961):The occurence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality, **J. Clin. Path.**, 14,172-8
11. Brzin J., Popovic T., Turk V. (1984): Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases, **Biochem. Biophys. Res Comm.**, 118(1), 103-9
12. Coll E., Botey A., Alvarez L. (2000): Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomeruler filtration rate and as a marker for early renal impairment, **Am. J. Kidney Dis.**, 36, 29-34
13. Nilsson - Ehle P., Grubb A. (1994): New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin c serum consentration, **Kidney Int.**, 17-9

14. Simonsen O., Grubb A., Thyseli H., (1985): The blood serum concentration of cystatin C (gamma -trace) as a marker of the glomerular filtration rate, **Scand J. Clin. Lab. Invest.**, 45, 97-101
15. Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A.(1984): The place of human gamma-trace (Cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors, **Biochem. Biophys. Res. Comm.**, 120(2), 631-6
16. Grubb A., Löfberg H.(1985): Human gamma-trace. Structure, function and clinical use of concentration measurement, **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, 45(177), 7-13
17. Olafsson I.(1995): The human cystatin C gene promoter: functional analysis and identification of heterogeneous mRNA, **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, 55: 597-607
18. Krystyna S., Sylwia R., Rodziewicz M.(2004): Effect of antisense peptide binding on the dimerization of human cystatin C, **Acta Biochimica Polonia**, (51), 1, 153-60
19. Abrahamson M., Olafsson I., Palsdottir A., Ulvsbaeck M., Lundwall A., Jansson O., et al. (1990): Structure and expression of the human cystatin C gene, **Biochem. J.**, 268, 287-94
20. Levy E., Otin L.C., Ghiso J., Geltner D., Frangione B.(1989): Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases, **J. Exp.Med.** 169, 1771-8
21. Olafsson I., Thorsteinsson L., Jansson O.(1996): The Molecular pathology of hereditary Cystatin C amyloid angiopathy causing brain haemorrhage, **Brain Pathol.**, 6, 121-6
22. Barrett A.J., Fritz H., Grubb A., Isemura S., Jarvinen M., Katunuma N., et al.(1986): Nomenclature and classification of the proteins homologous with the cysteine proteinase inhibitor chicken cystatin, **Biochem. J.**, 236, 312-20
23. Keevil B.G., Kilpatrick E.S.(1998): Biological variation of Cystatin C : implications for the assessment of GFR.**Clinical Chemistry.**, 44, 1535-9
24. Rainer P.(2001): Low-Molecular Weight Proteins as Markers for GFR. **Clin.Chemistry**, 47, 346-52
25. Erik J., Uhlmann Karl G.H.(1992): Reference intervals for plasma cystatin in Healthy Volunteers and Renal Patients as Measured by the Dade Bahring B N II system and Correlation with creatinine. **Clin. Chem.**, 3, 1933-55
26. Christopher P.P. and Hazel Finney (2000): Developments the assessment of glomerular filtration rate, review **Clin.Chem.Acta**, jul,297(1-2), 55-66

27. Erlandsen EJ., Randers E., Kristensen JH.(1999): Evaluation of the N Latex cystatin C assay on the Dade Behring nephelometer II system. **Scand J. Clin. Lab. Invest.**,59, 1-8
28. Kyhse-Andersen et.al (1994): Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle Enhanced Turbidimetric Method, is a better marker than serum creatinine for GFR., **Clin. Chem.**,40,1921-6
29. Pergande M., Jung K.(1993): Sandwich enzyme immunoassay for cystatin C in serum with commercially available antibodies. **Clin. Chem.**, 39, 1985-90
30. Zweig M.H., Campbell G. (1993): Receiver operation characteristic (ROC) Plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. **Clin. Chem.**, 39, 561 – 77
31. Abrahamson M., Barrett A., Salvesen G., Grubb A.(1986): Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. **J. Biol. Chem.**, 261, 11282-9
32. Cimerman N., Brguljan M.P., Krasovec M., Suskovic S., Kos J.(2000): Twenty-four hour of cystatin C and total cystatine proteinase inh. Activity in sera from healthy subjects. **Clinica Chimica Acta**, 291, 89-95
33. Löfberg H., Grubb AO.(1979): Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system, **Scand J. Clin. Lab. Invest.**, 39, 619-26,
34. Tian S., Kusano E., Ohara T., Tabei K., Itoh Y., Kawai T., et al. (1997): Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases, **Clin. Nephrol.**, 48(2): 104-8.
35. Colle A., Tavera C., Drevat D., Leung-Tack J., Thomas Y., Monvely., et al. (1992): Cystatin C levels in sera of patients with human-immunodeficiency virus infection. **J. Immunoassay**, 13, 47-60
36. Newman DJ., Thakkar H., Edwards RG., Wilkie M., White T., Grubb AO., et al.(1995) Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine, **Kidney Int.**, 47, 312-8
37. Mumsumi T., Kenji M., Masayasu E., Koji M.(2004): A sol particle homogeneous immunoassay for measuring serum cystatin, **Clinical Biochemistry**, 37, 27-35
38. Finney H., Newman DJ., Gruber W., Merie P., Price CP.(1997) Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the behring nephelometer systems (BNA,BNII). **Clin. Chem.**, 43, 1016-22

