



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**ORTA-AĞIR MALNÜTRİSYONLU HASTALARDA PANKREAS ENZİM
REPLASMANININ TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Mevsim DEMİR MİS

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kamuran KARAMAN

VAN – 2019



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**ORTA-AĞIR MALNÜTRİSYONLU HASTALARDA PANKREAS ENZİM
REPLASMANININ TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Mevsim DEMİR MİS

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kamuran KARAMAN

Bu tez, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
25.06.2018 tarih ve TTU-2018-7168 proje kodu ile desteklenmiştir.

VAN – 2019

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : ..Alexsim Demir Nis..... UZMANLIK DALI: ..Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

TEZİN ADI : ..Oral ağır malnütriyonu hastalarda parenteral enzim replasmanının tedavideki etkinliği

1- Sayfa Sayısı : (...75.....)
2- Tablo Sayısı : (...17.....)
3- Şekil Sayısı : (...4.....)
4- İstatistik Sayısı : (...6.....)
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : (...194.....)
6- Yazı Tertibi : (...Times New Roman.....)
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : (...1.YI.....)
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : (...ORJINAL.....)
9- Orijinal Olup Olmadığı : (...ORJINAL.....)

SONUÇ : (...BAŞARILI.....)

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Prof.Dr. Oğuz TINCER
YYF Tip Fakültesi
Çocuk Sağ ve Hast. A.B.D. Başkanı
Dip. Tes. No: 53952-43249

Doç. Dr. Mustafa KARAHAN
Dip. Tes. No: 1212-703
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Uzmanı
YYF DÜĞÜN ÖZEL A.S. TIP MERKEZİ

ÜYE

K.T.U. Farabi Hastanesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN
Dip. Tes. No: 122969
Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Uzmanı

AŞLI GİRİDİR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın her aşamasında, bilimsel ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr Kamuran Karaman'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir doktordan ziyade, iyi bir hekim olmam için çabalayan değerli hocam Prof. Dr. Oğuz Tuncer başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın hemen her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen KTÜ Tıp Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Burcu Güven'e

Olguların kan örneklerinin analiz edilmesinde değerli vaktini ayırarak yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk Kömüroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, uzman doktorlar ve tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerimizin değerli hemşire ve personellerine,

Tez çalışmamada maddi destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne;

Bana bugüne kadar her konuda karşılıksız destek veren ve sevgilerini esirgemeyen annem, babam ve biricik kardeşime,

Asistanlığım süresince, daima sabırla ve sevgiyle bana destek olan kıymetli eşim Sinan Mis'e ve varlığıyla hayatıma anlam katan oğlum Toprak Ali'ye sonsuz teşekkürler...

Dr. Mevsim DEMİR MİS

ÖZET

Mis D.M, Orta-Ağır Malnütrisyonlu Hastalarda Pankreas Enzim Replasmanının Tedavideki Etkinliği, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Van, 2019.

Amaç: Bu çalışmada, Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre orta-ağır malnütrisyon tanısı almış hastalara uygun beslenme rejimi ile birlikte pankreas enzim replasman tedavisinin (PERT) kilo alımı üzerinde etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1 Kasım 2018 – 1 Şubat 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji ve Genel Çocuk polikliniklerine ayaktan başvuran, orta-ağır malnütrisyon tanısı alan 3 ay-17 yaş arası 45 çocuk (22 kız, 23 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar verileri incelendi. Yaşlarına ve kilolarına uygun beslenme rejiminin yanında birinci gruba sadece hiperkalorik mama, ikinci gruba ise hiperkalorik mamanın yanında 2000 U lipaz /kg/gün dozunda PERT verildi. Hastaların ilk ve ikinci ay muayenelerinde antropometrik ölçümler yapıldı, fekal elastaz, desnutrin ve ghrelin seviyeleri çalışılarak PERT'in kilo alımı ve laboratuvar değerleri üzerinde etkili olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: 45 hastanın 22'si kız (%48,8), 23'ü erkek (%51,2) idi. Hiçbir hastamızda ek hastalık yoktu. Hastaların tamamında pankreas yetmezliği görüldü. Hastaların ilk ve iki aylık tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında PERT grubundaki hastaların daha iyi kilo aldığı ancak istatistiksel anlamlı fark yaratmadığı görüldü. Fekal elastaz, desnutrin ve ghrelin düzeyleri arasında da iki grup arasında anlamlı değişiklik olmadı.

Sonuç: Malnütrisyonun önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmayı sürdüğü günümüzde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hala önemini korumaktadır. PERT üzerinde düşünülen bir seçenek olmakla birlikte bu konuda literatür sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bu konuda yapılan hasta grubunun en fazla olduğu ve PERT süresinin en uzun tutulduğu çalışmadır. Malnütre hastalarda PERT verilmesinin klinik ve biyokimyasal etkilerini incelediğimiz çalışmamızda PERT verilen grubun daha iyi kilo almakla birlikte anlamlı fark yaratmadığı, biyokimyasal belirteçler üzerinde beslenme desteğinden farklı bir sonuç çıkarmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Malnütrisyon, Fekal Elastaz, Pankreas Ekzokrin Yetmezlik, Pankreas Enzim Replasman Tedavisi

ABSTRACT

Mis D.M, Efficiency Of Pancreatic Enzyme Replacement in Treatment Of Patients With Moderate-To-Severe Malnutrition, Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Van, 2019.

Purpose: In this study, we aim at investigating the possible efficiency of pancreatic enzyme replacement treatment (PERT) along with proper nutrition regimen on weight gain in patients diagnosed with moderate-to-severe malnutrition according to the classification made by World Health Organization (WHO).

Material and Method: 45 children (22 female, 23 male) aged between 3 months and 17 years who applied as outpatient to Yüzüncü Yıl University Pediatric Health and Diseases Department's Pediatric Gastroenterology and General Pediatric clinics between November 1st 2018 and February 1st 2019, and diagnosed with moderate-to-severe malnutrition were included in our study. Demographic properties, antropometric measurements and laboratory data of patients were analyzed. In addition to proper nutrition regimens in accordance with their age and body weight, the first group was given only hypercaloric food whereas the second group was given PERT of 2000 U lipase/kg/day dosage as well as hypercaloric food. In first-month and second-month examinations of patients, antropometric measurements were performed, and by studying fecal elastase, desnutrin and ghrelin levels, it was evaluated whether PERT affects weight gain and other laboratory values.

Findings: Out of 45 patients, 22 (48.8%) were female and 23 (51.2%) were male. None of our patients had any additional disease. All of the patients had pancreatic insufficiency. When comparing values of two patient groups after first-month and second-month examinations; it was observed that the group who received PERT had more weight gain, however there was no statistically significant difference between two groups in that sense. There was also no meaningful difference between two groups in terms of fecal elastase, desnutrin and ghrelin levels.

Conclusion: Today, where malnutrition is still among serious public health problems, developing new treatment methods keeps its importance. While PERT is a considerable choice, literature in that field is still limited. To our knowledge, our study is the one with the most number of patients and the longest treatment duration of PERT. In this study, where we investigated clinical and biochemical effects of PERT in malnourished patients; it was observed that while the PERT group had better weight gain, this treatment neither made any meaningful change for weight gain nor resulted in different biochemical indicators compared to regular nutrition support.

Keywords: Malnutrition, Fecal Elastase, Pancreatic Exocrine Insufficiency, Pancreatic Enzyme Replacement Treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	IVII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. Beslenme	4
1.2. Malnütrisyon	4
1.2.1. Protein enerji malnütrisyonu (PEM)	5
1.2.3. Tarihçe	7
1.2.4. Epidemiyoloji	7
1.2.5. Türkiye’de malnütrisyon	10
1.2.6. Antropometri	11
1.2.7. Antropometrik göstergeler.....	12
1.2.7.1. Vücut ağırlığı	12
1.2.7.2. Boy uzunluğu.....	13
1.2.7.3. Üst kol çevresi	13
1.2.7.4. Yaşa göre ağırlık	14
1.2.7.5. Boya göre ağırlık	15
1.2.8. Malnütrisyonun klinik sınıflaması.....	15
1.2.8.1. Marasmus.....	15
1.2.8.2. Kwashiorkor.....	16
1.2.8.3. Marasmik kwashiorkor	17
1.2.9. Malnütrisyon sınıflandırmaları	18
1.2.9.1. Gomez sınıflaması	18
1.2.9.2. Waterlow sınıflaması	19
1.2.9.3. Wellcome sınıflaması	20
1.2.9.4. Dünya sağlık örgütü sınıflaması	20
1.2.10. Üst orta kol çevresi	21

1.2.11. Etiyoloji	21
1.2.11.1. Enerji ve besin öğelerinin yeterince tüketilmemesi	23
1.2.11.2. Çevre sağlığı koşullarının yetersizliği	24
1.2.11.3. Enfeksiyonlar	24
1.2.11.4. Sosyokültürel etmenler	25
1.2.11.5. Doğuştan veya sonradan gelişen hastalıklar	25
1.2.12. Patofizyolojisi	26
1.2.13. Klinik	27
1.2.14. Laboratuvar	28
1.2.15. Malnütrisyon tedavisi	29
1.2.15.1. Faz 1-resüsitasyon ve stabilizasyon	29
1.2.15.2. Faz 2-rehabilitasyon tedavisi	30
1.2.15.3. Faz 3-izlem dönemi tedavisi	30
1.2.16. Prognozu	31
1.3. Fekal elastaz	31
1.4. Desnutrin	33
1.5. Ghrelin	34
1.5.1. Ghrelinin yapısı ve genel özellikleri	34
1.5.2. Ghrelinin sentezi ve salınımı	35
1.5.3. Ghrelinin etkileri	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. İstatistik	40
2.2. Etik onay	40
3. BULGULAR	41
3.1. Tedavi Öncesi Bulgular	41
3.2. Tedavi Sonrası Bulgular	43
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ	54
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

- **PERT :** Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
- **DSÖ :** Dünya Sağlık Örgütü
- **YGB :** Yaşa Göre Boy
- **BGA :** Boya Göre Ağırlık
- **YGA:** Yaşa Göre Ağırlık
- **PEY:** Pankreas Ekzokrin Yetmezliği
- **PFT:** Pankreas Fonksiyon Testleri
- **FE:** Fekal Elastaz
- **FE-1:** Elastaz-1
- **GHSR-1a:** Büyüme Hormonu salgılatıcı Reseptör
- **PEM:** Protein Enerji Malnütrisyonu
- **SD:** Standart Deviasyon
- **TG:** Trigliserid
- **TAG:** Triaçilgliserol
- **DAG:** Diaçil Gliserol
- **MAG:** Monoaçilgliserolcerol
- **YA:** Yağ Asidi
- **HSL:** Hormon Sensitif Lipaz
- **PDE3B:** Adipositlerde Fosfodiesteraz 3B
- **GHS-R:** Ghrelin Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
- **GHRH:** Büyüme Hormonu salgılatıcı Hormon
- **NPY:** Nöropeptid Y
- **AgRP:** Agouti Related Neuropeptide
- **ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- **CRP:** C-Reaktif Protein
- **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada yetersiz beslenme oranı (43).	9
Şekil 2. <5 yaş zayıflık oranı (44).	9
Şekil 3. Çocuklarda vücut ağırlığı ölçümü <2 yaş.....	12
Şekil 4. Çocuklarda boy ölçümü a:<2 yaş, b:>2 yaş.	13
Şekil 5. Üst orta kol çevresi (elastik olmayan mezür ile).	14
Şekil 6. Primer malnütrisyon nedenleri kavramsal modeli (61).	23
Şekil 7. Desnutrin'in Açlıkta Yağ Dokusundaki Mekanizması (24).....	34



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. McLaren Sınıflaması (1967).....	18
Tablo 2. Marasmus ve Kwashiorkorlu çocukların özellikleri.....	18
Tablo 3. Gomez Sınıflaması.....	19
Tablo 4. Waterlaw sınıflaması (1972).....	19
Tablo 5. Welcome sınıflaması (1972).....	20
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.....	21
Tablo 7. Hardward'ın malnütrisyon değerlendirmesi.	21
Tablo 8. Malnütrisyon nedenleri.	22
Tablo 9. Malnütrisyonun sistemler üzerine etkileri (78-83,88-93).....	27
Tablo 10. Tedavi öncesi bulgular (median değerler)	42
Tablo 11. Hastaların PEY düzeyleri.....	43
Tablo 12. Grup 1'in 0-2. ay bulguları	44
Tablo 13. Grup 2 grubunun 0-2. ay bulguları	45
Tablo 14. Gruplar arası 0.ay ve 2. ay arasındaki farkları.....	45
Tablo 15. Orta- ağır malnütrisyon arası değerlendirme	46
Tablo 16. Orta malnütrisyonlu ve ağır malnütrisyonlu mama ve mama+PERT arasındaki fark.....	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenme, intrauterin dönemden başlayıp tüm yaşam boyunca, insanın büyümesi, gelişmesi ve sağlıklı olarak yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan besin öğelerinin yeterli miktarda vücuda alınmasıdır (1). Beslenme, yaşamın her döneminde sağlığın sürdürülebilmesi için önemlidir. Ancak büyüme gelişmenin en hızlı olduğu dönem olan bebeklik ve çocukluk döneminde ise ayrı bir önem taşımaktadır (2). Çocukluk dönemini diğer dönemlerden ayıran en önemli özellik, intrauterin dönemden başlayarak, adölesan dönemin sonuna kadar devam eden bir büyüme ve gelişme süreci oluşudur. Bu süreçte çocukların sağlık durumlarını bozan her türlü etken, büyüme ve gelişme sürecini yavaşlatıp durdurabilir (3).

Malnütrisyon, vücudun ihtiyacı olan besin maddelerinin bir ya da daha fazlasının alımında oluşan dengesizlikten kaynaklanan, “beslenme eksikliği” veya “fazlalığı” şeklinde tanımlanmaktadır. Protein ve enerjinin yetersiz ve dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan tablo protein enerji malnütrisyonu olarak tanımlanır. Enerji, protein ve diğer spesifik besinlerin alımındaki dengesizlikle tetiklenen bu süreç, erken dönemde metabolik ve fonksiyonel değişikliklere yol açarken, geç dönemde ise antropometrik değişikliklerle sonuçlanır (4,5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre dünyada 300-500 milyon kişi yetersiz beslenmekte, 1,5 milyar insan da dengeli beslenmeden yoksun bulunmaktadır (6-8). Her yıl yaklaşık 11 milyonu bulan beş yaş altı çocuk ölümlerinin %60'ı malnütrisyon kaynaklı olup, bu yaş grubunda malnütrisyon önemli bir sağlık sorunudur. Malnütrisyonu bağlı ölümlerin çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerdedir (6,7,9). Ağır PEM şekilleri çocukluk yaş grubunda %2-3 oranında görülmektedir (6,9). Ağır malnütrisyonu olan çocukların %50' sinden fazlası kaybedilmektedir (9,10).

Malnütrisyonun tanımlanmasında oldukça yaygın kabul gören yöntem antropometrik ölçümlerin referans popülasyonun ortanca değerinden, standart sapma cinsinden ne kadar uzakta olduğunu gösteren Z skor değerleri, Gomez ve Waterlow sınıflamalarıdır.

DSÖ tarafından beş yaş altı çocukların beslenme durumlarının saptanmasında kullanılması önerilen göstergeler; yaşa göre boy (YGB), boya göre ağırlık (BGA) ve yaşa göre ağırlık (YGA)'tır. Bu üç belirteç için malnütrisyon durumunun belirlenmesinde kullanılan ve en yaygın kabul gören kesim noktası, -2 SD noktasıdır. Yaşa göre ağırlığın -2 SD altında olması da “düşük kiloluluk”, yaşa göre boyun -2 SD altında olması “bodurluk”, boya göre ağırlığın -2 SD altında olması “zayıflık-kavrukluuk”, olarak tanımlanır.

Gomez yaşa ve ağırlığa göre malnütrisyonu hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırırken Waterlow YGB ve BGA oranları kullanılarak malnütrisyonu ‘bodur’, ‘zayıf’ ‘zayıf+bodur’ olarak üç gruba ayırır. Zayıflık, yaşa göre boy oranı normalken kilo kaybını ve akut beslenme yetersizliğini gösterir. Bodurluk, boya göre ağırlık oranı normale yakınsa boy kaybını ve kronik beslenme yetersizliğini göstermektedir (11).

Nütrisyonel faktörler birçok durumu etkilemektedir. Malnütre olgular da morbidite, mortalite oranlarının yüksek olması, hastaların hastanede yatış sürelerinin uzun olması, gelişen komplikasyonların maliyet üzerinde olumsuz etkisi olduğu kanıtlanmıştır (12,13). Altta yatan nedenleri ortaya çıkarmak ve düzeltmek malnütrisyonla mücadelede temel yaklaşım olmalıdır.

Çoğunlukla 1940-1980 yılları arasında yapılan “klasik” çalışmalar, şiddetli malnütrisyonu olan çocuklar da ‘pankreas ekzokrin yetmezliği’ (PEY) olduğunu düşündürmektedir (15). PEY tanısını koyabilmek için maliyete ve invazivlik durumuna bağlı olarak değişen çeşitli test yöntemleri bulunmaktadır. Bu testler doğrudan veya dolaylı pankreas fonksiyon testleri (PFT) olarak sınıflandırılır (16). Fekal elastaz (FE) testi son dönemde geliştirilen ve PEY tanısında etkin kullanım alanına sahip non-invaziv yöntemdir. Fekal elastaz-1, bir endoproteaz olup, sterol bağlayıcı proteindir. Bağırsak geçişi boyunca stabil kalır. Dışkıdaki konsantrasyonlarının, pankreatik sıvıya göre 5-6 kat daha fazla olması ekzokrin pankreatik fonksiyonu değerlendirmek için bir tanı aracı olarak kullanılabilirliğini gösterir. Etkin maliyetli olması, pankreatik yetmezlik ile korelasyon göstermesi, hasta uyumu açısından daha kolay olması sebebiyle sık kullanılır hale gelmiştir (17). Testin, özellikle şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda, non invaziv PFT arasında en yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (18,19).

1999 yılında, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHSR-1a) keşfinden sonra, bu reseptörün doğal ligandı olan “ghrelin” adı verilen bir molekül bulunmuştur. Büyüme hormonu salınımını kontrol eden faktörlerden biri olan ghrelin hipofiz bezi ve mideden ve salgılanmaktadır (20). Ghrelinin çocuklarda büyüme üzerine etkileri büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi nedeniyle araştırılmaya başlanmıştır. (21,22). Ghrelinin, Büyüme hormonu salınımını kontrol eden faktörlerden biri olduğunun keşfedilmesinden sonra enerji alımının ve beslenme davranışlarının düzenlenmesini sağladığı anlaşılmıştır (23).

Desnutrin, yeni bir patatin alanı içeren proteini kodlayan bir adiposit genidir ve lipolizde görev alır. Açlık ve glukokortikoidler tarafından uyarılır. Hayvan deneylerinde desnutrin-ATGL enfekte edilen ratlarda, yoğun olarak yağ damlacıklarında lokalize olduğu gözlenmiştir (24,25).

Biz çalışmamızda DSÖ sınıflamasına göre orta- ağır malnutrüsyon tanısı alan hastalara uygun beslenme rejimi ile birlikte pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) verdik. PERT'in malnütre hastalarda kilo alımı üzerinde etkili olup olmadığını araştırmayı planladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Beslenme

Beslenme yaşamın sürdürülmesi, sağlığın korunması ve büyüme için besinlerin kullanılmasıdır. Dengeli ve yeterli beslenme ise, besin öğelerinin yeterli miktarda alınması ve vücutta uygun kullanılmasıdır (1,26). Son yıllarda ki araştırmalar bebeğin beslenmesinin fiziksel ve nöronal gelişim üzerinde önemli olduğunu göstermiştir. 0-6 aylık dönemde gelişen beslenme bozuklukları geri dönüşümsüz mental geriliklere neden olabilir. 0-16 aylık dönem bebeğin tüm geleceğini belirler (27). Bu dönem de beyin gelişiminin %97'si tamamlar ve myelin kılıflar oluşur. Bu nedenle dengeli ve yeterli beslenme 0-16 ay içerisinde büyük önem kazanmaktadır (28).

Bebeğin beslenme şekli ve doğumdan itibaren gelişen malnütrisyon, bazı hastalıkların ortaya çıkma riskini arttırabilmekte ve bebek/çocuk ölüm nedenlerini oluşturan birçok hastalığın temelinde yatan etken olarak görülmektedir. Bu nedenle fertilizasyondan başlayarak ergenlik döneminin sonuna kadar uzanan değişik dönemlerde; organizmanın anatomik, psikolojik ve fizyolojik özelliklerinin bilinerek beslenme ilkelerinin uygulanması ve erken yaşlarda doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılması çok önemlidir. Ayrıca gebelerin ve emziren annelerin dengeli ve yeterli beslenmesinin, anne ve bebek sağlığındaki önemi de tartışılmazdır (29).

Ülkemizde ki beslenme durumu incelendiğinde;

- Beş yaş altı çocukların yaklaşık 1/4 ünün kronik olarak yetersiz beslendiği,
- Beş yaş altı çocukların %8'in de ciddi kronik malnütrisyon olduğu
- 2-5 yaş arası çocuklarımızın %20'sinin bodur olduğu
- Annelerin %2,6'sında malnütrisyon olduğu, %33,4'ünün kilolu, %19'unun da obez olduğu görülür (26).

1.2. Malnütrisyon

Malnütrisyon DSÖ tarafından, 'bir insanın enerji ve / veya besin alımındaki eksiklikleri, fazlalıkları veya dengesizlikleri ifade eder.' olarak tanımlanmaktadır (7,8).

