

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı-Hastalıkları
Anabilim Dalı
Prof Dr Sevgi MİR

YAPISAL BÜYÜME VE PUBERTE
GECİKMESİ OLAN ÇOCUKLARDA
GHRELİN DÜZEYLERİ

Çocuk Endokrinoloji-Metabolizma
Bilim Dalı

Dr. Tolga Altuğ ŞEN
Yandal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof Dr Mahmut ÇOKER

İzmir-2009

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı-Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde yan dal uzmanlık eğitimi alma fırsatı sağlayan Prof Dr Alphan CURA ve anabilim dalı başkanı değerli hocam Sevgi MİR'e teşekkürü borç bilirim.

Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda yan dal eğitimime başlamam ve iyi bir eğitim almam konusunda bana büyük destekleri olan, beni yetiştiren değerli hocalarım Prof Dr Şükran DARCAN, Prof Dr Mahmut ÇOKER ve Doç Dr Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK'e,

Yan dal eğitimim sırasında birlikte çalıştığım değerli arkadaşlarım Uzman Dr Muammer BÜYÜKİNAN'a ve Uzman Dr Sema KALKAN UÇAR'a

Tez çalışmam sırasında çalışmaya katılan olguların seçilmesinde bana yardımcı olan Araştırma Görevlileri Dr Özlem GÜRAKSIN, Dr Gülay GÜN ve Dr Hafza UÇUR'a,

Olguların kan örneklerinin analiz edilmesinde yardımcı olan Biyokimya AD öğretim üyesi Doç Dr Tülay KÖKEN'e,

Elde edilen verilerin istatistiksel analizini yapan Tıbbi İstatistik AD Bölüm Başkanı Prof Dr İsmet DOĞAN'a

sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Dr Tolga Altuğ ŞEN

KISALTMALAR

- 1- **GHSR:** Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
- 2- **GHRH:** Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (Growth Hormone Releasing Hormone)
- 3- **TH:** Hedef boy (Target Height)
- 4- **PAH:** Tahmin edilen erişkin boy (Predicted Adult Height)
- 5- **LHRH:** Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
- 6- **ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- 7- **NPY:** Nöronal peptit-Y
- 8- **AGRP:** Agouti-related protein
- 9- **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- 10- **SGA:** Gebelik haftasına göre küçük olan bebekler
- 11- **LGA:** Gebelik haftasına göre büyük olan bebekler
- 12- **AGA:** Gebelik haftasına uygun ağırlıkta olan bebekler
- 13- **IUGR:** İntrauterin büyüme geriliği
- 14- **VKİ:** Vücut kitle indeksi
- 15- **SDS:** Standart deviasyon skoru
- 16- **IGF:** İnsülin benzeri büyüme faktörü
- 17- **IGFBP:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
- 18- **EDTA:** Etilen diamin tetra asetik asit
- 19- **FSH:** Folikül stimülan hormon
- 20- **LH:** Lüteinizan hormon
- 21- **RIA:** Radio-immun assay
- 22- **HPLC:** Yüksek basınçlı likit kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	5-6
GENEL BİLGİLER	
Boy Kısalığı Tanımı ve Nedenleri.....	7
Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi.....	9
Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Tanısı.....	10
Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Olası Nedenleri.....	11
Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Tedavisi.....	12
Ghrelinin Genel Özellikleri.....	12
Ghrelinin Sentezi ve Salınımı.....	13
Ghrelinin Etkileri.....	13
Ghrelinin ve Büyüme Hormonu Salınımı.....	14
Ghrelinin ve İştah.....	15
Ghrelinin Diğer Hormonlarla İlişkisi.....	16
Ghrelinin ve Büyüme.....	17
Ghrelinin ve Enerji Homeostazı.....	18
GEREÇ VE YÖNTEM	
Çalışma grubu.....	20
Kan örnekleri.....	21
İstatistiksel analiz.....	21
BULGULAR	22-30
TARTIŞMA	31-43
SONUÇLAR	44-45
KAYNAKLAR	46-61
ÖZET	62-63
ABSTRACT	64-65
EKLER	66-69

GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, çocukların genel sağlık düzeyini en iyi yansıtan ölçütlerden biridir. Çocuklarda normal büyüme için sağlıklı hücre yapısı, yeterli ve düzenli beslenme, hormonal dengeyle beraber etkin büyüme faktörleri bir arada fonksiyon görürler (1). Çocuklarda büyümenin izlemi, boy kısalığının saptanması çocuk hekimlerinin başlıca görevleri arasındadır. Anne ve babalar çocuklarının büyümesi konusunda oldukça endişelidirler ve izleyen doktor tarafından güven verilerek, takip veya tedavi konusunda kendilerini rahat hissetmeye ihtiyaç duyarlar. Boy kısalığı saptandığında nedenin bilinmesi büyük önem taşır. Boy kısalığının altında yatan patolojilerin tespiti olguların uygun izlemleri ve patolojik durumların erken dönemde tedavileri için gereklidir. Çocuklardaki boy kısalıklarının pek çoğunda önemli bir patoloji saptanamaz, bu olgular “normalin varyantı” olarak adlandırılırlar. Normalin varyantı olan boy kısalıklarının büyük çoğunluğunu “yapısal (konstitusyonel) boy kısalıkları” oluşturur. Yapısal boy kısalığı erkek çocuklarda boy kısalığının en sık karşılaşılan nedenidir ve bu çocuklarda büyüme gecikmesine paralel olarak ergenlik bulguları geç başlamakta, “yapısal puberte gecikmesi” bulunmaktadır (2, 3). Bu nedenle bu durumu yapısal boy kısalığı olarak adlandırmak yerine, “yapısal büyüme ve puberte gecikmesi” olarak ifade etmek daha doğru bir yaklaşımdır. Ergenlikteki büyüme atağı geç başlar, ergenliğin sonunda tahmini erişkin boylarına ulaşırlar (4-6). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların normal erişkin boylarına ulaşabilmeleri nedeniyle, bu çocuklardaki büyüme gecikmesinin fizyolojik olduğu düşünülmüştür. Güncel literatürü incelediğimizde bu çocuklardaki büyüme gecikmesinin nedenlerinin çok fazla araştırılmamış olduğunu görebiliriz. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme gecikmesine yol açan kesin bir neden gösterilememiş, bu çocuklarda hayatın erken dönemlerinden itibaren var olduğu bilinen yetersiz beslenmenin üzerinde durulmaya başlanmıştır (1). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme gecikmesine yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHSR-1a) keşfinden sonra, 1999 yılında bu reseptörün doğal ligandı olan molekül bulunmuş ve buna “ghrelin” adı verilmiştir (7). Ghrelinin keşfinden sonra büyüme hormonu salgılatıcı etkisi üzerine çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar başlamıştır. Ghrelinin keşfedilmesiyle birlikte hipofizden büyüme hormonu salınımının sadece hipotalamustan salgılanan GHRH (Growth-Hormon-Releasing-Hormon) tarafından kontrol edilmediği anlaşılmıştır. Mideden ve hipofiz bezinden salgılanan

ghrelin büyüme hormonu salınımını kontrol etmektedir (8). Büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi nedeniyle ghrelinin çocuklarda büyüme üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Hayatın ilk yıllarında oldukça yüksek düzeylerde olduğu tespit edilen ghrelinin, erken yaşlardan itibaren büyümeye önemli katkı sağladığı anlaşılmış, ergenlik döneminden itibaren ergenlik evresiyle paralel olarak azaldığı, büyümenin durmasıyla erişkin düzeylerine indiği gösterilmiştir (9, 10). Ghrelinin, büyüme hormonu salınımını kontrol ettiğinin keşfedilmesinden sonra insanların beslenme davranışlarının ve enerji alımının düzenlemesine rol oynadığı anlaşılmıştır (11). Çocuklarda iştah azlığı ailelerin sıkça yakındıkları, özellikle yavaş büyüyen çocuklar için yaygın bir sorundur. Çocuklarda kalori açığı sonucunda ortaya çıkan yetersiz tartı alımı uzun süre devam ettiğinde, bir süre sonra boyca büyümede yavaşlamaya yol açar. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme gecikmesinin nedenleri kesin olarak aydınlatılamamış, yetersiz beslenmenin oynadığı rol daha fazla ön plana çıkmıştır (12). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların iştahlarının az olduğu, özellikle ailelerin hekimlere başlıca yakınma konusudur. Çocukların iştahlarının az olması, günlük besin alımlarının kısıtlı olmasına ve yetersiz kilo almalarına neden olmaktadır. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda bebeklik döneminden itibaren yetersiz tartı alımı, “serpilememe” dikkat çekmektedir (1, 3, 12). Nutrisyonel boy kısalığı olan çocuklarda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklara benzer bir büyüme temposu olduğu bildirilmiştir (13). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklardaki iştah azlığına yol açan mekanizmalardan birinin, belki de en önemlisinin ghrelin hormonunun yetersiz salgılanması olabileceğini düşündük. Büyüme gecikmesinin nedeninin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağını düşünerek, çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla normal tempoda büyüyen, sağlıklı çocukların ghrelin düzeylerini kıyasladık.

GENEL BİLGİLER

Boy Kısalığı Tanımı ve Nedenleri

Boy kısalığı çocuğun boyunun yaşa ve cinsiyete göre üçüncü persentilin veya -2 standart sapmanın (SD) altında olması olarak tanımlanır (1). Boy kısalığı, boyun ölçüldüğü andaki durumu yansıtır, boy kısalığı her zaman büyüme geriliğini ifade etmez (4). Büyüme geriliği, boy kısalığına ek olarak yıllık büyüme hızının yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olmasıdır. Büyüme geriliği olan çocuklarda büyüme hızı yaşa ve cinsiyete göre beşinci persentilin altındadır (14). Büyümenin değerlendirilmesi çocuk ve adölesan yaş grubunda genel sağlık durumunun belirlenmesinde ana basamağı oluşturmaktadır. Göreceli olarak sağlıklı görünmekle beraber boy kısalığı ile başvuran olgularda altta yatan sistemik hastalıkların taranması gerekir. Pek çok patolojik durum büyüme geriliği nedenleri araştırılırken tanı alabilmektedir. Ancak boy kısalığı olan çocukların az bir kısmında tedavi edilmeyi gerektirecek bir hastalık bulunmaktadır. Boy kısalığı nedeniyle incelenen olguların büyük çoğunluğunda patolojik nedenler bulunmamaktadır. Bu olgular “normalin varyantı boy kısalığı” olarak adlandırılırlar. Boy kısalığı olan olguların yaklaşık % 80’i normalin varyantı, geriye kalan %20’si patolojik boy kısalıklarıdır (1, 14, 15). Ölçümlerin yanlış değerlendirilmemeleri için doğru ölçüm teknikleri ve uygun standartlar kullanılmalıdır. Boy kısalığı etyolojisinin incelemesinde en önemli parametrelerden birini büyüme hızı oluşturur. Büyüme hızının izlemi, normalin varyantı boy kısalığı ile patolojik boy kısalığı nedenlerinin ayırt edilmesi için yol gösterici olmaktadır. Normalin varyantı olan durumları patolojik nedenli boy kısalıklarından ayırabilmek, altta yatan patolojilerin gözden kaçmaması ve uygun tedavi edilmeleri açısından oldukça önemlidir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi ve ailevi (genetik) boy kısalıkları normalin varyantı boy kısalıklarıdır (1). Normalin varyantı boy kısalığı olgularının büyük çoğunluğunu yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan olgular oluşturur, bazı olgularda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi ve ailevi boy kısalığının özellikleri bir arada bulunur (14, 15). Patolojik boy kısalıklarının bir kısmında orantısız vücut yapısı vardır. Boy kısalığı tespit edildiğinde oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu, baş çevresi gibi ayrıntılı ölçümlerin yapılması gerekir. Vücudun üst segmentinin alt segmentine oranına bakarak orantısız boy kısalıkları tespit edilebilir. İskelet displazileri, kemik gelişim bozuklukları orantısız vücut yapısının bulunduğu patolojik boy kısalıklarıdır. Patolojik boy kısalıklarının diğer nedenleri arasında büyüme hormonu eksikliği, kortizol fazlalığı, hipotiroidizm gibi endokrin hastalıklar, kromozomal hastalıklar ön plana çıkmaktadır (4, 14).

Tablo 1- Boy kısalığı nedenleri

1- Normalin varyantı boy kısalıkları
a-Yapısal (konstitusyonel) büyüme ve puberte gecikmesi
b-Genetik-Ailesel boy kısalığı
c-Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi ve ailesel boy kısalığı
2- Patolojik boy kısalığı nedenleri
a-Nütrisyonel
Kalori ve/veya mineral eksiklikleri (çinko eksikliği)
Malabsorbsiyon nedeniyle oluşan beslenme yetersizliği
b-Endokrin hastalıklar
Hipotiroidizm
İzole büyüme hormonu eksikliği
Hipopituitarizm
Kortizol fazlalığı
Konjenital adrenal hiperplazi (erken puberte)
c-Kronik hastalıklara bağlı gelişen boy kısalığı
Kronik karaciğer ve renal hastalıklar
Glütene duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı)
Kronik inflamatuvar barsak hastalığı
Doğumsal kalp hastalıkları
Pulmoner (kistik fibrozis, astım bronşiale)
Kötü kontrollü diabetes mellitus
Hematolojik hastalıklar (hemoglobinopati-Talassemiler)
Mental redartasyon veya doğum defektleri ile ilişkili
d-Sık görülen kromozom anomalileriyle birlikte boy kısalığı
Turner sendromu
Down sendromu
e-Nadir görülen, karakteristik görünümle birlikte olan sendromik kısa boy
Russell-Silver sendromu
De Lange sendromu
Seckel sendromu
Dubowitz sendromu
Bloom sendromu
Johanson-Blizzard sendromu
f-Kemik gelişim bozukluklarıyla birlikte boy kısalığı
Akondroplazi/Hipokondroplazi
Kondrodistrofiler
g-Diğer iskelet bozukluklarıyla birlikte boy kısalığı
Metabolik
Mukopolisakkaridozlar
Diğer depo hastalıkları
3- Glukokortikoidler, yüksek doz östrojen kullanımı gibi kronik ilaç alımına bağlı boy kısalığı
4- Psikososyal boy kısalığı
5- Sporadik görülen olgular

Yukarıdaki tabloda boy kısalığı nedenleri gösterilmiştir. Boy kısalığının tedavisi etiyolojiye göre belirlenir. Tedavi edilmesi mümkünse altta yatan hastalığın düzeltilmesi ve hormonal eksikliklerde yerine koyma tedavisi büyümenin normale dönmesini, boy kısalığının düzeltilmesini sağlar.

Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesi

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi büyümeleri gecikmiş, ancak büyüme hızları normal, ergenlikleri gecikmiş ve ergenlikteki büyüme atağını geç yapan, normal erişkin boyuna ulaşan çocukları tanımlar (1, 3, 4, 15). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan olguların büyük çoğunluğunu erkek çocuklar oluşturur (1, 2, 15). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme hızı hayatın ilk altı ayından sonra yavaşlamaya başlar, ancak bu yavaşlama iki ile üç yaşlar arasında fark edilir, azalan büyüme temposuyla birlikte üç yaş civarında boyun üçüncü persentilin (-2 SD=Standart Deviasyon'un) altına indiği gözlenir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların geriye dönük büyüme eğrileri incelendiğinde ilk aylardan itibaren normal büyüme eğrisinden sapmaya başladıkları, bunun üç yaş civarına dek sürdüğü ve puberte başlangıcına kadar alt büyüme eğrisini takip ederek büyüme hızlarının normale yakın devam ettiği gözlenir (16, 17). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların bebeklik döneminde büyüme eğrisinden sapmanın hem boy hem ağırlıkta olması, bu çocukların boya göre vücut ağırlıklarının düşük veya sınırda bulunması nedeniyle bebeklik döneminden itibaren başlayan beslenme bozukluğunun etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmüştür (12).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların kemik yaşlarının takvim yaşlarına göre iki yıl ile dört yıl arasında geri kaldığı saptanır (15). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların boylarının yaşlarına göre -2 SD'dan daha düşük olmasına karşın kemik yaşlarına göre düzeltilmiş boyları normal veya normale yakındır (18, 19). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların vücutlarının üst segment/alt segment oranları, iskelet olgunlaşmasında gecikme nedeniyle yaşlarına göre olması gerekenden daha yüksek olabilir (20). Bu çocuklardaki pubertal değişiklikler takvim yaşlarına göre geri kalır, kemik yaşlarına göre belirlenir ve kemik yaşı ortalama 12 veya 13 yaşına ulaştığında pubertal değişiklikler başlar (21). Puberte başladıktan sonra ergenlik karakterlerinin ilerlemesi normal hızda devam ederek tamamlanır (21). Prepubertal dönemin daha uzun olması nedeniyle akranlarına göre daha fazla prepubertal büyüme şansına sahip olurlar. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi

olan çocuklar pubertal büyüme atağı sırasında normale yakın oranda boy kazanırlar, çoğunluğu genetik potansiyellerinin hedeflediği boya ulaşırlar (19, 21).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda % 60-90 arasında büyüme ve ergenlik gecikmesi için olumlu aile öyküsü bulunur (2, 22, 23). Bazı olgularda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi ve ailevi boy kısalığının özellikleri bir arada bulunsa da, iki klinik tablo arasında önemli farklılıklar vardır. Ailesel boy kısalığı olan çocukların, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklardan en önemli farklılıkları vücut ağırlıklarının boylarına göre fazla olması, kemik yaşlarının geri kalmamış olmalarıdır (24, 25). Ailesel boy kısalığı olan çocukların ergenlik değişiklikleri zamanında başlarken, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ergenlikteki değişiklikler gecikmiş, boy kısalığıyla beraber “yapısal puberte gecikmesi” bulunmaktadır (24, 25). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda erken yaşlardan itibaren yeterli kilo alamamaya beraber yetersiz beslenme bulunmakta, ergenlikte hızlı kilo artışıyla beraber vücut ağırlığındaki açık kapanmakta ve takiben sekonder seks karakterleri gelişmektedir (26). Ergenlikle beraber büyüme hızlanır, “büyümeyi yakalama (catch-up growth)” görülür (4). Geç başlayan pubertedeki büyüme atağıyla birlikte boyca büyüme hızlanır, erişkin boyları normal değerlere ulaşır (5, 6). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklar normal erişkin boyuna ulaşırsalar bile, bir kısmının hedef boylarının altında kaldığı gözlenmiştir (27).

Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Tanısı

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı koymak için kesin bir laboratuvar tanı yöntemi yoktur, boy kısalığına yol açan diğer nedenlerin elenmesiyle yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı konulabilmektedir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı konulması için aşağıdaki özelliklerin bir arada bulunması gerekmektedir (1):

- 1- Yaşa göre boyun üçüncü persentilin altında olması,
- 2- Vücut oranları dahil, normal fizik muayene bulgularının olması,
- 3- Son bir yıl içinde büyüme hızlarının yaşa göre beşinci persentilin üzerinde bulunması,
- 4- Ergenliğin gecikmiş olması,
- 5- Kemik yaşlarının geri olması,
- 6- Belirgin malnutrisyon olmaması,
- 7- Anne ve baba boyuna göre hesaplanan hedef boylarının üçüncü persentilin üzerinde olması, başka bir deyişle ailesel boy kısalığının bulunmaması,

- 8- Hesaplanan hedef boylarıyla (Target Height=TH), tahmin edilen erişkin boylarının (Predicted Adult Height=PAH) birbirine yakın olması,
- 9- Boy kısalığına neden olacak sistemik veya kronik hastalıklarının bulunmaması.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan olguların parsiyel büyüme hormonu eksikliği olan olgularla ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan çocuklarla ayırıcı tanısı zordur. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda geçici, parsiyel büyüme hormonu eksikliği tanımlanmıştır (28-30). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda hipogonadotropik hipogonadizme benzer şekilde seks steroidleri, bazal gonadotropinler düşüktür ve LHRH (Luteinizan Hormon Releasing Hormon) testine prepubertal yanıtlar alınabilmektedir (15).

Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Olası Nedenleri

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların büyümelerinde neden gecikme olduğu kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Araştırmacılar en çok parsiyel veya geçici büyüme hormonu eksikliği olduğu üzerinde durmuşlardır (28-30). Bierich ve ark. (31) uyku sırasında salınan büyüme hormonu düzeylerinin yetersiz kaldığını ileri sürmüşlerdir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda gerçek bir büyüme hormonu eksikliği yoktur, büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtları normaldir (12, 15, 32, 33). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda serum IGF-1 düzeyleri düşük olmasının, büyüme hormonuna verilen yanıtın eşliğindeki hatalara bağlı olduğu, bunun ergenlikle beraber düzeldiği ileri sürülmüştür (32). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda puberte başladıktan sonra bile bir süre serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde hafif düşüklük saptanabilmektedir (34). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların büyüme hormonu düzeylerinin büyüme hızlarıyla paralellik gösterdiği, ergenlikte artan seks steroidleriyle birlikte büyüme hormonu düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (32). Gecikmiş puberte nedeniyle seks steroidlerinin uyarımının eksik kalması nedeniyle geçici, parsiyel büyüme hormonu eksikliği gözlenmekte, seks steroidleriyle yapılan uyarım sonrası büyüme hormonu uyarım testlerine normal cevaplar alınmaktadır (33). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda hipofiz bezinin matürasyonunun geri kaldığı, “tembel hipofiz” olarak tanımlanan “geçici fonksiyonel hipopituitarizm” nedeniyle büyümenin ve ergenliğin geciktiği ileri sürülmüştür (35). Organizmanın maturasyonundaki gecikmeye bağlı olarak gelişen ve normalin varyantı olarak değerlendirilen yapısal büyüme gecikmesi, gecikmiş pubertenin de en sık karşılaşılan nedeni olması bu düşüncayı desteklemektedir.

Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesinin Tedavisi

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklara oral veya intramusküler anabolik steroidler verildiğinde büyümenin hızlandığı görülür. Boyca büyüme başlangıçta hızlansa da, anabolik steroidlerin bu çocukların final boyları üzerine olumlu katkı sağlamadığı anlaşılmıştır (36-38). Nadir görülse de kız çocuklarda yapısal büyüme ve puberte gecikmesinin tedavisi için etinil estradiol 10-20 µg/gün üç ile altı ay arasında süreyle önerilmektedir (15). Ancak kız çocukların final boyları üzerine etinil estradiolün etkisini araştırmış, kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Anabolik steroidleri kullanmanın olumlu etkisi gecikmiş olan pubertal değişiklikleri erkene kaydırarak ailenin ve çocuğun endişelerini gidermektir. Bu tedavilerin, kemik matürasyonunun hızlanması ve hipotalamus-hipofiz-gonad aksının baskılanması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklara büyüme hormonu tedavisi verildiğinde ilk aylarda boyca büyümeyi hızlandırırsa da, final boya önemli katkı sağlamadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (39, 40). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesinin tedavisi tartışmalıdır, bu olguların tedavisi için hastaların duygusal durumları, büyüme ve puberte gecikmesinin şiddeti temel alınması tavsiye edilmektedir.

Ghrelinin Genel Özellikleri

Ghrelin 28 aminoasit içeren peptid yapıda bir hormondur. İnsan ghrelininin öncüsü, preprohormon olan, 117 amino asit içeren preproghrelindir (7). İnsan ghrelin geni üçüncü kromozomda bulunmakta, 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır (41). Kemiricilerin ghrelin genlerinin insan ghrelin genine en yakın olan gen olduğu bilinmektedir (41). Ghrelinin keşfinden önce büyüme hormonu salınımının iki hipotalamik hormon olan somatostatin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) arasındaki etkileşim sayesinde kontrol edilmekte olduğu düşünülüyordu. Büyüme hormonu salınımını kontrol ettiği saptanan başka nöro-endokrin yolların farkına varılmış, çalışmalar bu yeni mekanizmalar üzerinde, özellikle ghrelin üzerinde yoğunlaşmıştır. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör-1a (GHSR-1a) ghrelin tarafından aktive edilir ve bu reseptör G proteinle birleşir (42). Aktivasyon sonucunda fosfolipaz C sinyali oluşur ve hücre içi Ca⁺⁺ yükselir (29). İki tip GHSR vardır, tip 1a üç, 1b iki intrasellüler ve ekstrasellüler bağlar taşımaktadır ve bunlar G proteinine bağlanırlar (42). Tip 1a hipotalamus, hipofizde bulunurken Tip 1b daha geniş alanda bulunmaktadır: Mide, özefagus, barsak, akciğer, karaciğer, dalak, kas ve testis Tip 1b'nin dağıldığı alanlardır (42).

Ghrelinin Sentezi ve Salınımı

Ghrelin birçok dokuda sentezlenmesine rağmen asıl sentez yeri midedir, başlıca mide fundusundaki oksintik mukozasında bulunan submukozal endokrin hücreler tarafından üretilmektedir, ilk olarak midedeki fundik glandların nöroendokrin hücrelerinden izole edilebilmiştir (8). İlk keşfedildiğinde insan plasentasında yapıldığı farkedilmiştir (43). Santral sinir sisteminde hipotalamustaki arkuat nükleusta ghrelin içeren hücreler bulunmaktadır, ancak bu hücrelerdeki ghrelin içeriği düşüktür (43). Ghrelinin az miktarda ince ve kalın barsakta, hipofiz bezinde, kalp, pankreasın alfa hücreleri, paratiroid bezler, böbrek, plasenta, akciğer ve lenfosit hücreler tarafından sentezlendiği bilinmektedir (7, 8, 43). Midede ve barsaklarda ghrelin içeren hücreler kapillerlerin uç kısmında bulunur, buradaki sekresyon lümen içine değil, plazmaya doğrudur (44). Dolaşımdaki ghrelinin başlıca kaynağı midedir, barsakta duodenumdan kolona indikçe ghrelin konsantrasyonu azalır ve plazmadaki konsantrasyonu 200-600 ng/l (=pg/ml)'dir ve toplam içeriğinin %80'i deamine yani biyolojik olarak inaktiftir (45). Ghrelin vücut sıvılarının çoğunda tespit edilmiş olup, kan beyin bariyerini geçmektedir (44-46). Büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin oluşabilmesi için peptidin açillenmesine ihtiyaç vardır, ancak hücre proliferasyonu için açillenmesine gerek yoktur ve açil modifikasyonunda rol alan enzim bilinmemektedir (44-46).

Ghrelinin Etkileri

Ghrelinin serum ve plazmadaki düzeyleri oldukça farklıdır, plazmada total ghrelin düzeylerinin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metodu kullanılarak yapılan ölçümü en çok tercih edilen yöntemdir (42-44). Ghrelin üretimiyle ilgili vücudumuzda başlıca iki alanın midenin fundus bölgesi ve hipotalamustaki arkuat nükleus olması nedeniyle, ghrelinin iştahla ve besin alımıyla olan ilişkisi üzerinde çokça durulmuştur. Ghrelin dolaşıma salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, büyüme hormonu salgılatıcı etkinliği 3. pozisyondaki serine n-octanoyl eklenerek sağlanmış olur (42). Bu posttranslasyonel değişim ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırmakta, böylelikle hipotalamus ve hipofize geçiş olanağı sağlamaktadır (42). Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) ile uyarılan büyüme hormonu pulselerinin dalga büyüklükleri ghrelin uyarımıyla artar (46). Santral sinir sistemindeki nöronal hücre grubunda ghrelin sinaptik iletimle salınır (44). Hipotalamustaki arkuat nükleusta ghrelin içeren hücrelerin çokça bulunması, ghrelinin iştahla olan ilişkisini açıklar. Santral sinir sistemindeki başka yerlerde de ghrelin içeren hücreler bulunmuştur, bu hücreler paraventricüler arkuat, ventro-medial ve dorso-medial hipotalamik nükleus arasında, perifornikal alanda ve üçüncü ventrikül ependimal tabakasında

bulunmuştur (44). Ghrelin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine ulaşır, ancak santral sinir sistemindeki reseptörleri direk olarak aktive ettiği kesin olarak bilinmemektedir (44). Periferik vagal nöronlar yoluyla santral sinir sistemindeki reseptörleri aktive ettiği ise bilinmektedir (11, 47). Kemiricilerde vagotominin ghrelina bağlı beslenmeyi ve büyüme hormonu salınımını durdurduğu gösterilmiştir (47). Gastrik vagal sinir ghrelin sinyalini beyine taşıyan en önemli afferent yoldur, nöronal aktivasyon ghrelin reseptörünün aktivasyonundan sonra olmaktadır (47-50). Bu reseptörler GHRH, Nöronal Peptit-Y (NPY) nöronlarında bulunur ve hipotalamik nöronların ghrelin deşarjının dengelemesine ait hiçbir bilgi yoktur (48-50). Büyüme hormonunu mideden salgılanan ghrelin değil, hipotalamustan salgılanan ghrelinin uyardığı, ancak artan büyüme hormonu düzeylerinin mideden ghrelin salgılanmasını baskıladığı ileri sürülmüştür (51-53).

Kronik olarak ghrelin uygulanan hayvan modellerinde artan gıda alımına bağlı olarak artan vücut ağırlığıyla uyumlu olarak azalmış enerji harcanması olduğu saptanmıştır (54). Hayvan modellerinde doğumda ghrelina veya ghrelin reseptörlerine ait genler hasara uğratılmış, böylece hayvanlarda diyetle oluşturulan obeziteye karşı direnç sağlanabildiği, benzer şekilde hayvan modellerinde ghrelinin farmakolojik olarak blokajı sayesinde besin alımının ve kilo artışının azaltılabildiği gösterilmiştir (54).

Ghrelin ve Büyüme Hormonu Salınımı

Ghrelinin büyüme hormonu salınımını uyarması için GHRH reseptör fonksiyonlarının normal olması gereklidir (55). Growth-Hormon-Releasing-Hormon (GHRH) antagonistlerinin, ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini azalttığı gösterilmiştir (55). Ghrelinin intraserebral yolla veya periferden intravenöz yolla verilince büyüme hormonu salınımını artırabildiği bilinmektedir (56). Hayvanlarda intravenöz ghrelinin büyüme hormonunu güçlü bir şekilde uyarıldığı gözlenmiştir (57). Mide kaynaklı ghrelinin büyüme hormonu salınımının düzenlenmesinde rol oynadığı henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır. Büyüme hormonu salınımını uyarıcı etkisinin vagus siniri ve arkuat nükleusa bağlı nöronal yollarla olabileceği ileri sürülmektedir (50). Ghrelin tarafından uyarılmış olan büyüme hormonu salınımı somatostatin ve glukoz, serbest yağ asitleri gibi inhibitörlerin etkilerine duyarsızdır (58). Ghrelin, GHRH ile birlikte verilirse büyüme hormonu salgılatıcı özellikleri herbiri için tek başına yapılan uygulamadan daha fazla olmaktadır (59). Büyüme hormonu eksikliğinden şüphelenilen çocuklarda periferik intravenöz ghrelin uygulanmasının oldukça hassas bir uyarı testi olduğu ileri sürülmüştür (60). Koutika ve ark. (61) erişkinlerde noktürnal büyüme

hormonu salınımıyla ghrelin salınımının senkronize olduğunu göstermişlerdir. Schuessler ve ark. (62) nokturnal ghrelin düzeylerin daha yüksek olduğunu, ancak uykuda ghrelinin büyüme hormonu gibi pik yapmadığını göstermişlerdir. Ghrelinin büyüme hormonu dışındaki hipofizer hormonlarının salgılanmasını artırdığı konusunda kesin kanıtlar mevcut değildir (42, 44, 57). Somatostatin, kortikostatin, insülin ve tiroid hormonları ghrelinin salgılanmasını azaltırken, kolesistokinin ve gastrin artırmaktadır (44, 63, 64). İnsülin glukoz düzeyinden bağımsız olarak ghrelin salınımını inhibe eder (63). Polikistik over sendromu, akromegali gibi hiperinsülineminin bulunduğu klinik tablolarda serum ghrelin düzeyi önemli ölçüde düşüktür (63). Serum büyüme hormonu düzeyleri, leptin düzeyleriyle ghrelin düzeyleri arasında ters ilişki mevcuttur (48, 65).

Ghrelin ve İştah

Bütün peptitler içinde oreksijenik potansiyeli en fazla, başka deyişle iştahı en güçlü uyaran ajanın ghrelin olduğu bilinmektedir, diğer peptitlerin çoğunluğu anoreksijeniktir (66). Ghrelin santral ya da periferik uygulandığında kemirgenlerde besin arayışını ve besin alımını artırır (57). Ghrelinin en önemli özelliği periferik yolla, dışarıdan verilebilmesidir, diğer iştah artıran peptitler periferik uygulamadan yoksundur. Agouti-related protein (AGRP), oreksin ve NPY gibi santral peptitler kısmen ghrelin etkisine aracılık eder (67). İntraserebral uygulanan ghrelin antikorlarıyla sağlanan pasif immunonötralizasyonla doğal yiyecek girişi inhibe olur, şiddetli açlık oluşur (68). Bu durum ghrelinin etkisini hipotalamik reseptörler aracılığıyla yaptığını göstermektedir.

Ghrelin düzeyi beslenmeden önce en az iki katına çıkmakta, beslenmeyi takiben bir saat içinde seviyesi düşerek beslenmenin başlamasında fizyolojik rol oynamaktadır (69, 70). İnsanlarda dışarıdan ghrelin verilmesinin iştahı, yiyecek hayal etmeyi, büyüme hormonunu, ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizolu uyardığı görülmüştür (71, 72). İnsanlarda ghrelinin 24 saatlik profiline bakıldığında öğünlerin öncesinde oldukça yüksek olduğu, gün içinde en yüksek seviyelerine gece iki ile sabaha karşı dört saatleri arasında çıktığı, öğünlerin sonrasında 60-120 dk içinde azalarak yavaş yavaş tekrar yükselişe geçtiği gözlenir (73, 74). Açlığın midede üretilen ghrelinin ekspresyonunu artırdığı, hipofiz veya hipotalamusta ghrelin ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (75). Preprandial ghrelin düzeylerindeki artışın sempatik sinir sistemi uyarıları sayesinde gerçekleştiği, postprandial ghrelin seviyelerinin düşüşünün glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit ve glukagon tarafından kontrol edildiği ileri sürülmüştür (67). Öğünlerin öncesinde tükürük ve kanda da ghrelin konsantrasyonları en

az % 70-80 oranında yükselmekte, beslenmeyi takiben iki saat içinde eski düzeylerine inmektedir (73, 76). Ghrelin açlık hissi uyandırmakla beraber gastrointestinal motiliteyi, gastrik asit sekresyonunu, ekzokrin pankreas sekresyonunu artırmakta, tersine kolesistokinin ve obestatin ise yemek esnasında salınarak doyumluk hissi sağlamaktadırlar (77-80).

Ghrelin düzeyleri obezlerde, metabolik sendromu olan olgularda baskılanmış, kaşektik, malnütrisyonlu ve anoreksi nervozalı olgularda yükselmiştir (81-84). Bu olgularda ghrelin düzeylerinde görülen değişiklikler bu hastalıklara adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Diyetle alınan kalorienin azalmasına bağlı vücut ağırlığı kaybı dolaşımdaki ghrelin seviyelerini artırmaktadır (85). Malnütrisyonu olan kişi kilo almaya başladığında artmış olan ghrelin düzeylerinin normal düzeylerine döndüğü gözlenmiştir (82). Anoreksia nervozalı hastalarda besin alımının azalması nedeniyle ortaya çıkan kilo kaybı dönemleri gibi negatif enerji dengesinin olduğu durumlarda azalan vücut kitle indeksiyle ilişkili olarak ghrelin düzeyleri artmaktadır (84). Nakazato ve ark. (86) bulimia nervozalı hastalarda ghrelin düzeylerini sağlıklı bireylerle benzer bulmuştur.

Ghrelinin Diğer Hormonlarla İlişkisi

Yüksek ghrelin düzeylerinin ACTH, prolaktin ve kortizol düzeylerinde artışa yol açmasının, anoreksi nervozalı hastalardaki amenorenden ve davranışsal değişikliklerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (87, 88). Obezitenin etiolojisinde ghrelin gen polimorfizmiyle ilgili bilgi henüz mevcut değildir (71). Miyasaka ve ark. (89) bulimia nervosa hastalarda ghrelin gen polimorfizmi saptamışlar, anoreksi nervozalı hastalar için normal popülasyona göre fark bulamamışlardır. Diyetin içeriğinin ghrelin düzeyini etkilediği bilinmektedir; hayvan deneylerinde yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda karbonhidratlardan zengin beslenenlere göre plazma ghrelin düzeyleri düşük, düşük protein içerikli diyet alan hayvanlarda plazma ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur (90). Ghrelin büyüme hormonundan bağımsız olarak yağ kullanımını azaltarak pozitif enerji dengesinin oluşmasını sağlar (91). İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda ghrelin seviyeleri düşüktür (92). Hipergliseminin ghrelin düzeylerini baskıladığı, oral glukoz tolerans testi sırasında plazma ghrelin düzeylerinin artan glukoz konsantrasyonuyla birlikte düştüğü gösterilmiştir (93). Ghrelinin yağ hücrelerinde insüline bağımlı glukoz alımını artırdığı, insülin yokluğunda, bu etkinin olmadığı gösterilmiştir (94).

Ghrelın ve Büyüme

Ghrelın salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (95, 96). Kan ghrelın düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki bulunmaktadır (97, 98). Prematüre bebeklerde ponderal indeks ile ghrelın düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunurken, zamanında doğan bebeklerde bu ilişki negatif yöndedir, düşük ponderal indekse sahip bebeklerde yüksek ponderal indekse sahip olan bebeklere göre ghrelın düzeyleri daha yüksektir (97). Gebelik haftasına göre küçük (SGA) olan bebeklerde gebelik haftasına göre büyük (LGA) olan bebeklere göre daha yüksek ghrelın düzeyleri bulunduğu tespit edilmiştir. Prematüre bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına göre gruplara ayrıldıklarında ghrelın düzeyleri arasında zamanında doğmuş bebeklerde gözlenen fark ortaya çıkmamaktadır (97). Bu sonuçlara bakarak ghrelının metabolizma ve iştah üzerine olan etkilerini gebeliğin geç döneminde göstermeye başladığı dşnlmştir. Gebeliğin son dönemlerinde ghrelın, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını arttırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırladığı dşnlmştir (99-102). Bebeğin kord kanında ghrelın düzeyinin anne kanından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (103). Miadında doğan bebeklerde ghrelın düzeylerinin prematür bebeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (103). Göbek kordonu ghrelın düzeyleri ile doğum ağırlığı z-skorları arasında negatif ilişki vardır. SGA bebeklerde daha yüksek düzeylerde bulunan ghrelın konsantrasyonları, gebelik yaşının ilerlemesiyle azalmaktadır (104). Gebelik haftasına göre küçük (SGA) olan bebeklerde ghrelın düzeylerinin yüksek bulunması, ghrelının pozitif enerji dengesini sağlamada görev aldığını gösteren kanıtlardan biridir. İnauterin büyüme geriliği (IUGR) olan fetuslarda kordosentezle elde olunan örneklerde ghrelın düzeylerinin gebelik yaşına uygun gelişen (AGA) fetuslara göre yüksek bulunmuş olması intrauterin büyümede ghrelının rolü olabileceğini dşndrmştir (105). Gebelik haftasına göre küçük (SGA) olan bebeklerde insülin direncini ölçmek için uygulanan glukoz tolerans testlerinde ghrelın düzeylerinin AGA bebeklere göre daha fazla düştüğü gözlenmiştir (106). Ghrelının plazma seviyeleri kadar beslenmeyle beraber azalma miktarları da önemlidir. Hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu, sık aralıklarla beslendiği gösterilmiş ve bu durum bebeklerde beslenme sonrası ghrelın düzeylerindeki düşüşün az olması nedeniyle, bebeklerin iştahlarının baskılanmadığını dşndrmştir (107). Sağlıklı term bebeklerin ilk 12 aylık dönemde vücut ağırlığı artışı hızlandıka ghrelın düzeylerinin azalması ghrelının enerji alımı için dengeleyici rolüne bağlanmıştır (108). Prematür

bebeklerin doğum haftaları ne kadar küçük olursa, ghrelin seviyeleri o derece yüksek bulunmaktadır (97, 99, 103). Bunun nedeninin prematür bebeklerin artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıkan adaptasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir (97, 99, 103). Ghrelinin yenidoğanlarda, aynı erişkinlerde olduğu gibi iştahı arttırdığı ve besin alımını uyardığı düşünülmektedir (104). Term bebeklerde hayatın ilk 3 ayında vücut ağırlığı artışı az olan bebeklerde neden olarak düşük ghrelin düzeyleri gösterilmiş, kilo alımı az olan bebeklerin ghrelin düzeyleri, hızlı kilo alan bebeklere göre düşük bulunmuştur (109). Ghrelinin yenidoğan döneminden itibaren kilo alımı üzerine etkilidir, ghrelin düzeyleri yüksek olan SGA bebeklerin düşük olanlara göre daha kısa sürede büyümeyi yakalama, “catch-up growth” yaptıkları görülmüştür (104, 110).

