

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN GENOM
STABİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Nihal HATİPOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Serpil TAHERİ

Doktora Tezi

Aralık 2024
KAYSERİ

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN GENOM
STABİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

**Hazırlayan
Nihal HATİPOĞLU**

**Danışman
Prof. Dr. Serpil TAHERİ**

**Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2020-9788 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Aralık 2024
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmama olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akaemik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listedinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Nihal HATİPOĞLU

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Büyüme Hormonu Eksikliğinin Genom Stabilizasyonu Üzerine Etkisi” adlı **Doktora tezi**, Erciyes Üniversitesi Doktora Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Nihal HATİPOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Serpil TAHERİ

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hamiyet ALTUNTAŞ

KABUL ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Serpil TAHERİ danışmanlığında **Nihal HATİPOĞLU** tarafından hazırlanan “**Büyüme Hormonu Eksikliğinin Genom Stabilizasyonu Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’nda **doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

.../.../2024

JÜRİ:

İmza:

Danışman: Prof. Dr. Serpil TAHERİ

Üye: Prof. Dr. Zühal HAMURCU

Üye: Prof.Dr. Züleyha Cihan ÖZDAMAR KARACA

Üye: Prof.Dr.Mehmet KESKİN

Üye: Prof.Dr. Seda ÖRENAY BOYACIOĞLU

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

--/-- /2024

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca genetik konusunda bilgi ve deneyimini hiç esirgmeden paylaştan, tez hazırlama sürecinde her türlü yardım ve kolaylığı gösteren ve bu süreç için büyük bir sabırla desteğini esirgemeyen, sadece hocam değil aynı zamanda her daim yakınlığını hissettiğim gönül dostum olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serpil TAHERİ'ye,

Hem doktora eğitimim hem de tez hazırlama aşamasında, bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım, dinginliğinden ve desteğinden güç aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zühal HAMURCU'ya,

Özellikle tez aşamasında büyük bir sabır ve özveri ile tez izleme kurulunda yer alan, bilimselliğini örnek aldığım ve manevi desteğini her an hissettiğim Prof. Dr. Züleyha KARACA'ya,

Doktora yapma fikrimi başından beri destekleyen değerli bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Halit CANATAN'a

Eğitimim boyunca deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen, beni büyük bir sabır ve daima güler yüzü ile destekleyen hocam Prof. Dr. Hamiye ALTUNTAŞ'a,

Hastaları seçme ve bilgilerini toplama konusunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Endorinoloji Yan Dal Uzmanları olan Dr. Leyla KARA, Dr. Ebru GÖK ve Dr. Uğur BERBER'e

Sağlıklı kontrolleri temin etme konusunda çaba ve destekleri için Çocuk Acil Uzmanı Doç. Dr. Yılmaz SEÇİLMİŞ ve Genel Pediatri sorumlusu Doç. Dr. Filiz TUBAŞ'a

Laboratuvar çalışmalarım da desteklerini esirgemeyen, her zaman yüz yüze karşılaşmasak da laboratuvar analizlerim konusunda tamamen kendilerine teslim olduğum değerli arkadaşlarım Uzman Moleküler Biyolog Zeynep YILMAZ ŞÜKRANLI ve laboratuvar teknikeri Fatma DAL'a

Tüm kariyerim boyunca hep desteğini hissettiğim, kendimi bir parçası olduğum için her daima şanlı hissettiğim başta annem olmak üzere tüm aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

Nihal HATİPOĞLU

Aralık 2024

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN GENOM STABİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Nihal HATİPOĞLU

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim

Dalı Doktora Tezi, Aralık 2024

Danışman: Prof. Dr. Serpil TAHERİ

ÖZET

Boy kısalığı Çocuk Endokrinoloji Kliniklerine en sık başvuru nedenidir ve etyoloisi oldukça farklılık gösterir. Bu kısalığının en sık görülen endokrinolojik nedenlerinden biri büyüme hormonu (BH) eksikliğidir. Patolojik boy kısalığının BH eksikliğinin olmadığı diğer nedenleri; Turner Sendromu, Noonan Sendromu, gestasyon hastasında göre ufak doğmuş (SGA) ve büyümeyi yakalayamamış çocuklar ve nedeni bulunamadığı halde aşırı kısa olan çocuklar oluşturur. Patolojik boy kısalığında BH tedavisi kullanılır.

Hücre bölünmesi ve yaşlanması için kullanılan biyobelirteçlerden biri telomer uzunluğudur. Telomer stabilitesi göstergesi olarak uzun kodlanmayan bir RNA olan Telomeric Repeat-containing RNA (TERRA) ve bunun R-loop oluşumunu gösteren hibrit-TERRA'da son zamanlarda çalışılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada BH eksikliğinin ve tedavisinin genom stabilitesinin göstergesi olarak telomer uzunluğu, serbest TERRA (fTERRA) ve hibrit TERRA (hTERRA) seviyeleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. İlk olarak BH eksikliği olan ve BH eksikliği olmadığı halde patolojik boy kısalığı olan çocukların telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA seviyeleri kontroller ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca boy kısalığının BH'a bağlı olup olmamasının bu hücre döngüsü parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında bu çocukların tedavisinde kullanılan BH'nun telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA değişimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Son olarak BH tedavisi süresi boyunca telomer, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin nasıl etkilendiği araştırılmıştır.

Sonuçta nedenden bağımsız olarak BH eksikliği olmayan fakat boy kısalığı olan çocuklarda telomer uzunluğunun kontrollere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum bu çocuklarda hücre döngüsünün az alması dolayısıyla telomer kısalması için yeter şartın oluşmamasına bağlanmıştır. BH tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisi sadece BH eksikliği olan ve tedavi alan grupta görülmüştür. Bu hastalarda tedavinin birinci yılından beşinci yılına kadar telomer düzeylerinde progresif bir kısalma olduğu ve bunu destekler şekilde fTERRA düzeylerinde ise tam tersi artış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu etki tedavinin beşinci yılından sonra ortadan kalmıştır. Bu durum BH tedavisinin başlangıç yıllarında daha hızlı uzama ve zamanla bu etkisinin azalmasıyla paralellik göstermektedir. BH eksikliği olmayanlarda ise BH tedavisinin bakılan parametrelere etkinin olmaması ise bu çocukların daha az uzama göstemesine bağlanabilir.

Sonuç olarak, boy kısalığı olan çocuklarda telomer uzunluklarının normal boydaki çocuklara göre daha fazla olduğunu ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca, BH tedavisinin etiyolojiye bağlı olarak hem telomer uzunluğu hem de fTERRA düzeylerini etkileyebildiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, büyüme geriliği ve kullanılan büyüme hormonunun hücre bölünmesi ve genom stabilizasyonu üzerinde, telomer uzunluğu ve fTERRA değişimleri yoluyla önemli etkileri olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Boy kısalığı; Büyüme hormonu eksikliği; Büyüme hormonu tedavisi; Hibrit-TERRA; Telomer uzunluğu; Serbest-TERRA.



EFFECT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY ON GENOME STABILIZATION

Nihal HATİPOĞLU

Erciyes University Institute Of Health Sciences

Department of Medical Biology

PhD Thesis, December 2024

Supervisor: Prof. Dr. Serpil TAHERİ

ABSTRACT

Short stature is the most common reason for presentation to paediatric endocrinology clinics and the etiology varies considerably. One of the most common endocrinological causes of short stature is growth hormone (GH) deficiency. Other causes of pathological short stature for which GH deficiency is not present are Turner Syndrome, Noonan Syndrome, children born small for gestational age (SGA) and who have not caught up with their growth, and children who are extremely short although no cause can be found. GH treatment is used in pathological short stature.

One of the biomarkers for cell division and ageing is telomere length. As an indicator of telomere stability, TERRA, a long non-coding RNA, and its hybrid-TERRA, which shows R-loop formation, have recently been studied.

In this study, the interaction between GH and telomeres, free TERRA and hybrid TERRA as indicators of cell stability was studied in several steps. Firstly, telomere, free-TERRA and hybrid TERRA levels of children with GH deficiency and children with pathological short stature without GH deficiency were compared with controls. In addition, the effects of whether short stature was due to GH or not on these cell cycle parameters were evaluated. In the second phase of the study, the effects of GH used in the treatment of these children on telomere, free-TERRA and hybrid-TERRA changes were evaluated. Finally, it was investigated how telomere, free-TERRA and hybrid-TERRA levels were affected during the duration of GH treatment.

As a result, it was observed that telomere length was higher in children with short stature compared to controls regardless of the cause. This was attributed to the lack of sufficient conditions for telomere shortening due to the lack of cell cycle in these children. The effect of GH treatment on these parameters was observed only in the GH deficient group. In these patients, a progressive shortening of telomere levels was observed from the first year to the 5th year of treatment and in support of this, an opposite increase in free-TERRA levels was observed. However, this effect disappeared after the fifth year of treatment. This is in parallel with the faster elongation in the initial years of GH treatment and the decrease in this effect over time. The lack of effect of GH treatment on the parameters analysed in children without GH deficiency may be attributed to the fact that these children grew less tall.

In conclusion, we have shown for the first time that telomere lengths are higher in children with short stature than in children of normal height. Furthermore, we found that GH treatment can affect both telomere and free-TERRA levels depending on the

etiology. These findings suggest that growth retardation and growth hormone treatment have important effects on cell division and genome stabilisation through telomere and free-TERRA changes.

Key words: Growth hormone deficiency; Growth hormone therapy; Free-TERRA; Hybrid-TERRA; Telomeres length; Short stature.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BOY KISALIĞI TANIMI VE NEDENLERİ.....	3
2.1.1. Normalin Varyantı Boy Kısılığı	4
2.1.2. Patolojik Boy Kısılığı Nedenleri.....	5
2.1.2.1. Büyüme Hormonu (BH) Eksikliği.....	5
2.1.2.2. Turner Sendromu	6
2.1.2.3. Noonan Sendromu	7
2.1.2.4. Gebelik Haftasına Göre Küçük Doğan Bebekler (SGA)..	7
2.1.2.5. İdiopatik Boy Kısılığı (İBK)	8
2.2. Çocuklarda Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı	9
2.2.1. Endokrinolojik İleri Değerlendirme	10
2.2.2. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı	11
2.2.3. Büyüme Hormonunun Yaşlanma ve Genom Stabilizasyonuna Etkisi.....	12
2.2.4. Hücrel Yaşlanmanın Biyobelirteçleri.....	14
2.3. Telomerler	15
2.3.1. Telomerin Yapısı ve Fonksiyonu	15

2.3.2. Telomer Stabilitesini Sağlayan Shelterin Kompleks Yapısı ve Kromozom Uçlarının Korunması	17
2.3.3. Telomer Korunmasında Telomeraz	20
2.4. Telomerik Tekrar İçeren Uzun Kodlamayan RNA: TERRA	23
2.4.1. TERRA'nın Moleküler Özellikleri, Düzenlenmesi ve Fonksiyonları	24
2.4.2. TERRA'nın Telomer Regülasyonundaki Rolü	25
2.4.3. TERRA R-Loop'larının Düzenlenmesi ve Etkisi	26
2.5. Çocuklarda Telomer Uzunluğunu Etkileyen Durumlar	28
2.5.1. Telomer Uzunluğu ve Endokrin Sorunlar Arasındaki İlişki	29
2.5.2. TERRA ve Endokrinolojik Sorunlar	30
2.6. Büyüme Hormonu, Yaşlanma ve Telomer İlişkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. GEREÇLER	32
3.1.1. Sarf Malzemeleri ve Demirbaş Malzemler	32
3.2. YÖNTEMLER	33
3.2.1. Hasta Seçimi	33
3.2.2. Antropometrik ölçümler	34
3.2.3. Rutin tetkikler	35
3.2.4. Dinamik testler	35
3.2.5. Görüntüleme yöntemleri	36
3.2.6. Kontrol Grubu ve Patolojik Boy Kısallığı Gruplarının Belirlenmesi	36
3.2.7. Moleküler Genetik Analizler	38
3.2.7.1. Total RNA İzolasyonu	38
3.2.7.2. Kandan DNA İzolasyonu	39
3.2.7.3. İzole edilen DNA örneklerinden Hibrit RNA Eldesi	39
3.2.7.4. cDNA Eldesi	40
3.2.7.4. fTERRA ve hTERRA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi	41
3.2.7.5. Telomer Uzunluğunun Belirlenmesi	42
3.2.8. İstatistiksel Analizler	44

4. BULGULAR.....	45
4.1. Patolojik Boy Kısallığı Olanlar ile Kontrol Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması	45
4.3.Patolojik Boy Kısallığı Olanlarda Alt Grup Analizleri	56
4.4. Büyüme Hormonu Tedavisinin Etkileri	60
4.4. Büyüme Hormonu Tedavi Süresinin Etkisi	62
5. TARTIŞMA	67
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR	79

EKLER

ÖZ GEÇMİŞ

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Reaksiyon mix için gerekli malzemeler.....	40
Tablo 3.2.	PCR Programı	41
Tablo 3.3.	Deneyde Kullanılan Primer Sekansları.....	41
Tablo 3.4.	TERRA ekspresyonu için reaksiyon karışımı.....	42
Tablo 3.5.	Real-Time PCR Programı.....	42
Tablo 3.6.	Reaksiyon Mix'inin Hazırlanması	43
Tablo 3.7.	Standart Serilerin Oluşturulması.....	43
Tablo 4.1.	Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında cinsiyet dağılımı.....	46
Tablo 4.2.	Telomer, serbest-TERRA ve hibrit-TERRA düzeylerinin çalışma grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.	47
Tablo 4.3.	Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında antropometrik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	48
Tablo 4.4.	Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında telomer, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 4.5.	Telomer uzunluğu ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	51
Tablo 4.6.	fTERRA düzeyi ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	53
Tablo 4.7.	hTERRA düzeyi ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	54
Tablo 4.8.	Telomer, fTERRA ve hTERRA arasındaki korelasyon analizi.....	55
Tablo 4.9.	BHE (+) olanlarda nedenlerine göre antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.10.	BHE (-) olanlarda nedenlerine göre antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.11.	BHE (+) ve BHE (-) olanlarda alt grup tanılarına göre telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA değerlerinin karşılaştırılması.	59

Tablo 4.12. BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisinin antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerlerine etkilerinin karşılaştırılması.	61
Tablo 4.13. BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisinin telomer uzunluğu, serbest-TERRA ve hTERRA üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.	62
Tablo 4.14. Büyüme hormonu tedavi süresine göre telomer düzeyi değişimleri.....	63
Tablo 4.15. Büyüme hormonu tedavi süresine göre fTERRA düzeyi değişimleri.	65
Tablo 4.16. Büyüme hormonu tedavi süresine göre hTERRA düzeyi değişimleri.....	66



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Kromozom uçlarında telomerlerin yapısı.....	16
Şekil 2.2.	Hücre bölünmesi sırasında kısalan telomerler	16
Şekil 2.3.	Telomer stabilizasyonu sağlayan “shelterin kompleksi” yapısı.....	18
Şekil 2.4.	Telomorin uzamanısını sağlayan “telomeraz” enziminin yapısı.....	21
Şekil 2.5.	Normal sağlıklı hücrede telomer kısalması sonucu hücre ölümü	22
Şekil 2.6.	Telomeraz enziminin aktivasyon kazanmasıyla sürekli bölünen kanser hücreleri (https://www.biorender.com).	23
Şekil 2.7.	TERRA ve R-loop düzenlenmesi.....	24
Şekil 4.1.	Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) gruplarının telomer uzunluklarının karşılaştırılması. ****p<0.001	49
Şekil 4.2.	Kontrol grubu, BHE (+) ve BHE(-) gruplarının fTERRA ve hTERRA transkript seviyelerinin karşılaştırılması.	50
Şekil 4.3.	Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA arasında korelasyon analizi.....	55
Şekil 4.4.	Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) gruplarda, telomer uzunluğu-fTERRA, telomer uzunluğu-hTERRA ve fTERRA-hTERRA seviyeleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi.....	56
Şekil 4.5.	Patolojik boy kısalığı olan çocukların alt grup tanılarına göre telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.	59
Şekil 4.6.	BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisi alan ve almayanlar arasında telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.	62
Şekil 4.7.	BHE (+) ve BHE (-) büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre telomer uzunluğunda neden olduğu değişiklik.	64
Şekil 4.8.	BHE (+) ve BHE (-) büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre fTERRA düzeylerinde neden olduğu değişiklik.	65
Şekil 4.9.	BHE (+) ve BHE (-) gruplarda büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre hTERRA düzeylerinde neden olduğu değişiklik.	66

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
ALT	: Alternatif Telomer Uzatılması
ATM	: Ataksi-Telenjektazi Mutasoyunu
ATR	: Ataksi Telenjektazi ve Rad3 ile ilgili Protein
BH	: Büyüme Hormonu
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
DDR	: DNA Tamir Yanıtı
DNA	: Deoksiribonukleaz
FANCM	: Fanconi anemisi ile ilişkilendirilen ATPaz/translokaz
FSH	: Follikül Stimulan Hormon Eksikliği
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
hTERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
ICLIA	: İmmun-Chimiluninometrik Assay
IGF1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGFBP3	: IGF Bağlayıcı Protein 3
İBHE	: İzole Büyüme Hormonu
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LH	: Luteinizan Hormon
lncRNA	: Uzun Kodlanmayan RNA
MHHE	: Multiple Hipofizer Hormon Eksikliği
mRNP	: Mesenjer Ribonükleoprotein
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
POT1	: Telomer Koruyucu Protein-1
PRL	: Prolaktin
RNA	: Ribonükleaz
SGA	: Gestasyon Haftasına Göre Küçük Doğan Bebek
SS	: Standart Sapma
TERC	: Telomeraz RNA Komponent
TERRA	: Telomerik Tekrar Dizini İçeren RNA
TIF	: Telomer Disfonksiyonunu Uyaran Odaklar
TIN2	: TRF1 ile Etkileşen Nükleer Protein-2

TOP1	: Topoizomeraz-1
TOP2	: Topoizomeraz-2
TRF1	: Telomerik Tekrar Baęlama Faktörü-1
TRF2	: Telomerik Tekrar Baęlama Faktörü-2
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Telomerler, ökaryotik kromozomların uçlarında bulunan kodlanmayan tekrarlayan TTAGGG dizileridir. Hücre bölünmesi sırasında genetik materyali koruyan ve DNA hasar tepkisine sürekli maruz kalmaktan koruyan koruyucu bir kapak oluştururlar. Türler gere göre uzunluğu farklı olup insanlarda 4–15 kilobaz çifti uzunluğundadır (Baur ve ark., 2001). Yapılan araştırmalarda yaşla birlikte hücre bölünmesi sırasında ve/veya oksidatif stres sonucu uç kopyalama sorunu nedeniyle progresif olarak kısaltıldıkları anlaşılmıştır. Kritik derecede kısa telomerlere sahip kromozomlarda DNA uçları hasarlı bölgeler olarak tanınır ve bu da hücreyi ölüme götüren yaşlanma sürecini başlatır. Bu sorunun çözölmesinde shelterin kompleksi yapıları ve telomerase enzimi önemli rol oynar (Blackburn ve ark., 2011). Normal insan, büyüme ve gelişimi sırasında telomerase aktivitesi, belirli hücresel fonksiyonlarda artar. Dolayısıyla telomer uzunluğu değerlendirilerek yaygın kronik hastalıkların oluşumu ve ilerlemesi ile hücre yaşam süresi arasında ilişki kurulabilir. Yani telomer uzunluğu hücre düzeyinde hasar ve yaşlanmaya bağlı değişikliğin bir biyobelirteci olarak kullanılabilir (Armanios ve ark., 2009; Aviv ve ark., 2004; Aviv ve ark., 2018; Blackburn ve ark., 2011).

Telomerlerin fonksiyonel olmadığı ve transkribe edilmediği düşünölürken son zamanlarda, subtelomer ve telomerler dizilerden transkribe edilen uzun bir kodlamayan RNA olan (UAGGG) tekrar dizilerini içeren telomerik tekrar içeren RNA (TERRA)ların transkripsiyonu keşfedilmiştir (Azzalin ve ark., 2007). Çalışmalar, incelenen tüm ökaryotik hücrelerin TERRA'yı transkribe ettiğini göstermiştir (Azzalin ve ark., 2007; Luke ve ark. 2008; Schoeftner ve ark., 2008). TERRA'nın uzunluğu memelilerde 100 bp'den fazla 9 kb'a kadar değişir (Azzalin ve ark., 2007). TERRA, eşsiz bir G-zengin dizisine sahiptir ve ayrıca transkribe olduktan sonra tekrar telomer

bölgelerinde TERRA-telomer DNA hibritleri oluşturarak R-loop yapıları oluşturma potansiyeline sahiptir (Aguilera ve Garcia-Muse ve ark., 2012; Graf ve ark., 2017). Bu şekilde oluşan telomerlerin kısalması TERRA ekspresyonunu ve TERRA R-loop oluşumunu yani DNA:RNA hibritleri oluşumunu indukler ki bu yapılar da TERRA'nın fonksiyonunu yerine getirmesini ve böylece telomer uzunluklarının ve genom stabilizasyonunun korunmasını sağlarlar. (Aguilera ve 2012; Garcia-Muse ve ark., 2012; Graf ve ark., 2017; Mei ve ark., 2021; Rocca ve ark., 2017).

Çocukluk çağında boy kısalığı önemli bir problem olup patolojik boy kısalıklarının bir kısmı büyüme hormon (BH) eksikliğine bağlı iken bir kısmında BH ve onun modülatörü olan insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aks (BH-IGF-1) bozukluğu olmadan boy kısalığına neden olur. Her iki klinik durumda da ağır boy kısalığında BH tedavisi verilir (Grimberg ve ark., 2016). BH eksikliğinin de fazlalığının da hücre döngüsünü olumsuz etkilediği bilinmektedir (Chesnokova ve ark., 2019). Ancak bu etkinin telomer uzunluğu ve onun düzenleyicileri olan serbest TERRA (fTERRA) ve hibrit-TERRA (hTERRA) üzerinde etkisi şimdiye kadar değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada çocukluk döneminde hem BH eksikliğine bağlı hemde BH yeterli olan patolojik boy kısalığının telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca çocukların bir kısmı BH tedavisi aldıkları için BH tedavisinin telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA sevipleri üzerinden genom stabilizasyonu üzerine kısa ve uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Boy kısalığı çocuk endokrin kliniklerine en çok başvuru nedenidir. Sorun çoğunlukla endokrinolojik olmayan nedenlerden kaynaklanıyor olsa da endokrinolojik nedenler arasında BH/IGF aksının direkt veya indirekt etkilenmesi büyük yer tutar.

2.1. BOY KISALIĞI TANIMI VE NEDENLERİ

Her toplumun kendi ırk ve genetiğine göre kendi çocukları için hazırlanmış büyüme eğrileri vardır. Bu büyüme eğrileri o toplumun sağlıklı çocukları için olması gereken alt ve üst limitleri ve normal ortalamaları belirler. Ölçümlerin dağılımı bir çan eğrisi şeklindedir ve ortalama yani 50 persentil değeri çan eğrisinin en tepe yani “0” noktasını gösterir. Çan eğrisinin alt sınırı 3 persentil yani kabaca -2 standart sapma (SS), üst sınırı ise 97 persentil yani +2 SS’a karşılık gelir. Alt sınırın altında kalma (<-2 S) boy kısalığı olarak tanımlanır.

Boy kısalığı şikâyeti olan çocuğun uygun yöntemle ölçülen boy uzunluğu, yaş ve cinsiyete uygun büyüme kartları üzerinden işaretlenerek değerlendirilir. Büyüme kartı oluşturulmamış toplumlar için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün önerdiği kartlar üzerinden değerlendirme yapılabilir (de Onis ve ark., 2013). Ülkemizde her ne kadar Kayseri bölgesi için lokal büyüme eğrileri oluşturulmuş olsa da yaygın olarak Neyzi ve arkadaşlarının oluşturdukları büyüme eğrileri kullanılmaktadır (Hatipoğlu ve ark., 2009; Neyzi ve ark., 2006).

Normal lineer büyüme oldukça kompleks bir durumdur ve büyüme plağındaki kondrositlerin proliferasyonu ve senesensi arasındaki dengeyle gerçekleşir. Bu durum büyüme plakları tam füzyona uğrayıncaya kadar devam eder ki bu da çocukluk döneminin sonlanması anlamına gelir. Büyümede etkili pek çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden en önemlilerinden birisi de hormonal faktörlerdir. Büyüme hormonu,

IGF-1, androjenler, tiroid hormonlarını, büyüme plağındaki kondrogenezisi uyarırken, glukokortikoidleri inhibe ederler. Seks steroidlerinden östrojenin hem kız hem de erkeklerde aynı zamanda büyüme plağındaki kondrosit yaşlanmasını hızlandırarak füzyon sağlanması yani lineer büyümenin durmasına neden olmak gibi bir görevi vardır (Nilsson ve ark., 2014).

Boy kısalığı tespit edilen çocuklarda iskelet displazisi gibi orantısız boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilebilmesi için boy, kilo ölçümü yanında baş çevresi, kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, alt vücut uzunluğu gibi ayrıntılı antropometrik ölçümlerin yapılması gelir. Orantılı boy kısalığı olan bir çocukta ilk olarak altta yatan endokrin dışı nedenlerin araştırılması gerekir. Çocukluk dönemindeki kronik hastalıklar ve beslenme yetersizliği boy kısalığının en sık nedenlerini oluşturur. Ayrıntılı hikâye, muayene ve uygun laboratuvar değerlendirmesi ile olası nedenleri ekarte edilmesi gerekir. Alta yatan neden yoksa olguları endokrinolojik boy kısalığı açısından değerlendirmek gerekir.

Boy kısalığının endokrinolojik nedenleri normalin varyantı olan durumlar ve patolojik durumlar olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

2.1.1. Normalin Varyantı Boy Kısalığı

Ailesel boy kısalığı, yapısal boy kısalığı ve idiopatik boy kısalığı en sık görülen boy kısalığı nedenlerini oluştururlar.

Ailesel boy kısalığı: Bir çocuğun boyu, ebeveynlerinin boyları ile yakından ilişkilidir ve genetik boy potansiyeline uygun olarak büyüme gerçekleşir. Bu genetik yatkınlık “ailesel hedef boy” hesabıyla yapılır. Buna göre erkek çocuklar için ebeveyn boy toplamına 13 eklenerek kızlarda 13 çıkarılarak ortalama alınır. Bu çocuklar, yaşlılarından kısa olsalar da hesaplanan ailesel hedef boyya göre normaldirler (Richmond ve ark., 2024).

Yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi: Bu çocuklar genellikle normal doğar ve hayatın ilk 6 ayı içinde persentil kaybetmeye başlarlar. Üç-dört yaş civarında, boy kısalığı olarak kabul edilen 3 persentilin altına düşerler. Ailesel hedef boyları normal olan bu çocukların uzama takipleri yapıldığından yıllık uzamanın yeterli olduğu görülür. Alta yatan tüm kronik hastalıklar, endokrin ve metabolik nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konulur. Aslında nedeni bilinmeyen fizyolojik bir yavaşlama halidir; dolayısıyla

kemik gelişimi ve kiloda da geridir, puberte de yaşitlarına göre geç başlar. Bu çocukların erişkin boyları ailesel hedef boyu ulaşır. Çoğunlukla ailede benzer büyüme parterni gösteren birileri vardır.

- **İdiopatik boy kısalığı:** Adından da anlaşılacağı üzere bu çocuklarda kısalığın nedeni olarak herhangi bir endokrin, metabolik veya başka bir neden bulunamaz. Bu durum erişkin son boyu olumsuz etkileyebilir ve bu durum da patolojik kabul edilip tedavi planlanabilir (Richmond ve ark., 2024).

2.1.2. Patolojik Boy Kısalığı Nedenleri

Bu gruba giren durumların ortak özellikleri boy kısalığı yanında büyüme hızının da yavaş olmasıdır. En yaygın görülen patolojik boy kısalığı nedenleri; kronik-sistemik hastalıklar, glukokortikoid tedavisi, emilim bozukluğuna neden olan gastrointestinal sistem hastalıkları (çölyak, inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis gibi), kronik böbrek hastalığı, kronik pulmoner ve kardiyak hastalıklar olarak sıralanabilir.

Patolojik boy kısalığında endokrin ve metabolik nedenler ise; hipotiroidi, kötü kontrollü diyabet, puberte prekoks, Cushing sendromu, psödohipoparatioidizm, vitamin D eksikliği veya hipofosfatemik rikets gibi durumlardır. BH eksikliği de önemli bir boy kısalığı nedenidir.

Patolojik boy kısalığının diğer nedenleri arasında; Turner sendromu, Noonan sendromu, Short Stature Homeobox (SHOX) gen varyasyonları, Prader Willi sendromu, Silver Russell sendromu, gestasyon yaşına göre ufak doğmuş olmak (Small for gestational age (SGA)) gibi nedenler de bulunur. Bazen de büyüme yetersizliğinin hiçbir nedeninin bulunmadığı ancak ağır boy kısalığına neden olan durumlar vardır ki bunlara da idiyopatik boy kısalığı denilir (Richmond ve ark., 2024).

2.1.2.1 Büyüme Hormonu (BH) Eksikliği

Ön hipofizden sentezlenen BH kontrolü hipotalamustan gelen büyüme hormonu salınımını uyarıcı hormon (GHRH) ve somatostatinin inhibe edici etkisiyle pulsatil tarzda sentezlenir. Kendisi direkt reseptörlerine bağlanarak büyüme etkisini uyarır. Hedef organlardaki asıl etkisini, lokal uyarılma dışında ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenen insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile gösterir. IGF'ler altı farklı taşıyıcı proteinle en çok da IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ile bağlanarak

dolaşımdaki yarı ömrünü uzatır ve hedef organ büyümesini sağlar. Epifiz plakları üzerindeki etkiyle de lineer büyümeye neden olur (Growth Hormone Research Society, 2000).

BH eksikliğinin kongenital nedenleri daha çok genetik defektlere bağlı olur. İzole olabileceği gibi hipotalamus-hipofiz aksının gelişiminde rol oynayan genlerdeki defektlere bağlı diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle beraber de görülebilir. Kongenital nedenler genellikle erken yaşta başlayan ve ağır seyreden boy kısalığına neden olur. Kafa travması, kraniofaringioma gibi intrakranial kitleler ve kranial irradasyon gibi durumlar ise kazanılmış BH eksikliği nedenleri olarak görülür (Rey ve ark., 2023).

BH eksikliğinde hücre büyümesi yetersiz olacak, doku ve organ büyümesinde yetersizlik dışında lineer büyüme de yetersiz olacaktır. Bu da çocukluk döneminde boy kısalığına neden olur.