Kelime anlamı “kötü beslenme” olan malnütrisyon, etkilenen çocukların sayısının fazlalığı ve uzun dönem sonuçları nedeniyle bugün dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasında gösterilmektedir. Malnütrisyon sadece yetersiz ve dengesiz değil, aynı zamanda fazla beslenmeyi de ifade eder. Protein, enerji ve diğer besinlerin fazla ya da yetersiz olması olarak tanımlanmasına rağmen, klinikte yetersiz beslenme ve protein enerji malnütrisyonu (PEM) terimleri kullanılır (13).

Her yıl yaklaşık 11 milyonu bulan beş yaş altı çocuk ölümlerinin %60'ı malnütrisyon kaynaklı olup, bu yaş grubunda malnütrisyon önemli bir sağlık sorunudur (6). Hayatın erken dönemlerinde ki malnütrisyon enfeksiyon riskini ve nöronal gelişmeyi azaltarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkan malnütrisyon metabolik ve fonksiyonel değişikliklere yol açarken, geç dönemde ise antropometrik değişikliklerle sonuçlanır (4). Çocukluk döneminde malnütrisyon, erişkin dönemini de etkilemektedir. Erken yaşta gelişen malnütrisyon, eğitim başarısı ve iş gücü verimliliğini azaltıp ileri yaşlarda kronik hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır (37,38).

Dünyada her yıl milyonlarca çocuk enfeksiyon hastalıkları ve malnütrisyon nedeni ile ölmektedir. Bu nedenle beslenme bozukluklarının engellenmesi, erken dönemde tanı konularak düzeltilmesi ile morbidite ve mortalite oranları önemli oranda azaltılabilir (39,40).

1.2.1. Protein enerji malnütrisyonu (PEM)

Dünya Sağlık Örgütü protein enerji malnütrisyonunu ‘her birinin eksiklik derecesi değişmekle beraber gerek proteinden, gerekse kaloriden fakir bir beslenme biçimi sonucu oluşan, en fazla da sütçocukları ile küçük çocuklarda görülen, sık olarak enfeksiyonların da eşlik ettiği patolojik sendromlar grubudur’ olarak tanımlamıştır (6).

DSÖ'nün verilerine göre dünya üzerinde günümüzde iki milyar insan dengeli beslenemezken, 300-500 milyon kişi de yeterli beslenememektedir (8,30). Çocuklar ve kadınlar besin yetersizlikleri ve olumsuz çevre koşullarından en fazla etkilenen gruptur. Bu grup Güney Asya ve Afrika kıtalarında nüfusun yarısını oluşturmaktadır (6,7). Malnütrisyonunda en yüksek risk grubuna; büyüme hızının en yüksek olduğu yenidoğan,

erken çocukluk dönemi, adolesanlar, kronik hastalığı olanlar, gebeler, emziren anneler girmektedir (10,29). Hastaneye yatan çocuklarda, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde günümüzde yapılan çalışmalarda PEM oranının yüksek olduğu görülmüştür (13,31,32).

Farklı nedenlerle hastaneye yatan kronik hastalarda da malnütrisyonla sık rastlanır (5,32,33). Bunun dışında hastaneye yattığında belirgin bir malnütrisyonu olmayan ancak hastanede yatışı sırasında malnütrisyon gelişen hastalar bulunmaktadır (34). Hastaneye yatırılan olgularda metabolizma hızının artması, nütrisyonel kayıplar olması ve beslenmenin eksik olması malnütrisyonla sebep olmaktadır (35). Malnütre hasta da; enfeksiyon riskinin yüksek olması, kas kaybının artması, yara iyileşmesi gecikmesi, hastanede kalış süresinin uzaması, morbidite mortalite oranının artmasına sebep olmaktadır (36). Beşer ve ark tarafından 2018 yılında 1513 hasta ile yapılan çalışmada, hastaneye yatan hastalarda, başvuru sırasında hastaların %9,5'inde vücut kitle indeksi standart sapma skoru -2 iken, %11,2'sinde hastaneye başvuru sırasındaki boya göre ağırlık skoru -2'den azdı (32). Yine aynı çalışmada hastanede yatış süresinde hastaların VKİ SD'lerinde yaklaşık %3 lük kayıp görülmüştür (32).

Malnütrisyonlu çocuklar da oluşan klinik bulgular; malnütrisyonun süresine, şiddetine, beslenme rejiminin kalitesine ve çocuğun bireysel faktörlerine göre değişim göstermektedir (34). Malnütrisyonlu bir hasta da öncelikle beslenme öyküsü alınmalı, daha sonra fizik muayene, antropometrik ölçümler ve laboratuvar tetkikleri değerlendirilmelidir. Öyküde detaylı prenatal ve natal öykü, düşük doğum ağırlığı, emzirme süresi, ek gıdalara başlama dönemi, süttten kesme dönemi, nicelik ve nitelik olarak beslenme rejiminin özellikleri, hastanın ek hastalıklarının varlığı, düzenli olarak kullandığı ilaçlar, aşılarının durumu, aile üyelerinin vücut ağırlıkları ve boyu, tüberküloz ve kızamıklı hastalarla temas öyküsü, ölen kardeş öyküsü, ailenin sosyoekonomik ve kültürel durumu ayrıntılı olarak irdelenmelidir.

Hastaların beslenme şekilleri, alışkanlıkları, hastaların yemeklerinin nasıl hazırlandığı, hastaya nasıl verildiği, ek gıdaların hazırlanma ve verilme biçimleri, ebeveynlerin/bakıcıların hastaları beslediği zamandaki davranış şekilleri ve ebeveynlerin/bakıcıların yeterli ve dengeli besin hazırlamadaki yetenekleri irdelenmelidir (13,14).

Dikkatli bir fizik muayene yapılmalı ve antropometrik parametreler (boy, vücut ağırlığı, orta kol çevresi, bel çevresi) ölçülerek kayıt edilmelidir (18). Bir bebek ya da çocuğun büyüme durumunu sürekli yapılan ölçümler gösterir. Ancak sadece bir ölçüm de elde edilen değerlerin standart değerlerle karşılaştırma yapılmasıyla da beslenme durumu önemli ölçüde gösterilebilir (37).

1.2.3. Tarihçe

Dengesiz ve yetersiz beslenmeden kaynaklı hastalıklar Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. İlk defa 1600 yıllarında Aragon’lu Soriano tarafından “Marasmus” terimi kullanmıştır. 1877 yılında ise Parrot marasmusun en ağır şeklini “atrepsi”, 1930 yılında Marfan ise hafif şeklini “hipotrepsi” olarak tanımlamıştır. Alman araştırmacılar Czerny ve Keller 1906 yılında “un distrofisi” ve “süt distrofisi” terimlerini kullanmışlardır. Finkelstein 1938 yılında hastalığın hafif formları için “distrofi”, ağır formları için “atrofi”, en ağır klinik formlarına da “pedatrofi dekompozisyon” terimlerini kullanmıştır. Cecily Williams 1933’de, Ga kabilesi çocuklarında süttten kesme zamanında gelişen önemli bir malnütrisyon tarif etmiş ve Gana dilinde “yeni kardeşin doğumu ile bakımsız kalan çocuk” anlamına gelen “Kwashiorkor” terimini kullanmıştır. 1940-1950 yıllarında kwashiorkordan ayrı olarak ele alınan marasmus kronik bir protein ve enerji açlığı sendromu olarak tanımlanmış beraberinde malnütrisyonun hafif ve orta formları da tanımlanmıştır. 1959 yılında Jelliffe’nin tarafından kwashiorkor ve marasmusu kapsayan “protein kalori malnütrisyonu” terimi öne sürülmüş ve bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Anglo-Amerikan araştırmacılar diğer besin maddelerinin eksikliğinin de enerji metabolizmasında değişikliklere yol açarak hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Kalori terimi 1970 yılında enerji olarak değiştirilmiş ve günümüzde kullanılan “protein-enerji malnütrisyonu” terimi tıbbi terminolojiye girmiştir (12).

1.2.4. Epidemiyoloji

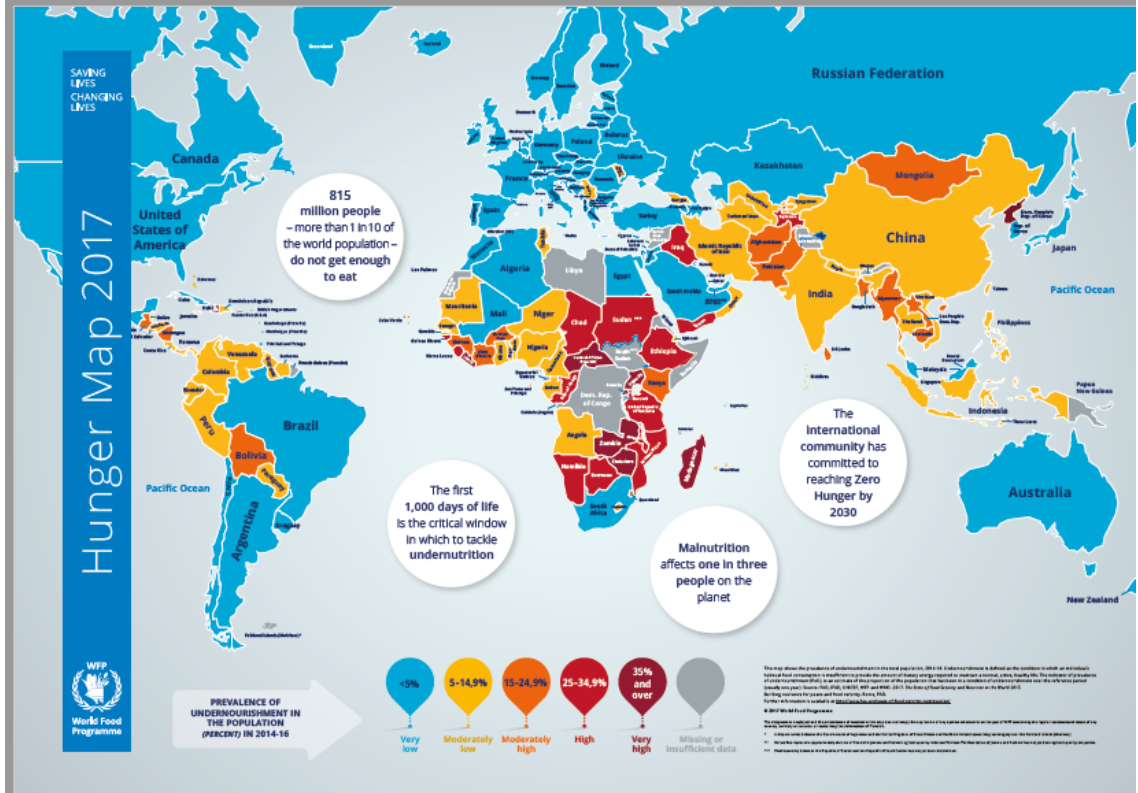
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünyadaki çocuk ölümlerinin %60’ında malnütrisyonun etkisinin olduğunu tahmin etmektedir (29), ve PEM gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur (28). DSÖ 2002 Sağlık

raporlarına göre bütün bölgelerde yoksulluk arttıkça düşük ağırlıklı çocuk oranının da arttığına dikkat çekilmektedir. DSÖ, dünyadaki beş yaş altındaki çocukların %27'sinin ağırlığının yaşına göre düşük olduğunu ve bunların da büyük bir kısmının gelişmekte olan ülkelerde olduğunu tahmin etmektedir (38).

Dünya çapında beş yaşın altındaki 556 milyon çocuğun %60'ında malnütrisyon olduğu tahmin edilmektedir (3). Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu'nun ve DSÖ'nün 2012'de yayınladıkları verilere göre, 2011 yılında dünya çapında beş yaşından küçük çocuklarda bodurluk oranının %26 (yaşa göre boy Z-skoru < -2) (kronik malnütrisyon) olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir. Bodurluk oranı 1990 yılından sonra %35 azalmıştır. Bodur çocukların %90'ından fazlası Afrika ve Asya'da yaşamaktadır. 2011 yılında dünya çapında beş yaşından küçük çocuklarda zayıflık oranının %8 (boya göre vücut ağırlığı Z-skoru < -2) (akut malnütrisyon) olduğu tahmin edilmektedir. Zayıflıktan etkilenen çocukların %70'i Asya'da, bunların çoğunluğu da Güney - Merkez Asya'da yaşamaktadır (8,42).

Tüm dünya nüfusuna bakıldığında yaklaşık beş yüz milyon kişi malnütrisyonundan etkilenmiş iken bunların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Çocukluk çağındaki malnütrisyonun epidemiyolojik değerlendirmesinde, 139 ülkede yapılan 388 çalışmayı içeren kapsamlı bir araştırmanın sonuçlarına göre; beş yaş altı çocukların %10'unun (55 milyon) boya göre ağırlık z-skoru -2 SD altında olup "zayıf", %32'sinin (178 milyon) yaşa göre boy z-skoru -2 standart deviasyonun (SD) altında olup "bodur", %3,5'unun (19 milyon) ise boya göre ağırlık z-skoru -3 SD altında olup "aşırı zayıf" olarak tanımlanmaktadır (3).

En yüksek "bodur" prevalansına sahip kıtalar Afrika ve Güney Asya'dır. Bunun yanı sıra tüm dünyada ki beş yaş altı bodur çocukların %90'ını sadece 36 ülkede bulunmakta iken, %34'ü tek başına Hindistan'da bulunmaktadır. Yine Güney Asya'daki beş yaş altı çocukların %16 (29 milyon)'sının ölçümleri sonucunda zayıf olduğu görülmüştür. Bununla birlikte Kongo, Etiyopya, Nijerya gibi ülkeler de oldukça yüksek malnütrisyon oranlarıyla dikkati çekmektedir (3).



Şekil 1. Dünyada yetersiz beslenme oranı (43).



Şekil 2. <5 yaş zayıflık oranı (44).

Tüm çalışmalara ve geniş çaplı organizasyonlara rağmen Latin Amerika, Karayipler ve birkaç ülke hariç malnütrisyon oranlarında azalma gerçekleşmemiştir (45,46). Her yıl yaklaşık 11 milyon beş yaş altı çocuk ölümünün %60'ı malnütrisyon kaynaklı olup bu ölümlerin %99'u gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (6).

1.2.5. Türkiye’de malnütrisyon

Dünya da olduğu gibi ülkemizin de en önemli çocuk sağlığı sorunlarından biri malnütrisyon (27). Ülkemiz’de yapılan malnütrisyon ile ilgili çeşitli araştırmalarda 1998’de 0–59 ay çocuklarda Türkiye genelinde yapılan kesitsel çalışmada düşük kilolu çocuk oranı %8,3 olarak bildirilmiştir. Buna göre, beş yaş altı çocuklarda, yapılan antropometrik ölçümler ile her 5–6 tane çocuktan birinde malnütrisyon saptanmaktadır (47).

Türkiye ulusal Beslenme-Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye de 0–5 yaş grubu çocukların %17,6’sın orta ve hafif , %2,4’ün de daha ağır derecede malnütrisyon bulunmaktadır. Bu oranlar Marmara ve Ege Bölgesinde sırasıyla %13,9 ve %0,5 iken Doğu ve Güney Doğu Bölgesinde sırasıyla %24,8 ve %3,8’dir. Köylerde malnütrisyon sıklığı kentlerden daha yüksektir (28). Büyüme geriliği görülme oranları kırsal alanlarda %17.4 olaak görülürken, kentlere %7.6 oranında görülmüştür.

Uzel ve ark., Ankara Etimesgut Eğitim ve Araştırma Sağlık Grup Başkanlığına bağlı 12 köyden seçilmiş 179 aile ile yaptıkları çalışmada belirgin derecede malnütrisyon oranını 0–12 ay arasındaki erkeklerde %6, kızlarda %10 olarak bulmuştur (48).

1985 yılında Sivas’ta Oğuz ve arkadaşları 0–6 yaş grubunda 1000 çocuk ile yaptıkları çalışmada Gomez yöntemine göre 0–3 aylık çocukların %25,4’ünde ve 4–6 aylık bebeklerin %37,9’unda, 7–12 aylıkların %34,9’unda ve 13–24 aylıkların %32,1’inde malnütrisyon tespit etmiştir. (49) 1991 yılında Ankara iline bağlı 13 köyde Hasipek ve arkadaşlarının 0–36 aylık 142 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada çocukların %9,1’inin ağırlık yönünden malnütrisyonlu olduğunu saptamışlardır (50). Erzurum’da 8 sağlık ocağına kayıtlı 0–24 aylık 637 çocuğun antropometrik ölçümleri sonucu %41,7’sinde malnütrisyon tespit edilmiştir. Bu çocukların %13,5’si ağır, %28,2’si orta derece malnütrisyonlu olup, 0–6 ay arası çocuklarda malnütrisyon daha sık bulunmuştur (51). 1994 yılında Bornova’da Kızılay Sağlık Ocağına kayıtlı 0–24 ay yaş grubunda 197 çocuk ile Mandıracıoğlu ve ark yaptığı çalışmada malnütrisyon oranını %25 olarak bulmuştur (52).

Türkiye Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre 0-4 yaş aralığında ki çocukların malnütrisyon durumları (Yaşa Göre Ağırlık) incelendiğinde -2SD de bulunan çocukların oranı 1993'te %9,5 iken 2003'te bu oran %3,9'a, 2013 te %1,9'a inmiştir (53,54). 7-8 yaş çocuklarda vücut ağırlığı Z skoruna göre zayıf olanların oranı 2013 yılında %2,1 olarak raporlanmıştır (54).

1.2.6. Antropometri

Antropometri tanımı, “insan” ve “ölçüm” anlamına gelen antropos ve metrikos Yunanca kelimelerine dayanmaktadır. İlgili alanlarda kullanılmak üzere insan vücudu parçalarının ölçüm verilerini organize etme, türetme ve analiz etme bilimidir.

Sağlıklı çocuğun büyümesinin belirli aralıklarla standart büyüme eğrileri ile değerlendirilmesi büyümenin izlenmesidir. Büyümenin izlenmesi normalden sapmaların erken tanımlanarak çocukta kalıcı etkiler bırakmadan önlenmesini sağlayarak ekonomik yarar sağlar.

Antropometrik ölçümler özellikle çocuklarda yaygın ve başarılı olarak uygulanan, geçerliliği kanıtlanmış, duyarlılığı yüksek, kısa zamanda sonuç veren ve maliyeti düşük uzunca bir süredir büyüme izleminde kullanılan yöntemlerdir. Bu ölçümler ile büyüme ve gelişme izlenerek, beslenme durumu değerlendirilebilmektedir (55).

Antropometrik verilerin incelenmesi amacı ile standart olarak bir referans nüfus kullanılır. Referans grup bir karşılaştırma noktası olup, o toplumdaki değişik grupların göstergeleri arasında oluşacak farkları ve zaman içinde beslenme durumunda meydana gelebilecek değişiklikleri inceleme kolaylığı sağlamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü antropometrik ölçümlerin Z-skoru cinsinden ifade edilmesini önermektedir. Yaşa göre vücut ağırlığının, yaşa göre boyun veya baya göre vücut ağırlığının herhangi birisinin -2 SD'nin altında olması malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (60). Z-skoru bir antropometrik ölçümün referans popülasyon ortalamasından standart sapma cinsinden ne kadar uzakta olduğunu göstermektedir:

$$Z\text{-skoru (SD skoru)} = \frac{\text{ölçülen değer} - \text{medyan referans değer}}{\text{referans popülasyonun standart deviasyonu}}$$

olarak hesaplanmaktadır (60-62).

1.2.7. Antropometrik göstergeler

1.2.7.1. Vücut ağırlığı

Beslenme yetersizliğinden ilk etkilenen, büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan antropometrik gösterge vücut ağırlığıdır. Vücut ağırlığı düzenli olarak artan bir çocukta ciddi bir sağlık sorununun olmadığı düşünülebilir. Bunun tersine ağırlık kaybı görülen çocukta ya da iki ay üst üste vücut ağırlığı artmayan bebekte, bir sorun olabileceği düşünülmelidir.

İlk iki yaşta 10-20 grama kadar, daha büyük çocuklarda 100 grama kadar hassas tartılar kullanılarak vücut ağırlığı ölçülmelidir. Vücut ağırlığının ölçülmesi sırasında hastanın üzerinde ki giysiler mümkün olan en aza kadar çıkarılmalıdır. Ölçümler yapılırken küçük çocukların giysilerinin tamamen çıkarılmasına dikkat edilmelidir. Daha büyük çocuklarda iç çamaşırı ile tartılabilir (56).

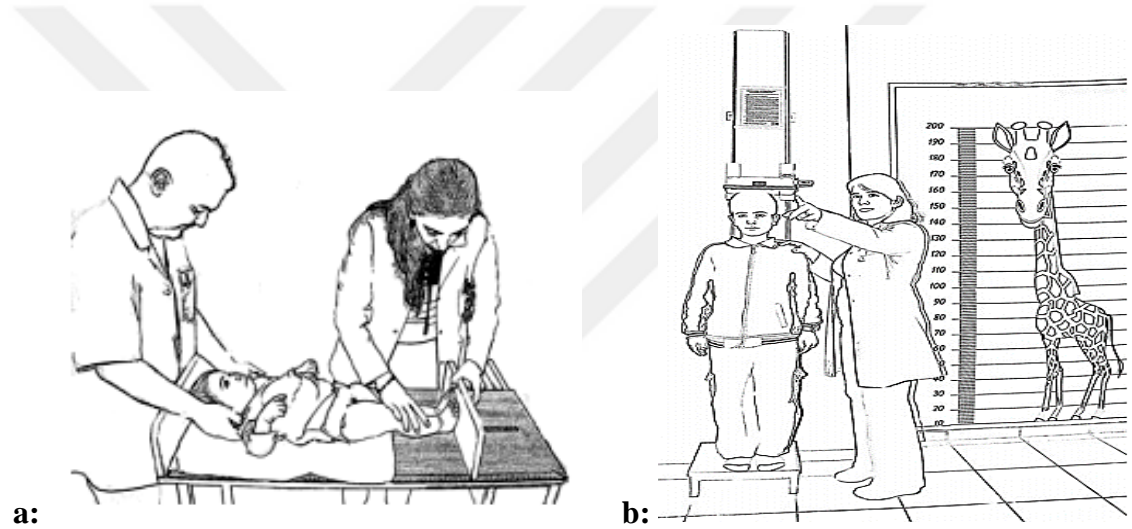


Şekil 3. Çocuklarda vücut ağırlığı ölçümü <2 yaş.