Genç yaşlarda tokluk ve açlığı düzenleyen peptitlere karşı duyarlılık ileri yaşlara göre daha fazladır. SGA bebeklerde ghrelinin öğün öncesi iştahı çok, öğün sonrası açlığı daha fazla etkilediği gösterilmiştir (106). Doğumdan sonra ghrelin düzeyleri sürekli olarak artar, 3. haftada zirveye çıkar ve hayatın ilk 2 yılı boyunca ghrelin düzeyleri oldukça yüksek seyrederek (111). Bu dönemde gerçekleşen büyüme, büyüme hormonundan bağımsızdır, daha çok beslenmeye bağlıdır. Bu bilgi ghrelinin büyüme hormonu uyarımının yanı sıra beslenmenin düzenlenmesindeki rolünün hayatın ilk yıllarındaki büyüme açısından önemini ortaya koyar. Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir, bu yaşlarda büyüme hormonu etki göstermeye başlar ve daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır (97). Ergenlik döneminde hayatın ilk iki yılı kadar olmasa da ghrelin düzeyleri yüksektir ve büyüme hormonu düzeylerindeki artışa eşlik etmektedir (106). Prepubertal ghrelin düzeyi pubertal düzeylerinden daha yüksek puberteyle artan yaşa ve puberte evresine bağlı olarak azalmaya başlar (106). Ergenlik döneminde kız ve erkek çocuklarda açlık ghrelin düzeylerinin vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, bel kalınlığı ve kalça kalınlığıyla ters yönde korelasyon gösterdiği ortaya koymuştur (112). Aynı çalışmada ghrelin düzeylerinin trigliserit ve insülin düzeyleriyle ters orantılı olarak azaldığı gözlenmiştir (112).

Ghrelin ve Enerji Homeostazi

İnsülin ve ghrelin hormonu arasındaki ilişki henüz netliğe kavuşmamıştır. Ghrelinin insülin salınımını uyardığını gösteren çalışmalar bulunduğu gibi, insülin sekresyonunu azalttığını ileri süren çalışmalara raslanılmaktadır (113-116). Pankreastaki ghrelin üreten bazı hücrelerin kan şekerinin artışına katkı sağlamakta olduğunu göstermiştir (117, 118). Ghrelin ve karbohidrat metabolizması arasındaki ilişkiler tam olarak aydınlatılamasa da, ghrelin, insülin, glukoz ve

IGF-1/IGFBP-3 metabolizması arasında sıkı ilişki olduğu düşünülmektedir. IGF-1 insanlarda büyüme kontrol eden başlıca faktörlerden biri olmanın dışında karbohidrat metabolizmasını etkilemekte ve kan glüköz düzeylerinde düşüşe yol açtığı bilinmektedir (119). Jürimäe ve ark. (120) adölesan kızlarda plazma ghrelin düzeylerini belirleyen başlıca faktörün serum IGF-1 düzeyleri olduğunu farketmişlerdir. Erişkinlerde besin alımı ve glüköz infüzyonuyla ghrelin düzeylerinde oluşan baskılanmanın, çocuklarda daha az olduğu bilinmektedir (121). Enteral beslenme sonrası kan ghrelin düzeylerinin %30 oranında azaldığı, intravenöz yoldan glüköz ile insülinin beraber verilmesiyle normoglisemi sağlandığı halde ghrelin düzeylerinin değişmediği saptanmıştır (122). Bu ghrelinin sistemik metabolik değişikliklerden daha fazla, gastrointestinal sistemdeki değişikliklerden etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak insanlarda ve hayvanlarda glüköz infüzyonunun ghrelin düzeylerinde oral glüköz verilmesine kıyasla daha hızlı düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (51, 123). Hiperglisemiye benzer şekilde hiperinsülineminin de ghrelin düzeylerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (63, 123) Yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu, bu hormonun ghreline zıt etki gösterdiği bildirilmiştir (124). Ghrelin beslenmeyi uyarırken, obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir (124). Maternal hipertansiyon ghrelin düzeylerini baskılamak, prenatal steroid kullanımı ve maternal diyabet arasında ilişki bulunamamıştır (104). Hipofiz adenomu için yapılan operasyon sonrası gelişen hipofizer yetmezlik nedeniyle dışarıdan verilen glükokortikoidlerin erişkinlerde ghrelin düzeylerinin baskıladığı gösterilmiştir (125). Ghrelin düzeylerinin düzenli egzersiz yapan sağlıklı ve normal ağırlıktaki adölesan kızlarda egzersiz yapmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (120). Schmidt ve ark. (126) akut egzersizin büyüme hormonu düzeylerini artırdığını, ghrelin düzeylerini etkilemediğini saptamışlardır. Fare kalvaryum kemiği kültürlerinde ghrelinin büyüme hormonunun tersine kemik rezorpsiyonu belirleyicisi olan molekülleri artırmadığı, osteoblastik aktivitenin belirleyicileri olan alkalen fosfataz ve osteokalsini artırdığı gösterilmiştir (127, 128). Fetal kemik dokuları üzerinde sadece osteoblastların büyüme hormonuna da duyarlı olan fonksiyonel ghrelin reseptörleri taşıdıkları gösterilmiştir (127).

Ghrelin, nöroendokrin ağ içinde büyüme hormonu salınımı vücudun enerji homeostazının sürdürülmesi için sinyal iletimini dışında oldukça geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan bir hormondur. Ghrelin hormonu hakkında bilinmeyenler oldukça fazladır ve araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Çalışmamız için yaşları 10,5 ile 15,5 yıl arasında olan, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı konulmuş otuz erkek çocuk seçildi. Kontrol grubu olarak yaşça benzer onbeş sağlıklı erkek çocuk seçildi. Kontrol grubunda bulunan olgular ağır hastalıklar dışındaki nedenlerle polikliniğimize başvuran, ciddi klinik sorunları olmayan erkek çocuklar arasından seçildi. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesinin erkek çocuklarda daha fazla görülmesi nedeniyle çalışma grubu sadece erkek çocuklar arasından seçildi. Seçilen olguların özgeçmişlerinde kronik hastalık, önemli bir operasyon veya kaza geçirme öyküsü bulunmuyordu. Çalışmaya katılan bütün çocukların anne ve babalarından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Ağırlık ölçümleri sabah kan örnekleri alınmadan hemen önce 0.1 kg hassasiyetle, maksimum 150 kg ölçebilen SECA marka tartı aleti yardımıyla aynı hemşire tarafından yapıldı. Boy ölçümleri ayakta dik pozisyonda topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temas edecek şekilde Harpenden stadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak 0.1cm hassasiyetle, deneyimli poliklinik hemşiresi tarafından ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapıldı. Aynı boy ölçer kullanılarak, aynı kişi tarafından olguların anne ve baba boyları ölçülerek hedef boyları hesaplandı. Kemik yaşı tayini için sol el ve el-bilek grafisi çekildi. Greulich-Pyle atlası kullanılarak olguların kemik yaşları değerlendirildi (129). Olguların boylarının ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin SDS'lerinin hesaplanmasında Neyzi ve ark. (130) tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persentil çizelgeleri referans alındı. Olguların kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek vücut kitle endeksleri ($VKİ = \text{Ağırlık-kg/Boy-m}^2$) hesaplandı. Bütün olguların pubik kıllanmaları değerlendirilerek, Tanner evrelelendirmesine göre ergenlik evreleri tayin edildi (131). Olguların testis volümlerini ölçmek için Prader orşidometresi kullanıldı (132). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan erkek çocukların boyları yaşa göre üçüncü persentilin (-2 SD'nin) altındaydı. Baş çevreleri, kulaç uzunlukları dahil, fizik muayene bulguları normal sınırlarda idi. Olguların vücut üst/alt segmentlerinin oranları normal sınırlarda, boy kısalıkları orantılı idi (133). Olguların hepsi en az bir yıldır izlemde tutuluyordu, son 1 yıl içinde büyüme hızları yaşa göre beşinci persentilin üzerindeydi. Seçilen olguların ergenlik bulguları gecikmiş, kemik yaşları da 2 ile 4 yıl arasında geri kalmıştı. Anne ve baba boyuna göre hesaplanan hedef boyları üçüncü persentilin üzerinde, ailesel boy kısalıkları bulunmuyordu. Olguların beslenme durumunu yansıtan üç günlük diyet listeleri aynı diyet uzmanı tarafından değerlendirildi. Boy kısalığına neden olacak sistemik veya kronik hastalıkları ve belirgin malnutrisyonları bulunmuyordu. Tahmini erişkin boyları

(PAH), hedef boylarına (TH) yakındı. Bütün olguların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızları, tam idrar tetkikleri, biyokimyasal analizleri, tiroid hormonları normal sınırlarda bulundu. Serum FSH (Folikül Stimulan Hormon), LH (Lüteinizan Hormon), total ve serbest testosteron düzeyleri prepubertal düzeylerdeydi. Benzer şekilde kontrol grubu için seçilen olguların öykü ve fizik muayenelerinde kronik veya sistemik bir hastalığa ilişkin herhangi bir bulguya raslanılmadı. Olguların glutene duyarlı enteropati (Çölyak hastalığı) varlığı açısından gliadin ve endomisyum antikoru olumsuz bulundu. Olgulara boy kısalığına yol açan patolojik nedenler elendikten sonra daha önce genel bilgiler bölümünde tanımlanmış olan kriterlere göre yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı konuldu (1).

Kan örnekleri

Olguların hem açlık hem tokluk total plazma ghrelin düzeyleri için iki ayrı kan örneği alındı. Olguların ilk kan örnekleri açlık ghrelin düzeyleri için, 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.30'da antekübital venden alındı. Aynı diyet uzmanı tarafından yaşa, boya ve kiloya uygun düzenlenmiş sabah kahvaltısını yedikten iki saat sonra olguların tokluk ghrelin düzeyleri için kan örnekleri alındı ve alınan örnekler EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) ile antikoagüle edildiler. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra elde edilen plazmaya 1/10 hacim kadar 1 N HCl ve 10-15 µl aprotinin (proteaz inhibitörü) eklendi. Bu işlemler sonrası toplanan örnekler -80°C derin dondurucuda saklandı. Plazma total ghrelin düzeylerini ölçmek için ELISA yöntemi kullanıldı (Desacyl-Ghrelin-ELISA Kit, SCETI-Mitsubishi Kagaku Iatron). Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini ölçmek için de ELISA yöntemi (BIOSOURCE-ELISA Kit-Belgium) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler için SPSS 16.0 programı (SPSS for Windows software, SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Verilerin normal dağılımını görmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla sağlıklı kontrollerden oluşan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunup bulunmadığını göstermek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçülen değişkenler arasındaki korelasyonları göstermek için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tek bir değişkene bağlı olarak birden çok değişkenin ilişkilerini görebilmek için multipl regresyon analizi uygulandı. Bütün değerler "ortalama + standart sapma" şeklinde ifade edildi. Elde edilen "p" değerinin yüzde 5'ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Korelasyonlar ve regresyon analizleri için "r" değeri ilişkinin yönü ve kuvvetini gösteriyordu.

BULGULAR

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların takvim yaşları 10.5-15.5 yıl arasında, ortalama 12.68 ± 1.39 yıl, kemik yaşları 8.5-12.5 yıl arasında, ortalama 10.61 ± 1.13 yıldır (Tablo 2). Kontrol grubunda bulunan çocukların takvim yaşları 10.8-15.3 yıl arasında, ortalama 12.33 ± 1.25 yıl, kemik yaşları 10.5-15.0 yıl arasında, ortalama 11.96 ± 1.18 yıldır (Tablo 2). İki grup arasında takvim yaşları açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.433$, Mann-Whitney U testi, Tablo 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların kemik yaşlarının kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak geri olduğu görüldü ($p=0.002$, Mann-Whitney U testi, Tablo 2).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan erkek çocukların ondokuzu Tanner evrelendirmesine göre pubik kıllanma açısından birinci evrede, sekizi ikinci evrede, üçü üçüncü evrede bulunmaktaydı. Bu olguların Prader orşidometresi kullanılarak ölçülen sağ testis volümlerinin ortalaması 3.26 ± 1.31 ml, sol testis volümlerinin ortalaması ise 3.56 ± 1.52 ml bulundu. Kontrol grubundaki olguların Tanner evrelendirmesine göre sadece biri pubik kıllanmanın birinci evresinde, üçü ikinci evresinde, altısı üçüncü evresinde, üçü dördüncü evresinde ve ikisi beşinci evresinde bulunmaktaydı. Bu gruptaki çocukların sağ testis volümlerinin ortalaması 8.73 ± 4.47 ml, sol testis volümlerinin ortalaması ise 9.26 ± 5.11 ml idi.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ortalama vücut ağırlıkları 42.41 ± 7.95 kg, ortalama boyları 139.10 ± 8.42 santimetre (cm) idi (Tablo 2). Kontrol grubundaki çocukların ortalama vücut ağırlıkları 50.03 ± 9.73 kg, ortalama boyları 153.46 ± 9.57 cm idi (Tablo 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların VKİ'lerinin ortalaması 21.78 ± 2.77 kg/m², kontrol grubundaki çocukların VKİ'lerinin ortalaması 21.09 ± 2.61 kg/m² idi (Tablo 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların boylarının ve vücut ağırlıklarının kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.023$, Mann-Whitney U testi, Tablo 2). İki grubun VKİ'leri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.485$, Mann-Whitney U testi, Tablo 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların vücut ağırlığı SDS'lerinin ortalaması -0.73 ± 0.81 , boy SDS'lerinin ortalaması -2.27 ± 0.13 idi (Tablo 2). Kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlığı SDS'lerinin ortalaması 0.50 ± 0.75 , boy SDS'lerinin ortalaması 0.16 ± 0.56 idi (Tablo 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların VKİ SDS'lerinin ortalaması 0.99 ± 0.72 idi (Tablo 2). Kontrol grubundaki çocukların VKİ SDS'lerinin ortalaması 0.86 ± 0.61 olarak bulundu. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların boy ve vücut ağırlığı SDS'leri

arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark bulunurken (Sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.0001$, Tablo 2), VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.50$, Tablo 2).

Tablo 2- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ve kontrol grubundaki çocukların kronolojik özellikleri.

	Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi	Kontrol grubu	
N	30	15	p
Takvim yaşı (Yıl)	12.68±1,39	12.33±1.25	AD
Kemik yaşı (Yıl)	10.61±1,13	11.96±1.18	<0.05
Boy (cm)	139.10±0,42	153.46±9.57	<0.05
Vücut ağırlığı (kg)	42.41±7,95	50.03±9.73	<0.05
VKİ (kg/m ²)	21.78±2,77	21.09±2.61	AD
VKİ SDS	0.99±0.72	0.86±0.61	AD
Boy SDS	-2.27±0,13	0.16±0.56	<0.05
Vücut ağırlığı SDS	-0.73±0,81	0.50±0.75	<0.05

Mann-Whitney U testi. AD: $p>0.05$, Anlamlı değil; $p<0.05$ =Anlamlıdır.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ortalama IGF-1 düzeyleri 239.5±83.95 ng/ml, kontrol grubundaki çocukların ortalama IGF-1 düzeyleri ise 339.20±63.08 ng/ml idi (Tablo 3). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların IGF-1 düzeylerinin kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.001$, Mann-Whitney U testi, Tablo 3). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ortalama IGFBP-3 düzeyleri 3.09±0.54 mg/L, kontrol grubundaki çocukların IGFBP-3 düzeylerinin ortalaması ise 3.62±0.41 mg/L'dir (Tablo 3). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların IGFBP-3 düzeyleriyle, kontrol grubundaki çocukların IGFBP-3 düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.003$, Mann-Whitney U testi, Tablo 3).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların takvim yaşlarına göre ortalama IGF-1 SDS değeri -0.41±1.24 ve ortalama IGFBP-3 SDS değeri ise -1.38±1.45 idi (Tablo 3). Bu çocukların kemik yaşlarına göre ortalama IGF-1 SDS değeri 1.40±1.52 ve ortalama IGFBP-3 SDS değeri ise -0.56±0.82 olarak bulundu (Tablo 3). Kontrol grubundaki olguların takvim yaşlarına göre ortalama IGF-1 SDS değeri 1.64±1.41 ve ortalama IGFBP-3 SDS değeri ise

-0.09±0.51 olarak bulundu (Tablo 3). İki grup arasında takvim yaşlarına göre bakılan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.0001 ve p=0.0001, Tablo 3). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leri kemik yaşlarına göre hesaplandı. Kontrol grubundaki olguların kemik yaşları takvim yaşlarına oldukça yakın olan çocuklar arasından seçilmiş olması nedeniyle birbirinin aynısı değerler elde edileceğinden, ayrıca kemik yaşlarına göre IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'lerinin hesaplanmasına gerek duyulmadı. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların kemik yaşları dikkate alınarak hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leri, kontrol grubundaki olguların takvim yaşlarına göre hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Sırasıyla p=0.279 ve p=0.114, Tablo 3).

Tablo 3- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ve kontrol grubundaki çocukların ghrelin, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve SDS değerlerinin ortalamaları.

	Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi	Kontrol grubu	
N	30	15	p
IGF-1 (ng/ml)	239.5±83.95	339.20±63.08	<0.05
IGF-1 SDS	-0.41±1.24 (TY*)	1.64±1.41 (TY*)	<0.05
IGF-1 SDS	1.40±1.52 (KY**)	1.64±1.41 (TY*)	AD
IGFBP-3 (mg/L)	3.09±0.54	3.62±0.41	<0.05
IGFBP-3 SDS	-1.38±1.45 (TY*)	-0,09±0.51 (TY*)	<0.05
IGFBP-3 SDS	-0.56±0.82 (KY**)	-0,09±0.51 (TY*)	AD
Açlık ghrelin (pg/ml)	824.23±523.46	687.38±481.43	AD
Tokluk ghrelin (pg/ml)	447.26±259.92	365.59±260.43	AD
Açlık ve tokluk ghrelin farkı (pg/ml)	394.44±369.10 (%48)	346.55±338.67 (%53)	AD

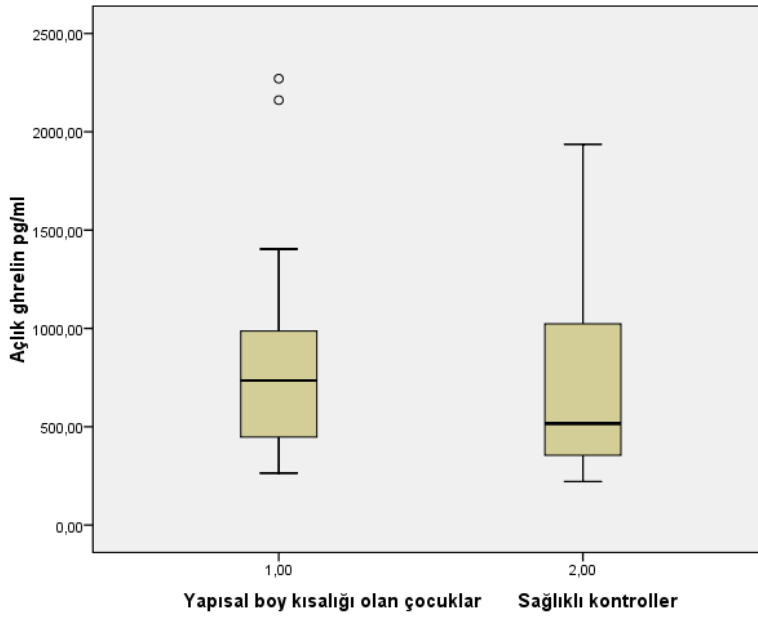
Mann-Whitney U testi. AD: p>0.05, Anlamlı değil; p<0.05=Anlamlıdır.