39. Plebani M., Mussab M., Bertelli L., Moggi G., Ruzzante N., Fanos V., Cataldi L.(1997):
Determinazione della cistatina C sierica in gestanti al momento de parto e nei loro neonati.
Pediatr. Mrd. Chir., 19, 325-9
40. Randers E., Krue S., Erlandsen E.J., Danielsen H., Hansen G.H.(1999): Reference interval
for serum cystatin C in Children. **Clinical Chemistry**, 45, (9), 1856-8
41. Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Brodehl J.(1998): Reference
values for cystatin C serum concentrations in children, **Ped. Nephrol.**, 12,125-9
42. Harmoinen A., Ylinen E. et al(2000): Reference intervals for cystatin C in pre- and full-
term infants and children: **Pediatr Nephrol**, 15, 105-8
43. Heilbron DC., Holliday MA., Al-Dahwi A., Kogan BA.(1991): Expressing glomerular
filtration rate in children. **Pediatr. Nephrol.**, 5, 5-11
44. Filler G., Witt I., Priem F., Ehrich JHH., Jung K.(1997): Are cystatin C and β -2
microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of anormal glomerular
filtration rate in pediatric subjects ?, **Clin. Chem.**, 43, 1077-8
45. Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J.(1998):
Cystatin C - A new marker of glomerular filtration rate in children independent of
age and height, **Pediatrics**, 101(5), 875-80
46. Kilpatrick ES., Keevil BG., Addison GM.(2000): Does adjustment of GFR to extracellular
fluid volume improve the clinical utility of cystatin C ? **Arch. Dis. Child.**, 82, 499-502,
47. Finney H., Newman DJ, Thakkar H., Fell JME., Price CP.(2000): Reference ranger for
plasma cystatin C and creatinine measurement in premature infants, neonatal, and older
children, **Arch. Dis. Child.**, 82, 71-5
48. Ayşe Özden T, Palandüz A, Gökkuşu Anıl C, İşsever H: Serum cystatin C levels in
children with nephrosis or diabetes; The Jour. Of Applied Research. Vol.4,No.1,2004: 135-9
49. Randers E., Kornerup K., Erlandsen EJ., Hasling C., Danielsen H.(1998): Cystatin C levels
in sera of patients with acute infectious diseases with high c-reactive protein levels, **Scand.
J. Clin. Lab. Invest**, 58 (228), 120-3
50. Colle' J., Tavera C., Prevot D., leung-Track J., Thomas Y., Manuel Y. et al.(1992): Cystatin
C leverls in sera of patients with immunodeficiency virus infection, **J Immunoassay**,13,47-
60

51. Mangge H., Liebman P., Tanil H., Hermann J., Wagner C., Gallistl S., et al.(2000): Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis, **Clin. Chim. Acta.**, 300, 195-202
52. Grubb A., Simonsen O., Sturfelt G., Truedsson L., Thyssel H.(1985): Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta₂-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate, **Acta Med. Scand.**, 218, 499-503
53. Hansen T., Petrow PK., Gaumann A., Keyszer GM., Eysel P., Eckardt A., et al.(2000): Cathepsin B and its endogenous inhibitor cystatin C in rheumatoid arthritis synovium. **J. Rheumatol.**, 27, 859-65
54. Nagai A., Murakawa Y., Terashima M., Shimode K., Umegae N., Takeuchi H., et al.(2000) Cystatin C and cathepsin B in CSF from patients with inflammatory neurologic diseases, **Neurology**, 55(12), 1828-32
55. Davidsson P., Paulson L., Hesse C., Blennow K., Nilsson CL.(2001): Proteome studies of human CSF and brain tissue using a preparative two-dimensional electrophoresis approach prior to mass spectrometry. **Proteomics** 3, 444-52
56. Takeyabu K., Betsuyaku T., Nishimura M., Yoshioka et al.(1998) Cystatin proteinase and cystatin C in bronchoalveolar lavage fluid from subject with subclinical emphysema, *Eur. Respir. J.*, 12, 1033-9
57. Stabuc B., Vrhovec L., Stabuc-Silih M., Cizej TE.(2000): Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy, **Clin. Chem.**, 46(2), 193-7
58. Kos J., Stabuc B., Schweiger A., Krasevec M., Cimerman N., Kopitar-Jerena N., et al (1997). Cathepsins B, H and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients, **Clin. Cancer Res.**, 3, 1815- 22
59. Kos J., Krasevec M., Cimerman N., Nielsen HJ., Christensen IJ., Brünner N.(2000): Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis, **Clin. Cancer Res.** 3, 505-11
60. Hirai K., Yokoyama M., Asano G., Tanaka S.(1999): Expression of cathepsin B and cystatin C in human colorectal cancer. **Hum. Pathol**, 30, 680-6