1.2.7.2. Boy uzunluğu

Uzun süre beslenme yetersizliği durumunda boy uzaması duraklar. Yani boy uzunluğu vücut ağırlığı gibi akut beslenme bozuluklarından etkilenmez. Vücut ağırlığı gibi boy uzunluğu ölçümü de bütün yaş gruplarında için basit ve değerli bir yöntemdir (57).

0-24 aylık çocukların boyları düz bir zeminde, sırtüstü yatar pozisyonda, baş sabitlenip ayaklar topuktan birleştirilerek, 24 aydan büyük çocukların boyları ise ayakta, dik pozisyonda ayaklardan topuktan birleştirilerek ölçülür. Yatar pozisyonda yapılan ölçümler, ayakta yapılan ölçümlerden ortalama 1 cm daha fazladır (56).



Şekil 4. Çocuklarda boy ölçümü a:<2 yaş, b:>2 yaş.

1.2.7.3. Üst kol çevresi

Üst kol çevresi vücut ağırlığı ve boyun ölçülemediği durumlarda 5 yaş altı çocuklar için pratik yöntemdir. Üst kol çevresindeki kas ve yağın derecesini belirlenerek, yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle kıyaslanır. Kol çevresi, özellikle ilk 1 yaşta belirgin şekilde artarken 1-5 yaş arası çocuklarda daha sabit kalır, ya da çok az değişir; <125 mm ölçülmesi yetersiz beslenmeyi <110 mm ölçülmesi ise ağır malnütrisyonu gösterir (58).

Kol çevresi ölçümü sol kol dirsekten 90° bükülerek, akromion (omuz) ve olekranon (dirsek) çıkıntıları arası orta noktadan yere paralel olarak elastik olmayan bir mezûra ile yapılır.



Şekil 5. Üst orta kol çevresi (elastik olmayan mezûr ile).

1.2.7.4. Yaşa göre ağırlık

Vücut ağırlığı, kişinin vücudunda ki çeşitli dokuların bir araya gelmesi ile oluşur. Vücut ağırlığında ortaya çıkan farklılıklar, kas, iskelet ve yağ dokusunda gelişen değişimler sonucu olur. Yaşa göre ağırlıkta referans grubun ortanca değerinden -2SD sapma olması “düşük kilolu-underweight” olarak tanımlanmaktadır. YGA hem vücut ağırlığından hem de boydan etkilenmektedir. Hem kronik hem de akut beslenme yetersizliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Büyümedeki bir aksamayı ya da gelişen bozukluğu ilerlemeden saptadığı için değerlidir.

Yaşa göre vücut ağırlığı değerlendirmesi kolay ve doğruluk oranı da yüksek olan bir parametredir. Özellikle 0-2 yaş için ağırlık, büyümenin duraklamasında ilk etkilenen parametre olması nedeniyle tercih edilen bir değerlendirme yöntemidir. Bu nedenle DSÖ, gelişmekte olan ülkelerde büyümenin izlenmesinde vücut ağırlığının kullanılmasını önermektedir (59).

1.2.7.5. Boya göre ağırlık

Yaşa göre vücut ağırlığının ölçülmesinden daha spesifik bir değerlendirme yöntemidir. Vücut ağırlığını boya göre değerlendirerek, kesin yaştan bilinemediği durumlarda ya da düzenli büyüme izleminin yapılamadığı durumlarda çocuğun büyümesi hakkında fikir verir (59).

Referans grubun ortanca değerinden -2SD sapma olması “zayıf (kavruk)-wasted” olarak tanımlanmaktadır. Ölçümün yapıldığından hemen önceki dönemde gelişen yetersiz beslenmeyi ifade etmektedir. Yakın dönemde geçirilmiş bir enfeksiyon, özellikle ishal, gıda alımındaki mevsimsel farklılıkların bir sonucu olarak düşük olabilir.

1.2.8. Malnütrisyonun klinik sınıflaması

PEM derecesi ve klinik tiplerine göre farklı şekillerde sınıflanmaktadır. Şiddetine göre; hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılırken; klinik tipine göre; marasmus, kwashiorkor, marasmik- kwashiorkor olarak sınıflandırılır (28,63).

Malnütrisyonun en sık görülen tipleri hafif ve orta PEM durumlarıdır. Hafif ve orta düzeyde PEM'e fiziksel ve zihinsel duraksama eşlik eder (28). Malnütrisyonun belirtileri sık hasta olma, halsizlik gibi ortaya çıkabilir veya bir başka hastalığın semptomları içerisinde atlanabilir. Bu nedenle kliniğe başvuran tüm bebek ve çocuklarda percentil eğrileri aylara göre izlenmeli, yaşına göre olması gereken ağırlıkta bulunmayan çocukların beslenme durumu gözden geçirilmelidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde aylara göre tamamlayıcı beslenmeye başlanması ve tamamlayıcı beslenmenin doğru ve uygun şekilde yapılması sağlanarak beslenme tablosu düzeltilebilir (28).

1.2.8.1. Marasmus

Protein alımındaki yetersizliğe göre enerji alımındaki yetersizliğin daha belirgin olduğu marasmik hastalar, genellikle büyümenin hızlı olduğu yaşamın ilk yılı içinde anne sütü almayan veya erken dönemde anne sütü kesilen ve yetersiz ek besin verilen çocuklardan oluşur (28,63). Belirli bir besin öğesinin eksikliğinden çok tüm besin

öğelerinin azlığı sonucu gelişen, ancak enerji eksikliğinin ön planda olduğu kronik bir açlık durumudur.

< 5 yaş ta daha sık görülen marasmus çoğu kez sinsi başlangıçlıdır ve klinik belirgin duruma geldiğinde ağır tablo şeklinde gözlenir. Ağırlık önce duraksar, sonra ağırlıkta azalma başlar. Cilt soluklaşır, turgor giderek azalır ve cilt buruşur. Yağ dokusu ve kas dokusunun aşırı derecede kaybı söz konusudur (28). Kas kitlesinin kaybının nedeni somatik protein bölümünün azalması ve artan katabolizmadır. Böylece vücudun enerji kaynağı olan aminoasitleri temin etmeye yarayan bir adaptasyon sağlanmış olur. Bunun yanında visseral protein bölümü çok az kayba uğrar ve bu yüzden serum albümin düzeyleri normal ya da hafif düşük olur (64).

Deri altı yağ dokusu azalarak tipik marasmuslu çocuk görünümü oluşur. Kemik ve deriden oluşan, şakaklar, gözler çökük, bukkal yağ dokusu kaybına bağlı yüz çizgileri aşağı doğru çekilmiş "ihtiyar adam" yüz görünümü vardır. Saçlar ince, cansız, kuru ve kırılmandır. Cilt ince, kıvrımlı ve gevşektir. İshal sıklıkla klinik tabloya eşlik etmektedir. Dilde atrofi ve stomatit sıklıkla görülür. İştahları iyi ve çevre ile ilgili olan bu hastalarda ödem yoktur. Dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, hipotermi ve hipoglisemiye yatkınlık vardır. Apati, hareketsizlik, bazı vakalarda huzursuzluk dikkati çekebilir. İmmün sistem baskılanmasına sekonder enfeksiyon gelişimi sıktır. Araya giren bir enfeksiyon veya dolaşım yetersizliği mortalite sebebi olabilir (10, 28, 61).

1.2.8.2. Kwashiorkor

Gana dilinde "yeni kardeşin doğumu ile bakımsız kalan çocuk" anlamına gelen "Kwashiorkor" gelişmekte olan ülkelerde memeden kesilen çocuklarda 6. Aydan sonra sıklıkla da 18-36 aylarda görülen proteinden yetersiz beslenme şeklidir (63). Bu bebeklere "şeker bebek (sugar baby)" adı da verilmektedir. Kwashiorkorlu hastalarda enerji alımından çok protein alımındaki yetersizlik ön plandadır. Kwashiorkor uzun süreli yetersiz miktarda protein verildiği durumlarda ciddi hastalıkların (yanık, kanser, akut ve kronik enfeksiyonlar, multiorgan yetersizliği, inflamatuvar barsak hastalığı, anoreksia nervosa ve postoperatif cerrahi) bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (63).

Ödem, letarji, apati ve davranış bozukları en belirgin klinik özelliklerdir (62). Albümin düzeyinin düşük (2,5 gr/dl civarında ve altında), kortizol seviyesinin yüksek olması ve uygunsuz antidiüretik hormon salımının ödeme neden olduğu düşünülmektedir. Ödem el, ayak, gövde ve daha ciddi vakalarda yüzde bulunabilir, gode bırakır ve ağrısızdır. Yüzde de bulunması halinde hastada yuvarlak bir yüz görünümü ortaya çıkar ve buna “aydede yüzü” (moon face) denilmektedir. Kas ve cilt altı yağ dokusu kaybı vardır fakat ödemle maskelenmiştir. Boy normal ya da kısa olup, yaşa göre beklenen ağırlık %60 - 80’dir ve kilo kaybı ödemle maskelenmiş olabilir (12).

Deride pullanma, hipo- hiperpigmente alanlar ve ülserleşmeler görülebilir. Saçlarda ince, seyrek, cansız ve kuru görünüme ek olarak yeterli protein alımıyla düzelebilen depigmentasyon (kızıla çalan kahverengi renk değişikliği) vardır. Dudaklarda itamin eksikliklerine bağlı keylozis ve ağız köşelerinde lezyonlar görülebilir. Karaciğerde özellikle trigliseridler olmak üzere lipid depolanmasına bağlı olarak hepatomegali saptanabilir. Hipoalbüminemi, hipopotasemi mevcut olan bu hastaların iştahları kötüdür (28, 60).

Kwashiorkorlu çocukların beslenme öykülerinde yalnız şeker, nişasta, sulu unlu mamalar veya buna benzer saf veya safa yakın karbonhidrat olan besinler bulunmaktadır. Protein gereksinimi karşılanamadığı için büyüme gelişme duran bu hastalarda potasyum miktarında azalma görülürken, sodyum miktarı artmıştır (28,63).

Septisemi, pnömoni ve gastroenterit gibi enfeksiyonlar sık görülmektedir. İmmün sistem baskılanmasına sekonder enfeksiyon gelişimi siktir ve kwashiorkoru daha belirgin hale getirmektedir (60).

1.2.8.3. Marasmik kwashiorkor

Marasmus ve kwashiorkorun bulguları bir arada görüldüğü klinik tabloya değişik derecede ödemin eşlik etmesidir ve ciddi PEM’in en yaygın bulunan tipidir. Yaşa göre ağırlık %60’ın altında iken ödem de vardır (28,62).

Marasmus, kwashiorkor ve marasmik kwashiorkor tanısını kesinleştirmek amacı ile klinik bulgular ve serum albümin, total protein düzeylerine dayalı tablo 1 de gösterilen bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (65).

Tablo 1. McLaren Sınıflaması (1967).

Bulgular	Puan	
Ödem	3	
Dermatoz	2	
Ödem + Dermatoz	6	
Saç değişiklikleri	1	
Hepatomegali	1	
Albümin (g/dL)	Total protein (g/dL)	Puan
<1.0	<3.25	7
1.0-1.49	3.25-3.99	6
1.5-1.99	4.0-4.74	5
2.0-2.49	4.75-5.49	4
2.5-2.99	5.5-6.24	3
3.0-3.49	6.25-6.99	2
3.5-3.99	7.0-7.74	1
>4	>7.75	0

Toplam puan 0-3: Marasmus 4-8: Marasmik Kwashiorkor 9-15: Kwashiorkor

Tablo 2. Marasmus ve Kwashiorkorlu çocukların özellikleri.

Özellik	Marasmus	Kwashiorkor
Etyoloji	Kalori eksikliği	Protein eksikliği
Görülme yaşı	5-6 aydan sonra	18-36 ay
Cilt altı yağ dokusu kaybı	Belirgin	Belirgin değil
Kas erimesi	Belirgin	Bazen
Cilt değişiklikleri	-	+++
Saç değişiklikleri	+	+++
Apati- letarji	+	+++
Yüz görünümü	Yaşlı adam yüzü	Ay dede yüzü
Hepatomegali	-	+
Diyare	++	++
İştah	+	-
Kan proteinleri	N yada hafif düşük	Düşük

1.2.9. Malnütrisyon sınıflandırmaları

Ağır PEM olgularını klinikte tanımak kolayken toplum sağlığı açısından önemli olan hafif ve orta PEM vakalarının belirlenmesi daha güç olmaktadır (28). Bu amaçla antropometrik ölçümlerin kullanıldığı çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir.

1.2.9.1. Gomez sınıflaması

İlk kez 1956 yılında Gomez tarafından tanımlanmıştır ve vücut ağırlığı ölçümüne dayanır. Oldukça sık kullanılan bu sınıflamaya göre ölçülen ağırlık aynı yaştaki beslenmesi iyi, sağlıklı bir çocuğun ağırlığı ile karşılaştırılır. Malnütrisyonun derecesini belirlemede yaşa göre ağırlık (YGA) kullanılır (66, 67) (Tablo 3).

$$\text{Yaşa göre ağırlık (\%)} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı}}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

Tablo 3. Gomez Sınıflaması.

Kategori	Yaşa göre ağırlık
Beslenme durumu normal	> %90
Hafif malnütrisyon	%75–89
Orta malnütrisyon	%60–74
Ağır malnütrisyon	< %60

1.2.9.2. Waterlow sınıflaması

Waterlow tarafından 1977 yılında yaşa göre boy ve boya göre ağırlık parametrelerini standart sapma skoruna veya ortanca değerinin altında kalanlara göre bodur ve zayıf olarak tanımlanması ile oluşturulan sınıflamadır (68,69) (Tablo 4). Boya göre ağırlık aynı çocuğun ağırlığının aynı boydaki sağlıklı çocuğun ağırlığı ile yaşa göre boy ise çocuğun boyunun aynı yaştaki sağlıklı çocuğun boyu ile karşılaştırılmasına dayanır.

$$\text{Yaşa Göre Boy (\%)} = \frac{\text{Çocuğun boyu} \times 100}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun boyu}}$$

$$\text{Boya Göre Ağırlık (\%)} = \frac{\text{Çocuğun Ağırlığı} \times 100}{\text{Aynı boydaki sağlıklı çocuğun ağırlığı}}$$

Tablo 4. Waterlaw sınıflaması (1972).

Yaşa Göre Boy	Boya Göre Ağırlık	
	>%90	<%90
%95	Normal	Bodur (Stunted)
<%95	Akut malnütrisyon (wasted)	Kronik-Akut malnütrisyon (wasted-stunted)

Yaşa göre boy ölçütlerine göre standardın %95'inin altında olanlarda kronik malnütrisyon (boy kısalığı, stunting); boya göre ağırlık derecelerine göre standardın

%90'ının altında olanlarda ise akut malnütrisyon (wasting) tanımlanmaktadır. Her ikisinin birlikte olması durumunda kronik malnütrisyonu akut bir atağın eklendiği düşünülür (68,64).

1.2.9.3. Wellcome sınıflaması

Bu sınıflamada kullanılan ölçütler yaşa göre ağırlık ve klinik olarak ödemin olup olmamasıdır. Vücut ağırlığı standardın %60 -80'i arasında olanlar ve vücut ağırlığı standardın %60'ından azına sahip olanlar olarak iki kategoriye ayrılır. (Tablo 5). Ödem olmadan marasmus ciddi açlık, ödem ile birlikte marasmik kwashiorkor ciddi açlık, ise malnütrisyon ile birliktelik gösteren ödem ise kwashiorkor olarak tanımlanmaktadır (28) (Tablo 5).

Tablo 5. Wellcome sınıflaması (1972).

Yaşa göre Ağırlık (%)	Ödem	
	Var	Yok
60-80	Kwashiorkor	Beslenme yetersizliği (under-weight)
< 60	Marasmik-Kwashiorkor	Marasmus

1.2.9.4. Dünya sağlık örgütü sınıflaması

DSÖ tarafından beş yaş altı çocukların beslenme durumlarının saptanmasında kullanılması önerilen göstergeler; yaşa göre boy (YGB), boya göre ağırlık (BGA) ve yaşa göre ağırlık (YGA)'tır. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından malnütrisyonunun -2 standart sapmalı bir kesme değeri (Z skoru) kullanarak tanımlanması tavsiye edilmiştir (Tablo 6) Z skoru bir antropometrik ölçümün referans toplum ortalamasından standart sapma cinsinden ne kadar uzakta olduğunu göstermektedir (62,70, 71). Bu sınıflamaya göre yaşa göre ağırlığın -2 SD altında olması "düşük kiloluluk", yaşa göre boyun -2 SD altında olması "bodurluk", boya göre ağırlığın -2 SD altında olması "zayıflık-kavruklu", olarak tanımlanırken, -3'ün üstündeki SD skor orta - hafif derecede malnütrisyon, -3'ün altındaki SD skoru ağır malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (59, 72, 73).

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.

	Orta- Hafif	Ağır
Simetrik ödem	Hayır	Evet (ödemli malnütrisyon)
Boya göre ağırlık		
SD skoru	> -3	<-3 (ağır zayıflık)
Yüzdesi	70-79	<70
Yaşa göre boy		
SD skoru	>-3	<-3 (ağır bodurluk)
Yüzdesi	85-89	<85

1.2.10. Üst orta kol çevresi

1990 yılında Hardward tarafından özellikle 0–5 yaşta kol çevresi ölçümünü esas alarak malnütrisyon değerlendirmesi yapılmıştır (63). (Tablo 7) Çok basit bir sınıflama yöntemidir ve sahada zor koşullarda olan çocukların hızlı tanımlanmasında kullanılabilir. Ancak duyarlılığı çok yüksek değildir.

Tablo 7. Hardward'ın malnütrisyon değerlendirmesi.

Üst Orta Kol Çevresi	
12,5–13,9	Risk altında
12,5 cm altı	PEM

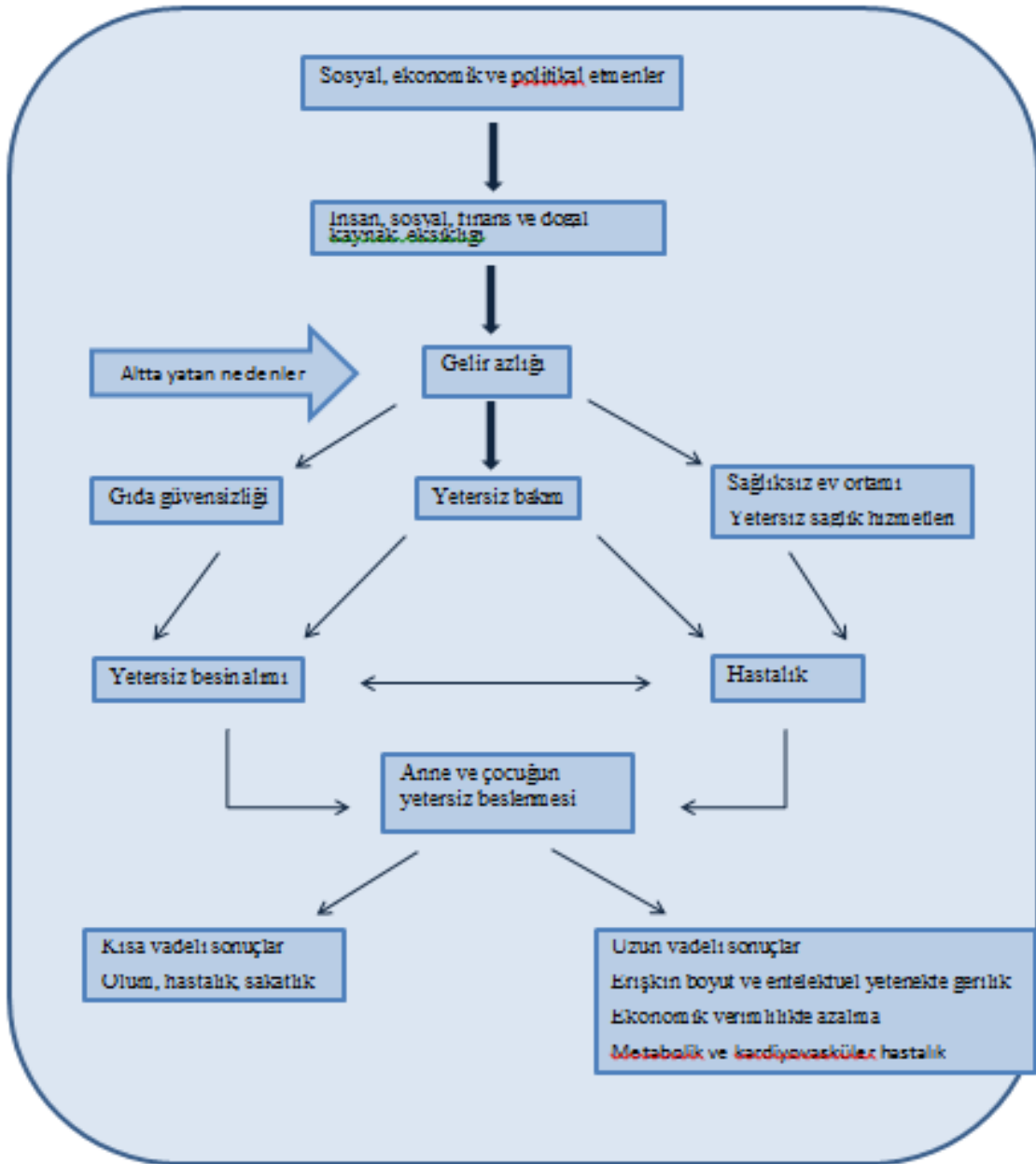
1.2.11. Etiyoloji

Malnütrisyon etyolojisi, sağlıklı bir bireyin protein veya enerji, ya da her ikisini birden yetersiz almasına bağlı olarak gelişen primer malnütrisyon ve ya artmış enerji ihtiyacına ya da kaybına yol açan, uygun olmayan absorpsiyon veya kullanıma bağlı olarak gelişen sekonder malnütrisyon olarak ikiye ayrılır (61) (Tablo 8).