TY*= Takvim yaşına göre hesaplanan değer, KY**= Kemik yaşına göre hesaplanan değer

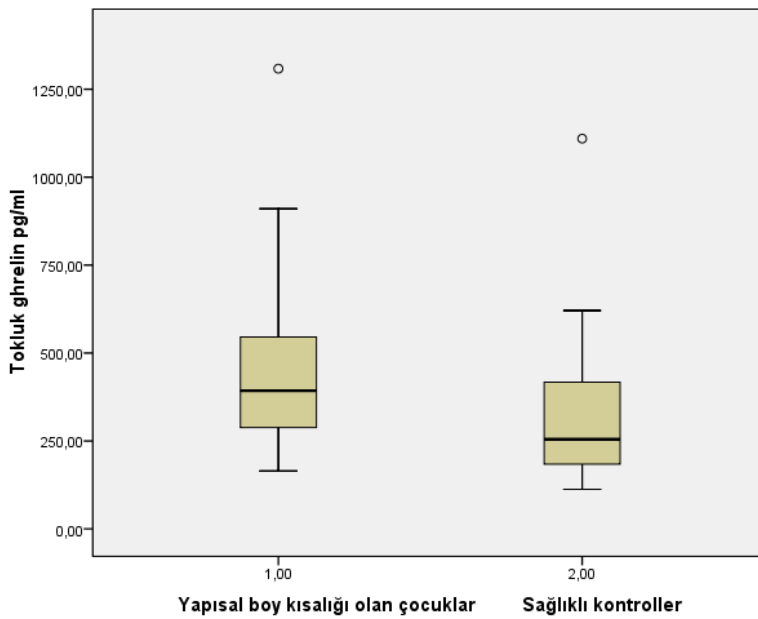
Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlık plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 824.23±523.46 pg/ml, tokluk plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 447.26±259.92 pg/ml idi (Şekil 1-2). Kontrol grubundaki çocukların açlık plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 687.38±481.43 pg/ml, tokluk plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 365.59±260.43 pg/ml idi (Şekil 1-2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların

plazma ghrelin düzeyleri açlıkta ve toklukta kontrol grubundaki çocuklarla benzer bulundu ($p=0.427$ -Açlık, $p=0.112$ -Tokluk, Mann-Whitney U testi, Tablo 3). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlık ve tokluk plazma ghrelin düzeyleri arasındaki fark 394.44 ± 369.10 pg/ml, (toklukta ghrelinin düşüş oranı %48), kontrol grubundaki çocukların 346.55 ± 338.67 pg/ml (toklukta ghrelinin düşüş oranı %53) idi, açlık ve tokluk düzeyleri arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p=0.885$, Mann-Whitney U testi, Tablo 3).

Şekil 1- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ve kontrol grubundaki çocukların açlık plazma ghrelin düzeyleri.



Şekil 2- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ve kontrol grubundaki çocukların tokluk plazma ghrelin düzeyleri.



Korelasyonlar

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlıkta ölçülen ghrelin düzeylerinin yaşla beraber anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. Açlık ghrelin düzeyleri hem takvim yaşı, hem kemik yaşıyla ters yönde korelasyon göstermekteydi (Sırasıyla, $p=0.017$, $r= - 0.432$ ve $p=0.013$, $r= - 0.450$, Pearson korelasyon analizi). Benzer ilişki toklukta ölçülmüş olan ghrelin düzeyleriyle gözlemlenmedi (Sırasıyla, $p=0.054$, $r= - 0.355$ ve $p=0.055$, $r= - 0.355$, Pearson korelasyon analizi).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların IGF-1 düzeyleriyle hem takvim yaşı, hem kemik yaşı arasında anlamlı ilişki bulundu (Sırasıyla, $p=0.002$, $r=0.539$ ve $p=0.003$, $r=0.523$, Pearson korelasyon analizi). Benzer ilişki IGFBP-3 düzeyleriyle ne takvim yaşı, ne de kemik yaşı arasında bulunmadı (Sırasıyla, $p=0.190$, $r= 0.246$, $p=0.003$, $r=0.523$, Pearson korelasyon analizi).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların IGF-1 düzeyleri arttıkça hem açlık, hem tokluk ghrelin düzeyleri azalmaktaydı. Açlıkta ve toklukta ölçülen ghrelin değerleriyle IGF-1 düzeyleri arasında ters yönde, anlamlı ilişki olduğu görüldü, (Sırasıyla, $p=0.005$, $r= - 0.495$ ve $p=0.009$, $r= - 0.468$, Pearson korelasyon analizi). Açlıkta ve toklukta ölçülen ghrelin değerleriyle IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Sırasıyla, $p=0.104$, $r= - 0.303$, $p=0.314$, $r= - 0.190$, Pearson korelasyon analizi).

Kontrol grubundaki çocuklarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin takvim yaşı ve kemik yaşıyla pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0.05$, Pearson korelasyon analizi). Bu çocuklarda açlık ve tokluk ghrelin düzeyleriyle takvim yaşları ve kemik yaşları arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$, Pearson korelasyon analizi).

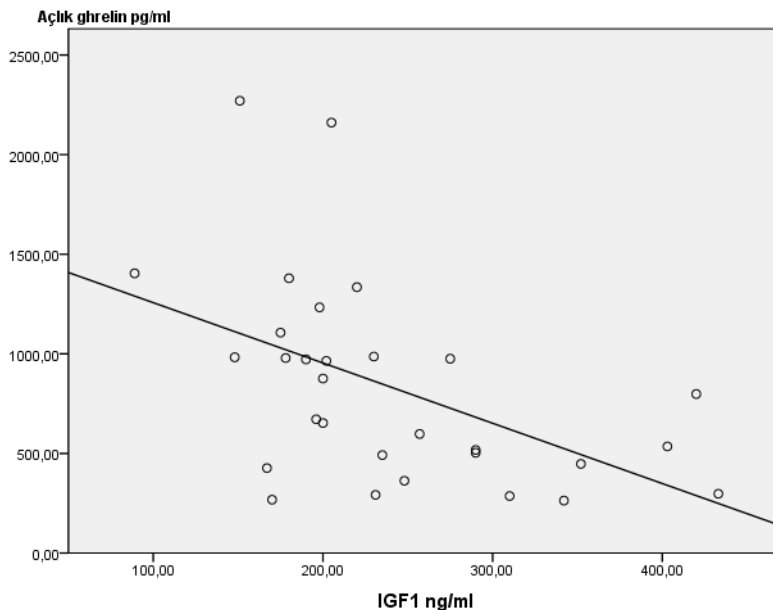
Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ve kontrol grubundaki çocuklarda kemik yaşlarıyla VKİ'leri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$, Pearson korelasyon analizi). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda VKİ'yle açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Sırasıyla $p=0.035$ ve $p=0.014$, Pearson korelasyon analizi). Benzer şekilde yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda VKİ SDS'leriyle açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.043$, Pearson korelasyon analizi). Ancak boy ve vücut ağırlıklarının SDS değerleriyle ghrelin arasında hem

yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ve hem de kontrol grubundaki çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($p>0.05$, Pearson korelasyon analizi). Benzer şekilde boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS değerleriyle hem takvim yaşına göre, hem de kemik yaşına göre bakılan IGF-1 SDS değerleri ve IGFBP-3 SDS değerleri arasında da her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$, Pearson korelasyon analizi).

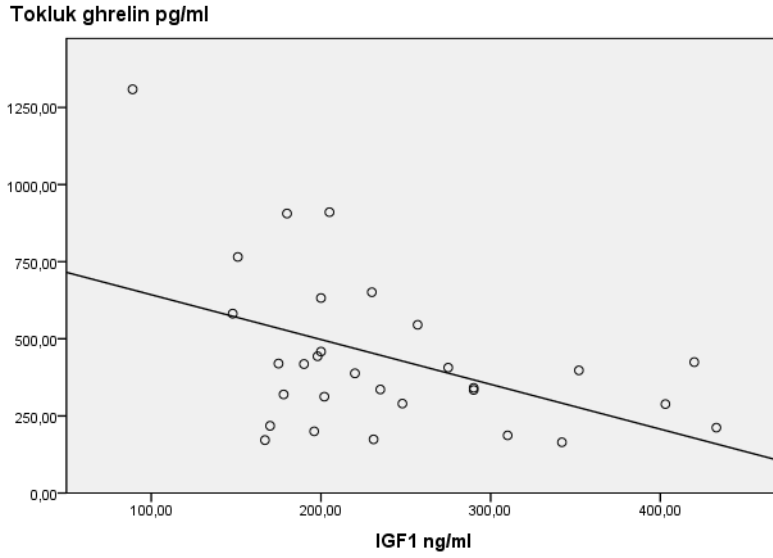
Regresyon analizi

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda multipl regresyon analizi uygulandığında IGF-1 düzeyleriyle açlık ghrelin düzeylerinin ters yönde ilişkili olduğu görülürken, tokluk ghrelin düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Tablo 4, Şekil 3-4). Açlık ve tokluk ghrelin düzeyleriyle IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 3, Şekil 5-6). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda multipl regresyon analizi uygulandığında açlık ghrelin düzeylerinin takvim yaşı, kemik yaşı, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'yle ters yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Tokluk ghrelin düzeyleriyle vücut ağırlığı ve VKİ arasında ters yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Ancak hem açlık hem tokluk ghrelin düzeyleriyle boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4). Kontrol grubunda multipl regresyon analizi uygulandığında ne açlık ne de tokluk ghrelin düzeyleriyle diğer değişkenler arasında anlamlı ilişkiler bulunmadı (Tablo 5).

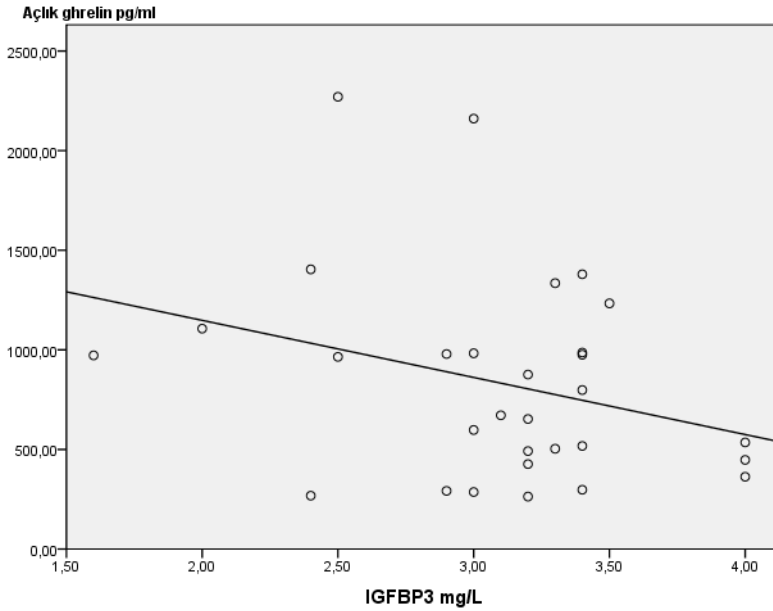
Şekil 3- Açlık ghrelin düzeyleriyle, IGF-1 ilişkisi (Regresyon analizi, $p=0.005$, $r= - 0.245$).



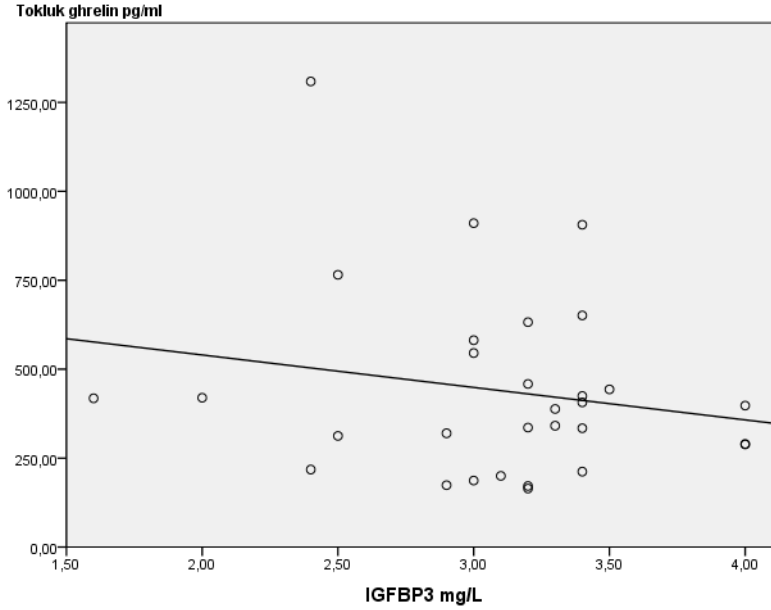
Şekil 4- Tokluk ghrelin düzeyleriyle, IGF-1 ilişkisi (Regresyon analizi, $p=0.095$, $r= - 0.219$).



Şekil 5- Açlık ghrelin düzeyleriyle, IGFBP-3 ilişkisi (Regresyon analizi, $p=0.104$, $r= - 0.092$).



Şekil 6- Tokluk ghrelin düzeyleriyle, IGFBP-3 ilişkisi (Regresyon analizi, $p=0,314$, $r= - 0.036$).



Tablo 4- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlık ve tokluk ghrelin düzeylerinin multipl regresyon analizi sonuçları.

	Açlık ghrelin	Tokluk ghrelin
Takvim yaşı	* $p=0.017$, $r= - 0.187$	$p=0.054$, $r= - 0.126$
Kemik yaşı	* $p=0.013$, $r= - 0.203$	$p=0.055$, $r= - 0.126$
Boy	* $p=0.019$, $r= - 0.180$	$p=0.078$, $r= - 0.107$
Vücut ağırlığı	* $p=0.004$, $r= - 0.266$	* $p=0.007$, $r= - 0.229$
VKİ	* $p=0.035$, $r= - 0.149$	* $p=0.014$, $r= - 0.196$
Boy SDS	$p=0.880$, $r= - 0.001$	$p=0.360$, $r= - 0.030$
Vücut ağırlığı SDS	$p=0.251$, $r= 0.047$	$p=0.158$, $r= 0.070$
VKİ SDS	$p=0.200$, $r=0.195$	$p=0.210$, $r=0.191$
IGF-1	* $p=0.005$, $r= - 0.245$	$p=0.095$, $r= - 0.219$
IGFBP-3	$p=0.104$, $r= - 0.092$	$p=0.314$, $r= - 0.036$

* $p<0.05$ anlamlı

Tablo 5- Kontrol grubunda olan çocukların açlık ve tokluk ghrelin düzeylerinin multipl regresyon analizi sonuçları.

	Açlık ghrelin	Tokluk ghrelin
Takvim yaşı	p=0.525, r= 0.032	p=0.420, r= 0.051
Kemik yaşı	p=0.785, r= 0.036	p=0.358, r= 0.065
Boy	p=0.934, r= 0.001	p=0.670, r= 0.014
Vücut ağırlığı	p=0.421, r= 0.050	p=0.446, r= 0.045
VKİ	p=0.168, r= 0.141	p=0.401, r= 0.055
Boy SDS	p=0.170, r= - 0.139	p=0.497, r= - 0.036
Vücut ağırlığı SDS	p=0.750, r= 0.008	p=0.713, r= 0.011
VKİ SDS	p=0.274, r=0.302	p=0.499, r=0.189
IGF-1	p=0.851, r= - 0.003	p=0.737, r= 0.009
IGFBP-3	p=0.676, r= - 0.014	p=0.938, r= - 0.001

*p<0.05 anlamlı

TARTIŞMA

Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır (1). Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkilidir. İntrauterin yaşamda insülin hormonuyla beraber, plasental beslenme ve büyüme faktörleri büyüme düzenler. Yaşamın ilk yıllarında tiroid hormonları ve beslenme büyüme üzerine etkili olurken, 3-4 yaştan sonra büyüme hormonunun etkinliği belirgin olmaya başlar (1). Çocukların yeterli büyümesi için her yaşta en önemli faktör beslenmedir. İdeal bir büyüme için öncelikle çocukların yeterli düzeyde ve doğru beslenmelerinin sağlanması gereklidir. Yetersiz ve yanlış beslenmenin özellikle sosyoekonomik düzeyi geri olan ülkelerde büyümede gecikmeye yol açan temel sorun olduğu bilinmektedir (134, 135). Ülkemizdeki çocuk kliniklerinde, özellikle sosyoekonomik düzeyi geri olan ailelerin çocuklarında boy kısalığına daha fazla oranda rastlanılmaktadır.

Beslenmenin yanı sıra çocuğun, sağlıklı bir psikososyal çevre içinde yaşaması oldukça önemlidir. Bazı araştırmacılar boy kısalığının psikososyal yönüne dikkat çekmişler, çocuğun ve ailenin izlem konusunda kendilerini rahat ve güvende hissetmelerinin önemini vurgulamışlardır (136). Boy kısalığı nedeniyle hekime başvuran anne ve babalar çocuklarının erişkin hayatta ulaşacakları boyları açısından oldukça kaygılıdır. Boy kısalığının etiolojisinin bulunması, hedeflenen boya ulaşıp ulaşılmayacağına bilinmesi olguları takip eden hekimler için büyük önem taşıdığı kadar, çocuğun anne ve babasını da meraklandırır. Çocuklarda boy kısalığı nedenleri hakkında bilinmeyenlerin azalması, ailelere ve çocuğa daha geniş bilgi verilmesini ve çocukların izlemleri ve tedavi seçenekleri konusunda daha güvenli olunmasını sağlayacaktır.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi sık karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen, bu çocukların büyümelerinin neden geciktiği aydınlatılamamıştır. Bu çocuklarda geçici, parsiyel büyüme hormonu eksikliği olduğu ileri sürülmüş, ancak yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların çoğunluğunda ne büyüme hormonu eksikliği ne de başka bir endokrin bozukluk gösterilememiştir (28, 32, 33). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme gecikmesine neden olan geçici fonksiyonel bir hipopituitarizm bulunduğu görüşü de çok fazla destek bulamamıştır (35). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme gecikmesinin erken yaşlardan itibaren başlayan beslenme yetersizliğiyle ilişkili olduğu, tespit edilen IGF-1 düşüklüğünün de yetersiz beslenmeden kaynaklandığı düşüncesi daha fazla destek bulmaya başlamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar yetersiz beslenmenin hormonal dengeyi olumsuz etkilediğini, büyüme bozukluğunun beslenmenin

normale dönmesiyle tam olarak düzelmediğini göstermiştir (137). Uzun süre proteinden kısıtlı ratlarda insülin salınımının bozulduğu ve büyüme hormonu ve IGF-1 aksının bozulduğu, yeniden normal diyetle beslenmeye başladıklarında büyümeye başladıkları gözlenirse de, büyüme hızlarının alt persentilde seyrettiği, büyümeyi tam olarak yakalayamadıkları gösterilmiştir (137). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların sekonder seks karakterlerinin gelişiminden hemen önce hızlı kilo almaya başladıkları, artan seks steroidleri ve büyüme hormonu düzeyleriyle beraber boyca büyümelerinin hızlandığı dikkat çekmiştir (26, 32). Bu çocukların büyümelerindeki gecikmeye yol açan başlıca neden yeterli kilo artışı sağlayamamaları olabilir. İştah azlığı yetersiz kalori alımına yol açarak kilo alımını engellemektedir. İştah azlığına yol açan nedenlerin daha iyi anlaşılması sayesinde bazı soruların cevaplarını bulabiliriz. Son yıllarda gastrointestinal hormonların enerji alınması konusunda etkilerinin daha iyi anlaşılması, özellikle obezite tedavisi için bu hormonların kullanımını gündeme getirmiştir (138). Çocuklarda iştah azlığının altında yatan moleküler mekanizmaların gastrointestinal hormonlarla, özellikle ghrelinle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (139).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda, sağlıklı ve normal büyüyen çocuklara göre ghrelinin etkinliğinin daha az olduğunu, bu yüzden bu çocukların iştahlarının az, günlük kalori alımlarının yetersiz kaldığını düşündük. Çalışmamızda ghrelin düzeyleri açısından boy kısalığı olan ve olmayan çocuklar arasında farklılık bulunmaması ghrelinin işlevsel yetersizliği olabileceğini akla getirirse de, bu düşüncüyü destekleyebilecek yeterli bilgiler mevcut değildir. Ghrelin gen polimorfizmi saptanan olgularda ghrelin düzeylerinin veya salınımının farklı olduğu henüz gösterilebilmiş değildir (140, 141). Boy kısalığı olan çocuklarda büyüme parametreleriyle ghrelin ilişkisini inceleyen fazla çalışma bulunmaması bilgi yetersizliğine yol açmaktadır. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada düşük kalorili diyetle beslenen kişilerde ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuş, bunun kalori alımını artırmaya yönelik kompanzasyon mekanizması olduğu ileri sürülmüştür (142). Bu çalışmadan yola çıkarsak, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda kalori alımının yetersizliğine bağlı olarak ghrelin düzeylerini yüksek bulmamız gerekirdi. Benzer bir çalışmada yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeyleri normal boydaki sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur (143). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulmuş olsaydık, yetersiz ghrelin düzeyleri bu çocuklardaki kilo azlığına ve boy kısalığına neden olan bir faktör olarak düşünülebilirdi. Ancak son çalışmada bahsedildiği gibi artmış ghrelin düzeyleri boy kısalığı

olan çocuklar için neden değil, kompanzasyon nedeniyle oluşan bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeyleri açısından anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklar için açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri arasında fark bulunmadı. Bu sonuç yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda besin alımıyla birlikte iştahın daha fazla baskılanmış olabileceği, doyumluk hissinin daha kısa sürede oluşarak daha az besin alımına yol açtığı düşüncesinin zayıflamasına neden oldu. Ghrelin gastrointestinal motiliteyi, gastrik asit sekresyonunu, ekzokrin pankreas sekresyonunu artırdığı bilinmektedir (77-80). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi bulunan olgularda gastrik salgılar, sindirim enzimleri, mide boşalmasında gecikme, gastrik motilite azlığı konusunda yeterli bilgi bulunmaması bu konuda sağlıklı yorum yapılabilmesini engellemektedir.

