

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“CATCH-UP GROWTH” DÖNEMİNDE
VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERLE
SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Şebnem Yılmaz

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Benal Büyükgebiz

**İZMİR
2001**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İçindekiler.....	I
Tablo Dizini.....	III
Şekil Dizini.....	V
Ekler Dizini.....	VI
Kısaltmalar.....	VII
Özet.....	1
Summary.....	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Malnutrisyon.....	8
2.1.1. Tanım.....	8
2.1.2. PEM'nun antropometrik sınıflaması.....	8
2.1.3. PEM'nun klinik sınıflaması.....	10
2.1.3.1. Hafif PEM.....	12
2.1.3.2. Orta ve ağır PEM.....	13
2.1.4. Beslenme ile enfeksiyonun ilişkisi.....	17
2.1.5. Beslenme ile immunité.....	18
2.1.6. "Catch-up growth".....	20
2.1.7. PEM'nun tedavisi.....	21
2.1.7.1. Hafif PEM tedavisi.....	21
2.1.7.2. Ağır PEM tedavisi.....	22
2.2. Leptin.....	25
2.2.1. Leptinin tarihçesi.....	25
2.2.2. Leptin genetiği.....	25
2.2.3. Leptin fizyolojisi.....	26
2.2.3.1. Leptinin pulsatil salınımı.....	29
2.2.4. Leptinin etkisi.....	30
2.2.4.1. Leptin reseptörlerinin rolü.....	30
2.2.4.2. Uzun leptin reseptör izoformu ve leptinin santral etkisi.....	30
2.2.4.3. Kısa reseptör izoformları ve leptinin periferdeki etkisi.....	31

2.2.5. Fizyolojik ve patolojik durumlarda leptinin rolü.....	31
2.2.5.1. Obesitede leptin ve leptin direnci.....	31
2.2.5.2. Açlığa nöroendokrin yanıt ve leptin ilişkisi.....	32
2.2.5.3. Leptin ve diyabetes mellitus.....	32
2.2.5.4. Fetüste ve yenidoğanda leptin düzeyleri.....	33
2.2.5.5. Çocukluk çağında ve pubertede leptin.....	34
2.2.5.6. Çeşitli hastalıklarda leptin.....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Araştırmanın türü.....	37
3.2. Araştırmanın evreni ve örneklemi.....	37
3.3. Veri toplama.....	37
3.4. İstatistiksel değerlendirme.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	72
7. KAYNAKLAR.....	77
8. EKLER.....	90

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
I.	Waterlow kriterlerine göre malnutrisyonun derecelendirilmesi.....	9
II.	Yetersiz kalori alım nedenleri.....	10
III.	Absorpsiyon bozukluğuna bağlı yetersiz kalori alımı.....	11
IV.	Artmış kalori ihtiyacı.....	11
V.	Ağır PEM'nda önerilen diyet kompozisyonu.....	23
VI.	Kontrol ve hasta grubundaki olguların yaş, cins, antropometrik parametreleri ve bu parametreler açısından her iki grup arasındaki farklar.....	41
VII.	Kontrol ve hasta grubundaki olguların kalori – protein gereksinim ve alımlarına göre dağılımları.....	42
VIII.	Kontrol ve hasta grubundaki olguların cins ve yaş gruplarına göre bazal serum leptin düzeyleri.....	44
IX.	Hasta grubunun bazal ortalama serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve protein- kalori alımları arasındaki ilişki.....	46
X.	Kontrol grubunun bazal ortalama serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki.....	48
XI.	“Catch-up growth” yapan 22 olgunun “catch-up growth” ayındaki antropometrik değerleri ile bazal değerleri arasındaki farklar.....	51
XII.	“Catch-up growth” yapmayan 8 olgunun 6.aydaki antropometrik değerleri ile bazal değerler arasındaki farklar.....	52
XIII.	“Catch-up growth” yapan olgularda bazal ve “catch-up growth” ayındaki, “catch-up growth” yapmayan olgularda bazal ve 6.aydaki serum leptin düzeyleri ve farkları.....	53

XIV.	"Catch-up growth yapan olgularda bazal ve "catch-up growth" zamanındaki, "catch-up growth" yapmayan olgularda bazal ile 6 aylık ortalama kalori ve protein alım miktarları ve farkları.....	55
XV.	"Catch-up growth yapan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aydaki serum leptin düzeyi ile "catch-up growth" yaptıkları aydaki antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki.....	56
XVI.	"Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki antropometrik parametreleri ve 6 aylık ortalama protein ve kalori alımları arasındaki ilişki.....	57
XVII.	"Catch-up growth" yapan 22 hasta grubu olgusu ile eşitlenmiş antropometrik değerleri olan 20 kontrol grubu olgusunun bazal, "catch-up growth" yapan hasta grubu olgularının "catch-up growth" ayındaki antropometrik değerleri ve farkları.....	60
XVIII.	"Catch-up growth" yapan 22 hasta grubu olgusu ile eşitlenmiş antropometrik değerleri olan 20 kontrol grubu olgusunun bazal, "catch-up growth" yapan hasta grubu olgularının "catch-up growth" ayındaki serum leptin düzeyleri.....	61
XIX.	Seçilen 20 kontrol grubu olgusunun bazal serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki.....	62

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
1.	Hasta ve kontrol grubunun serum leptin düzeyi ortalamaları.....	45
2.	Hasta ve kontrol grubunun cinse göre bazal serum leptin düzeyleri.....	45
3.	Hasta grubu olgularının bazal serum leptin düzeyi ile bazal boya göre ağırlık % std. değeri arasındaki ilişki.....	47
4.	Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile boya göre vücut ağırlığı % std. arasındaki pozitif ilişki.....	48
5.	Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı % std. arasındaki pozitif ilişki.....	49
6.	Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile BMI % std. arasındaki pozitif ilişki.....	49
7.	Hasta grubundan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aylara göre dağılımı.....	50
8.	Hasta grubunda bazal serum leptin düzeyi ortalaması ile "catch-up growth" yapanların "catch-up growth" yaptıkları aydaki, "catch-up growth" yapmayan olguların 6.aydaki serum leptin düzeyi ortalaması.....	54
9.	"Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki TSF % std. değerleri ile serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif ilişki.....	56
10.	"Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki vücut ağırlığı arasındaki ilişki.....	58
11.	"Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki boy arasındaki ilişki.....	58
12.	"Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki MAC arasındaki ilişki.....	59

EKLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Ek 1	Hasta grubu olgularının cins, yaş ve bazal antropometrik parametreleri, kalori-protein alım ve gereksinimleri, serum leptin düzeyleri.....	90
Ek 2	Hasta grubu olgularının tedavinin 1. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	91
Ek 3	Hasta grubu olgularının tedavinin 2. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	92
Ek 4	Hasta grubu olgularının tedavinin 3. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	92
Ek 5	Hasta grubu olgularının tedavinin 4. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	93
Ek 6	Hasta grubu olgularının tedavinin 5. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	93
Ek 7	Hasta grubu olgularının tedavinin 6. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri.....	94
Ek 8	Kontrol grubu olgularının cins, yaş, antropometrik parametreleri, kalori-protein alım ve gereksinimleri ve serum leptin düzeyleri.....	95

KISALTMALAR

PEM	: Protein-enerji malnutrisyonu
MAC	: Orta kol çevresi
TSF	: Triseps deri kıvrım kalınlığı
MAMC	: Orta kol kas çevresi
AMA	: Orta kol kas alanı
IL-1	: İnterleukin-1
SIgA	: Sekretuar immunglobulin A
PMN	: Polimorfonükleer
BMI	: Vücut kitle indeksi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
TNF α	: Tümör nekrozis faktör α
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
NPY	: Nöropeptid Y
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
LHRH	: Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon
NIDDM	: İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

ÖZET

“CATCH-UP GROWTH” DÖNEMİNDE VÜCUT KOMPOZİSYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERLE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda hafif ve orta malnutrisyonu olan 1 - 9 yaş arası çocuklarda serum leptin düzeyinin belirlenmesi ve uygun diyet tedavisi verildikten sonra serum leptin düzeyindeki değişiklikler ve ek olarak “catch-up growth” döneminde vücut kompozisyonundaki değişikliklerle serum leptin düzeylerinin değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Hafif ve orta derecede malnutrisyonu nutrisyonel alım eksikliğine bağlı olan, yaşları 1 - 9 yaş (ortalama 5 ± 2.4 yaş) arasında 21’i kız, 9’u erkek 30 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubunu antropometrik değerlendirmeleri normal olup nutrisyonel alım eksikliği saptanan sağlıklı, yaşları 1 – 9 yaş (ortalama 4.2 ± 2.1 yaş) arasında olan 31’i kız, 20’si erkek 51 çocuk oluşturdu. Hasta ve kontrol grubu olgularının ilk değerlendirmelerinde antropometrik ölçümleri yapıldı, üç günlük diyet öyküleri alındı, kalori ve protein alımları hesaplandı ve bazal serum leptin düzeyi için kan örneği alındı. Kontrol grubu olguları bu çalışma kapsamı içinde sadece bir kez değerlendirildi. Hasta grubundaki çocuklar ise uygun nutrisyonel destek tedavisi başladıktan sonra aylık kontrollere çağrıldı ve antropometrik ölçümleri tekrarlanarak üç günlük kalori-protein alımları hesaplandı. “Catch-up growth” hastaların izlemde boya göre ağırlıklarının standarda göre % 90 ve üzerine çıkması olarak değerlendirildi. Hastalardan 1.,3. ve 6.ayda serum leptin düzeyi için kan örneği alındı.

BULGULAR: Hasta grubu olgularının TSF, MAC, vücut ağırlığı % std., boy % std., boya göre ağırlık % std., BMI % std., TSF % std. ve AMA % std. ortalamaları kontrol grubu olgularına göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Hem hasta hem de kontrol grubunda kalori alımı kalori gereksiniminden anlamlı olarak az saptandı. Ancak hasta grubunda kalori açığı kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0.009$). Hasta grubundaki olguların bazal serum leptin düzeyleri 2.9 ± 2.4 ng/mL, kontrol grubundakilerin 4.9 ± 3.1 ng/mL saptandı. Hasta grubu olgularının serum leptin düzeyleri kontrol grubu olgularına göre anlamlı

olarak düşük bulundu ($p=0.002$). Hem hasta hem de kontrol grubunda kız ve erkek çocuklar arasında serum leptin düzeylerinde farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubu olguları üç yaş grubuna bölünerek incelendiğinde hasta grubundaki kız çocuklarında 6 - 9 yaş grubunun serum leptin düzeyi 1 yaş - 3 yaş 11 ay yaş grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.041$), diğer yaş gruplarında bu farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Hasta grubunda bazal serum leptin düzeyi ile boya göre ağırlık % std. arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0.392$, $p=0.032$), TSF, MAC, vücut ağırlığı % std., boy %std., TSF % std., BMI % std., AMA % std., kalori ve protein alımı, kalori açığı ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Kontrol grubu olgularında serum leptin düzeyi vücut ağırlığı % std. ($r=0.292$, $p=0.038$), boya göre ağırlık % std. ($r=0.433$, $p=0.01$) ve BMI % std. ile ($r=0.317$, $p=0.024$) pozitif ilişkili izlendi. Hasta ve kontrol grubu olgularının birlikte değerlendirilmesiyle yapılan regresyon analizinde serum leptin düzeyi üzerine farklılık yaratan nutrisyonel parametrenin BMI % std. olduğu saptandı ($t=2.524$, $p=0.014$). Nutrisyonel destek tedavisi verilen 30 olgunun 22'si "catch-up growth" yaptı. "Catch-up growth" yapan olguların bazal serum leptin düzeyleri 3.3 ± 2.7 ng/mL, "catch-up growth" yaptıkları ayda 6.7 ± 4 ng/mL saptandı ve bu artış anlamlı bulundu ($p<0.0001$). "Catch-up growth" yapmayan olgularda ise bazalde serum leptin düzeyi 1.8 ± 0.7 ng/mL, 6.aydaki serum leptin düzeyi 1.8 ± 1 ng/mL saptandı ve iki değer arasında fark izlenmedi ($p>0.05$). "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların bazal serum leptin düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların tedavi öncesinde aldıkları kalori arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$) "catch-up growth" yapan grupta tedavi öncesindeki kalori alımına göre "catch-up growth" ayındaki kalori alımında anlamlı artış saptandı ($p<0.001$). Kalori alımında anlamlı artış "catch-up growth" yapmayan olgularda da tedavi öncesi ve 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımları arasında mevcuttu ($p=0.012$). Ancak "catch-up growth" yapanların "catch-up growth" ayındaki kalori alımları "catch-up growth" yapmayanların 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımlarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" ayındaki serum leptin düzeyi ile TSF % std. değerleri arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0.488$, $p=0.021$). Bu ilişki "catch-up growth" yapmayan olgularda yoktu. Kontrol grubu olguları arasından antropometrik değerleri "catch-up growth" yapan gruba benzer bir grup oluşturulduğunda, "catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki kalori ve protein alımlarının kontrol grubu olgularına göre

yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). Bu seçilmiş kontrol grubunun serum leptin düzeyi "catch-up growth" yapan olguların serum leptin düzeyinden anlamlı olarak düşük izlendi ($p=0.001$).

SONUÇ: Hafif ve orta derecede malnutrisyonu olan çocuklarda serum leptin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşüklük göstermiştir. Hafif ve orta derecede malnutrisyonu olan çocuklarda serum leptin düzeyleri ile boya göre ağırlık % std. arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Hastalarda "catch-up growth" ile serum leptin düzeyinin anlamlı artış gösterdiği ve "catch-up growth" zamanındaki serum leptin düzeyi ile TSF % std. değerinin pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. "Catch-up growth" yapmayan olgularda ve kontrol grubu olgularında serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında ilişki saptanmaması TSF % std.'ın "catch-up growth"un erken bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmüştür. "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olgularda nutrisyonel destek tedavisi öncesi serum leptin düzeylerinde fark olmaması, tedavi öncesi serum leptin düzeyinin hafif-orta malnutrisyonlu çocuklarda tedaviye yanıt hakkında fikir vermeyeceği şeklinde yorumlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Hafif/orta malnutrisyon, leptin, catch-up growth.

SUMMARY

EVALUATION OF ALTERATIONS OF SERUM LEPTIN CONCENTRATIONS AND BODY COMPOSITION DURING CATCH-UP GROWTH

AIM: In this study, leptin concentrations were determined in children with mild to moderate malnutrition aged 1 - 9 years, and alterations of leptin concentrations with appropriate nutritional support were investigated. Additionally, relationship between alterations of body composition and leptin concentrations were evaluated during catch-up growth.

SUBJECTS AND METHODS: Thirty otherwise healthy outpatients with mild to moderate malnutrition secondary to inadequate energy intake (mean age 5 ± 2.4 years; range 1 - 9 years; male/female ratio: 9/21) were enrolled in the study. Healthy children who had normal anthropometric data in spite of inadequate energy intake (mean age 4.2 ± 2.1 years; range 1 - 9 years; male/female ratio: 20/31) constituted the control group. At the beginning of the study anthropometric values were obtained, energy and protein intake for three days were recorded, blood samples for basal serum leptin concentrations were drawn from each patient and controls. Patients in the control group were evaluated once, at the beginning of the study. After recommending appropriate nutritional support, the patients (n=30) were followed monthly in outpatient clinics. The anthropometric data, energy and protein intake for the last three days prior to the date of follow-up were recorded each month. When a patient's weight for height value reached to % 90 of standard (50 percentile for a child with same gender and age), he/or she was considered as "going through catch-up growth". Blood samples were obtained from each patient at 1st, 3rd and 6th month of follow-up for assessment of serum leptin concentrations.

RESULTS: There were significant differences in TSF, MAC, body weight % std., body height % std., weight for height % std., BMI % std., TSF % std., AMA % std. between two groups. In patient group, these values were less than control group ($p < 0.05$). However, calculated energy deficit in the patient group was significantly less than control group ($p = 0.009$). Basal mean serum leptin concentrations for the patient group was 2.9 ± 2.4 ng/mL, whereas, in the control group it was 4.9 ± 3.1

ng/mL ($p=0.002$). According to age and gender, the patient and control groups were divided into six subgroups. Among the female patients, the mean leptin concentration of the 6 - 9 year old group was higher than 1 - 3 year 11 month old group ($p=0.041$). On the other hand, there was no difference for mean leptin concentrations between other subgroups ($p>0.05$). There was a positive correlation between basal serum leptin concentrations and weight for height % std. in the patient group ($r=0.392$, $p=0.032$). Similarly, no correlations were found between serum leptin concentrations versus TSF, MAC, body weight % std., body height % std., TSF % std., BMI % std., AMA % std., energy-protein intake and energy deficiency. However, there was positive correlations between serum leptin concentrations versus body height % std. ($r=0.292$, $p=0.038$), weight for height % std. ($r=0.433$, $p=0.01$) and BMI % std. ($r=0.317$, $p=0.024$) in controls. By regression analysis, BMI % std. was found to be the most effective nutritional parameter affecting serum leptin concentration ($t=2.524$, $p=0.014$). Twenty-two of thirty patients who were given appropriate nutritional support showed catch-up growth. Mean basal serum leptin concentrations for the patient group with catch-up growth was 3.3 ± 2.7 ng/mL. At the time of catch-up growth, mean serum leptin concentration was 6.7 ± 4 ng/mL. This increase was found to be statistically significant ($p<0.001$). The mean basal serum leptin concentration of the patients who did not show catch-up growth ($n=8$) was 1.8 ± 0.7 ng/mL. At sixth month of follow-up mean serum leptin concentration was 1.8 ± 1 ng/mL. There was no difference between two values ($p>0.05$). The mean basal serum leptin concentration of patients who showed catch-up growth ($n=22$) was similar with the ones who did not ($n=8$) ($p>0.05$). Between these groups there was no difference in energy intake before nutritional support was recommended ($p>0.05$). However, in the group with catch-up growth, the energy intake was significantly higher at the time of catch-up growth as compared with the time before the nutritional support was given ($p<0.001$). This increased energy intake was also present in the group who did not show catch-up growth ($p=0.012$). However, the energy intake of the catch-up growth group at the time of catch-up growth was higher than the group who did not show catch-up growth at six months follow-up ($p=0.001$). There was a positive correlation between serum leptin concentrations and TSF % std. value at the time of catch-up growth ($r=0.488$, $p=0.021$). This correlation was not found in the group who did not show catch-up growth. To make a better comparison, a new anthropometric data-matched control group ($n=20$) was constituted by selecting children from the main

control group (n=51). The mean energy and protein intake of the patients with catch-up growth at the time of catch-up growth was found to be higher than the new control group ($p<0.001$). Similarly, mean serum leptin concentration was higher in patients with catch-up growth at the time of catch-up growth than the data-matched controls ($p=0.001$).

CONCLUSION: Mean serum leptin concentration of mild to moderate malnourished children was lower than healthy controls. There was a positive correlation between serum leptin concentrations and weight for height % std. in mild to moderate malnourished children. We found that there might be an association between increased serum leptin concentrations and catch-up growth. Additionally, there was a positive correlation between serum leptin and TSF % std. value at the time of catch-up growth. Moreover, absence of a relationship between serum leptin concentrations and TSF % std. in the group of patients who did not show catch-up growth suggests that, TSF % std. might be an early marker for catch-up growth. The fact that there was no difference in the basal serum leptin concentrations of the group of patients who showed catch-up growth and who did not, suggests that, one can not predict the outcome of nutritional support of children with mild to moderate malnutrition based on serum leptin concentrations prior to the therapy.

KEY WORDS: Mild/moderate malnutrition, leptin, catch-up growth.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk yaş grubunda değişik derecelerde malnutrisyonun sık görüldüğü çok iyi bilinen bir gerçektir. Özellikle hafif ve orta derecede malnutrisyonu olan olgular klinik ve laboratuvar belirti ve bulgu olmaksızın, sadece büyüme geriliği ile hastaneye başvurmaktadır. Bir ülkede beslenme yetersizliğinin eradikasyonu bu olguların erken dönemde belirlenerek tedavi edilmeleri ile mümkündür. Tedavide amaç çocuğun "catch-up growth" yapmasıdır (1). "Catch-up growth" malnutrisyonu olan çocuklar için çok önemli bir gelişmedir. Çocuğun yeterli büyüme hızı gösterememesine, aynı yaş ve cinsteki sağlıklı çocuğun antropometrik ölçülerine ulaşamamasına neden olan en önemli faktör, söz konusu malnutrisyonun derecesi ve süresidir.

Leptin, vücut ağırlığını ve yağ kitlesi miktarını hipotalamik mekanizmalar ile gıda alımını ve metabolik hızı etkileyerek düzenleyen bir hormondur (2). Protein-enerji malnutrisyonunda serum leptin düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (3-5).

Literatürde erişkin anoreksiya nervozalı hastalarda kilo alımı ile serum leptin düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiş (6), ancak çocuklarda "catch-up growth" ile serum leptin düzeylerindeki değişimi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, yetersiz besin alımı nedeniyle hafif veya orta malnutrisyonu olan çocuklarda serum leptin düzeylerinin belirlenmesi ve uygun nutrisyonel destek verildikten sonra serum leptin düzeyindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak "catch-up growth" döneminde, vücut kompozisyonundaki değişikliklerle serum leptin düzeylerinin değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır. Böylece "catch-up growth"un fizyodinamiğinin daha iyi anlaşılacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MALNUTRİSYON

2.1.1. Tanım

Malnutrisyon, bir ya da daha fazla besin öğesinin vücudun fizyolojik ve metabolik dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınması sonucunda ortaya çıkan klinik-patolojik tablolara verilen ortak isimdir. Protein-enerji malnutrisyonu (PEM) ise, protein ve enerjinin belirgin derecede yetersiz ve dengesiz alınması sonucunda ortaya çıkan klinik spektrumu ifade eder (7).

2.1.2. PEM'nun antropometrik sınıflaması

Gomez ve arkadaşları (8) tarafından geliştirilen sınıflama vücut ağırlığı ölçümüne dayanır. Bu klasifikasyonda değerlendirilen çocuğun vücut ağırlığı, aynı yaş ve cins 50 persentildeki çocuğun vücut ağırlığı ile karşılaştırılır ve bu değere "standart" adı verilir. Bu durumda vücut ağırlığı aynı yaş ve cins için, standardın % 90 ile % 75'i arasında olan çocuklar birinci derece (hafif); % 75 ile % 60'ı arasında olanlar ikinci derece (orta); % 60'ın altında olanlar ise üçüncü derece (ağır) malnutrisyon olarak sınıflandırılır.

$$\text{Yaşa göre ağırlık (\%)} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı}}{\text{Aynı yaş ve cins 50 persentil vücut ağırlık değeri}} \times 100$$

Ancak Gomez sınıflamasında kullanılan "yaşa göre ağırlık" kriteri, boydaki farklılıkların etkisini göz önüne almamaktadır. Aynı ağırlıkta ve yaşta iki çocuk, boylarına bağlı olarak nutrisyonel açıdan çok farklı durumda olabilir. Waterlow (9) tarafından geliştirilen bir diğer sınıflandırma sisteminde ise "yaşa göre boy" ve "boya göre vücut ağırlığı" esas alınır. Alım yetersizliği, emilim bozukluğu veya enerji gereksiniminde herhangi bir nedenle artma sonucu ortaya çıkan enerji yetersizliği kendini önce kilo alımında azalma ile gösterir. Bu dönemde çocuk enerji kaynağı olarak yağ ve kas kitlesini kullanır. Lineer büyümenin etkilenmediği bu kısa süreli, akut malnutrisyon dönemi için "wasting" (erime) terimi kullanılır. Belirgin lineer büyüme geriliğine yol açan uzun süreli enerji yetersizliği sonucunda ise "stunting"

(bodurluk) gelişir. Waterlow sınıflamasında, yaşa göre boyları kısa olan çocuklar kronik malnutrisyonlu (*stunted*); boya göre vücut ağırlıkları düşük olanlar ise akut malnutrisyonludur (*wasted*). Her iki durumun birlikte olması ise kronik zeminde akut malnutrisyon olarak yorumlanır. Kronik malnutrisyonun derecelendirilmesinde çocuğun boy uzunluğu kendi yaş ve cinsindeki çocukların 50 persentil değerleri (standart) ile karşılaştırılır, standardın % 95 ve üzerinde ise kronik malnutrisyondan söz edilmez; standardın % 95-% 90 arası 1.derece, % 90-% 85 arası 2.derece, % 85'in altında ise 3.derece olarak değerlendirilir. Akut malnutrisyonda değerlendirilecek çocuğun vücut ağırlığı ise aynı yaş, cins ve boy uzunluğundaki çocuğun 50 persentil vücut ağırlığına (standart) göre tanımlanır; standardın %90 ve üzeri 0.derece, % 90-% 80 arası 1.derece, % 80-% 70 arası 2.derece, % 70'in altı 3.derece olarak derecelendirilir (9).

Tablo I: Waterlow kriterlerine göre malnutrisyonun derecelendirilmesi

KRİTERLER	MALNUTRİSYONUN DERESESİ			
	0 (Normal)	1 (Hafif)	2 (Orta)	3 (Ağır)
Boya göre ağırlık (beklenene göre %)	≥90	<90	<80	<70
Yaşa göre boy (beklenene göre %)	≥95	<95	<90	<85

En yaygın kullanılan antropometrik ölçümler arasında orta kol çevresi (mid upper arm circumference, MAC) ve triseps üzerinde deri kıvrım kalınlığının (triceps skin fold thickness, TSF) ölçümü vardır. MAC ölçümünde, çocuğun sağ kolu 90 ° fleksiyonda tutulurken, olekranon ve akromiyon arasındaki orta nokta belirlenir ve çocuk kolunu serbest olarak sarkıttıktan sonra, orta noktadan esnemeyen mezür ile ölçüm yapılır. TSF ölçümünde ise çocuk sağ kolunu serbest sarkıtırken, üst kol ortasının bir milimetre üzerinden, sol elin başparmağı ve işaret parmağı kullanılarak üst kol deri katlantısı çekilir; sağ el kullanılarak orta noktada, bir santimetre derinlikte

kaliper uygulanır; kaliper serbest bırakılır ve göstergesi sabitlendiğinde değer milimetre cinsinden okunur (10).

MAC ve TSF'un santimetre olarak değeri orta kol kas çevresinin santimetre cinsinden (mid arm muscle circumference, MAMC) hesaplanması için kullanılabilir ve şu şekilde hesaplanır: $MAMC = MAC (cm) - [\pi \times TSF (mm)]$; burada π 3,1416'ya eşittir. MAMC ve TSF için elde edilen değerlerin, çocuğun nutrisyonel durumunun belirlenmesi için referans değerler ile karşılaştırılması gerekmektedir. Genel olarak yaş için 5. persentilin altındaki değerler akut malnutrisyon kabul edilir (11).

Ek olarak orta kol kas alanı (mid arm muscle area, AMA) şu şekilde hesaplanabilir: $AMA (mm^2) = [MAC (mm) - \pi \times TSF(mm)]^2 / 12.57$. Bu değer aynı yaş ve cinsteki sağlıklı çocuk için belirtilen 50 persentil değeri ile karşılaştırılması yoluyla AMA için standardın yüzdesi (AMA % std.) elde edilir (12).

2.1.3. PEM'nun klinik sınıflaması

PEM'nun klinik ağırlığı protein ve enerji eksikliğinin süresi, derecesi, çocuğun yaşı, enfeksiyon varlığı, eşlik eden vitamin, mineral ve eser element eksiklikleri ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Malnutrisyon nedeniyle görülen hastada yetersiz kalori alımı, yetersiz kalori absorpsiyonu veya aşırı kalori tüketimi faktörlerinden biri veya kombinasyonlarının olup olmadığı araştırılmalıdır (Tablo II,III ve IV) (13).