Primer PEM'de kalori alım azlığı genellikle savaş, sosyal adaletsizlik, yoksulluk, ihmal, enfeksiyöz hastalıklar ve gıda dağılımındaki eşitsizliğe ikincil olarak gelişmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı açlığının global olarak en sık sebepleri büyüme ve gelişme üzerindeki yıkıcı etkileri göz önüne alındığında sosyoekonomik, politik ve diğer çevresel yoksunluklardır (61) (Şekil 6).

Tablo 8. Malnütrisyon nedenleri.

Malnütrisyon Nedenleri	
Primer Nedenler	Yetersiz alım <ul style="list-style-type: none">○ Açlık○ Kuraklık○ Savaş○ Sosyal adaletsizlik kültürel ve sosyal yapı○ İnançlar○ Anne yaşı, anne eğitim durumu○ Aile yapısı○ Yanlış beslenme alışkanlığı○ Çevre koşullarının iyi olmaması○ Ekonomik gelir azlığı○ Gerekli besinlerin pahalı oluşu Yaygın tekrarlayıcı çocukluk çağı enfeksiyonları (rotavirüs, parazitoz vb.)
Sekonder Nedenler	Prematürite, düşük doğum ağırlığı Malabsorpsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kistik fibrozis vb.) Hematolojik ve onkolojik maligniteler Anatomik bozukluklar (yarık damak-dudak, kısa barsak sendromu vb.) Kronik enfeksiyöz hastalıklar (tüberküloz vb.) Kardiyovasküler hastalıklar (konjenital siyanotik kalp hastalıkları vb.) Endokrinolojik hastalıklar (büyüme hormonu eksikliği vb.) Santral sinir sistemi hastalıkları (serebral palsi vb.) Doğuştan metabolik hastalıklar (organik asidemiler, üre siklus defekti vb.) Genetik sendromlar (Silver Russel sendromu, Seckel sendromu vb.)



Şekil 6. Primer malnütrisyon nedenleri kavramsal modeli (61).

1.2.11.1. Enerji ve besin öğelerinin yeterince tüketilmemesi

Malnütrisyon gelişmekte olan ülkelerde daha fazla önem taşımakla birlikte tüm dünya ülkelerinde sosyomedikal bir sorun oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki malnütrisyonun en önemli sebeplerinden biri besin alımındaki yetersizliklerdir. Bu ülkelerde görülen gelir eşitsizlikleri çocukların beslenmeleri dolayısıyla sağlıkları üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır.

DSÖ raporlarına göre yoksulluk arttıkça düşük ağırlıklı çocukların oranında artış olmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklar da yaşa göre ağırlık değerlendirildiğinde yaklaşık %10,0'unun ağırlığı düşüktür ve bunların büyük bir kısmı gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (32).

Çocuğun normal büyüme ve gelişmesi, sağlığının korunması için hangi besinlerden ne kadar alacağına, besinlerin nasıl hazırlanacağına bilinmemesi de malnütrisyon oluşumuna neden olur. Beslenme bilgisi eksikliği nedeni ile çocuk besin değeri düşük besinler ile beslenebilmektedir. Şeker ve nişasta karışımı bir diyetle beslenen çocuğun enerji gereksinimi karşılanırsa da protein, vitamin ve minerallere olan gereksinimi karşılanamamaktadır (74).

1.2.11.2. Çevre sağlığı koşullarının yetersizliği

Köyden kente göç etmiş gruplarda şehre uyum zorlukları ve malnütrisyon görülme oranı daha yüksektir. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda sigara, alkol ve diğer madde kullanım oranlarının yüksek olması intrauterin büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır.

1.2.11.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar tüm dünyada malnütrisyonun en önemli nedenini oluşturmaktadır. Özellikle gastroenterite bağlı iştahta azalma, emilimin azalması, kusma, ishale birlikte gelişen besin kayıpları enfeksiyonu beslenme bozukluklarının en önemli nedenlerinden biri yapmaktadır.

Malnütrisyon bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkileyerek vücudun enfeksiyona karşı direncini azaltarak etki gösterdiği için enfeksiyon hastalıkları ve malnütrisyon arasında döngüsel bir ilişki olduğu aşikardır. Bu da hastalıkların daha uzun sürmesine, hastalıkların sıklığının artmasına ve daha şiddetli geçmesine neden olur (59).

1.2.11.4. Sosyokültürel etmenler

Sosyo-kültürel etmenler beslenme alışkanlıklarını etkileyerek malnütrisyonun oluşumunda önemli sebeplerden birini oluşturmaktadır. Emzirmenin süresi, şekli, ek besinlere geçiş zamanı, ek besin çeşitleri sosy kültürel etmenlerden etkilenmektedir. Araştırmalar, 6 ay süre ile sadece anne sütü alanlarda, hiç anne sütü almayan veya erken yaşlarda ek besine başlamış çocuklara göre daha az malnütrisyonun görüldüğünü göstermektedir (59).

Bebeğe anne sütü dışında koyulaştırılmış, unlu, yağlı karışımlar verilmesi, ya da ek besinlerin hatalı başlanması, beslenme pozisyonunun hatalı olması gastroözofajial reflü oluşumuna zemin hazırlamakta, besin alımını azaltmakta, çocukta yutma güçlüğü gelişmesine neden olmakta ve ileriye dönük besin reddi, besin alamama sorunları yaşanmasına sebep olmaktadır.

1.2.11.5. Doğuştan veya sonradan gelişen hastalıklar

Farklı nedenlerle hastaneye yatan kronik hastalığı olan çocuklarda malnütrisyon saptanmış olması, kronik hastalıkların malnütrisyon gelişiminde bir etken olduğunu göstermektedir (32).

Kistik fibrozlu hastalarda pankreas yetmezliğinden dolayı görülen malarbsorbsiyona bağlı malnütrisyon ve büyüme geriliği önemli bir ve önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Doğumsal kalp hastalığı bulunan çocuklarda metabolizma hızının artmış olmasından dolayı oksijen tüketiminde artış, vücut yağ yapısında azalma, sık enfeksiyon atakları ve bazal metabolizma hızında artış görülür. Normal büyümeyi yakalamak için bu çocuklara normal çocuklara göre %50,0 daha fazla kalori verilmelidir (75).

Malnütrisyonun tüberkülozun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusunda net karara varılamamıştır. Malnütrisyonun anemi, kilo kaybı, yağ kitlesinde kayıp gibi bazı bulguları tüberküloz gelişiminde risk faktörleridir. Malnütrisyon enfeksiyonun kısa dönemde primer hastalığa dönüşmesine ya da uzun vadede reaktivasyonuna neden

olabilir. Diğer yandan tüberküloz kaşeksi, anoreksi ve yaygın halsizlik ile sonuçlanır. Hastalığa eşlik eden malnütrisyon durumu tedavinin etkinliğini de azaltmaktadır.

1.2.12. Patofizyolojisi

PEM’de temel patofizyoloji; vücutta protein, karbonhidrat ve yağ eksikliğinin, besin alımının düşük olması ya da besin kaybının fazla olması nedeniyle ortaya çıkmasıdır (75,76). Malnütrisyon vakalarında total vücut suyu göreceli olarak artmış, buna karşın yağ depoları ve kas dokusu azalmıştır. Bu değişiklikler sonucu vücudun kimyasal yapısı büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır. Malnütrisyonlu hastalar yalnızca düşük kilolu olmayıp dokularının bileşimi de normalden farklıdır. Vücudun bileşimi ve metabolizmasında saptanan bu değişiklikler reversibldir. Malnütrisyonun düzeltilmesi ile normale döner.

Protein enerji malnütrisyonunun birçok belirtisi vücudun yetersiz enerji ve/veya protein alımına adaptif yanıt oluşturmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Yetersiz enerji ve/veya protein alımı nedeniyle, aktivite azalır ve daha az enerji harcanması sağlanır. Düşük enerji gereksinimini karşılamak için yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ depoları tükenince vücudun yapıtaşları olan proteinler bazal metabolizmanın sürdürülmesi amacı ile kullanılır (78).

Organizma yetersiz enerji alımında, bazal metabolizma hızının azaltılması, total enerji harcamaları ve aktivite kısıtlanması gibi çeşitli adaptasyon mekanizmalarıyla korunmaya çalışılmaktadır (79). Uzun bir süre PEM’e maruz kalınması durumunda metabolik, hormonal mekanizmalar devreye girer. Glukoz düzenleyici mekanizmaların devreye girmesi ile ilk önce hızlı glukoneogenez gerçekleşir ve amino asit kullanılması nedeniyle iskelet kaslarında kayıp gerçekleşir. Proteinlerin korunması için lipoliz ve ketogenez daha sonra gelişir. Hücre zarında ATP bağımlı sodyum pompasının aktivitesinin azalması sonucu sodyum birikimi ve hücre içi sıvıda potasyum kaybı görülür (80).

PEM li hastaların bir kısmında ödem gelişip diğer hastalarda neden gelişmediği bilinmemektedir. Bu konu da özgün neden tanımlanmamakla birlikte birkaç faktör sorumlu tutulmuştur. Bunlardan biri, beslenme yetersizliği durumunda, çocukların vücut

kompozisyonlarının farklılığından dolayı, besin gereksinimlerinin ve malnütrisyonla verdikleri yanıtın farklı olmasıdır.

1.2.13. Klinik

Malnütrisyonlu hastada klinik belirtiler eksik alınan besinin içeriği, besin eksikliğinin süresi ve ağırlığı, yaş ve enfeksiyon gibi birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkar (60).

Malnütrisyonun sistemler üzerine klinik etkileri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Malnütrisyonun sistemler üzerine etkileri (78-83,88-93).

Sistem	Patogenez	Klinik
Solumun Sistemi	-Torasik kas kitlesinde azalma, -Alveolar septayı oluşturacak elastik fibrillerin sayısında azalma, alveollerde azalma -Pnömoni	-Ventilasyon bozulması -Amfizem -Atelektazi, ölüm
Kardiyovasküler Sistem	- Miyofibrillerinin kontraktilesinin azalması -Elektrolit dengesizlikleri -Myokard fonksiyonlarında bozulma+ anemi	-Bradikardi -Aritmi -Kalp yetmezliği
Gastrointestinal Sistem	- Karbonhidrat ve yağ emilimindeki bozukluk -Villöz atrofiye bağlı dipeptid ve disakkaridlerin emilimi bozulur -Pankreas boyutları küçülür	-Villöz atrofi -İshal -Pankreas ekzokrin yetmezliği
Renal Sistem	-Tübülüs hücrelerinin yağlı dejenerasyonu - Glomerüllerin hiyalinizasyonu - Su ve tuz filtrasyon kapasitesi ve idrarı konsantre etme yeteneği azalır	- Ekstraselüler sıvı hacmi artar.
Nörolojik Sistem	- Nöron, sinaps, dendritik dallanmaların sayısı ve miyelin kılıf oluşumu azalır, beyin korteksi inceler	-Beyin büyümesi yavaşlar -Nöromotor gerilik
Kas- İskelet Sistemi	-İskelet kasındaki glikojen, ATP ve kreatinin gibi ara elemanlar azalır -Enerji kaynağı olarak proteinlerin kullanımı	-Kas gücü ve dayanıklılığı azalır -Kas dokusunda azalma
Endokrin Sistem		-Tiroid hormonları, -İnsülin -Leptin azalır -Ghrelin -Kortizol seviyesi yükselir (yedek enerji kaynaklarının mobilizasyonu sağlanır) -Hipoglisemi
Hematopoetik Sistem	-Glukoz depolarının tükenmesi -Demir eksikliği -B12 eksikliği -K vit eksikliği	-Hipokrom mikrositer anemi -Megaloblastik anemi -Kanamaya eğilimin artması
İmmün Sistem	-Timus atrofisi -T lenfosit üretiminde azalma	-İmmün sistemde yetersizlik

Malnütrisyonunda karbonhidrat ve yağ emilimindeki bozuklukların ince barsak villus membran değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Malnütrisyonun şiddetiyle laktaz ve maltaz aktivitesinde azalmanın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu durumun barsak mikrovillus zarında bulunan disakkaridaz ve dipeptid hidrolaz enzimlerinin aktivitesinde meydana gelen azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Malnütrisyonlu çocuklarda dipeptid ve disakkaritlerin emiliminde bozulma, ishal ve büyüme gelişme geriliğine katkıda bulunurken, malnütrisyonlu çocuklarda ishalin süresini ve miktarını arttırmaktadır (88,89). Bebeklik döneminde diyetin ana karbonhidrat kaynağı olan laktozun aktivitesinde, malnütrisyonlu hastalarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (90).

Malnütrisyonlu hastalarda pankreas ekzokrin salgılama işlevlerinden amilaz ve lipaz düzeyleri azalır ve pankreas boyutları küçük olarak bulunur. Bu bulgular malnütrisyonun tedavi edilmesinden sonra düzelir. Kwashiorkorlu malnütre hastalarda sıklıkla karaciğerden yağ transportunda görevli beta-lipoproteğinin sentezinin yetersizliğinden dolayı, karaciğerde yağlanma görülür. Protein sentezi, toksinlerin alımı, metabolize edilmesi ve atılması azalmıştır. Galaktoz ve früktozdan enerji üretimi ve safra sekresyonu azalmıştır (91,92).

Malnütrisyonlu çocuklarda birçok eser element, vitamin ve mineral eksikliği görülebilir. Bu eksikliklere özgü klinik yansımalar malnütre hastalarda da benzer şekilde gözlenir. Örneğin Avit eksikliği olan malnütre hastada gece körlüğü, kseroftalmi görülebilir (109,110).

1.2.14. Laboratuvar

Malnütrisyon tanısında laboratuvar testlerinin faydası minimaldir. Laboratuvar testleri daha çok komplikasyonların (elektrolit dengesizliği, anemi gibi) saptanması amacıyla çalışılır. DSÖ malnütrisyonlu çocuklarda rutin olarak, kan şekeri, tam kan sayımı, elektrolitler, serum albümin düzeyi, idrar tetkiki / kültürü, dışkı mikroskopisi / kültürü ve yaygın olduğu yerlerde HIV bakılmasını önermektedir Bunun dışında destek tedavisinin takibi ve subklinik besin eksikliğini göstermek için çalışılan değerler albümin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein ve transferrindir (71, 91).

Yarılanma ömrü uzun (18 - 20 gün) olan albumin en sık kullanılan serum proteini olup beslenme durumundaki akut değişikliklerin belirlenebilmesi için uygun değildir. Beslenme yetersizliği dışında böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve hipervolemi gibi hastalıklara da hipoalbuminemi eşlik edebilir (110).

1.2.15. Malnütrisyon tedavisi

DSÖ'nün ağır malnütrisyon için yayınladığı kılavuz sonrası malnütrisyonla ilgili gerçekleşen ölümlerde ciddi azalma görülmüştür (70). Enfeksiyonlar ve sepsis ağır malnütre olan hastalarda ilk sıradaki ölüm nedenleridir. Malnütrisyonlu çocuklarda elektrolit bozukluğu kalp yetmezliği ve dehidratasyon da sıklıkla ölüme yol açan diğer nedenleri oluşturmaktadır (111). Yine refeeding sendromu sürecinde yanlış tedavi sonucu oluşan elektrolit dengesizlikleri ve hızlı metabolizma değişiklikleri bir başka ölüm nedenidir (85, 112).

Öncelikli olarak malnütrisyonun altında yatan süreçler, bulgular veya eşlik eden enfeksiyonlar göz önüne alınarak tedaviye başlanmalıdır. Orta ve hafif malnütrisyonlu olgular da komplikasyon gelişmemişse, ayaktan tedavi sağlanabilir. Bu vakalarda; yeterli protein, kalori ve bütün esansiyel elemanları içeren doğrudan besin desteği sağlanır. Bu besin desteği ile dengeli bir beslenme şekli oluşturmak hedeflenmelidir (81).

DSÖ PEM'de tedaviyi üç faza ayırmıştır.

Faz 1; Resüsitasyon ve stabilizasyon (1-7.gün)

Faz 2; Rehabilitasyon (2-6. Hafta)

Faz 3; İzlem dönemi (7-26. Hafta)

1.2.15.1. Faz 1-resüsitasyon ve stabilizasyon

Malnütrisyon tedavisinde öncelikli amaç metabolik bozuklukların düzeltilmesi olmalıdır. Tedavinin bu fazında özellikle ilk haftasında çok hassas olan hastanın, sıvı açığının kapatılması hipotansiyonun kontrol edilmesi varsa enfeksiyonun tedavi

edilmesi ve tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi tedavideki temel amaçlardır. Tedaviye yaşa ve duruma göre uygun kalori ile başlanmalıdır ve yaşa göre kalori gereksinimlerinin %60-80'i ile tedaviye başlanır. Hipoglisemi, hipotermi gelişimine dikkat edilmelidir. Vitamin ve elektrolit desteği önerilir. Potasyumdan zengin ve sodyumdan kısıtlı, özellikle tiamin ve fosfat içeren diyet verilmesi önemlidir. Ateş olmasa bile enfeksiyon riski nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (72,85,86,113).

1.2.15.2. Faz 2-rehabilitasyon tedavisi

Bu fazdaki temel hedefler; refeeding sendromuna yol açmadan hastanın kalori alımını artırmak gelişmiş enfeksiyonu varsa tedavi etmek, psikomotor aktiviteyi arttırmak ve ailenin tedaviyi önemsemesini ve tedavide rol almasını sağlamaktır. Yaşa göre kalori gereksinimlerinin %120-140'ına kadar çıkılmalıdır. Bu dönemin başında proteinin 1 g/kg/gün'den fazla olmamasına dikkat edilmelidir. Hastaların enzim sistemleri yetersiz olduğundan yüksek enerji ve protein içeren diyet verilmesi; özellikle karaciğer fonksiyonları bozuk olan ve dehidratasyon nedeniyle idrar miktarı az olan hastalarda, metabolik kapasitenin aşılmasına ve amonyak yüklenmesine neden olabilir. 2 hafta ile 6 hafta arasında sürebilen bu fazda 2-6 mg/kg/gün elementer demir tedavisine üç ay süreyle başlanabilir (113). Rehabilitasyon evresi sonunda taburculuk için hazır hale gelen hastaya uygun şartlarda beslenme listesi hazırlanır. Hastaya bakacak kişinin beslenme konusunda eğitilmesi sağlanır (29,114).

1.2.15.3. Faz 3-izlem dönemi tedavisi

Bu faz hastanın taburculuk sonrası aralıklı olarak evinde izlendiği fazdır. Yeterli besin desteğinin verilmesi çinko, iyotlu tuz ve ve A vitamini başta olmak üzere gerekli besin desteklerinin verilmesi, el yıkama gibi hijyen kurallarının öğretilmesi ve hastaların sosyal şartlarının düzeltilmesini içeren malnütrisyonun tekrar gelişmesini engellemek amaçlı yapılan çalışmalar bu tedavide yer alır (115). Hastanın istediği kadar beslendiği bu dönemde günlük enerji miktarı 150-200 kcal/kg/güne ve protein alımı 4 gr/kg'a yükseltilebilir (72). Malnütrisyonlu bir hasta izlem döneminde iyileşmiş kabul edilmesi için:

1. Enfeksiyonu düzelmiş,
- 2.120 kcal/kg/güne kadar enerji alabiliyor,
3. Boya göre ağırlık ölçeceğine göre standardın %90'ına ulaşmış,
4. Ödemi kaybolmuş,
5. Son üç günde 5gr/kg/gün kadar ağırlık artışı olmuş olması gerekir (28, 114).

1.2.16. Prognozu

Protein enerji malnütrisyonu, yüksek mortalite ve morbidite gösteren bir hastalık olup bazı bölgelerde %40-50'ye varan mortalite oranları bildirilmiştir (116). Hastanın vücut ağırlığı, eşlik eden hastalıklar, biyokimyasal değişikliklerin olup olmaması, doğum kilosu gibi faktörler prognozu etkilemektedir. Enfeksiyonlar (pnömoni, gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsis), elektrolit dengesizliği, artmış bilirubin değerleri, hepatomegali, hipotermi, hipoglisemi, ağır dehidratasyon, peteşi, kalp yetmezliği kötü prognostik faktörler olarak sayılmaktadır (72, 116-118).