Çocuklarda yetersiz beslenme, boy kısalığıyla sonuçlanabilen en önemli çevresel faktördür. Kronik beslenme yetersizliği boy kısalığı nedenlerinin başında gelmesine karşın boy kısalığı nedenleriyle ilgili istatistiklerde önemi oranında yer almamaktadır (144). Bunun nedeni nutrisyonel boy kısalığının yapısal ve/veya ailesel boy kısalığı grupları içinde sınıflandırılmasıdır (144). Ülkemizde yapılmış olan araştırmalarda hem okul öncesi hem de okul çağındaki çocuklarda yüksek oranda boy kısalığı olduğu ve bunun sosyo-ekonomik koşullarla ilişkili olarak kronik beslenme yetersizliğini yansıttığı görülmektedir (145-147). Boy kısalığı, obezitede olduğu gibi ailelerin sosyoekonomik durumuyla ilişkilidir. Genel olarak düşük sosyo-ekonomik düzey ile boy kısalığı, orta-yüksek ekonomik düzey ile obezite arasında paralellik bulunmaktadır (148, 149). Boy kısalığı ile beslenme arasındaki ilişki boy kısalığı ile sosyo-ekonomik durum arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır (150). Çalışma grubumuz yeterince geniş olmadığı için boy kısalığı olan çocukları ve kontrol grubundaki çocukları sosyoekonomik düzeylerine göre ayıramadık. Horner ve ark. (3), yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların, normal boydaki çocuklara göre günlük besin tüketimlerinin ve kalori alımlarının yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Beslenme yetersizliği, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklar için bebekliğin erken dönemlerinden itibaren büyüme geriliğine yol açan önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır (151).

Çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların hem vücut ağırlıklarının ve boylarının, hem de boy ve vücut ağırlığı SDS'lerinin kontrol grubuna göre daha düşük

bulunmasına rağmen, her iki gruptaki çocukların VKİ'leri ve VKİ SDS'leri benzer bulundu. Çocukların boy kısalığına düşük vücut ağırlığının eşlik etmesinin, başka deyişle boyla beraber kilolarının da azalmış olmasının, her iki grupta VKİ'lerinin ve VKİ SDS'lerinin benzer bulunmasına yol açtığı düşünüldü. Benzer durum çocuklarda boy kısalığının değerlendirildiği başka çalışmalarda da görülmüştür. Ülkemizde ilk ve orta öğretim çocuklarında yapılmış bir çalışmada yaşa göre boy, relatif ağırlık ve yaşa göre ağırlık indeksleri kullanılarak, farklı sosyo-ekonomik düzeydeki okul çocukları değerlendirilmiş, aynı yaş gurubunda olmalarına karşın düşük sosyo-ekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarının devam ettiği devlet okulunda boy kısalığı sıklığı, diğer özel okullara göre 3-4 kat (%7.3'e karşın %2.2 ve %1.6) yüksek bulunmuştur (145). Benzer farklılık "yaşa göre düşük vücut ağırlığı" oranı açısından da tespit edilmiş, buna karşın relatif ağırlık indeksi bakımından aynı oranda bir farklılık saptanmamıştır (145). Bunun nedeni boy kısalığı oranının yüksek olduğu düşük sosyo-ekonomik guruptaki öğrencilerin boya göre ağırlıklarının büyük oranda normal sınırlarda olmasıyla açıklanmıştır. Benzer bulgular 2003'teki Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda elde edilmiştir (146). Bu çalışmada farklı sosyoekonomik düzeydeki 5 yaş altındaki çocuklar yaşa göre boy, relatif ağırlık ve yaşa göre ağırlık indeksleri bakımından değerlendirilmişlerdir (146). Boy kısalığı sıklığı kentsel yerleşim yerlerinde %14.8, kırsal yerleşim yerlerinde %25.2, yaşa göre ağırlık indeksi -2 SDS'nin altında olanların, yani düşük kilolu olanların oranı sırasıyla %7.9 ve %12.0 bulunmuş; buna karşın relatif ağırlık indeksi -2 SDS altında olan çocukların oranı bakımından iki bölge arasında (sırasıyla %2.9 ve %3) anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (146). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubundaki çocuklar arasında ghrelin düzeylerinin benzer bulunması, VKİ'leri arasında fark olmamasıyla ilişkilendirilebilir. Tersinden düşünüldüğünde yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubundaki çocuklar arasında ghrelin düzeylerinin benzer bulunması sayesinde VKİ'leri arasında fark olmadığı yorumu yapılabilir. Başka bir ifadeyle yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna göre azalmamış olması sayesinde VKİ'lerinin korunduğu, kontrol grubuyla benzer kaldığı düşünülebilir. Foster ve ark. (151) obez kız çocuklarda ghrelinin diurnal varyasyonunun, gece gösterdiği artışın kaybolduğunu, ghrelinin açlık veya tokluk durumlarından ziyade VKİ'nden etkilendiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, ghrelinle VKİ ve VKİ SDS'leri arasında çok iyi korelasyon bulunduğunu, ghrelinin vücudun beslenme durumunu yansıtmaktan ziyade VKİ'ni iyi yansıtan bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda ghrelinle VKİ arasında anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen, hem açlıkta hem de toklukta ghrelin düzeyleriyle VKİ SDS'leri arasında anlamlı korelasyon

bulamamış olmamız daha önceki sonuçlarla çelişkili gözükmektedir. Ancak yine de her iki grupta VKİ'leri ve VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark bulamamış olmamız önemli bir bulgu olarak göze çapmaktadır ve ghrelinin açlık ve tokluk düzeylerinin yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ve kontrol grubunda benzer bulunmasıyla paralellik göstermektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde çocukların kemik yaşlarıyla vücut-kitle indeksleri arasında çok iyi korelasyon bulunduğu görülmüştür (152). Çalışmamızda hem yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda hem kontrol grubunda kemik yaşlarıyla VKİ'leri ve VKİ SDS'leri arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$, Pearson korelasyon analizi). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan hastaların VKİ'leri kontrol grubundaki çocuklarla benzer olmasına rağmen kemik yaşları kontrol grubunun gerisinde bulundu. Geciken iskelet olgunlaşması seks steroidlerinin düşük düzeylerde, prepubertal seviyede olduğunu dolaylı olarak göstermektedir. Seks steroidlerinin pubertal düzeylere ulaşmamış olması, takvim yaşına göre geri kalan kemik yaşıyla birlikte puberte gecikmesinde başlıca rolü oynamaktadır. Vücut kitle indeksinin düşük olmasının iskelet olgunlaşmasında gecikmeye yol açan yardımcı bir faktör olduğu düşünülebilir. Pubertal değişimi belirleyen iskelet olgunlaşması dışında faktörler bulunmaktadır. Pubertenin başlangıcında vücuttaki yağ oranının belli bir düzeye ulaşması gerektiği ve yağ dağılımının da aynı şekilde önem taşıdığı konusunda ileri sürülen görüşler beslenme yetersizliğinin ergenliğin geç başlamasına ve seks steroidlerinin büyüme hormonunun uyarılması için gerekli olan uyarımından mahrum kalılabileceğini düşündürdü (153-155). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda vücut yağ oranı, yağ dağılımı veya vücut kitle indeksiyle pubertedeki büyüme atağının zamanlaması ve ilerlemesiyle arasında ilişki olmadığını ileri sürülmüştür (156, 157). Kontrol grubundaki çocuklarla yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda benzer VKİ değerleri bulmamız, çocuklarda büyümeyi tek başına vücut kitle indeksiyle değerlendirmenin yetersiz kalabileceğini aklımıza getirdi..

Wudy ve ark. (158) uygun beslenmeme nedeniyle, yeterli kiloya ulaşamamış olmasının çocuklarda görülen boy kısalığını olumsuz etkilediğini bildirmektedir. İdiyopatik boy kısalığı tanısı konmuş olan 123 çocuğu günlük besin tüketimi ve enerji alımına göre değerlendirilmişler, bu çocukları yeterli ve yetersiz beslenenler olarak iki grup ayırmışlardır. İdiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda ciddi beslenme yetersizliği olduğu saptanmış, bu çocukların, yeterli beslenen sağlıklı akranlarına göre daha kısa boylu ve vücut-kitle indeksleri daha düşük olduğu görülmüştür (158). Wudy ve ark.'nın (158) boy kısalığı olan çocuklarda ve normal boyda olan çocuklarda benzer ghrelin düzeylerini benzer bulmaları çalışmamızın

sonuçlarını desteklemektedir. Park ve ark. (112) ergenlik döneminde kız ve erkek çocuklarda açlık ghrelin düzeylerinin vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, bel kalınlığı ve kalça kalınlığı ile negatif yönde korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların hem açlık hem tokluk ghrelin değerleri vücut ağırlığı ve VKİ'yle negatif korelasyon gösteriyordu. Whatmore ve ark. (9) ghrelinle vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunduğunu, ghrelinin yaşla beraber azaldığını göstermişlerdir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların takvim yaşları ve kemik yaşları arttıkça açlık ghrelin düzeyleri anlamlı şekilde azalıyordu (Tablo 3). Kontrol grubundaki çocuklarda ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı gözlemlendi, ancak ghrelin için ne takvim yaşıyla ne kemik yaşıyla korelasyon bulunmadı (Tablo 4). Japonya'da prepubertal ve pubertal 49 (38 erkek ve 11 kız) şişman çocukta plazma ghrelin düzeylerinde yaşla beraber görülen azalmanın anlamlı olmadığı anlaşılmıştır (159). Bu çalışmada plazma ghrelin düzeylerinin vücut-kitle indeksi, bel çevresi kalınlıklarıyla, serum insulin düzeyleri ve insulin direnciyle negatif yönde korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır (159). Ghrelin düzeylerinde ergenlik süreci boyunca gözlenen azalmanın ergenlik evresiyle doğru orantılı olarak devam ettiği, ancak seks steroidleriyle ghrelin düzeyleri arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (12).

Ghrelin salınımının büyüme hormonunun gün içindeki salınımıyla senkronize olduğu gözlemlenmiştir (61, 62). Gün içinde salınımları senkronizasyon gösteriyor olsa da, bazı araştırmacılar ghrelinle büyüme hormonu arasında özellikle ergenlik döneminde negatif yönde bir ilişki olduğunu, ergenlikte azalmaya başlayan ghrelin düzeylerinin artmış olan büyüme hormonu düzeylerinin kompanze edilmesine bağlı olduğu bildirilmişlerdir (160-162). Çalışmamızda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yaşla beraber artış gösterirken, ghrelin düzeylerinin yaşla azalmasının ergenlik öncesi ve sırasında artan büyüme hormonu düzeylerinin kompanze edilmeye çalışıldığı görüşüyle açıklanabileceğini düşündürmüştür.

Ghrelin intrauterin yaşam dahil olmak üzere hayat boyu enerji alımını dengeleyici rolü olduğu bilinmektedir. Kord kanında ghrelin düzeyleri büyüme hormonuyla ilişkisiz bulunurken, hayatın ileri dönemlerinde olduğu gibi IGF-1 düzeyleriyle ters yönde ilişkili bulunmuştur (111). Plasenta tarafından üretilen ghrelinin fetomaternal enerji transportunda rol aldığı, SGA bebeklerde yüksek ghrelin düzeylerine karşın düşük IGF-1 düzeyleri bulunduğu bildirilmiştir (111). Whatmore ve ark. (9) ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda açlık ghrelin düzeyleriyle IGF-1 arasında ters yönde ve anlamlı ilişki bulunurken, IGFBP-3 düzeyleri için ters yönde gözükken ilişki anlamlı

bulunmamıştır (Şekil 3-4). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır (163). Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışardan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini anlamlı düzeyde değiştirmemiştir (163). Ghrelinin direkt büyümeyi uyaran bir hormon olmadığı düşünülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 düzeyleri azalmaktadır. Ghrelin ile IGFBP-1 arasında pozitif bir ilişki olması ghrelinin insülin düzeylerini baskılayıcı etkileri sonucu ortaya çıkabilir (97). İnsülin hormonu öğün öncesi düşük düzeylerde bulunurken, öğün sonrası yükselişe geçmektedir. Ghreline benzer şekilde IGFBP-1 düzeyleri, her öğün öncesi yükselip öğünlerin sonrası azalmaktadır. Böylece ghrelin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 artmakta, IGF-1 azalmakta, böylece IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilir. Bütün bu bulgular ghrelin, IGFBP-1 ve insülin arasında dinamik bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda yaşla beraber ghrelin düzeylerinin azalırken IGF-1 düzeylerinin artmakta olduğu tespit edilmiştir. Puberteyle beraber IGF-1 düzeylerinin artışı, IGFBP'lerin azalması büyümeyi hızlandırmaktadır (9). Bu bulgular ışığında ghrelinin doğrudan büyümeyi uyaran hormon olmadığı, IGF aksı üzerine etkilerine ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığı düşünülmektedir (9). Büyüme hormonuna direnç ve düşük IGF-1 düzeyi olan çocuklarda ghrelin düzeylerinin arttığı, bu çocuklara IGF-1 tedavisi başlanmasıyla birlikte ghrelin düzeylerinin düşüşe geçtiği gösterilmiştir (164). Wren ve ark.(121) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghrelin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı ortalama %28 oranında artmış, bu bireylerde günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir (121). Gregory ve ark. (165) büyüme hormonu tedavisi almakta olan çocukların ilk 6 aylık izlemlerinde günlük enerji tüketiminde, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada büyüme hormonu verilen çocuklarda anabolizan etkinin kanıtı olarak vücutta nitrojen tutulumunun arttığı, cilt altı yağ dokusunun kalınlığının azaldığı, artan büyüme hızıyla cilt altı yağ dokusunun kalınlığı arasında pozitif yönde korelasyon bulunduğu bildirilmektedir (165). Pöykkö ve ark.'na (166) göre ghrelin düzeyleriyle deri altı yağ kitlesi arasında ters bir ilişki

söz konusudur. Bu durum ghrelin düzeyleriyle büyüme hormonu düzeyleri arasında bulunan negatif ilişkiyi düşündürmüştür. Ghrelin pozitif enerji dengesi koşullarında baskılanırken, negatif enerji dengesi koşullarında artış göstermekte, böylece kalori tüketimi ve vücut ağırlığı kontrol altında tutulmaktadır. Ghrelinin obezlerde ve insülin direnci bulunan kişilerde azalırken, malnutrisyonlu olgularda artması vücut ağırlığını korumaya yönelik önemli bir kompanzasyon görevi olduğunun en iyi kanıtıdır (81-84). Ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle büyüme hormonu yeterli olan fareler arasında fark göstermemektedir (51). Hayatın ilk 2 yılında ghrelin düzeyleri en yüksek düzeylerde bulunurken, bu dönemde büyüme hormonunun etkisinin henüz başlamadığı bilinir (97, 111). Ghrelinle büyüme hormonu ilişkisi sanıldığından daha karmaşıktır. Büyüme gereksinimleri açısından ghrelin ve büyüme hormonu bir birini kompanze eder, dengeler nitelikte gözükse de, yapılan bazı çalışmalarda endojen büyüme hormonuyla ghrelin düzeyleri arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (167, 168).

Midede ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir, mideden ghrelin salınımı gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara yani sistemik dolaşıma olmaktadır (169). Ghrelinin vücudun hemen her yerinde ve hemen her sistem üzerinde çeşitli etkilerinin bulunduğu yapılan yeni çalışmalardan anlaşılmaktadır. Ghrelinin vücudun enerji dengesini düzenlemedeki rolü en önemli etkisi olarak bilinmektedir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda günlük kalori alımı kontrol grubundaki çocukların gerisinde kalırken, ghrelin düzeylerinin normal boydaki sağlıklı kontrollere benzer bulmamız bu çocukların iştahlarının ve günlük gıda alımlarının az olmasının sadece ghrelin düzeyleriyle açıklanamayacağını ortaya koymuştur.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ve kontrol grubunda ghrelinle VKİ SDS'leri ve vücut ağırlığı SDS'leri arasında korelasyon bulunmadı. Bu sonuç ghrelinin besin alımını kontrol eden tek faktör olamayacağını düşündürdü. Yeterli besleniyor olmamanın dışında yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların akranlarına göre metabolizmalarının daha hızlı olduğu, daha fazla enerji harcadıkları, bundan da büyüme tempolarının olumsuz etkilendiği ileri sürülmüştür (170).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme hormonu uyarı testlerine normal yanıtlar elde edilmesine karşın, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük

bulunmaktadır (15, 16, 32). Benzer şekilde çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların hem IGF-1 hem IGFBP-3 düzeylerini ve bunların SDS değerlerini kontrol grubundaki çocukların değerlerine kıyasla düşük bulduk. Ancak bu çocukların IGF-1 ve IGFBP-3'ün kemik yaşlarına göre hesaplanan SDS değerlerini kontrol grubundaki çocukların IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleriyle kıyasladığımızda aralarında anlamlı bir fark bulunmadığını gördük. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ergenlik evrelerinde olduğu gibi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini değerlendirirken takvim yaşları yerine kemik yaşlarının kıstas alınmasının daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda serum IGF-1 düzeylerinin yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda düşük olmasının, büyüme hormonunun etkisinin azlığından ziyade yetersiz beslenmeyi yansıttığını düşündük. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda, kontrol grubundaki çocuklara kıyasla hem IGF-1, hem IGFBP-3 düzeyleri düşük olmasına rağmen ghrelin düzeylerinin benzer olması, yapısal büyüme ve puberte gecikmesinde ghrelinin büyüme üzerine olan etkisinin büyüme hormonuyla olan ilişkisinin dışında olabileceğini akla getirmektedir. Şimdiye kadar yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda gerçek büyüme hormonu eksikliği gösterilememiştir (171). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme hormonu eksikliği gösterilememiş olmasına rağmen serum IGF-1 düzeylerinin düşük olması, büyüme hormonuna verilen yanıtın eşliğinde yanıtlar olmasına bağlanmış, bu durumun ergenliğin başlamasından sonra düzeldiği ileri sürülmüştür (32). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tespit edilen çocuklara büyüme hormonu tedavisi uygulandığı bir çalışmada tedavinin başlangıcında IGF-1 düzeylerinin artış göstermiş, büyüme hormonu tedavisiyle birlikte eritrositler üzerinde bulunan IGF-1 reseptör sayısının tedavi öncesine göre azaldığı gözlenmiştir (172). Bu çalışmada büyüme hormonu tedavisiyle beraber IGF-1 düzeyleri artsa da, “down regülasyon” nedeniyle IGF-1'nin etkisinin dengelendiği ve büyüme hormonu tedavisinin beklenen yararı sağlamadığı bildirilmiştir (172). Bierich ve ark.(173) yapısal büyüme ve puberte gecikmesi nedeniyle takip etmekte oldukları 15 olguya büyüme hormonu tedavisi uygulamışlar, büyüme hormonunun tedavi öncesi tahmin edilen erişkin boyları üzerine olumlu katkı sağlamadığını gözlemişlerdir. Ancak aynı araştırmacı başka bir çalışmada büyüme hormonunun standart dozların üstünde uygulandığında erişkin boyları üzerine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (15). Bu sonuç bazı araştırmacıların yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda büyüme hormonuna kısmi fakat geçici bir duyarsızlığı olduğu düşüncesini desteklemiştir (174).