61. Kos J., Stabuc B., Cimerman N., Brünner N.(1998): Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression, **Clin. Chem.**, 44(12), 2556-7
62. Finney H., Williams H.A., Price P.P.(2001); Serum sistatin C in patient with myeloma. **Clinica Chimica Acta.**, 309, 1-6
63. Demirtaş S., Akan Ö., Can M., Elmali E., Akan H. (2006): Sistatin C can be affected by nonrenal factors:A preliminary study on leukemia, **Clin.Biochem**, 29(2), 115-8
64. Bjarnadottir M., Grubb A., Olafsson I.(1995): Promoter-mediated,dexamethasone induced increase in cystatin C production in Hela cells, **Clin.Lab invest**, 55, 617-23
65. Cimerman N., Brguljan M.P., Krasovec A., Suskovic S., Kos M.(2000): Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. **Clinica Chimica Acta**, 300, 83-95
66. Risch L., Herklotz R., Blumberg A., HuberAR.(2001): Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. **Clin.Chem**, 47, 2055-9
67. Bökenkamp A., Wijk V.A.E., Lentze J.M., Wagner S.B.(2002): Effect of Corticosteroid Therapy on Serum Cystatin C and β 2-Microglobulin Concentrations. **Clinical Chemistry** 48(7), 1123-26
68. Bardi E., Bobok I., Olah AV., Olah E., Kappelmayer J., Kiss C. (2004): Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. **Pediatr Nephrol**, 19(10): 1145-7
69. Wiesli P., Schwegler B., Spinass A.G.(2003): Serum Cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function, **Clin.Chimica Acta**, 338, 87-90
70. Hallender J.G., Wulkan W.R., Mantel J.M., Berghout A.(2003): Is Cystatin a Marker of Glomerular Filtration Rate in Thyroid Dysfunction ? **Clinical Chemistry** 49(9), 1558-9
71. Fricker M., Wiesli P., Brandle M., Schwegler B., Schmid C.(2003): Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C, **Kidney Int.**, 63(5), 1944-5
72. Jayagopal V., Keevil GB., Atkin LS., Jennings EP., Kilpatrick SE. (2003):Paradoxical Changes in Cystatin C and Serum Creatinine in Patient with Hypo-Hyperthyroidizm, **Clin.Chemistr.**, 49(4), 680-1