İlk birkaç hafta içinde ödem ve diğer klinik belirtilerin çoğu kaybolur, biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler normale yakın değerlere döner. Daha sonra çocuk giderek ağırlık kaybını telafi eder. En iyi koşullar sağlansa bile hastaneye yatırılan ağır malnütrisyonlu olguların %10-20'si kaybedilir. Ve olguların çoğunda hasta hastaneye yatırıldığı ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir (72, 116-118).

1.3. Fekal elastaz

Pankreas; karaciğerden sonra sindirim sisteminin ikinci büyük salgı organı olup ekzokrin-endokrin fonksiyona sahiptir. Endokrin pankreas başta glukoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar olmak üzere dolaşıma pek çok hormonu sekrete ederken ekzokrin pankreastan ince bağırsağa sindirim enzimlerini salgılanır.

Ekzokrin pankreas; duodenuma bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılayarak besin sindiriminde merkezi bir rol oynar (119). Kistik fibroz gibi durumlarda ekzokrin pankreatik

yetmezlik (PEY), besin malabsorpsiyonu, kötü beslenme durumu ve mortalite ile bağlantılıdır. Çoğunlukla 1940-1980 yılları arasında yapılan bazı “klasik” çalışmalar, şiddetli akut malnütrisyonu olan çocukların ekzokrin pankreas yetmezliği olduğunu düşündürmektedir (121). Yine 2016 ve 2017 yıllarında Bartels ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda akut malnütrisyonu olan Malavi çocuklarında ekzokrin pankreatik yetmezlik prevalansının%93 olduğu gösterilmiştir (15,120).

PEY teşhisi için, maliyete tanının doğruluk oranına ve invazivlik durumuna bağlı olarak değişen çeşitli test yöntemleri bulunmaktadır. Ekzokrin pankreas yetmezliği, ekzokrin pankreas fonksiyonunun doğrudan ve / veya dolaylı testleri (pankreas fonksiyon testleri: PFT) ile teşhis edilebilir (15,16). Direkt PFT'ler, İV sekretin, kolesistokinin veya kombinasyonu ile hormonal pankreatik uyarıyı sağlamayı, daha sonra bikarbonat ve enzim konsantrasyonunu ve / veya ortaya çıkan pankreatik sıvı sekresyonlarını ölçmeyi içerir. Direkt testler son derece doğru sonuç vermesine rağmen klinik uygulamada rutin değildir, çünkü bunlar invazivdir, hem eksojen hormonal stimülasyon ve pankreas kanalının entübasyonunu gerektirir ve maliyeti yüksektir. Dolaylı testler kalitatif veya kantitatif olarak dışkıdaki yağ ölçümü, C trigliserid nefes testi, fekal elastaz (FE) ve fekal kimotripsin tayini gibi metotlardan oluşmaktadır (57) Non-invaziv yöntemler arasında bulunan dışkıda yağ ölçüm metotlarında 72 saat boyunca gaita toplanması gerekliliği ve buna bağlı hastanede kalış, diyetteki yağın ayarlanması gerekliliği, yeterli deneyimli diyetisyen ve laboratuvar personeli ihtiyacı gerekliliği gibi kısıtlamalar nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Son yıllarda fekal pankreatik enzimlerin (elastaz, kimotripsin) ölçülmesi yöntemlerinin geliştirilmesi ile gaita toplanmasına gerek kalmadan PEY tanısının konulması sağlanmıştır. Bu yöntemlerin non-invaziv olmaları ve çabuk sonuç vermeleri sık kullanılan yöntemler olmalarına neden olmuştur (122).

İnsan Pankreatik Elastaz-1 (FE-1) enzimi pankreasın asiner hücrelerinde sentez edilerek, zimojen granüller içerisinde bulunur. Pankreas ekzokrin salgısı ile duodenuma salınan elastaz, tripsin tarafından aktive edilir (122). Miktarında intestinal geçiş sırasında herhangi bir değişiklik olmadan gaita ile atılır. FE-1'in, intestinal geçiş sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunmasında safra tuzlarına bağlı olmasının rol oynadığı gösterilmiştir (123,124). Böylece non-invasiv bir yöntem olarak

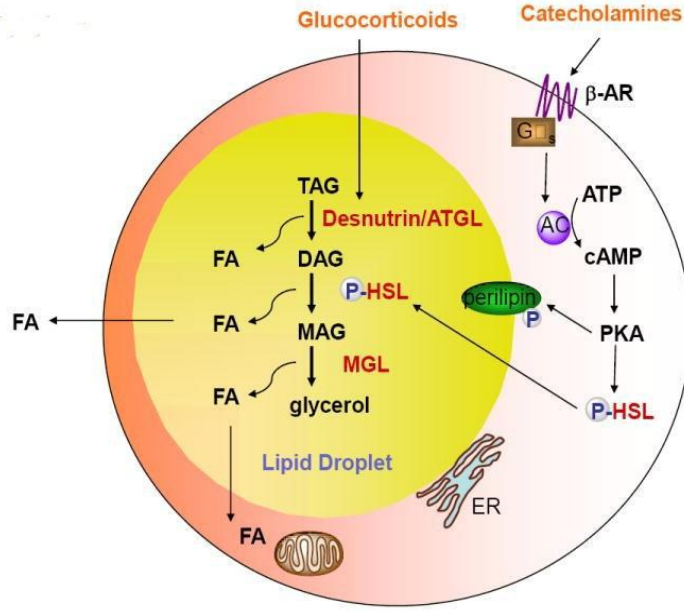
pankreas ekzokrin yetmezliğinin tanısında FE-1 öneme sahip bir yöntem haline geldiği bildirilmiştir (122). FE-1, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, uzun süre stabil kalması, dışkıda pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, ilaçlardan, mide cerrahisinden, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalığından etkilenmemesi nedeniyle kronik PEY tanısında önem kazanmıştır (122).

Fekal elastaz toplam pankreatik enzimlerin %6'sını oluşturur ve duodenumda 170-360 µg/g aralığında bulunur; intestinal sistem de safra tuzlarına bağlanarak taşınır ve gaitayla atılır. (125-128) FE değerinin <100 µg/g dışkı ölçülmesi şiddetli PEY'in göstergesidir; 100-200 µg/g arasında ölçülen değerler ise klinik açıdan hafif-orta PEY olarak tanımlanır (125). Düzey olarak günde güne veya gün içinde çok değişkenlik göstermemesi tanısal olarak avantaj sağlamaktadır (128).

1.4. Desnutrin

2004 yılında adipositlerden salgılanan, trigliserid (TG) hidrolize edebilen Desnutrin-ATGL adı verilen bir molekül bağımsız 3 grup tarafından tanımlanmıştır. Desnutrin-ATGL salınımı açlıkla artan glukagon ve glukokortikoidler ile uyarılmaktadır (79). Desnutrin-ATGL'nin in-vitro olarak Triaçilgliserol (TAG) hidrolizine neden olduğu ve kültür hücrelerinde de aşırı ekspresyonu sonucu serbest yağ asitleri ve gliserol salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Desnutrin nin hem büyük hem de küçük yağ damlacıklarında özellikle de sitoplazmada daha yoğun olarak lokalize olduğu gösterilmiştir. Desnutrin-ATGL'nin aşırı ekspresyonunun TAG içeriğinde önemli miktarda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (23,25).

Desnutrinin tanımlanmasıyla lipolizin klasik modelinin yeniden ele alınmış ve Desnutrin -ATGL adipoz dokuda major TAG lipaz olarak kabul edilmiştir. Desnutrinin TAG'ı, diaçil gliserol (DAG) ve yağ asidine hidrolize ettiği daha sonra DAG'ın, monoaçilgliserolcerol (MAG) ve ikinci bir yağ asidi (YA) oluşturmak üzere Hormon sensitif lipaz (HSL) tarafından hidrolize ettiği bilinmektedir. Daha sonra MAG, gliserol ve üçüncü bir YA' ne MAG lipaz ile hidrolize edilir. (şekil 7)



Şekil 7. Desnutrin'in Açlıkta Yağ Dokusundaki Mekanizması (24).

Adipositlerde lipoliz açlık durumunda, yükselen glukokortikoidlerin etkisi ile desnutrin -ATGL transkripsiyonunu reseptör düzeyinde artırılması ile düzenlenir (130-132). Beslenme durumunda insülin aracılığı ile adipositlerde fosfodiesteraz 3B [PDE3B]'nin fosforilasyonu ve FoxO1 yolu kullanılarak, cAMP azaltılır ve desnutrin-ATGL ekspresyonu bastırılır (131).

Desnutrin-ATGL eksikliği olan farelerde multipl organlarda en çok da kalp de TAG birikimi gözlenmiş, erken dönemde kalp yetmezliğinden öldükleri görülmüştür (131). Transgenik farelerin özellikle adipoz dokularındaki artan desnutrin-ATGL, artan lipolize yol açarak, yüksek enerji tüketimine neden olur ve diyete bağlı obeziteye karşı koruma sağlar (133).

1.5. Ghrelin

1.5.1. Ghrelinin yapısı ve genel özellikleri

28 aminoasit içeren peptid yapıda bir hormon olan Ghrelini ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları fare midesinde tespit etmişlerdir. İnsan ghrelininin öncüsü, 117 amino asit içeren bir preprohormon olan preproghrelindir (20). Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligantıdır (131, 132).

Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük kısmı mideden sentezlenmektedir. Ghrelinin MSS üzerinde etkileri enerji homeostazisi üzerine olup, üretim yerinden bağımsız hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır (20, 141).

Ghrelinin kesfinden önce büyüme hormonu salınımının iki hipotalamik hormon olan somatostatin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) tarafından kontrol edilmekte olduğu düşünülüyordu. Böylece büyüme hormonu salınımını kontrol eden başka nöro-endokrin yolların farkına varılmış, çalışmalar bu yeni mekanizmalar üzerinde, özellikle ghrelin üzerinde yoğunlaşmıştır.

Ghrelin metabolik olarak, genelde leptinin etkilerine ters olarak iştah artırıcı etki gösterir. Yağ kullanımını azaltırken karbonhidrat kullanımını artırarak pozitif enerji dengesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (155).

1.5.2. Ghrelinin sentezi ve salınımı

İlk kez 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından ratlarda midedeki fundik glandlarda bulunan nöroendokrin hücrelerden izole edilen ghrelin, aynı hücreler tarafından üretilmektedir (20). Ghrelinin asıl sentez yeri midedir ancak başka dokulardan da salgılanmaktadır (142). Ghrelinin yaklaşık %30 luk kısmı ince bağırsak, meme ve tükürük bezi, kalp, pankreasın alfa hücreleri paratiroid bezler, böbrek, plasenta, akciğer ve lenfosit hücreler tarafından sentezlenmektedir (20, 142). MSS'de hipotalamustaki arkuat nükleusta ghrelin içeren hücreler bulunmakla birlikte bu hücrelerdeki ghrelin içeriği düşüktür.

Dolaşımda bulunan ghrelin başlıca mideden salgılanır ve duodenumdan kolona inildikçe ghrelin konsantrasyonu azalır. Ghrelinin serum ve plazmadaki düzeyleri oldukça farklı olup, plazmadaki konsantrasyonu 200-600 ng/l (=pg/ml) dir. Ghrelinin %80'i biyolojik olarak inaktif formda bulunur (143). Ghrelinin dolaşımdaki seviyesi, primer olarak enerji dengesinden etkilenir. Ghrelinin iştah artırıcı bir hormon olmasından dolayı kan seviyesi yemekten iki saat önce pik yapar ve yemekten doksan dakika sonra minimal düzeye iner. Hiperglisemi ve insülin artışının yemekten sonra ghrelin seviyesinin azalmasında rolü olduğu öne sürülmüştür. Ghrelin seviyesi diurnal

değişim gösterir. Sabah en yüksek gece ise en düşük değerler saptanır. Ghrelinin plazma ömrü yaklaşık otuz dakikadır (157,158).

İnsanda ghrelin geni üçüncü kromozomda (3p25–26) bulunmaktadır. Ghrelinin prekürsörü pre-pro-ghrelin sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik reaksiyona (parçalanma ve açılasyon) uğrar ve etkin yapı olan ghrelin meydana gelir. Sitoplazmada 3. pozisyondaki serine n-octanoyl eklenerek ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırılır, böylelikle hipotalamus ve hipofize geçiş olanağı sağlamaktadır (145, 156).

1.5.3. Ghrelinin etkileri

Ghrelinin sinaptik iletimle salınmasıyla, Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) ile uyarılan büyüme hormonu pulsularının dalga büyüklükleri artar. Hipotalamustaki arkuat nükleusta çokça bulunması, ghrelininin iştahla olan ilişkisini açıklar (144).

Sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormon olan ghrelin, santral ya da periferik uygulandığında kemirgenlerde besin arayışını ve besin alımını artırır (153). Ghrelinin iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve etkisini büyük ölçüde arkuat nükleustan iştah artırıcı moleküller olan nöropeptid Y (NPY) ve AgRP (Agouti Related Neuropeptide) ekspresyonunu artırarak gösterdiği bilinmektedir (154,157).

Ghrelinin iştah artırıcı bir hormon olmasından dolayı kan seviyesi yemekten iki saat önce pik yapar ve yemekten doksan dakika sonra minimal düzeye iner. Bu bulgular ghrelinin açlık hissini ve yeme dürtüsünü uyaran temel hormonlardan biri olduğunu düşündürmektedir (158).

İnsanlarda ghrelin verilmesi sonrasında iştahın, yiyecek hayal etmenin, büyüme hormonunun, ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizolun uyarıldığı görülmüştür (159,160). Açlığın midede üretilen ghrelinin salgılanmasını artırdığı gözlenirken, hipofiz veya hipotalamusta ghrelin salgılanmasını etkilemediği gösterilmiştir (161).

Ghrelinin düzeyleri obezlerde, metabolik sendromu olan olgularda baskılanmış, kaşektik, malnütrisyonlu ve anoreksia nervozalı olgularda yükselmiştir (154, 157, 162-164). Bu hastalıklarda görülen ghrelinin düzeylerinde ki değişiklikler, bu hastalıklara adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Diyetle alınan kalorinin azalmasına bağlı olarak gelişen zayıflama dolaşımındaki ghrelinin seviyelerini artırmaktadır (165). Malnütre hastada tedavi sonrası malnütrisyon durumu düzeldiğinde ghrelinin düzeylerinin normal düzeylerine döndüğü gözlenmiştir (162).

Hayvan modellerinde doğumda ghrelinin veya ghrelinin reseptörlerine ait genler hasara uğratılan hayvanlarda diyetle oluşturulan obeziteye karşı direnç sağlanabildiği ve ghrelinin farmakolojik olarak blokajı sayesinde besin alımının ve kilo alımının azaltılabildiği gösterilmiştir (152).

Fetal dokularda ghrelinin salgılayan hücreler gösterilmiş olup bu durum ghrelinin hem prenatal hem de postnatal dönemde metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir (166,167).

Postnatal dönemde ghrelinin düzeyleri sürekli olarak artarak, 3.haftada zirveye çıkar ve hayatın ilk 2 yılı boyunca ghrelinin düzeyleri genel olarak yüksek seyreder (168). Bu dönemde gerçekleşen büyüme, daha çok beslenmeye bağımlı olup, büyüme hormonundan bağımsızdır. Bu durum ghrelinin büyüme hormonu uyarımının yanı sıra beslenmenin düzenlenmesindeki rolünün hayatın ilk iki yılı içinde ki büyüme açısından önemini ortaya koyar. Daha sonra ki yaşlarda büyüme hormonunun etkisi artmaya başlar ve ghrelinin düzeyleri yaşla birlikte azalır. (169) Ghrelinin düzeyinin ikinci kez yükselişi hayatın ilk iki yılı kadar olmasa da ergenlik döneminde de yükselir ve büyüme hormonu düzeylerindeki artışa eşlik eder. Pubertal dönemde ki çocuklarda açlık ghrelinin düzeylerinin kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel kalınlığı ve kalça kalınlığıyla ters korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Aynı çalışma trigliserit ve insülin düzeyleriyle ghrelinin düzeylerinin ters orantılı olduğunu göstermiştir (170).

Ghrelinin, büyüme hormonu salınımı ve vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde görev alarak nöroendokrin sistemde sinyal iletimini dışında oldukça geniş spektrumda biyolojik aktivitesi olan bir hormondur. Ghrelinin hormonu hakkında hala bilinmeyen birçok nokta bulunması, araştırmaya açık olmasını sağlamaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1 Kasım 2018 – 1 Şubat 2019 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji ve Genel Çocuk polikliniklerine ayaktan başvuran 3 ay-17 yaş arası çocuklardan dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre malnütrisyon tanısı alan 45 çocuk (22 kız, 23 erkek) çalışmaya alındı

Hastalardan en az 8 saat açlık sonrası tam kan, biyokimya, CRP, ferritin, folat, B12 vitamini, doku transglutaminaz IgA ve serum total Ig A, tam idrar tahlili, tiroid fonksiyon testi, gaita mikroskopisi gönderildi. B12, ferritin, folat eksiklikleri olan hastaların tedavileri düzenlendi. Gaitada parazit tespit edilen, çölyak antikoru, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik olan veya ek kronik hastalığı olan çocuklar çalışmadan çıkarıldı. CRP pozitif olup ağır enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ilk ve ikinci ay muayenelerinde antropometrik ölçümleri (vücut ağırlıkları, boyları, bel ve sol kol çevreleri, yaşa göre ağırlık standart deviasyonları, vücut kitle indeksleri) kaydedildi.

Çalışmaya alınan çocukların vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kol çevresi olacak şekilde antropometrik ölçümleri yapıldı. Çocukların antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından ve aynı cihazlar ile yapıldı. 0-24 aylık çocukların kilosu 5gr duyarlı dijital bebek tartısında 24 aydan büyük olan çocukların kilosu ise 100 gr duyarlı erişkin tartısı ile ölçüldü. 0-24 aylık çocukların boyları düz bir zeminde, sırtüstü yatar pozisyonda, baş sabitlenip ayaklar topuktan birleştirilerek, 24 aydan büyük çocukların boyları ise ayakta, dik pozisyonda ayaklardan topuktan birleştirilerek 0,1 cm duyarlı duvara sabitlenmiş mezura ile ölçüldü. Bel çevresi 0-36 aylık çocuklara kadar, çocuk yatarken orta solunum döneminde; 36 aydan büyük çocuklarda ayakta, ekspiryumda ölçüldü. Bel çevresi, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta noktadan yere paralel bir düzlemde bel çevresine sarılan elastik olmayan bir mezura yardımıyla ölçüldü. Kol çevresi ölçümü sol kol dirsekten 90° bükülerek, akromion (omuz) ve olekranon (dirsek) çıkıntıları arası orta noktadan yere paralel olarak elastik olmayan bir mezura ile yapıldı.

Hastaların ölçülen boy ve vücut ağırlıkları Olcay Neyzi ve ark. tarafından 2015 yılında Türk çocuklarıyla yaptığı çalışmada yayınladığı persentil değerlerine göre değerlendirildi (166).

Hastaların malnütrisyon dereceleri Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre değerlendirildi. -3 SD ve üzeri orta, -3 SD altında ki hastalar ağır malnütrisyon olarak kabul edildi (Tablo 6).

Çalışmaya alınan hastalar tedavi rejimlerine göre rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba günlük kalori açığına göre sadece hiperkalorik mama tedavisi verilirken ikinci gruba hiperkalorik mama tedavisinin yanında pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) de verildi.

Ebeveynler ve 15 yaş üstü hastaların kendileri, çalışma hakkında hem sözlü hem yazılı olarak bilgilendirildi. Herhangi bir araştırma prosedürü gerçekleştirilmeden önce yazılı onay alındı. Rıza ebeveyn veya vasi tarafından bir imza ile onaylandı.

Tüm hastalara yaşlarına ve kilolarına uygun beslenme rejiminin yanında hiperkalorik mama (1,5 kcal/1 ml) günde iki öğün almak şartıyla başlandı. PERT grubuna atanan hastalara hiperkalorik mamanın yanında, günde 4 kez öğün aralarında olacak şekilde 2000 U lipaz / kg/gün verildi. Her PERT kapsülü porsin pankreas dokusundan türetilmiş lipaz (10.000 PhEur birimi), amilaz (8000 PhEur birimi) ve proteaz (600 PhEur birimi) enterik kaplı mini mikro küreler içerir. Hastalardan herhangi bir yan etki bildirimi olmadı.

Tüm olgulardan ilk muayene de ve iki aylık tedavi sonrasında serum ghrelin ve desnutrin düzeyleri için numune alındı. Kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınıp ilk 1 saat içinde +4 derecede 3000 rpm'de 20 dakika santrifüje edildi ve elde edilen örnekler epandorflara konularak -80 derecede saklandı.

Tüm olgulardan ilk muayene de ve iki aylık tedavi sonrasında alınan dışkı örnekleri -20 C°'de saklandı. Toplanan örnekler toplu bir şekilde çalışılacağı laboratuvara taşınarak işlem öncesi 2-8 derecede tutularak çözümleri beklendi. Daha sonra oda sıcaklığında 1 saat tutularak oda sıcaklığına geldikten sonra çalışmaya alındı.

Fekal elastaz düzeyleri Ylbiont Elisa Kit kullanılarak ölçülmüş olup ölçüm aralığı 20 - 6000 ng/L ve hassasiyeti 10.15 ng/L'dir. Desnutrin ve ghrelin yine Ylbiont elisa kitleri kullanılarak çalışılmış olup ölçüm aralıkları sırasıyla 3-900 ng/L ve 0,05-10 ng/ml, hassasiyetleri sırasıyla 1.49 ng/L ve 0.01 ng/L dir.