Büyüme hormonuna benzer şekilde ekzojen androjenlerin yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ulaşacakları final boy üzerine olumlu katkısı gösterilememiştir (21, 36-38). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda plasebo kontrollü çalışmalarda büyüme hormonunu uyardığı bilinen klonidin denenmiş, büyüme üzerine olumlu katkısı gösterilememiştir (175-177). Şimdiye kadar denenilen tedavi modellerinin yetersiz kalması, ekzojen ghrelin uygulanmasının yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların vücut ağırlığında gözlenen geriliği düzeltebileceği, boyca büyümeye olumlu katkı sağlayabileceğini akla getirmektedir. Ghrelin ve GHRH'un birlikte uygulanmasının büyüme hormonu salınımının uyarımında en yüksek potansiyele sahip ajanlar oldukları bilinmektedir (59). Ghrelinin, sadece büyüme hormonu uyarı testi için değil, özellikle GHRH ile birlikte büyüme hormonu eksikliğinin tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (178, 179). Buna benzer çalışmalar sayesinde gelecekte ghrelin, intravenöz uygulanabildiği de göz önüne alınırsa boy kısalığı olan çocuklar için tedavi alternatifleri arasında yer alabilir.

Ghrelinin kaşektik olgularda ve anoreksi nervozalı hastalarda belirgin artış gösteren proinflamatuvar sitokinleri baskılamaktadır (180-182). Bu hastalarda ghrelin uygulanması vücut ağırlığı kaybının önlenmesini sağlayabilir. Ghrelin düzeyleri yüksek olan SGA bebekler, ghrelin düzeyleri düşük olanlara göre büyümeyi daha hızlı yakalayabilmektedirler (106, 110). Düşük doğum ağırlıklı, SGA yenidoğanlar için hızlı kilo alımını sağlayabilmek için ghrelin uygulanması veya endojen ghrelini artıran ajanların kullanılması gündeme gelebilecektir. Ghrelin antagonistleri insülin salınımı uyarıcı ve periferde insülin kullanımını artırıcı etkileri nedeniyle tip 2 diyabetli hastalar için yeni bir tedavi modeli olabilir (183, 184). Son zamanlarda ghrelinin klinikte tanısal amaçlı veya tedavi amacıyla kullanılmaya başlanması hakkındaki çalışmaların hızlandığı gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yeni bir çalışmada, Chollet ve ark. (185) ghrelin analoglarının obezite tedavisi için faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Ghrelinin fareler için üretilen aşı formu başarıyla uygulanabilmiş, insanlar için obeziteye karşı aşı olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (186).

Günümüzde iştah bozukluğuna yol açan başka klinik tablolarda ghrelin düzeylerinde oluşan değişikliklerin rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Demir eksikliğinde görülen iştah azlığı düşük ghrelin düzeylerine bağlanmış, ghrelin ve IGF-1 düzeyleri bu çocuklarda sağlıklı kontrollere göre düşük düzeylerde bulunmuştur (187). Demir eksikliği olan çocuklarda ghrelin ve IGF-1 düzeylerinin neden düşük olduğu açıklanamamıştır. Epilepsi tedavisi için

valproik asit kullanan çocuklarda görülen hızlı kilo artışından tedavi sonrası artan ghrelin düzeylerine bağlı iştah fazlalığının sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (188, 189).

Ghrelin sadece iştah artışı ve büyüme hormonu salınımıyla değil, farklı klinik tablolarda ortaya çıkan metabolik değişikliklerle de ilişkilendirilmiş, ghrelinin pek çok doku veya organ tarafından üretilebilmesi, yaygın etkilerinin olması dikkat çekicidir. Hayvan modelleri oluşturularak yapılan çalışmalarda multipl skleroz ve otoimmün ensefalomyelit gibi hastalıklarda ekzojen uygulanan ghrelinin immun supressif etki gösterdiği, pro-inflamatuar sitokinleri baskıladığı, oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı gözlenmiştir (190). Başka bir çalışmada streptozotosin uygulanarak diyabetik polinöropati oluşturulan farelerde ekzojen uygulanan ghrelinin polinöropatiyi geriletmediği görülmüştür (191). Ghrelinin intravenöz yolla, ekzojen verilebilmesi sayesinde klinikte tedavi amaçlı kullanımını için mümkün gözükse de, ghrelin hakkında bilinmeyenlerin azaltılmasına, rol aldığı farklı metabolik olaylardaki kesin fonksiyonlarının aydınlatılmasını sağlayacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir birinden bağımsız gözükten klinik tabloların bir kısmında altta yatan patofizyolojik mekanizmaların vücudun enerji metabolizmasındaki bozukluklara dayandığı, özellikle ghrelin, insülin, glukoz, IGF-1/IGFBP-3 metabolizması arasında sıkı ilişki olduğu düşünülmektedir (192). Tip 1 diyabetli olgularda mikroanjyopatide ve aterosklerozda ghrelin rol aldığı ileri sürülmüştür. İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda ghrelin seviyelerinin düşük olduğu bilinmektedir (92). Metabolik sendrom gelişmesi açısından ghrelin düzeylerinin düşüklüğünün erken dönemde önemli bir risk faktörü ve belirleyici olduğu kabul edilmektedir (64, 166, 193). Yüksek ghrelin düzeylerinin ACTH, prolaktin ve kortizol düzeylerinde artışa yol açmasının, anoreksi nervozalı hastalardaki amenoreden ve davranışsal değişikliklerden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (87, 88). Ghrelinin gonadal aksın kontrolünde rol aldığı ve üreme fizyolojisinin düzenlenmesine indirek katkı sağladığı anlaşılmaktadır (194, 195). Bu kadar farklı etkilerin tek bir hormon tarafından sağlanması ghrelini diğer hormonlardan farklı kılan en önemli özelliğidir. Ancak tek bir hormonun bu kadar farklı fizyolojik etkilerinin olabilmesi, ghrelin hakkında kuşku uyandırmaktadır.

Çalışmamızı planlarken, normal tempoda büyüyen çocuklara göre boyları daha yavaş uzayan ve buna paralel olarak vücut ağırlıkları da boylarına göre geri bulunan yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan olguların ghrelin düzeylerini kontrol grubuna kıyasla düşük bulabileceğimizi düşündük. Yetersiz ghrelin düzeylerinin bir neden olduğunu düşünürken, daha önce yapılan bir çalışmada bahsedildiği gibi yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan

çocuklarda azalmış olan iştahın ve kalori alımlarının kompanze edilmesi için yüksek bulunabileceği gördük (143). Ghrelin farklı patofizyolojik olaylar sonucu ortaya çıkan değişikliklere metabolik adaptasyonu sağlamak için artış göstermekte veya azalabilmektedir. Örneğin, subklinik hipertiroidisi bulunan olgularda düşük olan ghrelin düzeyleri, ötiroid hale dönünce normal düzeylere çıkmaktadır (196). Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda operasyon sonrası belirgin artış gösteren büyüme hormonu ve IGF-I / IGFBP-3 düzeylerini kompanzasyonu için ghrelin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (197). Ancak çalışmamızda ghrelin hormonunun düzeylerinin yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre ne artış gösterdiği, ne de azalmış olduğu gözlenmiştir. Parakrin ve endokrin etkileriyle çok fonksiyonlu bir peptid hormon olan ghrelinin bazı hastalıkların tanısında ve tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülürken, henüz yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların tanı veya tedavisinde kullanılması için yeterli bilgi bulunmamakta, değişik klinik tablolarda ghrelinin artışının veya azalışının neden mi, yoksa sonuç mu olduğu net anlaşılamamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar ghrelinin rol aldığı olaylarda neden sonuç ilişkileri hakkında bilinmeyenleri azaltacak, mevcut kuşkuları giderecektir.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi için kanıtlanmış, etkili bir tedavi modeli henüz mevcut değildir. Uygulanan tedavi modelleri boy kısalığını için olumlu katkı sağlamaktan ziyade hastaların duygusal bozukluklarını düzeltmeye, kaygılarını azaltmaya yaramaktadır. En önemli husus normal erişkin boyuna ulaşacakları konusunda güven sağlanmasıdır. Bu çocukların mutlaka beslenmelerinin gözden geçirilerek, yeterli kalori ve protein alımıyla birlikte mikronütrient (demir, kalsiyum, çinko) desteği sağlanması önerilmektedir. Yapısal büyüme gecikmesi ve puberte gecikmesi olan çocuklar erişkin hayatta büyüme gecikmesi ve puberte başlangıcında gecikme görülmeyen akranlarına kıyasla osteopeni ve kırık insidansının daha fazla olduğu, bu nedenle özellikle androjen tedavileriyle pubertenin zamanında başlaması için indüksiyon yapılmasının erişkin hayatta osteopeninin önlenmesi açısından faydalı olacağı ileri sürülmüştür (2, 198).

Plazma ghrelin düzeyleri HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), ELISA ve RIA (Radio-immun Assay) gibi yöntemlerle ölçülebilmektedir ve bu yöntemlerin bir birine üstünlüğü bulunmamaktadır (199). Daha fazla tecrübe sahibi olunması ve kit temininin daha kolay olması nedeniyle çalışmamızda ghrelin düzeyleri ölçümü için ELISA yöntemi tercih edilmiştir. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmaların bir kısmında total (deaçile) ghrelin düzeylerinin, bir kısmında serbest (açile) ghrelin düzeylerinin ölçülmüş olduğu görülmektedir.

Total (deaçile) ghrelin düzeylerinin serbest (açile) ghrelin düzeyleriyle iyi korelasyon gösterdiği, bir çok durumda ikisi arasında bulunan sabit oranın iyi korunduğu bildirilmiştir (200, 201). Daha önceki çalışmalarda total (deaçile) ghrelin düzeylerinin serbest (açile) ghrelinin yerini tutabileceğinin bildirilmiş olması nedeniyle çalışmamızda total (deaçile) ghrelin düzeylerinin ölçümünü kullandık.

Geçmişte çocuklarda iştah azlığının etyolojisinde sıklıkla toplumsal ve psikolojik nedenler suçlanmıştır. Günümüzde biyolojik etkenlerle ilişkili araştırma tekniklerinin ve bu konuya olan ilginin artmasıyla birlikte iştah azlığının etyolojisinde nörobiyolojik faktörlerin katkısına dair giderek artan bulgular edinilmektedir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeyleri açlıkta ve toklukta kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik göstermedi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar büyüme gecikmesi olan çocuklarda iştah azlığının altında yatan nedelerin aydınlatılması için yeterli gözükmemesi bu yönde yapılacak araştırmalar için umut kırıcı olmamalıdır. Bu konuda yapılacak çalışmalar yeme bozukluklarının tedavisi açısından yeni gelişmelere ışık tutmaktadır. Ancak medikal tedavilerin klinik pratikte kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ve yeme bozukluklarının nörobiyolojisi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubu arasında açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Benzer şekilde her iki grup arasında açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri farkları, başka bir ifadeyle toklukla beraber ghrelin düzeylerindeki azalma miktarı açısından anlamlı fark bulunamadı. Bu sonuç bize yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda görülen beslenme problemleri ve iştah azlığının azalmış ghrelin düzeylerine bağlı olmadığını düşündürdü. Tersine ghrelin düzeyleri, daha önce benzer bir çalışmada belirtildiği gibi yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda görülen beslenme problemleri ve iştah azlığını dengelemek için artmamıştı.

2. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda multipl regresyon analizi uygulandığında açlık ghrelin düzeylerinin takvim yaşı, kemik yaşı, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'yle ters yönde ilişkili olduğu gözlemlendi. Boy ve vücut ağırlıklarının SDS'larının ortalamalarıyla ghrelin arasında hem yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda hem kontrol grubundaki çocuklarda anlamlı korelasyon bulunmadı. Her iki grupta ghrelin için boy, vücut ağırlığı ve VKİ önemli belirleyiciler olarak göze çarparken, ghrelin düzeylerinin boy ve vücut ağırlığı SDS'larından bağımsız bulunması yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubu arasında ghrelin düzeyleri açısından anlamlı fark olmamasıyla paralellik gösteren önemli bir bulgudur.

3. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubundaki çocukların VKİ'leri arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki grupta VKİ'lerinin benzer bulunmasının, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların boy kısalığına düşük vücut ağırlığının eşlik etmesinin, başka deyişle boyla beraber vücut ağırlıklarının da azalmış olmasından kaynaklandığını düşündük. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarla kontrol grubundaki çocukların VKİ'lerinin benzer olmasını, iki grubun ghrelin düzeyleri arasında belirgin fark bulamamamızı sağlayan bir faktör olarak değerlendirdik.

4. Açlıkta ve toklukta ölçülen ghrelin değerleriyle IGF-1 düzeyleri arasında ters yönde, anlamlı ilişki olduğu görülürken, açlıkta ve toklukta ölçülen ghrelin değerleriyle IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların sadece IGF-1 düzeylerinin, kontrol grubundaki çocukların IGF-1 ve IGF-1BP-3 düzeylerinin takvim yaşı ve kemik yaşıyla pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.

Çalışmamızda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yaşla beraber artış gösterirken, ghrelin düzeylerinin yaşla azalmasının ergenlik öncesi ve sırasında artan büyüme hormonu düzeylerinin dengelenmeye çalışıldığı görüşüyle açıklanabileceğini düşündürmüştür. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda, kontrol grubundaki çocuklara kıyasla hem IGF-1, hem IGFBP-3 düzeyleri düşük olmasına rağmen ghrelin düzeylerinin benzer olması, yapısal büyüme ve puberte gecikmesinde ghrelinin büyüme üzerine olan etkisinin büyüme hormonuyla olan ilişkisinin dışında olabileceğini akla getirmektedir.

5. Elde ettiğimiz sonuçlar ghrelin kadar yapısal büyüme ve puberte gecikmesi hakkında da bilinmeyenlerin hala çok fazla olduğunu ortaya koymuş, yapısal büyüme ve puberte gecikmesinin etiolojisini aydınlatmada yetersiz kalmıştır. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda yetersiz beslenme, yetersiz tartı alımı bulunması büyüme geciktiren önemli faktörler olarak bilinirken, bu durumun ghrelin düzeyleriyle ilişkilendirilmesi mümkün gözükmemiştir. Ancak bu konularla ilgili henüz yeterli bilgi birikimi olduğu söylenemez. Bu nedenle, büyüme ve beslenme üzerine ghrelinin etkileri açısından neden sonuç ilişkilerinin açıklanması hala zor gözükmektedir. Çalışmamız bu konuda bilgi birikimine katkı sağlaması açısından yararlı olmuştur.

6. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların takvim yaşları dikkate alınarak hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leri, kontrol grubundaki olguların takvim yaşlarına göre hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS'leriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, kemik yaşları dikkate alınarak hesaplanan IGF-1 ve IGFBP-3 SDS değerleriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması, bu çocukların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini, tıpkı puberte evresinde olduğu gibi kemik yaşlarına göre değerlendirmenin daha doğru bir yaklaşım olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 1-** Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Memed S, Polonsky KS (eds.) Williams Textbook of Endocrinology (10th ed). Philadelphia, PA: Saunders, 2002: 1003-114.
- 2-** Hirano T. Constitutional delay of growth and puberty in male. Nippon Rinsho. 1997; 55: 2952-7.
- 3-** Horner JM, Thorson AV, Hintz RL. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 1978; 62: 529-34.
- 4-** Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In Felig P and Frohman LA (eds) Endocrinology and Metabolism (4th ed). New York: McGrawHill, Inc, 2001:1256-1316.
- 5-** LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. Pediatrics 1991; 87: 82-7.
- 6-** Butenandt O, Bechtold S, Meidert A. Final height in patients with constitutional delay of growth and development from tall statured families. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 ; 18: 165-9.
- 7-** Kojima M, Kangawa K, Diguez C. Purification and Distribution of Ghrelin: The Natural Endogenous Ligand for the growth Hormone Secretagogue Receptor. Horm Res. 2001; 56: 93-7.
- 8-** Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Horm Res. 2001; 56: 93-7.
- 9-** Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. Clin Endocrinol. 2003; 59: 649-54.
- 10-** Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtauf B, Padoa A, Phillip M, Lazar L. Effect of sex hormone administration on circulating ghrelin levels in peripubertal children. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 328-31.
- 11-** Lazaczyk MA, Lazaczyk M, Grzela T. Ghrelin; A Recently Discovered Gut-Brain Peptide. Int J Mol Med. 2003; 12: 279-87.
- 12-** Worrisome growth. Lifshitz F, Botero D. In: Lifshitz F. Pediatric Endocrinology (4th ed.) New York, Basel. Marcel Dekker, Inc 2003; 1-46.
- 13-** Galler RJ, Ramsey F, Solimano G. A follow-up study of the effects of early malnutrition in subsequent development in physical growth and sexual maturation during adolescence. Pediatr Res. 1985; 19: 518-23.

- 14-** Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds.). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Science Ltd. Oxford. Volume 4, 2001; 124-39.
- 15-** Bierich JR. Constitutional delay of growth and adolescence. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992; 6: 573-88.
- 16-** Horner JM, Thorsson AV, Hintz RL. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatrics* 1978; 62: 529-34.
- 17-** Hägg U, Taranger J. Pubertal growth and maturity pattern in early and late maturers. A prospective longitudinal study of Swedish urban children. *Swed Dent J*. 1992; 16: 199-209.
- 18-** Brämwig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. *J Pediatr*. 1990; 117: 886-91.
- 19-** Günöz H. Boy kısalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici (yazarlar)*. Üçüncü baskı Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 120-31.
- 20-** Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr*. 1995; 126: 545-50.
- 21-** Poyrazoğlu S, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Baş F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 171-9.
- 22-** Bierich JR. Constitutional delay of growth and development. *Growth Genet Horm*. 1987; 3: 9-12.
- 23-** Albanese A, Stanfore R. Investigation of delayed puberty. *Clin Endocrinol*. 1995; 43: 106-8.
- 24-** Cervantes C, Lifshitz F. Tubular bone alterations in familial short stature. *Hum Biol*. 1988; 60: 151-65.
- 25-** Lanes R, Lee PA, Plotnick LP. Are constitutional delay of growth and familial short stature different conditions? *Clin Pediatr*. 1980; 19: 31-3.
- 26-** Vaquero-Solans C, Lifshitz F. Body weight progression and nutritional status of patients with familial short stature with and without constitutional delay in growth. *Am J Dis Child*. 1992; 146: 296-302.
- 27-** Preece MA, Greko M, Savage MD, Cameron N, Tanner JM. The auxology of growth delay. *Pediatrics* 1981; 15: 75-6.
- 28-** Gourmelen M, Pham-Huu MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res*. 1979; 13: 221-4.