Tablo II: Yetersiz kalori alım nedenleri

İştah kaybı -Anemi -Psikososyal nedenler -Santral sinir sistemi patolojileri -Kronik enfeksiyon -Gastrointestinal hastalık -Genetik sendromlar -Konjenital sendromlar
Yetersiz besin alımı -Uygunsuz beslenme tekniği -Yetersiz besin miktarı -Yaşa uygun olmayan besin -Besinin verilmemesi
Kusma -Santral sinir sistemi patolojisi -İntestinal obstrüksiyon -Gastroözefajiyal reflü -İlaçlar

Tablo III: Absorpsiyon bozukluğuna bağlı yetersiz kalori alımı

1-Malabsorpsiyon -Biliyer atrezi / siroz -Çölyak hastalığı -Enzim eksiklikleri -Besin (protein) sensitivitesi / intoleransı -İmmun yetmezlik -Enflamatuvar barsak hastalığı
2-İshal -Bakteriyel gastroenterit -Paraziter hastalık -Açlık diyaresi
3-Hepatit
4-Hirschsprung hastalığı
5-Psikososyal Problemler -Refeeding diyaresi

Tablo IV: Artmış kalori ihtiyacı

1-Artmış metabolizma/ Artmış kalori -Kronik / tekrarlayan enfeksiyon -Kronik solunum yetersizliği -Malignite -Kronik anemi -Toksinler -İlaçlar -Endokrin hastalıklar
2-Kalori kullanım bozukluğu -Metabolik hastalıklar -Renal tubüler asidoz -Kronik hipoksemi

Protein-enerji malnutrisyonu hafif, orta ve ağır formda görölmektedir. Marasmus ve kwashiorkor gibi iyi bilinen sendromlar, kendini sadece büyüme geriliği ile gösteren hafif PEM'na göre daha nadir göröür (14). Orta ve ağır formdaki protein-enerji malnutrisyonu üç ayrı klinik tablo ile karşımıza çıkar. Bunlar marasmus, marasmik-kwashiorkor ve kwashiorkordur. Marasmus daha çok süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Enerji eksikliği ön plandadır. Vücut ağırlığı, kas ve deri altı dokusunda kayıp belirgindir. Uzun dönemde ise boy kısalığı ile karakterize bir malnutrisyon tipidir. Kwashiorkor ise yetersiz protein alımı veya daha sık olarak akut veya kronik enfeksiyonlar sonucunda gelişir. Ağırlıklı olarak süt çocuklarında ve küçük çocuklarda gözlenir. Klinik olarak ödem, deri lezyonları, saç değişiklikleri, çevreye ilgisizlik, iştahsızlık, karaciğerde yağlanma ve serum albumininde azalma

ile karakterizedir. Marasmik - kwashiorkorda ise marasmus ve kwashiorkorun klinik bulguları birlikte izlenir (1).

2.1.3.1. Hafif PEM

Hafif PEM en sık olarak anne sütünden kesilme döneminde, dokuz aydan üç yaşa kadar olan dönemde gözlenir. Ancak her yaşta gelişebildiği bilinmektedir. Hafif PEM'nun ilk belirtileri lineer büyümede yavaşlama veya duraklama, kilo alımında yavaşlama, duraklama veya kilo kaybı, MAC'in azalması, kemik matürasyonunda gecikme, normal veya azalmış boya göre vücut ağırlığı, normal veya azalmış TSF'dur (14).

Büyüme geriliği paterni çeşitlilik göstermektedir. Ani enerji alımı kısıtlanmasına veya gastroenterit, kızamık gibi bir enfeksiyona bağlı akut kilo kaybı olabilir. Bu tabloda boya göre ağırlıkta azalma görülür. Öte yandan protein ve/veya enerji alımında kronik azlık olabilir. Bu da aylar süren bir zaman dilimi içinde kilo alımı ve boy uzamasında yetersizliğe yol açar. Ancak boy uzaması da yetersiz olduğundan, boya göre ağırlık oranında küçük bir değişiklik olabilir veya hiç değişiklik olmayabilir. Nutrisyonel yetersizlik dışında kronik bir hastalık da bu tabloya neden olabilir. MAC, TSF ve kemik matürasyonu gibi diğer nutrisyonel parametreler boy ve vücut ağırlığına paralel değişimler gösterir (14).

Hafif PEM varlığında enfeksiyon riski yüksektir. Özellikle gastroenterit, kızamık ve pnömoni gibi enfeksiyonlar sık görülmektedir. Enfeksiyon ve malnutrisyon birlikteliğinin bağışıklık sistemi ile ilişkisi konusunda ciddi tartışmalar mevcuttur. Enfeksiyona yatkınlığın, enfeksiyöz ajanlarla sık karşılaşmaya, metabolik kapasitede azalmaya veya vücut kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Klinik olarak bir enfeksiyon tablosu nedeniyle görülen her çocuk nutrisyonel açıdan değerlendirilmelidir. Wittmann ve arkadaşları (14) tarafından 1967'de yapılan bir çalışmada gastroenteritli çocukların bir yıllık izleminde kilo azlığı olanların normal kiloda olanlara göre daha ağır klinik tabloyla seyrettiği saptanmıştır. Benzer durum solunum sistemi enfeksiyonları, tüberküloz ve kızamıkta da görülür. Enfeksiyon varlığında büyüme geriliğinin araştırılması, varsa uygun tedavisi ve izleminde beslenmeye önem verilmesi gereklidir (14).

Protein-enerji malnutrisyonuna yol açan beslenme tarzı genellikle demir, folik asit ve diğer vitaminler açısından da fakirdir. Hafif PEM olan olgularda, genellikle orta derecede bir anemi vardır (14).

Gelişim basamaklarında gecikme PEM için karakteristiktir. Bu çocuklar daha geç yürüyüp konuşurlar ve bazı durumlarda davranışlarında regresyon görülebilir. Bu bulgular genellikle tedavi ile düzelir (14). Protein-enerji malnutrisyonunu çocuğun aktivitesi azdır. Gelişmekte olan ülkelerde malnutrisyon daha sık gözlenmektedir. Bu ülkelerde okul çağındaki çocuklarda dikkat eksikliği, çalışma kapasitesinde ve zihinsel fonksiyonlarda azalma saptanır (15).

Ayrıca PEM'nde görülen deri ve saç değişiklikleri daha çok orta ve ağır PEM'nun bulgusudur. Ancak hafif olgularda da görülebilir. Daha çok gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda sık rastlanan şakaklarda saçların seyrelmesi antropometrik anormalliklerin dışında PEM'nun tek fizik inceleme bulgusu olabilir (14).

2.1.3.2. Orta ve ağır PEM

Protein-enerji malnutrisyonunun daha ağır formları da özellikle anne sütünden kesilme döneminde, dokuz aydan üç yaşına kadar olan dönemde sık görülür. Ancak anne sütü verilmemesi veya yetersiz gıda verilmesi hayatın ilk dokuz ayında da PEM'na, özellikle de marasmusa neden olabilir. Bu ağır formlar genellikle kızamık ve gastroenterit gibi enfeksiyonlar ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu grupta kwashiorkor, marasmus ve marasmik kwashiorkor yer alır (14).

Kwashiorkor:

Hastanın başvuru nedeni genellikle büyüme geriliği, ödem, huzursuzluk, çevreye ilgisizlik, iştahsızlık, kusma, ishal, saç ve deri-müköz membran değişiklikleridir. Kwashiorkorun başlangıcı sinsi olduğu için annelerin bu semptomların geliştiğini farketmesi zaman alır. Deri altı yağ dokusunun korunmuş olması ve beraberinde gelişen ödem tabloyu maskeleyerek çocuğun hekime ulaşmasını geciktirir. Diyetin yeterli enerji sağladığı kwashiorkorlu bir çocukta tombul "sugar baby" görünümü olabilir. Ancak enerji yetersizliği mevcutsa zayıf görünümde olabilir. Kwashiorkorlu birçok çocukta izlenen tombul görünüm, ebeveyn ve hekim tarafından çocuğun büyüme izlemi göz önüne alınmazsa yanıltıcı olabilir (14).

Orta ve ağır PEM'nda, büyüme belirgin derecede olumsuz olarak etkilenir. Olguların çoğunda ödem varlığına ve deri altı yağ dokusunun korunmuş olmasına rağmen yaşa göre vücut ağırlığında azalma mevcuttur. Kwashiorkorlu bir çocuk ilk antropometrik değerlendirmede normal sınırlar içinde bulunabilir. Ancak bu çocuğun büyüme eğrisi kilo alım yetersizliği veya yakın zamanda ağırlık kaybını gösterecektir. Büyüme geriliği protein-enerji alımındaki eksikliğin ağırlığı ve süresi ile değişkenlik gösterir (14). Ödem sadece alt ekstremitelerde olabileceği gibi tüm vücutta da görülebilir. Hastaların vücut ağırlıkları ilk başvuruda daha önce belirtilen nedenlerle normal sınırlarda olsa bile, tedavi sırasında hipoalbumineminin düzelmesine sekonder gelişen diürez, vücut ağırlığı kaybına yol açacaktır. Tedavi ile birlikte gelişen ağırlık kaybı göz önüne alındığında, ödem sıvısı vücut ağırlığının % 5-20'sini oluşturmaktadır (14). Kwashiorkorun ödemi nefrit veya nefrotik sendromdan, konjestif kalp yetmezliğinden, ağır anemi ve beriberiden ayırddilmelidir. Nadir olarak seröz kaviterlerde belirgin effüzyonlar da ödeme eşlik edebilir. Bu effüzyonların tüberküloz, böbrek hastalığı ve karaciğer sirozuna bağlı olmadığı gösterilmelidir. Ödem hipoalbuminemiden çok sodyum retansiyonu veya potasyum kaybı gibi elektrolit dengesizliği sonucu oluşur. Ancak serum albumin konsantrasyonu da hemen her zaman düşük bulunmaktadır (16).

Kwashiorkorda kas kitlesi kaybı her zaman mevcuttur. Kas kitlesi en iyi hastanın ödemsiz olduğu dönemde, üst orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı kombinasyonu ile değerlendirilir. Çoğu olguda klinik olarak kas kitlesi kaybı çok belirgindir. Çocuklar sıklıkla hipotoniktir; ayakta durmaya veya yürümeye güçleri yoktur (14).

Kwashiorkorun "sugar baby" tipinde daha az olmak üzere, deri kıvrım kalınlığı genellikle azalmıştır. Ağır PEM'nda deri kıvrım kalınlığı ve yaşa göre ağırlık değeri arasında pozitif ilişki mevcuttur (17).

Kwashiorkorlu hastalarda görülebilen başlıca deri değişiklikleri hiperpigmentasyon, depigmentasyon, deskuamasyon ve ülserasyondur. Küçük çocuklarda bu lezyonlar tipik olarak ıslak bezin temas ettiği kalçalarda, perinede ve uyluğun üst kısımlarında görülse de vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir. Bazı olgularda yüz ve ekstremitelerin ekstensör yüzeyleri daha çok tutulur. Kwashiorkorun dermatozu patognomonik olmakla birlikte, hiç deri lezyonu olmayan olgular da vardır. Deri lezyonlarının diyetteki triptofan, nikotinamid ve çinko eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

Dudaklarda çatlaklar ve stomatit sıktır. Birçok çocukta dil papillaları düzleşmiştir. Herpes simplex stomatiti de eşlik edebilir (14).

Saçlarda kırmızımsı, bazen de gri renk değişikliği vardır. Bu renk değişikliğine neden olan beslenme bozukluğu genelde bir-üç ay önce başlar. Birlikte vitamin A eksikliğinin varlığı, klinik tabloyu ağırlaştırır. Her olgu vitamin A eksikliği yönünden değerlendirilerek kseroftalmi veya keratomalazi gelişimi önlenmelidir (14).

Kwashiorkorlu çocukların çoğu mutsuz, çevreye ilgisiz ve huzursuzdur. On gün içinde tedavi ile belirgin düzelme görülür. Bazı merkezlerde, çocuğun gülmeye başlamasının, taburcu olabileceğini gösterdiği kabul edilir (14).

Tremor kwashiorkorun düzelme döneminde görülen bir bulgudur. Bu tremor tüm ekstremitelerde görülebileceği gibi, tek bir ekstremitayı veya tek kas grubunu da etkileyebilir. Tekrarlayan, parkinson benzeri hareketler şeklindedir. Sürekli göz kırpması şeklinde göz kaslarını, titrek ağlama şeklinde vokal kordları tutabilir. Tremorun sebebi aydınlatılamamış olsa da prognozu iyidir. Tedaviyle üç-altı haftadan daha uzun sürmesi nadirdir (14). Kusma ile birlikte iştahsızlık ağır olgularda çok sık görülür ve enteral beslenmeyi gerektirebilir. Sulu ishal veya yarı katı, bol miktarda dışkılamanın (300-500 g/gün) olması halinde batın distansiyonu görülebilir. Dışkı pH'sı düşüktür ve dışkı fazla miktarda laktik asit, disakkaridaz eksikliğine bağlı olarak da şeker içerebilmektedir. Kwashiorkorda gelişen intestinal malabsorpsiyon protein, yağ, karbonhidrat ve mineral absorpsiyonunu etkiler ve bunun sonucunda klinik ağırlaşır. İshal bazen intestinal patojenlerden, ancak daha çok protein eksikliğine bağlı metabolik bozukluklardan kaynaklanır ve diyet tedavisi ile kısa sürede düzelir (14).

Kwashiorkorda hafif PEM'nda saptanandan daha ağır anemi görülür. Ortalama hemoglobin nontropikal bölgelerde 8-10 g/dL'dir. Tropikal bölgelerde ise sıtma, kancalı kurt veya diğer parazitler nedeniyle anemi daha da ağırlaşmaktadır (14).

Protein-enerji malnutrisyonu olan hastalarda ekstremiteler dolaşım yetmezliği nedeniyle soğuk ve soluktur. Elektrokardiyografide elektrolit dengesizliğini düşündüren ST segmenti, T ve U dalga değişiklikleri görülebilir. Tipik hipokalemik özellikler de izlenebilir. Elektrokardiyografi bulguları magnezyum eksikliğine de bağlı olabilir. Bu bulgular potasyum ve magnezyumun replasmanından 24 - 48 saat sonra hızla normale döner. Bu çocukların ölüm sebebi genellikle kalp yetmezliğidir. Ancak aşırı sodyum ve enerji alımı nedeniyle gelişen kalp yetmezliğinin daha çok iyatrojenik olduğu düşünülmektedir (14).

Protein-enerji malnutrisyonunda renal fonksiyonlar incelendiğinde glomerüler filtrasyonda ve renal kan akımında, özellikle dehidratasyonun varlığında azalma gösterilmiştir (14).

Marasmus:

Marasmus her yaşta ortaya çıkabilir. Ancak en sık anne sütü alamama ve gastroenterit ile ilişkili olarak erken süt çocukluğu döneminde görülür. Marasmus primer olarak görülebileceği gibi, gastrointestinal sistemin konjenital anomalileri, malabsorpsiyon, konjenital metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi bozuklukları ve kronik hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir. Annenin yokluğu veya ihmali gibi psikolojik faktörler, iştahsızlık, kusma ve ruminasyon da marasmusa neden olabilir (14).

Marasmuslu hastalarda gelişme geriliği kaçınılmazdır. Sürekli ağlama veya çevreye ilgisizlik tabloya eşlik eder. Kusma ile birlikte veya kusma olmaksızın kronik ishal en sık görülen yakınmadır. Bu çocuklar bazen çok aç, bazen de iştahsız olabilirler. Beslenme güçlüğü annenin hatalı davranışından veya eşlik eden bir enfeksiyondan kaynaklanabilir. İleri evrelerde akut enfeksiyon nedeniyle tablo ağırlaşabilir (14).

Marasmuslu hastaların vücut ağırlıkları, deri altı yağ dokusundaki belirgin kayba bağlı olarak çok düşüktür. Vücut ağırlıkları aynı yaş ve cinsteki sağlıklı çocuğun elli persentildeki vücut ağırlığının % 60 ile 40'ına kadar inebilir. Hastaların boy uzunlukları da olumsuz yönde etkilenir, kronik olgularda değişiklik olmayabilir. Ancak ishal, açlık veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, akut olarak boya göre belirgin kilo azlığına neden olur. Orta kol çevresi, deri kıvrım kalınlığı ve göğüs çevresinin baş çevresine oranı azalmıştır. Kwashiorkorda olduğu gibi belirgin kas kitlesi kaybı ve güçsüzlük görülür (14).

Marasmusta, kwashiorkorda görülen deri ve saç değişiklikleri, muköz membran değişiklikleri ve ödem izlenmemektedir. Birçok çocuk, çevresel özelliklere ve yetersiz diyetin içeriğine göre demir, A vitamini ve D vitamini eksiklikleri gösterir (14).

Marasmik kwashiorkor:

Hem kwashiorkor hem de marasmusun klinik özelliklerini taşıyan bir klinik tablodur. Bu çocuklar belirgin büyüme ve gelişme geriliği ile birlikte ödem, deri değişiklikleri veya kwashiorkorun diğer bulgularını gösterirler ve ideal ağırlıklarının % 60'ından daha az vücut ağırlığına sahiptirler. Zayıf olup marasmus olarak izlenmeye başlanan hastalarda, rehidratasyondan sonra gelişen ödem nedeniyle daha sonra marasmik-kwashiorkor tanısı konabilir (14).

2.1.4. Beslenme ile enfeksiyonun ilişkisi

Malnutrisyonlu hastalarda enfeksiyonlara eğilim belirgin derecede fazladır (1). Enfeksiyon ile malnutrisyon arasındaki bu etkileşim PEM ile ilişkili artmış morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Enfeksiyon hastalıkları nedeniyle gelişen ölümlerin % 60.9'unun malnutrisyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Morbidite ve mortalitesinde malnutrisyonun rol oynadığı en önemli hastalıklar ise ishal ve kızamıktır (18).

Enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan iştahsızlık, katı gıdaların yerine enerji ve protein içeriği düşük sıvı gıdaların alınması malnutrisyona yol açabilir. Ayrıca ishal ve barsak parazitleri nedeniyle besin emiliminin azalması; azot, potasyum, magnezyum, çinko, fosfat, sülfür ve A, C, B₂ vitaminlerinin idrarla atılımının artması da malnutrisyon gelişimine katkıda bulunur. İdrarla azot atılımının artışı en hafif enfeksiyonlarda da görülmektedir. Periferik kaslardan glukoneogenez için aminoasit mobilizasyonu enfeksiyon sırasında artar, azot karaciğerde metabolize edilir ve üre şeklinde atılır. Kayıpları karşılayacak şekilde diyet ile artmış alım sağlanamazsa kwashiorkor benzeri sendrom görülür. Ayrıca demir, bakır ve çinkonun sekestrasyonu enfeksiyon ile artar veya normal metabolik yollardan farklı yollarda kullanılırlar. Kandaki aminoasitlerde, enfeksiyöz bir ajanın varlığında, periferik kastan artmış aminoasit mobilizasyonuna rağmen azalma olmaktadır. Visseral protein sentezi azalırken haptoglobin, C-reaktif protein, α_1 -antitripsin ve α_2 - makroglobulin gibi akut faz reaktanlarının sentezinde artış görülmektedir (1).

Marasmik-kwashiorkor veya kwashiorkor ağır gastroenterit veya kızamık gibi enfeksiyon hastalıklarının metabolik sonucu olarak gelişebilir. Gastroenterit, mevsimsel enfeksiyonlar veya hijyenik olmayan kontamine biberon kullanımı ile

oluşabilmektedir. Kwashiorkorda karakteristik olan hipoalbuminemi de enfeksiyonun ortaya çıkışı ile yakından ilgilidir (1).

PEM olan çocuklarda hipokrom-mikrositer veya normokrom-normositer anemi görülebilmektedir. Kronik enfeksiyonlarda anemi, kemik iliğinde yetersiz demir deposu ve azalmış hemoglobin sentezi sonucunda gelişir (1,19).

Azalmış gıda alımı, enfeksiyona sekonder olarak artan doku katabolizmasına bağlı olarak negatif azot dengesi ile sonuçlanır (1).

İshal, dışkı ile belirgin potasyum ve magnezyum kaybına yol açar ve serum elektrolitlerinde azalmaya neden olur (20). Demir emilimi ve metabolizması da enfeksiyondan etkilenmektedir (21).

2.1.5. Beslenme ve immunité

Hücrel immun cevap malnutrisyonlu çocuklarda bozulmuştur. Bu, kızamıktan ölüm oranının malnutrisyonlu çocuklarda iyi beslenmiş çocuklara göre dört kat fazla olması ile gösterilmiştir (22). Ayrıca tüberküloz insidansının, diyeti protein verilerek desteklenen çocuklarda, yetersiz beslenenlere göre anlamlı olarak daha düşük olması da dikkat çekicidir (1).

Yapılan çalışmalarda timusun malnutrisyonlu çocuklarda atrofiye uğradığı ve timusta timulin konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır (1). Timus atrofisi protein, enerji, vitamin ve özellikle çinko olmak üzere mineral eksiklikleri sonucunda gelişir. Bu durum timik hormon yapımında azalma, T-hücre eksikliği ve enfeksiyonlara artmış yatkınlık ile ilişkilidir (23,24).

Benzer şekilde malnutrisyonlu çocuklarda lenf bezleri, tonsiller ve dalağın da daha küçük olduğu gösterilmiştir (25). Bu çocukların deri testlerinde yalancı negatiflik, normal çocuklara göre daha yüksek orandadır (1). İmmun yetmezliğin derecesi ile ağırlık kaybının belirginliği arasında bir ilişki vardır ve beslenme durumu düzeldiğinde hücrel immunité de normale dönmektedir (1). Ayrıca enflamatuvar cevabın PEM'lu çocuklarda baskılandığı gösterilmiştir (26). Malnutrisyonlu çocuklardan izole edilmiş lenfositlerin antijenik ve mitojenik stimülasyona in vitro cevabının baskılanmış olduğu, dolaşımdaki lenfositlerin de sayıca azaldığı saptanmıştır (1). Dolaşan T lenfositlerinde azalma, klinik olarak benzer özellikler taşıyan malnutrisyonlu hastaların tümünde bulunmamıştır. Bu da PEM ile ilişkili spesifik besin eksikliklerinin,

hücrel immun cevabın baskılanmasında önemli bir etiyolojik faktör olduğu şeklinde açıklanmaktadır (27).

PEM'lu çocuklarda azalmış "natural killer cell" aktivitesi beslenme durumunun düzeltilmesi ile normale döner (28).

Ağır malnutrisyonlu çocuklarda interleukin-1 (IL-1) aktivitesinde makrofajların in vitro stimülasyonunu takiben anlamlı azalma izlenmiştir (29). Çinko timositlerin aktivitesini ve IL-1'e cevaplarını arttırmaktadır (30). Hayvanlarda vitamin A veya demir eksikliği gibi tek besin elemanı eksikliklerinin, T-hücre proliferasyonunda ve interleukin-2 yapımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (1).

Ağır PEM ve/veya esansiyel vitamin ve mineral eksiklikleri en çok T-hücre fonksiyon bozukluğuna yol açar ve sonuç olarak enfeksiyonlara ve aşılarla hücrel immun yanıtta zayıflık görülür. Tüm bunlar hücrel immunitenin baskılanmasında değişik oranda önem taşır; genellikle tedavi sırasında malnutrisyon tam iyileşmeden de immun yanıt düzelir (1).

Malnutrisyonda B hücrelerinin sayısı ve dolaşımdaki immunglobulin düzeyleri normal veya artmıştır. Bu baskılanmış supresör T-hücre popülasyonuna veya çeşitli antijenlere artmış temas ile açıklanabilir (1). Antijenlere antikor yanıtı malnutrisyonlu çocuklarda spesifik antijenlere göre farklılık gösterir. Antikor yanıtı sarı humma ve tifo aşısı gibi antijenlere karşı belirgin bozulmuşken, kızamık, polio, tetanoz ve difteri toksoidi antijenlerine yanıt yeterli bulunmuştur. Bir antijenik uyarıya humoral immun sistemin yanıtının değerlendirilmesi için dolaşımdaki immunglobulin düzeylerinin ölçümünden daha duyarlı ve güvenilir yöntemlerin kullanılması gerekmektedir (1).

Malnutrisyonlu çocuklarda solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının artmış insidansının, yetersiz sekretuar immunglobulin A (slgA)'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Malnutrisyonda slgA düzeyinde anlamlı azalma bildirilmiştir (31). Sekretuar IgA beslenmenin uygun bir şekilde düzeltilmesi ile normal düzeye gelmekte, nutrisyonel durum iyileştikçe bazı antijenlere karşı antikor yanıtı da düzeltilmektedir (1).

Total beyaz küre sayıları ve polimorfonükleer (PMN) hücre oranı malnutrisyonlu çocuklar ve beslenmesi normal olan çocuklarda aynı bulunmuştur. Ancak malnutrisyonlu çocuklarda lökosit metabolizmasındaki bozukluk, lökositin bakterisidal etkisi için gerekli olan anahtar enzimlerin aktivitesini etkilemektedir (32,33). Bununla birlikte malnutrisyonlu çocukların çoğunda PMN hücreler deri yaralanmasına uygun cevap vermekte ve bakterileri yeterli şekilde fagosite edip

öldürebilmektedir. Polimorfonükleer hücre yanıtı PEM’nda immun sistemin en az etkilenen bölümü olarak görünmektedir (14).

Malnutrisyonlu çocuklarda kompleman değerlerinde, iyi beslenmiş kontrollere göre azalma saptanmıştır (34,35).

Hem antibiyotik, hem de diyet tedavisi yetersiz beslenmiş çocuklarda potansiyel olarak öldürücü olabilecek enfeksiyonlara karşı temel tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir (1).

2.1.6. “Catch-up growth”

“Catch-up growth” malnutrisyonlu bir çocuğun sağlıklı yaşitlarının büyüme ve gelişim ivmesini yakalamasıdır (1).

İdeal ağırlığa ulaşmayı sağlayan kilo alımı tüm PEM formlarında başarılı tedavinin en önemli klinik kriterlerindedir. Malnutrisyonun etkilerinin ağırlığı başladığı yaş ve süre ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde iki yaşından önce evlat edinilen Koreli çocukların daha sonra evlat edinilenlere göre daha iyi “catch-up growth” yaptıkları görülmüştür (36).

Malnutrisyonlu çocuğun diyet tedavisinde sadece yaşına uygun kalori ve protein verilmesi büyümenin ancak bulunduğu persentilde devam etmesini sağlar. “Catch-up growth”’un gerçekleşmesi ise fazladan kalori ve protein alımının sağlanmasına bağlıdır. Bunun için gereken kalori alım miktarı aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

“Catch-up growth” için kalori gereksinimi (kcal/ kg/ gün)=

Yaşa göre ağırlık için gereken kalori (kcal/ kg/ gün) x Yaşa göre ideal ağırlık (kg)

Şu andaki ağırlık (kg)

“Catch-up growth” için gerekli protein alım miktarı aynı formülde kalori yerine protein (g/kg/gün) konarak hesaplanabilir. Boydaki “catch-up growth” vücut ağırlığındakine göre daha geç gerçekleşir. Nutrisyonel desteğe, çocuk yaşına göre uygun boya erişene kadar devam edilmelidir (37).

2.1.7. PEM'nun tedavisi

2.1.7.1. Hafif PEM tedavisi

Hafif PEM'lu çocuklar genel olarak hekimlerin çok dikkatini çekmemekle birlikte malnutrisyonlu çocukların en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Hafif PEM olan çocuklar uygun diyet tedavisine hızlı yanıt verirlerse de gastroenterit ve kızamık gibi enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar (14).

Hafif PEM'nda tedavinin temeli çocuğun uygun miktarda protein ve enerji alımının sağlanmasıdır. Protein ihtiyacı çocuğun yaşı ve proteinin biyolojik değeri ile değişkenlik gösterir. Diyet 2-3 g/kg/gün protein ve 100-150 kcal/kg/gün kalori içermelidir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda uygun protein ve enerjinin sağlanmasında önemli noktalar şunlardır:

1. Mümkün olduğunca elde edilmesi kolay yerel besinlerin seçilmesi
2. Diyet desteğinin maliyetinin düşük tutulması
3. Diyette yapılacak değişikliklerin anne tarafından kabul edilebilir ve toplum geleneklerine uygun olması.