2.1. İstatistik

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için varsayımlara bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da medyan(minimum – maksimum), kategorik veriler için frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde verilmiştir. Sayısal değişkenlerin gruplarda normallik kontrolü Shapiro-Wilk normallik testi, grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sayısal değişkenler açısından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student's t test, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Zaman grupları arasında sayısal değişkenler açısından farklılık olup olmadığı ise parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Eşleştirilmiş t test, sağlanmıyorsa Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerin analizi Pearson Ki-kare testi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde I. Tip hata olasılığı 0,05 olarak belirlenmiştir. Çalışma verileri IBM SPSS V22. kullanılarak analiz edilmiştir.

2.2. Etik onay

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 04/04/2018 tarih ve 2018/04 sayı ile onaylanmıştır.

Bu tez, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 25.06.2018 tarih ve TTU-2018-7168 proje kodu ile desteklenmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Tedavi Öncesi Bulgular

Çalışmaya yaşları 2,1 yaş ile 16 yaş arası değişen (ortalama: 9,6 yaş) 45 çocuk alındı. Hastalar rastlantısal olarak iki ayrı gruba ayrıldı. İlk gruba sadece hiperkalorik mama tedavisi verildi. İkinci gruba hiperkalorik mama tedavisinin yanında PERT de (Kreon^R 10000 ü kps) verildi. Mama grubuna (Grup 1) yaşları 2,1 yaş ile 16 yaş arası değişen (ortalama: 112,7 median: 134 (26-192) ay) 22 hasta alındı. Hastaların 12 si kız (%60) , 10 tanesi erkekti (%40). Mama+ PERT grubuna (Grup 2) yaşları 2,1 yaş ile 16 yaş arası değişen (ortalama: 120,30 median: 134 (26-192) ay) 22 hasta alındı. Hastaların 10'u kız (%40), 13 tanesi erkekti (%60). Hastaların herhangi birinde sekonder hastalık yoktu, ödem hiçbir hastada tespit edilmedi.

Hastalarımızın tamamından gönderilen rutin tetkikler incelendiğinde benzer şekilde 5 hastada (%12,5) demir eksikliği anemisi, 6'sında da (%15) vitamin B12 eksikliği bulunmaktaydı. Gruplar arasında vitamin ve demir eksikliği açısından anlamlı fark yoktu. Verilen replasman tedavilerinden sonra hastaların demir ve vitamin B12 eksiklikleri düzeldi.

Hastaların tedavi öncesi bulguları tablo 10 da verilmiştir.

İki grubun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p sırasıyla 0,695a, 0,206b).

Çalışmaya alınan hastalardan Grup 1'in ilk muayene de ölçülen ağırlık ortalaması 26 kg, yaşa göre ağırlık SD ortalaması -2,5 iken, Grup 2'nin ilk muayene de ağırlık ortalaması 24,3 kg, yaşa göre ağırlık SD ortalaması -2,6 idi. Grup 1'in ilk muayene de boy ortalaması 133,5 cm, Grup 2'nin ilk muayene de boy ortalaması 131 cmdi. İlk muayene de Grup 1'in bel ve sol kol çevresi ortalaması sırası ile 51 cm, 16,5 cm iken, Grup 2'nin 53,5 cm ile 16,3 cm idi (Tablo 10). DSÖ sınıflamasına göre hastaların 10'unun (%25) ağır malnütrisyonu, 30 hastanın ise (%75) orta malnütrisyonu vardı.

Tablo 10. Tedavi öncesi bulgular (median değerler)

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=23)	p
Yaş (ay)	134 (26-192)	133,5 (26-192)	0,695 ^a
Cinsiyet E/K	10(%46)/12(%54)	13(%57)/ 10(%43)	0,206 ^b
Ağırlık (kg)	26(9-44)	24,3(10-50)	0,860 ^a
YGA SD	-2,5(-3,5 - -2,14)	-2,6(-3 - -2)	0,818 ^a
Boy (cm)	133,5(81-161)	131(80-166)	0,695 ^a
YGB SD	-2(-3 - -0,20)	-2,2(-2,90 - -0,40)	>0,05 ^a
VKİ	14,88±1,782	14,66±2,108	0,721 ^c
VKİ SD	-1,87±0,671	-2,13±0,837	0,290 ^c
Bel çevresi (cm)	51(41,5-64)	53,5(39-68)	0,617 ^a
Kol çevresi (cm)	16,5(13-27,5)	16,3(10-24)	0,860 ^a
Fekal elastaz (µg/g)	99,6(71,2-110,5)	97,2(0-154,6)	0,725 ^a
Desnutrin (ng/L)	102,2(-2,11-262,3)	88,7(59,9-178,3)	0,185 ^a
Ghrelın (ng/ml)	1,2(0,78-3,34)	1,04(-0,07-2,43)	0,035^a
Hgb	13,5(8,9-15,3)	13,7(11,1-16,3)	0,364 ^a
DEMİR	83,7±37,195	67,2±27,634	0,120 ^c
FEBK	349,5(300-450)	336,5(225-515)	0,218 ^a
FERRİTİN	24,8(2,1-79)	43,5(3-90)	0,291 ^a
B12	285,5(174-663)	265,5(130-503)	0,387 ^a

a: Mann-Whitney U Test, b: Pearson Ki-kare Testi, c: Student's t Test

İki grubun vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırıldığında Grup 1'in ilk ölçümlerde VKİ 14.88 iken Grup 2'nin 14.66 olarak değerlendirildi.

İki grubun antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında herhangi bir parametre de istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Çalışmaya alınan hastalardan ilk muayene de alınan serum örneklerinden desnutrin ve ghrelın düzeyleri çalışıldı. Grup 1'in desnutrin düzeyi 116,99±55,966 (median:102,2) ng/L olarak ölçülürken, Grup 2'nin 100,3±34,077 (median:88,7) ng/L olarak ölçülmüştür. İki grup arasında desnutrin seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hastaların tedavi öncesi serum ghrelın düzeyleri ise Grup 1 de 1,53±0,691 (median:1,2) ng/ml, Grup 2 de 1,12±0,578 (1,04) ng/ml ölçülmüştür. Serum ghrelın düzeyleri Grup 2 de istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p:0,035).

Her iki tedavi grubuna alınan hastalardan tedavi öncesi alınan gaita örneklerinden çalışılan fekal elastaz düzeyleri ng/L cinsinden çalışıldı. Daha sonra gerekli hesaplamalar yapılarak değerler $\mu\text{g/g}$ 'a çevrildi. Grup 1 de $95,88 \pm 10,111$ (median:99,6) $\mu\text{g/g}$, Grup 2 de median:97,2(0 - 154,6) $\mu\text{g/g}$ olarak ölçüldü. Her iki grupta da tedavi öncesinde fekal elastaz düzeyleri düşük bulunmuş olup Grup 1'de 12 (%55) hastanın ağır, 10 (%45) hastanın orta PEY'i vardı. Grup 2 de ise 14 (%65) hastanın ağır, 9 hastanın (%35) orta düzeyli PEYi vardı. Gruplar arasında fekal elastaz düzeyleri ve PEY oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 11. Hastaların PEY düzeyleri

PEY	Grup 1	Grup 2	TOPLAM
Orta	12 (%54)	14 (%46)	26 (%57)
Ağır	10 (%46)	9 (%65)	19 (%43)

3.2. Tedavi Sonrası Bulgular

Tüm hastalara kalori açığına göre hiperkalorik mama (1,5 kcal/1 ml) günde iki öğün almak şartıyla başlandı. PERT grubuna atanan hastalara hiperkalorik mamanın yanında, günde 4 kez öğün aralarında olacak şekilde, 2000 U lipaz / kg (KreonR) verildi. Tüm hastalar 2 ay sonra kontrole çağrıldı.

Kontrol muayenesin de her iki grubun kilo aldığı ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Grup 1 de ortalama vücut ağırlığı $24,8 \pm 12,623$ kg'dan $26 \pm 12,873$ kg'a (yaklaşık 1,2 kg) çıkarken, ağırlık artışı ortalama %4.83 olarak gerçekleşti. Hastaların tedavi sonrası boylarına bakıldığında Grup 1 de 133,5 cm'den 134,7 cm ye çıktığı görüldü.

Tedavi sonrası Grup 1 de YGA Z skoru -2,57'den -2,2'ye yükselirken VKİ incelendiğinde 14,88'den 15,5'e yükseldiği görülmüştür. Grup 1 de hastaların 0 ve 2. ay ölçümleri arasında ağırlık, YGA SD, boy, VKİ ve VKİ SD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,003$; $p < 0,001$; $p = 0,001$).

Tablo 12. Grup 1'in 0-2. ay bulguları

	0. ay	2.ay	p
Ağırlık (kg)	24,8±12,623	26±12,873	<0,001 ^b
YGA SD	-2,57±0,377	-2,26±0,331	0,002 ^b
Boy (cm)	133,5(81 - 161)	134(82 - 162)	0,003 ^a
YGB SD	-1,93±0,799	-1,86±0,883	0,179 ^b
VKİ	14,88±1,782	15,5±1,675	<0,001 ^b
VKİ SD	-1,87±0,675	-1,35±0,788	0,001 ^b
Bel çevresi (cm)	51(41,5 - 64)	51(41,5 - 64)	>0,05 ^a
Kol Çevresi (cm)	16,5(13 - 27,5)	16,5(13 - 27,5)	0,317 ^a
Fekal elastaz (µg/g)	95,88±10,111	96,91±16,279	0,811 ^b
Desnutrin (ng/L)	116,99±55,966	120,53±44,302	0,702 ^b
Ghrelin (ng/ml)	1,53±0,691	1,5±0,882	0,801 ^b

a: Wilcoxon Test, b: Eşleştirilmiş t Test

Grup 1'e alınan hastaların sol kol çevresi ve bel çevresi değişimleri incelendiğinde herhangi bir değişim olmadığı görülmüştür.

Grup 1'e atanan hastalardan 2 aylık tedavi sonrası alınan serum ve gaita örneklerinden çalışılan numunelerde; serum desnutrini mama grubunda 116,99±55,966 ng/L den 120,53±44,302 ng/Lye yükselirken, serum ghrelini 1,53±0,691 ng/ml den 1,5±0,882 ng/ml ye gerilemiştir. Hastaların fekal elastaz düzeylerine bakıldığında 95,88±10,111 µg/g'dan 96,91±16,279 µg/g'a yükselmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 2 incelendiğinde ortalama vücut ağırlığı 25,4±13,06 kgdan 27,3±13,4 kg'a (yaklaşık 1,9 kg) çıkarken, ağırlık artışı ortalama %8,3 olarak gerçekleşti. Hastaların tedavi sonrası boylarına bakıldığında Grup 2'de 131 cmden 132 cm'ye çıktığı görüldü.

Tedavi sonrası Grup 2'de YGA Z skoru -2,58±0,439'den -2,32±0,515'ye yükselirken VKİ incelendiğinde 14,66±2,108'den 15,48±2,00'ye yükseldiği görülmüştür. Grup 2'de hastaların 0 ve 2. ay ölçümleri arasında ağırlık, YGA SD, boy, YGB SD, VKİ ve VKİ SD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p<0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,005; p<0,001; p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Grup 2 grubunun 0-2. ay bulguları

	0. ay	2.ay	p
Ağırlık (kg)	25,4±13,06	27,3±13.4	<0,001 ^a
YGA SD	-2,58±0,439	-2,32±0,515	0,001 ^b
Boy (cm)	131(80 - 166)	132(82 - 162)	0,001 ^a
YGB SD	-2,2(-2,90 - -0,40)	-2,1(-2,80 - -0,10)	0,005 ^a
VKİ	14,66±2,108	15,48±2,00	<0,001 ^b
VKİ SD	-2,1(-3,8 - -0,50)	-1,5(-2,8 - 0,90)	<0,001 ^a
Bel çevresi (cm)	53,5(39 - 68)	53,5(39 - 68,2)	0,066 ^a
Kol Çevresi (cm)	16,3(10 - 24)	16,3(10 - 24)	0,180 ^a
Fekal elastaz (µg/g)	97,2 (81,7 - 154,6)	94,5(78,4 - 112,2)	0,794 ^a
Desnutrin (ng/L)	100,3±34,077	103,4±32,71	0,701 ^b
Ghrelin (ng/ml)	1,12±0,578	1,29±0,514	0,138 ^b

a: Wilcoxon Test, b: Eşleştirilmiş t Test

Grup 2'ye alınan hastaların sol kol çevresi ve bel çevresi değişimleri incelendiğinde herhangi bir değişim olmadığı görülmüştür.

Grup 2'ye atanan hastalardan 2 aylık tedavi sonrası alınan serum ve gaita örneklerinden çalışılan numunelerde; serum desnutrini 100,3±34,077 ng/L'den 103,4±32,71 ng/Lye yükselirken, serum ghrelini 1,12±0,578 ng/ml'den 1,29±0,514 ng/ml'ye yükselmiştir. Hastaların fekal elastaz düzeylerine bakıldığında 97,2 µg/g'dan 94,5 µg/g'a gerilemiş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki grupta PEY oranlarında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Gruplar arasında 0. ve 2. Ayda gelişen farklıklar karşılaştırıldığında herhangi bir parametre de istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 14. Gruplar arası 0.ay ve 2. ay arasındaki farkları

	Δ- Grup 1	Δ-Mama+PERT	p*
Ağırlık (kg)	1(0 - 3)	1,9(0 - 5)	0,098
YGA SD	0,25(-0,2 - 1,2)	0,19(-0,12 - 0,90)	0,903
Boy (cm)	1(0 - 4)	1,5(0 - 4)	0,179
YGB SD	0,05(-0,2 - 0,6)	0,15(-0,1 - 0,5)	0,170
VKİ	0,5(-0,3 - 1,90)	0,85(0 - 2)	0,271
VKİ SD	0,39(-0,29 - 1,96)	0,38(-0,1 - 2,3)	0,766
Bel çevresi (cm)	0(0 - 0)	0(0 - 1,2)	0,289
Kol Çevresi (cm)	0(0 - 0,5)	0(0 - 1)	0,534
Fekal elastaz (µg/g)	-0,08(-39,9 - 28,3)	3,34(-59,6 - 99,15)	0,525
Desnutrin (ng/L)	2,5(-66,4 - 103,3)	9,8(-97,7 - 62,8)	0,745
Ghrelin (ng/ml)	0,11(-0,98 - 0,90)	0,18(-1,27 - 0,97)	0,223

Hastaların malnütrisyon durumuna göre istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır. Orta ve ağır malnütrisyonlu hastalar arası yapılan istatistiksel değerlendirmede alınan tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 15. Orta- ağır malnütrisyon arası değerlendirme

	Δ -Orta malnütrisyon	Δ -Ağır malnütrisyon	p*
Ağırlık (kg)	1,9(0 -5)	1,5(0,5 - 2)	0,535
YGA SD	0,19(-0,20 – 0,81)	0,23(-0,01 – 1,20)	0,326
Boy (cm)	1(0-4)	1(0 - 2,7)	0,818
YGB SD	0,1(-0,20 – 0,60)	0,1(-0,1 – 0,5)	0,631
VKİ	0,78(-0,3 – 2)	0,6(0 – 1,9)	0,973
VKİ SD	0,4(-0,3 – 2,3)	0,24(-0,1 – 1,96)	0,852
Bel çevresi (cm)	0(0 - 1,2)	0(0 - 0)	0,299
Kol Çevresi (cm)	0(0 - 1)	0(0 - 0)	0,374
Fekal elastaz ($\mu\text{g/g}$)	4,5(-39,9 – 99,15)	-1,7(-59,6 – 12,3)	0,108
Desnutrin (ng/L)	7,4(-97,6 – 103,3)	5,9(-66,4 – 80,4)	0,636
Ghrelin (ng/ml)	0,15(-1,3-0,97)	0,03(-0,98 – 0,91)	0,960

Hastaların malnütrisyon durumuna göre gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Orta ve ağır malnütrisyonlu hastalar arası orta malnütrisyonlu grubu ve ağır malnütrisyonlu grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde değişim açısından gruplar arasında alınan tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Orta malnütrisyonlu ve ağır malnütrisyonlu mama ve mama+PERT arasındaki fark

	Δ -Orta malnütrisyon (Grup 1)	Δ -Orta malnütrisyon (Grup 2)	p*	Δ -Ağır malnütrisyon (Grup 1)	Δ -Ağır malnütrisyon (Grup 2)	p*
Ağırlık (kg)	1(0-3)	2(0 - 5)	0,142	1(1 - 1,5)	1,5(0,5 - 2)	0,282
YGA SD	0,2(-0,2 – 0,81)	0,19(-0,12 – 0,6)	0,636	0,6(0,2 - 1,2)	0,2(-0,01 - 0,9)	0,230
Boy (cm)	1(0 - 4)	2(0 - 4)	0,301	1(0 - 1)	1(0 - 2,7)	0,337
YGB SD	0(-0,2 – 0,6)	0,2(-0,1 – 0,5)	0,358	0,1(-0,1 – 0,1)	0,1(0 - 0,5)	0,266
VKİ	0,5(-0,3 – 1,8)	0,9(0 - 2)	0,080	1,1(0,2 – 1,9)	0,5(0 - 1,1)	0,291
VKİ SD	0,4(-0,29 – 1,4)	0,5(-0,1 – 2,3)	0,282	1,1(0,17-1,96)	0,14(-0,1 – 1,1)	0,180
Bel çevresi (cm)	0(0 - 0)	0(0 - 1,20)	0,202	0(0 - 0)	0(0 - 0)	>0,05
Kol Çevresi (cm)	0(0 - 0,5)	0(0 - 1)	0,455	0(0 - 0)	0(0 - 0)	>0,05
Fekal elastaz ($\mu\text{g/g}$)	5,2(-39,9 – 28,3)	3,9(-35,7 – 99,2)	0,521	-2,8(-29,7 - -0,6)	3,3(-59,6 – 12,3)	0,655
Desnutrin (ng/L)	5,8(-48,6 – 103,3)	9(-97,6 – 62,8)	0,985	-0,8(-66,4 – 80,4)	12,7(-6,6 – 53,2)	0,881
Ghrelin (ng/ml)	0,14(-0,9 0,5)	0,16(-1,27 – 0,97)	0,365	-0,7(-0,98 – 0,90)	0,2(-0,17 – 0,91)	0,297

4. TARTIŞMA

Malnütrisyon, vücudun ihtiyacı olan besin maddelerinin bir ya da daha fazlasının alımında oluşan dengesizlikten kaynaklanan, “beslenme eksikliği” veya “fazlalığı” şeklinde tanımlanmaktadır. Protein ve enerjinin yetersiz ve dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan tablo protein enerji malnütrisyonu olarak tanımlanmakta ve malnütrisyonun en sık görülen formunu oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 11 milyonu bulan beş yaş altı çocuk ölümlerinin %60'ı malnütrisyon kaynaklı olup, bu ölümlerin %99'u gelişmekte olan ülkelerdedir (6). Malnütre olgular da morbidite, mortalite oranlarının yüksek olması, hastaların hastanede yatış sürelerinin uzun olması, gelişen komplikasyonların maliyet üzerinde olumsuz etkisi olduğu kanıtlanmıştır (14,15). Dünya Sağlık Örgütü tedavi protokolleri titizlikle takip edilse bile, vaka ölüm oranları yüksek kalmaktadır, bu da daha iyi tedavi stratejileri için acil ihtiyaçların altını çizmektedir.

Yapılan klasik çalışmalar şiddetli akut malnütrisyonu olan çocukların ekzokrin pankreas yetmezliği olduğunu belirtmektedir. Ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olan bir etyoloji bulunan çocuklarda (örn: kistik fibrozis) gelişen akut malnütrisyonunda, pankreatik enzim replasman tedavisinin (PERT), beslenme durumunu düzeltmek amacıyla başlanması standart klinik uygulamadır (15). Bu nedenle malnütrisyonlu hastalara da PERT verilmesi son zamanlarda üzerinde durulan bir noktadır (15).

Biz çalışmamızda orta- ağır malnütrisyonlu hastalara tek başına hiperkalorik beslenme ve hiperkalorik beslenmenin yanında PERT verilmesinin klinik etkilerini karşılaştırdık.

Malnütrisyonun birçok sınıflaması olmakla birlikte biz DSÖ (Z skorlaması) sınıflamasını kullandık. Bu sınıflamaya göre yaşa göre ağırlığın SD skorun -3'ün üstündeki değerleri orta - hafif derecede malnütrisyon, -3'ün altındaki değerleri ağır malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (59, 72, 73).

Çalışmamıza 3 ay-17 yaş arası DSÖ sınıflamasına göre orta- ağır malnütrisyon tanısı alan 45 hasta dâhil edildi. Hastaların 22'si kız, 23'ü erkekti. Hastaların 5 tanesine

tedavi sonrası ulaşılamadığından çalışmadan çıkarıldı. Kalan 40 hastanın 18'i kız, 22'si erkekti. Romanya'da 2014 yılında Marginean ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada cinsiyetin malnütrisyon riskini etkilemediği tespit edilmiştir. İnanç ve arkadaşlarının 560 çocukla Kayseri'de yaptığı çalışmada, cinsiyetin malnütrisyon riskini arttırmadığı tespit edilmiştir. Konya da 2017 yılında Batı S. tarafından yapılan çalışmada malnütre hastalarda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (172-174).