- 29-** Kastrup KW, Andersen H, Eskilden PC, Jacobsen BB, Krabbe S, Petersen KE. Combined test of hypothalamic-pituitary function in growth retarded children treated with growth hormone. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 227: 9-13.
- 30-** Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Endocrine manipulation of constitutional delay in growth and puberty. *J Endocrinol.* 1988; 116: 321-3.
- 31-** Bierich JR, Brogmann G, Schippert R. Assessment of sleep associated hGH secretion in normal children and in endocrine disorders. *Pediatr Res.* 1985; 19: 609.
- 32-** Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Muñoz MT, Hernández H. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res.* 1994; 4: 185-92.
- 33-** Abdenur JE, Publiese MT, Cervantes C, Fort P, Liftshitz F. Alterations in spontaneous growth hormone secretion and the response to GH-releasing hormone in children with non-organic nutritional dwarfing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 930-4.
- 34-** Schneid H, Le Bouc Y, Seurin D, Gourmelen D, Cabrol S, Raux-Demay MC, et al. Insulin like growth factor-I gene analysis in subjects with constitutionally variant stature. *Pediatr Res.* 1990; 27: 488-91.
- 35-** Styne DM. Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991 ; 20: 43-69.
- 36-** Ferrández Longás A, Mayayo E, Valle A, Soria J, Labarta JJ. Constitutional delay in growth and puberty: a comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 3: 345-57.
- 37-** Kelly BP, Paterson WF, Donaldson MD. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. *Clin Endocrinol.* 2003 ; 58: 267-72.
- 38-** Arrigo T, Cisternino M, Luca De F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 9: 511-7.
- 39-** Van Vliet G, Styne DM, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth hormone treatment for short stature. *N Engl J Med.* 1983; 309: 1016-22.
- 40-** Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1075-9.

- 41-** Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, et al. International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 541-6.
- 42-** Camina JP, Carreira MC, Micic D, Pombo M, Kelestimur F, Dieguez C, et al. Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine.* 2003; 22: 5-12.
- 43-** Kojima M, Kangava K, Dieguez C. Ghrelin, A Novel Placental-Derived Hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 2.
- 44-** Penalva A, Baldelli R, Camina JP. Physiology and Possible Pathology of Growth Hormone Secretagogues. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 1261-2.
- 45-** Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. Non-Acylated Ghrelin Counteracts the Metabolic But Not the Neuroendocrine Response to Acylated Ghrelin in Humans. *Journal of Clin Endocrinol and Metab.* 2004; 89: 3062-5.
- 46-** Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications, *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 71–5.
- 47-** Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
- 48-** Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227-32.
- 49-** Kamegai J, Tamura H, Shimizu T. The role of pituitary ghrelin in growth hormone (GH) secretion: GH-releasing hormone-dependent regulation of pituitary ghrelin gene expression and peptide content. *Endocrinology* 2004;145: 3731-8.
- 50-** Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-8.
- 51-** Tschöp M, Smiley DL, Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–13.
- 52-** Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest.* 2002; 109: 1429–36.

- 53-** Banks WA, Tschöp M, Robinson S, Heiman M. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302: 822-7.
- 54-** Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *J Phys Beh.* 2006; 5: 20-2.
- 55-** Racine MS, Symons KV, Foster CM, Barkan AL. Augmentation of growth hormone secretion after testosterone treatment in boys with constitutional delay of growth and adolescence: evidence against an increase in hypothalamic secretion of growth hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3326-31.
- 56-** Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
- 57-** Bhatti SF, De Vliegher SP, Mol JA. Ghrelin stimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism. *Res Vet Sci.* 2005; 81: 24-30.
- 58-** Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003 ; 144: 967-74.
- 59-** Alvarez-Castro P, Isidro ML, Garcia-Buela J, Leal-Cerro A, Broglio F, Tassone F, et al. Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 250-5.
- 60-** Matsuoka H, Hosoda H, Sugawara H, Iwama S, Kim HS, Kangawa K, et al. Short-term secretory regulation of ghrelin during growth hormone provocative tests in prepubertal children with various growth hormone secretory capacities. *Horm Res.* 2005; 64: 274-9.
- 61-** Koutkia P, Canavan B, Breu J, Johnson ML, Grinspoon SK. Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: 506-12.
- 62-** Schuessler P, Uhr M, Ising M, Schmid D, Weikel J, Steiger A. Nocturnal ghrelin levels--relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol--and gender differences. *J Sleep Res.* 2005; 14: 329-36.
- 63-** Saad FM, Bernaba B. Insulin Regulates Plasma Ghrelin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3997-4000.
- 64-** Bacha F, Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2725-30.

- 65-** Popovic V, Duntas LH. Brain somatic cross-talk: ghrelin, leptin and ultimate challengers of obesity. *Nutr Neurosci.* 2005; 8: 1-5.
- 66-** Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4797-800.
- 67-** Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 2004; 145: 2607-12.
- 68-** Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-52.
- 69-** Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
- 70-** Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001 ; 24: 19-21.
- 71-** MW Schwartz, SC Woods, D Porte, RJ Seeley, D.G. Baskin, Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
- 72-** Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1187-92.
- 73-** Aydın S, Özercan IH, Aydın S. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol Rhythm Res.* 2006; 37: 169-77.
- 74-** Kojima M, Kangawa K. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ.* 2008; 46: 89-115.
- 75-** Kamegai J, Tamura H, Shimizu T. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4797-800.
- 76-** Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 2004; 25: 27-68.
- 77-** Asakawa A, Kaga T, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
- 78-** Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276: 905-8.

- 79-** Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282: 948–52.
- 80-** Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904–7.
- 81-** Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707 –9.
- 82-** Krzyzanowska-Swiniarska B, Kempa A. Preproghrelin gene, ghrelin receptor and metabolic syndrome. *Przegl Lek.* 2005; 62: 230-3.
- 83-** Krsek M, Rosicka M, Papezova H. Plasma ghrelin levels and malnutrition: a comparison of two etiologies. *Eat Weight Disord.* 2003; 8: 207-11.
- 84-** Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 74-8.
- 85-** Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 203-6.
- 86-** Nakazato M, Hashimoto K, Shiina A, Koizumi H, Mitsumoti M, Imai M, et al. No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28: 1181-4.
- 87-** Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1169–74.
- 88-** Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4908–11.
- 89-** Miyasaka K, Hosova A, Sekime A. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J Neural Transm.* 2006; 113: 1279-85.
- 90-** Blom WA, Lluch A, Stafleu A, Vinoy S, Holst J, Schaafsma G, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 211-20
- 91-** Broglio F, Prodam F, Me E, Riganti F, Lucatello B, Granata R, et al. Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28: 23-5.

- 92-** Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5747-52.
- 93-** Bacha F, Arslanian SA. Ghrelin suppression in overweight children: a manifestation of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2725-30.
- 94-** Patel AD, Stanley SA, Murphy KG, Frost GS, Gardiner JV, Kent AS, et al. Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes. *Regul Pept.* 2006; 134: 17-22.
- 95-** Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-91.
- 96-** Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002; 107: 63-9.
- 97-** Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.* 2004; 144: 30-5.
- 98-** Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 282-6.
- 99-** Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Çetin İ, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses, *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 111–6.
- 100-** Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
- 101-** Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5992-5.
- 102-** Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5083-6.
- 103-** Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Radetti G, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol.* 2004; 60: 613-7.
- 104-** Farquhar J, Heiman M, Wong AC. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4324-7.

- 105-** Önal EE, Cinaz P, Atalay Y, Türkyılmaz C, Bideci A, Aktürk A, et al. Umbilical cord ghrelin concentrations in small- and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers *J Endocrinol.* 2004; 180: 267-71.
- 106-** Iniguez G, Ong K, Pena V. Fasting and postglucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5830-3.
- 107-** Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975; 1: 1393-7.
- 108-** Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Serum ghrelin concentration and weight gain in healthy term infants in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 653-9.
- 109-** Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1145-8.
- 110-** James RJ, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3847–50.
- 111-** Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance, *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5473–7.
- 112-** Park HS, Lee KU, Kim YS. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism* 2005; 54: 925-9.
- 113-** Adeghate E, Ponery AS Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol.* 2002; 14: 555–60.
- 114-** Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley Jr. Ghrelin, a new Gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143:185–90.
- 115-** Egido EM, Rodríguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 241–4.
- 116-** Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1537–42.

- 117-** Doyle MJ, Loomis ZL, Sussel L. Nkx2.2-repressor activity is sufficient to specify alpha-cells and a small number of beta-cells in the pancreatic islet. *Development* 2007; 134: 5123-50.
- 118-** Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002; 107: 63–9.
- 119-** Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm IGF Res.* 2005; 15: 19-27.
- 120-** Jurimäe J, Cicchella A, Jürimäe T, Lätt E, Haljaste K, Purge P, et al. Regular physical activity influences plasma ghrelin concentration in adolescent girls. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1736-41.
- 121-** Wren AM, Seal LJ, Cohen MA. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5992-5.
- 122-** Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrère B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1902-6.
- 123-** Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 240-4.
- 124-** Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects grelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-53.
- 125-** Otto B, Tschopp M, Heldwein W, Pfeiffer AF, Diederich S. Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 113-7.
- 126-** Schmidt A, Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 174-7.
- 127-** Cocchi D, Maccarinelli G, Sibilìa V, Tulipano G, Torsello A, Pazzaglia UE, et al. GH-releasing peptides and bone. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28: 11-4.
- 128-** Maccarinelli G, Sibilìa V, Torsello A, Raimondo F, Pitto M, Giustina A, et al. Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *J Endocrinol.* 2005 ; 184 : 249-56.
- 129-** Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, Stanford, 1959.
- 130-** Neyzi O, Günöz H, Furman H, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
- 131-** Tanner JM. Growth at adolescence Oxford, England Blackwell Scientific publications 2nd ed., 1962; pp:29-39.

- 132-** Prader A. Testicular size assesment and clinical importance. *Triangle* 1966; 7: 240-3.
- 133-** Fredriks AM. Sitting height/height ratio for age in Dutch boys and Dutch girls aged 0-21 years. *Arch Dis Child* 2005; 90: 807-12.
- 134-** Colaco P, Desai M, choksi CS. Short stature in Indian children: the extent of the problem. *Indian J Pediatr.* 1991; 58: 57-8.
- 135-** Amigo H, Bustos P, Leone C, Radrigán ME. Growth deficits in Chilean school children. *J Nutr.* 2001; 131: 251-4.
- 136-** Mobbs EJ. The psychological outcome of constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 2005; 63: 1-66.
- 137-** Harel Z, Tannebaum GS. Long-term alterations in growth hormone and insulin secretion after temporary dietary protein restriction in early life in the rat. *Pediatr Res* 1995; 38: 747-53.
- 138-** Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1532-5.
- 139-** Murray CD, Kamm MA, Stephen RB, Anton VE. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125: 1492-1502.
- 140-** Liu YL, Yakar S, Otero-Corchon V, Low MJ, Liu JL. Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 28; 189: 97-103.
- 141-** Vivenza D, Rapa A, Castellino N, Bellone S, Petri A, Vacca G, et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:127-33.
- 142-** Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–30.
- 143-** Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-1 and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocrine Journal* 2006; 53: 479-84.
- 144-** Lifshitz F, Tarim O, Smith MM. Nutritional growth retardation. In: Lifshitz F, eds. *Pediatric Endocrinology.* New York: Marcel Dekker, 1997: 103-20.
- 145-** Dündar Y, Evliyaoğlu O, Hatun S. Okul Çocuklarında Boy Kısaldığı ve Obesite: İhmal Edilen Bir Sorun. *T Klin Pediatri* 2000, 9: 19-22.
- 146-** Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2003: T.C. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Ortak Yayını, Ankara, 2004.
- 147-** Dönmez L, Dedeoğlu N, Aktekin M. Antalya il merkezinde malnutrisyon sıklığı ve bazı değişkenlerle ilişkisi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1995; 38: 363-75.

- 148-** World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. WHO Tech Rep Ser 1990; 792: 29-31.
- 149-** Gortmaker SC, Dietz WH, Sobol AM, Wekler CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am j Dis Child* 1987; 141; 535-41.
- 150-** Lifshitz F, Moses N, Puglies M, Cervantes C, Ginsberg L. Criteria for diagnosis of malnutrition in children with nutritional dwarfing. *J Am Coll Nutr* 1988; 7: 410-7.
- 151-** Foster CM, Barkan A, Kasa-Vubu JZ, Jaffe C. Ghrelin concentrations reflect body mass index rather than feeding status in obese girls. *Pediatr Res.* 2007; 62: 731-4.
- 152-** Şen TA, Tunga M, Erbek N, Doğan İ, Kınık E. Erkek çocuklarda kemik yaşı ile vücut-kitle indeksi ilişkisi. *Afyon Kocatepe Tıp Dergisi* 2001; 3: 37-41.
- 153-** Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; 169: 397-9.
- 154-** Frisch, RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol* 1973; 45: 469.
- 155-** Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health* 2001; 91: 642-4.
- 156-** de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 75: 442-6.
- 157-** Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 441-7.
- 158-** Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A, Ringler G, Blum WF, Berthold LD, et al. Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics* 2005; 116: 52-7.
- 159-** Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51: 3408-11.
- 160-** Lofqvist C, Andersson E, Gelande L, Rosberg S, Blum WF, Wikland KA. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously

- for the effect of gender, age and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5870–6.
- 161-** Smith CP, Dunger D, Williams A, Taylor A, Perry L, Gale E, et al. Relationship between insulin, IGF-I and dihydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty and adult life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 932–7.
- 162-** Hindmarsh P, Di Silvio L, Pringle PJ, Kurtz A, Brook CGD. Changes in serum insulin concentrations during puberty and their relationship to growth hormone. *Clin Endocrinol.* 1988; 21: 381–8.
- 163-** Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 711-6.
- 164-** Uckun-Kitapci A, Haqq AM, Purnell JQ, Newcomb K, Gulkesen H, Underwood LE. Serum ghrelin concentrations are increased in children with growth hormone insensitivity and decrease during long-term insulinlike growth factor-I treatment. *J Investig Med.* 2008; 56: 26-31.
- 165-** Gregory JW, Greene SA, Jung RT. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child.* 1993; 68: 205-9.
- 166-** Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-53.
- 167-** Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143: 1353–61.
- 168-** Katakami H, Hashida S, Usui T, Matsukura S. Role of endogenous ghrelin in the control of GH secretion in conscious rats. Program of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Francisco, CA, 2002, p 347 (Abstract P2-110)
- 169-** Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275: 1995- 2000.
- 170-** Han JC, Balagopal P, Sweeten S, Darmaun D, Mauras N. Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation. *J Clin Endocrinol Metab,* 2006; 91: 2081-6.
- 171-** Krajewska-Siuda E, Malecka-Tendera E, Krajewski-Siuda K. Are short boys with constitutional delay of growth and puberty candidates for rGH therapy according to FDA recommendations? *Horm Res.* 2006; 65: 197-9.

- 172-** Eshet R, Klinger B, Silbergeld A, Laron Z. Modulation of IGF-I receptors by exogenous hGH treatment in constitutionally short children. *Clin Endocrinol.* 1993; 39: 687-93.
- 173-** Bierich JR, Nolte K, Drews K, Brüggmann G. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH. *Acta Endocrinol.* 1992; 127: 392-6.
- 174-** Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with short stature. *J Pediatr.* 1995; 127: 244-50.
- 175-** Pintor C, Cella SC, Loche S, Puggioni R, Corda R, Locatelli V. Clonidine treatment for short stature. *Lancet* 1987; 1: 1226-30.
- 176-** Allen DB. Effects of nightly clonidine administration on growth velocity in short children without growth hormone deficiency. A double blind, placebo controlled study. *J Pediatr.* 1993; 122: 32-6.
- 177-** Pescovitz OH, Tan E. Lack of benefit of clonidine treatment for short stature : a clonidine therapy of non-growth deficient patients.: double blind, placebo trial. *Lancet* 1988; 874-7.
- 178-** Thorner MO, Chapman IM, Gaylinn BD, Pezzoli SS, and Hartman ML. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide as therapeutic agents to enhance growth hormone secretion in disease and aging. *Recent Prog Horm Res.* 1997; 52: 215-44.
- 179-** Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O, Popovic V, Dieguez C, et al. Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease states. *Endocrine* 2001; 14: 95-9.
- 180-** Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest,* 2004; 114: 57-66.
- 181-** Li WG, Gavrila D, Liu X. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation,* 2004; 109: 2221-6.
- 182-** Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation,* 2001; 104: 2034-8.
- 183-** Salehi A, Dornonville de la Cour C, Håkanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept.* 2004; 118: 143-50.

- 184-** Heijboer AC, van den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia*. 2006; 49: 732-8.
- 185-** Chollet C, Meyer K, Beck-Sickinger AG. Ghrelin-a novel generation of anti-obesity drug: design, pharmacomodulation and biological activity of ghrelin analogues. *J Pept Sci*. 2009 Sep 29. [Epub ahead of print]
- 186-** Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, et al. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 13226-31.
- 187-** İşgüven P, Arslanoğlu İ, Erol M, Yıldız M, Adal E, Ergüven M. Serum Levels of Ghrelin, Leptin, IGF-I, IGFBP-3, Insulin, Thyroid Hormones and Cortisol in Prepubertal Children with Iron Deficiency. *Endocrine Journal* 2007; 54: 985-90.
- 188-** Güngör S, Yücel G, Akıncı A, Tabel Y, Özerol IH, Yoloğlu S. The role of ghrelin in weight gain and growth in epileptic children using valproate. *J Child Neurol*. 2007; 22: 1384-8.
- 189-** Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 106-11.
- 190-** Miyake S, Yamamura T. Ghrelin: friend or foe for neuroinflammation. *Discov Med*. 2009; 8: 64-7.
- 191-** Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 192-** Zou CC, Liang L, Zhao ZY. Factors associated with fasting plasma ghrelin levels in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2008 7; 14: 790-4.
- 193-** Ukkola O, Pöykko SM, Kesaniemi A. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Annals of Medicine* 2006; 38: 274-9.
- 194-** Miller DW, Harrison JL, Brown YA, Doyle U, Lindsay A, Adam CL, et al. Immunohistochemical evidence for an endocrine/paracrine role for ghrelin in the reproductive tissues of sheep. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3: 59-60.
- 195-** Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci Lett*. 2004; 362: 103-7.
- 196-** Tanda ML, Lombardi V, Genovesi M, Ultimieri F, Lai A, Gandolfo M, et al. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32: 74-8.

- 197-** Gümüşsoy M, Atmaca S, Bilgici B, Ünal R. Changes in IGF-I, IGFBP-3 and ghrelin levels after adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing. *Discov Med.* 2009 ; 8: 64-7.
- 198-** Finkelstein JS, Klibanski A, Neer R. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1152-5.
- 199-** Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem.* 2004; 50: 457-8.
- 200-** Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, et al. The Relationship between Active Ghrelin Levels and Human Obesity Involves Alterations in Resting Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 936–9.
- 201-** Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H, Ebihara K, Mori K, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002; 143: 3341–50.

ÖZET

Son yıllarda yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiş ve araştırmalar bu yönde ivme kazanmıştır. Mideden beyne önemli bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghrelin, bu konuda yeni keşfedilmiş dönüm noktası niteliğinde nöroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda bulunan boy kısalığının etiyojisi için yetersiz beslenme, genetik faktörler, IGF-1 ve büyüme hormonu aksı anormallikleri üzerinde durulmuş, kesin bir neden gösterilememiştir. Ghrelinin büyüme hormonunun güçlü bir salgılatıcısı olmasının yanı sıra iştah artırıcı özelliğinin bulunması bu çocuklardaki büyüme gecikmesinde kısmen bile olsa, rol oynayabileceğini düşündürdü. Ghrelin ve çocuklarda büyüme ilişkisini değerlendiren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu ilişkinin varlığını anlayabilmek için yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeylerini normal boydaki sağlıklı çocuklarla kıyasladık.