Ek öğünler verilerek öğün sayısının artırılması, enerji ve protein alımını artırarak açığın kapatılmasına yardımcı olmaktadır. Çalışan annelerin çocukları gün içinde öğün atlamaya meyilli olduklarından bu gruba dikkat edilmelidir (14).

Çocukların tahıldan oluşan diyetlerinin hayvansal veya bitkisel proteinlerle zenginleştirilmesi, diyet tedavisinde temel prensiptir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde, yörede yetişen gıdalar ile çok sayıda farklı diyet tedavileri uygulanmaktadır. Proteinin biyolojik değerini yükseltmek, gıdaların protein ve enerji içeriğini arttırmak diyet tedavisinin başlıca amacıdır (14).

Süt uygun proteini vermenin iyi bir yoludur. Kaymağı alınmış veya tam yağlı 500 mL süt, 17.5 g yüksek kalitede protein alımı sağlar, bu da 12 kg ağırlığı olan bir çocuk için önerilen günlük protein alımının biraz üzerindedir (14). Ancak, özellikle erken süt çocukluğu döneminde inek sütü ile beslenmenin, inek sütü allerjisi ve demir eksikliği anemisine yol açabileceğinin gösterilmesi bu konuda tartışmaya neden olmaktadır (38,39,40).

Annenin veya ailenin durumu algılaması ve tedaviye uyumunun sağlanması, protein ve enerji desteğinin temel prensipleri iyi bilindiği halde hekimlerin oldukça

fazla zamanını alır ve sabır gerektirir. Kilo alımı hafif PEM tedavisinin etkinliğinin en iyi ölçüsüdür (14).

2.1.7.2. Ağır PEM'nun tedavisi

Ağır PEM'lu çocukların en başlıca ölüm nedenleri dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, hipoglisemi ve enfeksiyondur (1).

Sıvı replasmanı dehidratasyonun derecesine göre yapılmalıdır. Sıvı açığı hafif dehidratasyonda 50 mL/kg, ağır dehidratasyonda 100 mL/kg sıvının 6 saat içinde verilmesiyle kapatılmalıdır. Ancak çocuk oral alamıyor veya enteral beslenemiyorsa, idame sıvı tedavisine intravenöz olarak 100-150 mL/kg/gün sıvı alacak şekilde devam edilebilir. Çocukta hipovolemi mevcutsa başlangıç sıvısı olarak plazma seçilerek 20 mL/kg olarak verilmelidir. Sıvı kayıpları düzeltildiğinde potasyum ve magnezyum tedavisine başlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olanlar hariç tüm çocuklara, oral veya intravenöz potasyum 6 mmol/kg/gün eklenmelidir. Magnezyum hidroksit ise 2-3 mmol/kg/gün dozunda oral yoldan verilmelidir (14).

Sodyum ve potasyumun aktif ve pasif transportu, malnutrisyonlu çocuklarda belirgin olarak bozulmuştur (41). Hastalarda serum sodyumu normal veya düşük olabilir. Potasyum, magnezyum ve eser element düzeyleri ise düşüktür (1).

Asidoz, PEM'nda genel olarak sadece ağır dehidratasyonla birlikte görülmektedir. Klinik olarak asidoz bulguları varsa ve kan gazı analizi yapılamıyor ise sodyum bikarbonat 2 mmol/kg intravenöz yoldan verilebilir, ancak genel olarak asidoz rehidratasyondan sonra kendiliğinden düzelmektedir (14).

Asidozun düzeltilmesinden sonra hipokalsemi görülebilmektedir. Kwashiorkorda hipoalbuminemi kalsiyumun proteine bağlanmasını azaltır ve serum kalsiyum düzeyi genellikle düşük bulunur. Klinik olarak kalsiyum eksikliği bulguları mevcutsa, kalsiyum intravenöz sıvılara %10'luk kalsiyum glukonat şeklinde 1-2 mL/kg 'dan eklenmelidir; aynı dozda oral de verilebilir (14).

Çocuk septik görünümde ise kan kültürü ve diğer bakteriyolojik örnekler alındıktan sonra antibiyotik başlanmalıdır. Dehidrate veya ağır ödemli olan çocukta intramüsküler verilen ilacın emilimi değişken olabileceğinden antibiyotiğin verilmiş yolu başlangıçta intravenöz olmalıdır (14).

Oral alım, hastada ağır ishal mevcutsa 24 saat süreyle kesilebilir. Hipoglisemi riski, verilen intravenöz infüzyon sıvısının dekstrozun %10'luk çözeltisi şeklinde

olması ile azalır. Hastaya protein ve enerji ilk 24-48 saatten sonra kademeli olarak arttırılarak verilmelidir. Protein-enerji malnutrisyonunun tam olarak düzelmesi için diyetle alınması gereken kaloringin 175 kcal/kg/gün ve proteinin 3-4 g/kg/gün olduğu gösterilmiştir. Hastanın diyet tedavisi 50 kcal/kg/gün kalori ve 1g/kg/gün protein içerecek şekilde başlatılmalı ve kademeli olarak arttırılmalıdır (1).

“Ad libitum” (yiyebildiği kadar) olarak katı gıda ve formula verilen çocuklar hastanedeki tedavilerinin ikinci haftasında 160-180 kcal/kg/gün kalori ve 4 g/kg/gün protein alımına erişebilmektedirler (1). Bu alım çocuk ideal ağırlığına erişene dek sürdürülmelidir. Boya göre ağırlığın en az standardın %90'ına ulaşılan dek yakın izlem gereklidir. PEM'nun erken evrelerinde enteral yolla süt bazlı formülalar verilerek beslenmenin sağlanması daha etkili olabilmektedir. Formülaların gerekli vitamin ve mineraller ile uygun şekilde zenginleştirilmiş olması gereklidir (Tablo V) (1).

Tablo V: Ağır PEM'nda önerilen diyet kompozisyonu

Formulanın makronutrient kompozisyonu (kg vücut ağırlığı başına)			
Enerji (kcal)	Protein (g)	Yağ (g)	Karbonhidrat (g)
175	4	9.5	18.3
Vitamin eklenmesi			
Vitamin	Birimi	Başlangıçta 2.günde başlanan 3 günlük i.m. veya i.v. tedavi	5. günden 10. haftanın sonuna kadar günlük idame tedavisi
Tiamin	mg	5	0.7
Riboflavin	mg	5	1
Piridoksin	mg	2.5	1
Nikotinamid	mg	37.5	11
Pantotenat	mg	5	5
Askorbik asit	mg	200	45
Folik asit	mg	1.5	0.1
Vitamin B ₁₂	µg	7.5	5
Vitamin A	IU	5000	2500
Vitamin D	IU	400	400
Vitamin E	IU	50	10
Vitamin K	µg	300	100

Tablo V: Ağır PEM'nda önerilen diyet kompozisyonu (devamı)

Günlük mineral gereksinimi (formula ve eklemeler ile birlikte)		
Mineral	Birimi	Doz
Sodyum (Na)	mEq/kg	2-3
Potasyum (K)	mEq/kg	5
Magnezyum (Mg)	mEq/kg	1.4
Çinko (Zn)	mg/kg	1-2
Demir (Fe)	mg/kg	6
Kalsiyum (Ca)	mg	800
Fosfor (P)	mg	800
Flor (F)	mg	0.5-1.5
Manganez (Mn)	mg	1-1.5
Bakır (Cu)	mg	1-1.5
Molibden (Mo)	mg	0.05-0.1
Krom (Cr)	mg	0.02-0.08
Selenyum (Se)	mg	0.02-0.08
İyot (I)	mg	0.07

Protein-enerji malnutrisyonunda barsaktan demir emiliminin azaldığı gösterilmiştir (42). Bu çocuklarda kemik iliğinde demir depolarında azalma, diyet tedavisi ile dört-altı haftada dışarıdan demir desteği verilmeksizin düzelmektedir. Ancak intramüsküler demir tedavisi verilmesi kemik iliği depolarında hızlı düzelmeye sağlar. Protein-enerji malnutrisyonunda oral yolla alınan demir az emildiğinden parenteral veya yüksek dozda oral demir (6 mg/kg/gün elemental demir) tedavisi önerilmektedir. Demir tedavisine ancak hastanın enfeksiyon tablosu geriledikten sonra başlanmalıdır (1).

Çinko eklenmesi de gözden geçirilmelidir. Elemental çinkonun 2 mg/kg dozunda çinko asetat olarak verilmesinin marasmuslu süt çocuklarında kilo alımına ve vücut savunma mekanizmalarında belirgin pozitif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (43).

Nutrisyonel desteğe ek olarak şefkat ve sevgi göstererek ruhsal bakımdan uyarmanın malnutrisyonlu çocuklarda iyileşmeye yardımcı olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (44).

2.2. LEPTİN

Yağ dokusunun basit bir depo olmayıp önemli bir endokrin bez olduğunun ortaya çıkması, obezite ve yeme bozuklukları gibi hastalıkların anlaşılmasında yeni ufuklar açmıştır. Leptin latince de ince anlamına gelen "leptos" kelimesinden türetilmiştir. Yağ hücrelerinde üretilen leptin, ob geninin ürünüdür ve "ob protein" olarak da isimlendirilmektedir (45). Leptin beyinde enerji alımını ve tüketimini düzenleyen hipotalamik merkezleri aktive eden, çeşitli nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamo-hipofizer aksı düzenleyen protein yapısında 16 kD'luk bir hormondur (46).

2.2.1. Leptinin tarihçesi

İlk kez 1953 yılında Kennedy (47), vücut ağırlığının yağ dokusundan salınan bir hormon tarafından düzenlendiğini öne süren "lipostatik teori"yi ortaya atmıştır. Daha sonra 1958'de Hervey (48), 1959'da Hausberger (49) ve 1969'da Coleman ve Hummel (50) bu teoriyi desteklemişlerdir. Bu araştırmacılar dolaşımda vücut ağırlığını kontrol eden bir faktörün varlığını, ob/ob farelerde bu faktörün eksik olduğunu, db/db farelerde ise etkisine yanıtızlık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Bu iddialar pozisyonel klonlama ile leptin geninin tanımlanması ile kanıtlanmıştır (45). Ob/ob fareler leptin üretmedikleri için obesken, db/db fareler leptin reseptörlerinden birindeki mutasyon nedeniyle leptine yanıtızlık göstermektedirler (45,51).

2.2.2. Leptin genetiği

Faredeki leptin geni 3 ekson ve 2 introndan oluşmakta ve 4.5 kilobazlık mRNA'yı kodlamaktadır. Leptin için kodlayıcı sekans ekson 2 ve 3'te bulunmaktadır. İnsan leptini 167 aminoasit içermektedir. İnsan leptini, fare leptini ile %84 oranında homolog bulunmuştur (45). İnsanda leptin mRNA'sı başlıca beyaz yağ dokusunda bulunmakla birlikte plasentada da gösterilmiştir (52,53). Leptin mRNA'sının varlığı beyaz yağ dokusunun bulunduğu bölge ile ilişkili değildir. Ancak her bölgenin dolaşımdaki leptin miktarına katkısı, o bölgedeki yağ deposunun büyüklüğü ve bu bölgenin metabolik özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir (54,55). Kahverengi yağ dokusunda leptin mRNA'sının olmadığı düşünülmektedir (52).

Fare leptin geninde iki farklı mutasyon bildirilmiştir; birincisi leptin gen transkripsiyonunu bozarak leptin sentezini engellemekte, diğeri ise inaktif bir proteinin üretimine neden olmaktadır (45). Bu mutasyonlar homozigot şekilde olduğunda ob/ob fenotipine yol açmaktadır. Bu gözlem insanlardaki obesitenin de leptin eksikliğine bağlı olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. İlk kez Montague ve ark. (56) tarafından 1997'de belirgin obes olan iki kişide, leptin geninde inaktive edici bir mutasyon tanımlanmıştır. Buna rağmen obeslerde yapılmış birkaç DNA tarama çalışmasında, leptin geninde herhangi bir mutasyon gösterilememiş ve bu nedenle insanlarda görülen obesitede leptin yokluğuna sebep olan mutasyonun nadir bir neden olduğu sonucuna varılmıştır (57,58). İnsanlardaki obesitede leptin eksikliğinin değil, leptine yanıtızılığın ön planda olabileceği düşünülmüştür (59). Clement ve ark. (60) 1998'de üç kız kardeşte insan leptini reseptör geninde hem transmembran düzeyinde hem de intrasellüler alanda leptin reseptör eksikliğine yol açan bir mutasyon tanımlamışlardır. Bu mutasyon için homozigot olanlarda erken gelişen morbid obesite, puberte yokluğu ve büyüme hormonu ile tiroid aksının fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir.

2.2.3. Leptin fizyolojisi

Tokluk halinde leptin ekspresyonu ve dolaşımdaki leptin düzeyi yağ dokusu deposunun büyüklüğüne paralel olarak artmaktadır. Leptin düzeyi ile yağ kitlesi arasındaki ilişkinin lineerden çok eğrisel bir ilişki olduğu, leptin üretiminin tüm depo edilmiş yağ miktarı yerine, daha çok yağ hücrelerinde yağ birikim sürecine paralel olarak arttığı öne sürülmektedir (54,59,61,62). Yağ hücresi büyüklüğünün de leptin mRNA ekspresyonu için önemli olduğu gösterilmiştir (63). Total yağ kitlesi ve yağ hücresi büyüklüğüne ek olarak yağ dokusunun dağılımı da leptin düzeyleri ile ilişkilidir (54). Deri altı yağ dokusunda, visseral yağ depolarına göre leptin mRNA ekspresyonu daha fazladır (64). Omentumdaki yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre daha fazla beta-1, 2 ve 3 adrenerjik reseptör vardır. Reseptörlerdeki bu farklılık nedeniyle visseral yağ hücreleri üzerine katekolaminlerin lipolitik etkisi daha fazla, insülinin antilipolitik etkisi daha az görülür; bu da daha az leptin üretimi ile sonuçlanmaktadır (55,64,65).

Cinsiyet de leptin düzeyi üzerine etkilidir. Her iki cins arasında vücut kitle indeksi (body mass index, BMI), vücut yağ yüzdesi, total yağ kitlesi, deri kıvrım kalınlığı ve

yaşa göre benzer gruplar oluşturulduğunda, kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (66-69). Ancak bazı araştırmacılar bu farklılığı saptayamamışlardır (70). İnsanlarda vücut yağ kitlesini ölçmeye yarayan metodların çok hassas olmaması nedeniyle vücut yağ miktarının hatalı değerlendirilmesinin, bu uyumsuz sonuçlara neden olduğu düşünülmüştür (71). Yine de bazı bilgiler dolaylı olarak kadınlarda erkeklere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir; obes kişilerde yağ kitlesi başına leptin üretimi, kadınlarda erkeklere göre % 75 daha fazladır (72); vücut yağ kitleleri eşit olan premenapozal kadınlarda, postmenapozal kadınlara göre daha yüksek leptin düzeyi ve her iki grupta da erkeklere göre daha yüksek düzey saptanmıştır, leptin düzeylerinde cinsiyetler arasındaki bu farklılığın, östrojen veya progesteronun leptin üretimini artırıcı etkilerine ve/veya androjenlerin baskılayıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (73); kadınlardaki yağ dokusu insülin, glukokortikoidler veya leptin üretimini uyaran diğer maddelere karşı daha duyarlı olabilir (54); her iki cins arasında yağ dağılımındaki farklılığın, bir başka neden olabileceği düşünülmüştür. Deri altı yağ dokusu karın içi yağ dokusundan daha çok leptin mRNA üretmektedir. Bu nedenle erkek tipi yağ dağılımı, periferik kadın tipi yağ dağılımından daha az leptin üretir (68); sıçanlarda ve insanlarda östrojenlerin leptin üretimini arttırdığı, kısa ve uzun leptin reseptör izoformları arasındaki dengeyi değiştirerek, leptine doku duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (74,75). Leptin bağlayan proteinlerin, seks hormonları tarafından düzenlenmesinin de erkek ve kadın arasında dolaşımdaki total leptin düzeylerinin farklılığına neden olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda bulunan daha yüksek leptin düzeyi ve leptine göreceli yanıtızlığın, azalmış kalori alımının olduğu dönemlerde vücut yağ kitlesinin erkeklerden daha iyi korunmasını sağladığı, bunun da gebelik ve laktasyonda gereken enerjinin temin edilmesine yardımcı olduğu öne sürülmektedir (76).

Serum leptin düzeyini ayarlayan faktörlerden biri de diyet, özellikle gıdanın alım zamanı ve alınan gıdanın içeriğidir. Leptin düzeylerinin, glukoz yüklemesiyle ve karışık öğünlerle hem zayıf hem de obes kişilerde değişmediği, ancak on iki saatten fazla süren açlıkta leptin düzeylerinin azaldığı veya aşırı beslenmede arttığı görülmüştür (77,78). Serum leptin düzeyi, beş haftadan daha uzun süreli kronik aşırı beslenmede BMI ve vücut yağ yüzdesindeki artışa bağlı olarak beklenilenden belirgin olarak daha fazla yükselmektedir (77). Hayvan çalışmalarında yüksek yağ içeren beslenmeyle kemiricilerde leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (79). İnsanlarda ise

vücut ağırlığı ve enerji dengesi sabit tutulduğu sürece diyet bileşimindeki kısa süreli değişikliklerin leptin üretimini etkilemediği belirlenmiştir (66). Serum leptininin daha çok diyetle karbonhidrat alımındaki uzun süreli değişimler ve total enerji alımı eşitlendikten sonra yağ alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Çinko gibi eser elementlerin de insanlarda dolaşan leptinin düzeyini etkilediği düşünülmüştür (76).

Enerji alımındaki azalma nedeniyle leptin düzeyinde meydana gelen baskılanma, yağ kitlesindeki değişime göre beklenenden daha fazla olmaktadır (80). Kalori kısıtlamasına veya açlığa yanıt olarak leptin düzeyindeki hızlı düşüş, var olan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında göreceli bir leptin eksikliğini yansıtmaktadır (81, 82). Bunun sonucunda iştah artışı ve enerji tüketiminde tasarruf sağlanır. Bu bilgi kilo vermeyi hedefleyen düşük enerjili diyet uygulamaları sırasında görülen sorunlara açıklık getirmektedir (83). Enerji alımındaki azalmaya yanıt olarak leptin düzeyindeki düşme, kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Bu da kilo verilmesinden sonra obesitenin tekrarlama oranının kadınlarda daha yüksek olmasının sebebi olabilir (81). Leptin, santral sinir sistemi için uzun süreli ve/veya kısa süreli enerji dengesini düzenleyen bir hormondur (77,84). Açlığın leptin düzeyini düşürme mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Açlık ile insülin düzeyleri azalmaktadır, ancak intravenöz glukoz infüzyonu ile insülin düzeylerinin düşmesi önlendiğinde, leptin düzeylerinin değişmediği görülmüştür. Bu bilgi insülinin veya karbonhidratların, açlığa karşı leptin yanıtında rol oynadığını düşündürmektedir (85). Ayrıca katabolik lipit otokoidlerin, dolaşımdaki ketonların veya otonom sinir sistemi aktivitesi değişikliklerinin, açlığın leptin üzerindeki etkilerinde aracı olduğu öne sürülmüştür (77,85).

Egzersiz vücut kompozisyonunu ve insülin sensitivitesini değiştirdiği bilinmektedir. Maraton koşusu gibi uzun ve ağır egzersiz leptin düzeyini azaltabilmektedir (86). Orta yoğunlukta yapılan aerobik egzersizi, kadınlarda leptin düzeyini etkilemekte, ancak bu etkiyi erkeklerde göstermemektedir (67). Leptinin sadece kadınlarda ve çocuklarda istirahat ve total enerji tüketimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (87,88). Sonuçta egzersiz ve enerji tüketimi ile leptin arasındaki ilişki, cinsiyet ve egzersizin ağırlığı ile değişmektedir (76).

Leptin üretimi ile ilişkili olarak hormonal faktörler de incelenmiştir. En çok çalışılan hormon insülinidir. İnsülinin sıçan ve insan yağ hücrelerinde in vitro leptin üretimini arttırdığı görülmüştür (89,90). Çalışmalarda ne postprandiyal fizyolojik hiperinsülineminin, ne de beş saatten kısa süreli hiperinsülineminin serum leptin sekresyonunu uyarmadığı saptanmıştır (91). Ancak uzamış insülin infüzyonlarının ve

yüksek insülin düzeylerinin, gecikerek de olsa leptin düzeyinde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (84,92). İnsülin leptin düzeylerini uzun sürede leptin mRNA'sını ve protein salınımını uyararak veya yağ hücresi üzerine trofik etki göstererek, yağ veya glukoz toleransı durumundan bağımsız olarak etkilemektedir (90,93,94). Leptin geninin 5' bölgesinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve glukokortikoid yanıt elemanlarının varlığı, cAMP ve glukokortikoidlerin insanda leptin miktarını düzenlemede rolü olup olmadığını düşündürmüştü ve in vitro olarak hem cAMP'nin, hem de glukokortikoidlerin leptin mRNA 'sını ve protein üretimini düzenledikleri gösterilmiştir (95,96). Hiperadrenerjik durum yaratan sigara içimi, serum leptin düzeylerinde azalma ile ilişkilidir (97). Bununla birlikte bir başka hiperadrenerjik durum olan hipertiroidinin, leptin düzeyleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (76). Glukokortikoidlerin in vitro leptin üretimini arttırdığı ve dışarıdan glukokortikoid uygulanmasının insanda leptin düzeylerinde kalıcı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (96,98,99). Cushing sendromlu olgularda da artmış leptin düzeyi saptanmıştır (100). Glukokortikoidlerin leptin üzerine sadece uyarıcı etkisinin olmadığı, ayrıca leptinin hipofaji ve vücut ağırlığında azalma gibi santral etkilerinin glukokortikoid yokluğunda arttığı, glukokortikoid verildiğinde ise belirgin baskılandığı saptanmıştır (101). Glukokortikoidlerin göreceli bir leptin yanıtı oluşturmaması, bunun da hiperkortizolemide görülen yağ dokusu artışından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (76).

Bir sitokin olan tümör nekrozis faktör α (TNF α) sisteminin aktivasyonu ve leptin düzeyleri arasında ilişki bulunmuş olup, TNF α 'nın insanlarda leptin gen ekspresyonunu doğrudan arttırabildiği düşünülmüştür (102,103). İnterleukin-1 de leptin düzeylerini doğrudan veya dolaylı olarak, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktivitesini arttırarak yükseltmektedir (104). "Kazanılmış immün yetmezlik sendromu" (AIDS) ve kanser gibi hastalıkların ileri evrelerinde artmış sitokin düzeylerinin saptandığı, kaşeksinin patogeneğinde leptinin rol oynayabileceği düşünülmüştür (76).

2.2.3.1. Leptinin pulsatil salınımı

Leptin pulsatil salınmakta ve diurnal değişim göstermektedir (105). Serum leptin piki sabah erken saatlerde, en düşük düzeyi ise öğleden sonra gözlenmektedir (106). Diurnal ve sirkadyen salınım doğrudan veya dolaylı yoldan nöroendokrin sistemle düzenlenen birçok hormonun fizyolojik özelliğidir. Leptinin sirkadyen salınımı

prolaktin, tirotropin, serbest yağ asitleri ve melatonin salınımına benzerdir. Ancak adrenokortikotropik hormon ve kortizolün salınımı ile ters ilişkilidir (107). Normal kadınlarda leptinin pulsatil salınımı, dolaşımdaki lüteinizan hormon ve östradiolün pulsatil salınımı ile eş zamanlıdır (105). Bu salınım paterni zayıf ve obes kişilerde, sağlıklı ve insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda, erişkinlerde ve adolesanlarda benzer bulunmuştur (108). Obesite leptin salınım miktarını etkileyebilmekte, ancak diurnal salınım, frekans, süre ve piklerin aralığı gibi pulsatilite parametrelerini etkilememektedir (107). Leptin salınım paterninin, santral sinir sistemini uygun nöroendokrin fonksiyon ve davranışı sağlayacak şekilde etkileyen bir uyarı oluşturduğu düşünülmektedir (107). Bunun yanısıra nöroendokrin sistemin de leptinin sekresyon paternini ve dolayısıyla dolaşımdaki leptinin düzeyini etkileyebildiği öne sürülmektedir (76).

2.2.4. Leptinin etkisi

2.2.4.1. Leptin reseptörlerinin rolü

Leptinin birden fazla reseptör izoformu bulunmaktadır. Tek uzun form ve birden çok sayıda kısa formdan oluşan bu izoformların farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları vardır (51,108). Leptin reseptörleri sadece beyinde değil, başka dokularda da bulunmuştur. Beyinde leptin reseptörleri hipotalamustan başka serebellumda, kortekste, hipokampusta, talamusta, koroid pleksusta ve beyin kapiller endotelinde bulunmuştur (76). Leptin reseptörleri ayrıca akciğerler, böbrek, karaciğer, pankreas, adrenal bezler, overler, hematopoetik kök hücreleri ve iskelet kasında da gösterilmiştir. Bu reseptörlerin beyin dışında başka dokularda da bulunması, leptinin dolaşımda bir doygunluk faktörü olmaktan daha fazla rolü olduğunu düşündürmüştür (109,110).

2.2.4.2. Uzun leptin reseptör izoformu ve leptinin santral etkisi

Uzun leptin reseptör izoformu, leptinin etkisini en hızlı ve güçlü olarak gösterdiği düşünülen iki hipotalamik çekirdekte (arkuat ve paraventriküler) bulunmaktadır (111). Arkuat çekirdekteki nöropeptid Y (NPY) ve paraventriküler çekirdekteki tirotropin (TRH) ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) leptinin hedeflerindedir

(89,112,113). Leptin NPY'yi azaltarak iştahta azalmaya, sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve enerji tüketiminde artmaya, periferik metabolizmada değişikliğe neden olmaktadır (89). Beyindeki leptin, kortikosteroidler gibi periferik uyarılar ile etkileşime girerek CRH ve NPY gibi hipotalamik nöropeptidleri düzenlemektedir (89,114).

2.2.4.3. Kısa reseptör izoformları ve leptinin periferdeki etkisi

Leptin reseptörünün dört kısa formunun uyarı iletiminde rol aldığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (115). Bu dört reseptör izoformu, koroid pleksusta ve beyin kapiller endotelinde görülmektedir (116,117). Koroid pleksus epitelindeki leptin reseptörlerinin dolaşımdaki leptinin beyin omurilik sıvısına (BOS) taşınmasını sağladığı, benzer olarak beyin kapiller endotelindeki leptin reseptörlerinin de leptinin kandan beyne taşınmasına aracı olduğu düşünülmektedir. Bu taşıma sistemi doyurulabilir bir sistemdir. Serum leptininin 25-30 ng/mL gibi belirli bir eşik düzeyin üzerinde olması durumunda, bu artış artık BOS veya beyindeki leptin düzeyine yansımamaktadır. Bu da leptin direnci ile sonuçlanmaktadır (118,119). Leptin reseptörünün kısa izoformlarının akciğer ve böbrekte de saptanması bu reseptörlerin leptin atılımında rol oynadıklarını düşündürmektedir (120).

2.2.5. Fizyolojik ve patolojik durumlarda leptinin rolü

2.2.5.1. Obesitede leptin ve leptin direnci

Leptin eksikliği olan ob/ob farelere leptin verilmesinin doğurduğu dramatik sonuçlar, başlangıçta insan obesitesinin de bir leptin eksikliği durumu olduğunu düşündürmüştür. İnsanda ilk kez 1997 yılında Montague ve ark.'nın (56) konjenital leptin eksikliği olan iki çocuğu tanımlamasıyla bu görüş desteklenmiştir. Ancak obes insanların büyük çoğunluğunda yağ kitlesinin fazlalığı ile artmış leptin düzeyleri arasında ilişkinin saptanması, insanda obesitenin "leptin direnci" ile birlikte olduğunu göstermiştir (59).