73. Barrat MT., Avner ED., Harmon WE.(1999): Chronic Renal Failure, Physiology and Management. **Pediatric Nephrology**, Lippincott Williams Wilkins, Chap:72, 1155-82
74. Kasiske BL., Keane WF.(1996): Laboratory assessment of renal disease clearance, urinalysis, and renal biopsy. "**Brenner BM (ed) The Kidney**" kitabından, 5.baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1137-49
75. Schwartz GJ., Brion LP., Spitzer A.(1987): The Use of Plasma Creatinine for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infant, Children and Adolescents, **Pediatr. Clin. Nephol.**,34, 571-90
76. Morris MC., Allanby CW., Toseland P., Haycock GB., Chantler C.(1982): Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate, **Arch. Dis. Child.**, 57, 611-5
77. Page MK., Bükki J., Luppä P., Neumeier D. (2000); Clinical value of cystatin C determinate, **Clinica Chimica Acta**, 297, 67-72
78. Lindholt JS., Erlandsen EJ., Henneberg EW., (2001): Cystatin C deficiency is associate with the progression of small abdominal aortic aneurysms. **Br. J. Surg.**, 88, 1472-75
79. Gupta-Malhotra M., Levine DM., Cooper RS., Zabriskie JB.(2003): Decreased levels of cystatin C, an inhibitor of the elastolytic enzyme cystein protease, in acute and subacute phases of kawasaki disease, **Cardiology**, 99(3), 121-5
80. Jasir A., Kasprzykowski F., Lindström V., Schale'n C., Grubb A: (2004) New antimicrobial peptide active against Gram-positive pathogens. **Indian J Med Res** 119, 74-6
81. Glioner D., Delange F.(2000): The potential repercussion of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny, **Thyroid**, 10, 871-87,
82. Larsen PR., Davies TF., Schlumberger MJ., Hay ID.(2003): Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorder. **Williams textbook of endocrinology**(10th ed.), 331-73
83. Fisher DA.(2000): Disorder of the newborn and infant.In: Sperling MA (ed) **Pediatric Endoc**(2nd ed), 161-85
84. Brown RS.(2001): The thyroid gland. In: Clinical Pediatric Endocrinology. Brook CGD, Hindmarsh PC (4th ed.), **Blackwell Science**, 288-320,

85. Vanderschueren-Lodeweyckx M.(1996): Thyroid function test. In: Ranke MB (ed) Diagnostics of Endocrine Function in children and adolescents (2nd ed) Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag, 107-27
86. Prof.Dr.Peyami Cinaz (2003): Konjenital hipotiroidi, **Klinik pediatri**, 2(2), 59-63
87. Schwartz DI., Bercu BB. (1992): Anterior and posterior pituitary gland and pineal gland. In:Hung W.**Clinical Pediatr. Endocrin.** Mosby Year Book, St., 42-88
88. DiGeorge AM., LaFranchi S. (1996): Disorders of the thyroid gland.In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE(eds),Nelson textbook of pediater, (15th ed), 1589-99
89. Fort PF., Brown RS.(1996): Thyroid disorders in infancy, In:Fima Lifshitz. Pediatric Endocrinology New York, 369-81
90. Dalence F., Fisher DA. (1995): The thyroid gland, Brook CGD(ed), In Clin. Pediatr.Endocr.(3rd ed), Blackwell Science.Oxford., 397-433
91. Bingöl G. Biyokimya.(1983):Güven Matbaası, Ankara sayfa:399
92. Menteş NK.(1976): Fizyolojik biyokimyaya bakış, İzmir, Ege Ün. Tıp Fak. Yayınları (100), 587
93. LaFranchi S.(1997): Thyroid function in preterm babies.In: International symposium on A current review of pediater. Endocrin., Serona Symposia USA inc.Washington DC, 167-172,
94. Gönç N, Yordam N. (2003): Çocuk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları, Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği yayınları-1,: 8. Bölüm sayfa 261-348
95. Yordam N., Çalıkoğlu AS., Hatun Ş., Kandemir N. ve ark.(1994): Yenidoğan dönemi konjenital hipotiroidizm tarama programı pilot çalışması, **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi**, 37, 227-35
96. Di Laura R. (2001): Transcription factors in thyroid development: How many genes for congenital hypothyroidism? **Topical Endocrinol**, suppl.10:26
97. Klein AH., Meltzer S., Kenny FM. (1972): Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months, **J Pediatr.**, 81, 912-15
98. Hanna DE., Krainz PL., Skeels MR., Miyahira RS. et al (1986): Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism:Ten year experience in the Northwest regional screening program. **J. Pediatr.**, 109, 959-64