Çalışmamız için yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı konulan otuz erkek çocuk seçilmiş ve normal boyda, sağlıklı obez erkek çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı koymak için, çocukların boylarının yaşa göre üçüncü persentilin (-2 SD'nin) altında bulunması, son 1 yıl içinde büyüme hızlarının yaşa ve cinse göre beşinci persentil altında kalması, ergenlik bulgularının gecikmiş olması, AGA olmaları, ailesel boy kısalığının bulunmaması, kemik yaşlarının takvim yaşına göre geri, boy yaşlarına uygun bulunması, tahmini erişkin boylarının normal olması, sistemik veya kronik hastalıklarının bulunmamasına dikkat edildi. Olguların 12 saatlik açlığı takiben, sabah 08.³⁰'da ghrelin düzeyleri için kan örneği alındıktan sonra yaşlarına uygun standart kahvaltı ile beslenmeleri sağlandı ve tokluk ghrelin düzeyleri için kan örnekleri alındı. Alınan örnekler -80 °C derin dondurucuda saklandıktan sonra ELISA yöntemiyle total (değişile) plazma ghrelin düzeyleri ölçüldü, açlık ve tokluk düzeyleri arasındaki farklar hesaplandı. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklar için elde edilen değerler kontrol grubundaki çocuklarla kıyaslandı. Ghrelin düzeyleriyle birlikte serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kıyaslandı.

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlık plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 824.23 ± 523.46 pg/ml, tokluk plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması

447.26±259.92 pg/ml idi (Şekil 2). Kontrol grubundaki çocukların açlık plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 687.38±481.43 pg/ml, tokluk plazma ghrelin düzeylerinin ortalaması 365.59±260.43 pg/ml idi (Şekil 2). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların plazma ghrelin düzeyleri açlıkta ve toklukta kontrol grubundaki çocuklarla benzer bulundu ($p>0.05$). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların açlık ve tokluk plazma ghrelin düzeyleri arasındaki fark 394.44±369.10 pg/ml, kontrol grubundaki çocukların 346.55±338.67 pg/ml idi, açlık ve tokluk düzeyleri arasındaki farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ortalama IGF-1 düzeyleri kontrol grubundaki çocukların IGF-1 düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$, sırasıyla 239.5±83.95 ng/ml, 339.20±63.08 ng/ml). Benzer ilişki IGFBP-3 düzeyleri açısından da bulundu ($p<0.05$, sırasıyla 3.09±0.54 mg/L, 3.62±0.41 mg/L). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda IGF-1 düzeyleriyle açlık ghrelin düzeylerinin ters yönde ilişkili olduğu, ghrelin düzeyleri azalırken IGF-1 düzeylerinin arttığı görüldü ($p<0.05$). Tokluk ghrelin düzeyleriyle IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 3, Şekil 3-4). Açlık ve tokluk ghrelin düzeyleriyle IGFBP-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 3, Şekil 5-6). Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda açlık ghrelin düzeylerinin takvim yaşı, kemik yaşı, boy, vücut ağırlığı ve VKİ'yle ters yönde ilişkili olduğu gözlemlendi ($p<0.05$, Tablo 3). Tokluk ghrelin düzeyleriyle vücut ağırlığı ve VKİ arasında ters yönde ilişki olduğu gözlemlendi ($p<0.05$, Tablo 3).

Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ghrelin düzeylerini kontrol grubuyla benzer bulmamız, yetersiz ghrelin düzeylerinin bu çocuklardaki iştah ve kilo azlığıyla beraber boy kısalığına neden olan bir faktör olduğu düşüncesini desteklemedi. Tersinden düşünüldüğünde ghrelin düzeyleri yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda azalmış olan iştahlarını ve yetersiz kalori alımını dengelemek için “kompansatuar” artış göstermedi. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda ve kontrol grubundaki çocuklarda açlık ve tokluk ghrelin düzeyleri arasında fark bulunmaması, yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda besin alımıyla birlikte iştahın daha fazla baskılanmış olabileceği, doyumluk hissinin daha kısa sürede oluşarak daha az besin tüketildiği düşüncesinin zayıflamasına neden oldu. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ghrelin düzeylerinin yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocuklarda kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı bir değişiklik göstermediğini ortaya koydu.

ABSTRACT

In recent years after definition of leptin hormone secreted by fatty tissue, a complex neuro-endocrinological pathway carrying on an important role in energy homeostasis of human body has been called attention and investigations about that topic has been become increased. Discovering the ghrelin hormone which has a wide spectrum of biological activity, is a turning point in neuro-endocrinological signalling system from stomach to brain, but there are stil obscure points about it and further investigations about ghrelin is needed. For the ethiology of constitutionally delayed growth and puberty in children, genetical factors, defective nutrition, abnormalities in IGF-1 and growth hormone axis were considered, but no certain cause has been demonstrated. We thought that, since ghrelin hormone besides growth hormone secreting activity, was also controlling the appetite, it may play a role in delayed growth of constitutionally short children. There is not much studies subjecting the relation of ghrelin in growth children. In our study we compared the ghrelin levels of children with constitutionally delayed growth and puberty with normal children in order to detect the relation between ghrelin hormone and growth delay.

For the study group, thirty male children who had constitutionally delayed growth and puberty was selected and fifteen normal children formed the control group. In order to diagnose a child as the constitutionally delayed growth and puberty we used some criteria: Those children's heights were below the third centile for age, target heights were within normal limits, but with annual growth rate below fifth centile for age, delayed bone age and delayed puberty, birth weight appropriate for the gestational age, normal predicted adult height and no history of systemic or chronical illness. After 12 hours fasting we took their blood samples at 08.³⁰ in the morning for the ghrelin levels. After standard breakfast we took blood samples for the postprandial ghrelin levels and we preserved the samples at -80 °C in deep freze. We measured total (deacylated) ghrelin levels by ELISA method and we determined the differences between those two measurements in children with constitutionally delayed growth and puberty and also in normal children. Besides ghrelin levels we compared serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of children who had constitutionally delayed growth and puberty with the normal children.

The mean fasting ghrelin levels in children with constitutionally delayed growth and puberty was 824.23 ± 523.46 pg/ml and the mean postprandial ghrelin levels in constitutionally short children was 447.26 ± 259.92 pg/ml (Figure 2). In the control group the mean fasting ghrelin

levels was 687.38 ± 481.43 pg/ml, and the mean postprandial ghrelin levels was 365.59 ± 260.43 pg/ml (Figure 2). Both fasting and postprandial ghrelin levels were similar in constitutionally short children and normal children ($p > 0.05$). The difference between the fasting and postprandial ghrelin levels in children with constitutionally delayed growth and puberty was 394.44 ± 369.10 pg/ml and it was 346.55 ± 338.67 pg/ml in normal children. The differences between fasting and postprandial ghrelin levels were similar in children with constitutionally delayed growth and puberty and normal children ($p > 0.05$). The mean IGF-1 levels in children constitutionally delayed growth and puberty were significantly lower than those of normal children ($p < 0.05$, 239.5 ± 83.95 ng/ml and 339.20 ± 63.08 ng/ml respectively). Similarly the mean IGFBP-3 levels of children with constitutionally delayed growth and puberty were significantly lower than those of normal children ($p < 0.05$, 3.09 ± 0.54 mg/L and 3.62 ± 0.41 mg/L respectively).

In children with constitutionally delayed growth and puberty IGF-1 levels were negatively correlated with the fasting ghrelin levels, as the ghrelin levels decreased IGF-1 levels were increased ($p < 0.05$). No significant relation was detected between the postprandial ghrelin levels and IGF-1 levels ($p > 0.05$, Table 3, Figure 3-4). No significant relation was detected between either fasting or postprandial ghrelin levels and IGFBP-3 levels ($p > 0.05$, Table 3, Figure 5-6). In children with constitutionally delayed growth and puberty fasting ghrelin levels were negatively correlated with the chronological age, skeletal age, height, weight and body mass index ($p < 0.05$, Table 3). Postprandial ghrelin levels were negatively correlated with the weight and body mass index ($p < 0.05$, Table 3).

Similar ghrelin levels in children with constitutionally delayed growth and puberty and normal children didn't support the idea that lower ghrelin levels in children with constitutionally delayed growth and puberty caused decreased appetite and weight besides short stature. When we thought paradoxically ghrelin levels didn't show any increase in children with constitutionally delayed growth and puberty in order to compensate the decreased appetite and calorie intake. Similar differences between the fasting and postprandial ghrelin levels in children constitutionally delayed growth and puberty and normal children weakened the idea that children with constitutionally delayed growth and puberty had more reduced appetite, and got satiety easily after meals compared to normal children. Our results showed that no significant differences existed between the children with constitutionally delayed growth and puberty and normal children for the ghrelin levels.

Ek 1- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların boy, vücut ağırlığı, VKİ ve bunlara ait SDS değerleri ile puberte evreleri ve testis volümleri çizelgesi.

İsim	TY	KY	Boy (cm)	Boy SDS	VA (kg)	VA SDS	VKİ (kg/m ²)	VKİ SDS	Sağ testis (ml)	Sol testis (ml)	Pubik kılınma evresi
S.B.	12,00	10,00	131,50	-4,42	44,00	-0,67	25,43	1,40	3,00	3,00	1,00
A.Y.	10,80	8,50	124,00	-2,71	29,00	1,12	18,90	2,27	2,00	2,00	1,00
E.K.	11,50	10,00	133,80	-1,75	35,50	-1,63	19,83	-0,69	3,00	4,00	1,00
İ.S.	11,50	9,00	129,50	-2,41	36,50	-0,25	21,85	1,30	3,00	2,00	1,00
M.K.	11,30	9,50	132,70	-1,82	41,90	0,54	23,29	1,68	2,00	2,00	1,00
F.K.	13,00	11,00	139,00	-2,24	37,00	-0,47	19,17	1,00	4,00	4,00	2,00
M.S.	14,00	12,00	146,70	-2,17	46,00	-0,58	21,39	0,77	4,00	5,00	2,00
M.Ç.	12,50	11,00	137,00	-2,09	38,00	-0,68	20,32	0,73	3,00	3,00	1,00
S.Y.	13,40	11,00	144,00	-1,95	41,00	-0,86	19,80	0,37	4,00	4,00	2,00
F.Y.	12,00	10,00	135,50	-1,97	49,00	0,88	26,77	1,97	3,00	3,00	1,00
A.İ.B.	13,20	11,00	142,10	-2,05	43,50	-0,42	21,53	0,91	4,00	3,00	1,00
K.Y.	12,90	10,50	141,50	-1,98	51,00	0,48	25,50	1,68	2,00	3,00	1,00
S.M.	13,60	12,00	145,00	-1,96	42,50	-0,77	20,23	0,47	5,00	5,00	2,00
M.N.Y	11,80	10,00	132,80	-2,14	45,50	-0,64	25,85	1,87	3,00	3,00	1,00
H.Ç.	14,50	12,00	151,00	-1,97	47,00	-0,77	20,61	0,38	5,00	5,00	2,00
S.H.	15,30	12,00	154,50	-2,13	54,00	-0,47	22,68	0,76	6,00	6,00	3,00
S.A.	15,50	12,50	155,00	-2,11	58,00	-0,09	24,16	1,10	6,00	8,00	3,00
M.A.	14,80	12,00	151,00	-2,19	48,00	-0,85	21,05	0,44	5,00	5,00	2,00
Y.E.C	13,00	11,50	142,00	-1,85	47,00	0,13	23,38	1,34	3,00	3,00	1,00
S.Y.	14,00	11,00	146,00	-2,17	44,00	-0,84	20,65	0,51	3,00	4,00	1,00
S.B.	10,80	9,00	128,00	-2,20	35,00	-0,06	21,47	1,34	2,00	2,00	1,00
S.C.	10,50	9,00	128,50	-1,91	29,50	-0,83	17,87	0,41	2,00	1,00	1,00
R.K.	11,00	10,00	131,00	-1,85	39,50	0,46	23,09	1,61	2,00	2,00	1,00
O.D.	14,30	12,50	150,40	0,63	59,00	1,90	25,99	1,98	5,00	6,00	3,00
A.Ö.	13,40	11,00	143,50	-2,08	50,00	0,15	24,27	1,43	4,00	5,00	2,00
R.A.	11,50	10,00	133,50	-1,82	36,00	-0,33	20,22	0,93	2,00	3,00	1,00
V.A.	12,00	10,50	134,00	-2,12	46,00	0,59	25,55	1,83	3,00	3,00	1,00
S.Y.	11,30	9,00	130,50	-2,15	28,00	-1,75	16,47	-0,47	2,00	2,00	1,00
R.A.	13,10	11,00	142,00	-1,85	37,00	-1,17	18,13	-0,05	2,00	3,00	2,00
K.E.	12,10	10,00	137,00	-2,47	34,00	-1,04	18,18	0,60	1,00	3,00	1,00

TY: Takvim yaşı

KY: Kemik yaşı

VA: Vücut ağırlığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Ek 2- Kontrol grubundaki çocukların boy, vücut ağırlığı, VKİ ve bunlara ait SDS değerleri ile puberte evreleri ve testis volümleri çizelgesi.

İsim	TY	KY	Boy (cm)	Boy SDS	VA (kg)	VA SDS	VKİ (kg/m ²)	VKİ SDS	Sağ testis (ml)	Sol testis (ml)	Pubik kıllanma evresi
B.Z.	13,50	13,00	160,00	-0,04	55,00	0,62	21,48	0,85	3,00	12,00	3,00
R.K.	12,00	11,50	152,00	0,36	46,00	0,59	19,91	0,74	2,00	5,00	2,00
İ.B.	12,30	12,00	154,50	0,39	57,00	1,34	23,94	1,54	3,00	6,00	3,00
E.Ö.	11,40	11,00	143,50	-0,34	40,00	0,27	19,41	0,73	2,00	5,00	2,00
A.K.	12,90	13,00	159,00	0,41	58,00	1,14	22,92	1,28	3,00	8,00	3,00
A.A.	10,90	11,00	147,50	0,59	39,00	0,44	17,97	0,33	3,00	5,00	3,00
H.T.	11,00	10,50	139,00	-0,68	35,50	-0,08	18,39	0,48	1,00	4,00	1,00
E.Ç.	12,40	12,00	147,00	-0,60	44,00	0,19	20,37	0,80	3,00	5,00	3,00
G.K.	11,10	11,00	150,00	0,88	40,00	0,52	17,77	0,25	2,00	4,00	2,00
S.Y.	12,00	11,00	147,00	-0,31	51,00	1,05	23,61	1,55	2,00	6,00	2,00
K.Ü.	10,80	11,00	144,50	0,23	53,50	1,78	25,59	1,98	2,00	5,00	2,00
S.K.	13,70	13,00	171,50	1,24	65,00	1,30	22,10	0,97	4,00	12,00	4,00
B.Ç.	13,20	12,50	159,00	0,16	61,00	1,25	24,11	1,46	3,00	8,00	3,00
A.A.	15,30	15,00	171,50	-0,09	63,50	0,41	21,59	0,46	4,00	12,00	4,00
Ü.A.	12,50	12,00	156,00	0,43	42,00	-0,14	17,28	-0,40	3,00	6,00	3,00

TY: Takvim yaşı

KY: Kemik yaşı

VA: Vücut ağırlığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Ek 3- Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olan çocukların ghrelin, IGF-1, IGFBP-3 ve IGF-1, ve IGFBP-3'e ait SDS değerlerinin çizelgesi.

İsim	Açlık ghrelin (pg/ml)	Tokluk ghrelin pg/ml	Açlık tokluk farkı	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	IGF-1 SDS (TY'na göre)	IGF-1 SDS (KY'na göre)	IGFBP-3 SDS (TY'na göre)	IGFBP-3 SDS (KY'na göre)
S.B.	426,59	171,62	254,97	167,00	3,20	-0,67	-4,89	0,77	-0,09
A.Y.	982,80	581,49	401,31	148,00	3,00	0,21	-5,10	-0,37	-0,86
E.K.	2160,91	910,44	1250,47	205,00	3,00	0,21	0,58	1,57	-0,49
İ.S.	986,35	651,08	335,27	230,00	3,40	1,74	-5,01	0,59	-0,30
M.K.	975,44	406,59	568,85	275,00	3,40	2,58	0,10	1,30	-0,30
F.K.	1233,28	443,28	790,00	198,00	3,50	-1,07	-0,97	1,14	0,15
M.S.	297,64	212,03	85,61	433,00	3,40	-0,51	-0,79	2,74	-0,35
M.Ç.	653,01	632,16	20,85	200,00	3,20	-1,05	-1,32	1,18	-0,29
S.Y.	491,86	335,74	156,12	235,00	3,20	-0,76	-1,32	1,83	-0,29
F.Y.	268,11	217,94	50,17	170,00	2,40	-0,63	-1,69	0,83	-1,69
A.İ.B.	964,70	312,47	652,23	202,00	2,50	-1,03	-2,14	1,21	-1,32
K.Y.	1106,42	419,70	686,72	175,00	2,00	-1,25	-2,72	0,71	-2,06
S.M.	972,36	418,18	554,18	190,00	1,60	-1,13	-3,18	-0,37	-2,76
M.N.Y	1334,83	388,07	946,76	220,00	3,30	0,01	-0,49	1,89	0,11
H.Ç.	286,32	186,96	99,36	310,00	3,00	-1,24	-1,12	1,17	-0,89
S.H.	263,48	164,53	98,95	342,00	3,20	-1,92	-0,65	1,58	-0,62
S.A.	517,67	334,16	183,51	290,00	3,40	-2,49	-0,50	0,91	-0,35
M.A.	1379,43	906,08	473,35	180,00	3,40	-3,69	-0,50	-0,50	-0,35
Y.E.C	447,60	397,67	49,93	352,00	4,00	0,19	-0,39	4,02	0,89
S.Y.	535,27	288,34	246,93	403,00	4,00	-0,69	-0,29	4,97	0,89
S.B.	978,92	319,80	659,12	178,00	2,90	0,77	-0,73	-0,22	-1,05
S.C.	1403,92	1308,72	95,20	89,00	2,40	-0,89	-1,69	-1,61	-1,80
R.K.	875,91	458,45	417,46	200,00	3,20	1,18	-0,29	1,47	-0,09
O.D.	363,18	289,93	73,25	248,00	4,00	-1,61	-0,29	0,37	0,45
A.Ö.	597,67	545,37	52,30	257,00	3,00	-0,59	-1,55	2,24	-0,58
R.A.	503,38	341,11	162,27	290,00	3,30	0,91	-0,49	3,38	-0,11
V.A.	671,59	200,07	471,52	196,00	3,10	-0,29	-0,76	1,38	-0,29
S.Y.	2270,24	765,41	1504,83	151,00	2,50	0,26	-1,32	0,64	-1,65
R.A.	798,21	424,43	373,78	420,00	3,40	0,74	-1,09	5,29	0,01
K.E.	292,09	174,05	118,04	231,00	2,90	0,15	-1,02	2,13	-0,69

TY'na göre: Takvim yaşına göre.

KY'na göre: Kemik yaşına göre.

Ek 4- Kontrol grubundaki çocukların ghrelin, IGF-1, IGFBP-3 ve IGF-1 ve IGFBP-3'e ait SDS değerlerinin çizelgesi.

İsim	Açlık ghrelin (pg/ml)	Tokluk ghrelin pg/ml	Açlık tokluk farkı	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	IGF-1 SDS (TY'na göre)	IGFBP-3 SDS (TY'na göre)
B.Z.	1018,65	617,36	401,29	442,00	4,00	0,92	-0,39
R.K.	327,57	143,48	184,09	389,00	3,20	2,18	0,62
İ.B.	557,77	305,91	251,86	305,00	3,40	1,10	-0,35
E.Ö.	360,27	192,97	167,30	267,00	4,00	2,43	0,89
A.K.	1252,53	1109,73	142,80	324,00	3,60	-0,04	-0,85
A.A.	332,30	289,19	43,11	278,00	3,00	2,64	-0,58
H.T.	422,77	236,99	185,78	337,00	3,40	3,74	0,01
E.Ç.	589,86	426,99	162,87	366,00	4,00	1,88	0,45
G.K.	348,65	112,57	236,08	280,00	3,80	2,67	0,60
S.Y.	1936,18	620,95	1315,23	300,00	3,20	3,05	-0,29
K.Ü.	516,11	174,80	341,31	270,00	3,00	2,49	-0,58
S.K.	221,62	157,60	64,02	451,00	4,10	0,99	-0,27
B.Ç.	1079,05	254,83	824,22	287,00	4,00	-0,34	-0,39
A.A.	504,32	247,33	256,99	390,00	4,20	-1,40	0,14
Ü.A.	1028,89	407,50	621,39	402,00	3,40	2,35	-0,35

TY'na göre: Takvim yaşına göre.

KY'na göre: Kemik yaşına göre.