Leptin düzeyinin yağ kitlesi fazlalığı ile ilişkili olarak artışı hem erişkinde, hem de çocukluk çağında gösterilmiştir (59,121). Glukokortikoidler gibi periferik sinyallerin de reseptör aracılığıyla santral leptin direnci oluşturduğu saptanmıştır (89). Bu

durumun hiperkortizoleminin eşlik ettiği obesite olgularında, leptine duyarsızlık gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (101). Ayrıca insanda obesite gelişiminde serumda leptinin bağlanması veya katabolizmasındaki bozukluğun rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ancak dolaşımdaki leptinin hem yarı ömrü hem de biyolojik aktivitesi, zayıf ve obes insanlarda benzer bulunmuştur (122,123). Leptinin kan beyin bariyerinden beyne taşınma kapasitesinin dolaşımdaki leptinin belli bir eşik düzeyden sonra aşılması nedeniyle, dışarıdan leptin verilmesinin yararlı olması bu sorunun çözülmesine bağlıdır (118).

Ayrıca obeslerde başlangıçta düşük olan leptin düzeyinin ileride gözlenecek kilo alımının göstergesi olabileceği bildirilmiştir (124).

2.2.5.2. Açlığa nöroendokrin yanıt ve leptin ilişkisi

Leptin enerji dengesinin düzenlenmesi yanında birçok nöroendokrin mekanizmayı da etkilemektedir. Gıdadan yoksun bırakılan farelerde, düşen leptin düzeyleri ile gonad-tiroid aksı aktivitesinin baskılanması ve adrenal aks aktivitesinin uyarılması şeklinde ortaya çıkan nöroendokrin yanıtlar, dışarıdan leptin uygulanması ile ortadan kalkmaktadır (125). Leptin verilmesinin açlıkta ortaya çıkan TRH baskılanmasını önlediği, lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) ve gonadotropin salgılanmasını arttırdığı ve büyüme hormonu salgılanmasının düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (113,126,127). Bu etkilerin bir kısmında NPY'nin aracılığı söz konusudur (125). Leptin sisteminin esas olarak gıda temininin sınırlı olduğu ortamlarda bir uyum mekanizması olarak geliştiği kabul edilmektedir. Leptinin temel rollerinden biri de tiroid hormonu ile artan termogenezi azaltarak enerjiyi korumak ve stres glukokortikoidlerinin salgılanmasının artırılması ile enerji depolarını mobilize etmektir. Aynı zamanda gonadal fonksiyonlar baskılanarak, oluşabilecek gebelik ve emzirmenin neden olacağı ek enerji gereksinimi önlenmektedir (89).

2.2.5.3. Leptin ve diyabetes mellitus

Obesite ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) arasında eskiden beri bilinen bir ilişki söz konusudur (128). Her ikisinde de kuvvetli kalıtsal özellikler ve insüline direnç mevcuttur (129).

Ob/ob farelerde insülin direnci ile birlikte diyabet vardır ve her iki durum da leptin verilmesi ile düzeltilmektedir (130). Ayrıca leptin normal farelerde de insüline yanıtı arttırmaktadır (131). Bu bulgular insanlarda insülin direnci ve NIDDM patogeneğinde leptinin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Deneysel olarak leptinin insülin üretimini ve insülinin karaciğer, kas ve yağ hücresi üzerindeki etkisini azalttığı gösterilmiştir (132-134). Segal ve ark. (135) ağır insülin direnci olan olgularda yüksek insülin düzeylerinin artmış leptin düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalar bu fikri desteklememiştir (123,136,137). İnsüline bağımlı diyabetes mellitus olgularında açlık leptin düzeyinin kontrol olgularına göre daha yüksek bulunması, insülinle tedavi edilenlerde daha yüksek olan insülin konsantrasyonları ile açıklanmıştır (137). İnsülin direnci ile ilişkili bir başka durum olan polikistik over sendromunda çoğu olguda serum leptin düzeyinin normal kadınlarla aynı düzeyde bulunmasına rağmen, yapılan bir çalışmada düzenli menstrüel siklusu olan kadınlara göre daha yüksek leptin düzeyi bulunmuştur (139).

2.2.5.4. Fetüste ve yenidoğanda leptin düzeyleri

Leptin 29.gebelik haftasından sonra amnion sıvısında ve kordon kanında saptanabilmektedir (140,141). Amnion sıvısındaki leptinin anneden kaynaklandığı, kordon kanındaki leptinin ise hem plasentadan, hem de fetal dokulardan kaynaklandığı düşünülmektedir (53,140). Kordon kanındaki leptin düzeyleri vücut ağırlığı ve yağ kitlesi artışına paralel olarak artmakta, annenin sigara içimi ile azalmaktadır. Leptin düzeyi normal yenidoğanlara göre prematürelde ve vücut ağırlığı gebelik haftasına göre az olan bebeklerde düşük, gebelik haftasına göre iri olan bebeklerde ise daha yüksektir (97). Leptinin vücut yağ depolarının miktarı hakkında beyni bilgilendirme ve böylece enerji dengesini düzenleme dışında, büyümede ve hemato-lenfopoezde rol oynadığı düşünülmektedir (127,142). Leptinin yapısı hematopoetik sitokinlere benzerlik göstermektedir. Ayrıca leptin reseptörünün de hematopoetik hücrelere biyolojik uyarılar ileten sitokin reseptörlerine benzerliği saptanmıştır. Yolk kesesi ve fetal karaciğerde leptin reseptörlerinin bulunması, leptinin hematopoeze çok erken evrelerde doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir (142). Leptinin anne sütünde de bulunması ve bebeğin barsaklarından kana geçişinin saptanması, bebeğin kendi leptini dışında maternal

leptinin de yenidoğanın gıda alımında ve/veya büyümesinde rol oynadığını düşündürmektedir (143).

2.2.5.5. Çocukluk çağıında ve pubertede leptin

Serum leptin konsantrasyonları çocuklarda da erişkinde olduğu gibi doğrudan yağ kitlesi ile ilişkilidir (121). Bazı çalışmalarda çocuklarda açlık leptin düzeylerinin enerji tüketimi, özellikle fiziksel aktivite ile doğru orantılı arttığı bulunmuştur. Leptin enerji dengesini, gıda alımını kontrol etme ve/veya total enerji tüketimini artırma yoluyla düzenlemektedir (144).

Ayrıca leptinin pubertenin başlaması, menstrüyel siklusun oluşumu ve üreme yeteneğinin kazanılması için gerekli kritik yağ kitlesinin sağlandığına dair bir işaret olduğu öne sürülmektedir (76). Leptin reseptöründe inaktive edici mutasyonları olan olgularda hipogonadotropik hipogonadizmin görülmüş olması bu görüşü desteklemektedir (60). Normal çocuklarda leptin düzeyleri puberteden önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda pubertenin başlamasını tetiklediğini düşündürmektedir (145). Leptinin LHRH salınımını ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı aktive etme mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (146). Pubertenin sonuna doğru, leptin düzeyleri erkeklerde azalmakta ancak bu artış kızlarda gözlenmemektedir (121,145). Erişkinlerde görüldüğü gibi leptin düzeylerinde cinsiyete bağlı farklılık, obes olmayan çocuklarda cinsel olgunlaşma dönemine dek çok belirgin değildir. Bu da leptin düzeylerinde puberteden sonra ortaya çıkan bu farklılıkların, pubertedeki hormonal değişikliklerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir (88).

2.2.5.6. Çeşitli hastalıklarda leptin

Anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, nonspesifik yeme bozuklukları ve depresyonda serum leptin düzeylerinin, BMI'leri benzer olan kontrol olgularından farklı olmadığı bulunmuştur (147,148). Bir çalışmada anoreksiya nervozalı hastalarda BOS'ndaki leptinin serum leptinine oranının kilo alımından önce yüksek olduğu, kilo alımı başladığında ise düştüğü görülmüştür. Serum leptin düzeyi yüksek olan obes kişilerde ise, tersine BOS'nda düşük leptin düzeyi saptanmıştır. Anoreksiya nervozalı hastalarda BOS ve serum leptin düzeyleri BMI'leri normal sınırlara gelmeden önce

normale dönmektedir. Bu bilgi anoreksiya nervozalı hastalarda klinikte gözlenen kilo alım güçlüğüne açıklamaktadır (149). Kan beyin bariyerinden leptin taşınmasındaki değişikliğin, anoreksiya nervoza gelişiminde rol oynayıp oynamadığı veya leptin taşınmasındaki değişikliğin kilo kaybına bağlı olup olmadığı gösterilememiştir. Anoreksiya nervozada düşük olan leptin düzeyleri bu hastalarda gelişen amenore ile ilişkili bulunmuştur (150). Benzer olarak ağır egzersiz yapan kadın atletlerde, belirgin düşük leptin düzeyleri ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aks anomalileri saptanmıştır (151). Beslenmenin düzelmesinden sonra, menstrüel siklusun başlaması için leptin düzeyinin belirli bir eşik değerin üzerinde olması gerektiği öne sürülmektedir (150). İnsan vücudunun kendi yağ kitlesini leptin yoluyla algıladığı ve belirli miktarda yağ dokusuna sahip olmayan kadınlarda ovulasyonun inhibe olduğu düşünülmektedir (76). Leptinin enerji dengesini düzenlemenin yanı sıra, anoreksiya nervoza ve ağır egzersiz gibi durumlarda enerjiyi koruyan ve üreme kapasitesini baskılayan karmaşık nöroendokrin sistemi düzenlediği kabul edilmektedir (76).

Hipertiroidi veya hipotiroidi gibi tiroid fonksiyon bozuklukları, enerji dengesinde değişim meydana getirmektedir. Tiroid hormonlarının in vitro olarak yağ hücrelerinde leptin mRNA ekspresyonunu ve leptin sekresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (152). Hipotiroidide enerji harcanmasındaki azalma ile doğru orantılı olacak şekilde leptin düzeyleri düşmektedir (153). Bununla birlikte dışarıdan triyodotironin verilerek oluşturulan kısa süreli hipertiroidide leptin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (154).

Son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda yağ dokusu göz önüne alınmaksızın, serum leptin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (155). Leptinin atılım yolu olasılıkla böbrekte proksimal tübüllerdir. Bu, artmış leptin düzeyinin bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir (76).

İnsanda sitokinler leptin düzeyinin ayarlanmasında rol oynadığından AIDS'e bağlı kaşeksinin leptin aracılığı ile olabileceği öne sürülmüştür (102,103). Yapılan çalışmalarda AIDS'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin düşük BMI'nin bulunmasına karşılık, serum leptin düzeylerinin benzer olduğu görülmüş ve bu, immün sistemin aktivasyonuna bağlı göreceli hiperleptinemi ile açıklanmıştır (156). Ancak bir başka çalışmada düşük yağ kitlesine sahip HIV ile infekte olgularda kontrol grubuyla arasında BMI ve yağ kitlesi eşitlendikten sonra bakılan açlık leptin düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır (157).

Ağır PEM olan çocuklarda yapılmış bir çalışmada normal çocuklara göre

anlamli olarak daha dusuk leptin ve insulin benzeri buyume faktoru-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) duzeyi saptanmistir. Aynı calismada kwashiorkorda ve marasmuslu cocuklarda normal cocuklara gore acik insulin duzeyleri anlamli olarak daha dusuk bulunmus, BMI'in leptin duzeyi ile anlamli iliskili oldugu saptanarak uzamis nutrisyonel eksiklikte azalmis enerji alimi, deri alti yag dokusunun kaybi, azalmis insulin ve olasilikla IGF-1 duzeyinin leptin uretimini baskiladigi dusunulmestur (158).



3.MATERYAL VE METOD

3.1.Araştırmanın Türü

Bu araştırma hafif ve orta derecede malnutrisyonlu çocuklarda "catch-up growth" ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki ve değişim ile birlikte "catch-up growth" döneminde vücut kompozisyonundaki değişikliklerle serum leptin düzeylerinin değişimini incelemeye yönelik prospektif ve kontrollü bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya 1 Mart 1999 ve 1 Mayıs 2000 tarihleri arasında iştahsızlık ve/veya büyüme geriliği yakınmasıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genel polikliniği ve Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme - Metabolizma polikliniğine başvuran 1 - 9 yaş arasında 52'si (% 64.2) kız, 29'u (% 35.8) erkek 81 çocuk alınmıştır.

Olgular iki gruba ayrılmıştır:

I. Hasta grubu: İştahsızlık ve/veya büyüme geriliği yakınması ile başvuran, antropometrik değerlendirmelerine göre hafif veya orta malnutrisyon tanısı alan; yaş, cins ve vücut ağırlığına göre kalori alım eksikliği bulunan olgular. Bu çocuklar malnutrisyona yol açabilecek organik patolojiler açısından değerlendirilmiş ve malnutrisyonunun nedeni sadece nutrisyonel alım eksikliği olan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

II. Kontrol grubu: İştahsızlık ve/veya büyüme geriliği yakınması ile başvurduğu halde, antropometrik değerlendirmeleri normal sınırlar içinde bulunan; yaş, cins ve vücut ağırlığına göre kalori alım eksikliği bulunan sağlıklı olgular.

Hasta grubu 21'i (% 70) kız, 9'u (% 30) erkek toplam 30 çocuk ile; kontrol grubu ise 31'i (% 60.8) kız, 20'si (% 39.2) erkek toplam 51 çocuk ile oluşturulmuştur.

3.3.Veri Toplama

Olguların öyküsünde nutrisyonel alım eksikliği dışında malnutrisyona yol açacak diğer faktörlerin varlığı sorgulandı. Hastalara organik nedenli malnutrisyonun (sekonder malnutrisyon) ekarte edilmesi amacıyla tam idrar tetkiki, idrar kültürü, tam kan sayımı, gaitada parazit-parazit yumurtası, gaitada yağ-redüktan madde, D-ksiloz testi, tiroid fonksiyon testleri, serum çinko düzeyi tetkikleri hastanın klinik durumunun değerlendirilmesiyle seçilerek uygulandı.

Çalışmaya alınan tüm olguların takvim yaşları öğrenildi, vücut ağırlığı, boyu, triseps deri kıvrım kalınlığı (triceps skinfold thickness, TSF) ve orta kol çevresi (mid upper arm circumference, MAC) ölçüldü. Aynı yaş ve cinstе sağlıklı bir çocuğun 50 persentildeki vücut kitle indeksi (body mass index, BMI) değeri ile karşılaştırılarak (standart) BMI % std. ve yine standart ile karşılaştırılarak vücut ağırlığı % std., boy % std., boya göre vücut ağırlığı % std., TSF % std., AMA % std. parametreleri hesaplandı. Tüm çocukların ebeveynlerinden çocukların üç günlük diyet alım öyküleri istendi ve üç günlük ortalama kalori-protein alımları hesaplandı.

Kontrol grubundaki çocuklardan bazal antropometrik değerlendirmeleri, üç günlük kalori-protein alım hesapları yapıldıktan sonra bir kez serum leptin düzeyi için kan örneği alındı. Kontrol grubu olguları bu çalışma kapsamı içinde sadece bir kez değerlendirildi.

Hasta grubundaki çocukların ise bazal antropometrik değerlendirmeleri ve üç günlük kalori-protein alımı hesabı yapıldıktan sonra bazal serum leptin düzeyi için kan örneği alındı ve bu çocuklara kalori açıklarına göre gerekli kalori ve protein desteğini verecek diyet tedavisi başlandı. "Catch-up growth" kalori açığına göre nutrisyonel destek tedavisi verilen olguların izlemde boya göre vücut ağırlıklarının standarda göre % 90 ve üzerine çıkması olarak belirlendi. Çocuklar aylık kontrollere çağrılarak antropometrik değerlendirmeleri tekrarlandı ve gelmeden önceki üç günlük kalori-protein alımları istenerek hesaplandı. Hastalardan 0. ayda alınan bazal serum leptin düzeyinden sonra 1., 3. ve 6. aylarda tekrar serum leptin düzeyi için kan örneği alındı. Hastalar bu ayların dışında "catch-up growth" yapmışlarsa, o dönemde serum leptin düzeyi için son kez kan örneği alındı. "Catch-up growth" yapmayan hastalardan en son 6. ayda leptin düzeyi için kan örneği alındı.

Kan örnekleri bir gecelik açlıktan sonra sabah saat 8.00-10.00 arasında venöz yoldan alındı ve ayrılan serum -80 C°'de analiz edilene kadar saklandı.

Serum leptin düzeylerinin tümü aynı zamanda DSL-23100 Leptin coated-Tube Immunoradiometric Assay kiti (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., 445 Medical Center Blvd., Webster, TX 77598, USA) ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme "Scientific Package for Social Sciences" (SPSS 8.0) programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında "Mann-Whitney-U", bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında da "Wilcoxon Signed Rank" testleri kullanıldı. Değişkenler arasında ilişkinin varlığı "Spearman's Correlation" testi ile incelendi. Leptin üzerine etkili antropometrik parametrenin belirlenmesi için regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan çocuklardan malnutrisyonlu grupta 21'i kız (% 70), 9'u erkek (% 30) 30 olgunun yaşları 1.2 - 9.6 yıl (ortalama 5 ± 2.4 yıl, ortanca 4.8 yıl) arasında, kontrol grubunda ise 31'i kız (% 60.8), 20'si erkek (% 39.2) 51 olgunun yaşları 1 - 8.7 yıl (ortalama 4.2 ± 2.1 yıl, ortanca 3.9 yıl) idi.

Waterlow (9) sınıflamasına göre hasta grubundaki 30 olgunun 2'si (% 6.7) ikinci derecede-orta (boya göre vücut ağırlığı standardın % 79 ile % 70'i arasında), geri kalan 28'i (% 93.3) birinci derecede-hafif malnutrisyonlu (boya göre vücut ağırlığı standardın % 89 ile % 80'i arasında) idi.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş, cins, ilk değerlendirmelerindeki antropometrik parametreleri, kalori-protein gereksinim ve alımlarına göre özellikleri Tablo VI'da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu olgularının ilk değerlendirmelerinde, her iki grup arasında cins ve yaş açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda ortalama \pm standart sapma olarak vücut ağırlığı 15.2 ± 4.9 kg, boy 104.6 ± 18.2 cm; kontrol grubunda ise sırasıyla 16.3 ± 4.9 kg, 101.8 ± 15.7 cm idi. Her iki grup arasında vücut ağırlığı ve boy açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda ortalama \pm standart sapma olarak TSF 9.1 ± 2.4 mm, MAC 15.1 ± 1.3 cm, vücut ağırlığı % std. 82.9 ± 6.8 (%), boy % std. 97.7 ± 4.3 (%), boya göre vücut ağırlığı % std. 84.6 ± 2.8 (%), BMI % std. 86.7 ± 3.2 (%), TSF % std. 95.1 ± 25.1 (%), AMA % std. 79.4 ± 11.6 (%) idi. Kontrol grubunda da ortalama \pm standart sapma olarak TSF 11.2 ± 2.6 mm, MAC 16.5 ± 1.2 cm, vücut ağırlığı % std. 98.9 ± 9.9 (%), boy % std. 100.1 ± 3.9 (%), boya göre vücut ağırlığı % std. 97.5 ± 5.3 (%), BMI % std. 98.7 ± 6.4 (%), TSF % std. $118,8 \pm 26.2$ (%), AMA % std. 91.8 ± 17.7 (%) idi. Her iki grup arasında TSF ($p=0.001$), MAC ($p<0.001$), vücut ağırlığı % std. ($p<0.001$), boy % std. ($p=0.004$), boya göre vücut ağırlığı % std. ($p<0.001$), BMI % std. ($p<0.001$), TSF % std. ($p=0.001$) ve AMA % std. ($p=0.001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo VI).

Tablo VI: Kontrol ve hasta grubundaki olguların yaş, cins, antropometrik parametreleri ve bu parametreler açısından her iki grup arasındaki farklar

Özellikler	Kontrol	Hasta	p
Cins			
Kız	31 (%60.8)	21 (%70)	
Erkek	20 (%39.2)	9 (%30)	0,406
Yaş (yıl)	4.22±2.1 (1-8.7)	5±2.4 (1.2-9.6)	0,159
Vücut ağırlığı (kg)	16.3±4.9 (8.5-27.6)	15.2±4.9 (7.8-27.5)	0.286
Boy (cm)	101.8±15.7 (72-134.5)	104.6±18.2 (72.5-141.6)	0.522
TSF (mm)	11.2±2.6 (6-17.5)	9.1±2.4 (5-13)	0.001
MAC (cm)	16.5±1.2 (14-19)	15.1±1.3 (11.5-17)	<0.001
Vücut ağırlığı % std.	98.9±9.9 (85-126.6)	82.9±6.8 (72.3-103)	<0.001
Boy % std.	100.1±3.9 (95-112.4)	97.7±4.3 (92.5-109.4)	0.004
Boya göre ağırlık % std.	97.5±5.3 (90-111.6)	84.6±2.8 (78.1-89.8)	<0.001
BMI % std.	98.7±6.4 (86.7-113.6)	86.7±3.2 (81.1-93.5)	<0.001
TSF % std.	118,8±26.2 (75-174)	95.1±25.1 (45-138)	0.001
AMA % std.	91.8±17.7 (52.5-150)	79.4±11.6 (58.5-102)	0.001

Cins dışındaki değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubunda ortalama ± standart sapma olarak kalori gereksinimi 1573 ± 332 kcal/gün, protein gereksinimi 18.7 ± 5.5 g/gün, kalori alımı 1005 ± 364 kcal/gün, protein alımı 29.4 ± 13.5 g/gün, kalori açığı 563 ± 310 kcal/gün bulundu. Kontrol grubunda ortalama ± standart sapma olarak kalori gereksinimi 1564 ± 366 kcal/gün, protein gereksinimi 17.8 ± 4.4 g/gün, kalori alımı 1187 ± 403 kcal/gün, protein alımı 25.2 ± 6.9 g/gün, kalori açığı 377 ± 159 kcal/gün izlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında kalori ve protein gereksinimi, protein alım miktarı açısından

fark bulunmazken ($p>0.05$), hasta grubunda kalori alımı daha düşük ($p=0.019$) ve kalori açığı daha yüksek saptandı ($p=0.009$) ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo VII). Her iki grupta da çocukların aldıkları günlük kalori miktarı gereksinimlerinin altında ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0.001$).

Tablo VII: Kontrol ve hasta grubundaki olguların kalori-protein gereksinim ve alımlarına göre dağılımları

Özellikler	Kontrol	Hasta	p
Kalori gereksinimi (kcal/gün)	1564±366 (929-2460)	1573±332 (1100-2471)	0.747
Protein gereksinimi (g/gün)	17.8±4.4 (11.1-28.2)	18.7±5.5 (11.9-32.4)	0.642
Aldığı kalori (kcal/gün)	1187±403 (500-2250)	1005±364 (450-2180)	0.019
Aldığı protein (g/gün)	25,2±6.9 (12.3-42.8)	29.4±13.5 (14-71)	0.368
Kalori açığı (kcal/gün)	377±159 (106-832)	563±310 (71-1315)	0.009

Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubunun bazal serum leptin düzeyi ortalama ± standart sapma olarak 2.9 ± 2.4 ng/mL, kontrol grubunda ise 4.9 ± 3.1 ng/mL bulundu. Hasta grubunda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.002$) (Tablo VIII, Şekil 1 ve 2).

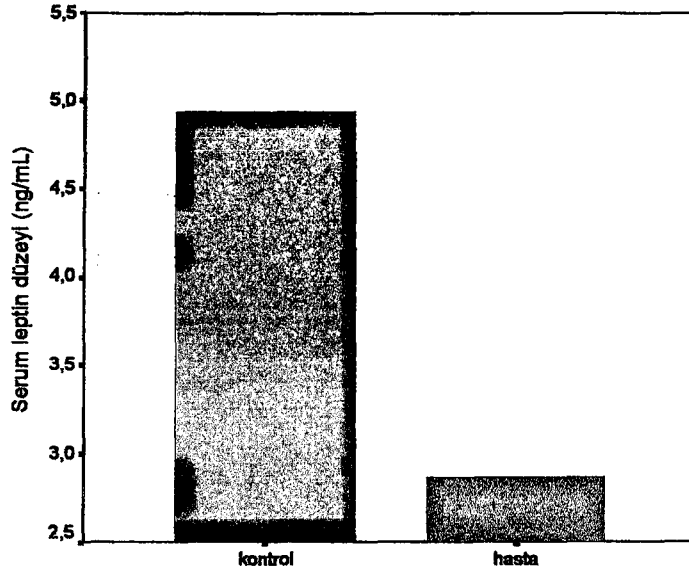
Hasta ve kontrol grubunun bazal serum leptin düzeyi cins ve yaş gruplarına göre incelendi. Erkek ve kız çocukları birlikte değerlendirildiğinde bazal serum leptin düzeyi ortalama ± standart sapma olarak 1 yaş - 3 yaş 11 ay arasında hasta grubunda 1.7 ± 1.1 ng/mL, kontrol grubunda 4.9 ± 3.4 ng/mL; 4 yaş - 5 yaş 11 ay arasında hasta grubunda 2.3 ± 1.5 ng/mL, kontrol grubunda 5.1 ± 3 ng/mL saptandı ve aradaki fark anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.009$). Erkek ve kız çocukları birlikte değerlendirildiğinde bazal serum leptin düzeyi ortalama ± standart sapma olarak 6 - 9 yaş arası hasta grubunda 4.1 ± 3.1 ng/mL, kontrol grubunda 4.6 ± 2.9 ng/mL olup, değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.769$). Kız çocuklarında hasta grubunda tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde bazal

serum leptin düzeyi 3.1 ± 2.6 ng/mL, 1 yaş - 3 yaş 11 ay arası 1.7 ± 1.2 ng/mL, 4 yaş - 5 yaş 11 ay arası 2.6 ± 1.8 ng/mL, 6 - 9 yaş arasında 5.1 ± 3.3 ng/mL; kontrol grubunda tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde bazal serum leptin düzeyi 4.8 ± 3.4 ng/mL, 1 yaş - 3 yaş 11 ay arası 5 ± 3.9 ng/mL, 4 yaş - 5 yaş 11 ay arası 4.8 ± 3.3 ng/mL ve 6 - 9 yaş arası 4.2 ± 3.3 ng/mL bulundu. Kız çocuklarında hasta ve kontrol grubunun bazal serum leptin düzeyleri tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde ($p=0.079$), 4 yaş - 5 yaş 11 ay arasında ($p=0.116$) ve 6-9 yaş arasında ($p=0.732$) fark bulunmazken; 1 yaş - 3 yaş 11 ay arasında kontrol grubunda bazal serum leptin düzeyi daha yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0.045$). Erkek çocuklarında tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde hasta grubunda bazal serum leptin düzeyi 2.3 ± 1.7 ng/mL, 1 yaş - 3 yaş 11 ay arası 1.6 ng/mL, 4 yaş - 5 yaş 11 ay arası 1.7 ± 0.3 ng/mL, 6 - 9 yaş arası 2.7 ± 2.3 ng/mL; kontrol grubunda tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde bazal serum leptin düzeyi 5.1 ± 2.6 ng/mL, 1 yaş - 3 yaş 11 ay arası 4.8 ± 1.9 ng/mL, 4 yaş - 5 yaş 11 ay arası 5.7 ± 2.7 ng/mL, 6 - 9 arası 4.8 ± 2.9 ng/mL bulundu. Erkek çocuklarında hasta ve kontrol grubunun bazal serum leptin düzeyleri tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde ($p=0.005$) ve 4 yaş - 5 yaş 11 ay arasında ($p=0.02$) kontrol grubunda bazal serum leptin düzeyi daha yüksek bulunurken; bazal serum leptin düzeyinde 1 yaş - 3 yaş 11 ay arasında ($p=0.157$) ve 6 - 9 yaş arasında ($p=0.178$) fark saptanmadı. Kontrol grubu çocuklarında üç yaş grubu arasında, serum leptin düzeylerinde hem kız hem de erkek çocuklarda fark izlenmedi ($p<0.005$). Erkek çocuklarında her üç yaş grubu arasındaki serum leptin düzeyleri incelendiğinde hem kontrol hem de hasta grubunda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kız çocuklarında kontrol grubu olgularında her üç yaş grubu arasındaki serum leptin düzeyleri farklılık göstermezken, hasta grubunda 6 - 9 yaş grubunda serum leptin düzeyi (5.1 ± 3.3 ng/mL) 1 yaş - 3 yaş 11 ay yaş grubundan (1.7 ± 1.2 ng/mL) yüksek ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.041$). Hasta kız çocuklarında 1 yaş - 3 yaş 11 ay yaş grubu ile 4 yaş - 5 yaş 11 ay yaş grubu (2.6 ± 1.8 ng/mL) ve 4 yaş - 5 yaş 11 ay yaş grubu ile 6 - 9 yaş grubu arasında serum leptin düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