Büyümeyi etkileyen genetik nedenler ve nispeten sık görülen ve BH tedavisi için endikasyon oluşturan durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

2.1.2.2. Turner Sendromu

Doğan her 2500 kız çocuğunda bir görülecek kadar sık görülen ve en belirgin özelliği boy kısalığı olan bir sendromdur. Genellikle bir X kromozomunun yokluğu veya farklı tiplerde mutasyonlarından kaynaklanır. Turner sendromlu hemen hemen tüm kızların boyu kısadır ve ortalama yetişkin boyu, ortalama ebeveyn boyunun tahmin edileninden yaklaşık 20 cm daha kısadır. Ek olarak, etkilenen hastalarda genellikle pubertal olgunlaşma yoktur veya çok gecikmiştir. Kare bir "kalkan" göğüs, perdeli boyun, kübitus valgus (kolun artmış taşıma açısı), genu valgum (içe doğru eğilen dizler), kısaltılmış dördüncü metakarpallar ve önkolun Madelung deformitesi belirgin klinik özelliklerindendir. Madelung deformitesi, distal radyal epifiz ve ulnar kemiğin distal radial eklem yüzeyinin erken füzyonu sonucu görülen ve "süngü bileği" olarak adlandırılan ek bilek deformitesine neden olan bir durumdur. Turner Sendromunun hızlı teşhisi, BH tedavisi de dahil olmak üzere tedavi gerektirebilecek ilişkili kardiyovasküler, böbrek ve endokrin anormallikler nedeniyle önemlidir (Gravholt ve ark., 2024).

Bu sendromda BH eksikliği olmamasına rağmen ciddi boy kısalığı görülür. Rekombinant insan BH tedavisi, Turner sendromlu bir kız çocuğunun boyu yaşa göre 5 persentilin altına düşer düşmez başlatılmalıdır; bu genellikle iki ila beş yaş arasında gerçekleşir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa uzama yanıtı da o kadar iyi olur. Bu sendromda BH'nun yüksek dozlarda kullanılması önerilir (Gravholt ve ark., 2024).

2.1.2.3. Noonan Sendromu

Fenotipik bulguları Turner sendromuna çok benzese de otozomal dominant kalıtılan yani her iki cinste de görülebilen genetik boy kısalığı nedenidir. Noonan sendromu, boy kısalığı ve konjenital kalp hastalığı, çoğunlukla pulmoner stenoz ile ilişkili nispeten yaygın bir hastalıktır. Klinik ve genetik olarak heterojendir ve her yaşta ortaya çıkabilir. En tutarlı klinik özellikler; geniş aralıklı gözler (hipertelorizm) ve düşük yerleşimli kulaklar, boy kısalığı ve pulmoner stenozdur. Bu çocuklar gecikmiş konuşma veya motor gelişim geriliği ile de başvurabilirler. Tanı klinik bulgularla konulabilinse de kesin tanı genetik testler ile doğrulanır. Noonan sendromunda boy kısalığının nedeni BH eksikliği değildir. Ancak tıpkı Turner sendromunda olduğu gibi Noonan sendromu ile ilişkili boy kısalığında da BH etkili bir tedavidir. Kullanılacak BH dozunun yüksek olması uzama ihtimalini artırır (Kruszka ve ark., 2017).

2.1.2.4. Gebelik Haftasına Göre Küçük Doğan Bebekler (SGA)

Gebelik yaşına göre küçük olmanın tanımı; genellikle doğumdaki ağırlığın ve/veya uzunluğun gebelik yaşı ortalamasının 2 SS veya daha fazla altında olması (yani, <-2 SS) olarak tanımlanır (Clayton ve ark., 2007). SGA bebeklerin yaklaşık yüzde 90'ı, 2 yaşına kadar -2 SS'nin üzerinde bir boya ulaşmak için yeterli yakalama büyümesi gösterirken, yüzde 10'u çocukluk ve ergenlik boyunca kısa kalır. Fetal büyüme kısıtlılığı ve SGA terimleri literatürde birbirlerinin yerine kullanılmakla birlikte aralarında bir fark vardır. Fetal büyüme kısıtlılığı, bir yenidoğanın doğum ağırlığı ve/veya uzunluk persentillerine bakılmaksızın, intrauterin büyüme eğrilerinden sapmış olarak, malnütrisyonun klinik özellikleri ve in utero büyümeden ödün verme ile doğduğunu gösteren klinik bir tanımdır. Fetal büyüme kısıtlaması olan birçok yenidoğan da SGA olarak doğmaktadır (Hokken-Koelega ve ark., 2023).

Yakalama büyümesi olmayan SGA çocuklarda doğum sonrası büyüme yetersizliğinin altında yatan mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre sayısında geri dönüşümsüz bir eksiklik, yaşamın ilk yıllarında yetersiz kalori alımı ve BH salgılanmasındaki anormalliklerden kaynaklanabileceği varsayılmıştır. Ancak bu çocuklarda klasik BH eksikliği nadiren bulunur. Mekanizma ne olursa olsun, intrauterin büyüme kısıtlamasına neden olan anormal çevresel koşulların da büyüme ve metabolizma üzerinde uzun süreli etkileri olabileceği görülmektedir (Hokken-Koelega ve ark., 2023).

Büyümeyi yakalayamayan SGA çocuklarda rekombinant insan büyüme hormonu (rhBH), etkili bir tedavi olarak kabul görmüştür. Uygulanan rhBH dozları, BH eksikliği olan çocuklar için olanlardan daha yüksektir, bu da göreceli BH ve/veya IGF-1 direncini düşündürmektedir. rhBH tedavisi, erken başlatıldığında ve yedi yıldan fazla sürdürüldüğünde en büyük boy artışını sağlar. SGA doğan bireylerin uzun dönem sağlık riskleri arasında tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar bulunur. rhBH tedavisinin çocukluk döneminde bu uzun dönem metabolik sonuçları değiştirip değiştirmediği henüz net değildir. Tedavi edilen çocukların yetişkin boyu genellikle ortalamanın altında kalır, ancak tedavi olmayanlara göre yaklaşık 6 cm daha uzun olur (Cheng ve ark., 2022).

2.1.2.5. İdiopatik Boy Kısılığı (İBK)

Bir bireyin boyunun; sistemik, endokrin, beslenme veya kromozomal anormallik kanıtı olmaksızın belirli bir yaş, cinsiyet ve popülasyon grubu için karşılık gelen ortalama boyun 2SS puanından daha fazla altında olduğu bir durum olarak tanımlanır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi, rhBH tedavisinin endikasyonu için İBK'nı tanımlarken, ortalamanın altında 2.25 SS (yani 1.2 persentil) ve normal aralığın altında tahmin edilen bir yetişkin boyu gibi daha katı bir kriter kullanır; ki yetişkin boy değerleri erkekler için <160 cm ve kadınlar için <150 cm olarak belirlenmiştir (Cohen ve ark., 2008).

İdiopatik boy kısılığı olan çocuklar normal doğum ağırlığına sahiptir ve BH yeterlidir. İnsidansı (büyüme ve ergenliğin yapısal gecikmesi ve ailesel boy kısılığı dahil) yaklaşık 1000'de 23'tür (Wu ve ark., 2020).

Bu çocuklarda BH uyarı testlerine yanıt normal olur. Bazı çocuklar nispeten düşük IGF-1 ve normal veya yüksek serum BH seviyelerine sahiptir, bu da BH'nin etkilerine nispeten duyarsız olabileceklerini düşündürmektedir (Inzaghi ve ark., 2019).

Bu çocuklarda BH tedavisi Amerika Gıda ve İlaç idaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Her ne kadar tedavi uygulansa da çocukların büyüme yanıtları oldukça farklılık gösterebilir. rhBH tedavisi çalışmaları, tahmin edilen yetişkin boyuna kıyasla ortalama 4 ila 10 cm arasında değişen yetişkin boyunda artışlar olduğunu bildirilmektedir. Erken çocukluk döneminde rhBH başlatıldığında boy hızı ve yetişkin boy sonuçları genellikle daha yüksektir. Tedavisine başlamak için en uygun yaşın beş yaş ile erken ergenlik arasında olduğu sonucuna varılmıştır (Child ve ark., 2019; Cohen ve ark., 2008; Grimberg ve ark., 2016).

2.2. Çocuklarda Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı

Patolojik boy kısalığını normal büyümenin varyasyonu olan patolojik olmayan boy kısalığından ayırt etmek için 3-6 ay aralarla yapılan tekrarlayan boy ölçümlerinin yapılması gereklidir. Bu şekilde büyüme hızı belirlenir. Patolojik durumlarda büyüme hızı yetersizliği görülecektir. Bu durumda BH aksını değerlendirmek gerekir.

Büyüme hormonunun eksikliği (BHE) izole veya multiple hipofizer hormon eksikliği (MHHE) ile birlikte görülebileceği gibi konjenital veya edinilmiş olarak sonradan da ortaya çıkabilir.

BH eksikliğin klinik tanısı büyük oranda etyolojiye bağlı olarak değişir;

Doğumsal BH eksikliğinde klinik tablo, BH eksikliğin şiddetine bağlıdır. Eğer BHE doğumsal ve şiddetliyse, tanı koymak nispeten kolaydır. Etkilenen çocuklar hipoglisemi, erkek bebeklerde penis küçüklüğü (mikrofallus), uzun süreli konjuge hiperbilirubinemi, belirgin alın çıkıntısı, orta yüz hipoplazisi, hipotonisite, abdominal bölge yağlanması, tiz ses ve çok düşük serum IGF-1 ve IGF-bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) konsantrasyonları ile karşımıza çıkarlar. Doğum sonrası büyüme anormaldir ve büyüme geriliği hayatın ilk aylarında ortaya çıkabilir ancak genellikle 6 ila 12 aylık olana kadar belirginleşmez. Bu süre zarfında boy hızı kesinlikle yavaşlar ve normal büyüme eğrisinden sapar, boy ölçümleri genellikle ortalamanın oldukça altındadır. Kemik yaşı gecikir ancak boy yaşına benzer (Pena-Almazan ve ark., 2001).

Bazı çocuklarda doğumsal BHE, klinik belirtileri etkileyen çoklu hipofiz hormon eksiklikleri ile ilişkilidir. BH eksikliğine ek olarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği de olduğunda, hipoglisemi şiddetli olabilir. BHE'nin gonadotropin eksikliği ile kombinasyonu mikrofalus, inmemiş testis ve skrotum hipoplazisine neden olabilir (De Luca ve ark., 1995; Hage ve ark., 2021).

Kazanılmış BHE olan çocuklar şiddetli büyüme geriliği, gecikmiş kemik yaşı ve artmış kilo/boy oranları ile karşımıza çıkar. Kazanılmış BHE'nin nedenleri arasında hipotalamo-hipofiz bölgesini içeren intrakraniyal tümörler (örn. kraniyofaringioma), kraniyal radyasyon ve kafa travması bulunur (Hage ve ark., 2021).

2.2.1. Endokrinolojik İleri Değerlendirme

Büyüme hormonu eksikliğinden şüphelenilen çocuklarda ilk basamak tarama testleri serum IGF-1, IGFBP3 ve sol el bilek grafisinden kemik yaşı değerlendirmesidir. Büyüme hormonu eksikliği tipik olarak kemik yaşı geriliğine neden olurken BH uyarısının yetersiz olması durumunda serum IGF1 ve IGFBP3'ün de düşük olması beklenir. Bu değerlendirmelerin kullanılan testlere göre belirlenmiş yaş, cinsiyet ve puberte için belirlenen normal değerlerle karşılaştırılması gerekir. Beş yaşından küçük çocuklar için IGFBP3 daha duyarlı iken daha büyük çocuklarda IGF1 değeri BH eksikliği konusunda indirekt fikir verebilir (Bonert ve ark., 2018). Düşüklük -2SS'den düşük olması olarak kabul edilir. Ancak bu ölçümler tek başına yanıltıcı olabilir çünkü beslenme yetersizliği, karaciğer problemleri gibi durumlarda da düşük değerler tespit edilebilir. Bu durumda tanı için BH uyarı testleri gerekir. İki uyarı testinde yetersiz yanıt alınması durumunda BH eksikliği olduğu söylenebilir ve hipotalamo-hipofizer bölgenin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile değerlendirilmesi gerekir (Rey ve ark., 2023).

Büyüme hormonu uyarı testleri:

Uygulanan testlerin kısıtlılıkları bulunduğu birinci testte yetersiz yanıt alınması durumdan ikinci testin doğrulama testi olarak kullanılması önerilir. Testin kısıtlılıkları; non fizyolojik olması, zaman zaman eşik değerlerinin normaller ile örtüşmesi ve kesin bir eşik değerinin olmaması, adipoziteden ve seks steroidi yetersizliğinden etkilenmesi, BH testleri arasındaki değişkenlik, uygulanan stimulanın sekonder yan etkilerinin

görölme ihtimalidir. Her ne kadar provokasyon testi olarak altın standart bir yöntem olmasa da insülin ile uyarılmış hipoglisemiye BH yanıtı standartları iyi belirlenmiş bir testtir. (Collett-Solberg ve ark., 2019; Yuen ve ark., 2023).

Kliniklerde en yaygın kullanılan BH uyarı testleri şu şekilde sıralanabilir;

- **Klonidin testi:** Klonidin, GHRH'nin alfa-adrenerjik yollar yoluyla uyarılması da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla BH'nunu uyarır. Bu uyarıcının nispeten iyi bir özgüllüğe sahip olduğu düşünülmektedir, ancak bu testin duyarlılığı ve özgüllüğünün tahminleri değişmektedir (Al Khalifah ve ark., 2016).
- **L-Dopa testi:** Dopamin, hipofiz bezini BH salgılaması için uyarır. Bu nedenle, L-dopa, hipofiz bezinin BH üretme kapasitesini test etmek için kullanılır. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen güvenilirliği nispeten düşük bir testtir (Petriczko ve ark., 2009).
- **Arjinin testi:** 30 dakika boyunca 0.5 g/kg vücut ağırlığı (maksimum 40 g'a kadar) intravenöz infüzyon verilir ve serum BH 0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ölçülür. Maksimum BH zirvesinin yaklaşık 60. dakikada olması beklenir. Bu testin hiçbir yan etkisi yoktur, ancak aşırı yüksek değerler tanımlanmıştır (Richmond ve Rogol, 2008).
- **Glukagon testi:** Glukagon uygulaması geçici hiperglisemiye neden olur, bu da endojen insülin sekresyonunu uyarır, ardından kontrollü hipoglisemi ve bunun sonucunda BH sekresyonu gelir. İnsüline bağlı hipoglisemiden daha az risklidir ve bebekler ve küçük çocuklar için iyi bir seçimdir (Richmond ve Rogol, 2008).
- **İnsüline bağlı hipoglisemi testi:** İnsüline bağlı hipoglisemi, BH salınımının güçlü bir uyarıcısıdır ve bu nedenle BHE için en spesifik testler arasındadır. Ciddi hipoglisemiye neden olabileceği için bu test güvenlik endişeleri nedeniyle çocuklarda nadiren kullanılmaktadır (Growth Hormone Research Society, 2000).

2.2.2. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

Büyüme hormonu duyarsızlığı, normal veya normalin üzerinde BH üretimine rağmen BH'nunun biyolojik etkilerinin azaldığı veya yokluğunun olduğu bir grup kalıtsal bozukluktur. Büyüme geriliği ve düşük serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri olan, ancak dolaşımdaki BH düzeylerinin normal veya arttığı ve BH'nuna yanıt eksikliği olan hastalarda BH duyarsızlığından şüphelenilmelidir. Klasik BH duyarsızlık sendromu, BH reseptörünü kodlayan genin patojenik varyantlarının ciddi doğum sonrası büyüme

geriliğine neden olduğu Laron sendromu olarak da bilinir. Daha düşük BH direnci dereceleri, idiyopatik boy kısalığı vakalarının küçük bir yüzdesinde rol oynayabilir. Turner Sendromu, Noonan Sendromu ve SGA doğanlarda da fizyopatolojikde böyle bir direncin olabileceğinden söz edilir (David ve ark., 2011).

2.2.3. Büyüme Hormonunun Yaşlanma ve Genom Stabilizasyonuna Etkisi

Büyüme hormonu vücut dokuları, organları ve kemiklerine etki ederek protein sentezini ve lipolizi teşvik eder, böylece vücut metabolizmasını ve çocukluk döneminde boy uzaması yani büyüme ve gelişmeyi düzenler (Mazziotti ve ark., 2022).

BH hepatositlerde reseptörlerine bağlanarak, BH etkisinin birincil aktif formu olan IGF-1'i üretir ve artan IGF-I seviyeleri tümörlerle ilişkilendirilirken, azalan seviyeler tip 2 diyabet, hipoglisemi, osteoporoz, bilişsel gerileme ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilir. Bu durum insan IGF ekseninin rolünün karmaşıklığını gösterir (Xing ve ark., 2023).

İnsan BH salgısının miktarı yaşla yakından ilişkilidir. Serum BH seviyeleri fetüsün orta evresinde ve doğumda yüksektir ve daha sonra birkaç hafta içinde hızla düşerek altı aylıkken prepubertal seviyelere ulaşır ve ardından ergenlikte zirve yapar. Ergenlikten sonra BH salgılanması yaşla ters orantılıdır ve BH salgılanması yaşamın üçüncü on yılından sonra her on yılda bir yaklaşık %15 oranında kademeli olarak azalır. Bu nedenle, bazı araştırmacılar BH salgısının azalmasının insan yaşlanmasının önemli nedenleri arasında olduğundan şüphelenmektedir (Rudman ve ark., 1990).

Büyüme hormonu-1 genindeki homozigot mutasyondan kaynaklanan izole BH eksikliği olan küçük bir İsviçreli hasta kohortunun yaşam süresinin kısaldığı bildirilmiştir (Besson ve ark., 2003). Diğer yandan BH reseptör direnci sonucu gelişen ve ağır IGF-1 yetersizliği ile giden Laron cüceliğine (BH direnci) sahip Ekvadorlu bir popülasyonunda, kanser ve diyabet oranlarının etkilenmemiş popülasyona göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Guevara-Aguirre et al., 2011). Benzer şekilde, hipofiz bezi gelişiminde rol oynayan Prophet of Pit-1 (PROP1) gen mutasyonundan kaynaklanan cücelik ve diğer hipofiz hormonlarının yanı sıra BH eksikliği olan bir grup hastada erken ölüm veya diabetes mellitus insidansında artış görülmemiş ve gri saç görünümü gecikmiştir (Banks ve ark., 2010).

Şimdiye kadar tanımlanmış GHRH defekti olduğu için ağır BH ve IGF-1 eksikliği olan en büyük kohortta, BH replasmanı ile tedavi edilmedikleri için BHE etkileri detaylı olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda santral ve visseral obezite, insulin duyarlılığında artış, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve C-reaktif proteininde artış, kardiyak hipertrofiye neden olmayan sistolik kan basıncında artış gözlenmiştir. Bu hastalarda prematür ateroskleroz belirtileri gözlenmemiştir. Yaşam sürelerinde de değişiklik görülmemiştir (Aguar-Oliveira & Salvatori, 2021). Bir başka çalışmada ise izole BHE olan bireylerde 4 ila 20 yaş arasındaki kadınlarda ölüm sıklığının yüksek olması nedeniyle yaşam süresi genel nüfusa göre daha kısa olduğu ancak 20 yaşına ulaşan katılımcılarda yaşam süresinde önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir (Aguar-Oliveira ve ark., 2010).

BH eksikliğinin karşıt spektrumunda yer alan akromegali ise hipertansiyon, diyabet ve kanser gibi birden fazla komorbiditeye sahip bir durumdur ve yaşam beklentisinin azalmasına neden olur (Orme ve ark., 1998). Ayrıca, normal yetişkinlerde boy uzatan aleller ile aşırı uzun ömür arasında olası bir ters ilişki olduğu varsayılmıştır (Ben-Avraham ve ark., 2017). Örneğin, bir Japon soy araştırması, daha kısa boylu insanların daha uzun yaşadığını göstermiştir. Ancak bu durum tam belirgin olmayıp tartışmalı bir durumdur (Tanisawa ve ark., 2018).

BH eksikliği olan bireylere BH tedavisi verildiğinde etkisi sadece büyüme ve gelişmesinin artışıyla sınırlı değildir. Özellikle BH eksikliği olan yetişkin hastalarda BH, ateroskleroz semptomlarını iyileştirmiş, kemik yoğunluğunu ve kemik yeniden şekillenmesini artırmış ve kırık riskini azaltmıştır (Simpson ve ark., 2002). rhBH, orta yaşlı ve yaşlı hastalarda kas gücünün, yağ metabolizmasının, kemik yoğunluğunun ve cilt kalınlığının artmasına yol açmıştır (Rudman ve ark., 1990). rhBH'nin ayrıca orta yaşlı ve yaşlı insanlarda daha fazla enerji, duygusal istikrar ve cinsel işlev sağladığı bulunmuştur, hatta kayıt dışı olarak anti-aging etkisi nedeniyle kendine kullanım alanı bulmuştur (Xing ve ark., 2023).

Özetle BH eksikliği de fazlalığı da genom stabilitesini bozarak hücreler üzerinde olumsuz etkilere neden olup bu durum “U şeklinde” etkisi olduğunu gösterir.

2.2.4. Hücresel Yaşlanmanın Biyobelirteçleri

Yaşlanmanın biyobelirteçleri, biyolojik yaşlanma sürecini değerlendirmek ve yaşlanmanın etkilerini ölçmek için kullanılır. En sık kullanılan biyobelirteçlerinden bazıları;

- **Telomer Uzunluğu (TL):** Telomerler, kromozomların uçlarında yer alan ve hücre bölünmesi sırasında kısalan Deoksiribonükleik Asit (DNA) yapılarıdır. Kısalmasının hücresel yaşlanmanın bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir (Leman ve ark., 2012; Koliada ve ark., 2015).
- **Epigenetik Saat (DNA Metilasyonu):** DNA metilasyon desenleri, biyolojik yaşı tahmin etmek için kullanılan bir başka biyobelirteçtir. Bu desenler, yaşlanma ile birlikte değişiklik gösterir (Horvath ve ark., 2013).
- **Oksidatif Stres Belirteçleri:** Serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasar, yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar. Malondialdehit (MDA) ve 8-izoprostan gibi oksidatif stres belirteçleri bu süreçte kullanılır (Harman ve ark., 2006).
- **Mitokondriyal Fonksiyon:** Mitokondriyal DNA mutasyonları ve ATP üretim kapasitesindeki azalma, hücresel enerji üretiminin bozulmasıyla ilişkilidir ve yaşlanmanın biyobelirteçleri arasında yer alır. (López-Otín ve ark., 2013)
- **Enflamasyon Belirteçleri:** Kronik düşük dereceli enflamasyon, yaşlanma sürecinde önemli bir faktördür. C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamasyon belirteçleri, yaşlanma ile ilişkilidir (Franceschi v Campisi, 2014).
- **Glukoz Metabolizması:** İnsülin direnci ve glukoz toleransındaki değişiklikler, yaşlanma ile birlikte artan bir risk faktörüdür. Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri, bu sürecin izlenmesinde kullanılır (Barzilai ve ark., 2012).

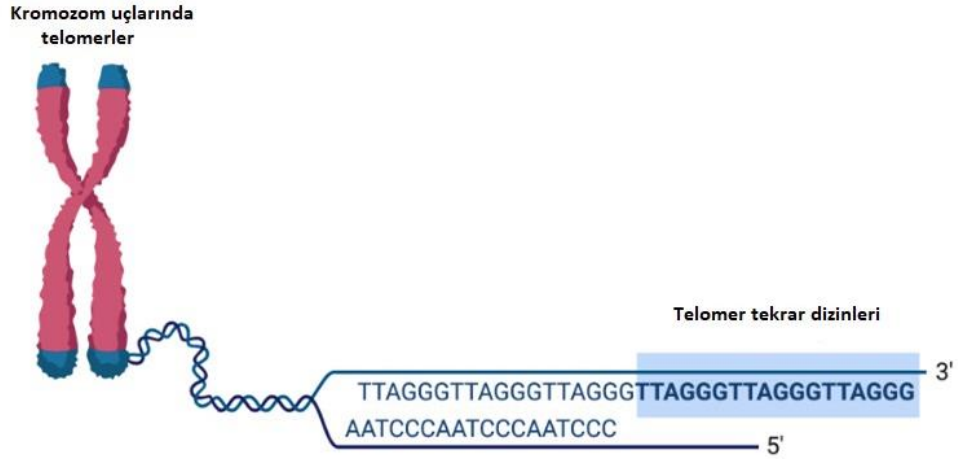
2.3.Telomerler

2.3.1. Telomerin Yapısı ve Fonksiyonu

Lineer kromozom uçlarında bulunan, koruyucu rolleri olduğu düşünölen ve Yunanca da “uç kısım” anlamını gelen yapılara “telomer” adı verilir. Telomerler, nükleoprotein yapıdadır ve ökaryotik kromozomları parçalanmadan, birbirleri ile füzyondan ve hatalı rekombinasyon olaylarından korurlar (Counter ve ark., 1992; Sfeir ve ark., 2005).

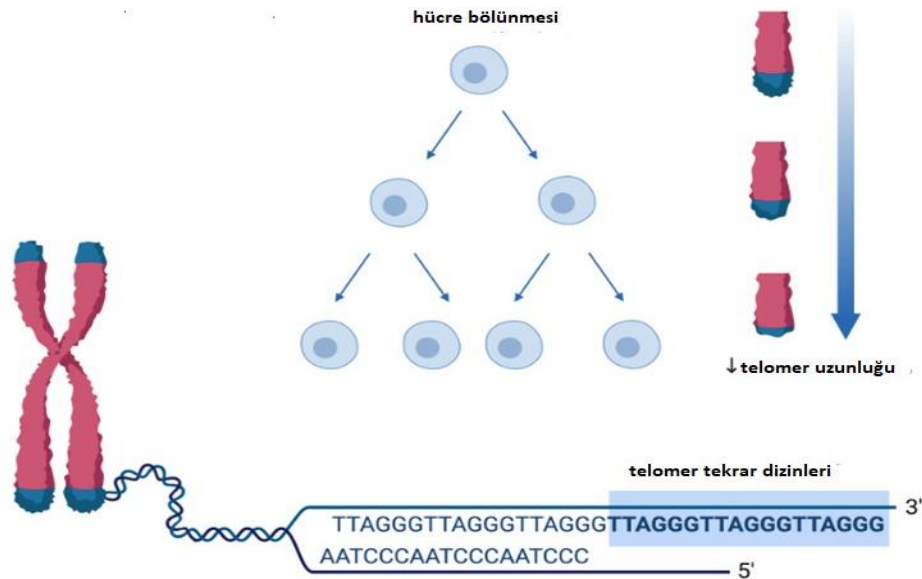
İlk olarak silli bir protozoanda, lineer ribozomal RNA genlerinin uçlarının değışken uzunlukta tekrarlanan bir hekzanökleotid dizisinden oluştuğı bulunmuştur. Bu tekrarlayan özelliğın, ökaryotlar arasında telomerlerin korunmuş bir özelliğı olduğu ve guanin bakımından zengin tekrarların tandem bir dizisini gösterdiği bulunmuştur (Lundblad ve Szostak, 1989; Szostak ve Blackburn ve ark., 1982). Bu heterokromatin yapılar, kromozomların sonuna doğru 5' ila 3' yönünde yaklaşık 2 ila 20 kb arasında TTAGGG dizileri ile entegre edilmiş çift zincirli DNA tandemidir. İnsan da dahil olmak üzere çeşitli türlerde tüm telomerler 50 ila 300 nt arasında değışen uzunlukta 3' çıkıntı ile sonlanır ve burada G bakımından zengin iplik C bakımından zengin iplikten daha uzundur (Henderson ve Blackburn, 1989; Klobutcher ve ark., 1981).

Elektron mikroskopisi ve süper çözünürlöklö floresan mikroskopisi çalışmaları, telomerik DNA'nın tek sarmallı uzantısının homolog çift sarmallı bölgeye girmesiyle daha yüksek düzeyli yapılar oluşturabileceğini ortaya koymuştur. Halat benzeri bu yapıya telomerik döngü (T-loop) denir (Doksani ve ark., 2013). Ayrıca, G-zengin telomerik tekrarlar, komşu guaninler arasındaki hidrojen bağları ile stabilize edilen dört guanin halkasının kare düzlemlerine (G-küplet) dayanan G-küp dörtgen yapılarına dönüşebilir (Paeschke ve ark., 2005). Telomerik DNA yapılarının, telomer biyolojisi üzerinde önemli etkileri vardır. Telomer stabilizasyonu ise shelteren kompleks denilen bir grup protein ile sağlanır (Bochman ve ark., 2012; Moye ve ark., 2015; Paeschke ve ark., 2010) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kromozom uçlarında telomerlerin yapısı (<https://www.biorender.com>).

DNA replikasyon mekanizması lineer çift sarmallı DNA molekülünün uçlarını tam olarak replike edemez (Hug ve Lingner, 2006). Bakım mekanizmalarının yokluğunda, kromozom uçları her hücre bölünmesinde kısalır ve bu durum "son replikasyon problemi" olarak adlandırılır (Allsopp ve ark., 1992). Sürekli telomerik tekrarların kaybı, kromozom uçlarına bağlı shelterin proteinlerinin miktarının azalmasına neden olabilir (Palm ve de Lange, 2008). Kısa telomerler sonunda işlevsiz hale gelir ve DNA hasarlı bölgeler olarak tanımlanır (d'Adda di Fagagna ve ark., 2003). Kromozom uçlarındaki DNA hasar yanıtının sürekli olarak etkinleşmesi nihayetinde p53 ve Rb sinyalleme aracılığıyla replikatif yaşlanmayı tetikler (Hara ve ark., 1991) (Şekil 2.2).