Grup 1'e alınan hastaların yaşı median 134 (27-192) ay iken mama+ PERT grubunda yaş median 133,5 (27-192) aydı. 2004 yılında Yıldız ve ark tarafından, 2011 yılında Şanlıurfa'da Kılıç ve ark. tarafından, yapılan çalışmalarda malnütrisyon gelişme riski açısından yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (175,176). Bizim çalışmamız da gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Antropometrik ölçümlerden sol kol çevresi epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir antropometrik ölçümdür. Saha çalışmalarında tercih edilmesinin sebebi ölçümün kolay olması ve özel bir uzmanlık gerektirmemesidir. Hem boyuna göre düşük tartılı (zayıf), hem de yaşına göre boy kısalığı (kavruk) olan 76 çocukları saptamada diğer antropometrik ölçümlerle birlikte kullanılabilir (58). Günümüzde 5 yaş altı çocuklarda sol kol çevresi kesim noktası 125 mm (malnütrisyon) ve 110 mm (ağır malnütrisyon) kullanılmaktadır. DSÖ'nün büyüme standartlarının yaygınlaşan kullanımı ile ciddi akut malnütrisyon tanısında sol kol çevresi kesim noktası Afrika ülkelerinden gelen çalışma sonuçlarına göre 115 mm olarak değiştirilmiştir (193). Öztürk ve ark. tarafından 2009 yılında Kayseride yapılan çalışmada 6-17 yaş grubu çocuk ve adolesanda sol kol çevresi için 50. persentil erkeklerde 6 yaşta 17 cm ve 17 yaşta 23,6 iken kızlarda 6 yaşta 15,6 cm ve 17 yaşta 20,9 cm bulunmuştur (192). Yiğit S. tarafından Çankırı il merkezinde 12-48 aylık çocukların antropometrik ölçümlerle beslenme durumlarının değerlendirilmesi amacıyla bir çalışma yürütülmüş ve erkek çocukların sol kol çevresi ortalaması $20 \pm 0,14$ cm, kızlarınki 20 ± 13 cm olarak belirlenmiştir (194). Bizim çalışmamızda kol çevresi ortalamaları Grup 1 de 16,5(13-27,5) cm Grup 2 de 16,3(10-24) cm olarak bulundu.

2001 yılında İstanbul'da Özer ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaneye yatan 1 ay-6 yaş arası olgularda malnütrisyon sıklığı %55.1 bulunurken, hastaların %24'ü orta ve ağır, %18.9'u akut, %15.4'ü kronik, %20.8'i akut-kronik malnütrisyon olarak saptanmış. 2015 yılında Etiyopya'da Tamiru ve ark. tarafından beş yaş altı 219 çocukta yapılan çalışmada düşük kiloluluk %37,40 ve zayıflık %17,80 olarak saptanmıştır. Düşük kiloluluk oranı 30-41 aylık çocuklarda 50-59 aylık çocuklara göre daha düşük bulunmuştur Konya'da 2015 yılında Navdar tarafından yapılan çalışmada 1-5 yaş çocuklar GOMEZ sınıflamasına göre değerlendirilmiş hastaların %74,90'ı hafif, %25,10'u orta derecede malnütrisyonlu olarak saptanmışken, 2017 yılında Batı tarafından yapılan çalışmada hastaların %0,90'ının ağır , %3,70'i orta, %14,10'u hafif derecede malnütrisyonlu olduğu saptanmıştır (172, 177, 178). Bizim çalışmamız da DSÖ sınıflamasına göre hastaların 12'unun (%26) ağır malnütrisyonu, 33 hastanın ise (%74) orta malnütrisyonu vardı.

Malnütre hastalarda anemi, vitamin ve mineral eksikliği beklenen bulgulardır. 1980'li yıllarda PEM li hastalarda yapılan iki çalışmada demir eksikliği hastalığının büyük çoğunluğunda gözlenmemiştir (180,181). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamından gönderilen rutin tetkikler incelendiğinde benzer şekilde 5 hastada (%12,5) demir eksikliği anemisi, 6'sında da (%15) vitamin B12 eksikliği bulunmaktaydı. Gruplar arasında vitamin ve demir eksikliği açısından anlamlı fark yoktu. Verilen replasman tedavisi sonrası hastaların demir ve vitamin B12 eksiklikleri düzeldi.

Ekzokrin pankreas; duodenuma bikarbonattan zengin, pek çok sindirim enziminin inaktif (proenzim) formlarını içeren bir sıvı salgılayarak besin sindiriminde merkezi bir rol oynar (119). Ekzokrin pankreatik yetmezlik (PEY), besin malabsorpsiyonu, kötü beslenme durumu ve mortalite ile bağlantılıdır. PEY tanısında non invaziv yöntemlerden olan fekal elastaz duodenumda 170-360 µg/g aralığında bulunur; intestinal sistem de safra tuzlarına bağlanarak taşınır ve gaitayla atılır (125-128). FE değerinin <100 µg/g dışı ölçülmesi şiddetli PEY'in göstergesidir; 100-200 µg/g arasında ölçülen değerler ise klinik açıdan hafif-orta PEY olarak tanımlanır (125). Düzey olarak günde güne veya gün içinde çok değişkenlik göstermemesi tanısız olarak avantaj sağlamaktadır (128).

Çoğunlukla 1940-1980 yılları arasında yapılan bazı “klasik” çalışmalar, şiddetli akut malnütrisyonu olan çocuklar da ekzokrin pankreas yetmezliği olduğunu düşündürmektedir (121). Yine 2016 ve 2017 yıllarında Bartels ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda akut malnütrisyonu olan Malavi çocuklarında ekzokrin pankreatik yetmezlik prevalansının %93 olduğu gösterilmiştir (15,120). Firmansyah ve ark. malnütrisyon oluşturulan farelerde, malnütrisyonun, pankreasta hipoplaziye ve hipotrofiye neden olurken, bağırsakta ise sadece hipotrofiye neden olduğunu göstermiştir (92). Çalışmamıza alınan hastaların tamamında PEY olduğu saptanırken hastaların 19’unda (%42) ağır diğer hastalarda hafif-orta PEY olduğu görülmüştür. Hastaların ilk FE değerleri ortalaması 95.34 µg/g olup median 99,9 µg/g olarak bulunmuştur. Hastaların malnütrisyon dereceleri ile PEY düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamıza dâhil edilen 45 malnütrisyonlu hasta rastlantısal olarak 2 ayrı tedavi grubuna ayrılmış, tüm hastalara yaşlarına ve kilolarına uygun beslenme rejiminin yanında hiperkalorik mama (1,5 kcal/1 ml), PERT grubuna atanan hastalara hiperkalorik mamanın yanında, günde 4 kez öğün aralarında olacak şekilde, 2000 U lipaz / kg (Kreon^R) verildi. 2 aylık tedavi rejimi sonrasında hastaların antropometrik ölçümleri ile FE-1, desnutrin ve ghrelin düzeyleri karşılaştırıldı.

1988 yılında Saunier ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, PERT’i potansiyel bir tedavi olarak değerlendirmeyi denemiş, ancak çalışma küçük bir örneklem büyüklüğü (n = 7 ve n = 8), yetersiz dozaj ve kısa süreli PERT tedavisi ile sınırlandırılmıştır ve pankreatik fonksiyonun gelişimini rapor etmemiştir (183). Bartel ve ark. tarafından 2017 yılında Malavide yapılan çalışmada 28 günlük PERT verilmesinin şiddetli akut yetersiz beslenme ile çocuklarda kilo alımını iyileştirmediği gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda hastalara verilen 2 aylık tedavi sonrası kilo artışı, Grup 1 de ortalama vücut ağırlığı 24,8±12,62 kg dan 26.00±12,8 kg’a (yaklaşık 1,2 kg) çıkarken Grup 2 de 25,4±13,06 kg’dan 27,3±13.4 kg’a (yaklaşık 1.9 kg) çıktı. Grup 1’in ağırlık artışı ortalama %4.83 olarak gerçekleşirken Grup 2 de ağırlık artışı %7.4 olarak gerçekleşti. Geçmiş çalışmalarla benzer olarak hastalara PERT verilmesinin daha fazla kilo alımı sağlamasına rağmen istatistiksel anlamlı fark

yaratmadığı görülmüştür (14,183). Bu durumda hastalarımızın yaş aralığının geniş olması, hastaların tedavi uyumu etkili olmuş olabilir.

Bartel ve ark. tarafından yapılan çalışmada PERT ile tedavi edilen hastalarda mortalitenin düşük olduğu, hastanede kalış süresinin kısalabileceği gözlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda tüm hastalara ayaktan tedavi verildiği, hastaneye yatış kriterlerini sağlayan malnütre hasta olmadığı için mortalite ve hastane yatış süresi değerlendirilememiştir.

Marasmusta daha fazla olmak üzere pankreas boyutları küçülmüştür. Ekzokrin salgılama işlevlerinden amilaz ve lipaz düzeyleri kontrol grubuna göre azalmıştır. Tüm bu bulgular malnütrisyonun tedavi edilmesinden sonra düzelir (91). Bartel ve ark. tarafından yapılan çalışmada PERT'in malutre hastalardaki PEY üzerinde, ekzokrin pankreas yetersizliğinin ılımlı bir iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (15). Çalışmamızda her iki grupta da hastaların PEY düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı değişiklik olmadı. Bu durum malnütre hastalarda görülen PEY'in malnütrisyonun giderilmesi ile gerilemesinden kaynaklanabileceği gibi hastaların beslenme rejimlerinden, tedaviye uyum durumlarından ve 2 aylık PERT'in kısa bir süre olmasından etkilenmiş olabilir. Bu durumda daha büyük örneklem grubu ile daha uzun ve tedavi takibinin daha sık yapılabileceği şartlar sağlanarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Her iki grupta kilo artışı yüksek hastaların FE-1 düzeylerinde beklenen artış görülmemiştir.

Adipoz doku açlık ve tokluk sırasında dengenin ayarlanmasını sağlayarak enerji metabolizmasında önemli yer tutar (182). Adipositler enerji dengesinin sağlanmasında görev alırken yapısındaki adipokinleri vücudun ihtiyacına göre salgılanmasını ya da baskılanması sağlar. Bu da lipolizin, birçok adipokinin görev aldığı karmaşık bir süreç olduğunu kanıtlamaktadır. Desnutrin bu süreçte görev alan ve adipositlerde bol miktarda bulunan yeni tanımlanmış bir moleküldür. Desnutrin seviyesi açlık esnasında azalmıştır ve sadece uzamış açlık (3-5 gün) esnasında artar (184). Villena ve ark. tarafından fare adipositlerindeki in vitro deneylerden, tokluk durumunda desnutrin seviyesinin arttığı gösterilmiş ve bundan glukokortikoidlerin sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. (130) Farelerin adipoz dokularındaki artmış desnutrin düzeylerinin yağ dokusunda YA oksidasyonunu arttırdığını ve diyete bağlı obeziteye

karşı korucu bir anahtar rol olduğunu Ahmadian ve ark. göstermişler ve bu sürecin serum serbest YA konsantrasyonu ve ektopik TAG depolanmasını da arttırmadığını belirtmişlerdir (185).

İncelediğimiz kadarı ile literatürde desnutrin ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle obezite ile ilgili olup malnütre hastalarda desnutrinle ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Diyetle ilgili obeziteyi engellediği bilinen desnutrin çalışmamızda ki hastalarda tedavi sonrası hafif düzeyde artı göstermiş olup istatistiksel anlamlılık sağlamamıştır. Her iki grup arasında desnutrin seviyelerindeki değişimlerde anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Akut açlıkta azalan, uzamış açlıkta seviyeleri artan desnutrinin hafif artışı, sağlanan yeterli kalori desteği ile kilo almaya başlayan hastalarımızda adiposid oluşumuna bağlanabilir.

Sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormon olan ghrelin, bu özelliğinin yanı sıra büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligandıdır (134,135,153). Santral ya da periferik uygulandığında kemirgenlerde besin arayışını ve besin alımını artırırken (153) insanlarda ghrelin verilmesi sonrasında iştahın, yiyecek hayal etmenin, büyüme hormonunun, ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve kortizolun uyarıldığı görülmüştür (159,160). Dolaşımdaki grelin konsantrasyonu besin alımından etkilenmekte, açlık sırasında artarken, beslenmeden hemen sonra azalır (20,158). Büyüme hızının yüksek olduğu hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri genel olarak yüksek seyrederek daha sonra düşüşe geçen ghrelin pubertal dönemle birlikte tekrar artış gösterir (168). Diyetle alınan kalorinin azalmasına bağlı olarak gelişen zayıflama dolaşımdaki ghrelin seviyelerini artırmaktadır (165). Malnütre hastada tedavi sonrası malnütrisyon durumu düzeldiğinde ghrelin düzeylerinin normal düzeylerine döndüğü gözlenmiştir (162).

2002'de yapılmış bir çalışma düşük kalorili diyetle beslenen kişilerde ghrelin düzeylerinin yükseldiği bulunmuş, ghrelin düzeyinin yükselmesinin kalori alımını artırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (186). Geçmiş yıllarda yapılan farklı çalışmalar serum grelin konsantrasyonunun vücut yağ konsantrasyonu ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (187,188). Otto ve ark. tarafından yapılan çalışmada anoreksiya nervozada daha yüksek serum ghrelin konsantrasyonu bildirilmiştir (189). Malnütre hastalarda ghrelin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Acar S.

tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada açlık serum ghrelin düzeylerinin kronik yetersiz beslenme ve sağlıklı kontroller arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (190). Bizim çalışmamızda istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte mama+PERT grubunda ghrelin düzeyinde artış olup mama grubunda bu artış görülmemiştir. Her iki grupta ki değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Ghrelin düzeylerinin malnütrisyonun giderilmesi ile normal seviyelere döndüğünü gösteren çalışmaların aksine bizim çalışmamızda Grup 2 de ghrelin düzeyi artmıştı (162).



5. SONUÇ

Malnutrüsyonun önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmayı sürdüğü günümüzde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hala önemini korumaktadır. PERT üzerinde düşünülen bir seçenek olmakla birlikte bu konuda literatür sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bu konuda yapılan hasta grubunun en fazla olduğu ve PERT süresinin en uzun tutulduğu çalışmadır. Malnütre hastalarda PERT verilmesinin klinik ve biyokimyasal etkilerini incelediğimiz çalışmamızda PERT verilen grubun daha iyi kilo almakla birlikte anlamlı fark yaratmadığı, biyokimyasal belirteçler üzerinde beslenme desteğinden farklı bir sonuç çıkarmadığı görülmüştür.

Kısıtlılıklar:

1. Hastalarımızın yaş aralığı çok geniş olduğundan hem kilo alımında hem de çalışılan biyokimyasal parametrelerde farklılık yaratmış olabilir.
2. Hastalara ayaktan tedavi verilmiş olup hastaların tedaviye uyumları kısıtlı olmuş olabilir.
3. PERT sadece 2 aylık bir sürede verilmiş olup küçük örnekleme çalışılmıştır. Daha uzun süre PERT verilmesi ile anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Koletzko B, 2008. *Basic Concepts Nutrition: Nutritional needs of children and adolescents*. e-SPEN the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 3, 79-184.
2. Özmert EN, 2009. *Yaşamda önemli bir dönüm noktası: tamamlayıcı beslenme (ek gıdaya geçiş)*. Hacettepe Tıp Dergisi, 40, 157-163.
3. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Chaulfeld LE, Onis M, Ezzati M, et. Al, 2008. *Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences*. Lancet, 371 (9608), 243- 60.
4. Kumar S, Olson DL, Schwenk WF. Part I. *Malnutrition in the pediatric population*. Dis Mon 2002; 48:703-12.
5. Curran JS, Barness LA. Malnutrition. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed) Philadelphia: Saunders Elsevier* 2000:169-172.
6. World Health Organization. *Complementary Feeding*. Geneva: World Health Organization, 2000.
7. WHO. *World health statistics 2013: a wealth of information on global public health*. Geneva, WHO, 2013
8. WHO. 2018 *Global Nutrition Report*. <https://globalnutritionreport.org/reports/global-nutrition-report-2018/>
9. Black RE, Victora CG, Walker SP. *Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries*. The Lancet. 2013; 382(9890):427-451.
10. Schofield C, Ashworth A. *Why have Mortality Rates for Severe Malnutrition Remained So High*. Bull World Health Organ 1996; 74:223-229.
11. Report of WHO Expert Committee. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series*. Geneva 1995; No: 854.3.
12. Grover Z, Ee LC. *Protein energy malnutrition*. Pediatr Clin North Am 2009; 56:1055-1068.
13. Marino LV, Goddard E, Workman L. *Determining the prevalence of malnutrition in hospitalized paediatric patients*. S Afr Med J 2006; 96:993-995.
14. Green JC. *Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention*. Clinical Nutrition 1999; 18:3-28.
15. Rosalie H. Bartels, Céline Bourdon, Isabel Potani, Brian Mhango, Deborah A. van den Brink, John S. Mponda, Anneke C. Muller Kobold, Robert H. Bandsma, Michael Boele van Hensbroek, and Wieger P. Voskuyl, *Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Children with Severe Acute Malnutrition: A Randomized Controlled Trial* J Pediatr. 2017 Nov;190:85-92.

16. Hart PA, Conwell DL. *Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13:347-53.
17. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. *Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. Pancreas.* 2016;45:1104-10.
18. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. *Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. Pediatrics* 2002; 110:7.
19. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, Grzymislowski M, Krawczynski M, Herzig KH. *Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Acta Paediatr.* 2004; 93:1042-1045.
20. Kojima M, Kangava K, Diguez C. *Purification and Distribution of Ghrelin: The Natural Endogenous Ligand for the growth Hormone Secretagogue Receptor. Horm Res.* 2001; 56: 93-7.
21. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. *Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. Clin Endocrinol.* 2003; 59: 649-54.
22. Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtauf B, Padoa A, Phillip M, Lazar L. *Effect of sex hormone administration on circulating ghrelin levels in peripubertal children. J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 328-31.
23. Lazaczyk MA, Lazaczyk M, Grzela T. *Ghrelin; A Recently Discovered Gut-Brain Peptide. Int J Mol Med.* 2003; 12: 279-87.
24. Duncan RE, Wang Y, Ahmadian M, Lu J, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. *Characterization of desnutrin functional domains: critical residues for triacylglycerol hydrolysis in cultured cells. Journal of Lipid Research.* 2010; 51: 309-317.
25. Robin Elaine Duncan, Maryam Ahmadian and Hei Sook Sul. *Desnutrin overexpression in adipocytes decreases triacylglycerol content The FASEB Journal.* 2008; 22: 807-16.
26. www.tr.net/sağlık/beslenme/malnütrisyon.shtml (10.03.2006).
27. www.bdb.hacettepe.edu.tr/b-tanıtım.html (10.03.2006).
28. Köksal G, Gökmen H. *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Hatiboğlu Yayınları,* 2000: 200–243.
29. Özen H. *Malnütrisyon ve Beslenme. Türkiye Klinikleri* 2005; 1(8):103–106.
30. De Onis M, Monteiro C, Clugston G. (1993). *The worldwide magnitude of protein energy malnutrition: an overview from the WHO global database on child growth. Bull World Health Organ* 71(6):703-12.
31. Joosten KF, Hulst JM. (2008). *Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. Curr Opin Pediatr* 20: 590-596.

32. Beser OF, Cokugras FC, Erkan T, Kutlu T, Yagci RV; *TUHAMAR Study Group. Evaluation of malnutrition development risk in hospitalized children. Nutrition. 2018 Apr;48:40-47.*
33. Alleyne GAO, Hay RW, Picou DI, et al. (1979) *Protein-energy Malnutrition*, Frome and London: Buttler & Tanner Ltd, 171-174.
34. Lima M, Motta MEF, Santos EC, Pontes da Silva GA. (2004). *Determinants of Impaired Growth Among Hospitalized Children - a Case-Control Study. Sao Paulo Med J 122: 117-123.*
35. United Nations. (2004). *The State of Food Insecurity in the World.*
36. World Health Organization.(2004). *Joint Statement on The Management of The Acute Diarrhoea.*
37. Beisel W R. (1996). *Nutrition in pediatric HIV infection: setting the research agenda. Nutrition and immune function: overview. J Nutr 126: 2611-2615.*
38. Şükür Hatun, Nilay Etiler, Erdem Gönüllü. *Yoksulluk ve çocuklar üzerine etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 4: 251–260.*
39. World Health Organization. *Essential Nutrition Actions: Improving Maternal, Newborn, Infant and Young Child Health and Nutrition. Geneva, Switzerland: WHO Document Publications Services; 2013.*
40. Bhutta ZA. *Micronutrient needs of malnourished children. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11:309-314.*
41. Tezcan S. *Evaluation of malnutrition status of children under five years of age. Türkiye Klinikleri 2003; 23(5):1-2.*
42. United Nations Children's Fund, World Health Organization, The World Bank. *UNICEF - WHO - World Bank joint child malnutrition estimates: Levels & trends in child malnutrition. http://www.who.int/nutgrowthdb/ime_unicef_who_wb.pdf.*
43. World Food Programme 2017 hunger map <https://www1.wfp.org/>
44. UNICEF, 2016. *Level and Trends In Child Malnutrition*, New York.
45. United Nations. *UN Population Division World Population Projects: The Sex and Age Distribution of The World Population, The 2000 Revision New York. 2001.*
46. De Onis M, Blossner M, Borghi E, Frongillo EA, Morris R. *Estimates of global prevalence of childhood underweight in 1990 and 2015. JAMA 2004; 291:2600-2606.*
47. <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0204/cocukluk.pdf> (20.11.2006).
48. Uzel A, Baykan S, Güneşli U, Biliker T. *Ankara Etimesgut Köysel Bölgede Beslenme Araştırması. 1. Beslenme ve Diyet Dergisi 1973; 1(2): 97–124.*
49. Oğuz A, Tanzer F, Gökalp A. *Sivas Yöresinde 1000 Olguda Malnütrisyon Görülme Oranı ve Değişik Metodlarla Sınıflandırılması. Doğa Bilim Dergisi 1985; 9(2): 194–201.*

50. Hasipek S, Aktaş N, Sürücüoğlu MS. *Ankara İli Köylerinde Çocuk Beslenmesi Konusundaki Uygulamalar ve Çocuklarda Malnütrisyon Durumunun Saptanması*. Ziraat Fakültesi Yayınları: 1228, Bilimsel Araştırma ve İncelemeler 676. A.Ü. Ziraat Fakültesi Baskı Ofset Ünitesi 1991.
51. Arıkan D. *Erzurum İl Merkezindeki sağlık Ocaklarına Kayıtlı 0–24 Aylık Çocuklarda Beslenme Durumu, Malnütrisyon Prevalansı ve Onu Etkileyen Faktörler*, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, 1995.
52. Mandıracıoğlu A. *Bornova Kızılay Mahallesinde Malnütrisyon Prevalansı*. Beslenme ve Diyet Dergisi 1994; 23(1): 21–29.
53. www.die.gov.tr/cin/stat/4 Beslenme Durumu.X1S (12.03.2006).
54. https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/yuklemeler/istatistik/istatistiklerle_cocuk_2014.pdf.
55. Şehla İ, 2006. *9-72 aylık çocuklarda antropometrik ölçümler ve antropometrik ölçümlere etki eden parametrelerin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
56. Kondolot M, 2012. *Türk çocuklarında ağırlık ve boy referansları*. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi Türk Çocuklarında Antropometrik Çalışmalar Özel Sayısı, 8(4): 34-9.
57. Saner G, Durmaz Ö, Gökçe S, 2010. *Beslenme durumunun değerlendirilmesi*. In: Pediatri, Neyzi O, Ertuğrul T, 4. baskı, İstanbul, Nobel tıp yayınevi, 233-238.
58. Öztürk A, 2012. *Türk çocuklarında üst orta kol çevresi referansları*. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi Türk Çocuklarında Antropometrik Çalışmalar Özel Sayısı, 8(4), 40-2.
59. Güler Ç, Akın L, 2015. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 412-418.
60. Penny ME. *Protein - energy malnutrition. Pathophysiology, clinical consequences and treatment*. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, editors. Nutrition in pediatrics. USA: People's Medical Publishing House, 2009:127-38.
61. Goday PS. *Malnütrisyon ve yeniden beslenme*. In: Rudolph CD, editör. Rudolph pediatri. 22. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2013:111-4.
62. Bülbül SH. *Protein enerji malnütrisyonu*. In: Hasanoğlu E, editör. Temel pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2009:51-9.
63. Coşkun T. *Malnütrisyonlu Hastanın Beslenmesi*. Katkı Pediatri Dergisi 1996 (17); 311–312.
64. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). *Basic Pathology* (Çeviri), Çevikbaş U. Temel Patoloji İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2000: 243–246.
65. Mc Laren DS, Pellet PL, Read WWC. *A simple scoring system for classifying the severe forms of protein-calorie malnutrition of early childhood*. Lancet 1967; 1: 533–535.