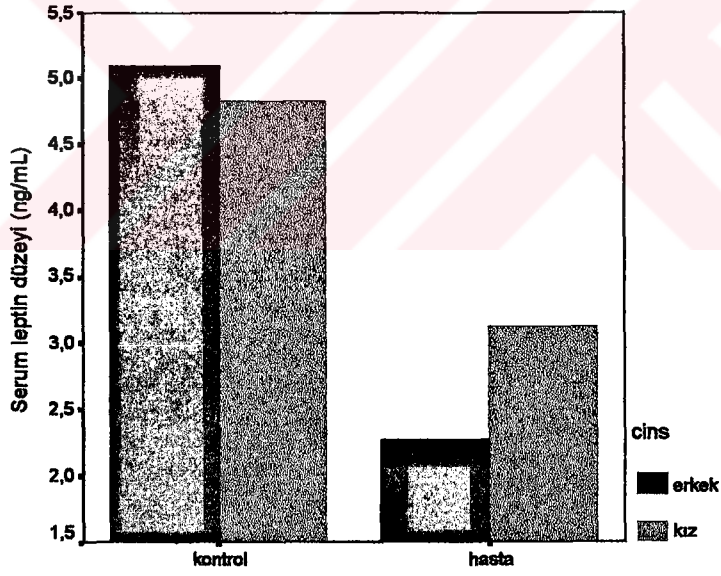
Tablo VIII: Kontrol ve hasta grubundaki olguların cins ve yaş gruplarına göre bazal serum leptin düzeyleri

		Serum leptin düzeyi (ng/mL)		
Cins	Yaş aralığı	Kontrol	Hasta	p
Tüm olgular	1-9 yaş	4.9±3.1 (0.4-12.7) n=51	2.9±2.4 (0.4-10.6) n=30	0.002
	1 yaş-3 yaş 11 ay	4.9±3.4 (0.4-12) n=16	1.7±1.1 (0.4-3.6) n=8	0.016
	4 yaş-5 yaş 11 ay	5.1±3 (0.4-12.7) n=22	2.3±1.5 (0.4-5.5) n=10	0.009
	6-9 yaş	4.6±2.9 (0.4-10.4) n=13	4.1±3.1 (0.8-10.6) n=12	0.769
Kız	1-9 yaş	4.8±3.4 (0.4-12.7) n=31	3.1±2.6 (0.4-10.6) n=21	0.079
	1 yaş-3 yaş 11 ay	5±3.9 (0.4-12) n=12	1.7±1.2 (0.4-3.6) n=7	0.046
	4 yaş-5 yaş 11 ay	4.8±3.3 (0.4-12.7) n=16	2.6±1.8 (0.4-5.5) n=7	0.116
	6-9 yaş	4.2±3.3 (0.4-6.5) n=3	5.1±3.3 (1.4-10.6) n=7	0.732
Erkek	1-9 yaş	5.1±2.6 (1.2-10.9) n=20	2.3±1.7 (0.8-6.6) n=9	0.006
	1 yaş-3 yaş 11 ay	4.8±1.9 (2.8-7) n=4	1.6 n=1	0.157
	4 yaş-5 yaş 11 ay	5.7±2.7 (3.2-10.9) n=6	1.7±0.3 (1.5-2) n=3	0.02
	6-9 yaş	4.8±2.9 (1.2-10.4) n=10	2.7±2.3 (0.8-6.6) n=5	0.178

Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun bazal serum leptin düzeyi ortalamaları



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun cinse göre bazal serum leptin düzeyi ortalamaları

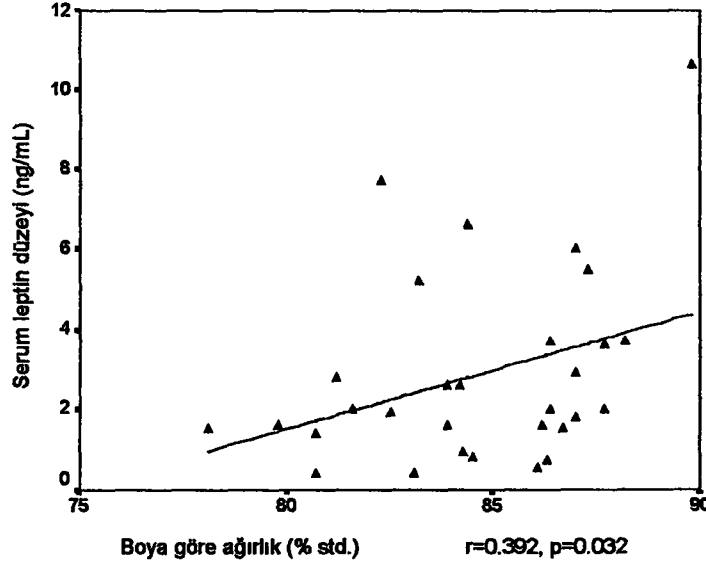
Hasta ve kontrol grubu olgularında kendi grupları içinde bazal serum leptin düzeyleri ile antropometrik değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Hasta grubunun bazal serum leptin düzeyleri ile boya göre vücut ağırlığı arasında pozitif ilişki saptanırken ($r=0.392$, $p=0.032$); vücut ağırlığı ($r=0.317$, $p=0.087$), boy ($r=0.294$, $p=0.115$), TSF ($r= - 0.066$, $p=0.727$), MAC ($r=0.222$, $p=0.238$), vücut ağırlığı % std. ($r=0.033$, $p=0.864$), boy % std. ($r= - 0.108$, $p=0.571$), TSF % std. ($r= - 0.080$, $p=0.675$), BMI % std. ($r=0.299$, $p=0.109$), AMA % std. ($r=0.021$, $p=0.910$), kalori alımı ($r=0.252$, $p=0.178$), protein alımı ($r=0.165$, $p=0.384$) ve kalori açığı ($r= - 0.028$, $p=0.884$) ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo IX ve Şekil 3).

Tablo IX: Hasta grubunun bazal ortalama serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve protein-kalori alımları arasındaki ilişki

Parametreler	Serum leptin düzeyi	
	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0.317	0.087
Boy (cm)	0.294	0.115
TSF (mm)	-0.066	0.727
MAC (cm)	0.222	0.238
Vücut ağırlığı % std.	0.033	0.864
Boy % std.	-0.108	0.571
Boya göre ağırlık % std.	0.392	0.032
BMI % std.	0.299	0.109
TSF % std.	-0.080	0.675
AMA % std.	0.021	0.910
Aldığı kalori (kcal/gün)	0.252	0.178
Aldığı protein (g/gün)	0.165	0.384
Kalori açığı (kcal/gün)	-0.028	0.884

r = korelasyon katsayısı; $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3: Hasta grubu olgularının bazal serum leptin düzeyi ile bazal boya göre ağırlık % std. değeri arasındaki pozitif ilişki

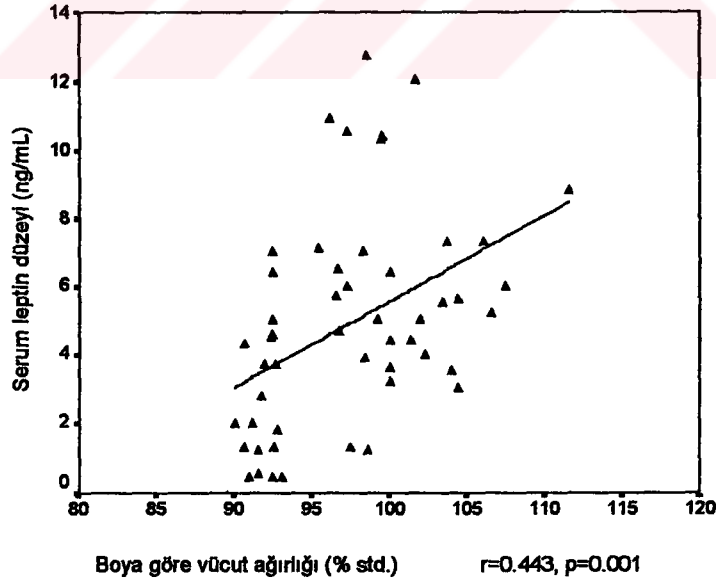
Kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ile boya göre ağırlık % std. ($r=0.443, p=0.001$), vücut ağırlığı % std. ($r=0.292, p=0.038$), BMI % std. ($r=0.317, p=0.024$) değeri arasında pozitif ilişki saptanırken vücut ağırlığı ($r=0.106, p=0.461$), boy ($r=0.067, p=0.640$), TSF ($r= - 0.023, p=0.873$), MAC ($r=0.265, p=0.060$), AMA % std. ($r=0.263, p=0.062$), boy % std. ($r=0.117, p=0.412$), TSF % std. ($r= - 0.014, p=0.923$), kalori alımı ($r=0.028, p=0.844$), protein alımı ($r=0.278, p=0.05$) ve kalori açığı ($r=0.245, p=0.082$) ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo X ve Şekil 4,5,6).

Serum leptin düzeyi üzerine etkili antropometrik parametrelerin belirlenmesi amacıyla yapılan regresyon analizinde, BMI % std.'ın serum leptin düzeyi üzerine etkili bir antropometrik parametre olduğu saptandı ($t=2.524, p=0.014$).

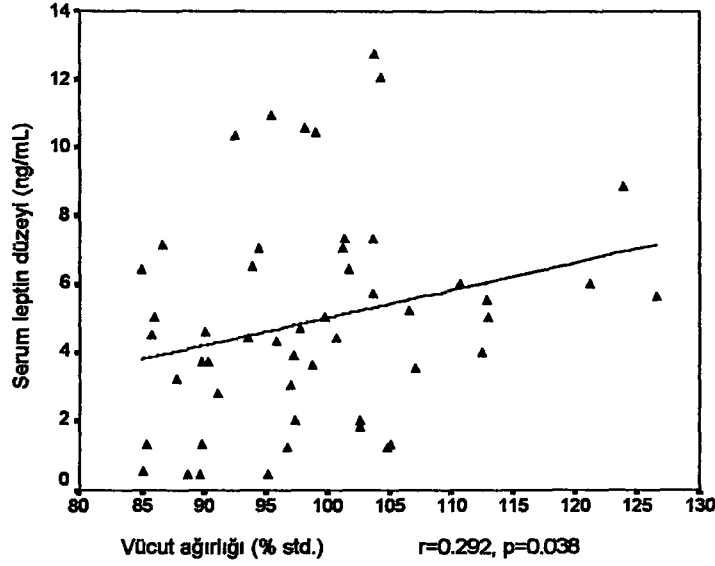
Tablo X: Kontrol grubunun bazal ortalama serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki

Parametreler	Serum leptin düzeyi	
	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0.106	0.461
Boy (cm)	0.067	0.640
TSF (mm)	-0.023	0.873
MAC (cm)	0.265	0.060
Vücut ağırlığı % std.	0.292	0.038
Boy % std.	0.117	0.412
Boya göre ağırlık % std.	0.443	0.001
BMI % std.	0.317	0.024
TSF % std.	-0.014	0.923
AMA % std.	0.263	0.062
Aldığı kalori (kcal/gün)	0.028	0.844
Aldığı protein (g/gün)	0.278	0.05
Kalori açığı (kcal/gün)	0.245	0.082

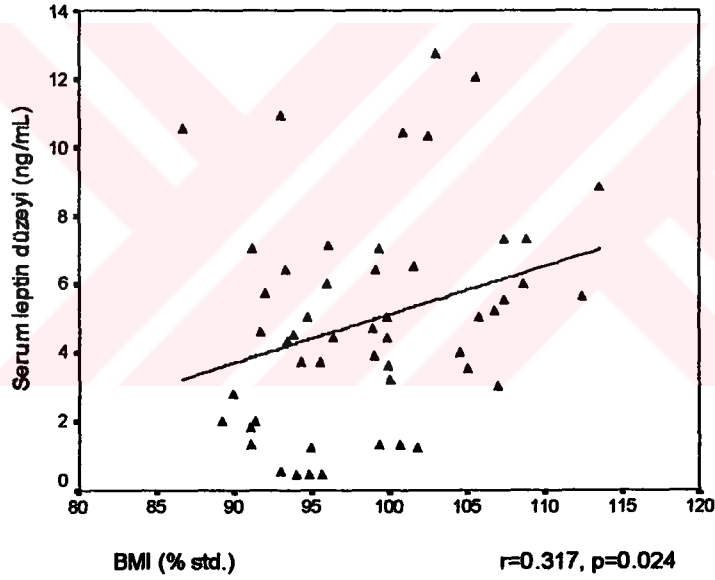
r= korelasyon katsayısı; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4: Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile boya göre vücut ağırlığı % std. arasındaki pozitif ilişki

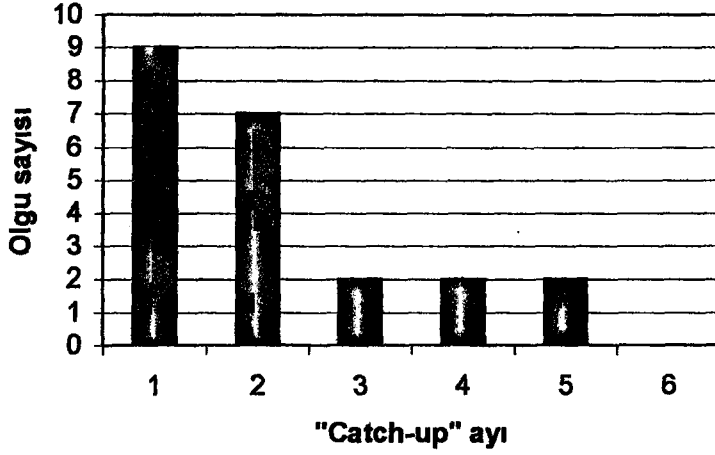


Şekil 5: Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı % std. arasındaki pozitif ilişki



Şekil 6: Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ile BMI % std. arasındaki pozitif ilişki

Malnutrisyonlu grupta kalori açığına göre nutrisyonel destek tedavisi verilen 30 olgunun 22'si (% 73.3) "catch-up growth" yaparken, 8'i (% 26.7) "catch-up growth" yapamadı. "Catch-up growth" yapan olguların % 72.7'sinde ilk 2 ayda "catch-up growth" izlendi. Bu olguların 9'u 1.ayda, 7'si 2.ayda, 2'ser olgu ise 3.,4. ve 5.ayda "catch-up growth" yaptı (Şekil 7). "Catch-up growth" yapan olguların tümü birinci derecede-hafif malnutrisyonlu olgulardı.



Şekil 7: Hasta grubundan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aylara göre dağılımı

"Catch-up growth" yapan ve "catch-up growth" yapmayan olguların ilk antropometrik değerleri ile "catch-up growth" yapan olgularda "catch-up growth" ayındaki, yapmayan olgularda 6.aydaki antropometrik değerler arasındaki farklar incelendi (Tablo XI ve XII).

Ortalama \pm standart sapma olarak "catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" ayındaki vücut ağırlığı 17.6 ± 5.6 kg, boy 108 ± 17.4 cm, TSF 10.6 ± 1.9 mm, MAC 16.4 ± 1.2 cm, boya göre ağırlık % std. 92.7 ± 2.5 (%), vücut ağırlığı % std. 91 ± 9.6 (%), boy % std. 97.7 ± 4.9 (%), TSF % std. 108.5 ± 17.3 (%), AMA % std. 83.8 ± 12.5 (%), BMI % std. 94.6 ± 2.8 (%) saptandı. "Catch-up growth" yapan olgularda vücut ağırlığı ($p < 0.001$), boy ($p < 0.001$), TSF ($p = 0.002$), MAC ($p < 0.001$), boya göre ağırlık % std. ($p < 0.001$), vücut ağırlığı % std. ($p < 0.001$), TSF % std. ($p = 0.002$), BMI % std.'ta ($p < 0.001$) artış saptandı ve ilk değerlendirmeye göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. "Catch-up growth" yapan olgularda boy % std. ($p = 0.950$) ve AMA % std.'ta ($p = 0.144$) anlamlı artış saptanmadı (Tablo XI).

Tablo XI: "Catch-up growth" yapan 22 olgunun "catch-up growth" ayındaki antropometrik değerleri ile bazal değerleri arasındaki farklar

Parametreler	Bazal	"Catch-up growth" ayında	p
Vücut ağırlığı (kg)	15.7±4.9 (8.8-27.5)	17.6±5.6 (9.9-32.2)	<0.001
Boy (cm)	106.4±17.8 (76-141)	108±17.4 (80-145)	<0.001
TSF (mm)	9.2±2 (6-13)	10.6±1.9 (7-14)	0.002
MAC (cm)	15.2±1.3 (11.5-17)	16.4±1.2 (14-18.5)	<0.001
Boya göre ağırlık % std.	85.2±2.3 (80.7-89.8)	92.7±2.5 (90-98.6)	<0.001
Vücut ağırlığı % std.	84±6.9 (74.2-103)	91±9.6 (79.2-120.6)	<0.001
Boy % std.	97.7±4.2 (92.5-109.4)	97.7±4.9 (90.9-111.7)	0.950
TSF % std.	96.2±20.7 (60-138)	108.5±17.3 (72-139.5)	0.002
AMA % std.	80.29±12.1 (58.5-102)	83.8±12.5 (54-105)	0.144
BMI % std.	87.3±2.7 (83.1-93.5)	94.6±2.8 (87-100.8)	<0.001

Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

"Catch-up growth" yapmayan olgularda 6.aydaki vücut ağırlığı 15.4 ± 5.5 kg, boy 105.1 ± 18.5 cm, TSF 10.6 ± 2.6 mm, MAC 16.5 ± 1.3 cm, boya göre ağırlık % std. 84.9 ± 2.5 (%), vücut ağırlığı % std. 83.4 ± 7 (%), boy % std. 95.5 ± 7.3 (%), TSF % std. 109.1 ± 29.3 (%), AMA % std. 79.2 ± 8.1 (%), BMI % std. 86.4 ± 4.3 (%) saptandı. "Catch-up growth" yapmayan olgularda vücut ağırlığı (p=0.012), boy (p=0.012), TSF (p=0.021), MAC (p=0.048), vücut ağırlığı % std. (p=0.012), TSF % std.'ta (p=0.017) artış izlendi ve ilk değerlendirmeye göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. "Catch-up growth" yapan olgularda boya göre ağırlık % std. (p<0.001), BMI % std.'ta (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken

"catch-up growth" yapmayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII: "Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki antropometrik değerleri ile bazal değerleri arasındaki farklar

Parametreler	Bazal	6.ay	p
Vücut ağırlığı (kg)	13.7±5.2 (7.8-23.9)	15.4±5.5 (9.5-26.3)	0.012
Boy (cm)	99.7±19.6 (72.5-132)	105.1±18.5 (80-137.2)	0.012
TSF (mm)	8.8±3.3 (5-13)	10.6±2.6 (6.5-13.5)	0.021
MAC (cm)	14.8±1.4 (12.5-17)	15.6±1.3 (14-18.5)	0.048
Boya göre ağırlık % std.	83.1±3.6 (78.1-87.7)	84.9±2.5 (80.9-88.8)	0.161
Vücut ağırlığı % std.	80±5.8 (72.3-89.9)	83.4±7 (72.6-94.1)	0.012
Boy % std.	97.6±4.8 (93.3-108.3)	95.5±7.3 (78.6-102.2)	0.889
TSF % std.	91.9±36 (845-129)	109.1±29.3 (69-136.5)	0.017
AMA % std.	77.1±10.5 (63-90)	79.2±8.1 (69-90)	0.398
BMI % std.	85±4 (81.1-91.2)	86.4±4.3 (80.7-91)	0.612

Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

"Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların bazal ve "catch-up growth" yaptıkları aydaki, yapmayan olguların 6.aydaki serum leptin düzeyleri Tablo XIII ve Şekil 8'de görülmektedir.

Serum leptin düzeyi ortalama ± standart sapma olarak "catch-up growth" yapan olgularda bazalde 3.3 ± 2.7 ng/mL, "catch-up growth" yaptıkları ayda 6.7 ± 4 ng/mL iken; "catch-up growth" yapmayan olgularda bazalde 1.8 ± 0.7 ng/mL,

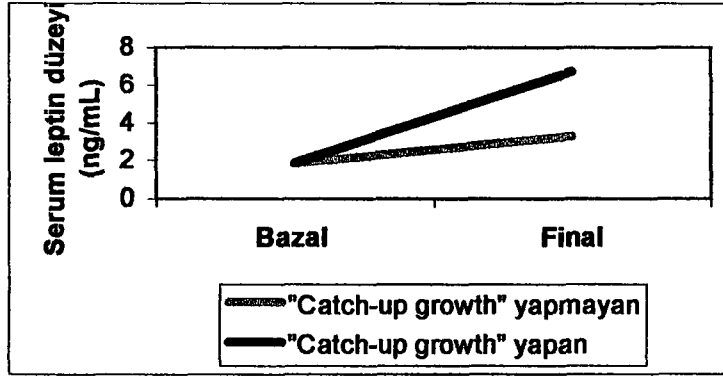
6.ayda 1.8 ± 1 ng/mL saptandı. "Catch-up growth" yapan olgularda bazal serum leptin düzeyine göre "catch-up growth" yaptıkları aydaki değerde anlamlı artış izlenirken ($p<0.001$), "catch-up growth" yapmayan olgularda görülen artış saptanmadı ($p=0.673$).

"Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların bazal serum leptin düzeyi ortalamaları arasında fark izlenmedi ($p=0.256$). "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" ayındaki serum leptin düzeyi "catch-up growth" yapmayan olguların 6.aydaki serum leptin düzeyinden yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo XIII).

Tablo XIII: "Catch-up growth" yapan olgularda bazal ve "catch-up growth" ayındaki, "catch-up growth" yapmayan olgularda bazal ve 6.aydaki serum leptin düzeyleri ve farkları

	"Catch-up growth" yapan olgular (n=22)	"Catch-up growth" yapmayan olgular (n=8)	p
Bazal serum leptin düzeyi (ng/mL)	3.3 ± 2.7 (0.4-10.6)	1.8 ± 0.7 (0.4-2.8)	0.256
"Catch-up growth" ayındaki veya 6. aydaki serum leptin düzeyi (ng/mL)	6.7 ± 4 (1.3-18.2)	1.8 ± 1 (0.6-3.5)	<0.001
p	<0.001	0.673	

Değerler ortalama \pm standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 8: Hasta grubunda bazal serum leptin düzeyi ortalaması ile "catch-up growth" yapanların "catch-up growth" yaptıkları aydaki, "catch-up growth" yapmayan olguların 6. aydaki serum leptin düzeyi ortalaması

"Catch-up growth" yapan ve yapmayan grupta antropometrik parametrelerin artışı ile serum leptin düzeyi artışı arasında pozitif ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

"Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların bazalde ve "catch-up growth" yapanların "catch-up growth" yaptıkları aydaki, yapmayanların 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori ve protein alımları incelendi (Tablo XIV). "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olgular arasında tedavi başlangıcında aldıkları kalori ($p=0.344$) ve protein miktarı ($p=0.320$) açısından fark yoktu. "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki kalori alımı ortalama \pm standart sapma olarak 1697 ± 383 kcal/gün iken, "catch-up growth" yapmayanların 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımı 1153 ± 218 kcal/gün bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hem "catch-up growth" yapan, hem de yapmayan olgularda "catch-up growth" yaptıkları ayda veya 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımında bazaldeki kalori alım miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p=0.012$). "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki protein alımı ortalama \pm standart sapma olarak 34 ± 9 g/gün iken, "catch-up growth" yapmayanların 6 aylık izlemlerindeki ortalama protein alımı 24.9 ± 2.9 g/gün bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.019$). Hem "catch-up growth" yapan, hem de yapmayan olgularda "catch-up growth" yaptıkları ayda veya 6 aylık izlemlerindeki ortalama protein alım miktarının, başlangıçtaki protein alım miktarına göre arttığı saptandı, ancak bu artış her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.055$ ve $p=0.735$).

Tablo XIV: “Catch-up growth” yapan olgularda bazal ve “catch-up growth” zamanındaki, “catch-up growth” yapmayan olgularda bazal ile 6 aylık ortalama kalori ve protein alım miktarları ve farkları

	“Catch-up growth” yapan olgular (n=22)	“Catch-up growth” yapmayan olgular (n=8)	p
Bazal kalori alımı (kcal/gün)	1053±415 (450-2180)	875±80 (750-1000)	0.344
“Catch-up growth” zamanındaki veya 6 ayın ortalama kalori alımı (kcal/gün)	1697±383 (850-2700)	1153±218 (867-1450)	0.001
p	<0.001	0.012	
Bazal protein alımı (g/gün)	31.3±15 (14-71)	24.2±6.3 (16.5-33)	0.320
“Catch-up growth” zamanındaki veya 6 ayın ortalama protein alımı (g/gün)	34±9 (21-51)	24.9±2.9 (21.8-28.2)	0.019
p	0.055	0.735	

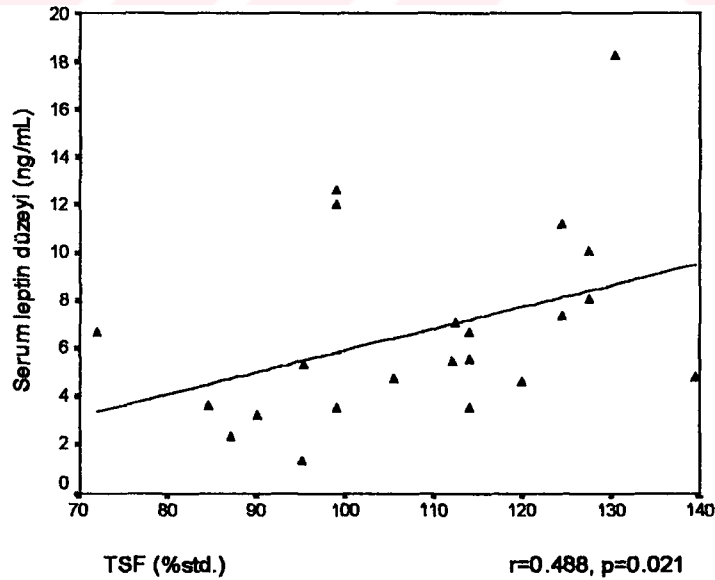
Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde de dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

“Catch-up growth” yapan 22 hastanın “catch-up growth” yaptıkları aydaki serum leptin düzeyi ile aynı aydaki antropometrik değerleri arasındaki ilişki incelendi. “Catch-up growth” yaptıkları aydaki serum leptin düzeyi ile aynı aydaki TSF % std.değeri arasında pozitif ilişki saptanırken (r=0.488, p=0.021), vücut ağırlığı (r=0.283, p=0.202), boy (r=0.278, p=0.211), TSF (r=0.366, p=0.094), MAC (r=0.314, p=0.154), vücut ağırlığı % std. (r=0.031, p=0.893), boy % std. (r=0, p=1), boya göre ağırlık % std. (r=0.093, p=0.680), BMI % std. (r=0.182, p=0.418), AMA % std. (r=0.151, p=0.502), kalori alımı (r=0.139, p=0.537) ve protein alımı (r= - 0.01, p=0.998) arasında ilişki saptanmadı (Tablo XV, Şekil 9). “Catch-up growth” yapan 22 olgunun bazal serum leptin düzeyi ile bazal TSF % std. değeri arasında ilişki olmadığı görüldü (r= - 0.069, p=0.761).