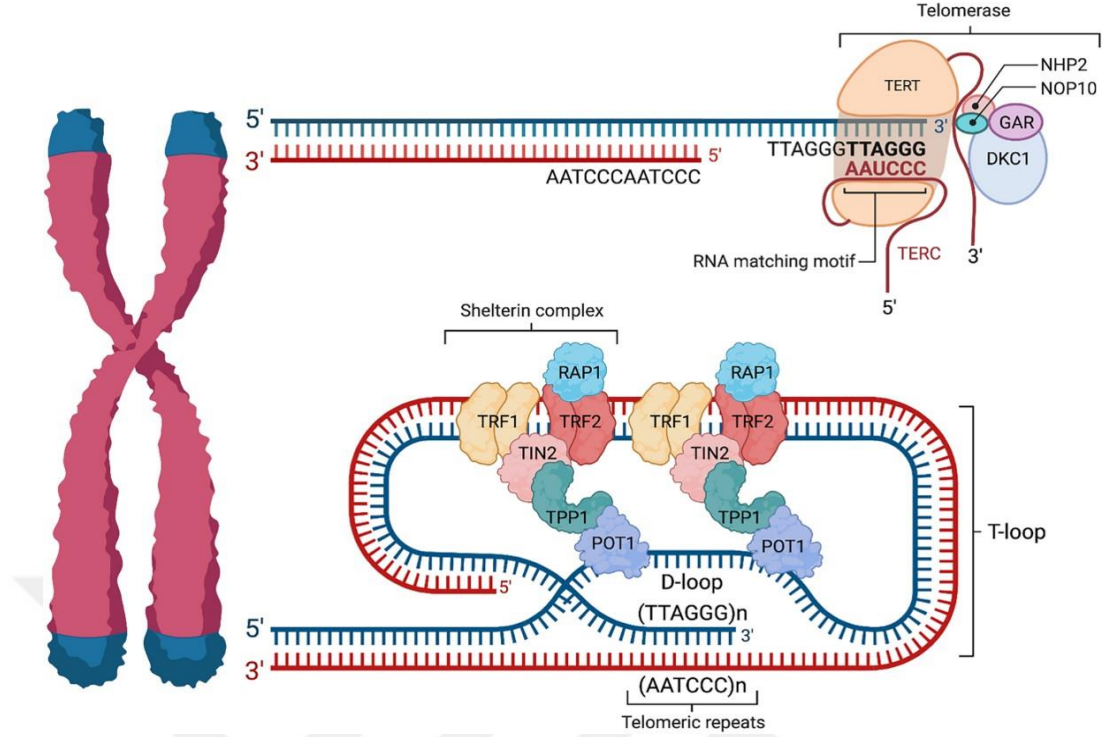


Şekil 2.2. Hücre bölünmesi sırasında kısalan telomerler (<https://www.biorender.com>).

Telomer kısalmasını önlemek için, çoğu ökaryot hücre, kromozomların 3' uçlarına telomerik tekrarlar ekleyen bir ters transkriptaz enzimi olan telomerazı kullanır (Schmidt ve Cech, 2015). Shelterin kompleksi, telomerazın telomerlere yerleşmesi ve aktivitesi için gereklidir (Nandakumar ve ark., 2012; Schmidt ve Cech, 2015; Smogorzewska ve ark., 2000). Telomeraz, üreme hücreleri ve kök hücreler gibi çoğalan hücrelerde ifade edilirken, insan somatik hücrelerinde telomeraz ifade edilmez ve bu nedenle de tanımlanmış bir hücre bölünme sayısından sonra replikatif yaşlanmaya girerler (Allsopp ve ark., 1992). Replikatif yaşlanma, hücrelerin çoğalma kapasitesini sınırlayarak ve hücreSEL dönüşümü inhibe ederek bir tümör baskılayıcı mekanizma olarak işlev görür. Kültürdeki somatik hücrelerin, bölünmeyi durdurmadan önce sınırlı sayıda çoğalabildiği ve bu sınırın "Hayflick sınırı" olarak bilindiği belirlenmiştir. Bu sınırın ortadan kalktığı insan kanserlerinin %90'ı telomerazı yeniden etkinleştirerek telomer uzunluğunu korur ve sınırsız çoğalma kapasitesine ulaşır (Kim ve ark., 1994). Kalan %10'luk kanserler, telomerazın yokluğunda telomerlerini korurlar (Bryan ve ark., 1995). Bu hücrelerde, telomer uzunluğu homeostazı alternatif telomer uzunluğu uzatılması (ALT) olarak bilinen homolog rekombinasyon aracılı mekanizmalarla sağlar (Pickett ve Reddel, 2015). Dolayısıyla, telomer uzunluğu homeostazı, hücreSEL yaşam süresini düzenleyen ve tümörögenезle ayrılmaz bir şekilde ilişkilendirilen bir genetik saat gibi işlev görür (Stewart ve ark., 2006).

2.3.2. Telomer Stabilitesini Sağlayan Shelterin Kompleks Yapısı ve Kromozom Uçlarının Korunması

Linner kromozomlar hücreler için 2 sorun teşkil eder; uç replikasyon sorunu ve uç koruma sorunu. Shelterin ve T-loop uç koruma problemini çözer ve kromozom uçlarının çift sarmal kırıkları olarak görünmesini engeller (Greider ve Blackburn, 1985); (Chan ve Blackburn, 2004). Uç replikasyon problemini çözen telomeraz; telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA bileşeninden (TERC) oluşan bir ribonükleoproteindir ve telomerik tekrarı kromozom uçlarına ekler (Greider & Blackburn, 1987), (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Telomer stabilizasyonu sağlayan “shelterin kompleksi” yapısı (<https://www.biorender.com>).

Telomer dizileri, “shelterin” adı verilen özelleşmiş bir protein kompleksi tarafından korunmaktadır. Özellikle insan telomerlerinde biriken bu en bol protein kompleksi altı farklı alt birimden oluşur (de Lange ve ark., 2005). Bu proteinler: Telomerik tekrar bağlayıcı faktör 1 ve 2 (TRF1 ve TRF2), represör aktivatör protein 1 (RAP1), telomerlerin korunması proteini (POT1), TRF1 ile etkileşen nükleer faktör 2 (TIN2), adrenokortikal displazi protein homoloğu (TPP1) olarak adlandırılır (de Lange ve ark., 2002; Palm ve de Lange, 2008).

İki shelterin proteini -TRF1 ve TRF2 proteinleri, TRF homoloji alt bölgesi (TRFH) ile homodimerler halinde çift sarmallı telomerik tekrarlara doğrudan bağlanırlar (Fairall ve ark., 2001). TRF1, TIN2, POT1 ile etkileşen protein 1 (PIP1) ve POT1 gibi diğer proteinlerle ilişkilidir ve metafazdaki çekirdekte ve kromozomlarda TIN2 ile etkileşir. Sırasıyla, TIN2 ve TRF2 ile etkileşir. Bu nedenle, bu proteinin telomerik tekrarlara bağlanan faktörlerle bozuk ilişkisi DNA hasar yanıtını (DDR) ve POT1’i tetikler, çekirdekte ve metafazdaki kromozomlarda TIN2 ile etkileşime girerek telomerik bölgedeki birliğini bozar (Kim ve ark., 1999; Kim ve ark., 2004).

Korumanın yanı sıra, shelterinin bir başka işlevi de ataksi-telanjiectazi mutasyonlu (ATM) ve ataksi telanjiectazi ve RAD3 ile ilgili protein (ATR) gibi kinazlar tarafından hasarlı çift zincirli DNA kırılma bölgeleri olarak tanınmasını önleyerek bakımındır (de Lange ve ark., 2002; Diotti ve Loayza, 2011; Palm ve de Lange, 2008).

Telomerlerde ATR aktivasyonu sadece korunmasız tek zincirli DNA (ssDNA) telomerik çıkıntılardan değil, aynı zamanda hasarlı veya durmuş replikasyon çatallarında ya da DNA: RNA hibritleri gibi telomerlerde oluşan diğer yapılarda açıkta kalan ssDNA uzantılarından da kaynaklanabilir. Shelterin protein kompleksi, özellikle TRF1, telomerlerdeki replikasyon hatalarını baskılamada kilit bir rol oynar. Bu nedenle, S-fazı sırasında telomerlerde ATR aktivasyonunu engellemeye yardımcı olur. Genel olarak, shelterin kompleksi, lineer kromozomların uçlarını hücre döngüsü boyunca uygunsuz DNA hasar yanıtı (DDR) aktivasyonundan koruyarak, uç koruma problemini çözer (Sfeir ve ark., 2009).

Telomerlerin kısalması:

Yukarıda da değinildiği gibi kromozom uçları her hücre bölünmesinde kısalır. Bu kısmen DNA polimerazların nükleotid ekleme bölgesi olarak serbest bir 3' OH grubuna ihtiyaç duymasından kaynaklanmaktadır. Bu de novo sentez yetersizliği nedeniyle ve telomerlerdeki replikasyon mekanizması ağırlıklı olarak kromozom uçlarına doğru hareket ettiğinden, 5' ila 3' yönelimli telomerik G bakımından zengin ipliği çoğaltmak için replikasyonun kesintili olarak gerçekleşmesi gerekir (Drosopoulos ve ark., 2012). Primaz tarafından kısa RNA primerleri üretilir, bunlar DNA polimerazlar α ve δ tarafından uzatılır ve bir seferde yaklaşık 200 bp'lik uzantılar sentezlenir. RNA primerleri daha sonra çıkarılır ve doldurulabilen ve bağlanabilen boşluklar bırakılır. En distaldeki RNA primerinin çıkarılması nedeniyle kısa bir 3' çıkıntı oluşur. 3' ila 5' yönelimli telomerik C bakımından zengin iplikçikte ise replikasyon, DNA polimeraz ϵ tarafından öncü iplikçik sentezi ile sürekli bir şekilde gerçekleşir ve geriye küt bir uç kalır (MacNeill ve ark., 2012). Bununla birlikte, her bir hücredeki tüm kromozom uçları küt uçlardan ziyade 3' tek sarmallı çıkıntılara sahiptir. Her ne kadar telomerdeki kısalma bu hipotezle açıklansa da gözlenen telomer kısalması, yalnızca RNA primerinin çıkarılmasına atfedilmeyecek kadar fazladır (Huffman ve ark., 2000).

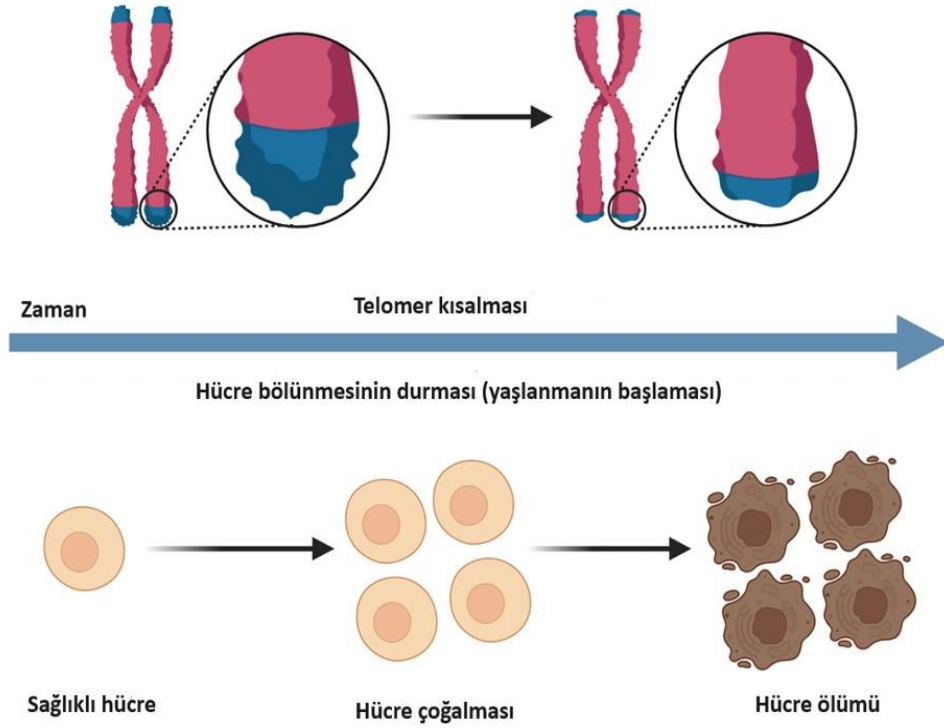
Telomerler çoğaltılması zor bölgelerdir. Telomerleri oluşturan hegzamerik tekrarlar ve GC bakımından zengin yapıları, replikasyon çatalı kayması için bir risk oluşturmaktadır (de Lange ve ark., 1990). Buna ek olarak, telomerlerde replikasyon balonunun ilerlemesinin çoğunlukla tek yönlü olduğu öne sürülmüştür - alt telomerlerden telomer uçlarına doğru (Drosopoulos ve ark., 2012). Bu, G-zengini telomerik ipliğin gecikmeli iplik sentezi ile çoğaltıldığı ve çıplak G-zengini ssDNA'nın replikasyon çatalının ilerlemesini engelleyebilecek kararlı G-dört katlı (G4) yapılar oluşturma şansını artırdığı anlamına gelir (Granotier ve ark., 2005; Lerner ve Sale, 2019). Dahası, G4'ler, telomerik RNA TERRA C-zengin DNA ipliği ile hibridize olduğunda telomerlerde oluşan yapılar olan R-loop'ların yer değiştirmiş DNA ipliğinde de oluşabilir (Duquette ve ark., 2004). Telomerik transkripsiyonun yanı sıra telomerik R-looplarının birikmesi, uygun telomer replikasyonu için büyük engeller oluşturur (Arora ve ark., 2014; Balk ve ark., 2013; Sagie ve ark., 2017). Telomerik 3' çıkıntıları korumak için telomer uçlarında oluşturulan T-loopları normalde S fazında çözülür ve replikasyon makinesinin kromozom terminallerine erişimine izin verir. T-loop persistansı telomer replikasyonu için büyük bir tehdit oluşturur, SLX4 nükleaz tarafından eksizyon ve telomer kaybıyla sonuçlanır (Sarek ve ark., 2015; Vannier ve ark., 2012). Replikatif helikaz tarafından çözülme nedeniyle replikasyon çatalının önünde oluşan pozitif süper sarmal da telomerde, DNA'nın aslına sadık bir şekilde çoğaltılması için çözülmesi gereken başka bir topolojik stres kaynağı oluşturur. (Bermejo ve ark., 2007).

2.3.3. Telomer Korunmasında Telomeraz

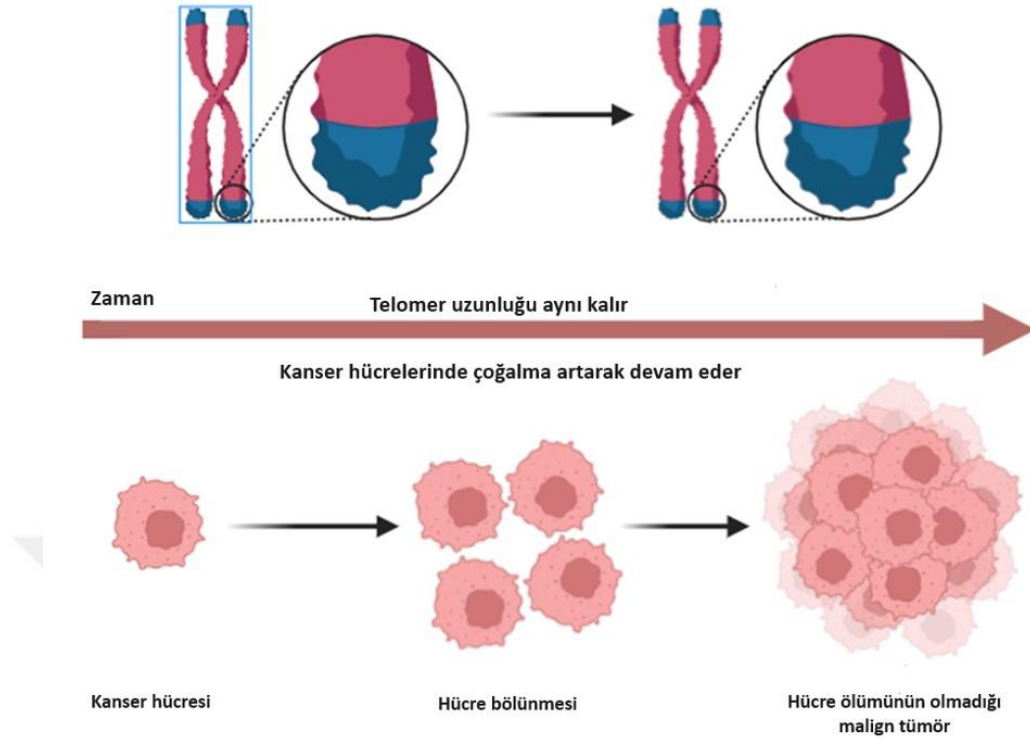
Yetersiz telomer bakımı, yetersiz shelterin bağlanmasına ve bir T loop oluşturmamasına neden olarak ATM ve ATR'ye bağlı kontrol noktası sinyalinin ve hücrel yaşlanma veya apoptozun aktivasyonuna yol açar (Maciejowski & de Lange, 2017). Bu nedenle, telomer uzamatma mekanizmaları, kök hücreler, germ hattı hücreleri veya tümör hücreleri gibi hızla çoğalan hücrelerde telomer kısalmasını telafi etmek için kromozom uçlarına lokalize bir DNA onarım şekli olarak evrimleşmiştir.

Çoğu ökaryot, telomer kısalmasına karşı koymak için özelleşmiş telomeraz enzimine başvurur. Telomeraz, kromozomun 3' -ucunu çoklu telomerik tekrarlarla uzatan bir DNA polimerazdır (Feng ve ark., 1995; Greider ve Blackburn, 1985; Lingner ve ark., 1997).

İnsan embriyonik gelişimi sırasında, telomeraz aktivitesi somatik hücrelerin büyük çoğunluğunda ya epigenetik aracılı transkripsiyonel baskılama ya da hTERT RNA veya hTR'nin (insan TERC) işlenmesi yoluyla sıkı bir şekilde bastırılır (Cong ve ark., 2002). Kritik kısalmanın ardından, telomerlerin ve shelterin kompleksinin koruyucu işlevi sona erer, DNA hasarı sinyal kaskadları tetiklenir ve hücreler sonunda hücre döngüsü durması ve replikatif senesense girer (d'Adda di Fagagna ve ark., 2003). Bu durum, telomeraz aktivitesinin durması, insan somatik hücrelerinin proliferatif ömrünü belirleyen ve bir tümör baskılayıcı olarak hareket eden moleküler bir son kullanma tarihi sağlar (Şekil 2.5). Tümörlerin çoğunda -kanserlerin %85 ila 90'ında - dönüşüme uğramış hücreler, yüksek hücre bölünme oranlarını sürdürmek ve telomer kaynaklı hücresel yaşlanmayı önlemek için - genellikle hTERT promotöründe mutasyonlar edinerek (Sharma ve Chowdhury, 2022)) - telomeraz ekspresyonunu ve aktivitesini eski haline getirir (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Normal sağlıklı hücrede telomer kısalması sonucu hücre ölümü (<https://www.biorender.com>).



Şekil 2.6. Telomeraz enziminin aktivasyon kazanmasıyla sürekli bölünen kanser hücreleri (<https://www.biorender.com>).

Telomerlerin alternatif uzatılması (ALT), telomerler arasında homolojiye yönelik rekombinasyona başvuran telomerazdan bağımsız bir yoldur. Mezenkimal hücre kökenli agresif tümörlerde daha yüksek bir prevalans ile kanser türlerinin %10-15'inde telomer bakımı için kullanılır (Heaphy ve ark., 2011; Henson ve ark., 2005).

2.4.Telomerik Tekrar İçeren Uzun Kodlamayan RNA: TERRA

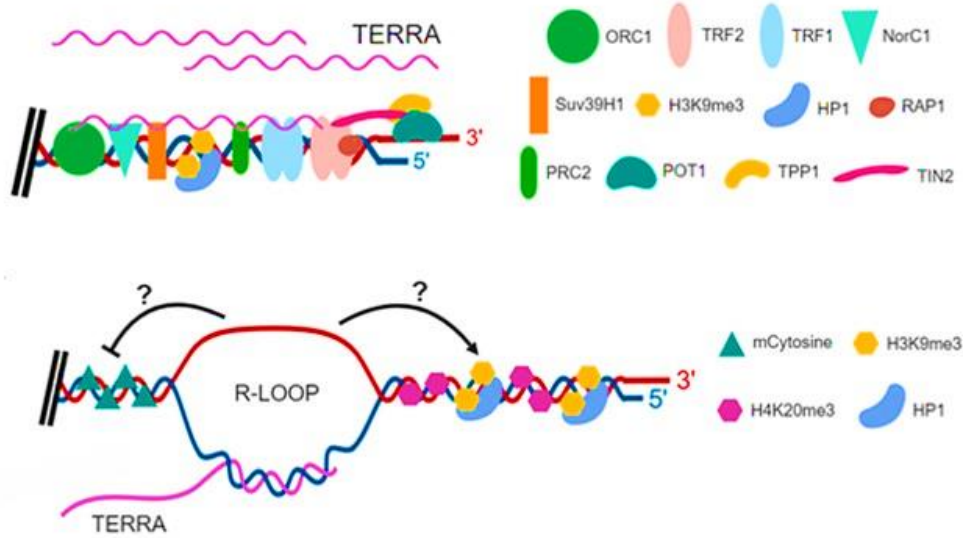
Subtelomerler, tekrarlayan telomer bölgesinin hemen gerisinde bulunan dizileri belirtir. Subtelomer bölgeleri ilgili kromozom koluna özgü diziler taşırlar ve telomer benzeri tekrarlardan ve segmental olarak çoğaltılmış dizilerden oluşurlar (Riethman ve ark., 2005). İnsan subtelomer bölgeleri telomerik uzun kodlamayan RNA (TERRA - Telomerik Tekrar içeren RNA)'nın transkripsiyonunu sağlayan promotörler içerir (Azzalin ve ark., 2007).

TERRA, insan, fare ve Çin hamsteri hücrelerinde, zebrafish, ptozoa, maya ve bitkiler dahil olmak üzere diğer ökaryotlarda tespit edilmiştir, bu da TERRA'nın türler arasında

korunduğunu göstermektedir. (Azzalin ve ark., 2007; Bah ve ark., 2012; Luke ve ark., 2008; Nanavatı ve ark., 2017; Schoeftner ve Blasco, 2008; Vrbsky ve ark., 2010).

TERRA'nın görevi hem uç replikasyonunda hem de uç korumasında rol oynamaktır (Azzalin ve ark., 2007). TERRA, telomerik kromatin yapısının kontrolünde kritik öneme sahiptir ve telomer heterokromatin oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir. TERRA ayrıca telomer yapısı ve stabilitesinin korunması için önemli olan shelterin bileşenleri TRF1 ve TRF2 ile de ilişkilidir (Deng ve ark., 2012). Ayrıca TERRA, TERT ve TERC ile etkileşime girer (Chu ve ark., 2017; Redon ve ark., 2010). TERRA seviyelerinin azalması telomeraz aktivitesini ve embriyonik kök hücrelerde telomerdeki DNA hasarını artırır. Dolayısıyla TERRA, telomerlerin yapısal düzenleyicisi olarak birçok farklı rol oynamaktadır (Şekil 2.7).

TERRA'nın transkripsiyonu RNA Polimeraz II tarafından yürütülür. (Azzalin ve ark., 2007; Feretzaki ve ark., 2019; Nergadze ve ark., 2009; Porro ve ark., 2010; Schoeftner ve Blasco, 2008).



Şekil 2.7. TERRA ve R-loop düzenlenmesi (Bettin ve ark., 2019).

2.4.1. TERRA'nın Moleküler Özellikleri, Düzenlenmesi ve Fonksiyonları

İnsan hücrelerinde, TERRA molekülleri yaklaşık 100 bazdan 9 kb'ye kadar değişen boyutlarda olup, bilinen fonksiyonel proteinlere çevrilmezler – bu da uzun kodlamayan RNA tanımına uygundur (Azzalin ve ark., 2007; Statello ve ark., 2021). TERRA esas

olarak çekirdekte lokalize olur ve RNA Polimeraz II tarafından üretilen mRNA'lara benzer şekilde, TERRA'nın 5' ucunda 7-metilguanozin başlığı bulunur; bu başlığın, 5'-3' eksonükleazlardan koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (Porro ve ark., 2010). TERRA moleküllerinin yalnızca %10'dan az, küçük bir kısmı poliadenillenmiştir ve bu durum TERRA'ya daha kararlı bir yapı oluşturur ve yarı ömrü 8 saati aşar. Poli(A) kuyruk yapısını içermeyen Poli(A)⁻ olarak adlandırılan TERRA'nın yarı ömrü ise yaklaşık 3 saattir (Porro ve ark., 2010). Poli(A)⁻ TERRA'nın önemli bir kısmı kromatin ile ilişkili bulunur, bu durum TERRA fonksiyonu için büyük öneme sahiptir. Poliadenillenmiş TERRA ise çoğunlukla nükleoplazmada bulunur (Porro ve ark., 2010).

Telomerik yapı ve kompozisyon, hücre döngüsü boyunca, yani replikasyon mekanizmasının ilerlemesini, telomerazın erişimini ve yayılmasını sağlamak için modüle edilir. Eş zamanlı olarak TERRA'nın hücresel seviyeleri de hücre döngüsü düzenlemesine tabi tutulur. Senkronize insan HeLa hücrelerinde farklı TERRA alt türlerinin bolluğunun RT-qPCR analizi, en yüksek TERRA seviyelerinin erken G1'de ölçüldüğünü, geç G1 ve S fazlarında kademeli olarak azaldığını ve en düşük seviyelere geç S/G2'de ulaştığını gösterdi. Hücreler G2 ve mitoz yoluyla G1'e ilerledikçe TERRA seviyeleri giderek artar (Porro ve ark., 2010). Telomeraz, geç S-fazında kromozom uçlarını uzatır; bu dönemde TERRA seviyeleri en düşük seviyelere ulaşır (Porro ve ark., 2010; Tomlinson ve ark., 2006). In vitro deneyler, TERRA'nın telomeraz aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (Redon ve ark., 2010; Redon ve ark., 2013).

2.4.2. TERRA'nın Telomer Regülasyonundaki Rolü

Telomerik tekrarlar içeren ve heterojen uzunluklardaki TERRA transkriptlerinin, çeşitli kromozomların subtelomerik bölgelerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu keşiften bu yana, TERRA transkriptlerinin, telomerleri uzatan enzim olan telomerazın düzenlenmesinde, telomerlerde heterokromatin oluşumunda ve genom ile telomer stabilizasyonunun korunmasında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Kısa telomerlerde TERRA R-loop'ları, hücre döngüsü kontrolünden bağımsız olarak birikir. TERRA'lar uzun telomerlerde, ribonükleaz H2'nin (RNase H2) telomer proteini Rif2 aracılığıyla toplanırken, kısa telomerlere alınmayarak RNase H2 aracılığıyla TERRA R-loop bozunmasından sorumludur. Burada önemli bir geri bildirim mekanizması ortaya çıkar; uzun telomerlerde telomerik proteinler tarafından RNase H2'nin

görevlendirilmesi, TERRA R-loop birikimini baskımlarken, telomerler kısalduğunda RNase H2 azalır. Kritik olarak, kısa telomerlerde artan TERRA seviyeleri, telomerleri uzatabilen ve maya hücrelerinde yaşlanmayı geciktirebilen homoloji odaklı onarımı teşvik edebilir (Roake ve Artandi, 2017).

TERRA'lar, bağlanma bölgelerinin yakınındaki genlerin transkripsiyonunu da düzenlemektedir. Bu durum, TERRA'nın diğer düzenleyici uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) gibi bir transkripsiyonel düzenleyici olarak davrandığını göstermektedir. Ayrıca, kromatin modifikasyonu ve transkripsiyon dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde yer alan 134 yeni TERRA protein ortağı keşfedilmiştir. TERRA'lar, ATP ilişkili helikaz (ATRX) ve anti-sense oligonükleotid (ASO) ile bağlanma bölgeleri oluşturabilmektedir. ATRX'in nakavtı sonucunda yakınındaki genler yukarı düzenlenirken (upregüle), ASO aracılı TERRA nakavtı sonucunda yakınındaki genler aşağı düzenlenir (down-regüle). Bu, iki faktörün paylaşılan hedeflerin transkripsiyonunu modüle etmek için ters yönde çalıştığını gösterir (Chu ve ark., 2011).

Telomerlerde, TERRA hibridizasyonunun azalması DNA hasarında ve kromozomal füzyonlarda artışa yol açmaktadır. Elde edilen veriler, TERRA'nın hem telomerlerin koruyucu düzenleyicisi hem de genom çapında bir transkripsiyon düzenleyicisi olarak davrandığını göstermektedir. Telomerlere R-döngüleri şeklinde bağlanan hTERRA, telomer uzunluğu için bir sensör sağlar ve kritik derecede kısa telomerlerde telomer uzamasına yol açan olayları tetikler. Genomun başka yerlerinde ise TERRA, kromatini bağlar ve muhtemelen protein kofaktörlerinin yardımıyla hedef genlerin ekspresyonunu düzenler. Böyle tekrarlayan bir transkriptin bu işlevleri mekanik olarak nasıl yerine getirdiği henüz keşfedilmemiştir (Roake ve Artandi, 2017).

2.4.3.TERRA R-Loop'larının Düzenlenmesi ve Etkisi

R-loop'lar, bir RNA ipliğinin çift sarmallı DNA'nın içine girip bir DNA: RNA hibridi oluşturduğu ve bir DNA ipliğinin yerinden ayrıldığı üçlü iplikli yapılardır. Bu yapılar, 100 baz çifti (bp) ile 2 kilobaz (kb) arasında değişen uzunluklarda olabilir (García-Muse & Aguilera, 2019). Genom boyunca tespit edilen R-loop'lar, genellikle yeni oluşan RNA ile şablon DNA ipliği arasındaki uyum nedeniyle transkripsiyon sırasında meydana gelir (Crossley ve ark., 2019; Lafuente-Barquero ve ark., 2020; Reaban ve ark., 1994; Yu ve ark., 2003).

R-loop'lar, çeşitli süreçlerde önemli araçlar olarak gösterilmiştir (Aguilera & García-Muse, 2012). Örneğin, immüoglobulin (Ig) sınıf geçiş rekombinasyonunda, bakteriyel CRISPR-Cas9 DNA endonükleazının diziye özgü hedeflenmesinde veya mitokondriyal DNA replikasyonunun başlatılmasında rol oynarlar (Chylinski ve ark., 2012; Jinek ve ark., 2012 Jinek). Ayrıca, genom genelinde oluşan R-loop'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Bu, R-loop'ların biriktiği promotörlere transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını teşvik ederek veya promotörleri transkripsiyon faktörlerinden "maskeleyerek" transkripsiyonel aktivasyon veya baskılamada yer alabilir ya da RNA Polimeraz tarafından transkripsiyonel sonlandırmasını destekleyebilir (García-Muse ve Aguilera, 2019).

Öte yandan, R-loop'lar, uzayan transkripsiyon makinesine bir engel oluşturabilir ve DNA replikasyonuna zarar verebilir, potansiyel olarak DNA hasarının ve transkripsiyonla ilişkili rekombinasyon biçiminde genom kararsızlığının birikmesine neden olabilir (Domínguez-Sánchez ve ark., 2011; Huertas ve Aguilera, 2003; Wellinger ve ark., 2006). R-loop'lar, replikasyon çatalını doğrudan yavaşlatabilir veya engelleyebilir ve bu da çatalın durmasına ve çökmesine yol açabilir. Ayrıca, R-loop birikiminin yol açtığı kromatin değişiklikleri de DNA replikasyonu için bir engel oluşturabilir ve genom kararsızlığına katkıda bulunabilir (Brickner ve ark., 2022; García-Pichardo ve ark., 2017).