99. Sizonenko PC., Clayton PE., Cohen P., Hintz RL., Tanaka T., Laron Z., (2001): Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. **Growth Hormone & IGF Res**:11,137-65
100. Foley TP.,(2000): Acquired hypothyroidism in infants, children and adolescents.In:The thyroid A fundamental and clinical text.,Braverman LE., Utiger RD.,Eighth ed. Lippincott Williams&Wilkins, 983
101. Chiesa A., de Pependieck LG., Keselman A., et al.(1998): Final height in long-term primary hypothyroid children, **J. Pediatric. Endocrinol. Metab.**11:51
102. Troiano P.R., Katherine M.(1998): Overweight children and adolescents, Description, epidemiology and demographics, **Supplement to Pediatrics**, 101,497-503,
103. Behrman E.R., Kliegman R.M.(1995): Textbook of Pediatrics(15th edition), 169-172,
104. Iriano RP., Flegal KM., Kucmarski RJ. (1995): Overweight prevalence and trends for children and adolescents, **Arch. Pediatr. Adolesc.**, 149, 1085-91
105. Dietz H. W.(1983): Childhood obesity, Susceptibility, cause and management, **J. Pediatr**, 676-86
106. Alikashişoğlu A., Yordam N.,(1996): Obez ocuğun beslenmesi, **Katkı Pediatri Dergisi**, (2), 341-3
107. Kalkan S., zcat T., Darcan ř., Dizdancer C. (2002): İzmir ili Bornova ilçesinde 6-10,5 yaş arasında 4548 çocuğun obezite prevelansı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloğisi Kongresi zet kitabı, Trabzon,161
108. Sağlam H., Erokutan İ., Tarım . (2002): Bursa ile merkezinde 6-12 yaş grubu okul çocuklarında obezite prevelansı ve etkileyen faktörler, VII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloğisi Kongresi zet kitabı, Trabzon, 93
109. Güngör N., Arslanian SA., Nutritional disorders (2002): In. Sperling MA(ed) Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia, Saunders, 689-725
110. Wolf AM., Gortmaker SL., Cheung L., et al.(1993): Activity, inactivity, and obesity, Racial, ethnic, and age differences among school girl. Am. **J. Public Health**, 83, 1625-7
111. Styne DM. (2001): Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance, **Pediatr. Clin. North Am**, 48, 823-54
112. Gnz H.(2001): ocuk ve adolesanlarda obezite,**Aktel tıp dergisi**, 6, 58-62

113. Gram SM., Sullivan TV., Hawthorne VM. (1989): Fatness and obesity of the parents of obese individuals, *Am. J. Clin. Nutr.*, 50, 1308-1313,
114. Dietz W., Robinson T.(1993): Assessment and treatment of childhood obesity, **Pediatrics**, 337-44
115. Foch TT., McClearn GE.(1980): Genetics, body weight and obesity, In: Stunkard AJ(ed), *Obesity*. Philadelphia, WB Saunders, 48-71
116. Stunkard AJ., Sorenson TIA., Hanic C., et al.(1986): An adoption study of human obesity, *N. Eng. J. Med.*, 314, 193-5
117. Gidding S.(1999): Preventive pediatric cardiology, *Pediatr. Clin. North Am. Pediatric cardiology*, 46, 259-60,
118. Vanderchueren Lodewyckv M.(1993): The effect of single obesity on growth and growth hormone, **Horm. Res**, 40, 23-5
119. Alemzadeh R., Lifshitz F.(2003): Childhood obesity, *Pediatric Endoc.* 4th ed. New York, 823-58
120. Foster DW. (1992): Eating disorders, Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. *Williams Textbook of Endoc.* 8th ed., 1335-65
121. Glass AR. (1989): Endocrine aspects of obesity, *Med. Clin. North. Am*, 73, 139-60,
122. Lusting RH.(2001): The neuroendocrinology of childhood obesity, **Pediatr Clin. North. Am.**, 48, 909-30
123. Le Stunff C., Bougneres PF.(1993): Time course of increased lipid and decreased glucose oxidation during early phase of childhood obesity, **Diabetes**, 42, 1010-16
124. Stumvoll M., Haring H.(2001): Insulin resistance and insulin sensitizers, **Horm Res**, 55, 3-13
125. Fier JS. (1985): Metabolic importance of acanthosis nigricans. **Arch Dermatol**, 121, 193-4
126. Hintz RL.(2001): Management of disorders of size, *Clinical Pediatr.Endoc.* 4th ed. UK. **Blacwell Science**, 124-140
127. Byrne S.(2002): Psychological aspects of weight maintenance and repulse in obesty. **J. Psychosom. Res**, 53, 1029-36
128. Miller WL. (2001): The adrenal cortex and its disorders. In: Brooks CG, Hindmarsh PC (eds): *Clinical Pediatric Endocrinology.* 4th edition; London, **Blackwell Science**, pp. 321-76