Tablo XV: "Catch-up growth" yapan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aydaki serum leptin düzeyi ile "catch-up growth" yaptıkları aydaki antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki

Parametreler	Serum leptin düzeyi	
	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0.283	0.202
Boy (cm)	0.278	0.211
TSF (mm)	0.366	0.094
MAC (cm)	0.314	0.154
Vücut ağırlığı % std.	0.031	0.893
Boy % std.	0	1
Boya göre ağırlık % std.	0.093	0.680
BMI % std.	0.182	0.418
TSF % std.	0.488	0.021
AMA % std.	0.151	0.502
Aldığı kalori (kcal/gün)	0.139	0.537
Aldığı protein (g/gün)	- 0.001	0.998

r= korelasyon katsayısı; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



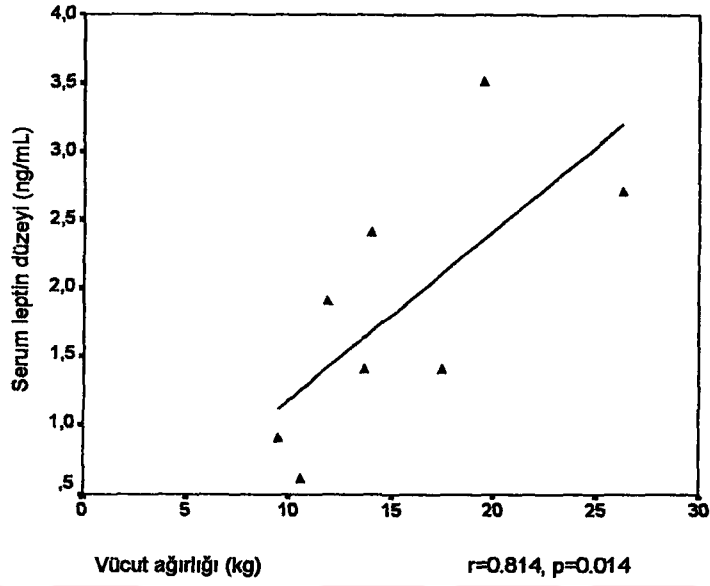
Şekil 9: "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki TSF % std. değerleri ile serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif ilişki

“Catch-up growth” yapmayan 8 hastanın 6.aydaki serum leptin düzeyleri ile aynı aydaki antropometrik değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Bu hastaların 6.aydaki serum leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı ($r=0.814$, $p=0.014$), boy ($r=0.755$, $p=0.031$) ve MAC ($r=0.810$, $p=0.015$) arasında pozitif ilişki saptanırken, TSF ($r=0.211$, $p=0.616$), vücut ağırlığı % std. ($r=0.287$, $p=0.490$), boy % std. ($r=0.012$, $p=0.987$), boya göre ağırlık % std. ($r=0.228$, $p=0.588$), BMI % std. ($r=0$, $p=1$), TSF % std. ($r=0.467$, $p=0.243$), AMA % std. ($r= - 0.145$, $p=0.733$), kalori alımı ($r=0.446$, $p=0.268$) ve protein alımı ($r=0.675$, $p=0.066$) arasında ilişki saptanmadı (Tablo XVI ve Şekil 10,11,12).

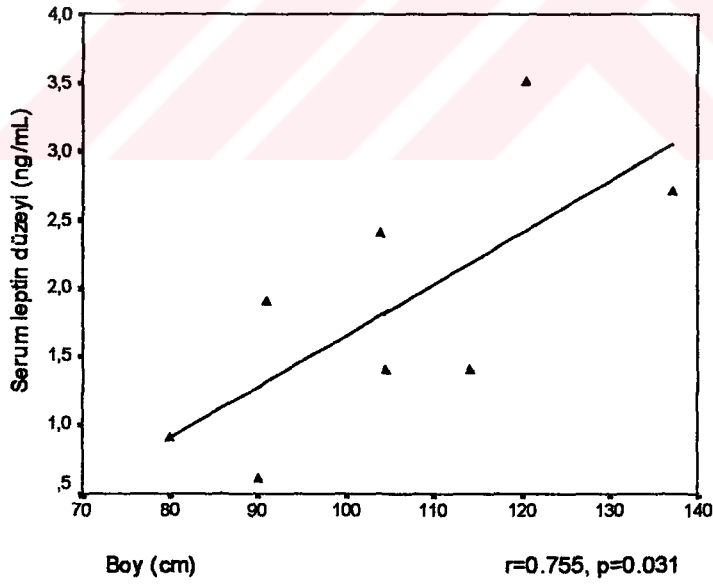
Tablo XVI: “Catch-up growth” yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki antropometrik parametreleri ve 6 aylık ortalama protein ve kalori alımları arasındaki ilişki

Parametreler	Serum leptin düzeyi	
	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0.814	0.014
Boy (cm)	0.755	0.031
TSF (mm)	0.211	0.616
MAC (cm)	0.810	0.015
Vücut ağırlığı % std.	0.287	0.490
Boy % std.	0.012	0.987
Boya göre ağırlık % std.	0.228	0.588
BMI % std.	0	1
TSF % std.	0.467	0.243
AMA % std.	-0.145	0.733
Aldığı kalori (kcal/gün)	0.446	0.268
Aldığı protein (g/gün)	0.675	0.066

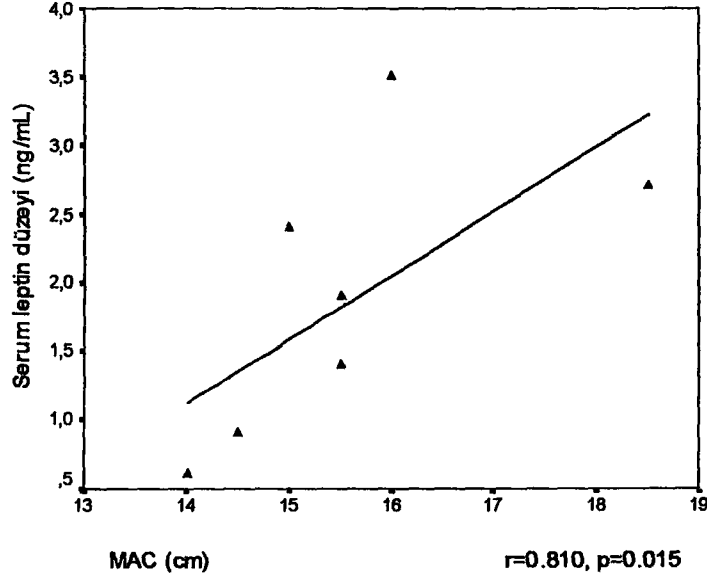
r= korelasyon katsayısı; $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 10: "Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki vücut ağırlığı arasındaki pozitif ilişki



Şekil 11: "Catch-up growth" yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki boy arasındaki pozitif ilişki



Şekil 12: “Catch-up growth” yapmayan 8 olgunun 6.aydaki serum leptin düzeyi ile 6.aydaki MAC değeri arasındaki pozitif ilişki

Kontrol grubu olgularından “catch-up growth” yapan hasta grubu olgularının ortalama antropometrik değerlerine göre eşitlenecek şekilde 20 olgulu yeni bir grup seçilerek oluşturuldu. Bu grubun özellikleri “catch-up growth” yapan hasta grubu olgularının özellikleri ile karşılaştırıldı (Tablo XVII). “Catch-up growth” yapan olguların “catch-up growth” yaptığı aydaki antropometrik değerleri ile, seçilen bu 20 kontrol grubu olgusunun antropometrik değerleri arasında fark izlenmedi ($p>0.05$). “Catch-up growth” yapan 22 olgunun “catch-up growth” yaptığı aydaki kalori ve protein alımı, seçilen 20 kontrol grubu olgusunun aldığı kalori ve proteinden fazla bulundu ($p<0.001$).

Tablo XVII: "Catch-up growth" yapan 22 hasta grubu olgusu ile eşitlenmiş antropometrik değerleri olan 20 kontrol grubu olgusunun bazal, "catch-up growth" yapan hasta grubu olgularının "catch-up growth" ayındaki antropometrik değerleri ve farkları

Parametreler	Eşitlenmiş Kontrol Grubu	"Catch-up growth" Yapan Olgular	p
Vücut ağırlığı (kg)	14.8±5 (8.5-26)	17.6±5.6 (9.9-32.2)	0.096
Boy (cm)	98.6±17.7 (72-134.5)	108±17.4 (80-145)	0.110
TSF (mm)	11.3±2.5 (6-16)	10.6±1.9 (7-14)	0.433
MAC (cm)	16±1.1 (14-18)	16.4±1.2 (14-18.5)	0.296
Vücut ağırlığı % std.	93.4±7.1 (85-105)	91±9.6 (79.2-120.6)	0.199
Boy % std.	99.6±3.7 (95.3-107.3)	97.7±4.9 (90.9-111.7)	0.089
Boya göre ağırlık % std.	92.2±1.7 (90-98.5)	92.7±2.5 (90-98.6)	0.733
BMI % std.	93.7±3.2 (89.2-103)	94.6±2.8 (87-100.8)	0.113
TSF % std.	115.6±23 (75-154.5)	108.5±17.3 (72-139.5)	0.420
AMA % std.	89±14.3 (66-118.5)	83.8±12.5 (54-105)	0.165
Aldığı kalori (kcal/gün)	1107.5±454 (500-2250)	1697±383 (850-2700)	<0.001
Aldığı protein (g/gün)	22.5±5.1 (12.3-34)	34±9 (21-51)	<0.001

Değerler ortalama ± standart sapma, parantez içinde de dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

“Catch-up growth” yapan 22 olgunun “catch-up growth” yaptığı aydaki serum leptin düzeyi ortalama \pm standart sapma olarak 6.7 ± 4 ng/mL iken, seçilen 20 kontrol grubu olgusunun serum leptin düzeyi 3.3 ± 3 ng/mL bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0.001$) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: “Catch-up growth” yapan 22 hasta grubu olgusu ile eşitlenmiş antropometrik değerleri olan 20 kontrol grubu olgusunun bazal, “catch-up growth” yapan hasta grubu olgularının “catch-up growth” ayındaki serum leptin düzeyleri

	Eşitlenmiş Kontrol Grubu	“Catch-up growth” Yapan Olgular	p
Serum leptin düzeyi ng/mL)	3.3 \pm 3 (0.4-12.7)	6.7 \pm 4 (1.3-18.2)	0.001

Değerler ortalama \pm standart sapma, parantez içinde dağılım aralığı şeklinde gösterilmiştir. $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu seçilen kontrol grubunda bazal serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik değerler ve protein-kalori alımı arasındaki ilişki incelendi (Tablo XIX). Seçilen 20 olguluk kontrol grubunda bazal serum leptin düzeyi ile vücut ağırlığı, boy, TSF, MAC, vücut ağırlığı % std., boy % std., boya göre ağırlık % std., BMI % std., TSF % std., kalori ve protein alımı arasında ilişki saptanmazken, bazal serum leptin düzeyi ile AMA % std. arasında pozitif ilişki bulundu ($r=0.585$, $p=0.007$). Seçilen 20 olguluk kontrol grubunda TSF % std. arasında pozitif ilişki yokken ($r= - 0.445$, $p=0.049$), “catch-up growth” yapan 22 olguda “catch-up growth” ayındaki serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında pozitif ilişki saptandı ($r=0.488$, $p=0.021$) (Tablo XV ve Şekil 9). Seçilen kontrol grubunda kalori alımı ile serum leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı ($r=0.020$, $p=0.932$). Bu ilişki “catch-up growth” yapan olgularda da yoktu ($r=0.139$, $p=0.537$).

Tablo XIX: Seçilen 20 kontrol grubu olgusunun bazal serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişki

Parametreler	Serum leptin düzeyi	
	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0.074	0.756
Boy (cm)	0.06	0.801
TSF (mm)	-0.316	0.174
MAC (cm)	0.358	0.121
Vücut ağırlığı % std.	-0.049	0.839
Boy % std.	-0.066	0.782
Boya göre ağırlık % std.	0.235	0.318
BMI % std.	-0.08	0.736
TSF % std.	-0.445	0.049
AMA % std.	0.585	0.007
Aldığı kalori (kcal/gün)	0.02	0.932
Aldığı protein (g/gün)	0.322	0.166

r= korelasyon katsayısı; p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Protein-enerji malnutrisyonu az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığını tehdit eden çok önemli bir sağlık sorunudur. Klinik semptom ve bulgularının belirgin olması nedeniyle, ağır PEM olgularının teşhis edilmesi kolay olmakla birlikte tedavileri güçtür. Hafif ve orta derecede PEM'nun ise nutrisyonel antropometrik parametrelerdeki değişikliklerle saptanabilir büyüme geriliği dışında klinik belirti ve bulgusu hemen hemen yoktur. Oysa bu olguların tedavisi çok kolay ve başarılıdır. Her ağır PEM olgusunun daha önceki dönemlerde orta veya hafif PEM olduğu gerçeği dikkate alınacak olursa; PEM'nun eradikasyonunda hedef kitleyi hafif ve orta derecede PEM olan çocukların oluşturması gerekliliği ortaya çıkar. Diğer taraftan, PEM'nda tedavide amaç gerekli nutrisyonel destek yapılarak çocuğun büyüme hızının artırılması; mevcut antropometrik ölçülerinin kendi yaş ve cins grubundaki sağlıklı çocuğun antropometrik ölçümlerine ulaştırılmasıdır. Bir diğer deyişle "catch-up growth" yapmasıdır. Ancak PEM'nda " catch-up growth" ile ilgili son çalışmalar, daha önceki çalışmalara göre ümit kırıcıdır. Çünkü bu çalışmalar PEM'nun derecesi ve süresi uzadıkça " catch-up growth" yapabilme şansının azaldığını göstermektedir. Bu nedenle tedavi sonucunda büyüme hızında artış sağlansa bile, antropometrik büyüme parametrelerinde değişik derecelerde sekel kalmaktadır (36,37).

Adipositlerden salınan ve protein yapısında bir hormon olan leptinin tanımlanmasından sonra, vücut ağırlığını düzenleyen mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir (45). Leptin birçok metabolik durumda, ancak daha çok obesite gelişiminde ve yine obes hastalarda zayıflamadan sonra yeniden kilo almadaki rolü ile ilgili olarak incelenmiş; serum leptin düzeyi düşük olan kadınların tekrar kilo almaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (81,124,125). Leptin, vücut yağ kitlesini hipotalamus aracılığı ile iştahı ve enerji kullanımını etkileyerek düzenlemektedir (46). İştahsızlık ise primer PEM olan çocukların ortak yakınması olup hafif ile orta derecede PEM tespit edilen çocuklar, çoğu zaman sadece bu yakınmayla sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar. İşte tüm bu nedenlerle çalışmamızda iştahsızlık yakınması ile gelen 81 çocuk önce nutrisyonel antropometrik değerlendirme ile iki gruba ayrıldı. Hasta grubunu hafif ve orta derecede malnutrisyonu olan çocuklar; kontrol grubunu ise aynı yakınma ile gelmiş olmalarına rağmen antropometrik değerlendirme sonucunda normal olarak belirlenen çocuklar oluşturdu. Hasta grubundaki çocuklara nutrisyonel destek yapılarak "catch-up growth" hedeflendi.

İzlemlerinde nutrisyonel antropometrik parametrelerdeki değişiklik ile serum leptin düzeylerindeki değişimler ve bu değişimlerin birbiri ile olan ilişkisi incelendi. Bu çalışmanın "catch-up growth"un fizyodinamiğinin araştırılmasına katkıda bulunacağı düşünöldü. Bugüne kadar literatürde çocuklarda "catch-up growth" ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarını oluşturan çocukların nutrisyonel antropometrik parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu dışında TSF, MAC, vücut ağırlığı % std., boy % std., boya göre ağırlık % std., BMI % std., TSF % std. ve AMA % std.'ın farklı oluşu kaçınılmazdır. Ancak grupların kalori-protein gereksinim ve alımları üzerinde durmak gerekir. Yaş ve cins dağılımları açısından aralarında fark bulunmayan iki grubun enerji ve protein ihtiyaçlarının da benzer olması şaşırtıcı değildir. Ancak, hem kontrol hem de hasta grubundaki çocukların aldıkları günlük kalori miktarı ihtiyaçlarının altındadır ve bu fark istatistiksel olarak önemlidir. Kontrol grubundaki çocukların nutrisyonel antropometrik değerlendirmeleri her ne kadar PEM ortaya koymasa da, bu yetersiz kalori alımının süresinin uzaması durumunda bu çocuklarda da hafif PEM gelişmesi kaçınılmazdır. O halde bu noktada çok önemli bir konu dikkatimizi çekmelidir. Nutrisyonel değerlendirmede antropometrinin tek başına kullanılması, çocuğun beslenmesinin yeterli olduğunu göstermeyebilir. Bu nedenle nutrisyonel değerlendirme, mutlaka günlük kalori-protein alımları ve gereksinimleri de dikkate alınarak yapılmalıdır. Diğer bir ifadeyle günlük kalori-protein alımlarının hesaplanması ve gereksinimleri ile karşılaştırılması, nutrisyonel değerlendirmenin rutin bir parçası olmalıdır. Ancak bu şekilde PEM gelişmesi riski ortadan kaldırılabılır. Antropometrik olarak PEM tespit edilmese de günlük kalori-protein alımları yetersiz olan çocuklara nutrisyonel destek verilmelidir.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocukların kalori açığına bakıldığında, hasta grubundaki çocukların kalori açıklarının daha yüksek bulunması ve iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık da, PEM gelişmesinde nutrisyonel defisit süresi kadar miktarının da etkili olduğunu bir defa daha göstermektedir.

Literatürde PEM'lu hastalarda serum leptin düzeyleri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların birçoğu erişkin yaş grubunda yapılmıştır ve hastalarda gelişen PEM primer değil, sekonder PEM'dur. Cederholm ve ark. (3) 1997'de gerçekleştirdikleri çalışmada yaşları 74 ± 1 yaş olan ve "kronik hastalık+PEM" tanısı alan erişkinlerde PEM ile serum leptin düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve

bu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük serum leptin düzeyleri saptamışlardır. Anoreksiya nervozalı hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (5,147,148). Haluzik ve ark.'nın (4) 1999'da yayınladıkları bir başka çalışmada da kısa barsak sendromu ve PEM olan erişkinlerde serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ifade edilmektedir. Bu konuda çocuklarda yapılmış tek çalışma 2000 yılında Soliman ve ark. (158) tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmada yaşları 6 - 36 ay arasında değişen ve ağır PEM olan (marasmus veya kwashiorkor) çocukların serum leptin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastalarımız ağır malnutrisyonlu olmadığı halde, sağlıklı kontrollere göre serum leptin düzeylerindeki düşüklük dikkat çekicidir. Araştırmamız serum leptin düzeylerinin sadece ağır PEM'nda değil, hafif ve orta derecede malnutrisyonda da etkilendiğini göstermiştir. Bu da bize serum leptin düzeyinin PEM'ndan etkilenen hassas bir parametre olduğunu düşündürmüştür. Hafif ve orta derecede PEM'nda tanıyı belirleyen özelliğin vücut kompozisyonu değişiklikleri olduğu gerçeğinden yola çıkarak, serum leptin düzeyinin vücut kompozisyonunu ve değişikliklerini yansıtan bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda yer alan normal antropometrik değerlere sahip 1 - 9 yaş arası kontrol grubu olgularında iki cins birlikte değerlendirildiğinde serum leptin düzeyi 4.9 ± 3.1 ng/mL, kızlarda 4.8 ± 3.4 ng/mL, erkeklerde 5.1 ± 2.6 ng/mL saptandı. Kontrol grubu olgularında kız ve erkek çocuklarının serum leptin düzeyleri birbirinden farklı bulunmadı. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda sağlıklı prepubertal kız çocuklarında serum leptin düzeyinin erkek çocuklara göre daha yüksek saptandığı bildirilmişse de (159-162), Kirel ve ark. (164) 1999 yılına ait çalışmalarında prepubertal erkeklerde serum leptin düzeyinin kızlara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Carlsson ve ark. da (163) prepubertal kız ve erkek çocuklarında serum leptin düzeylerini 4.5 ± 0.1 ve 3.5 ± 0.4 ng/mL bulmuşlar; istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen ($p < 0.05$) serum leptin düzeyinin biyolojik olarak farklı olmadığını ifade etmişlerdir. Bulgularımız bu doğrultuda literatürle uyumludur.

Yine literatürde çocuklarda yaş arttıkça serum leptin düzeylerinde kızlarda pozitif, erkeklerde negatif ilişkiyle değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Ancak bu değişikliklerin puberte döneminde gerçekleştiği bilinmektedir (160). Kontrol grubunu oluşturan çocukların yaş gruplarına göre ortalama serum leptin düzeyleri tüm olgular, kızlar ve erkekler olarak incelendiğinde serum leptin düzeylerinin her üç yaş

grubunda birbirinden farklı olmadığını gördük. Bu da çalışma grubumuzun yaş grubunun homojen olarak prepubertal dönemi içermesiyle açıklanabilir ve buradan prepubertal dönemde serum leptin düzeylerinin yaş ve cinse bağımlı olmadığı sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan PEM'li 1-9 yaş arası olguların bazal serum leptin düzeyi ortalaması her iki cins birlikte değerlendirildiğinde kontrol grubu ortalamasından belirgin derecede düşük bulundu ($p=0.02$). Her iki grubu birbirinden ayıran özelliklerin nutrisyonel antropometrik veriler olması nedeniyle aralarındaki ilişki araştırıldı. Hasta ve kontrol grubu olguları birlikte değerlendirildiğinde bazal serum leptin düzeyinde farklılık yaratabilecek antropometrik parametrelerin incelenmesi ile, BMI % std.'in bazal serum leptin düzeyi üzerine etkili parametre olduğu saptandı. Literatürde de serum leptin düzeyi ile BMI değerinin kuvvetli pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (69,73).

Hasta grubunu oluşturan çocukların cinslere ve yaş gruplarına göre serum leptin düzeylerinin incelenmesi sonucunda da; kızlarda, erkeklerde ve tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde yaş grubu büyüdükçe serum leptin düzeyleri artmış olarak bulundu. Ancak bu artış erkek çocuklarında istatistiksel ve biyolojik olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Protein-enerji malnutrisyonlu kız çocuklarında ise yaş grubu büyüdükçe ortalama serum leptin düzeyi de belirgin derecede artıyordu. Yapılan istatistiksel çalışma sonucunda bu farklılığı 6-9 yaş grubu hasta kız çocuklarının yarattığı ortaya çıktı. Protein-enerji malnutrisyonlu kız çocuklarında 1 yaş - 3 yaş 11 ay yaş grubunda serum leptin düzeyi 1.7 ± 1.2 ng/mL iken 6 - 9 yaş grubunda ortalama serum leptin düzeyi 5.1 ± 3.3 ng/mL idi. Bu değer literatürde prepubertal sağlıklı kız çocukları için bildirilen değer de üstündeydi (163). Bu da bize, leptinin kız çocuklarına üreme fonksiyonları için gerekli yağ depolanmasını sağladığını düşündürdü. Literatürde de kız çocuklarında, BMI'leri eşitlenmiş erkek olgulara göre, santral leptin rezistansının gelişimiyle daha yüksek serum leptin düzeyi bulunması aynı mekanizmayla açıklanmıştır (159).

Bu noktada, hipotezimizi desteklemek amacıyla PEM'li kız çocuklarında yaş grupları arasında TSF % std., AMA % std., boya göre ağırlık % std. ve BMI % std. ortalamalarının benzer değişim gösterip göstermediğine baktığımızda, hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı artış göstermediğini, bu nedenle artan serum leptin düzeylerinden sorumlu olamayacakları görüşüne ulaştık. O halde, sağlıklı çocuklarda vücut kompozisyonundan etkilenen, özellikle de yağ dokusu artışıyla yakın ilişkisi

olduğu bilinen serum leptin düzeyinin PEM'lu kız çocuklarında 6 - 9 yaş grubundaki belirgin artışının, organizmanın şimdilik bilinmeyen bir başka mekanizmayla düzenlendiği şüphesi doğdu.

Hasta grubu olgularının bazal serum leptin düzeyi ile bazal antropometrik parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde, boya göre vücut ağırlığı % std. ile bazal serum leptin düzeyinin pozitif ilişkili olduğu görülürken ($r=0.392$, $p=0.032$), vücut ağırlığı, TSF, MAC, vücut ağırlığı % std., TSF % std., AMA % std. ve BMI % std. ile bazal serum leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Protein-enerji malnutrisyonu olan hastalarda yapılmış birçok çalışmada serum leptin düzeyi ile BMI pozitif ilişkili bulunmuştur (4,147,158). Bu çalışmalarda serum leptin düzeyi ile BMI ilişkisinin incelediği yaş grupları benzerdir. Çocuklarda yapılan Soliman ve ark.'nın (158) çalışmasında da hasta ve kontrol grubu olgularının yaşlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda yaşların benzer olması BMI'in iki grupta karşılaştırılmasını anlamlı kılmıştır. Ancak çalışmamızda yer alan kontrol ve hasta grubunun yaş aralığı geniştir. Bu nedenle BMI parametresinin kullanımının gerçeği yansıtmayacağını düşünerek BMI % std. kriterini kullanmayı uygun bulduk. Ancak BMI % std.'ta da bu ilişkiyi saptamadık. Buna karşılık, diğer çalışmalarda incelenmeyen bir parametre olan boya göre ağırlık % std. değeri ile pozitif ilişkisini bulduk. Cederholm ve ark.'nın (3) yaşlı PEM olan hastalarda yaptığı çalışmada hasta grubunda serum leptin düzeyi ile TSF ve BMI arasında pozitif ilişki saptanmazken, sağlıklı kontrol grubu olgularında bu iki parametre ile serum leptin düzeyinin pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak sözü geçen çalışmanın erişkinlerde yapılmış olması bizim çalışmamızla karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Haluzik ve ark (4) çalışmalarında PEM'lu erişkin hastalarda serum leptin düzeyleri ile BMI ve TSF arasında pozitif ilişki saptandığını belirtmişlerdir. Soliman ve ark.'nın (158) ağır malnutrisyonlu çocuklarda yaptıkları çalışmada serum leptin düzeyleri ile TSF, MAC, BMI arasında pozitif ilişki izlenmektedir.

Kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyleri ile antropometrik değerlerinin ilişkisi incelendiğinde serum leptin düzeyinin PEM'lu hastalarda olduğu gibi boya göre ağırlık % std. ile ilişkisi belirgindir. Ancak kontrol grubu olgularında serum leptin düzeylerinin, PEM'lu olgularda serum leptin düzeyleri ile ilişkisi gösterilemeyen vücut ağırlığı % std. ve BMI % std. ile de ilişkili olduğu saptandı. Bu da bize PEM'lu hastalarda serum leptin düzeylerinin sadece nutrisyonel antropometrik parametrelerle ilişkili olmadığını bir defa daha düşündürdü.

Araştırma gruplarımızın bazal serum leptin düzeyleri üzerinde etkisi araştırılan bir diğer faktör de günlük kalori açığıdır. Bazal serum leptin düzeyi daha düşük olan hasta grubunun ortalama kalori açığı da kontrol grubuna göre fazla idi. İstatistiksel analizi serum leptin düzeyleri ile kalori açıkları arasında mevcut bir ilişki göstermese de; söz konusu bulgu, kısa süreli açlık veya uzun süreli beslenme yetersizliği ile serum leptin düzeyi düşüklüğü geliştiğini bildiren literatür ile uyumlu bulunmuştur (3,77,85).

Çalışmamızdaki hasta grubu olgularının % 73.3'ü "catch-up growth" yapmıştır. Bu hastaların tümü hafif malnutrisyonlu olgulardır. Orta derecede malnutrisyonu olan iki olgunun izlem süresi olan altı ay içinde "catch-up growth" yapmamış olması şaşırtıcı değildir. Bilindiği gibi malnutrisyonun ağırlığı arttıkça "catch-up growth" için gereken süre uzar. "Catch-up growth" yapan hastaların % 72.7'sinin ilk iki ayın sonunda bunu başarması ise hafif malnutrisyonlu olguların tedaviye çabuk yanıt verdiğini göstermiştir. Bu da hedef kitlenin hafif PEM olduğu konusundaki görüşümüzü desteklemiştir.