Özellikle, TERRA'nın telomer bakımındaki rolüyle ilişkili çeşitli işlevlerin R looplarına bağlı olduğu gösterilmiştir. Telomeraz-negatif tomurcuklanan mayalarda, telomerlerin kısalması sonucunda, TERRA moleküllerinin ekspresyonu ve birikimi artar. Bu artış, homolog rekombinasyon (HDR) adı verilen bir onarım mekanizmasının devreye girmesine neden olur. HDR'nin bu süreçteki rolü, R loopları içerir; yani, RNA'nın DNA'ya hibrit olarak bağlandığı yapıları oluşturur. Bu R looplarının düzenlenmesi RNaseH1 ve RNaseH2 adlı enzimler tarafından sağlanır (Graf ve ark., 2017). RNaseH1, R döngülerindeki RNA'yı hidrolize ederken, RNaseH2, özellikle uzun telomerlerde geç S fazında bu döngüleri bozarak işlev görür (Cerritelli ve Crouch, 2009). Kısa telomerlerde ise R loopları, rekombinasyon aracılı telomer yeniden uzamasını destekler ve böylece replikatif yaşlanmayı önler (Graf ve ark., 2017; Misino ve ark., 2022).

In vivo ve in vitro deneyler, Fanconi anemisi ile ilişkilendirilen ATPaz/translokaz (Fanconi-anemia-associated branchpoint translocase (FANCM))'nin, ALT hücrelerindeki telomerlerde TERRA seviyelerini ve R-loop'ları sınırladığını göstermiştir (Hodson ve ark., 2022; Silva ve ark., 2019). FANCM'nin azalması, R-loop'ların birikmesine, artan DNA hasarı sinyalleşmesine ve yüksek ALT aktivitesi nedeniyle telomerlerde replikasyon hatalarının artmasına yol açar. Özellikle, FANCM eksikliği, ALT hücrelerinin hayatta kalma yeteneğini seçici olarak azaltır (Silva ve ark., 2019).

Toplamda, TERRA R-looplarının bolluğunu düzenleyen faktörlerin düzensizliği ve ayrıca TERRA transkripsiyonel seviyelerinin doğrudan modülasyonu veya ALT hücrelerinde TERRA stabilitesi, telomer regülasyonu için ALT yolağına başvuran hücrelerde TERRA ve TERRA R-looplarının önemi hakkında kümülatif kanıtlar sağlamıştır (Chen ve ark., 2022).

Sonuç olarak telomer uzunluğu, onun düzenleyici faktörleri olarak TERRA'nın fonksiyonu ve DNA:RNA hibrit sistemi hücre yaşam döngüsü ve hücre ölüm zamanını belirlemede kilit öneme sahiptir. Bu parametreler genom stabilitesi, hücre yaşlanması veya kanser gibi aşırı aktivasyonu sırasında ölçülebilirse hem hastalık fizyopatolojisi hem de tedavi seçenekleri bulunması konusunda yol gösterici olabilirler.

2.5. Çocuklarda Telomer Uzunluğunu Etkileyen Durumlar

Çocukluk çağı klinik bozuklukları, artmış oksidatif stres ve kronik inflamasyona yol açarak telomer kısalmasına neden olabilir. Kronik inflamasyon, hücre çoğalmasını artırarak telomer erozyonunu kolaylaştırır. Oksidatif stres ise telomer DNA'sının çift iplik kırılmasına ve telomer kısalmasına neden olabilir (Granot ve ark., 2004; Tyrka ve ark., 2010). Uzun süreli çocukluk hastalıkları, hızlandırılmış hücresel yaşlanmaya ve yetişkinlikte sık görülen yaşa bağlı patolojilere yol açabilir (Gorenjak ve ark., 2020; Picarelli ve ark., 2017).

Yapılan çalışmalarda, çocuklarda stress durumu, çocuk istismarı, fiziksel ve sözel şiddetten de kaynaklanan durumlarda telomer kısalmasının olduğu gösterilmiştir (Moffitt ve ark., 2013). Annenin gebelikte maruz kaldığı şiddet de yenidoğan bebeğin telomer uzunluğu üzerinde rol oynamaktadır Gorenjak ve ark., 2020; Picarelli ve ark., 2017).

Fetal hematopoez ve telomer yıpranmasını anlamak için preterm ve tam süreli yenidoğanlarda çalışmalar yapılmıştır. Gebeliğin 27 ila 32. haftaları arasında telomerlerde hızlı ve anlamlı bir düşüş saptanmış, bu da bu dönemde artan hücre çoğalmasına bağlanmıştır. Otuz ikinci gebelik haftasından sonra, telomer uzunluğunda, bireyler arası yüksek bir değişkenlik görülmüş, bu da büyük olasılıkla genetik faktörlerin etkisine bağlanmıştır (Friedrich ve ark., 2001). Bazı çalışmalarda preterm ve term yenidoğanlar arasında telomer uzunluğunda önemli farklılıklar bulunmuştur. Vasu ve arkadaşları, preterm bebeklerin term yenidoğanlara göre daha uzun telomere sahip olduğunu ve yenidoğanlar arasında telomer uzunluklarının oldukça değişken olduğunu doğrulamışlardır (Vasu ve ark., 2017). Gestasyon haftasına göre küçük doğan SGA bebeklerde telomer uzunluğu kontroller ile karşılaştırıldığında fark gözlenmemiştir (Akkad ve ark., 2006).

2.5.1. Telomer Uzunluğu ve Endokrin Sorunlar Arasındaki İlişki

Çocuklardaki endokrinolojik problemlerde telomer uzunluğu en çok obezite ve ilişkili olduğu metabolik durumlarda değerlendirilmiştir. Çocukluk dönemi obezitesi ve telomer uzunluğu ilişkisinin derlendiği bir çalışmada; obez veya aşırı kilolu çocukların, normal kilolu çocuklara göre daha kısa telomerlere sahip olduğu, bu olumsuz ilişkinin yalnızca erkek çocuklarda anlamlı iken kız çocuklarında anlamlı olmadığı bulunmuştur (Lin ve ark., 2021).

Obez çocuklarda bir yıllık sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite ile müdahale yapılan bir çalışmada, bir yıllık yaşam tarzı müdahalesinin telomer uzunluğunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgulara metabolik iyileşmenin de eşlik etmesi artmış telomer uzunluğunun daha olumlu bir metabolik profil ve yaşamın, ilerleyen dönemlerinde azalmış morbidite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. (Paltoglou ve ark., 2021).

Obezite, telomer uzunluğu ve kilo müdahalelerinin bu durumu nasıl etkilediğinin değerlendirildiği bir meta analizde; obezitenin artmış yağ dokusu, kronik düşük dereceli iltihaplanma ve artmış oksidatif stres ile ilişkilendirilmesi, çocukluk çağındaki telomer aşınmasının etkisini ve sonraki yaşamda sağlık üzerindeki potansiyel etkileri incelenmiş

ve yaşam tarzı müdahalelerinin artmış telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Raftopoulou ve ark., 2022).

Polikistik over sendromunda (PCOS) telomer uzunluğu birkaç çalışmada değerlendirilmiş ve kontrol karşılaştırmalı bu çalışmalarda birbirlerinden farklı sonuçlar bulunmuştur (Unlu ve ark., 2023; Pölönen ve ark., 2022; Yu ve ark., 2023).

Endokrinolojik sorun olarak sadece bir çalışmada konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olan çocuklarda telomer uzunluğu değerlendirilmiştir. Çalışmada amaç kronik stres ve hiperkortizolizme maruz kalmamanın, yaşlanma ve kardiyovasküler hastalık için bir belirteç olan azalmış lökosit telomer uzunluğu ile ilişkilidir incelenmiştir. Toplam 76 çocuğun değerlendirildiği bu çalışmada klasik KAH'lı hastalarda klasik olmayan KAH'lı hastalara göre, aşırı tedavi gören hastalarda optimal tedavi gören hastalara göre ve prednizolon kullanan hastalarda hidrokortizon kullanan hastalara göre telomerlerin daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm bu bulgularla, KAH'lı çocuklarda telomer uzunluğuna suprafizyolojik glukokortikoid konsantrasyonlarına kronik maruziyetin etki ettiği ileri sürülmüştür (Raftopoulou ve ark., 2023).

2.5.2. TERRA ve Endokrinolojik Sorunlar

Telomer düzenlenmesinin ana komponentlerinden olan TERRA düzeyleri, daha önce otizm, polikistik böbrek hastalığı, psöriasis ve kanser gibi birkaç klinik durumda çalışılmıştır (Azzalin ve ark., 2024; Kocyigit ve ark., 2022; Mehmetbeyoglu ve ark., 2022). Bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar gözlenmiştir. Özellikle kanser de TERRA düzeyini inceleyen çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. TERRA seviyeleri çeşitli kanserlerde yükselmiş ancak ileri evrelerinde azalmıştır (Deng ve ark., 2012; Ng ve ark., 2009). Yine, TERRA ve hücresel yaşlanma arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar TERRA'nın aşırı ekspresyonunun kendi birikimi ve kusurlu telomerik rekombinasyon yoluyla erken yaşlanmayı tetiklediğini ortaya koymuştur (Maicher ve ark., 2012; Sinha ve ark., 2015). Öte yandan, telomeraz-negatif hücrelerde TERRA ekspresyonunun artmasının yaşlanmanın başlamasını geciktirdiği bildirilmiştir (Balk ve ark., 2013; Cusanelli ve ark., 2013). Hatta bir başka çalışmada, yaşlanma sırasında telomerik bakımın baskılandığı durumda bile, erken ve geç dönem insan primer fibroblastları arasında TERRA ifadesinde bir fark bulunmamıştır. (Thijssen ve ark., 2013).

Endokrinolojik olarak ise sadece PCOS olan kadınlarda telomer düzeylerinin yanısıra TERRA düzeyleri incelenmiş ve PCOS patofizyolojisindeki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada, TERRA'nın insan periferik kan lökositlerinde eksprese edildiğini, telomer uzunluğunun PCOS'lu kadınlarda daha uzun olduğunu ve TERRA'nın testosteron ile negatif, telomer uzunluğunun ise testosteron ile pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuçlar TERRA ve testosteronun PCOS'li kadınlarda telomer boyunun düzenlenmesinde önemli rolleri olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Wang ve ark., 2017).

2.6. Büyüme Hormonu, Yaşlanma ve Telomer İlişkisi

Hipofiz yetmezliği bulunan hastalarda yaşam kalitesinde azalma ve kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı ölüm oranlarında artış iyi bilinmektedir. Aslında ciddi IGF-1 yetersizliğinin olan Laron sendromunda da benzer durum söz konusudur. Literatürde BH eksikliği ve telomer arasındaki ilişkiyi direkt olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak arter yaşlanması, arter sertliği, intima-media kalınlığı ve aterosklerotik plaklar ile BH, IGF-1, insulin direnci ve telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada nispeten daha genç yetişkinlerde BH, IGF-1 ve telomer uzunluğunun yaşlanmaya bağlı damar duvarı değişim parametreleri arasında negatif yönde bir ilişkili olduğu bulunmuştur (Strazhesko ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına alınan çocuk hastalar Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastanesine başvuran hastalar arasından seçilmiş ve Erciyes Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Kurulundan çalışmanın yapılabilmesi için Etik kurul onayı alınmıştır (Karar No: 20.19/639).

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Sarf Malzemeleri ve Demirbaş Malzemler

Atropometrik ölçüm için kullanılan demirbaş malzemeler;

Boy ve kilo ölçümü için G-TECH marka (DENSİ marka, Model GL-150, imal kodu 180713, Türkiye) 0,1 kg ve 0,1 cm hassasiyette olan otomatik ölçüm cihazı kullanılmıştır.

Biyokimyasal ölçüm için kullanılan malzemeler;

Çalışmaya alınma anında kan şekeri, IGF-1, IGFBP 3 için kan örnekleri alınıp santrifuj edilerek çalışma gününe kadar -20 derecede saklanmıştır. Telomer, fTERRA ve hibrit-TERRA düzeyleri için alınan kan örnekleri en geç 2 saat içinde “Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi Genom birimine teslim edilmiştir.

Açlık kan şekeri, ön hipofiz hormonları (BH, FSH, LH, PRL, TSH, ACTH), serbest T4, IGF-1, IGBBP3 elektro-kemilüminesens immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür (Roche/Hitachi, COBAS 8000, E 801, Japonya). Kan şekeri ölçümü için spektrofotometrik enzimatik yöntem kullanılmıştır (Roche/Hitachi, COBAS 8000 C 702, Japonya). IGF-1 ve IGFBP3 değerleri yaş, cinsiyet ve pubertal evreye göre olan normal değerler ile karşılaştırılarak SS değerleri hesaplanmıştır.

Moleküler çalışmalar için kullanılan demirbaş malzemeler;

Gilson Mikropipet, Sigma Santrifüj cihazı, Scilogex Doku parçalayıcı, Sensquest Labcycler PCR cihazı, Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazı, Heidolph Vortex cihazı, Pequlab Perfect Spin, Gilson GmcLab Spin, Shimadzu- Biotech BioSpec Nano Spectrophotometer, Grainer Ependorf tüp, – 20 °C Blok, + 4 °C Blok, Siemens Buzdolabı, Siemens -80°C dolap, Ependorf marka thermoblock.

Moleküler çalışmalar için kullanılan sarf malzemeler;

QIAzol Lysis Reagent Isolation Reagent 200 ml (Kat. No: 79306, Qiagen, , Almanya), Amonyum Asetat 500g (Sigma marka, A1542-500G, Almanya) Tris 1kg (Sigma,1503, Almanya), EDTA 500 g (Sigma, E5134, Almanya), SDS 1 kg (Sigma, L3771, Almanya), DNaz 150 reaksiyon (Zymo, E1010, ABD), EvoScript Universal cDNA Master 150 reaksiyon (Roche Marka, 7912374001, Almanya), LightCycler 480 Syber Green II Master 1000 reaksiyon (Roche Marka, 4707516001, Almanya), telomer primer F 500 reaksiyon (IDT marka, ABD), telomer primer R(IDT marka, ABD), 36B4 primer R 500 reaksiyon (IDT marka, ABD) 36B4 primer R(IDT marka, ABD), telomer standart 500 reaksiyon (IDT marka, ABD), 36B4 standart (IDT marka, ABD), B-Actin Primer (IDT marka, ABD), PGL3 Basic Vektör (Promega marka, E1751, ABD), LightCycler 480 96-multiwell plate.

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya alınma kriterleri;

Çocuk Endokrinoloji Kliniğine boy kısalığı şikâyeti ile getirilen çocuklardan “patolojik boy kısalığı olan” grup oluşturulmuştur. Kontrol grubuna alınan çocuklar aynı hastanenin Çocuk Acil Polikliniği ve Genel Çocuk Polikliniğine başvuran kronik bir hastalığı olmayan çocuklardan oluşturulmuştur. Çalışma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden “Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu” alınmıştır.

Aşağıda listelenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre hastalar seçilerek çalışmaya alınmıştır.

- Boy ölçümünün yaş ve cinsiyet için toplum standartlarına göre belirlenmiş değerlerden 3 persentili (-2 SS) değerinin altında olması.
- Boy kısalığına neden olabilecek kronik hastalıklar, metabolik ve nutrisyonel nedenlerin ekarte edilmiş olması.
- En az altı aylık uzama takibinin yapılmış olması ve ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı ve pubertal gelişme dururumu gibi normalin varyantı boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilmiş olması.
- Tüm hastaların ötiroidik durumda olması.
- İlk başvuru kayıtlarından çalışmada kullanılacak boy, kilo, vucüt kitle indeksi gibi antropometrik değerlendirmelerinin tam olması. Pubertal değerlendirmenin yapılmış olması. Taniya götürecek tüm laboratuvar değerlendirmelerinin eksiksiz olması ve uzama takibi açısından takip kayıtlarının eksiksiz olması.
- Dosya kayıtlarında doğum haftası, doğum boyu ve/veya doğum ağırlığı bilgisinin kayıtlı olması.
- Anne ve babanın boy ölçümlerinin kayıtlı olması.

Dışlama kriterleri;

- Beş yaş altında olanlar.
- Boy kısalığına neden olabilecek böbrek hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik hastalığı olanlar.
- Beslenme problemi olanlar.
- En az altı aylık uzama takibi olmayanlar.
- Takipler sırasında ailesel boy kısalığı veya yapısal büyüme geriliği ve puberte gecikmesi olanlar.
- Dosya kayıt sisteminde analizlede kullanılan antropometrik parametre ve laboratuvar değerlendirmeleri eksik olanlar.
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.
-

3.2.2. Antropometrik ölçümler

Ölçümler Endokrin Polikliniğinde rutin kontrol öncesi deneyimli hemşireler tarafından yapılmıştır. Boy ölçümü sırtta duvara dönük şekilde, bacaklar bitişik, baş dik

pozisyonunda, gözler tam karşıya bacak şekilde dururken ölçülmüştür. Kiloyu değerlendirirken üzerinde en az miktarda kıyafet olmasına özen gösterilmiştir.

Çocukların takvim yaşları gün, ay ve yıl olarak kayıtlı tam doğum tarihlerinden muayene edildikleri tarihe göre ondalık sayı cinsinden yaş hesaplanmıştır. Boy ve kilo standart sapmasının hesaplanması için Türk çocukları için belirlenmiş standartlar kullanılmıştır (Neyzi, 2006). Vucut kitle indeksi (VKI) kilogram cinsinden ağırlık değerinin metrakare cinsinden boy değerine bölünmesiyle hesaplanmıştır. VKI için de standart sapma değeri yine Türk çocukları için belirlenmiş normal değerlere göre hesaplanmıştır (Neyzi, 2006).

Antropometrik ölçümlerin SS değerleri hesaplamaları için Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin önerdiği <https://www.childmetrics.org/> sitesinden “CHILDMETRICS” programı kullanılmıştır. Bu otomatik programda kullanılan SS formülü: çocuğun kilo, boyu ve VKİ’den toplumda yaş ve cinsiyet için ortalama değerinin çıkarılıp yine o toplum için belirlenmiş SS değerlerine bölünmesi ile hesaplanır. SS değerinin -2 ’nin altında olması o toplum için alt sınırın altında olmasını $+2$ SS değerinin üzerinde olması ise üst sapma değerini gösterir. Bu ikisi arasında kalan değerler topluma göre normal olarak belirlenmiş aralıkta olarak kabul edilir.

3.2.3.Rutin tetkikler

Her çocuğun ilk başvuruda tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer fonksiyonları, böbrek fonksiyonları, kan elektrolitleri, tam idrar analizi ve tiroid fonksiyonları hastanemi merkez biyokimya laboratuvarında kullanılan rutin yöntemlerle ile ölçülmüşve sonrasında kayıtlı dosya bilgilerinden değerlendirilmiştir.

Hastaların ilk başvuru anı ve kontrollerdeki hormona değerlendirmesi de yine aynı hastanedeki biyokimya laboratuvarı tarafından yapılmış analizlerden alınmıştır.

Kemik yaşı çekilen sol el bilek radgrafisinden Greulich-Pyle kemik yaşı atlası ile değerlendirilmiştir.

3.2.4.Dinamik testler

Boy kısalığı olup takiplerde uzamayan çocukların hepsine BH salınımını değerlendirmek için dinamik testler olarak “klonidin testi” ve “L-dopa” testi yapılmıştır.

Test bazalinde ön hipofiz fonksiyonlarını değerlendirmek için FSH, LH, TSH, ACTH, PRL düzeyleri için kan alındı. Adrenal aks ve tiroid aksını tam değerlendirmek için kortizol ve serbest T4 değerlerine de bakılmıştır.

Adrenal yetmezlikten şüphe duyulan olgulara “düşük doz ACTH” uyarı testi yapılarak yetmezlik durumu değerlendirilmiştir.

Puberte gecikmesi olan olgularda hipogonadizmi değerlendirmek için “GnRH” uyarı testi yapılmış ve sonuca göre hipogonadotropik hipogonadizm durumunun olup-olmadığı değerlendirilmiştir.

3.2.5. Görüntüleme yöntemleri

Her hastanın kemik yaşı değerlendirmesi ilk başvuru ve yıllık takiplerde sol el bilek grafisinin çekilmesiyle elde edilen filmlerin Greulich -Pyle kemik atlasından karşılaştırılmasıyla yapılmıştır.

Hipofizer hormon salınım yetersizliği olan tüm olgularda hipofiz bezinin manyetik görüntülemesi yapılmış ve radyoloji tarafından yapılan değerlendirme hasta dosyasına kayıt edilmiştir.

3.2.6. Kontrol Grubu ve Patolojik Boy Kısaldığı Gruplarının Belirlenmesi

-Kontrol Grubu:

Kontrol grubu, çalışma grubuyla yaş ve cinsiyet eşleşecek şekilde Çocuk Acil Servisi ve Çocuk Polikliniğine üst veya alt solunum bulgusu, karın ağrısı şikayetleri gibi bulgularla getirilen, kronik hastalığı bulunmayan, hormonal sistemi etkileyecek bir hastalığı bulunmayan veya ilaç kullanmayan çocuklardan seçilmiştir

Kontrol grubu çocukların boy, kilo ölçüleri standart yöntemlerle ölçülerek Türk çocukları için beklenen normal değerler ile karşılaştırıp SS değerleri hesaplandı. VKI değerleri uygun yöntemle hesaplanıp toplum için olması gereken normal değerlere göre SS değerleri hesaplanmıştır.

Başvuru şikayetini değerlendirmek için kan örneği alınırken ek olarak alınan kan örnekleri sanrifüj edilerek çalışma gününe kadar -20 C de saklandı. Telomer düzeyi, fTERRA ve hTERRA ölçümleri için kan örnekleri alıp uygun şartlarda GENKÖK’de gerçekleştirilmiştir.

Kontrol grubu çocuklarda X-ray maruziyeti olduğu için etik sorun nedeniyle kemik yaşı değerlendirmemiştir.

- **Patolojik Boy Kısaldığı Grubu:**

Bu gruptaki çocuklar boy SS değeri -2SS'nin altında olduğu için Endokrin kliniğinde boy kısaldığı tanısı ile takibe alınıp tanısı kesinleşmiş çocuklardan seçilmiştir.

Doğum ağırlığı ve/veya doğum boyu gestasyonel haftasında göre "childmetrics" programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ailesel hedef boyları, kemik yaşları ve uzama takiplerine göre değerlendirilip ailesel veya yapısal boy kısaldığı düşünülenler dışlanmıştır.

En az 6 aylık uzama takibinde yetersizlik olan çocuklara büyüme hormonu uyarı testi yapılmıştır. İki BH uyarı testine pik yanıtı yetersiz olanlar "Büyüme Hormon Eksikliği (BHE)" doğrulanmış olan çocuklar olup bu gruptakiler "BHE (+)" olarak adlandırılmıştır.

BHE (+) olan çocuklar da iki alt gruba ayrılmıştır;

- 1- Sadece büyüme hormon eksikliği tespit edilenler "İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İBHE)" grubu olarak isimlendirilmiştir.
- 2- Bazal ölçüm ve dinamik hormon değerlendirme testlerinden BHE dışında başka bir veya birkaç ön hipofiz hormonu eksik olan çocuklar ise "Multiple Hipofizer Hormon Eksikliği (MHHE)" olarak adlandırılmıştır.

BH uyarı testine yeterli yanıt verenler ve/veya doğum ağırlığı, fenotipik özellikleri, kemik yaşları ve bazal hormonal değerlendirmeye göre BHE olmayan çocuklar "BHE (-)" olarak adlandırılmıştır. Bu gruba dahil olan çocuklar da üç ana tanı altında gruplandırılmıştır. Buna göre;

1. Boy kısaldığı olan, ailesel hedef boyu normal olan, altta yatan boy kısaldığına neden olabilecek hastalık, metabolik bozukluk veya nutrisyonel problemi olmayan, kemik yaşı geriliği bulunmayan, uzama hızı yetersiz olduğu için yapılan BH uyarı testinden en az birine normal yanıt veren olgular "idiopatik boy kısaldığı (İBK)" grubuna dahil edilmiştir.

2. Fenotik özelliklerine göre Turner ve Noonan sendromu düşünülen ve karyotip analizi ve genetik test ile tanısı doğrulanan hastalar “Turner-Noonan Sendromu” grubuna dahil edilmiştir.
3. Doğum ağırlığı ve/veya doğum boyu gestasyonel haftasında göre 3 persentil (-2SS) altında olan, büyümeyi yakalayamadığı için boy SS değeri de -2 SS altında olanlar, ailesel hedef boya göre -1 SS daha kısa olup altı aylık uzama takibinde yeterli uzama gösteremeyenler gebelik yaşına göre küçük yani “SGA grubuna” dahil edilmiştir.

Büyüme hormonu tedavisi: tedavi planlanan ancak henüz başlanmamış olan olgulardan kan örneği alındığında “büyüme hormonu 0 yıl” olarak kayıt edilmiştir.

Boy kısalığı için büyüme hormonu tedavisi alan hastalarda telomer, serbest-TERRA ve hTERRA için kan örneği alındığında tedavinin kaçınca yılında olduğna göre (1. yıl, 2.yıl, gibi) kayıt edilmiştir.

3.2.7. Moleküler Genetik Analizler

3.2.7.1.Total RNA İzolasyonu

Hastalardan alınan kanda Trizol yöntemi kullanılarak total RNA izolasyonu gerçekleştirilecektir (Taheri et al. 2022). 500 ul kan ve doku örneği alındıktan hemen sonra, 1.5 ml’lik ependorfa alınarak üzerine 500 µl trizol (Roche, 11667165001) eklenip vortekslenmiştir. 5 dk oda sıcaklığında beklenerek üzerine 200 µl kloroform (Merkc, Cat. No. 1024452500) eklenmiştir. Oda ısısında 5 dk beklendikten sonra 12.000 g’de 20 dk +4°C’de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında RNA’nın bulunduğu aköz faz yeni bir ependorfa alınmıştır. Aköz faz 58 kadar, 1:1 oranında izopropanol (Merkc, Cat. No. 1096342511) eklenmiştir. Ardından 12000 g’de +4°C’de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj sonrası süpernatant dökülüp pellet üzerine 1 ml %75’lik etanol (Merkc marka, Cat. No. 1009832511) eklenerek alt-üst edilip pellet kaldırılmıştır. 7500 g’de +4 °C’de 5 dakika santrifüj yapılmıştır. Bu işlem 2 kez tekrarlanmıştır. Santrifüjden sonra süpernatant dökülmüştür ve pellet üzerinde kalan alkol 10 µl’lik pipet kullanılarak çekilip kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra 50 µl nükleaz free water (Ambion™, Cat. No. AM9938) eklenerek pellet resüspanse edilmiştir. Elde edilen RNA’lar buz içerisine alınıp +4 oC’de 10-15 dakika bekletilmiştir. Ardından Nano-

Drop cihazında ölçümü yapıp konsantrasyonları belirlenerek çalışma yapılana kadar -80 °C’de saklanmıştır (Taheri ve ark., 2022).

3.2.7.2 Kandan DNA İzolasyonu

RNA izole edildikten sonra kalan kan örneklerinin tamamı 50 ml falkona alınıp kan hacminin üç katı Red Cell Lysis eklenmiştir. İyiçe vortekslendikten sonra +4 °C’de 20 dk bekletilmiştir. Daha sonra 4000 rpm’de 20 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjün ardından süpernatant dökülmüştür. Ardından, ilk kan hacminin 2 katı Red Cell Lysis eklenmiştir. Daha sonra +4°C’de 10 dk bekletilip 4000 rpm’de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra süpernatant dökülüp pellet temizlendikten sonra ilk kan hacmi kadar Cell Lysis buffer ve 80 ul proteinaz K eklenip 37°C’de bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi sabah örnekler alınarak ilk kan hacminin 1/3’ü kadar 10M amonyum asetat eklenip 4000 rpm’de 20 dakika oda ısısında santrifüj işlemi yapılmıştır. Santrifüjden sonra üst faz yeni falkona aktarılmış ve üst faz kadar 1:1 oranında izopropanol eklenip 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra supernatant dökülüp pellet üzerine 1 ml %70’lik etanol eklenip 10-15 sn vortex yapılmış ve ardından 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ardından etanol dökülmüştür ve pellette kalan etanolü uzaklaştırmak için 10 ul’lik pipet kullanılmıştır. Tüp ağzı açık bir şekilde kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra sadece DNA elde edilerek örneklerin tüplerine 200 ul Nükleaz Free Water eklenecektir. +4 °C’de 10 dakika bekletilmiştir. Daha sonra falkonlara 10-15 sn spin yapılmış ardından 1.5 ml’lik ependorflara aktararak nanodrop cihazında konsantrasyonları ölçülmüştür (Bartlett ve ark., 2003).

3.2.7.3. İzole edilen DNA örneklerinden Hibrit RNA Eldesi

Bir önceki basamakta kurutulmaya bırakılıp Nükleaz Free Water eklenmeyen örneklerin her birine 75 ul DNA Digestion Buffer ve 5 ul DNAaz eklenip 10-15 sn vortex yapıp 15 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra 300 ul Trizol ve 180 ul kloroform konularak 10 sn vortex yapıp 12000 g’de +4°C ‘de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra aköz faz alınarak yeni ependorfa aktarılmıştır. Aköz kadar 1:1 oranında izopropanol eklenip 12000 g’de +4°C ‘de 10 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüjden sonra süpernatant dökülerek, 1 ml %75’lik ETOH eklenmiştir.

Ardından, 7500 g'de +4°C'de 5 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüjün ardından alkol dökülüp pellet üzerinde kalan alkolü uzaklaştırmak için 10 ul'lik pipet ile kalan alkol çekilerek ağzı açık şekilde 5 dakika kurumaya bırakılmıştır. Kurutma işleminden sonra 30 ul Nükleaz Free Water eklenerek +4°C 'de 10-15 dakika bekletilmiştir. Ardından NanoDrop cihazında ölçülerek konsantrasyonları belirlenmiştir (Rassoulzadegan ve ark., 2021).

3. 2.7.4. cDNA Eldesi

Elde edilen Total RNA'ların ve TERRA'ların Real-Time PCR ile çalışılabilmesi için cDNA elde edilmesi gerekmektedir. cDNA sentezi için EvoScript cDNA sentez Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak cDNA'lar elde edilmiştir. Reaksiyon mix için gerekli olan malzemeler ve her bir örnek için kullanılacak miktarları aşağıda bulunan tablodaki gibidir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Reaksiyon mix için gerekli malzemeler

	Her bir örnek için
Reaction Buffer(5X)	4 µl
dH ₂ O	10 µl
RNA	5 µl

RNA hariç diğer malzemeler örnek sayısı kadar alınarak karışım oluşturulup çok kısa süre vortekslendikten sonra, kısa süre spin yapılmıştır. Ardından her bir tüpe 14µl mix mikropipet aracılığı ile dağıtılıp ve her bir tüpün üzerine 5'er µl RNA örneği eklenip 5dk buz üzerinde bekletilmiştir. Bu işlemten sonra ürünler üzerine 2 µl Enzim mix (Reverse Transkriptaz) eklenmiştir. Ardından da PCR cihazına konularak aşağıda verilen tabloda verilen koşullarda reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanır (Tablo 3.2). PCR sonunda 20 ul cDNA ürünü elde edilmiştir (Mehmetbeyoglu ve ark., 2022).