129. Sadovsky Y., Crawford PA., Woodson KG., et al.(1995): Mice deficient in orphan receptor steroidogenic factor-1 lack adrenal glands and gonads but express P450 side-chain-cleavage enzyme in the placenta and have normal embryonic serum levels of corticosteroids, **Proc Natl. Acad. Sci. USA**,92, 10939-42
130. Kawabe K., Shikayama T., Tsuboi H., et al. (1999): Dax-1 as one of the target genes of Ad4BP/ SF-1. **Mol. Endocrinol**, 13,1267
131. Ehrhart -Bomstein M., Bomstein SR., Gonzalez -Hernandez J., Holst JI., Waterman MR., Scherbaum WA.(1995): Sympathoadrenal regulation of adrenocortical steroidogenesis. **Endocr Res**, 21, 13-24
132. Bomstein SR., Chrousos GP. (1999): Adrenocorticotropin (ACTH) and non-ACTH mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. **J Clin Endocrinol Metab**; 84, 1729-1736,
133. Papanicolaou DA., Yanovski JA., Cutler GB Jr., et al.(1998): A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states.**J Clin Endocrinol Metab.**, 83, 1163
134. Chung B., Matteson KJ., Voutilainen R., et al.(1986): Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{scc}:cDNA cloning, assignment of the gene to chrom. 15 and expression in the placenta, **Proc Natl Acad Sci USA**, 83, 8962-8
135. Kominami S., Ochi H., Koboyashi T., Takemori S(1980): Studies on the steroid hydroxylation system in adrenal cortex microsomes:purification and characterization of the cytochrome P450 specific for steroid 21 hydroxylation, **J Biol. Chem** ,255, 3386-97
136. White PC., New MI., Dupont B (1987): Congenital adrenal hyperplasia. **N Engl. J Med**, 316, 1519-24
137. New MI., Ghizzoni L. (2003): Congenital adrenal hyperplasia. In: Lifshitz F. (ed): **Pediatric Endocrinology** 4 th edition; New York, Mareel Dekker, pp.175- 192
138. White PC., Speiser PW. (2000): Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, **Endocr Rev**, 21, 245-8
139. White PC., Curnow KM., Pascoe L(1994): Disorders of steroid 11-beta hydroxylase isoenzymes, **Endocr Rev**, 15, 421-9,
140. Pang S., Murphey W., Levine LS., et al.(1982): A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska, **J Endocrinol Metab.**, 55, 413-5

141. Merke DP., Cutler GB Jr. (1997): New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. **JAMA**, 227, 1073-76
142. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson (2002): Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. **J Clin. Endocrinol Metab.** 87, 4048-52
143. Rosenwalks Z., Lee PA., Jones GS., et al.(1979): An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia, **J Clin Endocrinol, Metab**,49,335-49
144. Chrousos GP., Loriaux DL., Mann DL., Cutler GB Jr.(1982): Onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. An allelic variant of congenital virilizing adrenal hyperplasia, **Ann Intern Med.**, 96, 143-7
145. Lorence MC., Corbin CJ., Kamimura N et al.(1990): Structural analysis of the gene encoding human 3 β hydroxysteroid dehydrogenase /D5-D4 isomerase, **Mol Endocrinol**, 4,1850-5
146. Neyzi O., Binyıldız P., Alp H. (1979): Growth standards for Turkish children, **Courrier**, 29, 553-8
147. Bundak R., Furman A., Günöz H., Darendeliler F.(2006): Body mass index references for Turkish children, **Acta pediatr**, 95(2), 194-8
148. Finney H., Newman DJ., Price CP.(2000): Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance, **Ann. Clin. Biochem.**,37, 49-59
149. Vinge E, Lindergrand B., Nilsson-Ehle P., Grupp A.(1999): Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults, **Scand. J. Clin.Lab. Invest**, 59, 587-92
150. Galteau MM, Guyon M, Gisefuen R, Siesta G.(2001). Determination of cystatin C:biological variation and reference values. **Clin.Chem**, 39(9), 850-7
151. Manetti L, Pardini E, Genovesi M at al.(2005). Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. **J.Endocrinol**, 28(4), 346-9
152. Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Brodehl J(1999): Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients, **Clin. Chem.**, 45, 1866,8

153. Newman DJ., Finney H., Kitiyakara C., Altman P., Price CP.(1996): Cystatin C measurement in the post-operative assessment of renal transplant patients,**Clin. Chem**, 275,1258-60
154. Bökenkamp A., Özden N., Dieterich C., Schumann G., Ehrich JHH., Brodehl J.(1999): Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children, **Clin. Nephrol.**, 371-76
155. Le Bricon T., Therivet E., Benlakehal M., et al.(1999): Change in plasma cystatin C renal transplantation and acute rejection in adults, **Clin. Chem.**,45, 2243-9
156. Perrone RD., Madias NE., Levey AS.(1992): Serum creatinine as index of renal function: new insights into old concepts, **Clin.Chem.**, 38(10), 1933-53