66. Gomez F, Ramos Galvan R, Frenk S. *Mortality in second and third degree malnutrition*. 1956. Bull World Health Organ 2000; 78:1275-1280.
67. Gomez F, Galvan RR, Craviato J, Frank S. *Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor*. Adv Pediatr. 1995; 7:131-65.
68. Waterlow JC. *Classification and definition of protein-calorie malnutrition*. Br Med J 1972; 3:566-569.
69. Waterlow JC, Buzina R, Keller W. *The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years*. Bull World Health Organ 1977; 55:489-498.
70. World Health Organization. *Management of severe malnutrition. A manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: WHO, 1999.
71. Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel NS, Demir H, editör. *Beslenme durumunun değerlendirilmesi Çocuk gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme*. 2. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2013:387-98.
72. Manary MJ. *Management of acute moderate and severe childhood malnutrition*. Br Med J. 2008; 337:1227-30.
73. Hartman C, Shamir R. *Basic clinical assessment of pediatric malnutrition*. Ann Nestle. 2009; 67:55-63.
74. Baysal A, 2007. *Beslenme*, 12. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, s. 330-335.
75. Olalı A, 2005. *Sol-sağ şanlı doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda beslenme ve hemodinamik parametreleri ile serum leptin düzeyinin ilişkisi*, Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Ankara.
76. Müller O, Krawinkel M. *Malnutrition and health in developing countries*. CMAJ 2005; 173:279-86.
77. Schaible UE, Kaufmann SH. *Malnutrition and infection*. Complex mechanisms and global impacts. PLoS Med. 2007; 4:115.
78. Heird WC. *Süt çocukları ve çocukların beslenmesi*. In: Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB. Nelson Pediatrics Akçay T (çev.ed.), Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:171-173.
79. Badaloo A, Reid M, Forrester T, Heird WC, Jahoor F. *Cysteine supplementation improves the erythrocyte glutathione synthesis rate in children with severe edematous malnutrition*. Am J Clin Nutr 2002; 76:646-652.
80. Patrick J, Golden M. *Leukocyte electrolytes and sodium transport in protein energy malnutrition*. Am J Clin Nutr 1977; 30:1478-1481.
81. Saner G. *Protein-Enerji malnütrisyonu*. Neyzi O, Ertuğrul T, (editörler). Pediatri. 3.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2002:210-20.
82. Dias CM, Passaro CP, Cagido VR. *Effects of undernutrition on respiratory mechanics and lung parenchyma remodeling*. J Appl Physiol 2004; 97:1888-1896.

83. Gündoğdu H. *Cerrahi hastada parenteral ve enteral beslenme*. Engin A (editör). Genel Cerrahi. Atlas Kitapçılık, Ankara, 2000:56-83.
84. Venugopalan P, Akinbami FO, Al-Hinai KM, Agarwal AK. *Malnutrition in children with congenital heart defects*. Saudi Med J 2001; 22:964-967.
85. Crook MA, Hally V, Panteli JV. *The importance of the refeeding syndrome*. Nutrition 2001; 17:632-637.
86. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M. *Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment*. Eur J Clin Nutr 2008; 62:687-694.
87. Kilic M, Taskin E, Ustundag B, Aygun AD. *The evaluation of serum leptin level and other hormonal parameters in children with severe malnutrition*. Clin Biochem 2004; 37:382-387.
88. Rodrigez L, Cervantes E, Ortiz R. *Malnutrition and Gastro-intestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem*. Int J Environ Res Public Health 2011; 8(4):1174-1205.
89. Ariani Dewi Widodo, Ina S Timan, Saptawati Bardosono, Widdy Winarta Dwi Prasetyo Agus Firmansyah, *Pancreatic exocrine insufficiency in malnourished children and those with persistent diarrhoea*, Asia Pac J Clin Nutr 2016-10.6133.
90. Mehra R, Khambadkone SM, Jain MK, Ganapathy S. *Jejunal disaccharidases in protein energy malnutrition and recovery*. Indian Pediatr 1994; 31:1351-1355.
91. Özen H. Yüce A, Gürakan F, Temizel İN, Demir H, *Protein enerji malnütrisyonu*. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, 2 baskı, İstanbul, Akademi yayınevi, 2013:405-422.
92. Firmansyah A1, Suwandito L, Penn D, Lebenthal E. *Biochemical and morphological changes in the digestive tract of rats after prenatal and postnatal malnutrition*; Am J Clin Nutr. 1989 Aug;50(2):261-8.
93. Barendregt K, Soeters PR. Ve Allison SP. *Malnütrisyonun Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi*. Sobotka L. ve diğerleri (Ed.). Klinik Nütrisyon: Temel Kavramlar (G. Korfalı ve diğerleri, Çev.). Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004:18-20.
94. Georgieff MK. *Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement*. Am J Clin Nutr 2007; 85:614-620.
95. Fidanoğlu O. 2006, *Malnütrisyonlu 3–36 aylık çocuklarda nütrisyonel rikets tedavisinin değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
96. Öztürk C. F. 2006, *Malnütrisyonlu çocuklarda magnezyum düzeyinin endotelin-1 seviyesi ve kemik mineralizasyonu üzerine etkileri*, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
97. Manary MJ, Muglia LJ, Vogt SK, Yarasheski KE. *Cortisol and its action on the glucocorticoid receptor in malnutrition and acute infection*. Metabolism 2006; 55:550-554.

98. Whitehead RG, Lunn PG. *Endocrines in protein-energy malnutrition*. Proc Nutr Soc 1979; 38:69-76.
99. Altinkaynak S, Selimoglu MA, Ertekin V, Kilicarslan B. *Serum ghrelin levels in children with primary protein-energy malnutrition*. Pediatr Int 2008; 50:429-431.
100. ACAR et al, *Increased concentrations of serum nesfatin-1 levels in childhood with idiopathic chronic malnutrition*, Turkish Journal of Medical Sciences,2018; 1705-20.
101. Jacobs P, Wood L. *Hematology of malnutrition, part one*. Dis Mon 2003; 49:555-618.
102. Jacobs P, Wood L. *Hematology of malnutrition, Part two*. Dis Mon 2003; 49:624-690.
103. Erzin Y, Uzun H, Celik AF. *Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: correlations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications*. J Clin Gastroenterol 2008; 42:481-486.
104. Friedland IR. *Bacteraemia in severely malnourished children*. Ann Trop Paediatr 1992; 12:433-440.
105. Koethe JR, von Reyn CF. *Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Jul;20(7):857-63.
106. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. *Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality*. J Pediatrics. 1998; 133:789-91.
107. Tunçbilek E. *Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler*. Ankara: SSBYB Matbaası, 1998:97-108.
108. Galler JR, Ramsey F. (1989). *A follow-up study of the influence of early malnutrition on development: behavior at home and at school*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 28:254–261.
109. Dündar N, Dündar B. (2006). *Malnütrisyonlu çocuğun değerlendirilmesi* S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 13; 39-42.
110. Shenkin A. *Serum Prealbumin. Is It a marker of nutritional status or of risk of Malnutrition?* Clin Chem. 2006; 52: 2177 – 9.
111. Bernal C, Velasquez C, Alcaraz G, Botero J. (2008). *Treatment of severe malnutrition in children: experience in implementing the World Health Organization guidelines in Turbo, Colombia*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 46: 322-328.
112. Bachou H, Tumwine JK, Mwadime RK, Tylleskar T. (2006). *Risk factors in hospital deaths in severely malnourished children in Kampala, Uganda*. BMC Pediatr 6: 7.
113. Smith IF, Taiwo O, Golden MH. *Plant protein rehabilitation diets and iron supplementation of the protein-energy malnourished child*. Eur J Clin Nutr 1989; 43:763-8.

114. Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M. (2012). *Çocuk Acil Tıp İstanbul Tıp Kitabevleri İstanbul*, 1005-1011.
115. O'Flynn J, Peake H, Hickson M, Foster D, Frost G. (2005). *The prevalence of malnutrition in hospitals can be reduced: results from three consecutive cross-sectional studies*. Clin Nutr 24: 1078-1088.
116. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE. *What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival*. Lancet 2008; 371:417-440.
117. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevi, 1993.
118. Collins S. *Treating severe acute malnutrition seriously*. Arch Dis Child 2007; 92:453-461.
119. Yazihan N., Akçıl E., *Ekzokrin pankreas fiziolojisi ve fizyopatolojisi*, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara.
120. Bartels RH, Meyer SL, Stehmann TA, Bourdon C, Bandsma RHJ, Voskuil WP. *Both exocrine pancreatic insufficiency and signs of pancreatic inflammation are prevalent in children with complicated severe acute malnutrition: an observational study*. J Pediatr 2016;174:165-70.
121. Brooks SE, Golden MH. *The exocrine pancreas in kwashiorkor and marasmus. Light and electron microscopy*. West Indian Med J 1992;41:56-60.
122. Buamah PK, Cornell C, Cassells-Smith AJ, Skillen AW. *Serum human pancreatic elastase I levels in pancreatic disease*. Clin Chim Acta. 1987 Jun 30;166:57-60.
123. Sziegoleit A, Linder D. *Further studies on human cholesterol-binding pancreatic protease/elastase I. Immunological detection of analogous enzymes in several animal species and identification of the porcine-derived enzyme as protease E*. Biol Chem Hoppe Seyler 1986; 367:527-31.
124. Sziegoleit A, Linder D. *Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase*. Gastroenterology 1991; 100:768-74.
125. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. *The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8:405-15.
126. Nandhakumar N, Green MR. *Interpretations: how to use faecal elastase testing*. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2010; 95:119-23.
127. Lindkvist B. *Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency*. World J Gastroenterol. 2013; 19:7258-66.
128. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. *Fecal elastase I determination in chronic pancreatitis*. Dig Dis Sci. 1999; 44:210-3.
129. Hoy AJ, Bruce CR, Turpin SM, Morris et al. *Adipose triglyceride lipase-null mice are resistant to high-fat diet-induced insulin resistance despite reduced energy expenditure and ectopic lipid accumulation*. Endocrinology. 2011; 152:48-58.

130. Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E *Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis.* *HSJ Biol Chem.* 2004; 279: 47066-75.
131. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al. *Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase.* *Science.* 2004; 306: 1383-6.
132. Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, et al, *Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities.* *Gross RW J Biol Chem.* 2004; 279:48968-75.
133. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. *Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase.* *Science.* 2006; 312:734-7.
134. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.* *Nature,* 402;656-660, 1999.
135. Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. *Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon.* *Endocrinology,* 142 (8);3697-3700, 2001.
136. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. *Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.* *Endocrinology,* 141:4255-4261, 2000.
137. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. *Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans.* *J Clin Endocrinol Metab,* 86, 4753-4758, 2001.
138. Aydın S, Halifeoğlu I, Özeran IH, Erman F, Kılıç N, İlhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Çaylak E. *A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects.* *Peptides,* 26;647-652, 2005.
139. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. *Ghrelin and its biochemical functions.* *Türkiye Klinikleri, J Med Sci,* 26;272-283, 2006.
140. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. *The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas.* *Regul Pept,* 107;63-69, 2002.
141. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. *Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon.* *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,* 48:196-201, 2005.
142. Kojima M, Kangava K, Diguez C. *Ghrelin, A Novel Placental-Derived Hormone.* *Endocrinology* 2001; 142: 2.

143. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. *Non-Acylated Ghrelin Counteracts the Metabolic But Not the Neuroendocrine Response to Acylated Ghrelin in Humans*. *Journal of Clin Endocrinol and Metab*. 2004; 89: 3062-5.
144. Penalva A, Baldelli R, Camina JP. *Physiology and Possible Pathology of Growth Hormone Secretagogues*. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 1261-2.
145. Camina JP, Carreira MC, Micic D, Pombo M, Kelestimur F, Dieguez C, et al. *Regulation of ghrelin secretion and action*. *Endocrine*. 2003; 22: 5-12.
146. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. *Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications*, *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 71-5.
147. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetitestimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
148. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T. *The role of pituitary ghrelin in growth hormone (GH) secretion: GH-releasing hormone-dependent regulation of pituitary ghrelin gene expression and peptide content*. *Endocrinology* 2004;145: 3731-8.
149. Tschöp M, Smiley DL, Heiman M. *Ghrelin induces adiposity in rodents*. *Nature* 2000;407: 908-13.
150. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, et al. *Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity*. *J Clin Invest*. 2002; 109: 1429-36.
151. Banks WA, Tschöp M, Robinson S, Heiman M. *Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302: 822-7.
152. Cummings DE. *Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight*. *J Phys Beh*. 2006; 5: 20-2.
153. Bhatti SF, De Vliegher SP, Mol JA. *Ghrelin stimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism*. *Res Vet Sci*. 2005; 81: 24-30.
154. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. *Diabetes*, 50;707-709, 2001.
155. Vallejo C, Gomez G, Chacatas C and et al. *Enriched protein diet - modified ghrelin expression and secretion in rats*. *Regulatory peptides*.2004;121(1-3);113-19.
156. Casanueva FF, Dieguez C. *Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis*. *Endocr. metab.disord*. 2002;3(4);325-38. Review.
157. Small CJ, Bloom SR. *Gut hormones and the control of appetite*. *Trends endocrinol. metab*. 2004;15(6)259-63.
158. Lustig RH. *The neuroendocrinology of obesity*. *Endocrinol metab. clin. n. am*. 2001;30(3):765-85.

159. MW Schwartz, SC Woods, D Porte, RJ Seeley, D.G. Baskin, *Central nervous system control of food intake*. Nature 2000; 404: 661–71.
160. Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. *Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls*. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1187-92.
161. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T. *Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression*. Endocrinology 2000; 141: 4797-800.
162. Krzyzanowska-Swiniarska B, Kempa A. *Preproghrelin gene, ghrelin receptor and metabolic syndrome*. Przegl Lek. 2005; 62: 230-3.
163. Krsek M, Rosicka M, Papezova H. *Plasma ghrelin levels and malnutrition: a comparison of two etiologies*. Eat Weight Disord. 2003; 8: 207-11.
164. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. *Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa*. Clin Endocrinol. 2005; 62: 74-8.
165. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. *Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity*. Clin Endocrinol. 2002; 56: 203-6.
166. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA. *The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2988-91.
167. Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. *The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas*. Regul Pept. 2002; 107: 63-9.
168. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E. *Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance*, J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 5473–7.
169. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J. *Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures*. J Pediatr. 2004; 144: 30-5.
170. Park HS, Lee KU, Kim YS. *Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents*. Metabolism 2005; 54: 925-9.
171. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. *Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children*. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7:280-293.
172. Batı S. 2017 *Konya İlinde 1-4 Yaş Arası Çocuklarda Malnütrisyon Sıklığı Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi*, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı.
173. Marginean O, Pitea AM, Voidazan S, Marginean C. *Prevalence and assessment of malnutrition risk among hospitalized children in Romania*, J Health Popul Nutr, 2014; 32(1):97-102.

174. İnanç N, Aykut M, Çicek B, Şahin H, Yılmaz M, Katrancı D, Tuna R. *Kayseri il merkezinde 0-36 aylık çocuklarda malnütrisyon durumu ve etkileyen bazı faktörler*, Türk Hij Den Biyol Dergisi. 2005; 62:41-8.
175. Yıldız M. *Protein enerji malnutrisyonlu çocuklarda beslenme düzenlenmesi öncesi ve sonrası serum total oksidan ve antioksidan kapasite ile prolidaz aktiviteleri*. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, 2011; 86-100.
176. Kılıç M, Taşkın E, Üstündağ B, Gürgöze M. K, Kurt N, *Aygün Malnütrisyonlu çocuklarda serum leptin, lipid ve protein düzeyleri ve antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi* Türk Pediatri arşivi 2004; 39: 14- 20.
177. Özer N, Urgancı N, Usta A, Kayaalp N. *Hastanede yatan çocuklarda malnutrisyon durumunun değerlendirilmesi*. T Klin J Pediatr 2001; 10: 133-8.
178. Tamiru MW, Tolessa BE, Abera SF, 2015. *Under nutrition and associated factors among under-five age children of kunama ethnic groups in tahtay adiyabo woreda, tigray regional state, ethiopia: community based study*. *International journal of nutrition and food sciences*. 4(3), 277-288.
179. Navdar S, 2015. *Konya ilinde selçuk üniversitesi tıp fakültesine başvuran 1-5 yaş grubu çocuklarda protein-enerji malnütrisyonunun risk faktörleri*, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.
180. Beard JL, Gomez LH, Haas JD., *Functional anemia of complicated protein-energy malnutrition at high altitude.*, Am J Clin Nutr. 1986 Aug;44(2):181-7.
181. Macdougall LG, Moodley G, Eyberg C, Quirk M. *Mechanisms of anemia in protein-energy malnutrition in Johannesburg*. Am J Clin Nutr. 1982 Feb;35(2):229-35.
182. Dahlman II, Elsen M, Tennagels N, Korn M, Brockmann B, Sell H, Eckel J, Arner P., *Functional annotation of the human fat cell secretome*, Arch Physiol Biochem. 2012 Jul;118(3):84-91.
183. Saunier JF, Sarles H. *Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa): silent pancreatic insufficiency*. Am J Clin Nutr 1988;48:1233-8.
184. Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A. *Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores*. Journal of Lipid Research 2009;50(1):3-21.
185. Ahmadian M, Duncan RE, Varady KA, Diabetes. *Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity* 2009; 58:855-66.
186. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*. N Engl J Med 2002; 346: 1623–30.
187. Fagerberg B, Hulthen LM, Hulthe J. *Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study*. Metabolism 2003; 52: 1460-1463.

188. Morpurgo PS, Resnik M, Agosti F, Cappiello V, Sartorio A, Spada A. *Ghrelin secretion in severely obese subjects before and after a 3-week integrated body mass reduction program*. J Endocrinol Invest 2003; 26: 723-727.
189. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M. *Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa*. Eur J Endocrinol 2001; 145: 669-673.
190. Sezer ACAR, Gönül ÇATLI, Tuncay KÜME, Hale TUHAN, Özlem GÜR SOY ÇALAN, Korcan DEMİR, Ece BÖBER, Ayhan ABACI *Increased concentrations of serum nesfatin-1 levels in childhood with idiopathic chronic malnutrition*, Turk J Med Sci (2018) 48: 378-385.
191. WHO. 16 February 2018 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>.
192. Öztürk A, Budak N, Çiçek B, Mazıcıoğlu MM, Bayram F, Kurtoğlu S. *Cross-sectional reference values for mid-upper arm circumference triceps skinfold thickness and arm fat area of Turkish Children and adolescents*. Int J Food Sci Nutr 2009; 60: 267-81.
193. Shekhar S, Shah D, *Validation of mid-upper arm circumference cutoffs to diagnose severe wasting in Indian children*. Indian Pediatrics 2012; 49 (6): 496-497.
194. Yiğit S. *Çankırı il merkezinde 12-48 aylık çocukların antropometrik ölçümler ile beslenme durumlarının değerlendirilmesi*. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2006.