Tablo 3.2. PCR Programı

42°C	15 dakika
85°C	5 dakika
65°C	15 dakika
4°C	∞

3.2.7.4. fTERRA ve hTERRA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Real Time PCR yöntemiyle Roche Light Cycler LC480 cihazı kullanılarak dokulardan izole ettiğimiz DNA: RNA hibritlerinde ve total RNA örneklerinde, telomer primerleri kullanılarak (Tablo 3.3) total RNA örneklerinde fTERRA ve DNA'dan izole edilen DNA:RNA hibrit örneklerinde de hTERRA ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Ekspresyon çalışması için Syber Green I Master Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.

Tablo 3.3. Deneyde Kullanılan Primer Sekansları

	Oligomer Adı	Sekans
Standartlar	Telomer Standart	(TTAGGG) ¹⁴
	36B4 Standart	ACTGGTCTAGGACCCGAGAAGACCTCC TTCTCCAGGCTTTGGGCATCACCACGA AAATCTCCAGAGGCACCATGA
PCR Primerleri	Telomer	teloF:CGGTTTGGTTGGGTTTGGGTTT GGGTTTGGGTTTGGGT teloR:GGCTTGCCTTACCCTTACCCTT ACCCTTACCCTTACCCT
	36B4	36B4F: ACTGGTCTAGGACCCGAGAAG 36B4R: TCAATGGTGCCTCTGGAGATT

Aşağıda belirtilen miktarlarda reaksiyon mix hazırlanarak her bir örnek için plate kuyucularına dağıtılmıştır (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. TERRA ekspresyonu için reaksiyon karışımı

Sybr Green Master Mix	10 ul
Telo F	0,5 ul
Telo R	0,5 ul
dH ₂ O	5 ul

Her bir malzeme örnek sayısı kadar alınarak mix oluşturulmuştur. Ardından 16 ul mix kuyucuklara dağıtıldıktan sonra 1:5 oranında sulandırılmış 4 ul cDNA örneği eklenmiştir. Ardından şeffaf kapatıcı ile plate'in üzeri kapatılmıştır. Spin yapılarak kabarcıklar giderilmiş ve ardından Light Cycler LC 480 II Real-Time PCR cihazına (Roche, Almanya) konularak aşağıdaki tablo 3.5'de verilen PCR koşulları altında reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır. House-Keeping gen olarak ise β -Actin kullanılmıştır. PCR sonunda elde edilen cT değerleri $2^{-\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak normalize edilmiştir (Mehmetbeyoglu ve ark., 2022).

Tablo 3.5. Real-Time PCR Programı

95°C	5 dk	40 cycle
94°C	20 sn	
60°C	20 sn	
72°C	45 sn	
95°C	15 sn	Melting Curve
67°C	01 sn	
95°C		
40°C	30 sn	

3.2.7.5. Telomer Uzunluğunun Belirlenmesi

Dokulardan elde edilen DNA'lar kullanılarak telomer uzunluğunun belirlenmesi için tablo 3.6'de verilen telomer standartı ve 36B4 standartı ile telomer ve 36B4 primerleri aracılığıyla Syber Green I Master mix (Roche, Almanya) kiti kullanılarak Real Time PCR yöntemi ile hesaplanmıştır.

Tablo 3.6. Reaksiyon Mix'inin Hazırlanması

Sybr Green Master Mix	10 ul
Primer F	0,5 ul
Primer R	0,5 ul
dH ₂ O	5 ul

Telomer ve 36B4 primerleri için ayrı tüplerde, örnek sayısı ve standartlar kadar yukarıda verilen tabloda verilen kimyasallar kullanılarak iki ayrı mix oluşturulmuştur. Reaksiyon mix hazırladıktan sonra 96 kuyucuklu plate'e her bir örnek için 16 ul dağıtılıp, üzerine 4 ul DNA örneği eklenmiştir. Her bir PCR çalışması yapılırken, stok telomer ve 36B4 standartları sulandırılarak standart serisi oluşturulmuştur (Tablo 3.7). Hazırlanan tüm standartlara 1ul PGL3 Basic Vector (Promega, ABD) plazmiti konulmuştur. Reaksiyon mix kuyucuklara dağıtıldıktan sonra hazırlanan standartlardan sırasıyla 4 ul eklenmiştir. Ardından Roche LightCycler LC480 II (Roche, Almanya) cihazında tablo x'de verilen PCR koşulları altında reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

PCR sonucunda elde edilen telomer standartı ve 36B4 standartı için elde edilen Ct'ler ile standart eğri çizilmiştir. O'Callaghan ve Fenech'in önerdiği metot kullanılarak her bir dokunun cT'leri ile telomer uzunluğu hesaplanmıştır (O'Callaghan ve Fenech, 2011).

Tablo 3.7: Standart Serilerin Oluşturulması

	Stoktan alınacak miktar	Eklenecek H ₂ O
S1	2ul Stok	18 ul
S2	2ul S1	18 ul
S3	2ul S2	18 ul
S4	2ul S3	18 ul
S5	2ul S4	18 ul
S6	2ul S5	18 ul

3.2.8. İstatistiksel Analizler

Çalışmada kullanılacak parametreler IBM- SPSS Statistics 22.0 paket programı kaydedildi ve tüm istatistik analizler bu program kullanılarak yapıldı. Gruplara göre katılımcı sayıları tablolarda "n" olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi yapılarak değerlendirildi. Parametrelerin bir kısmı normal bir kısmı ise anormal dağıldığı için tanımlayıcı veriler ortama değeri $\pm$ standart sapma ($\pm$ SS) ve minimum-maksimum (min-maks) değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve grup karşılaştırmalarında “ki-kare” testi kullanıldı. Korelasyon analizi Spearman testi ile bakıldı. Bağımsız grup değerlerini karşılaştırmak için grup sayısı ve dağılımın normal olup olmasına göre; Independent Samples T Testi, One Way ANOVA ve Paired T Testi ve Mann- Witney U testleri uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerde bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında “Wilcoxon İşaret testi” kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. İki den fazla grup karşılaştırmalarında seçilen post-hoc testine göre belirlenmiş düzeltilmiş p değeri kullanıldı.

Grafik çizimlerinde BMI-SPSS programı ve GraphPad Prism 8.0.1 programları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda patolojik boy kısalığı ile takip edilen ortama yaşı 12.11 ± 2.68 olan (5.11-18.2 yaş) arası 101 tane çocuk ile aynı hastaneye başka nedenlerle başvuran, yaş ortalaması 11.07 ± 3.45 yıl olan (5.1-17.7 yaş arası), 60 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edildi. Patolojik boy kısalığı olanlar büyüme hormonu eksikliği olan (BHE (+)) ve büyüme hormonu eksikliği olmayan (BHE (-)) olarak iki grupta incelendi. Patolojik boy kısalığı olan çocukların 47 tanesini (%46.5), kontrol grubunun da 23 tanesi (%38.3) erkek çocuklardan oluşturmaktaydı. Patolojik boy kısalığı olan çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar yaş ve cinsiyet açısından benzer özellik göstermekteydiler.

İlk aşamada patolojik boy kısalığı olan çocukların verileri birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İkinci olarak BHE (+) ve BHE (-) olanlarda bu patoloji oluşturan nedenlere arasında karşılaştırma yapıldı. Üçüncü olarak BH tedavisinin etkisini değerlendirmek için patolojik boy kısalığı olanlar BH tedavisi alan ve almayan olarak karşılaştırıldı. Son olarak BH tedavi süresinin etkisi değerlendirildi.

4.1. Patolojik Boy Kısalığı Olanlar ile Kontrol Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması

Boy kısalığı olan çocukların 55 tanesi (%34.2) BHE (+), 46 tanesi (%28.6) BHE (-) olarak sınıflandırılmıştır.

BHE (+) olguların 44 (%27.3) tanesini sadece BH eksikliği olan İBHE, 11 (%6.8) tanesini ise BH eksikliği yanında başka hipofiz hormon eksikliği de olan MHHE olguları oluşturmaktaydı.

BHE (-) olanların neden göre dağılımı ise; 22 (%13.7) tanesi idiopatik boy kısalığı (İBK), 12 (%7.5) tanesi Turner (n:10) ve Noonan sendromu (n:2) ve 12 (%7.5) tanesi doğum haftasına göre küçük doğmuş ve boy kısalığı olan SGA grubunda yer aldı.

Kontrol grubunun ve BHE (-) olan çocukların çoğunluğunu kız cinsiyet oluşturmaktaydı. Ancak kontrol, BHE (+) ve BHE (-) olan bu üç ana grup arasında cinsiyet açısından fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında cinsiyet dağılımı.

	Erkek (%)	Kız (%)	n
Kontrol	23 (%38.3)	37 (%61.7)	60
BHE (+)	29 (%52.7)	26 (47.3)	55
BHE (-)	18 (%39.1)	28 (60.9)	46
	70 (43.5)	91 (56.5)	161
Ki-kare değeri: 2.915; p: 0.234			

Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA değerleri üç ana çalışma grubu olan kontrol, BHE (+) ve BHE (-) olanlar arasında cinsiyete göre farklılık göstermedi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Telomer, serbest-TERRA ve hibrit-TERRA düzeylerinin çalışma grupları arasında cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kontrol		BHE (+)		BHE (-)	
	Erkek n:23	Kız n:36	Erkek n:29	Kız n:26	Erkek n:18	Kız n:25
	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.
Telomer	1.47±1.2 3 0.16-4.37	1.87±1.45 0.15-4.95	4.18±1.86 0.75-7.53	3.58±2.00 0.79-6.91	3.72±1.5 1 0.59-6.94	2.77±1.88 0.15-6.25
Serbest-TERRA	1.28±1.1 4 0.11-4.34	2.53±3.79 0.07-16.54	2.38±4.19 0.01-17.14	1.52±1.24 0.12-5.13	1.82±1.8 1 0.02-6.87	1.80±2.00 0.01-7.99
Hibrit-TERRA	2.56±4.8 1 0.05-22.06	3.84±5.56 0.02-22.68	3.82±7.39 0.01-28.41	6.13±10.5 0.12-51.29	5.02±7.8 0.17-28.39	2.56±3.74 0.05-13.53

*: tüm tanı alt gruplarında cinsiyetler arasında fark yok, $p < 0.05$.

Ort: ortalama; SS: standart sapma

Çalışmaya alınan çocukların yaş dağılımı kontrol grubunda 11.1 ± 3.5 , BHE (+) olanlarda 11.8 ± 2.8 ve BHE (-) olanlarda 12.4 ± 2.5 olarak hesaplandı. Üç grupta yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p:0.065$). Gruplar arasında boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark yoktu. Ancak ağırlık-SS, boy-SS ve VKİ-SS değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerleri anlamlı olarak yüksek idi (Tablo 4.3).

Olguların tamamında serum IGF1, IGF1-SS, IGFBP3 ve IGFBP3-SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu fark BHE (-) olan gruptan kaynaklanmak olup bu grupta değerler belirgin olarak daha yüksek idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında antropometrik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

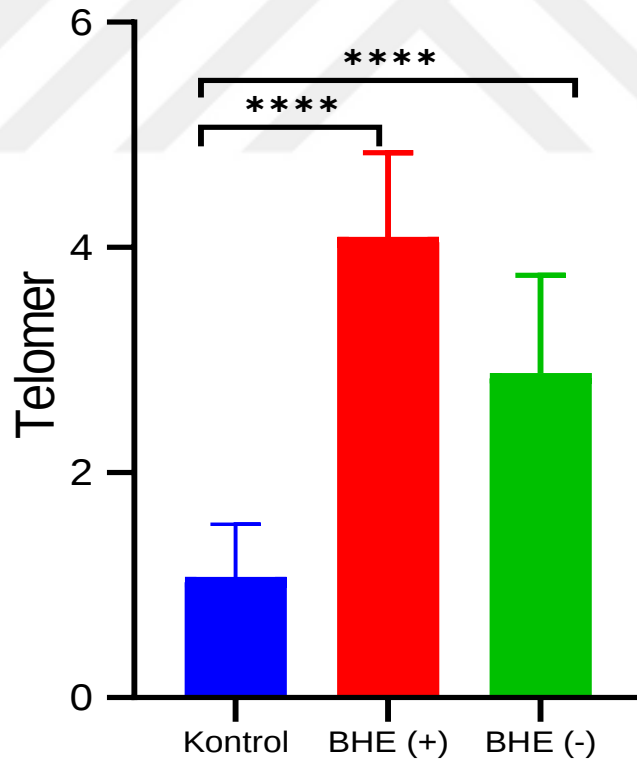
	Kontrol (n=60)	BHE (+) (n=55)	BHE (-) (n=46)	p
	ort±SS	ort±SS	ort±SS	
Yaş (yıl)	11,1±3,5	11,8±2,8	12,4±2,5	0,065
Ağırlık (kg)	41,4±13,9	36,2±13,5	36,6±10,0	0,056
Ağırlık-SS	0,20±1,37 ^a	-1,3±1,2 ^b	-1,4±1,2 ^b	<0,001
Boy (cm)	144,6±17,0	137,5±15,8	138,5±12,8	0,032
Boy-SS	0,14±1,1 ^a	-1,9±1,0 ^b	-2,1±0,9 ^b	<0,001
VKİ (kg/m²)	19,2±3,6	18,5±4,0	18,7±3,1	0,58
VKİ-SS	0,15±1,3 ^a	-0,43±1,2 ^b	-0,22±1,1	0,036
Kemik Yaşı (yıl)	-	10,5±3,2	11,5±2,3	0,11
IGF1 (ng/ml)	226,2±140,6 ^a	296,4±209,1 ^a	438,6±155,7 ^b	<0,001
IGF1-SS	-0,92±0,91 ^a	-0,76±1,4 ^a	0,19±1,3 ^b	<0,001
IGFBP3 (ng/ml)	3987,4±1166,1 ^a	4530,5±1923,6 ^a	5824,3±1215,9 ^b	<0,001
IGFBP3-SS	-0,61±0,83 ^a	-0,65±1,2 ^a	0,08±0,95 ^b	0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi; IGF1: Insulin-like growth factor 1; IGFBP3: Insulin-like growth factor binding protein 3; ort: ortalama; SS: standard sapma

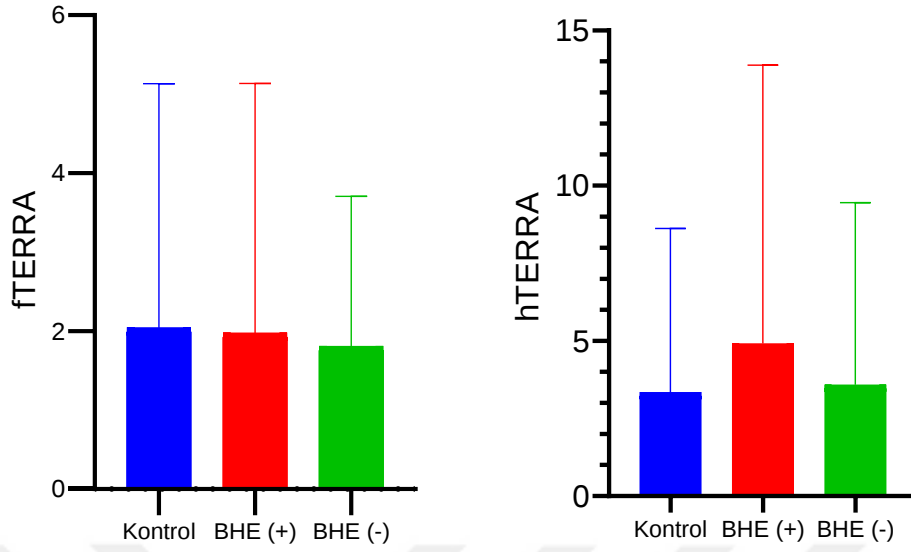
Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) olan üç çalışma grubunda telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA değerleri karşılaştırıldı. Telomer uzunluğu hariç üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Telomer uzunluğu BHE (+) ve BHE (-) olanlarda benzer iken kontrol grubunda bu iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.4, Şekil 4.1-2).

Tablo 4.4. Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) grupları arasında telomer, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=60)	BHE (+) (n=55)	BHE (-) (n=46)	p
	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.	
Telomer	1,71±1,37 ^a 0.15-4.95	3,89±1,93 ^b 0.75-7.53	3,17±1,78 ^b 0.15-6.94	<0,001
fTERRA	2.04±3.09 0.07-16.54	1.97±3.16 0.01-17.14	1.81±1.90 0.01-7.99	0.535
hTERRA	3.34±5.28 0.02-22.68	4.91±8.96 0.01-51.29	3.58±5.87 0.05-28.39	0.961



Şekil 4.1. Kontrol, BHE (+) ve BHE (-) gruplarının telomer uzunluklarının karşılaştırılması. ****p<0.001



Şekil 4.2. Kontrol grubu, BHE (+) ve BHE(-) gruplarının fTERRA ve hTERRA transkript seviyelerinin karşılaştırılması.

Telomer uzunluğunun yaş, antropometrik ölçümler ve büyüme hormonu ile ilişkili laboratuvar parametreleri ile korelasyon analizi yapıldı. Tüm çocuklarda telomer uzunluğu ile vücut ağırlığı SS ve boy SS değerleri arasında negatif yönde (sırasıyla p değerleri 0.016, <0.001), IGFBP3 ve IGFBP3-SS değerleri ile pozitif yönde anlamlı ilişki gösteriyordu (sırasıyla p değerleri 0.001, 0.004). Kontrol ve BHE (-) olanlarda telomer uzunluğu ile hiçbir parametre arasında ilişki yokken, BHE (+) olanlarda IGFBP3 ve IGFBP-SS ile aynı yönde ilişkili idi (sırasıyla p değerleri 0.011, 0.021) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Telomer uzunluğu ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.

Telomer uzunluğu	Tüm Olgular		Kontrol		BHE (+)		BHE (-)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,026	0,749	-0,117	0,378	-0,030	0,825	0,068	0,666
Ağırlık (kg)	-0,119	0,137	-0,218	0,098	0,094	0,493	0,023	0,883
Ağırlık-SS	-0,193	0,016	-0,166	0,209	0,142	0,302	-0,146	0,349
BOY (cm)	-0,112	0,161	-0,128	0,334	0,038	0,780	-0,007	0,964
BOY-SS	-0,302	<0,001	-0,017	0,899	0,070	0,613	-0,160	0,306
VKİ (kg/m ²)	-0,042	0,598	-0,211	0,108	0,145	0,290	-0,005	0,976
VKİ-SS	-0,084	0,298	-0,182	0,168	0,165	0,227	-0,070	0,657
Kemik Yaşı	0,042	0,689	-	-	0,146	0,293	-0,059	0,716
IGF1 (ng/ml)	0,151	0,084	0,193	0,274	0,244	0,073	-0,048	0,760
IGF1-SS	0,150	0,087	0,311	0,074	0,238	0,080	-0,069	0,666
IGFBP3 (ng/ml)	0,286	0,001	0,246	0,162	0,342	0,011	0,159	0,315
IGFBP3-SS	0,249	0,004	0,234	0,182	0,312	0,021	0,136	0,392

VKİ: Vücut kitle indeksi; IGF1: Insulin-like growth factor 1; IGFBP3: Insulin-like growth factor binding protein 3; SS: standard sapma

fTERRA düzeylerinin antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerleri ile korelasyonunda; tüm çocuklarda VKI-SS değeri ile zayıf ve pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü (r : 0.184, p : 0.021). BHE (+) olanlarda hiçbir parametre ile korele değildi. Kontrol grubunda VKI ile pozitif, BHE (-) olanlarda ise yaş, ağırlık, boy ve IGF1 değeri ile negatif yönde anlamlı olarak ilişkili idi (sırasıyla p : 0.012; 0.022; 0.006; 0.004) (Tablo 4.6).

hTERRA düzeylerinin tüm çocuklarda vücut ağırlığı SS, VKI ve VKI SS değerleri arasında zayıf ve pozitif yönde ilişki olduğu görüldü (sırasıyla p değerleri: 0.014, 0.020, 0.036). hTERRA kontrol grubunda IGFBP3 ile pozitif, BHE (-) olanlarda ise kemik yaşı ve IGF1 ile negatif yönde korelasyon göstermekte idi (sırasıyla p değerleri: 0.009; 0.034, 0.033) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. fTERRA düzeyi ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.

fTERRA	Tüm Olgular		Kontrol		BHE (+)		BHE (-)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.079	0.322	0.118	0.375	-0.194	0.155	-0.381	0.012
Ağırlık (kg)	0.022	0.788	0.179	0.176	-0.027	0.843	-0.349	0.022
Ağırlık-SS	0.131	0.103	0.190	0.149	0.167	0.222	-0.054	0.731
BOY (cm)	-0.119	0.139	0.020	0.882	-0.180	0.187	-0.414	0.006
BOY-SS	-0.036	0.658	-0.086	0.517	-0.015	0.916	-0.208	0.182
VKİ (kg/m ²)	0.147	0.065	0.325	0.012	0.105	0.446	-0.185	0.236
VKİ-SS	0.184	0.021	0.236	0.072	0.179	0.191	0.091	0.563
Kemik Yaşı	-0.141	0.175	-	-	-0.127	0.360	-0.155	0.341
IGF1 (ng/ml)	-0.051	0.561	-0.014	0.936	0.153	0.263	-0.426	0.004
IGF1-SS	-0.021	0.812	-0.223	0.204	0.153	0.263	-0.112	0.480
IGFBP3	0.038	0.665	0.195	0.268	0.118	0.393	-0.198	0.209
IGFBP3-SS	0.117	0.183	0.080	0.651	0.211	0.123	0.064	0.687

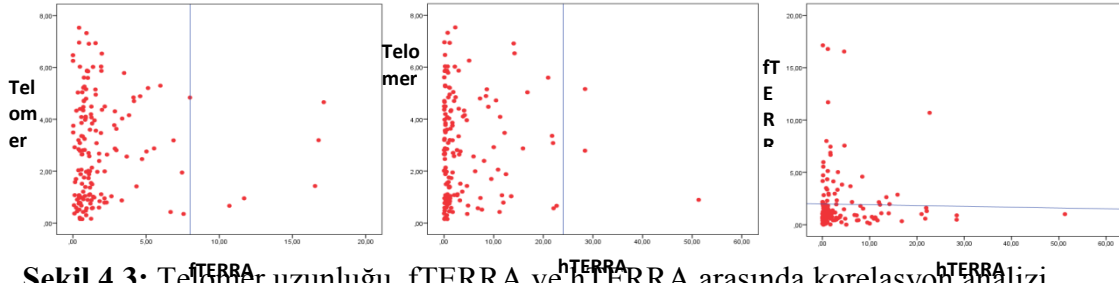
VKİ: Vücut kitle indeksi; IGF1: Insulin-like growth factor 1; IGFBP3: Insulin-like growth factor binding protein 3; SS: standard sapma

Tablo 4.7. hTERRA düzeyi ile antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizi.

hTERRA	Tüm Olgular		Kontrol		BHE (+)		BHE (-)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.046	0.570	-0.151	0.253	0.098	0.478	-0.220	0.157
Ağırlık (kg)	0.087	0.281	-0.003	0.982	0.283	0.036	-0.166	0.289
Ağırlık-SS	0.196	0.014	0.238	0.069	0.349	0.009	0.177	0.257
BOY (cm)	-0.015	0.850	-0.102	0.442	0.167	0.222	-0.224	0.148
BOY-SS	0.043	0.595	0.136	0.303	0.196	0.152	0.006	0.968
VKİ (kg/m ²)	0.185	0.020	0.184	0.164	0.298	0.027	-0.030	0.850
VKİ-SS	0.168	0.036	0.185	0.162	0.265	0.050	0.085	0.590
Kemik Yaşı	-0.084	0.419	-	-	0.018	0.897	-0.335	0.034
IGF1 (ng/ml)	-0.136	0.120	-0.081	0.648	-0.079	0.566	-0.325	0.033
IGF1-SS	-0.039	0.656	0.338	0.050	-0.112	0.416	-0.056	0.724
IGFBP3 (ng/ml)	-0.027	0.763	0.106	0.550	-0.012	0.929	-0.117	0.460
IGFBP3-SS	0.025	0.777	0.444	0.009*	-0.090	0.512	0.100	0.529

VKİ: Vücut kitle indeksi; IGF1: Insulin-like growth factor 1; IGFBP3: Insulin-like growth factor binding protein 3; SS: standard sapma

Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA'nın kendi aralarındaki ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirildi. Birbirleriyle anlamlı bir ilişkilerinin olmadığı görüldü (Şekil 4.3).



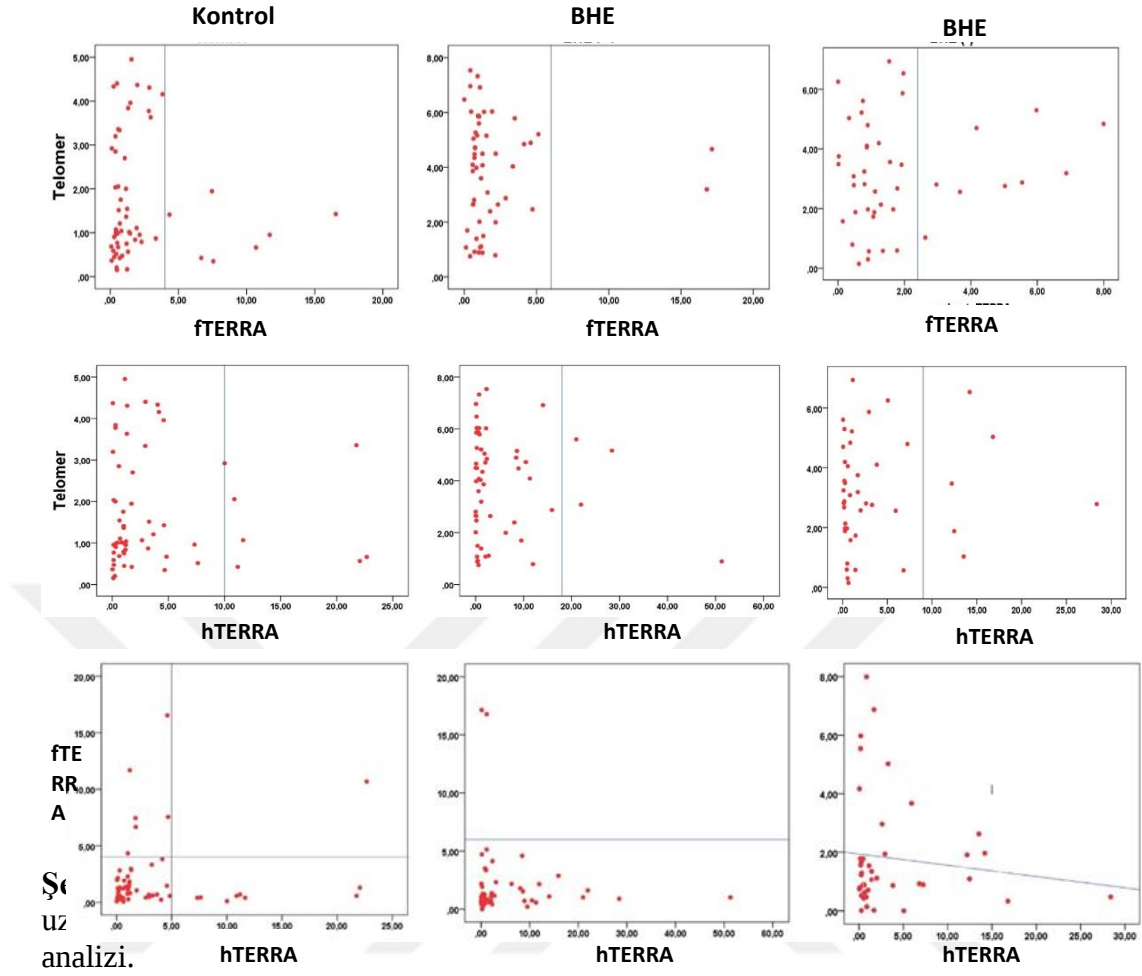
Şekil 4.3: Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA arasında korelasyon analizi.

Telomer, fTERRA ve hTERRA'nın hem tüm çocuklarda hem de tanı alt gruplarında birbirleriyle ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Telomer, fTERRA ve hTERRA arasındaki korelasyon analizi.

Telomer	Tümü		Kontrol		BHE (+)		BHE (-)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
fTERRA	0.001	0.996	-0.069	0.601	0.010	0.994	0.147	0.347
hTERRA	0.017	0.834	-0.023	0.863	-0.126	0.360	0.163	0.297

Telomer uzunluğu ve fTERRA seviyeleri, telomer uzunluğu ve hTERRA seviyeleri, fTERRA ve hTERRA seviyeleri arasındaki ilişkiler üç ana tanı alt grubu için saçılım grafiği ile de değerlendirildi. Gruplar arasında ve parametreler arasında anlamlı ilişki gözlemlenmedi. Ancak yukarıda söz edildiğine benzer şekilde telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA arasında tanı alt gruplarına göre belirli değerler arasında kümelenmeler olduğu tespit edildi (Şekil 4.4).



4.3. Patolojik Boy Kısaldığı Olanlarda Alt Grup Analizleri

İlk olarak BHE (+) olanlar etyolojiye göre izole BH eksikliği olanlar (İBHE) ve multiple hipofizer hormon eksikliği olanlar (MHHE) olarak iki alt gruba ayrıldı. MHHE olanlar İBHE olanların dörtte biri kadardı. Bu iki grubun yaş, antropometrik değerler, kemik yaşları büyüme hormonu ile ilgili parametreleri birbirleriyle benzer durumdaydı. Tek fark IGF-1-SS değerleri arasında olup MHHE olanlarda belirgin olarak daha düşüktü ($-0,54 \pm 1,42$ 'e karşılık $-1,66 \pm 1,16$, $p: 0.026$) (Tablo 4.8). (Tablo 4.9) (Şekil 4.6).

Tablo 4.9. BHE (+) olanlarda nedenlerine göre antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması.

	İBHE, n=44	MHHE, n=11	p
	ort±SS	ort±SS	
Yaş (yıl)	11,67±2,4	12,51±4,17	0,26
Ağırlık (kg)	35,39±12,94	39,65±15,77	0,35
Ağırlık-SS	-1,26±1,12	-1,25±1,68	0,30
Boy (cm)	137,48±14,85	137,64±20,18	0,67
Boy-SS	-1,84±0,92	-2,17±1,12	0,42
VKİ (kg/m²)	18,17±3,92	20,01±4,01	0,16
VKİ-SS	-0,47±1,23	-0,29±0,86	0,46
Kemik yaşı (yıl)	10,55±3,02	10,15±3,98	0,097
IGF1 (ng/ml)	319,36±207,26	204,32±199,47	0,081
IGF1-SS	-0,54±1,42	-1,66±1,16	0,026
IGFBP3 (ng/ml)	4728,16±1813,23	3739,64±2232,65	0,092
IGFBP3-SS	-0,5±1,17	-1,27±1,37	0,072

VKİ: Vücut kitle indeksi ; İBHE: İzole büyüme hormone eksikliği ; IGF1: Insulin-like growth factor 1; IGFBP3: Insulin-like growth factor binding protein 3; ort.: ortalama; SS: standard sapma

BHE (-) grup da kendi içinde etyolojiye göre üç gruba ayrıldığında (İBK, Turner-Noonan Sendromu ve SGA) antropometrik değerler ve laboratuvar parametrelerinin benzer olduğu görüldü. Tek fark IGF-1 düzeyleri arasında saptandı. SGA olan grupta IGF-1 değerleri İBK ve Turner-Noonan sendromu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü (sırasıyla 334.12±154.38 ng/ml ‘a karşılık, 473,13±136,61 ng/ml, 479,93±153,67 ng/ml, p: 0.034) (Tablo 4.10) (Şekil 4.6).

Tablo 4.10. BHE (-) olanlarda nedenlerine göre antropometrik ölçüm ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması.

	İBK, n=20	Turner ve Noonan, n=12	SGA, n=11	p
	ort±SS	ort±SS	ort±SS	
Yaş (yıl)	12,86±1,79	13,43±2,51	10,68±2,92	0,066
Ağırlık (kg)	37,56±9,14	38,26±9,08	33,18±12,1	0,501
Ağırlık-SS	-1,52±1,1	-1,59±0,81	-1,05±1,68	0,907
Boy (cm)	142,41±10,99	139,3±10,19	130,7±15,41	0,102
Boy-SS	-1,86±0,87	-2,55±0,58	-1,97±0,96	0,115
VKİ (kg/m²)	18,26±2,16	19,43±2,8	18,93±4,7	0,734
VKİ-SS	-0,29±0,99	-0,25±0,98	-0,05±1,59	0,971
Kemik yaşı (yıl)	11,57±2,42	11,71±1,94	10,72±2,24	0,775
IGF1 (ng/ml)	473,13±136,61 ^a	479,93±153,67 ^a	334.12±154.38 ^b	0,034
IGF1-SS	0,18±1,09	0,27±1,42	0,13±1,58	0,810
IGFBP3 (ng/ml)	6139,52±1087,1	5818,5±1204,99	5278,42±1340,6	0,144
IGFBP3-SS	0,13±0,88	-0,1±0,88	0,18±1,17	0,934

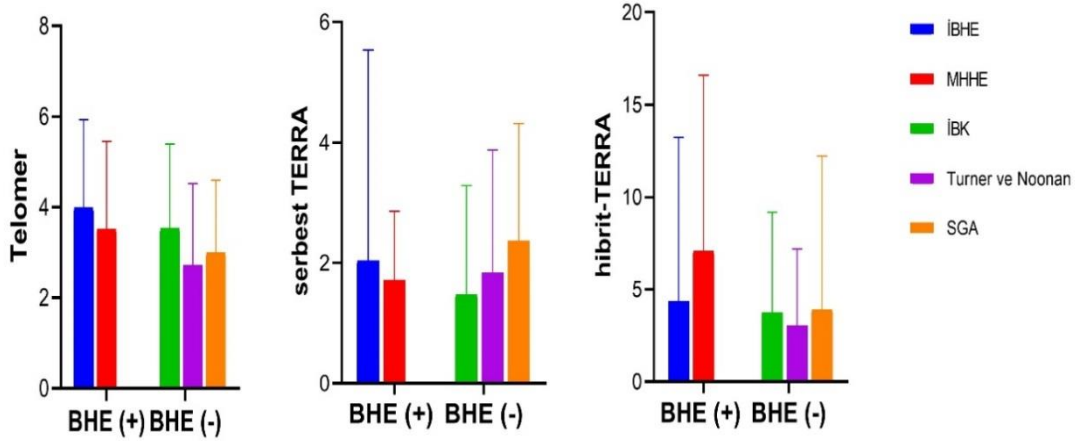
Vücut kitle indeksi ; İBHE: İzole büyüme hormone eksikliği ;IGF1: Insulin-like growth factor 1 ; IGFBP3:Insulin-like growth factor binding protein 3; ort.: ortalama; SS: standard sapma

BHE (+) grupta yer alan İBHE ve MHHE tanılı çocuklar ve BHE (-) grup da yer alan İBK, Turner-Noonan Sendromu ve SGA tanılı çocuklar arasında telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri birbiriyle benzerdi. Değerlerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum aralıkları Tablo 4.11’de verildi. Tanı alt gruplarına göre telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA seviyelerinin karşılaştırması grafik ile de gösterildi. (Tablo 4.11, Şekil 4.5).

Tablo 4.11. BHE (+) ve BHE (-) olanlarda alt grup tanılarına göre telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA değerlerinin karşılaştırılması.

	BHE (+)			BHE (-)			p
	İBHE n=44	MHHE n=11	p	İBK n=20	Turner ve Noonan n=12	SGA n=11	
	ort±SS min-max.	ort±SS min-max.		ort±SS min-max	ort±SS min-max	ort±SS min-max	
Telomer	3,99±1,94 0.75-7.32	3,52±1,94 1.08-7.53	0,424	3,53±1,87 0.15-6.94	2,72±1,80 0.57-5.61	3,00±1,60 0.30-5.87	0.464
fTERRA	2.04±3.50 0.01-17.14	1.72±1.14 0.42-4.72	0.101	1.47±1.82 0.01-7.99	1.84±2.03 0.43-6.87	2.37±1.94 0.48-5.98	0.271
hTERRA	4.37±8.85 0.01-51.29	7.08±9.50 0.03-28.41	0.135	3.74±5.43 0.06-16.80	3.03±4.15 0.05-13.53	3.91±8.32 0.17-28.39	0.778

BHE: büyüme hormonu eksikliği, İBHE: izole büyüme hormonu eksikliği, MHHE: multiple hipofizer hormon eksikliği, İBK: idiopatik boy kısalığı, SGA: gestasyon haftasına göre ufak doğan. ort.: ortalama; SS: standart sapma, min-max. Minimum-maksimum



Şekil 4.5. Patolojik boy kısalığı olan çocukların alt grup tanılarına göre telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.

4.4. Büyüme Hormonu Tedavisinin Etkileri

Çalışmaya dahil edilen patolojik boy kısalığı olgularının büyük çoğunluğu çalışmaya dahil edildiklerinde büyüme hormon tedavisi almakta olan olgulardı.

BHE (+) olanlardan 12 (%27) çocuk BH tedavisi almıyordu. BHE (-) çocuklarda ise 8 (%17) tanesi BH tedavisi almayan çocuklardı. Kalan çocukların tamamı BH tedavisi alıyordu.

BH tedavisi alan çocukların değerlendirme yapıldığı andaki tedavi süresine göre sınıflandırma yapıldı. Tedavi alanlardan BHE (+) olanlarda ortalama tedavi süresi 3.49 ± 2.65 yıl ve BHE (-) olanlarda süre 2.74 ± 2.35 yıl idi. Her iki grupta tedavi süreleri açısından fark yoktu ($p:0.134$).

BHE (+) ve BHE (-) olanlar tedavi alanlar ve almayanlar olarak karşılaştırıldığında ağırlık, boy, VKI ve bu antropometik değerleri standart sapları, kemik yaşları benzer bulundu (Tablo 4.11).

BHE (+) olanlarda BH tedavisi almayanların boy-SS, IGF1 ve IGF1-SS değerleri tedavi alanlardan daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p: 0.003$; 0.009 ; 0.028) (Tablo 4.11).

BHE (-) olanlarda tedavi almayanların IGBBP3 değerleri tedavi alanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla 4742.25 ± 1416.35 ng/ml'e karşılık 6058.24 ± 1048.96 ng/ml; $p:0.009$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisinin antropometrik ölçüm ve laboratuvar değerlerine etkilerinin karşılaştırılması.

Tedavi	BHE (+), n=45			BHE (-), n=46		
	Almayan, n=12	Alan, n=43	p	Almayan, n =8	Alan, n=38	p
	Ort ±SS	Ort ±SS		Ort ±SS	Ort ±SS	
Yaş (yıl)	11.34±2.27	11.98±2.96	0.271	10.61±3.18	12.83±2.21	0.057
Ağırlık (kg)	35.0±14.15	36.59±13.48	0.554	29.99±9.52	37.99±9.60	0.074
Ağırlık-SS	-1.13±1.11	-1.30±1.27	0.887	-1.26±1.05	-1.45±1.26	0.659
BOY (cm)	131.02±14.78	139.32±15.82	0.053	128.20±17.44	140.72±10.65	0.061
BOY-SS	-2.53±0.88	-1.17±0.92	0.003	-2.26±1.04	-2.03±0.93	0.701
VKİ (kg/m ²)	19.72±4.50	18.21±3.81	0.237	17.77±2.27	18.94±3.26	0.338
VKİ-SS	-0.19-1.30	-0.50±1.16	0.386	0.19±0.98	-0.31±1.17	0.223
KY (yıl)	8.98±3.31	10.89±3.08	0.777	11.00±2.83	11.48±2.16	0.798
IGF1 (ng/ml)	153.0±62.11	336.36±218.42	0.009	353.44±246.3	456.57±126.97	0.701
IGF1-SS	-1.53±0.81	-0.55±1.51	0.028	-0.05±1.62	0.24±1.23	0.716
IGFPB3 (ng/ml)	4355.75±1953.62	4579.20±1935.69	0.439	4742.25±1416.35	6058.24±1048.96	0.009
IGFBP3-SS	-0.47±1.44	-0.70±1.19	0.548	-0.26±0.75	0.16±0.98	0.285

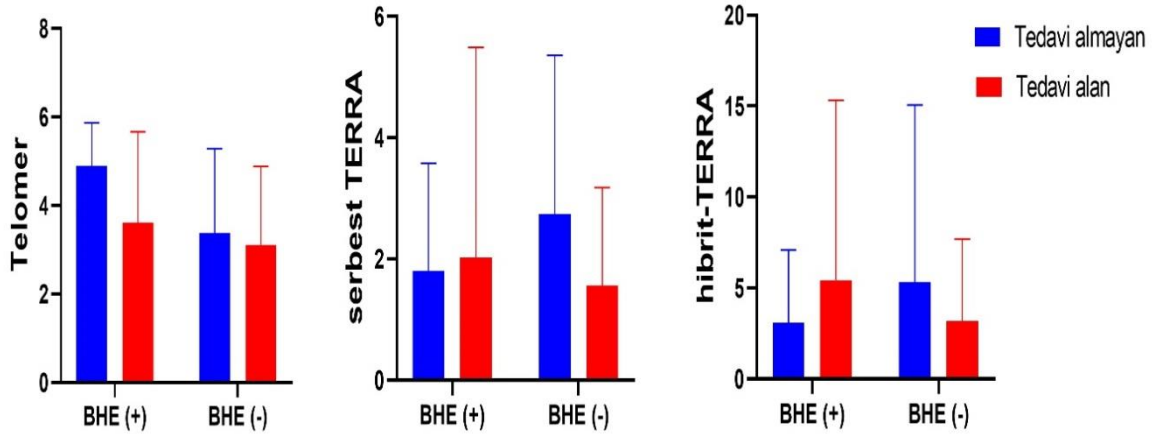
VKİ: Vücut kitle indeksi ; İBHE: İzole büyüme hormone eksikliği ;IGF1: Insulin-like growth factor 1 ; IGFPB3:Insulin-like growth factor binding protein 3; ort: ortalama; SS: standard sapma

BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisinin telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA üzerine etkileri değerlendirildiğinde BH tedavisi alan ve almayan bu üç parametre açısından fark yoktu (Tablo 4.13, Şekil 4.7).

Tablo 4.13. BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisinin telomer uzunluğu, serbest-TERRA ve hTERRA üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.

Tedavi	BHE (+)			BHE (-)		
	Almayan n=12	Alan n=43	p	Almayan n=8	Alan n=38	p
	ort ±SS Min-max.	ort ±SS Min-max.		ort ±SS Min-max.	ort ±SS Min-max.	
Telomer	4.89±0.98 3.60-6.96	3.61±2.05 0.75-7.53	0.058	2.98±1.60 0.79-5.30	3.21±2.16 0.15-6.94	0.795
fTERRA	1.80±1.77 0.42-5.13	2.02±3.47 0.01-17.14	0.684	2.84±2.77 0.43-6.87	1.60±1.60 0.01-7.99	0.510
hTERRA	3.08±4.02 0.03-11.29	5.43±9.89 0.01-51.29	0.967	4.22±9.78 0.19-28.39	3.44±4.77 0.05-16.80	0.657

ort.: ortalama; SS: standart sapma, min-max. Minimum-maksimum



Şekil 4.6. BHE (+) ve BHE (-) olanlarda BH tedavisi alan ve almayanlar arasında telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin karşılaştırılması.

4.4. Büyüme Hormonu Tedavi Süresinin Etkisi

BH tedavi süresinin telomer, fTERRA ve hTERRA üzerinde etkileri değerlendirildi. Olgu sayısı yetersiz olduğu için tedavi süreleri kendi içinde gruplandırıldı.

Tedavi süresinin telomer uzunluğuna etkisi sadece BHE (+) olan grupta gözlenirken, BHE (-) olanlarda farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p<0.001$, $p: 0.361$) (Tablo 4.14).

BHE (+) olanlarda BH tedavisinin ilk 1-2. yılları ve 3-4. yıllarında telomer uzunluğu başlangıçtakine göre giderek azaldı. Ancak 5 yıl ve üzerinde BH tedavisi alanlarda telomer uzunluğu BH tedavisi başlanmadan önceki düzeylere yeniden yükseldi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.14, Şekil 4.7).

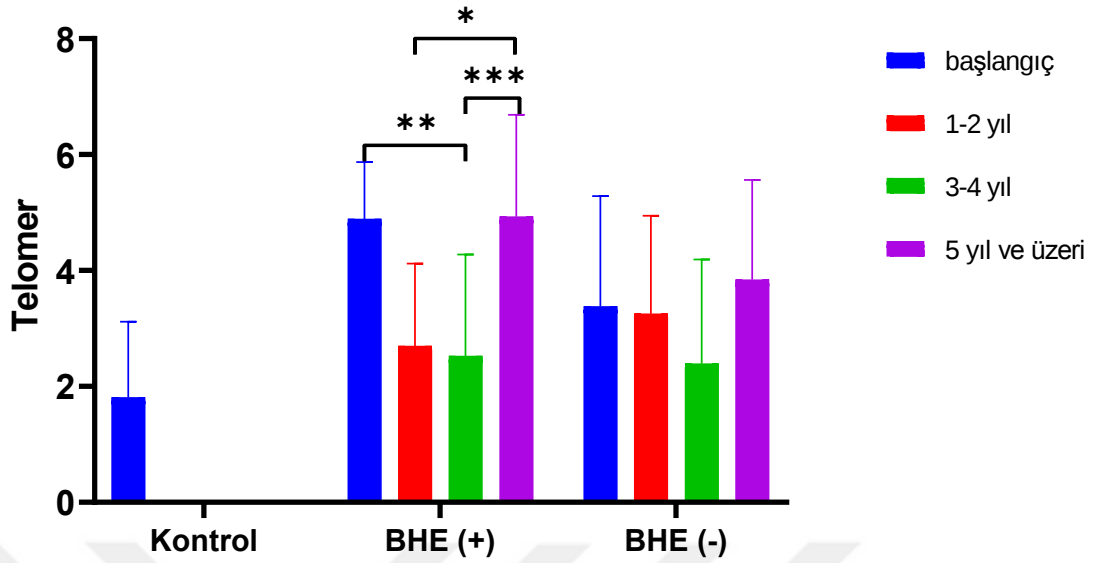
BHE (-) olan grupta ise BH tedavisinin süresinin telomer uzunluğu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.14, Şekil 4.7).

Tablo 4.14. Büyüme hormonu tedavi süresine göre telomer düzeyi değişimleri.

Tedavi süresi	BHE (+)			BHE (-)		
	n	ort±SS	min-max	n	ort±SS	min-max
0.yıl	12	4.89±0.98 ^a	3.60-6.96	9	3.38±1.91	0.79-6.53
1-2. yıl	7	2.26±1.43 ^{ab}	0.79-4.66	15	3.26±1.69	0.58-6.25
3-4.yıl	17	2.53±1.75 ^b	0.75-6.47	11	2.39±1.80	0.15-5.03
5 yıl ≥	19	4.93±1.75 ^{ac}	0.88-7.53	8	3.83±1.72	1.88-6.94
			<0.001	0.361		

ort.: ortalama; SS: standart sapma, min-max. Minimum-maksimum

a-b p: 0.013, b-c p:0.002, ab-ac p 0.036



*:p:0.036, **:p: 0.013, ***:p:0.002

Şekil 4.7. BHE (+) ve BHE (-) büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre telomer uzunluğunda neden olduğu değişiklik.

Büyüme hormon tedavi süresinin fTERRA düzeyine etkisi değerlendirildiğinde BHE (+) olan grupta farklılık gözlenirken BHE (-) olanlarda tedavi süresi boyunca farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p < 0.006$, $p: 0.442$) (Tablo 4.15).

BHE (+) olanlarda fTERRA düzeyleri tedavinin 1-2. yılında en yüksek değere ulaştı. Bu yükseklik tedavi almayanlardan ve tedavinin ilerleyen yıllarındaki fTERRA değerlerinden anlamlı olarak farklı idi. BH tedavisinin 3-4 yıllarındaki ve 5 yıl ve üzerindeki değerleri 1-2 yıl fTERRA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Tedavi yıllarına göre fTERRA düzeyleri ve p değerleri tablo 4.5’de verildi.

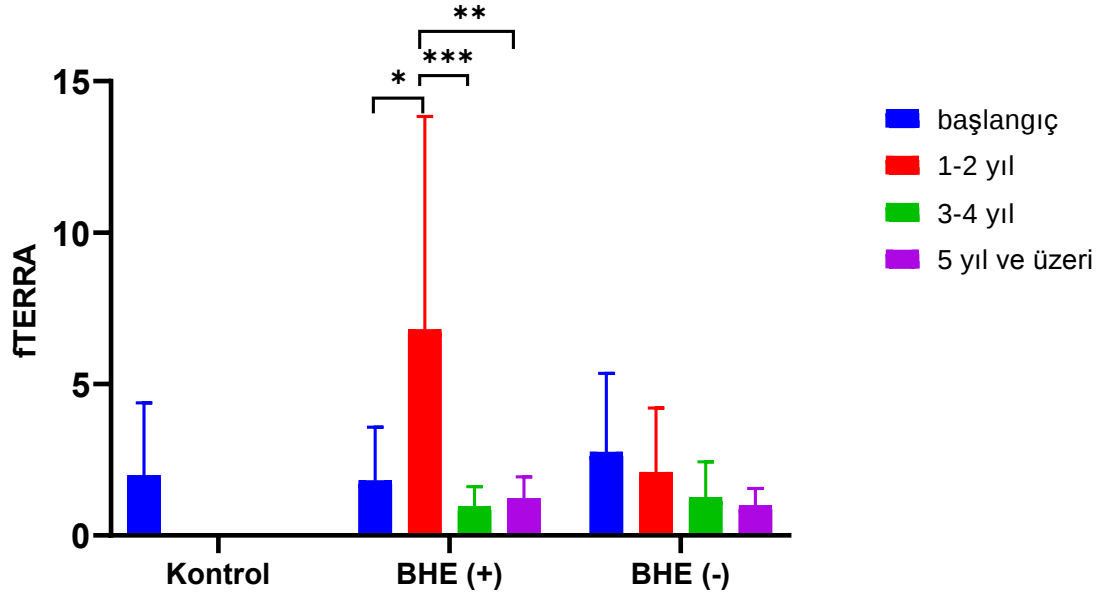
Hem BHE (+) hem de BHE (-) olanlarda BH tedavisinin yıllara göre fTERRA üzerinde neden olduğu değişiklik Şekil 4.9’da da gösterildi (Tablo 4.15, Şekil 4.8).

Tablo 4.15. Büyüme hormonu tedavi süresine göre fTERRA düzeyi değişimleri.

Tedavi süresi	BHE (+)			BHE (-)		
	n	ort±SS	min-max	n	ort±SS	min-max
0.yıl	12	1.80±1.43 ^a	0.75-6.47	9	2.75±2.61	0.43-6.87
1-2. yıl	7	6.80±7.03 ^b	1.10-17.14	15	2.09±2.12	0.01-7.99
3-4.yıl	17	0.96±0.68 ^{ac}	0.00-2.87	11	1.25±1.18	0.03-4.17
5 yıl ≥	19	1.22±0.72 ^{ad}	0.42-3.50	8	0.99±0.57	0.02-0.99
		0.006			0.442	

ort.: ortalama; SS: standart sapma, min-max. Minimum-maksimum

a-b p: 0.040, b-ac p:0.003, b-ad p:0.033



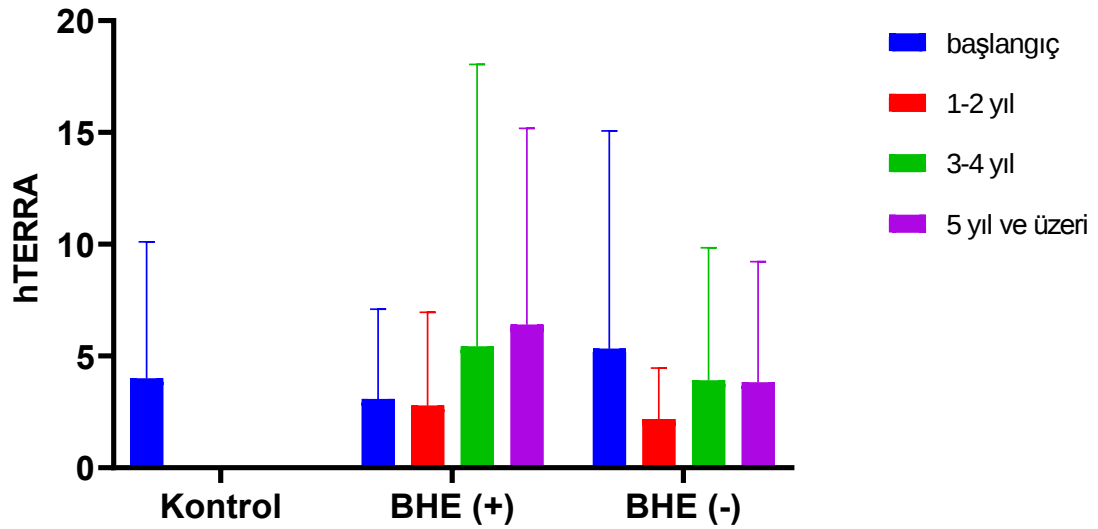
*: p: 0.040; **: p:0.033, ***: p:0.003

Şekil 4.8. BHE (+) ve BHE (-) büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre fTERRA düzeylerinde neden olduğu değişiklik.

Büyüme hormonu tedavisinin hTERRA düzeyine etkisi de tedavinin yıllarına göre incelendi. Hem BHE (+) olanlarda hem de BHE (-) olanlarda ne tedavi başlangıcında ne de yıllara göre dağılımda herhangi bir değişiklik gözlenmedi (sırasıyla p değeri: 0.674, 0.436) (Tablo 4.16, Şekil 4.9).

Tablo 4.16. Büyüme hormonu tedavi süresine göre hTERRA düzeyi değişimleri.

Tedavi süresi	BHE (+)			BHE (-)		
	n	ort±SS	min-max	n	ort±SS	min-max
0.yıl	12	3.08±4.02	0.03-11.29	9	5.33±9.74	0.19-28.39
1-2. yıl	7	2.78±4.17	0.10-11.95	15	2.18±2.29	0.13-7.25
3-4.yıl	17	5.42±12.62	0.01-51.29	11	5.03±6.30	0.26-16.8
5 yıl ≥	19	6.40±8.78	0.01-28.41	8	2.27±4.21	0.05-12.20
		0.674			0.436	



Şekil 4.9. BHE (+) ve BHE (-) gruplarda büyüme hormonu tedavisinin yıllara göre hTERRA düzeylerinde neden olduğu değişiklik.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada incelenen telomer, fTERRA ve hTERRA düzeyleri, genom stabilitesi ve hücresel yaşlanmanın önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Bu göstergelerin düzeyleri; genetik faktörler, ırk, cinsiyet, yaş ve genel sağlık durumunu olumsuz etkileyen faktörlerden etkilenebilir (Cong ve ark., 2002). Çalışmamızda, endokrinolojik açıdan sık karşılaşılan bir sorun olan patolojik boy kısalığı durumunda büyüme hormonu/ insulin benzeri büyüme faktörü-1 (BH/IGF-1) aksının, bu üç genom stabilitesinin korunmasında önemli rol oynayan telomer regülasyonu ile ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca, tedavi amacıyla uygulanan BH'nun telomer regülasyonu üzerine olan etkisi ve bu etkinin yıllara göre değişimi de çalışmanın temel konusunu oluşturmuştur.

İlk olarak uzun telomerler, serbest TERRA (fTERRA) ve hibrit TERRA (hTERRA)'yı etkileyen durumlar tartışılmış ve çalışmada kullanılan değişkenler ile etkileşimi değerlendirilmiştir. Ardından klinik hastalıklar ve endokrinolojik sorunlar ile telomer uzunluğu ve TERRA ilişkisine değinilmiştir. Bu çalışmanın da temel konusu olan BH ve IGF-IGBPB3 aksının genom stabilitesi üzerindeki etkisi ve bunun telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerine nasıl yansıdığı ile ilgili konulara değinilmiştir. Son olarak ise boy kısalığında BH varlığı ve yokluğunun olası etkilerine, her iki durumda da tedavi için kullanılan BH'nun telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA üzerine etkileri yorumlanmıştır.

- Telomer, fTERRA ve hTERRA ile cinsiyet, yaş ve antropometik parametrelerin etkileşimleri:

Telomer uzunluğu üzerine cinsiyetin etkisinin değerlendirildiği çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmış, ancak çocuklarda da değerlendirmelerde bulunulmuştur. Genel olarak yetişkin çalışmalarında kadınlarda daha uzun telomere sahip oldukları tespit

edilmiştir. Gardner ve arkadaşlarının 2014 yılında gerçekleştirdikleri meta-analizde, 230 katılımcının değerlendirildiği 36 kohort çalışması incelenmiştir. Bu analizde, kadınların telomer uzunluğunun erkeklerinkinden daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak, bu farklılığın telomer ölçüm metodundan kaynaklanabileceği de belirtilmiştir. Özellikle, Southern blot metodu kullanılmadığında bu farklılığın gözlenmediği tespit edilmiştir (Gardner ve ark., 2014).

Çocuklar üzerinde daha küçük gruplarda cinsiyet etkisi için yapılan birkaç çalışmanın verileri de tutarsızdır. Cinsiyet hormonu olan testosteron ve akut stresteki yükselmesi ve telomer uzunluğu ilişkisi 10.2 yaş civarında olan 77 çocukta değerlendirilmiştir. Sonuçta cinsiyetin testosteron hormonu üzerinden telomer uzunluğuna etkisi gösterilmiştir. (Drury ve ark., 2014). Cinsiyet etkisini araştıran çalışmaların bir kısmında yetişkinlerde olduğu gibi kız çocuklarının telomerlerini uzun olduğu bulunmuş, diğer çalışmalarda ise cinsiyetler arasında fark olmadığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda telomer uzunluğundaki farklılıklarda ırk ve etnisitenin de üzerinde durulmuştur (Buxton ve ark., 2011; Ly ve ark., 2019; Wojcicki ve ark., 2015). Güncel, çok merkezli 1173 çocuğun değerlendirildiği bir Avrupa çalışmasında kızlarda telomer erkeklere göre daha uzun bulunmuş ve cinsiyetin telomer uzunluğunu belirlemede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır (Robinson ve ark., 2023). Bizim kohortumuzda cinsiyet ve telomer uzunluğu arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca cinsiyet ve telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA ilişkisi hem çalışmaya katılan tüm çocuklarda hem de kontrol, BHE (+) ve (-) olanlarda ayrı ayrı değerlendirilmiş olup gruplar arasında cinsiyet farkı gözlenmemiştir.

Telomer uzunluklarını etkileyen durumlardan biri de yaşıdır ve literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yaş, genellikle doğumdan itibaren geçen yıl sayısı ile ölçülür, ancak bir kişinin fiziksel olarak ne kadar hızlı yaşlandığına dair birçok faktör vardır. Biyolojik yaş, yaşanacak yıl ve hastalık riskini yaşanan yıl sayısından daha iyi bir şekilde tahmin eder. Biyolojik yaşı hesaplanması için birden çok faktör kullanılabilir, örneğin insanlar yaşlandıkça kısalan telomerlerin uzunluğunu ölçmek güncel yöntemlerden bir tanesidir (Robinson ve ark., 2020). Telomer uzunluğunun ne kadar hızlı kısaldığı, birinin ne kadar hızlı yaşlandığına dair bir gösterge olabilir ama bu durum halen teoriden ibarettir. Araştırmacılar telomer uzunluğunu etkileyen fiziksel ve sosyal faktörlerin epigenetik mekanizmalar üzerinden belirli genlerin ifadesini

etkileyebildiğini göstermiştir. Böylece telomerler bir ‘epigenetik saat’ gibi hastalık-sağlık ve yaşam süresinin merkezinde yer alır (Clayton ve ark., 2007; Franceschi ve CampisiSS, 2014; Harvort ve ark., 2013).

Çocuklar özelinde telomer uzunluğu ve yaş ilişkisine bakıldığında; genel olarak aynı yaştaki çocuklar arasında bile telomer uzunluğunun oldukça değişken olduğu gözlenmiştir. Çocukluk dönemi boyunca telomer uzunluğu değişimlerine bakıldığında; telomer kaybının yaşamın ilk 3 yılında en yüksek seviyede olduğu, 3 yaşından yetişkinliğe kadar telomer uzunluğunun stabil kalabildiği ancak daha olası olarak yavaş yavaş kısaltmaya devam ettiği gösterilmiştir. Telomer kaybının genç erişkinlikte sabit bir halde olduğu bilinmektedir. Farklı çocukluk dönemlerindeki kısalma hızındaki değişiklikler, özellikle bağışıklık sistemi gelişimi sırasında (hematopoietik kök hücre havuzunun genişlemesi) artan hücre çoğalması hızına bağlanmıştır (Gorenjak ve ark., 2020). Robinson ve arkadaşları, altı Avrupa ülkesinden okul çağındaki çocuklardan oluşan geniş bir kohortta, epigenetik faktörler, metabolizma ve bağışıklık sistemine ilişkin biyolojik göstergeleri arasında telomer uzunluğuna da bakmışlardır. Çalışmada baktıkları biyobelirteçlerin boy, kilo, davranış ve ergenlik başlangıç yaşı gibi çocuk gelişim ölçümleriyle olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Biyolojik yaş göstergeleri ve telomer uzunluğunun, tüm test edilen göstergelerde erişkinlerdekine benzer şekilde daha çok vücut yağ miktarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Robinson ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda olası yaş etkisini dışlamak için kontrol grubu ve patolojik boy kısalığı olan çocukların yaşları birbirlerine uygun olarak seçildi. Patolojik boy kısalığı nedenleri için Büyüme Hormonu Eksikliği (BHE (+)) olmayan ve BHE (-) olanlarda tanı alt grupları arasında da yaşlar birbirine benzerdi. BHE (-) olan grupta fTERRA, yaş ile negatif yönde orta şiddetli anlamlı bir korelasyon gösterdi. Kontrol ve BHE (+) olanlarda gözlenmeyen bu ilişkinin sadece BHE (-) olanlarda gözlemlenmiş olması bu gruba dahil edilen tanı alt gruplarının (İBK, Turner ve Noonan Sendromu, SGA) biri veya birkaçıyla ilişkili olabilir. Özellikle SGA ve İBK nedenleri çok heterojoendir ve boy kısalığı nedenine yönelik pekçok spekülasyon bulunmaktadır (Cheng ve ark., 2022; Child ve ark., 2019). Dolayısıyla bu hastalarda boy kısalığına neden olan durum her neyse fTERRA düzeylerini de o etkiliyor olabilir. Ancak böyle bir hipotezin doğrulanması için daha fazla olgu sayısı ile durumun değerlendirilmesi gerekir.

Çalışmamızın ana grubunu patolojik olarak kısa boylu çocuklar oluşturmaktaydı. Beklenildiği gibi bu çocukları BHE (+) ve (-) olanlar benzer boy uzunluğuna sahip olup kontrol grubundan belirgin olarak kısaydılar. Kısa boylu olan bu çocukların telomer uzunlukları kontrole göre belirgin olarak yüksekti. Ancak bu farklılık fTERRA ve hTERRA düzeylerinde gözlenmedi. Kısa boylu çocuklarda telomerin daha uzun olması literatürle uyumluydu (Robinson ve ark., 2023). Patolojik kısa boy özelinde değerlendirildiğinde bu çocuklarda yeterli hücre büyümesi olmadığı için boyun kısa kaldığı ve dolayısıyla telomer uzunluğunun da normal hücre büyümesine sahip kontrolden yüksek olabileceğini düşünmek mantıklı görünmektedir. Boy ve boy-SS değerleri ile telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA arasındaki ilişkinin varlığını değerlendirmek için korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analizlerde literatürle uyumlu olarak tüm çocukların boy-SS değerinin telomer uzunluğu ile ters oranlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.5). Ancak kontrol, BHE (+) ve BHE (-) olanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu ilişki ortadan kalkmıştır. fTERRA ve hTERRA düzeyleri ile herhangi bir boy ilişkisi saptanmamıştır.

Vücut ağırlığının artması ve obezite olarak değerlendirilen VKİ artışı metabolik olarak olumsuz etki oluşturacağından telomer uzunluğunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Erişkinlerde konu ile ilgili pek çok çalışma bulunurken çocukluk yaş grubunda da bu ilişki, telomer uzunluğu çalışmalarının en büyük kısmını oluşturmaktadır. Çocuklarda VKİ'nin telomer kısalması da dahil yaşlanmanın birkaç farklı biyo-belirtecine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Enerji ve besin alımı arasındaki dengesizliğin artan yağlanmayla yaşam süresini kısalttığı ve bunun telomer uzunluğu üzerinden de yaptığını dair kanıtlar bulunmaktadır (López-Otín ve ark., 2016). Ayrıca, aşırı yağlanmanın kendi direkt etkisinin yanında neden olduğu kronik inflamasyon ve oksidatif stresi artırarak da telomerleri olumsuz etkilediği ileri sürülmüştür (Suzuki ve ark., 2003). Obez ve obez olmayan çocukların telomer uzunluklarının değerlendirildiği 793 olguluk büyük bir Fransız kohortunda, obez çocuklarının telomer uzunluğunun normallere göre daha kısa olduğu bulunmuş ve bunun erken başlangıçlı obezitenin hayatın geri kalanı üzerine olumsuz metabolik etkisinin bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir (Buxton ve ark., 2011). En güncel olarak Lin ve arkadaşları yaptıkları sistematik bir derleme ve meta-anazi çalışmasında, çocuklarda fazla kilonun telomer kısalığına neden olabileceği sonucu göstermiştir (Lin ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda, tüm gruplarda vücut

ağırlığı SS değerlerinin telomer uzunluğu ile zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir. Ancak bu ilişki kontrol, BHE (+) ve BHE (-) gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğin ortadan kalkmıştır. Bunu destekler şekilde yine tüm olgularda fTERRA düzeyi ve VKİ-SS değeri arasında ve ağırlık-SS değeri ile hTERRA arasında zayıf ve pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir. BHE (-) kısa boylu çocuklarda ağırlık ve fTERRA arasında orta kuvvette pozitif yönde, BHE (+) olan çocuklarda ise ağırlık, ağırlık-SS, VKİ ve VKİ-SS değerleri ve hTERRA arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Aslında bu veriler literatürde de iddia edildiği gibi fazla kilonun direkt veya indirekt olarak çocuklarda telomer uzunluğu ve bu uzunluğun regülasyonunda etkili olan fTERRA ve hTERRA düzeylerini etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın önemli bir özelliği patolojik boy kısalığı olan çocuklarda BH varlığının veya yokluğunun telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA üzerine etkisinin değerlendirilmesiydi. Üstelik bu etkilenme BH tedavisi alıp-alınmama göre de değerlendirildi. Literatürde BH ve IGF1 düzeyleri ile hücre yaşlanma, genom stabilitesi ve telomer uzunluğu hakkında erişkinlerde yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır. Ancak şimdiye kadar bizim çalışmamız hariç literatürde hiçbir çalışmada çocuklarda böyle bir etkileşim değerlendirilmemiştir.

-Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA transkript seviyelerini etkileyen klinik ve endokrinolojik durumlar:

Literatürde telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı ve kapsamı kısıtlıdır. Genellikle fTERRA düzeyleri telomerle eş zamanlı olarak çeşitli durumlarda değerlendirilmiştir. Fakat hTERRA seviyeleri ile ilgili literatürde henüz çalışma yoktur. Ayrıca yapılan çalışmalar da genellikle erişkin yaş grubunu içermektedir. Konu ile ilgili literatürdeki en geniş kohort Çin’de yapılan ve çevre kirliliğinin telomer uzunluğu ve fTERRA üzerine etkisini değerlendiren çalışmadır ve çevre kirliliğinin telomer kısalmasına ve fTERRA ekspresyon artışa neden olduğu gösterilmiştir (Yuan ve ark., 2018). Yine ağırlıklı olarak erişkinlerde, fTERRA düzeyleri kanser hastalarında çalışılmış ve sonuçlar çelişkili olsa da genel olarak TERRA seviyelerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir (Deng ve ark., 2012; Ng ve ark., 2009; Misino ve ark., 2018). Endokrin kanserlerden tiroid

kanserlerinde de telomer uzunluğunu etkileyen faktörler arasında fTERRA ekspresyonundan da söz edilmiş ve kanser tedavisinde hedef olabileceği vurgulanmıştır (Donati ve ark., 2019). Bazı çalışmalar, fTERRA'nın aşırı ekspresyonunun kendisinin birikimiyle ve defektif telomerik rekombinasyonu ile erken yaşlanmayı tetiklediğini ortaya koymuştur (Maicher ve ark., 2012; Yu ve ark., 2014.; Sinha ve ark., 2015).

Klinik hastalıklarda telomer uzunluğu ile birlikte, fTERRA ve hTERRA düzeyleri polikistik böbrek hastalığı ve psöriasis de çalışılmıştır. Polikistik böbrek hastalığında kısalmış telomer uzunluğu ile orantılı bir şekilde fTERRA ekspresyonunda artış gözlemlenmiş ve R-looplarda lokalize olan hTERRA'nın da arttığı gösterilmiştir (Kocayigit, 2022). Psöriasis hastalarının deri ve kan örneklerinden yapılan klinik çalışmada ise DNA'ya bağlı olarak artmış hTERRA seviyeleri bulunmuştur. Artmış hTERRA düzeyinin ise genomik instabilizasyonuna neden olarak cilt bulgularının ortaya çıkmasının sebebi olabileceği öne sürülmüştür (Mehmetbeyoglu ve ark., 2022).

Endokrinolojik sorunlar açısından değerlendirildiğinde, polikistik over sendromu (PCOS) ve telomer uzunluğu, dikkat çeken bir çalışma alanı olmuştur. PCOS olan kadınlarda telomer boyunun kısa olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi telomer boyutunun etkilenmediğini iddia eden çalışmalarda vardır (Pölönen ve ark., 2022). Bazı araştırmacılar ise telomer uzunluğunun PCOS'un kendisiyle değil bu hastalara sıklıkla eşlik eden obezite ve vücut yağlanmasıyla ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir (Kogure ve ark., 2024; Pölönen ve ark., 2022). Adolesanlarda sadece bir çalışmada PCOS-telomer ilişkisi değerlendirilmiştir ve serum testosteron seviyesinin telomer uzunluğunu olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür (Unlu ve ark., 2023). Kadınlarda telomer uzunluğu ile PCOS olup-olmama durumunun değerlendirildiği sistematik bir meta-analizde 2109 kadın (yaklaşık %55 PCOS) telomer uzunluğu ve klinik bulguları değerlendirilmiştir. Sonuçta PCOS olan ve olmayan kadınlarla benzer telomer uzunluğu gösterilmiştir (Tajada ve ark., 2022).

fTERRA düzeyi sadece bir çalışmada yetişkin PCOS olan kadınlarda, telomer uzunluğu ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada telomerler daha uzun ve fTERRA düzeyleri ise kontrole göre daha düşük bulunmuştur (Wang ve ark., 2017).

Çocukluk çağına gelindiğinde, fTERRA ve hTERRA düzeyleriyle ilişkili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. fTERRA düzeyi sadece, çocukluk döneminde otizmi

hastalarda çalışılmış ve otizmlı çocukların sağlıklı kontrollerden ve kardeşlerden önemli ölçüde daha yüksek fTERRA seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada cinsiyetin fTERRA düzeyleri üzerinde etkisi olabileceğinden söz edilmiştir (Eftekhar ve ark., 2020).

Bu bilgiler ışığında bizim çalışma kohortumuz hem çocukluk yaş grubunda telomer uzunluğu ile birlikte fTERRA ve hTERRA düzeylerinin birlikte değerlendirildiği, hem de patolojik boy kısalığı ve BH/IGF-1 aksı ile bu parametreler arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır.

- BH/IGF1-IGFBP3 aksının telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA ile etkileşimi:

Yetişkinlerde; BH-IGF-1, insulin direnci ve telomer uzunluğu ilişkisi ortalama yaşları 51.8 olan toplam 303 olguda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yaşlanmaya bağlı olarak azalan BH, IGF-1, insulin direnci ve telomer uzunluğu ile aterosklerotik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sonuçta azalan BH, IGF-1 ve telomer uzunluğunun özellikle daha erken yaşlardaki yetişkinlerde kardiyovasküler risk ve damar duvar kalınlığı parametreleri ile ilişkili olduğu ancak daha ileri yaşlarda bu ilişkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (Strazhesko ve ark., 2017). Literatürde daha önce yetişkin hipofizer yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, BH eksikliğinin topluma göre ölüm oranı riskini arttırdığı bulunmuştur. Endokrin kliniğinde takip edilen 333 hipopituitarizmi olan hastalarda yaşam süresinin kısaldığı ve BH eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Aynı şekilde IGF-1 düşüklükleri de kardiyovasküler hastalık riski ve erken ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Rosén ve ark., 1990). Düşük IGF-1 seviyesinin myokard infarktüsünün erken yaşta ve daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Conti ve ark., 2004). Devam eden yıllarda da erişkin çalışmalarında hem BH hem de IGF-1 için kalp, vasküler sistem, kas ve kemik kitlesinin hedef organ olduğunu, eksiklikleri durumunda morbidite ve mortalitenin arttığı bilgileri gelmeye devam etmiştir (Arnqvist ve ark., 2008; Chisalita ve ark., 2004). Tüm bu durumlar, genom destabilizasyonunun yansıması olan kısa telomer uzunluğu ile de ilişkilendirilmiştir (Aviv ve ark., 2004).

Ancak bu genel bilgilerin aksine çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Laron sendromu gibi şiddetli IGF-1 eksikliğine neden olan cücelik sendromuna sahip olguların yaşlılarına göre metabolik olarak daha sağlıklı oldukları gösterilmiştir, ancak nihayetinde yaşam süreleri konusunda bir farklılığa rastlanmamıştır (Laron ve ark., 2005).

Tüm bu çelişkili sonuçlara 14.906 kişiyi kapsayan 12 çalışmanın meta-analizinin değerlendirildiği bir çalışma ile bu konuya son yorum getirilmiştir. Bu çalışmaya göre, BH ve IGF-1 seviyesi ile genel ölüm oranı arasındaki ilişkinin “U şeklinde” bir dağılımı olduğu gösterilmiştir. Düşük IGF-1 seviyeleri, kardiyovasküler mortalitedeki artışa bağlı olarak daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilirken, yüksek IGF-1 değerleri daha yüksek kanser mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (Burgers ve ark., 2011).

Çocuklarda BH ve IGF-1 düzeyleri ile hücre yaşlanma parametreleri özellikle de genom stabilitesini de gösteren telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim kohortumuzda, BH eksikliğine sahip olsun veya olmasın patolojik olarak kısa boylu olan çocuklarda telomerlerin kontrollere göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ancak bunu destekler benzer ilişki fTERRA ve hTERRA için gözlenmemiştir. BH düzeylerinin indirekt göstergeleri olan IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde IGF-1 ve IGF-1 SS değerleri telomer uzunluğu ile ilişkisiz bulundu. BHE (-) olanlarda fTERRA ve hTERRA ve IGF-1 arasında orta derecede ters orantı gözlenmiştir. IGFBP3 ve IGFBP3-SS değerleri telomer uzunluğu ile hem tüm çocuklarda hem de BHE (+) olanlarda orta derecede pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Çocukların önemli bir kısmının çalışmaya alınması esnasında zaten BH tedavisi alıyor olmaları sonuçları etkilemiş olabilir. Özellikle BH tedavisi alan çocuklarda IGFBP3 yüksekliği metabolik parametrelerde bozulmayı gösterdiğinden tedavi doz titrasyonunda kullanılır. Her ne kadar bizim kohortumuzda metabolik parametreler çalışılmamış olsa da BHE (+) olan çocuklarda IGFBP3 ve IGFBP3-SS'nin telomer uzunluğu ile pozitif yönde korelasyon göstermesi çocuklardaki BH tedavisinin olumlu metabolik etkisi ile ilişkilendirilebilir.

Telomerlerin uzun olmasının sebebi, boy kısalığı olan çocuklarda BHE olsun ya da olmasın hücre bölünmesinin yavaşladığı dolayısıyla da telomer kısalmasının

gerçekleşmediği anlamına gelebilir. Ancak bu hipotezi desteklemek için daha fazla sayıda çocukla, metabolik etkilenmenin de değerlendirildiği daha kapsamlı çalışma yapmak gerekir.

Telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri patolojik boy kısalığının alt tanı grupları arasında farklılık göstermemiştir. BHE (+) grubunda nedeninin izole büyüme hormonu eksikliği (İBHE) veya multiple hipofizer hormon eksikliği (MHHE) olması bu üç parametrede herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Aynı şekilde BHE (-) olanlarda da nedenin İBK, Turner-Noonan sendromu veya SGA olması telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri arasında farklılığa neden olmamıştır. Aslında literatürde gestasyon haftası ve gestasyon haftasına göre küçük doğma ile telomer ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Erken doğan bebeklerin telomerlerinin zamanında doğanlara göre doğumda daha uzun olduğu, ancak ilerleyen dönemlerde farkın kapandığını gösteren çalışma bulunmaktadır (Akkad ve ark., 2006). Gestasyon haftasına göre küçük doğan çocuklarda (SGA) telomer uzunluğu ile ilgili çalışmalar birbirleriyle çelişmektedir. Ancak genel olarak SGA olmanın bizim sonuçlarımızda da gösterildiği gibi telomer uzunluğu üzerine bir etkisi gösterilememiştir (Ester ve ark., 2009; Lee ve ark., 2017; Slykerman ve ark., 2019; Smeets ve ark., 2017; Stefa ve ark., 2019).

- BH tedavisi ve tedavi süresinin telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA üzerine etkisi:

BHE (+) ve BHE (-) olanlarda boy kısalığı için BH tedavisi verilmiştir. Tedavinin etkisi BH tedavisi alanlar ve almayanlar arasında karşılaştırılmıştır. Ancak tedavinin telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Tedavinin süresinin etkisi değerlendirildiğinde Büyüme hormonu tedavisinin BHE (+) olanlarda telomer uzunluğu ve fTERRA düzeylerinin farklılık gösterdiği bulunmuştur. BHE (+) grupta BH tedavisi, tedavinin ilk iki yılında kontrole göre uzun olan telomer boyunda kısalmaya neden olmuştur. Tedavinin 3. ve 4. yıllarında bu kısalık kontrol grubundaki olguların değerlerine benzer seviyelere gerilemiş, ancak 5 yıl sonrasında ise tedavi almadan önceki haline geri dönmüştür. Bununla tutarlı olarak aynı tanı grubunda fTERRA düzeylerinde de tedavinin ilk iki yılında bir artış, 5 yıl sonrasında başlangıç değerine geri döndüğü gözlenmiştir. BHE (-) olan grupta böyle bir etki gözlenmemiştir.

Bu durum, BHE (+) olan çocuklarda tedavi ile hücre bölünmesinin indüklendiği, bunun yansıması olarak telomer uzunluğunda progresif kısalma ve fTERRA düzeyinde artış olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak, tedavinin 5 yıl ve sonrasında başlangıç değerlerinin yeniden görülüyor olması BH tedavisinin hızlı hücre bölünmesi etkisinin zamanla sınırlı olduğu ve bir süre sonra bu etkinin ortadan kalkmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu hipotezden yola çıkarak BHE (-) olan grupta tedavinin telomer uzunluğu ve fTERRA düzeyleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaması da zaten bu olgularla BH tedavisinin ek hücre bölünmesi ve longitudinal büyüme etkisinin sınırlı olması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu konuda daha net bir açıklama yapabilmek için daha fazla sayıda çocuğun dahil olduğu, aynı çocuklarda tedavinin başından itibaren değişiminin daha iyi değerlendirilmesi için longitudinal çalışma planlanması gerekmektedir. Ayrıca telomer uzunluğuna etkisi olan diğer faktörler (stress, anne-baba telomer düzeyleri gibi) ve metabolik parametreler (insülin direnci, vücut yağ oranı gibi) göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Hem normal boyda olan kontrol grubundaki çocuklar hem de BHE (+) ve BHE (-) olanlar patolojik boy kısalığı olan çocuklarda yaş ile telomer uzunluğu, fTERRA düzeyleri ve hTERRA düzeyleri arasında bir ilişki yoktur.
- Hem kontrol grubunda hem de patolojik boy kısalığı olan grupta telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri cinsiyetler arasında benzerlik göstermektedir.
- Telomer uzunluğu boy kısalığı olan çocuklarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, uzaması geri kalmış çocuklarda azalmış hücre bölünmesinin telomer uzunluğuna olası etkisi olarak değerlendirilmiştir.
- Patolojik boy kısalığı olanlarda (BHE (+) ve BHE (-)) telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri birbirine benzerdir. Bu durum BH varlığı ve yokluğundan bağımsız olarak kısa boyun telomer uzunluğunda etkili olduğunu düşündürmüştür.
- fTERRA ve hTERRA düzeyleri açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ve patolojik boy kısalığı grubunun değerleri benzerdir. Patolojik boy kısalığının alt grup nedenlerinde de benzerlik devam etmiştir. Telomerde gözlenen uzunluğa karşı bu parametlerin düzeylerinin sabit olması hücresel aktivitenin azlığından kaynaklanıyor olabilir.
- BHE (-) olanlarda, fTERRA ve hTERRA ile IGF-1 arasındaki negatif ilişki tespit edilmiştir. Ancak yaş ve cinsiyet düzelmesine göre hesaplanan IGF-1 SS değerleri ile bu durum devam etmediğinden, bu ilişkinin yaş veya cinsiyet bağımlı olduğu düşünülmüştür.
- Telomer uzunluğunun BHE (-) olan grupta IGFBP3 ile pozitif yönde orta kuvvette olan korelasyonu kullanılan büyüme hormonunun metabolik etkisi ile ilişkili olabilir.
- BHE (+) olanlarda hTERRA ve ağırlık, ağırlık-SS, VKI ve VKI-SS değerleri arasında pozitif ilişki vardır. Sonuç olarak kilonun telomer metabolizmasını etkileyebildiği,

bunun telomer uzunluğuna yansımaya da hTERRA düzeyini değiştirecek etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür.

- BHE (+) olanlarda BH eksikliğinin izole olması ya da çoklu hipofiz hormon eksikliğinin neden olması telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeylerini etkilememiştir.
- BHE (-) olan grubunda alt grup analizinde etyolojinin İBK, Turner ve Noonan Sendromu olması ya da SGA olması telomer, fTERRA ve hTERRA düzeylerinde farklılığa neden olmamıştır. Bunun sebebi sayılan bu etyolojilerde her ne kadar BH/IGF-1 aksında eksiklik olmasa da benzer mekanizmalarla boy kısalığına neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir.
- Patolojik boy kısalığı olan hastalarda BH tedavisi alanlar ve almayanlar arasında telomer uzunluğu, fTERRA ve hTERRA düzeyleri açısından fark gözlenmemiştir.
- Bu gruplarda, BH tedavisi alma süresine göre ileri analiz yapıldığında BHE (+) grupta BH tedavi süresine göre telomer uzunluğu ve fTERRA düzeylerinde farklılık gözlenmiştir. Bu farklılık, BHE (-) çocuklarda ve her iki grupta hibrit-TERRA düzeylerinde gözlenmemiştir.
- BHE (+) olanlarda tedavinin ilk yılından 5. yılına kadar telomer uzunluğunda azalma olduğu gözlenmiştir. Bununla ilişkili olabilecek şekilde fTERRA düzeylerinde de tam tersi tedavinin 1-2 yılları arasında belirgin bir artış sonrasında azalma gözlenmiştir. Her iki parametredeki bu değişiklikler tedavinin 5. yılından sonra başlangıç değerlerine dönmüştür. Bunun sebebi, BHE (+) olanlarda verilen BH tedavisinin hızlı hücre bölünmesini uyarması ve 5. yıldan sonra bu hızlı bölünmenin kaybolması şeklinde yorumlanabilir.
- Bu değişimin BHE (-) grupta görülmemesinin nedeni bu grupta BH tedavisinin uzama üzerine etkisinin sınırlı olmasından ve hiçbir zaman gerçek eksikliği olan çocuklardaki kadar hızlı bir boy artışının görülmeyeceğinden kaynaklanıyor olabilir.

7. KAYNAKLAR

- Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos E G, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araujo VP, Oliveira-Neto LA, Almeida RP, Santos M A, Farias NT, Silveira DC, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD, Lopes TF, Salvatori R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(2): 714-721.
- Aguiar-Oliveira MH ve Salvatori R. Disruption of the GHRH receptor and its impact on children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021; 22(1): 81-89.
- Aguilera A ve García-Muse T. R loops: from transcription byproducts to threats to genome stability. *Mol Cell*, 2012; (2): 115-124.
- Akkad A, Hastings R, Konje JC, Bell SC, Thurston H, Williams B. Telomere length in small-for-gestational-age babies. *BJOG*. 2006; 113(3): 318-323.
- Al Khalifah R, Moisan L & Bui H. The shortened combined clonidine and arginine test for growth hormone deficiency is practical and specific: a diagnostic accuracy study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016; 3: 305-310.
- Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(21): 10114-10118.
- Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet*. 2009; 85(6): 823-832.

- Arnoult N, Van Beneden A, Decottignies A. Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 α . *Nat Struct Mol Biol.* 2012; 19(9): 948-956.
- Arora R, Lee Y, Wischnewski H, Brun CM, Schwarz T, Azzalin CM. RNaseH1 regulates TERRA-telomeric DNA hybrids and telomere maintenance in ALT tumour cells. *Nat Commun.* 2014; 5: 5220.
- Arnqvist HJ. The role of IGF-system in vascular insulin resistance. *Horm Metab Res.* 2008; 40(9): 588-592.
- Azzalin CM, Reichenbach P, Khoriauli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science.* 2007; 318(5851): 798-801.
- Aviv A. Telomeres and human aging: facts and fibs. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004; 2004 (51): pe43.
- Aviv A, Shay JW. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans. (2018). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018; 373 (1741): 20160436.
- Bah A, Wischnewski H, Shchepachev V, Azzalin CM. The telomeric transcriptome of *Schizosaccharomyces pombe*. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(7): 2995-3005.
- Balk B, Maicher A, Dees M, Klarmund J, Luke-Glaser S, Bender K, Luke B. Telomeric RNA-DNA hybrids affect telomere-length dynamics and senescence. *Nat Struct Mol Biol.* 2013; 20(10): 1199-1205.
- Banks WA, Morley JE, Farr SA, Price TO, Ercal N, Vidaurre I, Schally AV. Effects of a growth hormone-releasing hormone antagonist on telomerase activity, oxidative stress, longevity, and aging in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (51): 22272-22277.
- Bartlett JMS, White A. Extraction of DNA from Whole Blood. In: Bartlett JMS, Stirling D. (eds) *PCR Protocols. Methods in Molecular Biology™*, 2003; vol 226. Humana Press.

- Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*. 2012; 61(6): 1315-1322.
- Baur JA, Zou Y, Shay JW, Wright WE. Telomere position effect in human cells. *Science*. 2001; 292(5524): 2075-2077.
- Ben-Avraham D, Govindaraju DR, Budagov T, Fradin D, Durda P, Liu B, Ott S, Gutman D, Sharvit L, Kaplan R, Bougnères P, Reiner A, Shuldiner AR, Cohen P, Barzilai N, Atzmon G. The GH receptor exon 3 deletion is a marker of male-specific exceptional longevity associated with increased GH sensitivity and taller stature. *Sci Adv*. 2017; 3(6): e1602025.
- Bermejo R, Doksan Y, Capra T, Katou YM, Tanaka H, Shirahige K, Foiani M. Top1- and Top2-mediated topological transitions at replication forks ensure fork progression and stability and prevent DNA damage checkpoint activation. *Genes Dev*. 2007; 21(15): 1921-1936.
- Besson A, Salemi S, Gallati S, Jenal A, Horn R, Mullis PS, Mullis PE. Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3664-3667.
- Blackburn EH, Collins K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3(5): a003558.
- Bochman ML, Paeschke K, Zakian VA. DNA secondary structures: stability and function of G-quadruplex structures. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(11), 770-780.
- Bonert V, Carmichael J, Wu Z, Mirocha J, Perez DA, Clarke NJ, Reitz RE, McPhaul MJ, Mamelak A. Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study. *Pituitary*. 2018; 21(1): 65-75.
- Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, Pereira AM, Renehan AG, Zwahlen M, Egger M, Dekkers OM. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(9): 2912-2920.

- Buxton JL, Walters RG, Visvikis-Siest S, Meyre D, Froguel P, Blakemore AI. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5): 1500-1505.
- Brickner JR, Garzon JL, Cimprich KA. Walking a tightrope: The complex balancing act of R-loops in genome stability. *Mol Cell*. 2022; 82(12): 2267-2297.
- Bryan TM, Englezou A, Gupta J, Bacchetti S, Reddel RR. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J*. 1995; 14(17): 4240-4248.
- Cerritelli S, Crouch RJ. Ribonuclease H: the enzymes in eukaryotes. *Febs j*, 2009; 276(6), 1494-1505.
- Chan SR, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004; 359(1441), 109-121.
- Cheng M, Cao BY, Liu M, Su C, Chen JJ, Li XQ, Zhang BB, Shi YT, He ZJ, Gong CX. [Efficacy of recombinant human growth hormone treatment in children born small for gestational age with syndromic and non-syndromic short stature]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022; 60(11): 1196-1201.
- Chesnokova V, Zonis S, Barrett R, Kameda H, Wawrowsky K, Ben-Shlomo A, Yamamoto M, Gleeson J, Bresee C, Gorbunova V, Melmed S. Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells. *JCI Insight*. 2019; 4(3): e125762.
- Child CJ, Quigley CA, Cutler GB Jr, Moore WV, Wintergerst KA, Ross JL, Rosenfeld RG, Blum WF. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr*. 2019 ;91(4): 241-251.
- Chu HP, Cifuentes-Rojas C, Kesner B, Aeby E, Lee HG, Wei C, Oh HJ, Boukhali M, Haas W, Lee JT. TERRA RNA Antagonizes ATRX and Protects Telomeres. *Cell*. 2017; 170(1): 86-101.e16.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric

Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3): 804-810.

Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11): 4210-4217.

Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92(1): 1-14.

Chisalita SI, Arnqvist HJ. Insulin-like growth factor I receptors are more abundant than insulin receptors in human micro- and macrovascular endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(6): E896-901.

Collins K, Gandhi L. The reverse transcriptase component of the Tetrahymena telomerase ribonucleoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95(15): 8485-8490.

Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002; 66(3): 407-425.

Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, Andreotti F. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation.* 2004; 110(15): 2260-2265.

- Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, Bacchetti S. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J.* 1992; 11(5): 1921-1929.
- Crossley MP, Bocek M, Cimprich KA. R-Loops as Cellular Regulators and Genomic Threats. *Mol Cell.* 2019; 73(3): 398-411.
- Cusanelli E, Romero CA, Chartrand P. Telomeric noncoding RNA TERRA is induced by telomere shortening to nucleate telomerase molecules at short telomeres. *Mol Cell.* 2013; 51(6): 780-791.
- d'Adda di Fagagna F, Hande MP, Tong WM, Lansdorp PM, Wang ZQ, Jackson SP. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase in controlling telomere length and chromosomal stability. *Nat Genet.* 1999; 23(1): 76-80.
- d'Adda di Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, Von Zglinicki T, Saretzki G, Carter NP, Jackson SP. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature.* 2003; 426(6963): 194-198.
- David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev.* 2011; 32(4): 472-497.
- de Lange T. Protection of mammalian telomeres. *Oncogene.* 2002; 21(4): 532-540.
- de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* 2005; 19(18): 2100-110.
- De Luca F, Bernasconi S, Blandino A, Cavallo L, Cisternino M. Auxological, clinical and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency. *Acta Paediatr.* 1995; 84(5): 561-565.
- de Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 106: 75-82.
- Deng Z, Wang Z, Stong N, Plasschaert R, Moczan A, Chen HS, Hu S, Wikramasinghe P, Davuluri RV, Bartolomei MS, Riethman H, Lieberman PM. A role for

- CTCF and cohesin in subtelomere chromatin organization, TERRA transcription, and telomere end protection. *EMBO J.* 2012; 31(21): 4165-4178.
- Deng Z, Wang Z, Xiang C, Molczan A, Baubet V, Conejo-Garcia J, Xu X, Lieberman PM, Dahmane N. Formation of telomeric repeat-containing RNA (TERRA) foci in highly proliferating mouse cerebellar neuronal progenitors and medulloblastoma. *J Cell Sci.* 2012; 125(Pt 18): 4383-4394.
- Diotti R, Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus*, 2011; 2(2), 119-135.
- Doksani Y, Wu JY, de Lange T, Zhuang X. Super-resolution fluorescence imaging of telomeres reveals TRF2-dependent T-loop formation. *Cell.* 2013; 155(2): 345-356.
- Domínguez-Sánchez MS, Barroso S, Gómez-González B, Luna R, Aguilera A. Genome instability and transcription elongation impairment in human cells depleted of THO/TREX. *PLoS Genet.* 2011; 7(12): e1002386.
- Donati B, Ciarrocchi A. Telomerase and Telomeres Biology in Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): 2887.
- Drosopoulos WC, Kosiyatrakul ST, Yan Z, Calderano SG, Schildkraut CL. Human telomeres replicate using chromosome-specific, rather than universal, replication programs. *J Cell Biol.* 2012; 197(2): 253-266.
- Drury SS, Mabile E, Brett ZH, Esteves K, Jones E, Shirtcliff EA, Theall KP. The association of telomere length with family violence and disruption. *Pediatrics.* 2014; 134(1): e128-137.
- Duquette ML, Handa P, Vincent JA, Taylor AF, Maizels N. Intracellular transcription of G-rich DNAs induces formation of G-loops, novel structures containing G4 DNA. *Genes Dev.* 2004; 18(13): 1618-29.
- Ester WA, van Duyvenvoorde HA, de Wit CC, Broekman AJ, Ruivenkamp CA, Govaerts LC, Wit JM, Hokken-Koelega AC, Losekoot M. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1

- receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(12): 4717-4727.
- Fairall L, Chapman L, Moss H, de Lange T, Rhodes D. Structure of the TRFH dimerization domain of the human telomeric proteins TRF1 and TRF2. *Mol Cell.* 2001; 8(2): 351-361.
- Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich SL, Avilion AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu J, et al. The RNA component of human telomerase. *Science.* 1995; 269(5228): 1236-1241.
- Feretzaki M, Renck Nunes P, Lingner J. Expression and differential regulation of human TERRA at several chromosome ends. *RNA.* 2019; 25(11): 1470-1480.
- Flynn RL, Cox KE, Jeitany M, Wakimoto H, Bryll AR, Ganem NJ, Bersani F, Pineda JR, Suvà ML, Benes CH, Haber DA, Boussin FD, Zou L. Alternative lengthening of telomeres renders cancer cells hypersensitive to ATR inhibitors. *Science.* 2015; 347(6219): 273-277.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 Suppl 1: S4-9.
- Friedrich U, Schwab M, Griesse EU, Fritz P, Klotz U. Telomeres in neonates: new insights in fetal hematopoiesis. *Pediatr Res.* 2001; 49(2): 252-256.
- García-Muse T, Aguilera A. R Loops: From Physiological to Pathological Roles. *Cell.* 2019; 179(3): 604-618.
- García-Pichardo D, Cañas JC, García-Rubio ML, Gómez-González B, Rondón AG, Aguilera A. Histone Mutants Separate R Loop Formation from Genome Instability Induction. *Mol Cell.* 2017; 66(5): 597-609.e5.
- Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, Shiels P, Sayer AA, Barbieri M, Bekaert S, Bischoff C, Brooks-Wilson A, Chen W, Cooper C, Christensen K, De Meyer T, Deary I, Der G, Diez Roux A, Fitzpatrick A, Hajat A, Halaschek-Wiener J, Harris S, Hunt SC, Jagger C, Jeon HS, Kaplan R, Kimura M, Lansdorp P, Li C, Maeda T, Mangino M,

- Nawrot TS, Nilsson P, Nordfjall K, Paolisso G, Ren F, Riabowol K, Robertson T, Roos G, Staessen JA, Spector T, Tang N, Unryn B, van der Harst P, Woo J, Xing C, Yadegarfar ME, Park JY, Young N, Kuh D, von Zglinicki T, Ben-Shlomo Y; Halcyon study team. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2014; 51: 15-27.
- Gorenjak V, Petrelis AM, Stathopoulou MG, Visvikis-Siest S. Telomere length determinants in childhood. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(2): 162-177.
- Graf M, Bonetti D, Lockhart A, Serhal K, Kellner V, Maicher A, Jolivet P, Teixeira MT, Luke B. Telomere Length Determines TERRA and R-Loop Regulation through the Cell Cycle. *Cell.* 2017; 170(1): 72-85.e14.
- Granotier C, Pennarun G, Riou L, Hoffschir F, Gauthier LR, De Cian A, Gomez D, Mandine E, Riou JF, Mergny JL, Mailliet P, Dutrillaux B, Boussin FD. Preferential binding of a G-quadruplex ligand to human chromosome ends. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33(13): 4182-4190.
- Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebaek A, Stochholm K, van der Velden JA; International Turner Syndrome Consensus Group; Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2024; 190(6): G53-G151.
- Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell.* 1985; 43(2 Pt 1): 405-413.
- Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell.* 1987; 51(6): 887-898.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and

Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86(6): 361-397.

Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11): 3990-3993.

Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, de Cabo R, Cohen P, Longo VD. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011; 3(70): 70ra13.

Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, Maghnie M, Salvatori R. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(10): 608-624.

Hara E, Tsurui H, Shinozaki A, Nakada S, Oda K. Cooperative effect of antisense-Rb and antisense-p53 oligomers on the extension of life span in human diploid fibroblasts, TIG-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 179(1): 528-534.

Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci*, 2006; 1067: 10-21.

Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Oztürk A, Mazıcıoğlu MM. The weight and height percentiles in 6-18 year old children in Kayseri and comparison with Istanbul data. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(3): 129-135.

Heaphy CM, de Wilde RF, Jiao Y, Klein AP, Edil BH, Shi C, Bettegowda C, Rodriguez FJ, Eberhart CG, Hebbar S, Offerhaus GJ, McLendon R, Rasheed BA, He Y, Yan H, Bigner DD, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Riggins GJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Hruban RH, Maitra A, Papadopoulos N, Meeker AK. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science*. 2011;b333(6041): 425.

- Henderson ER, Blackburn EH. An overhanging 3' terminus is a conserved feature of telomeres. *Mol Cell Biol*. 1989; 9(1): 345-348.
- Henson JD, Hannay JA, McCarthy SW, Royds JA, Yeager TR, Robinson RA, Wharton SB, Jellinek DA, Arbuckle SM, Yoo J, Robinson BG, Learoyd DL, Stalley PD, Bonar SF, Yu D, Pollock RE, Reddel RR. A robust assay for alternative lengthening of telomeres in tumors shows the significance of alternative lengthening of telomeres in sarcomas and astrocytomas. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(1): 217-225.
- Hodson C, van Twest S, Dylewska M, O'Rourke JJ, Tan W, Murphy VJ, Walia M, Abbouche L, Nieminuszczy J, Dunn E, Bythell-Douglas R, Heierhorst J, Niedzwiedz W, Deans AJ. Branchpoint translocation by fork remodelers as a general mechanism of R-loop removal. *Cell Rep*. 2022; 41(10): 111749.
- Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, Mericq V, Rapaport R, Alherbish A, Braslavsky D, Charmandari E, Chernausek SD, Cutfield WS, Dauber A, Deeb A, Goedegebuure WJ, Hofman PL, Isganatis E, Jorge AA, Kanaka-Gantenbein C, Kashimada K, Khadilkar V, Luo XP, Mathai S, Nakano Y, Yau M. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev*. 2023; 44(3): 539-565.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013; 14(10): R115.
- Huertas P, Aguilera A. Cotranscriptionally formed DNA:RNA hybrids mediate transcription elongation impairment and transcription-associated recombination. *Mol Cell*, 2003; 12(3): 711-721.
- Huffman KE, Levene SD, Tesmer VM, Shay JW, Wright WE. Telomere shortening is proportional to the size of the G-rich telomeric 3'-overhang. *J Biol Chem*. 2000; 275(26): 19719-19722.
- Hug N, Lingner J. Telomere length homeostasis. *Chromosoma*, 2006; 115(6): 413-425.

- Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(2): 71-83.
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012; 337 (6096): 816-821.
- Kocyigit I, Taheri S, Uysal C, Memis M, Ozayturk SG, Zararsiz G, Rassoulzadegan M. Predicting Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by Changes in the Telomeric Epigenome. *Cells*. 2022; 11(20): 3300.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994; 266(5193): 2011-2015.
- Kim SH, Beausejour C, Davalos AR, Kaminker P, Heo SJ, Campisi J. TIN2 mediates functions of TRF2 at human telomeres. *J Biol Chem*. 2004; 279 (42): 43799-43804.
- Kim SH, Kaminker P, Campisi J. TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. *Nat Genet*. 1999; 23(4): 405-412.
- Klobutcher LA, Swanton MT, Donini P, Prescott DM. All gene-sized DNA molecules in four species of hypotrichs have the same terminal sequence and an unusual 3' terminus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; 78(5): 3015-3019.
- Koliada AK, Krasnenkov DS, Vaiserman AM. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? *Front Genet*. 2015; 6: 82.
- Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, Leung GKC, Tekendo-Ngongang C, Uwineza A, Thong MK, Muthukumarasamy P, Honey E, Ekure EN, Sokunbi OJ, Kalu N, Jones KL, Kaplan JD, Abdul-Rahman OA, Vincent LM, Love A, Belhassan K, Ouldim K, El Bouchikhi I, Shukla A, Girisha KM, Patil SJ, Sirisena ND, Dissanayake VHW, Paththinige CS, Mishra R, Klein-Zigheboim E, Gallardo Jugo BE, Chávez Pastor M, Abarca-Barriga HH, Skinner SA, Prijoles EJ, Badoe E, Gill AD,

- Shotelersuk V, Smpokou P, Kisling MS, Ferreira CR, Mutesa L, Megarbane A, Kline AD, Kimball A, Okello E, Lwabi P, Aliku T, Tenywa E, Boonchooduang N, Tanpaiboon P, Richieri-Costa A, Wonkam A, Chung BHY, Stevenson RE, Summar M, Mandal K, Phadke SR, Obregon MG, Linguraru MG, Muenke M. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(9): 2323-2334.
- Lafuente-Barquero J, García-Rubio ML, Martin-Alonso MS, Gómez-González B, Aguilera A. Harmful DNA:RNA hybrids are formed in cis and in a Rad51-independent manner. *Elife*. 2020; 4;9: e56674.
- Laron Z. Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity? *Mech Ageing Dev*. 2005; 126(2): 305-307.
- Lee YW, Arora R, Wischnewski H, Azzalin CM. TRF1 participates in chromosome end protection by averting TRF2-dependent telomeric R loops. *Nat Struct Mol Biol*. 2018; 25(2): 147-153.
- Leman AR, Dheekollu J, Deng Z, Lee SW, Das MM, Lieberman PM, Noguchi E. Timeless preserves telomere length by promoting efficient DNA replication through human telomeres. *Cell Cycle*. 2012; 11(12): 2337-2347.
- Lerner LK, Sale JE. Replication of G Quadruplex DNA. *Genes (Basel)*, 2009; 10(2): 95.
- Lewis CR, Taguinod F, Jepsen WM, Cohen J, Agrawal K, Huentelman MJ, Smith CJ, Ringenbach SDR, Braden BB. Telomere Length and Autism Spectrum Disorder Within the Family: Relationships With Cognition and Sensory Symptoms. *Autism Res*. 2020; 13(7): 1094-1101.
- Lin L, Qin K, Chen D, Lu C, Chen W, Guo VY. Systematic review and meta-analysis of the association between paediatric obesity and telomere length. *Acta Paediatr*. 2021; 110(10): 2695-2703.
- Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, Mann M, Lundblad V, Cech TR. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science*. 1997; 276(5312): 561-567.
- Loayza D, De Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. *Nature*, 2003; 423(6943): 1013-1018.

- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194-1217.
- L López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic Control of Longevity. *Cell*. 2016; 166(4): 802-821.
- Luke B, Panza A, Redon S, Iglesias N, Li Z, Lingner J. The Rat1p 5' to 3' exonuclease degrades telomeric repeat-containing RNA and promotes telomere elongation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell*. 2008; 32(4): 465-477.
- Lundblad V, Szostak JW. A mutant with a defect in telomere elongation leads to senescence in yeast. *Cell*. 1989; 57: 633-643.
- Ly K, Walker C, Berry S, Snell R, Marks E, Thayer Z, Atatoa-Carr P, Morton S. Telomere length in early childhood is associated with sex and ethnicity. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 10359.
- Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Mar;18(3):175-186.
- MacNeill S. Genome duplication is fundamental to life and health. *Subcell Biochem*. 2012; 62:v-vi. PMID: 24479208.
- Maicher A, Kastner L, Dees M, Luke B. Deregulated telomere transcription causes replication-dependent telomere shortening and promotes cellular senescence. *Nucleic Acids Res*. 2012 ; 40(14): 6649-6659.
- Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(6): 353-365.
- Mehmetbeyoglu E, Kianmehr L, Borlu M, Yilmaz Z, Basar Kılıc S, Rajabi-Maham H, Taheri S, Rassoulzadegan M. Decrease in RNase HII and Accumulation of lncRNAs/DNA Hybrids: A Causal Implication in Psoriasis? *Biomolecules*. 2022; 12(3): 368.
- Misino S, Busch A, Wagner CB, Bento F, Luke B. TERRA increases at short telomeres in yeast survivors and regulates survivor associated senescence (SAS). *Nucleic Acids Res*. 2022; 50(22): 12829-12843..

- Moffitt TE; Klaus-Grawe 2012 Think Tank. Childhood exposure to violence and lifelong health: clinical intervention science and stress-biology research join forces. *Dev Psychopathol.* 2013; 25(4 Pt 2): 1619-1634.
- Monaghan P, Haussmann MF. Do telomere dynamics link lifestyle and lifespan? *Trends Ecol Evol.* 2006; 21(1): 47-53.
- Moye AL, Porter KC, Cohen SB, Phan T, Zyner KG, Sasaki N, Lovrecz GO, Beck JL, Bryan TM. Telomeric G-quadruplexes are a substrate and site of localization for human telomerase. *Nat Commun.* 2015; 6: 7643.
- Nanavaty V, Sandhu R, Jehi SE, Pandya UM, Li B. Trypanosoma brucei RAP1 maintains telomere and subtelomere integrity by suppressing TERRA and telomeric RNA:DNA hybrids. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(10): 5785-5796.
- Nandakumar J, Bell CF, Weidenfeld I, Zaug AJ, Leinwand LA, Cech TR. The TEL patch of telomere protein TPP1 mediates telomerase recruitment and processivity. *Nature.* 2012; 492 (7428): 285-289.
- Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, Khoraiuli L, Vitelli V, Chawla R, Giulotto E, Azzalin CM. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. *RNA.* 2009; 15(12): 2186-2194.
- Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006; 95(12): 1635-1641.
- Ng LJ, Cropley JE, Pickett HA, Reddel RR, Suter CM. Telomerase activity is associated with an increase in DNA methylation at the proximal subtelomere and a reduction in telomeric transcription. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(4): 1152-1159.
- Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology.* 2014; 155(8): 2892-2899.
- O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online.* 2011; 13: 3.

- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(8): 2730-2734.
- Paeschke K, McDonald KR, Zakian VA. Telomeres: structures in need of unwinding. *FEBS Lett.* 2010; 584(17): 3760-3772.
- Paeschke K, Simonsson T, Postberg J, Rhodes D, Lipps HJ. Telomere end-binding proteins control the formation of G-quadruplex DNA structures in vivo. *Nat Struct Mol Biol.* 2005; 12(10): 847-854.
- Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet.* 2008; 42: 301-334.
- Paltoglou G, Raftopoulou C, Nicolaides NC, Genitsaridi SM, Karampatsou SI, Papadopoulou M, Kassari P, Charmandari E. A Comprehensive, Multidisciplinary, Personalized, Lifestyle Intervention Program Is Associated with Increased Leukocyte Telomere Length in Children and Adolescents with Overweight and Obesity. *Nutrients.* 2021; 13(8): 2682.
- Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, Shine B, MacGillivray M. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12): 5691-5694.
- Pickett HA, Reddel RR. Molecular mechanisms of activity and derepression of alternative lengthening of telomeres. *Nat Struct Mol Biol.* 2015; 22(11): 875-880.
- Porro A, Feuerhahn S, Delafontaine J, Riethman H, Rougemont J, Lingner J. Functional characterization of the TERRA transcriptome at damaged telomeres. *Nat Commun.* 2014; 5: 5379.
- Porro A, Feuerhahn S, Reichenbach P, Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways. *Mol Cell Biol.* 2010; 30(20): 4808-4817.
- Pölönen J, Pinola P, Ronkainen J, Blakemore AI, Buxton JL, Tapanainen JS, Franks S, Piltonen TT, Sebert S, Morin-Papunen L. Polycystic ovary syndrome and

- leukocyte telomere length: cross-sectional and longitudinal changes. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187(5): 651-661.
- Rassoulzadegan M, Sharifi-Zarchi A, Kianmehr L. DNA-RNA Hybrid (R-Loop): From a Unified Picture of the Mammalian Telomere to the Genome-Wide Profile. *Cells.* 2021; 10(6): 1556.
- Raftopoulou C, Paltoglou G, Charmandari E. Association between Telomere Length and Pediatric Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022; 14(6): 1244.
- Reaban ME, Lebowitz J, Griffin JA. Transcription induces the formation of a stable RNA.DNA hybrid in the immunoglobulin alpha switch region. *J Biol Chem.* 1994; 269(34): 21850-21857.
- Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(17): 5797-5806..
- Redon S, Zemp I, Lingner J. A three-state model for the regulation of telomerase by TERRA and hnRNPA1. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41(19): 9117-9128.
- Rey RA, Bergadá I, Ballerini MG, Braslavsky D, Chiesa A, Freire A, Grinspon RP, Keselman A, Arcari A. Diagnosing and treating anterior pituitary hormone deficiency in pediatric patients. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024; 25(3): 555-573.
- Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary.* 2008; 11(2): 115-120.
- Richmond E, Rogol AD. (2010). Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev.* 2010; 18: 92-108.
- Riethman H, Ambrosini A, Paul S. Human subtelomere structure and variation. *Chromosome Res.* 2005; 13(5): 505-515.
- Roake CM, Artandi SE. Approaching TERRA Firma: Genomic Functions of Telomeric Noncoding RNA. *Cell.* 2017; 170(1): 8-9.
- Robinson O, Chadeau Hyam M, Karaman I, Climaco Pinto R, Ala-Korpela M, Handakas E, Fiorito G, Gao H, Heard A, Jarvelin MR, Lewis M, Pazoki R,

- Polidoro S, Tzoulaki I, Wielscher M, Elliott P, Vineis P. Determinants of accelerated metabolomic and epigenetic aging in a UK cohort. *Aging Cell*. 2020; 19(6): e13149.
- Robinson O, Lau CE, Joo S, Andrusaityte S, Borrás E, de Prado-Bert P, Chatzi L, Keun HC, Grazuleviciene R, Gutzkow KB, Maitre L, Martens DS, Sabido E, Siroux V, Urquiza J, Vafeiadi M, Wright J, Nawrot TS, Bustamante M, Vrijheid M. Associations of four biological age markers with child development: A multi-omic analysis in the European HELIX cohort. *Elife*. 2023; 12: e85104.
- Rocca R, Talarico C, Moraca F, Costa G, Romeo I, Ortuso F, Alcaro S, Artese A. (2017). Molecular recognition of a carboxy pyridostatin toward G-quadruplex structures: Why does it prefer RNA? *Chem Biol Drug Des*. 2017; 90(5): 919-925.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990; 323(1): 1-6.
- Sagie S, Toubiana S, Hartono SR, Katzir H, Tzur-Gilat A, Havazelet S, Francastel C, Velasco G, Chédin F, Selig S. Telomeres in ICF syndrome cells are vulnerable to DNA damage due to elevated DNA:RNA hybrids. *Nat Commun*. 2017; 8: 14015.
- Sarek G, Vannier JB, Panier S, Petrini JHJ, Boulton SJ. TRF2 recruits RTEL1 to telomeres in S phase to promote t-loop unwinding. *Mol Cell*. 2015; 57(4): 622-635.
- Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. 2009 Nov 12 [updated 2023 Jan 19]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- Schmidt JC, Cech TR. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev*. 2015; 29(11): 1095-1105.

- Schoeftner S, Blasco MA. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. *Nat Cell Biol.* 2008; 10(2): 228-236.
- Sfeir A, Kosiyatrakul ST, Hockemeyer D, MacRae SL, Karlseder J, Schildkraut CL, de Lange T. Mammalian telomeres resemble fragile sites and require TRF1 for efficient replication. *Cell.* 2009; 138(1): 90-103.
- Sfeir AJ, Chai W, Shay JW, Wright WE. Telomere-end processing the terminal nucleotides of human chromosomes. *Mol Cell.* 2005; 18(1): 131-138.
- Sharma S, Chowdhury S. Emerging mechanisms of telomerase reactivation in cancer. *Trends Cancer.* 2022; 8(8): 632-641.
- Silva B, Pentz R, Figueira AM, Arora R, Lee YW, Hodson C, Wischnewski H, Deans AJ, Azzalin CM. FANCM limits ALT activity by restricting telomeric replication stress induced by deregulated BLM and R-loops. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2253.
- Simpson H, Savine R, Sönksen P, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Cohen P, Hintz R, Ho K, Mullis P, Robinson I, Strasburger C, Tanaka T, Thorner M; GRS Council. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. *Growth Horm IGF Res.* 2002; 12(1): 1-33.
- Sinha S, Shukla S, Khan S, Farhan M, Kamal MA, Meeran SM. Telomeric Repeat Containing RNA (TERRA): Aging and Cancer. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015; 14(7): 936-946.
- Slykerman RF, Joglekar MV, Hardikar AA, Satoor SN, Thompson JMD, Jenkins A, Mitchell EA, Murphy R. Maternal stress during pregnancy and small for gestational age birthweight are not associated with telomere length at 11 years of age. *Gene.* 2019; 694: 97-101.
- Smeets CC, Codd V, Denniff M, Samani NJ, Hokken-Koelega AC. Effects of size at birth, childhood growth patterns and growth hormone treatment on leukocyte telomere length. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171825.

- Smith S, Giriati I, Schmitt A, de Lange T. Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. *Science*. 1998; 282(5393): 1484-1487.
- Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, Oelmann S, Schaefer MR, Schnapp G, de Lange T. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. *Mol Cell Biol*. 2000; 20(5): 1659-1668..
- Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22(2): 96-118.
- Stefa A, Lamprokostopoulou A, Briana DD, Kontogeorgou A, Papageorgiou I, Malamitsi-Puchner A, Tsitsilonis O, Gagos S, Charmandari E. The effect of intrauterine growth on leukocyte telomere length at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(23): 3948-3953.
- Stewart SA, Weinberg RA. Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006; 22: 531-557.
- Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS, Kruglikova AS, Brailova NV, Sharashkina NV, Kashtanova DA, Isaykina OY, Pokrovskaya MS, Vygodin VA, Ozerova IN, Skvortsov DA, Boytsov SA. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases. *Front Genet*. 2017; 8: 198.
- Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, Kusuhara Y, Hashimoto S, Tokudome S, Kojima M, Wakai K, Toyoshima H, Tamakoshi K, Watanabe Y, Hayakawa N, Maruta M, Watanabe M, Kato K, Ohta Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003; 4(3): 259-266.
- Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*. 1982; 29(1): 245-255.
- Taheri S, Karaca Z, Rassoulzadegan M, Mehmetbeyoglu E, Zararsiz G, Sener EF, Bayram KK, Tufan E, Sahin MC, Marasli MK, Memis M, Canatan H, Ozturk F, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. The Characterization

- of Sex Differences in Hypoglycemia-Induced Activation of HPA Axis on the Transcriptomic Level. *Cell Mol Neurobiol*. 2022; 42(5): 1523-1542.
- Tajada M, Dieste-Pérez P, Sanz-Arenal A, Pérez-Roncero G, López-Baena MT, Pérez-López FR. Leukocyte telomere length in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2022; 38(5): 391-397.
- Tanisawa K, Hirose N, Arai Y, Shimokata H, Yamada Y, Kawai H, Kojima M, Obuchi S, Hirano H, Suzuki H, Fujiwara Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Ihara K, Sugaya M, Higuchi M, Arai T, Mori S, Sawabe M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M. Inverse Association Between Height-Increasing Alleles and Extreme Longevity in Japanese Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(5): 588-595.
- Thijssen PE, Tobi EW, Balog J, Schouten SG, Kremer D, El Bouazzaoui F, Henneman P, Putter H, Eline Slagboom P, Heijmans BT, van der Maarel SM. Chromatin remodeling of human subtelomeres and TERRA promoters upon cellular senescence: commonalities and differences between chromosomes. *Epigenetics*. 2013; 8(5): 512-521.
- Tomlinson RL, Ziegler TD, Supakorndej T, Terns RM, Terns MP. Cell cycle-regulated trafficking of human telomerase to telomeres. *Mol Biol Cell*. 2006; 17(2): 955-565.
- Trahan C, Martel C, Dragon F. Effects of dyskeratosis congenita mutations in dyskerin, NHP2 and NOP10 on assembly of H/ACA pre-RNPs. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(5): 825-836.
- Unlu C, Guney G, Tugrul Ersak D, Kosem A, Tarlan N, Tokmak A. Evaluation of serum telomerase activity in normal-weight young girls with polycystic ovary syndrome and its relation to metabolic parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023; 36(3): 283-289.
- Vannier JB, Pavicic-Kaltenbrunner V, Petalcorin MI, Ding H, Boulton SJ. RTEL1 dismantles T loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity. *Cell*. 2012; 149(4): 795-806.

- Vasu V, Turner KJ, George S, Greenall J, Slijepcevic P, Griffin DK. Preterm infants have significantly longer telomeres than their term born counterparts. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0180082.
- Vrbsky J, Akimcheva S, Watson JM, Turner TL, Daxinger L, Vyskot B, Aufsatz W, Riha K. siRNA-mediated methylation of Arabidopsis telomeres. *PLoS Genet*. 2010; 6(6): e1000986.
- Wacharasindhu S, Supornsilchai V, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S. Diagnosis and growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency: experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90(10): 2047-2052.
- Wang C, Shen F, Zhu Y, Fang Y, Lu S. Telomeric repeat-containing RNA (TERRA) related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 86(4): 552-559.
- Wang Y, Sušac L, Feigon J. Structural Biology of Telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019; 11(12): a032383.
- Wellinger RE, Prado F, Aguilera A. Replication fork progression is impaired by transcription in hyperrecombinant yeast cells lacking a functional THO complex. *Mol Cell Biol*. 2006; 26(8): 3327-3334.
- Wojcicki JM, Heyman MB, Elwan D, Shiboski S, Lin J, Blackburn E, Epel E. Telomere length is associated with oppositional defiant behavior and maternal clinical depression in Latino preschool children. *Transl Psychiatry*. 2015; 5(6): e581.
- Wu D, Chen RM, Chen SK, Liu GL, Chen LQ, Yang Y, Wang XL, Peng YG, Gong CX. Final adult height of children with idiopathic short stature: a multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty. *BMC Pediatr*. 2020; 20(1): 138.
- Wu P, Takai H, de Lange T. Telomeric 3' overhangs derive from resection by Exo1 and Apollo and fill-in by POT1b-associated CST. *Cell*. 2012; 150(1): 39-52.
- Xing Y, Xuan F, Wang K, Zhang H. Aging under endocrine hormone regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1223529.

- Yu K, Chedin F, Hsieh CL, Wilson TE, Lieber MR. R-loops at immunoglobulin class switch regions in the chromosomes of stimulated B cells. *Nat Immunol.* 2003; 4(5): 442-451.
- Yu TN, Cheng EH, Lin YP, Chen YC, Huang CC, Lee TH, Lee MS. Significantly shortened telomere length and altered androgen receptor level in cumulus cells from women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023; 62(6): 845-851.
- Yuan J, Liu Y, Wang J, Zhao Y, Li K, Jing Y, Zhang X, Liu Q, Geng X, Li G, Wang F. Long-term Persistent Organic Pollutants Exposure Induced Telomere Dysfunction and Senescence-Associated Secretory Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(8): 1027-1035.
- Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023; 12(7): e220504.

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Büyüme Hormonu Eksikliğinin Genom Stabilizasyonu Üzerine Etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Melikgazi/KAYSERİ			
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11			
	FAKS	0 352 437 52 85			
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Doç.Dr.Serpil Taheri			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji			
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ,Kayseri			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
	Diğer ise belirtiniz	Doktora Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Büyüme Hormonu Eksikliğinin Genom Stabilizasyonu Üzerine Etkisi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLEN DİRLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce		Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce		Diğer
	BELGE ADI	Açıklama					
	SİGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/639	Tarih : 25.09.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişki	Katılım (*)
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Murat SİPAHIOĞLU	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒

* Tonlanıda Bulunma

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN GENOM STABİLİZASYON...

By: Nihal Hatipoğlu

As of: Nov 13, 2024 2:58:29 PM
14,483 words - 72 matches - 44 sources

Similarity Index

5%

Mode: Summary Report ▼

sources:97 words / 1% - Internet from 24-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr92 words / 1% - Internet from 13-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr91 words / 1% - Internet from 12-Jul-2019 12:00AM
docplayer.net44 words / < 1% match - Internet from 23-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr13 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr9 words / < 1% match - Internet from 14-Oct-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr8 words / < 1% match - Internet from 31-Aug-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr8 words / < 1% match - Internet from 22-Sep-2022 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr8 words / < 1% match - Internet from 25-Feb-2023 12:00AM
acikbilim.yok.gov.tr25 words / < 1% match - Internet from 24-Dec-2022 12:00AM
www.openaccess.hacettepe.edu.tr20 words / < 1% match - Internet from 24-Oct-2022 12:00AM
www.openaccess.hacettepe.edu.tr10 words / < 1% match - Internet from 05-Oct-2022 12:00AM
www.openaccess.hacettepe.edu.tr

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Nihal HATİPOĞLU
Uyuğu : Türkiye Cumhuriyeti (TC)

EĞİTİM

Yüksek Lisans- Lisans	Gazi Üniversitesi	Tıp Fakültesi	1998
Doktora	TC.Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2004
Üst İhtisas	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Endokrinoloji	2007

YABANCI DİL

İngilizce