"Catch-up growth" yapan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aylardaki antropometrik değerleri ile bazal değerler arasındaki değişim istatistiksel olarak incelendiğinde boy % std. ve AMA % std. dışındaki parametrelerde elde edilen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Boy % std.'ta belirgin artış olmamasının nedeni boyun beslenmeyle ilgili daha uzun süreli, kronik değişiklikleri yansıtmasıdır. Araştırmamızda, AMA % std.'da da istatistiksel farklılık bulunmamasına rağmen TSF % std.'daki belirgin artış dikkat çekicidir. Organizmanın kalori replasmanına verdiği ilk yanıt enerji deposu olan deri altı yağ dokusunun arttırılmasıdır. Adele kitlesi ise daha uzun süreli replasmandan etkilenir. Bu nedenle AMA kronik malnutrisyonu belirleyebilecek bir diğer parametre olabilir. En azından çalışmamızda kısa süreli enerji replasmanına adele kitlesinin yanıtının belirgin olmadığı sonucuna ulaşılabilir. Hastalarımızın protein alımlarında eksiklik gösterilmemiş olması da bir başka dikkate alınması gereken noktadır. Bu nedenle de nutrisyonel destek, diyetin kalori içeriğini arttırmaya yönelik olmuştur. Kalori desteği tek yönlü enerji kaynaklarıyla değil, nutrisyonel öğeleri dengeli ürünlerle yapıldığı için yine de protein alımlarında artış söz konusu olmuştur. Diğer taraftan "catch-up growth" yapamayan olgularımızın nutrisyonel destek tedavisi başlangıcında ve 6.ayda ulaştıkları antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında "catch-up growth" yapanlarda olduğu gibi boy % std. ve AMA % std.'da istatistiksel anlamlılığı olan bir

farklılık tespit edilmedi. Bu beklenen bir sonuçtur, bu grupta boya göre ağırlık % std.'ta da belirgin artışın olmaması BMI % std.'ta değişiklik olmaması sonucunu açıklar.

“Catch-up growth” yapan olguların “catch-up growth” zamanındaki serum leptin düzeyi nutrisyonel destek tedavisi öncesine göre anlamlı artış gösterirken, “catch-up growth” yapmayanlarda (anlamlı kilo alımı, TSF ve MAC artışı olmasına rağmen) serum leptin düzeyinde artış izlenmedi. Bu bulgu Mantzoros ve ark.'nın 1996 yılına ait çalışmaları ile çelişmektedir (149). Adı geçen çalışmada anoreksiya nervozalı erişkin hastalarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanan serum leptin düzeyinin, kilo alımının başlaması ile halen kontrol grubu olgularından daha düşük vücut ağırlığında olmalarına rağmen, kontrol grubu ile aynı düzeye geldiği saptanmıştır. Serum leptin düzeyinin normale dönüşü, bu hastalarda tedavi ile ideal ağırlıklarının % 85'ine ulaşmadan, kısa zaman içinde fazla kilo artışı olmasıyla açıklanmıştır. Bizim çalışmamızdaki malnutrisyonlu olgularda ise kilo alımı, bu gruba göre daha yavaş ve az olduğundan ancak boya göre ağırlıkları standardın % 90'ına geldiğinde serum leptin düzeyinin anlamlı artış gösterdiği düşünülmüştür.

Araştırmamızda “catch-up growth” yapan ve yapmayan olguların tedavi öncesi serum leptin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Bu da tedavi öncesi serum leptin düzeyinin hafif-orta malnutrisyonlu çocuklarda tedaviye yanıt hakkında fikir vermeyeceği şeklinde yorumlanmıştır.

“Catch-up growth” yapan ve yapmayan olguların nutrisyonel destek tedavisi öncesi serum leptin düzeyleri arasında fark yokken, serum leptin düzeyinin “catch-up growth” yapanlarda “catch-up growth” ayında, “catch-up growth” yapmayanların son değerlendirmelerindeki serum leptin düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulunması, serum leptin düzeyi artışı ile “catch-up growth” un ilişkili olduğunu düşündürmüştür. “Catch-up growth” yapmayan olguların bazal ve 6.ay sonundaki serum leptin düzeyleri sırasıyla 1.8 ± 0.7 ng/mL ve 1.8 ± 1 ng/mL olmak üzere çok belirgin şekilde benzer düzeyde kalmıştır. Diğer taraftan “catch-up growth” yapanlarda ortalama değerler 3.3 ± 2.7 ng/mL ve 6.7 ± 4 ng/mL olmak üzere değişiklik göstermiş ve düzey iki katına çıkmıştır.

“Catch-up growth” yapmayan grupta vücut ağırlığı, TSF, MAC, TSF % std.'ta anlamlı artış olmasına rağmen boya göre ağırlık % std.'ta ve serum leptin düzeyinde anlamlı artış olmaması, “catch-up growth” yapan olgularda ise serum leptin düzeyi ile birlikte boya göre ağırlık % std.'ta da anlamlı artış saptanması, “catch-up growth” da

serum leptin düzeyi üzerine boya göre ağırlığın etkili bir parametre olabileceğini bir defa daha düşündürmüştür.

Çalışmamızda "catch-up growth" yapan ve yapmayan olgularda "catch-up growth" yaptıkları ayda veya 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımında bazal kalori alımına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış olduğu görülmüşse de; "catch-up growth" yapanların istatistiksel olarak belirgin derecede daha fazla kalori aldıkları (sırasıyla 1679 ± 383 kcal/gün ve 1153 ± 218 kcal/gün) görülmüştür. Kalori desteği ile "catch-up growth" arasındaki bilinen ilişkinin bir defa daha ortaya konduğu görüşü benimsenmiştir. Benzer şekilde kalori artışı ile birlikte protein alımının da artması nutrisyonel destek tedavisi için tek yönlü enerji kaynaklarının tercih edilmemesi nedeniyledir.

"Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki serum leptin düzeyi ile bu aylardaki antropometrik parametreleri ve kalori-protein alımları arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi sonucunda elde edilen bir diğer dikkat çekici sonuç da diğer parametrelerle gösterilemeyen ancak serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasındaki anlamlı ilişkidir. "Catch-up growth" yapmayan olguların benzer parametrelerinin analizinde ise vücut ağırlığı, boy ve MAC ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki tespit edilmiş olmasına rağmen TSF ile ilişki bulunmamış olması da "catch-up growth" ile TSF arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak benzer şekilde göstermektedir.

"Catch-up growth" yapan olguların antropometrik parametreler açısından sağlıklı çocukların düzeyine eriştiği düşünülerek, bu çocuklar boya göre ağırlık % std., vücut ağırlığı, boy, BMI % std.'larına göre eşit olacak şekilde kontrol grubundan seçilen 20 olgu ile karşılaştırıldı (Tablo XVII-XIX, sayfa 59-62). Seçilmiş kontrol grubunda serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında pozitif ilişki yokken, "catch-up growth" yapan grupta serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında pozitif ilişki bulundu. Aynı ilişki kilo alan, TSF ve MAC değerleri tedavi öncesine göre anlamlı artış gösteren ancak "catch-up growth" yapmayan olgularda yoktu. Bu bize TSF % std.'ın "catch-up growth"un erken belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Belki de "catch-up growth" yapan çocukların daha uzun süreli izleminde BMI, boya göre ağırlık % std. gibi diğer antropometrik parametreler de serum leptin düzeyi ile ilişkili hale gelecektir. Ek olarak "catch-up growth" yapan grubun tedavi öncesinde TSF % std. ile serum leptin düzeyi arasında ilişki saptanmaması da bu düşüncemizi desteklemektedir.

“Catch-up growth” yapan olguların kontrol grubundakilere göre kalori alımının daha fazla olduğu saptandı. “Catch-up growth” yapan olguların kontrol grubundakiler ile eşit antropometrik değerlere ulaşmasına rağmen, “catch-up growth” yapanlarda serum leptin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek bulunması, “catch-up growth” süresince yağ kitlesinin aktif olarak artışının ve kalori alımındaki fazlalığın serum leptin düzeyindeki bu yüksekliğe neden olduğunu düşündürmüştür.

Biz bu çalışmada hafif-orta malnutrisyonlu çocuklarda serum leptin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu, serum leptin düzeyinin “catch-up growth” ile anlamlı artış gösterdiğini ve bunun da yağ kitlesini yansıtan TSF % std. ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu da nutrisyonel destek tedavisi ile sağlanan “catch-up growth”ta TSF % std.’ın erken belirleyici olduğunu düşündürmektedir.



6.SONUÇLAR

Hafif ve orta malnutrisyonu olan 1-9 yaş arası çocuklarda serum leptin düzeyinin belirlenmesi ve uygun diyet tedavisi verildikten sonra serum leptin düzeyindeki değişiklikler ve ek olarak "catch-up growth" döneminde, vücut kompozisyonundaki değişikliklerle serum leptin düzeylerinin değişimi arasındaki ilişkinin incelenmesinin amaçlandığı çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. Hem kontrol hem de hasta grubundaki çocukların aldıkları günlük kalori miktarı ihtiyaçlarının altındadır ve bu fark istatistiksel olarak önemlidir. Kontrol grubundaki çocukların nutrisyonel antropometrik değerlendirmeleri her ne kadar PEM ortaya koymasa da, bu yetersiz kalori alımının süresinin uzaması durumunda iştahsızlık nedeniyle başvuran bu çocuklarda da hafif PEM gelişmesi kaçınılmazdır.
2. Nutrisyonel değerlendirmede antropometrinin tek başına kullanılması, çocuğun beslenmesinin yeterli olduğunu göstermeyebilir. Günlük kalori-protein alımlarının hesaplanması ve gereksinimleri ile karşılaştırılması, nutrisyonel değerlendirmenin rutin bir parçası olmalıdır.
3. Antropometrik olarak protein-enerji malnutrisyonu tespit edilmese de günlük kalori-protein alımları yetersiz olan çocuklara nutrisyonel destek verilmelidir.
4. Hasta grubundaki çocukların kalori açığının kontrol grubu olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması, protein-enerji malnutrisyonu gelişmesinde nutrisyonel defisit süresi kadar miktarının da etkili olduğunu göstermektedir.
5. Kalori alım eksikliği bulunan ancak antropometrik değerlendirmeleri normal olan sağlıklı kontrol grubu olgularının serum leptin düzeyi ortalaması 4.9 ± 3.1 ng/mL bulunmuştur. Erkek çocuklarında serum leptin düzeyi 5.1 ± 2.6 ng/mL, kızlarda 4.83 ± 3.4 ng/mL saptanmıştır. Cinsiyet ve yaş grubu açısından yapılan istatistiksel değerlendirmede serum leptin düzeyi ortalamalarında farklılık saptanmamıştır. Buradan prepubertal dönemde serum leptin düzeylerinin yaş ve cinse bağımlı olmadığı sonucuna varılabilir.
6. Hafif ve orta PEM'li olgulardan oluşan hasta grubu olgularının bazal serum leptin düzeyi 2.9 ± 2.4 ng/mL bulunmuştur. Hasta grubu olgularının serum leptin düzeyleri kontrol grubu olgularına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.002$). Serum leptin düzeylerinin sadece ağır PEM'nde değil, hafif ve orta derecede malnutrisyonda da etkilendiği görülmüştür. Bu da serum leptin

düzeyinin PEM'ndan etkilenen hassas bir parametre olduğunu düşündürmüştür. Hafif ve orta derecede PEM'nda tanıyı belirleyen özelliğin vücut kompozisyonu değişiklikleri olduğu gerçeğinden yola çıkarak, serum leptin düzeyinin vücut kompozisyonunu ve değişikliklerini yansıtan bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır.

7. Hasta ve kontrol grubu olgularının birlikte değerlendirilmesiyle yapılan regresyon analizinde serum leptin düzeyi üzerine farklılık yaratan nutrisyonel parametrenin BMI % std. olduğu saptanmıştır ($t=2.524$, $p=0.014$).
8. Hasta kız çocuklarında serum leptin düzeyinde 6 - 9 yaş grubunda 1 yaş - 3 yaş 11 ay yaş grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Diğer yaş gruplarında ve kız ile erkek çocuklar arasında serum leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da leptinin kız çocuklarına puberte öncesi üreme fonksiyonları için gerekli yağ depolanmasını sağladığını düşündürmüştür.
9. Protein-enerji malnutrisyonlu kız çocuklarında yaş grupları arasında TSF % std., AMA % std., boya göre ağırlık % std. ve BMI % std. ortalamalarının serum leptin düzeyine benzer değişim gösterip göstermediğine bakıldığında, hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı artış göstermediği izlendi ve bu nedenle artan serum leptin düzeylerinden sorumlu olamayacakları düşünüldü. Sağlıklı çocuklarda vücut kompozisyonundan etkilenen, özellikle de yağ dokusu artışıyla yakın ilişkisi olduğu bilinen serum leptin düzeyinin PEM'lu kız çocuklarında 6 - 9 yaş grubundaki belirgin artışının, organizmanın şimdilik bilinmeyen bir başka mekanizmasıyla düzenlendiği şüphesini akla getirdi.
10. Hasta grubunda bazal serum leptin düzeyi ile boya göre ağırlık % std. arasında pozitif ilişki izlenmiş ($r=0.392$, $p=0.032$), TSF, MAC, vücut ağırlığı % std, TSF % std., BMI % std., AMA % std., kalori ve protein alımı ve kalori açığı ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.
11. Kontrol grubu olgularında serum leptin düzeyi vücut ağırlığı % std. ($r=0.292$, $p=0.038$), boya göre ağırlık % std. ($r=0.433$, $p=0.001$) ve BMI % std. ile pozitif ilişkili bulunmuş ($r=0.317$, $p=0.024$), TSF, MAC, boy %std., TSF % std., AMA % std., kalori ve protein alımı, kalori açığı ile serum leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.

12. Kontrol grubu olgularında serum leptin düzeylerinin PEM'lu olgularda serum leptin düzeyleri ile ilişkisi gösterilemeyen vücut ağırlığı % std. ve BMI % std. ile ilişkili olduğunun saptanması, PEM'lu hastalarda serum leptin düzeylerinin sadece nutrisyonel antropometrik parametrelerle ilişkili olmadığını düşündürmüştür.
13. Nutrisyonel destek tedavisi verilen 30 olgunun 22'si "catch-up growth" yapmıştır. Bu olguların tümünün hafif derecede malnutrisyonlu olduğu görülmüştür. Bu olguların %72.7'sinin ilk iki ay içinde "catch-up growth" yapması, hafif malnutrisyonlu olguların tedaviye çabuk yanıt verdiği ve malnutrisyonun eradikasyonunda hedef kitlenin hafif malnutrisyonlu olgular olması gerektiği görüşünü desteklemiştir.
14. "Catch-up growth" yapan 22 olgunun "catch-up growth" yaptıkları aylardaki antropometrik değerleri ile bazal değerler arasındaki değişim istatistiksel olarak incelendiğinde boy % std. ve AMA % std. dışındaki parametrelerde elde edilen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Boy % std.'ta belirgin artış olmamasının nedeninin boyun beslenmeyle ilgili daha uzun süreli, kronik değişiklikleri yansıtması olduğu düşünülmüştür.
15. "Catch-up growth" yapan olgularda bazale göre AMA % std.'ta istatistiksel farklılık bulunmamasına rağmen TSF % std.'daki belirgin artış, organizmanın kalori replasmanına verdiği ilk yanıtın enerji deposu olan deri altı yağ dokusunun artırılması olduğu düşünülmüştür. Adele kitlesinin ise daha uzun süreli replasmandan etkilenen ve bu nedenle kronik malnutrisyonu belirleyebilecek bir parametre olabileceği akla gelmiştir.
16. "Catch-up growth" yapan olguların bazal serum leptin düzeyleri 3.3 ± 2.7 ng/mL, "catch-up growth" yaptıkları ayda 6.7 ± 4 ng/mL saptanmış ve bu artış anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). "Catch-up growth" yapmayan olgularda ise bazalde serum leptin düzeyi 1.8 ± 0.7 ng/mL, 6.aydaki serum leptin düzeyi 1.8 ± 1 ng/mL saptanmış ve iki değer arasında fark izlenmemiştir ($p > 0.05$).
17. "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların bazal serum leptin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu hafif ve orta malnutrisyonda tedavi öncesi serum leptin düzeyinin tedaviye yanıt hakkında fikir vermeyeceği şeklinde yorumlanmıştır.
18. "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların nutrisyonel destek tedavisi öncesi serum leptin düzeyleri arasında fark yokken, serum leptin düzeyinin "catch-up growth" yapanlarda "catch-up growth" ayında, "catch-up growth"

yapmayanların son değerlendirmelerindeki serum leptin düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulunması, serum leptin düzeyi artışı ile "catch-up growth"un ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

19. "Catch-up growth" yapmayan grupta vücut ağırlığı, TSF, MAC, TSF % std.'ta anlamlı artış olmasına rağmen boya göre ağırlık % std.'ta ve serum leptin düzeyinde anlamlı artış saptanmamış, "catch-up growth" yapan olgularda ise serum leptin düzeyi ile birlikte boya göre ağırlık % std.'ta da anlamlı artış bulunmuştur. Bu bulgu "catch-up growth"da serum leptin düzeyi üzerine boya göre ağırlığın etkili bir parametre olabileceğini bir defa daha düşündürmüştür.
20. "Catch-up growth" yapan ve yapmayan olguların tedavi öncesinde aldıkları kalori arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) "catch-up growth" yapan grupta tedavi öncesindeki kalori alımına göre "catch-up growth" ayındaki kalori alımında anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Kalori alımında anlamlı artış "catch-up growth" yapmayan olgularda da tedavi öncesi ve 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımları arasında izlenmiştir ($p=0.012$). Ancak "catch-up growth" yapanların "catch-up growth" ayındaki kalori alımları "catch-up growth" yapmayanların 6 aylık izlemlerindeki ortalama kalori alımlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Bu bulgu kalori desteği ile "catch-up growth" arasındaki ilişkiyi göstermektedir.
21. "Catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" ayındaki serum leptin düzeyi ile TSF % std. değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0.488$, $p=0.021$). Bu ilişki "catch-up growth" yapmayan olgularda bulunmamıştır. Bu bulgunun "catch-up growth" ile TSF arasındaki ilişkiye dolaylı olarak işaret ettiği düşünölmüştür.
22. Kontrol grubu olguları arasından antropometrik değerleri "catch-up growth" yapan gruba benzer bir grup oluşturulduğunda, "catch-up growth" yapan olguların "catch-up growth" yaptıkları aydaki kalori ve protein alımlarının kontrol grubu olgularına göre fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Bu seçilmiş kontrol grubunun serum leptin düzeyi "catch-up growth" yapan olguların serum leptin düzeyinden anlamlı olarak düşük izlenmiştir ($p=0.001$).
23. Seçilmiş kontrol grubunda serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında pozitif ilişki yokken, "catch-up growth" yapan grupta serum leptin düzeyi ile TSF % std. arasında pozitif ilişki bulundu. Aynı ilişkinin kilo alan, TSF ve MAC değerleri tedavi öncesine göre anlamlı artış gösteren ancak "catch-up growth" yapmayan

olgularda da olmaması TSF % std.'ın "catch-up growth"un erken belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

24."Catch-up growth" yapan olguların seçilmiş kontrol grubundakiler ile eşit antropometrik değerlere ulaşmasına rağmen, "catch-up growth" yapanlarda serum leptin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek bulunması, "catch-up growth" süresince yağ kitlesinin aktif olarak artışı ve kalori alımındaki fazlalığın serum leptin düzeyindeki bu yüksekliğe neden olduğunu düşündürmüştür.

25.Bu çalışmanın bulgularının daha geniş seri ve daha uzun izlem ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmesinin "catch-up growth"un fizyodinamiği ile "catch-up growth"ta leptinin rolünün anlaşılmasına katkıda bulunacağı kanısındayız.



7.KAYNAKLAR

- 1. Lewinter-Suskind L, Suskind D, Murthy KK, Suskind RM. The malnourished child. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds). Textbook of Pediatric Nutrition. New York, Raven Press, 1993. p:127-140**
- 2. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:749-764**
- 3. Cederholm T, Arner P, Palmblad J. Low circulating leptin levels in protein-energy malnourished chronically ill elderly patients. J Intern Med 1997;242:377-382**
- 4. Haluzik M, Kabrt J, Nedvidkova J, Svobodova J, Kotrlikova E, Papezova H. Relationship of serum leptin levels and selected nutritional parameters in patients with protein-caloric malnutrition. Nutrition 1999;15:829-833**
- 5. Stoving RK, Vintent J, Handberg A et al. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. Clin Endocrinol 1998;48:761-768**
- 6. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. Mol Psychiatry 1997;2:267-269**
- 7. Coşkun T. Malnutrisyonlu hastanın beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 1996;17: 310-325**
- 8. Gomez F, Ramos-Galvan R, Frenk S, Cravioto-Munoz J, Chavez R, Vasquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. J Trop Pediatr 1956;2:77-83**
- 9. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. Lancet 1973;2:87-89**
- 10. Motil JK, Phillips SM, Conkin CA. Nutritional Assessment. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1999. p:717-740**
- 11. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 1981;34:2540-2545**
- 12. Sutphen JL. Growth and nutritional status. In: Leberthal E (ed). Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York, Raven Press, 1989. p:87-93**
- 13. Zenel JA. Failure to thrive: a general pediatrician's perspective. Pediatr Rev 1997;18:371-378**

14. Hansen JDL, Pettifor JM. Protein energy malnutrition (PEM). In: McLaren DS, Burman D, Belton NR, Williams AF (eds). Textbook of Pediatric Nutrition. Great Britain, The Bath Press, 1991. p:357-389 .
15. Spurr GB, Reina JC, Dahners HW, Barac-Nieto M. Marginal malnutrition in school-aged Colombian boys: functional consequences in maximum exercise. *Am J Clin Nutr* 1983;37:834-847
16. Waterlow JC. Kwashiorkor revisited: the pathogenesis of oedema in kwashiorkor and its significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:436-441
17. Keet MP, Hansen JD, Truswell AS. Are skinfold measurements of value in the assessment of suboptimal nutrition in young children? *Pediatrics* 1970;45:965-972
18. Coovadia HM, Parent MA, Loening WE et al. An evaluation of factors associated with the depression of immunity in malnutrition and in measles. *Am J Clin Nutr* 1974;27:665-669
19. Wickramasinghe SN, Akinyanju OO, Grange A. Ultrastructure and cell cycle distribution of bone marrow cells in protein-energy malnutrition. *Clin Lab Haematol* 1988;10:135-147
20. Alleyne GA. Studies on total body potassium in malnourished infants. Factors affecting potassium repletion. *Br J Nutr* 1970;24:205-212
21. Beresford CH, Neale RJ, Brooks OG. Iron absorption and pyrexia. *Lancet* 1971;1:568-572
22. Belamarich PR. Measles and malnutrition. *Pediatr Rev* 1998;19:70-71
23. Chandra RK. Serum thymic hormone activity in protein-energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1979;38:228-230
24. Putilo DT, Connor DH. Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymolympathic atrophy. *Arch Dis Child* 1975;50:228-230
25. Drake TE. Thymolympathic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1971;2:1322-1323
26. Edelman R, Suskind R, Olson RE, Sirisinha S. Mechanisms of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1973;1:506-508
27. Keusch GT, Cruz JR, Torun B, Urrutia JJ, Smith HJr, Goldstein AL. Immature circulating lymphocytes in severely malnourished Guatemalan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:265-270

28. Salimonu LS, Ojo-Amaize E, Johnson AO, Laditan AA, Akinwolere OA, Wigzell H. Depressed natural killer cell activity in children with protein-calorie malnutrition. II. Correction of the impaired activity after nutritional recovery. *Cell Immunol* 1983;82:210-215
29. Bhaskaram P, Sivakumar B. Interleukin-1 in malnutrition. *Arch Dis Child* 1986;61:182-185
30. Salas M, Kirchner H. Induction of interferon-gamma in human leucocyte cultures stimulated by Zn^{2+} . *Clin Immunol Immunopathol* 1987;45:139-142
31. Watson RR, McMurray DN, Martin P, Reyes MA. Effect of age, malnutrition and renutrition on free secretory component and IgA in secretions. *Am J Clin Nutr* 1985;42:281-288
32. Selvaraj RJ, Bhat KS. Metabolic and bactericidal activities of leukocytes in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1975;25:166-17
33. Selvaraj RJ, Bhat KS. Phagocytosis and leucocyte enzymes in protein-calorie malnutrition. *Biochem J* 1972;127:255-259
34. Neumann CG, Lawlor GJ, Stiehm ER et al. Immunologic responses in malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1975;28:89-104
35. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R, Charupatana C, Olson RE. Complement and C3-proactivator levels in children with protein-calorie malnutrition and effect of dietary treatment. *Lancet* 1973;1:1016-1020
36. Lien MN, Meyer KK, Winick M. Early malnutrition and "late" adoption: a study of their effects on the development of Korean orphans adopted into American families. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1734-1739
37. Tolia V. Failure to thrive. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999. p:51-63
38. Torun B, Solomons NW, Caballero B, Flores-Huerta S, Orozco G, Pineda O. The effect of dietary lactose on the early recovery from protein-energy malnutrition. II. Indices of nutrient absorption. *Am J Clin Nutr* 1984;40:601-610
39. Haschke F, Javaid N. Nutritional anemias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;374:38-44
40. Arato A, Szalai K, Tausz I, Szonyi L. Favorable effect of breast feeding and late introduction of cow's milk on the prevention of suspected allergic symptoms in infancy. *Orv Hetil* 1996;137:1979-1982

41. Willis JS, Golden MH. Active and passive transport of sodium and potassium ions in erythrocytes of severely malnourished Jamaican children. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:635-645
42. Lynch SR, Becker D, Seftel H, Bothwell TH, Stevens K, Metz J. Iron absorption in kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1970;23:792-797
43. Simmer K, Khanum S, Carlsson L, Thompson RPH. Nutritional rehabilitation in Bangladesh-the importance of zinc. *Am J Clin Nutr* 1988;47:1036-1040
44. Grantham-McGregor S, Schofield W, Powell C. Development of severely malnourished children who received psychosocial stimulation: six-year follow up. *Pediatrics* 1987;79:247-254
45. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432
46. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4242-4245
47. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc* 1953;140:578-592
48. Hervey GR. The effect of lesions in hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958;145:336-352
49. Hausberger FX. Parabiosis and transplantation experiments in hereditarily obese mice. *Anat Rec* 1959;130:313
50. Coleman DL & Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969;217:1298-1304
51. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI & Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635
52. Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, De Matteis R, Flier JS, Lowell BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138:797-804
53. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-1033
54. Lonnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thorne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest* 1997;99:2398-2404

55. Lonnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:255-260
56. Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-908
57. Maffei M, Stoffel M, Barone M, et al. Absence of mutations in the human *ob* gene in obese/ diabetic subjects. *Diabetes* 1996;45:679-682
58. Niki T, Mori H, Tamori Y, et al. Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes* 1996;45:675-678
59. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295
60. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:389-401
61. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3980-3985.
62. Sorensen TI, Echwald SM, Holm JC. Leptin in obesity. *BMJ* 1996;313:953-954
63. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995;44:855-858
64. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-347
65. Lonnqvist F, Thome A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoreceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995;95:1109-1116
66. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, Westerterp KR, Saris WH. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism* 1997;46:420-424
67. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* 1997;272:E562-566
68. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-584.

69. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-3913
70. Zimmer P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoas: cross sectional study. *BMJ* 1996;313:965-969
71. Baumann WA, Spungen AM, Zhong YG, Mobbs CV. Plasma leptin is directly related to body adiposity in subjects with spinal cord injury. *Horm Metab Res* 1996;28:732-736
72. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950-953
73. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-3427
74. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-292
75. Bennett PA, Lindell K, Karlsson C, Robinson IC, Carlsson LM, Carlsson B. Differential expression and regulation of receptor isoforms in the rat brain: effects of fasting and oestrogen. *Neuroendocrinology* 1998;67:29-36
76. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:551-567
77. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996;45:1511-1515
78. Kolaczynski JW, Ohannesian J, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4162-4165
79. Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997;273:R113-120
80. Jenkins AB, Markovic TP, Fleury A, Campbell LV. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1997;40:348-351
81. Nicklas BJ, Katzell LI, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Gender differences in the response of plasma leptin concentrations to weight loss in obese older individuals. *Obes Res* 1997;5:62-68

- 82.** Racette SB, Coppack SW, Landt M, Klein S. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2275-2277
- 83.** Scholz GH, Englaro P, Thiele I, et al. Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary intervention in obese individuals. *Horm Metab Res* 1996;28:718-723
- 84.** Caro JF, Sinha MK, Kolacznski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;1996:1455-1462
- 85.** Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-3423
- 86.** Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, Hickner RC. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism* 1997;46:1109-1112
- 87.** Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Qin, Garvey T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based difference in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1293-1300,
- 88.** Lahlou N, Landais P, De Boissieu D, Bougneres PF. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity: relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. *Diabetes* 1997;46:989-993
- 89.** Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997;336:1802-1811
- 90.** Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-1438
- 91.** Clapham JC, Smith SA, Moore GB, Hughes MG, Azam H, Scott A, Jung RT. Plasma leptin concentrations and ob gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinemia in lean and obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:179-183
- 92.** Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996;45:699-701
- 93.** Ryan AS, Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationship with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4433-4438

- 94.** Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Jarvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:993-996
- 95.** Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promotor analysis of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996;271:3971-3974
- 96.** Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996;271:5301-5304
- 97.** Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2856-2861
- 98.** Larsson H, Ahren B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4428-4432
- 99.** Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* 1996;28:704-707
- 100.** Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2542-2547
- 101.** Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997;46:717-719
- 102.** Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-3413
- 103.** Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4080-4082
- 104.** Janik JE, Curti BD, Considine RV, et al. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 3084-3086
- 105.** Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2541-2546

- 106.** Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, Skugor M, Clairmont A, Klisovic D, Landoll JD. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1368-1372
- 107.** Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-579
- 108.** Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman MI, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *Clin Invest* 1996;97:1344-1347
- 109.** Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:6093-6096
- 110.** Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-377
- 111.** Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-742
- 112.** Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996;381:745
- 113.** Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996;334:324-325
- 114.** Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-1028
- 115.** Murakami T, Yamashita T, Iida M, Kuwajima M, Shima K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231:26-29
- 116.** Lynn RB, Cao GY, Considine RV, Hyde TM, Caro JF. Autoradiographic localization of leptin binding in the choroid plexus of ob/ob and db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219:884-889
- 117.** Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis isolated human brain microvessels. *J Clin Invest* 1997;99:14-18
- 118.** Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-161
- 119.** Schwatz MW, Peskind E, Rashkind M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996;2:589-593

- 120.** Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1120-1126
- 121.** Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996;98:201-203
- 122.** Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in human. *Diabetes* 1996;45:984-987
- 123.** McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996;137:1501-1504
- 124.** Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman JM, Bennet PH, Bogardus C. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 1997;3:238-240
- 125.** Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E & Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-252
- 126.** Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-2576
- 127.** Carro E, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997;138:2203-2206
- 128.** Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-1143
- 129.** Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992
- 130.** Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543
- 131.** Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in rats. *Endocrinology* 1997;138:3395-3401

- 132.** Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46:313-316
- 133.** Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188
- 134.** Muller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997;272:10585-10593
- 135.** Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-991
- 136.** Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, Vijay V, Haffner SM. Plasma leptin is not associated with insulin resistance and proinsulin in non-diabetic South Asian Indians. *Diabet Med* 1998;15:480-484
- 137.** Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR, Considine RV, Caro JF. Effect of troglitazon on leptin production. Studies in vitro and in human subjects. *Diabetes* 1996;45:1276-1278
- 138.** Tuominen JA, Ebeling P, Stenman UH, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:381-382
- 139.** Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;81:4166-4169
- 140.** Schubring C, Kiess W, Englaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1480-1483
- 141.** Matsuda J, Yokota I, Iida M, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1642-1644
- 142.** Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997;89:1507-1512
- 143.** Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4270-4273

- 144.** Salbe AD, Nicolson M, Ravussin E. Total energy expenditure and the level of physical activity correlate with plasma leptin concentrations in five-year-old children. *J Clin Invest* 1997;99:592-595
- 145.** Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys .v. rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1066-1070
- 146.** Vogel G. Leptin: a trigger for puberty? *Science* 1996;274:1466-1467
- 147.** Grinspoon S, Gulick T, Askari H, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3861- 3863
- 148.** Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol* 1997;46:289-293
- 149.** Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1845-1851
- 150.** Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997;2:335-340
- 151.** Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in woman athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-321
- 152.** Yoshida T, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Regulation of expression of leptin mRNA and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:822-826
- 153.** Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1632-1634
- 154.** Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:497-499
- 155.** Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850

- 156.** Grunfeld C, Pang M, Shigenaga JK, Jensen P, Lallone R, Friedman J, Feingold KR. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4342-4346
- 157.** Yareskeski KE, Zachwieja JJ, Horgan MM, Powderly WG, Santiago JV, Landt M. Serum leptin concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with low adiposity. *Metabolism* 1997;46:303-305
- 158.** Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* 2000;49:819-825
- 159.** Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2148-2152
- 160.** Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849-2855
- 161.** Hanaki K, Becker D, Arslanian SA. Leptin before and after insulin therapy in children with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1524-1526
- 162.** Luna R, Garcia-Mayor RV, Lage M et al. High serum leptin levels in children with type 1 diabetes mellitus: contribution of age, BMI, pubertal development and metabolic status. *Clin Endocrinol* 1999;51:603-610
- 163.** Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LMS. Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. *Arch Dis Child* 1997;77:396-400
- 164.** Kirel B, Doğruel N, Akgün N, Kılıç FS, Tekin N, Uçar B. Serum leptin levels during childhood and adolescence: relationship with age, sex, adiposity and puberty. *Turk J Pediatr* 1999;41:447-455

No	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA %	BMI	BMI %	Kal. a \dot{g} .	Kalori		Protein		Leptin
													Alm.g.	Ald.	Alm.g.	Ald.	
1	10,5	85,5	9,5	95,6	15	95,60	80,60	86,1	91,5	14,2	88,3	274	1224	850	13,5	20	0,5
2	8,8	76	12,5	138	15,5	96,60	85,40	86,3	97,5	15,2	91,6	450	1100	650	11,9	23	0,7
3	9,8	83,6	10	99	13,5	100,50	86,00	83,1	67,5	13,9	85,1	802	1252	450	13,1	14	0,4
4	12	93	9,5	79,5	11,5	95,00	83,20	87	84	13,9	88,7	630	1330	700	15,2	22	2,9
5	10	82	9	90	15,5	94,80	84,00	87,7	102	14,9	93,5	351	1231	880	12,8	16	3,6
6	16,5	111,5	8	79,5	16	97,70	84,60	84,2	91,5	13,2	88,6	232	1654	1422	19,1	36	2,6
7	13	98,5	8,5	93	13	95,20	77,80	86,7	58,5	13,5	84,7	185	1485	1300	16,3	51,5	1,5
8	12,7	97,4	10	114,5	15	94,30	76,00	86,4	63	13,5	85,6	71	1396	1325	15,5	43,5	2
9	12,1	94	9	100	16	92,50	75,60	86,4	87	13,7	88,3	350	1330	950	15,2	19,5	3,7
10	17,2	114	9	90	16	102,20	92,50	84,3	90	13,2	88,6	117	1795	1678	20,8	71	0,9
11	11	87,5	13	129	15	93,50	78,00	87,3	72	14,2	89,8	628	1178	550	13,5	17,8	5,5
12	13,5	99	6	60	15	97,40	84,40	88,2	97,5	13,8	88,9	750	1450	700	16	16	3,7
13	18,5	120	7	69	15	101,60	89,80	83,2	82,5	12,6	84,8	900	1900	1000	23,8	34,6	5,2
14	18,5	118	7	86,4	15	97,00	80,80	84,5	82	13,3	85,2	1315	2015	700	23,1	14	0,8
15	23	131,5	9	90	16,5	104,40	92,70	80,7	81	13,2	85	490	1890	1400	27,6	40,5	1,4
16	20	124	12,5	124,5	17	102,80	91,70	81,6	79,5	13	86,8	1000	1950	950	25	35	2
17	22,8	127	7	63	16,5	98,20	85,70	89,8	82,5	14,1	88,8	750	1750	1000	25	26,8	10,6
18	17	115,8	7	87	15	94,50	74,20	82,5	70,5	12,8	83,1	791	1650	859	19,7	19,8	1,9
19	16,4	110,1	12,5	124,5	16	93,50	84,10	87	73,5	13,6	91,3	460	1560	1100	18,9	36,1	6
20	16,5	113	7,5	93	15	97,30	79,70	83,9	73,5	12,9	83,9	999	1959	960	21,7	34,5	1,6
21	27,5	141,6	9	112,5	17	109,40	103,00	84,4	79,5	13,6	86,1	291	2471	2180	32,4	47,6	6,6
22	18,1	119	10	99	14,5	96,40	77,70	82,3	60	12,8	84,7	225	1793	1568	23,8	49,5	7,7
23	7,8	72,5	11,5	127,5	13,7	94,10	80,80	87	73,5	15,4	91,2	351	1101	750	11,9	28,3	1,8
24	10,7	85,6	13	129	16	99,40	89,90	87,7	90	14,5	91	455	1255	800	12,4	17	2
25	9,1	82,5	5	49,5	12,5	93,60	72,30	79,8	73,5	13,5	82,5	335	1185	850	12	16,5	1,6
26	12,5	95,5	8,8	97,5	14,3	93,30	74,90	86,2	72	13,6	86	515	1415	900	15,5	30	1,6
27	15,3	112	6	60	15	108,30	86,40	78,1	90	12,2	81,1	945	1795	850	20,8	19,6	1,5
28	13	102	13	129	15,5	97,10	77,40	80,7	67,5	12,5	82	481	1481	1000	17	22	0,4
29	23,9	132	5,5	45	17	97,60	78,50	83,9	87	13,7	82,3	845	1800	955	28	27,6	2,6
30	17,3	115,5	7,9	97,5	14,5	97,50	79,70	81,2	63	12,9	83,9	912	1812	900	20	33	2,8

No, hasta numarası; Yaş (ay); VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, triseps deri kıvrım kalınlığı % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Kal.aç., Kalori açığı (kcal/gün); Alm.g., alması gereken kalori (kcal/gün); Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Alm.g. protein, alması gereken protein (g/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL).

Ek 1: Hasta grubu olgularının cins, yaş ve bazal antropometrik parametreleri, kalori-protein alım ve gereksinimleri, serum leptin düzeyleri

No	VA (1)	Boy (1)	TSF (1)	TSF % (1)	MAC (1)	Ht % (1)	Wt % (1)	Wt/Ht % (1)	AMA % (1)	BMI (1)	BMI % (1)	Ald. kalori (1)	Ald. protein (1)	Leptin (1)	c.u. (1)
1	10,8	86	10,2	100,5	15	95,6	82,9	88,5	84	14,6	90,8	1100	22	1,2	-
2	9,2	77,5	13	124,5	14,2	96,4	85,7	87,4	67,5	15,2	92,2	1250	25	1,6	-
3	10,7	84,6	11	101	14	98,5	87,5	89,2	69,5	14,8	91,2	900	15,5	3,5	-
4	12,5	93	12	112	15,5	95	82,8	90,6	87	14,5	91,1	850	26	5,4	+
5	11,2	84	11,5	114	15,5	93,3	86	95	90	15,9	98,7	1450	22	6,6	+
6	17,5	111,5	8,5	84	17	97,7	89,7	89,3	103,5	14	94	1750	38	3,8	-
7	13,1	99	7,5	90	13	96,2	77,6	85,6	58	13,4	83,9	1450	42	0,4	-
8	13,8	97,5	13,5	127,5	16,2	94,3	82,6	93,9	85,5	14,7	92,5	1600	33,8	8	+
9	12,5	94	9,5	106	15,5	92,5	78,1	89,3	88,5	14,1	91,3	1150	22	2,5	-
10	19,5	116	10	99	17,3	103,9	104,8	92	105	14,5	97	1800	51	3,5	+
11	12,5	89	11,5	114	16,5	90,9	82,8	97,7	100,5	15,8	96,4	1230	21	6,4	+
12	14,5	100	7	95,2	16	95,2	86,3	92,9	69	14,5	95,2	1600	24	5,3	+
13	18,8	119,7	7	69	15	102	91,3	82,5	76,5	13,1	87,1	1650	33,5	3,2	-
14	20,5	118	7	87	16	97	89,5	92,8	82,5	14,7	93,1	1900	34	2,3	+
15	23,6	132	7	69	17	104,4	95,2	82,8	94,5	13,5	87,3	1800	38	0,4	-
16	20,6	126	12,5	124,5	17	104,5	94,5	81,1	79,5	13	86,6	1750	38	3	-
17	24,5	127	11	99	18	98,2	92,1	96,5	85,5	15,2	95,5	1950	31,5	12	+
18	19	116	8	99	16	95,3	83	89,2	79,5	14,1	91,3	1740	24	6,14	-
19	17,3	110,4	10	99	17	93,5	84	92,2	97,5	14,3	96	1100	42	12,6	+
20	17,7	113,5	10	124,5	15	98,2	85,5	85,9	64,5	13,6	89,6	1200	38,8	3,6	-
21	28,2	143	11	121,5	17	110,2	105,6	83,9	69	13,8	87	2400	49	2,8	-
22	18,2	119	8,2	81	15	96,4	78,1	82,7	72	12,9	85,1	1656	46	0,5	-
23	8,4	76	10	111	13	97,9	83,2	82,4	70,5	14,5	86,7	800	26	0,6	-
24	10,4	86	12	120	15	99,4	87,4	85,2	79,5	14,1	88,4	900	20	1,4	-
25	9,8	85	6,4	63	13	95,3	77,8	81,7	73,5	13,6	85,7	1100	17	0,4	-
26	12,8	98,5	10,4	115,5	15	95,2	76,6	85,3	75	13,3	85,8	1150	28	2,6	-
27	15,7	112,5	7	62,4	15	103,3	87,5	80,1	90	12,5	82,4	1150	22,5	0,5	-
28	13,3	100	13,5	135	15,5	95,2	79,2	85,3	66	13,3	87	1100	22	1,2	-
29	24,5	135,5	7	57	17,5	100,6	80,5	80,1	87	13,2	79,5	1900	24	0,5	-
30	19	118	8	99	16,5	99,2	87,6	86,3	85,5	13,6	89	1100	23	0,4	-

No, hasta numarası; VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori(kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 2: Hasta grubu uygulamanın tedavinin 1. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA %	BMI	BMI %	Ald. kalori	Ald. protein	Leptin	c.u.
	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
1	11,6	86,8	11,5	114	15	95,6	87,9	94,7	85,5	15,3	96,1	1350	22,5	3,5	+
2	9,9	80	14	139,5	15	97,8	90	90	72	15,5	94,1	1400	25	4,8	+
3	10,5	86	12	120	14	99,4	88,2	86,1	66	14,2	89,3	1300	14		-
6	18	111,5	9	84,5	17,2	97,7	92,2	91,8	104	14,3	95,6	1700	38	3,6	+
7	13,6	101	8	94,5	14	98,2	78,2	86,1	60	13,3	82,2	1400	48		-
9	13,8	94,5	9,5	105,5	16	92,5	86,3	98,6	91	15,6	100,8	1600	25	4,7	+
13	21,4	121,5	9	72	17	101,2	96,8	90,7	81,5	14,4	94,2	2100	38	6,6	+
15	25,8	133	10	90	18	102,9	97	90,5	88,5	14,6	91,7	2200	44	3,2	+
16	23	128	12,5	124,5	17,5	104,5	105,5	90,6	85,5	14,5	96,7	126	12,5	7,3	+
18	18	115,2	8	99	15,7	94,5	78,6	87,4	75	13,6	88	1550	23		-
20	18,1	114,6	10,5	124,5	16	98,2	87	87,4	76,5	13,9	90,2	1300	26,9		-
21	28,7	144	10,6	117	17	110,9	107,5	84,2	70,5	13,8	87,3	2300	34		-
22	19,5	119	12	120	15,8	96,4	83,7	88,6	63	13,8	89,3	1750	39		-
23	8,5	77	11	121,5	14,5	97,8	82,7	81,9	88,5	14,4	86,4	900	24		-
24	10,5	86	8	79,5	15	99,4	88,2	86,1	99	14,2	89,3	800	18		-
25	10,3	85	6,5	64,5	13,5	94	76,3	85,8	81	14,3	86,3	830	22		-
26	13	99,5	9	111	15,5	97,2	81,4	87,2	82,5	13,6	86,2	1200	26		-
27	15,6	112,6	7,5	75	15,5	104,2	88,1	79,6	90	12,2	81,1	1350	38,8		-
28	13,5	101	13	135	16	96,2	80,4	85,4	72	13,2	86,8	950	18		-
29	23,3	136	8	57	14	100,6	76,5	76,1	67,5	12,6	75,6	1300	22		-
30	19	118	9	112,5	16	99,2	87,6	86	75	13,6	89	1050	24		-

No, hasta numarası;VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, TSF % std.;MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori(kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 3: Hasta grubu olgularının tedavinin 2.ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA %	BMI	BMI %	Ald. kalori	Ald. protein	Leptin	c.u.
	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
3	11,4	89,5	12	120	15	100	90	87	79,5	14,1	88,9	1400	28	3	-
7	14	102	11	96	14	99,1	82,4	87	59	13,5	82,9	1350	32	1	-
18	19	116	9	112,5	17	92,4	79,2	92,2	79,5	14,4	92,6	1900	28	7	+
20	19,2	115	10	124,5	14	99	92,8	93,2	54	14,5	94,5	1350	36,4	11,1	+
21	30	145	10,5	114	18,3	112,5	112,4	82,6	87	14,1	88,8	2200	37,5	6	-
22	18,9	119	10	114,4	15,3	96,4	81,2	85,9	61	13,3	87,2	1500	28	4,9	-
23	9	78	8,5	84	14	96,4	83,3	84,9	81	14,8	89,6	850	25	0,7	-
24	10,4	87	12	120	15	100,6	79,8	83,9	79,5	13,7	85,4	900	21	0,9	-
25	10,6	85	9,5	105	14	94	78,5	88,3	69	14,7	88,8	830	22	2,3	-
26	13,7	99,5	9	99	15	93,5	77,4	89,5	81	14	89,7	1155	29	3,2	-
27	17	112	8,5	84	15,5	100,4	91,4	86,7	85,5	13,5	90,2	1300	36,6	2	-
28	13,5	102,5	12	133,5	15	97,2	79	83,4	74	13,1	85,8	950	19	1	-
29	25	136	8	66	17	100,6	82,1	81,7	78	13,5	81,1	1250	25	0,6	-
30	17,5	119	9	112,5	15,5	97,8	76,4	79,2	69	12,4	79,9	1250	28	0,5	-

No, hasta numarası;VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, TSF % std.;MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori(kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 4: Hasta grubu olgularının tedavinin 3.ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA	BMI	BMI %	Ald. kalori	Ald. protein	Leptin	c.u.
	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
3	12,2	90,5	12	120	15	100	93,6	93,1	79,5	15,1	93,6	1550	34	4,6	+
7	14,2	102	8,2	90	14,5	99,1	85	88,2	78	13,6	84,2	1100	29		-
21	32,2	145	11,8	130,5	18,5	111,7	120,6	90,4	84	15,3	96	2700	48	18,2	+
22	20	120	11	109,5	15,5	97,2	85,8	87,7	67,5	13,9	89,9	1800	34		-
23	8,9	77,8	14	139,5	13,8	95,4	81,4	84,4	55,5	14,7	89,5	750	22		-
24	10,8	87,6	12,5	124,5	15,5	97,8	82,9	85,7	85,5	13,9	86,7	1000	26,5		-
25	10,3	86,7	11	121,5	14	96,2	76,3	83,1	63	13,6	82,4	1200	24		-
26	13,4	99,5	11	121,5	15	93	75,7	85,9	72	13,4	86	1100	18,5		-
27	16,5	112,5	9	90	15,7	100,4	88,7	84,2	87	13,2	88,6	1350	28,5		-
28	13,6	102	13	132	15,8	95,4	78,5	84	76	13,5	87,4	1200	26		-
29	25,8	136,5	9	75	17,5	98,3	79,3	84,5	81	13,9	82	1200	32		-
30	17,8	119	10	124,5	15,5	97,8	77,7	80,5	66	12,6	81,3	1350	24,5		-

No, hasta numarası; VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triceps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, TSF % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 5: Hasta grubu olgularının tedavinin 3.ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA	BMI	BMI %	Ald. kalori	Ald. protein	Leptin	c.u.
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
7	14,5	102,5	9	95	15	95,7	81,9	90,1	63,5	13,9	87	1650	48	1,3	+
22	20,6	120	12,8	127,5	17	97,2	88,4	90,4	73,5	14,3	93,4	1700	37	10	+
23	9,5	80	14	139,6	14	96,7	84,4	86,4	58,5	14,8	90,6	900	16		-
24	11,2	89,5	13	129	16	100	86	85,5	90	13,8	86	950	22		-
25	10,2	87,2	6	66	14	91,7	69,9	82,3	84	13,5	83,1	1000	21		-
26	13,7	104	11	123	15,5	97,6	77,4	82	80	12,7	81,3	1000	26		-
27	17,4	112	9	88,2	15	100,4	90	88,8	87	13,2	89,1	1850	24		-
28	14	103,5	12,5	130,2	16	97,7	78,1	83,5	74	13,7	88,2	1100	22		-
29	26,1	137	9,5	78	17,8	99,1	80,2	85,3	82,5	13,9	81,7	1550	32		-
30	18	120	11	136,5	16	98,6	78,6	78,6	69	12,5	80,8	1450	32		-

No, hasta numarası; VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triceps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, TSF % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 6: Hasta grubu olgularının tedavinin 5.ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	VA	Boy	TSF	TSF%	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA %	BMI	BMI %	Ald. kalori	Ald. protein	Leptin	c.u.
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
23	9,5	80	13	129	14,5	95,7	83,3	86,4	69	14,8	91	1000	22	0,9	-
24	11,9	91	13,5	135	15,5	101,1	91,3	88,8	76,5	14,4	89,3	1100	28	1,9	-
25	10,6	90	6,5	72	14	94,8	72,6	80,9	81	13,1	80,7	1300	25	0,6	-
26	13,7	104,5	11	121	15,5	97,6	77,4	82	84	12,7	81,3	1050	32	1,4	-
27	17,5	114	7	69	15,5	102,2	94,1	85,8	90	13,5	90,1	1700	19	1,4	-
28	14	104	12,5	128	15	96	82	84,4	75,5	13,8	89,3	1300	25	2,4	-
29	26,3	137,2	10	82,5	18,5	98,1	80,8	85,9	88,5	14	82,3	1500	34,5	2,7	-
30	19,5	120,5	11	136,5	16	78,6	85,7	85,2	69	13,5	87,6	1400	33,5	3,5	-

No, hasta numarası; VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, TSF % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL); c.u., bu ayda "catch-up growth" yapıp yapmadığı.

Ek 7: Hasta grubu olgularının tedavinin 6. ayındaki antropometrik parametreleri, kalori-protein alımları ve serum leptin düzeyleri

No	Cins	Yaş	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	Wt/Ht %	AMA %	BMI	BMI %	Kal. aş.	Kalori		Protein		Leptin
															Alm.g.	Ald.	Alm.g.	Ald.	
1	E	19	11,1	85	15	150	17,5	102	94,4	92,5	100,5	15,4	91,1	648	1248	600	13,5	19,3	7
2	K	22	12	84	17,5	174	15	99,4	104,3	101,7	59	17	105,6	446	1296	850	13,5	16,6	12
3	K	26	13	90	10	99	16,5	100	99,8	99,2	114	16	99,8	276	1326	1050	14,6	18,5	5
4	K	15	12,5	81	11	121,5	18,5	104,4	123,8	111,6	150	19,1	113,6	346	1296	950	14	16,5	8,8
5	K	12	9,8	73	13	144	16	98,3	103,7	103,7	103,5	18,5	107,4	409	959	550	11,9	21,5	7,3
6	K	16	9,3	77	16	111	15	97,8	90,3	92	102	15,7	94,3	375	1123	750	12,1	23,6	3,7
7	K	35	12,1	89,8	10	99	16	95,6	85,8	92,4	100,5	14,9	93,8	405	1305	900	14,4	18	4,5
8	K	20	11	83,2	10	99	16	106,4	98,2	97,3	105	14,2	86,7	560	1360	800	14,2	24,8	10,5
9	K	16	8,8	73,2	11,5	127,5	14	96,8	85,4	92,6	78	16,5	99,3	526	1026	500	11,1	18,5	1,3
10	K	12	8,5	72	10,5	115,5	16	96,9	89,8	92,7	118,5	16,5	95,6	329	929	600	11,6	18,3	3,7
11	E	29	12,3	91	14,5	144	16	100,7	91,1	91,8	81	14,9	89,9	493	1393	900	15,1	22	2,8
12	K	30	11,7	85	8,5	84	14,5	95	89,8	97,5	85,5	16,2	100,7	224	1224	1000	13,56	24	1,3
13	E	31	14	96	10	111	15	106,2	103,7	96,6	79,5	15,2	92	558	1508	950	16,3	26,5	5,7
14	K	17	10	80	14	154,5	15	100,3	95,2	90,9	82,5	15,6	94,8	205	1205	1000	12,9	17,5	0,4
15	K	33	11,6	89	10,5	105	15	98,9	105	90,6	84	14,6	91	274	1224	950	13,5	18	1,3
16	E	23	12	86	8,8	87	15	99,1	97,2	98,4	52,5	16,2	99	388	1288	900	14	14,5	3,9
17	K	62	20	112	12,5	124,5	19	103,3	113	102	116,5	15,9	105,8	324	1724	1400	19,9	26	5
18	E	53	18	108	10,5	115,5	18	101,3	101,7	100	118,5	15,4	99,1	110	1710	1600	19	40	6,4
19	E	42	14,7	96,5	7,5	82,5	16	96,9	93,6	101,4	102	16	99,8	385	1485	1100	16,3	22	4,4
20	K	52	16,3	100	14,5	144	17	95,2	97	104,5	88,5	16,3	107	472	1472	1000	16,9	25	3
21	E	68	17,3	106,5	9	112,5	17	97,7	87,8	100	93	15,4	100	391	1591	1200	17,6	19	3,2
22	K	44	18,3	110,5	12	120	18	112,4	121,2	97,3	115,5	15,1	96	429	1729	1300	19,9	26	6
23	E	66	21	113	7	87	17,5	99,9	106,6	106,6	109,5	16,4	106,8	832	1932	1100	21,4	42,6	5,2
24	E	36	14,7	97	8	88,5	16	102,2	100,7	100	103,5	15,6	96,4	660	1560	900	16,9	32,6	4,4
25	K	45	15,5	103,8	12	120	18	106,2	102,6	92,8	115,5	14,3	91	823	1423	600	16,3	12,3	1,8

No, hasta numarası; yaş (ay); VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, triseps deri kıvrım kalınlığı % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; Wt/Ht %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kütle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Kal.aş., Kalori açığı (kcal/gün); Alm.g., alması gereken kalori (kcal/gün); Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Alm.g. protein, alması gereken protein (g/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL).

Ek 8: Kontrol grubu olgularının cins, yaş, antropometrik parametreleri, kalori-protein alım ve gereksinimleri ve serum leptin düzeyleri

No	Cins	Yaş	VA	Boy	TSF	TSF %	MAC	Ht %	Wt %	WtHt %	AMA %	BMI	BMI %	Kal. ağı.	Kalori		Protein		Leptin
															Alm.g.	Ald.	Alm.g.	Ald.	
26	K	42	13,6	96,6	8,2	81	15	99,1	90,1	92,5	87	14,5	91,7	277	1377	1100	15,8	28,2	4,6
27	K	64	18,2	114,4	11	109,5	17	99,5	97,8	96,8	96	14,8	98,9	404	1654	1250	19,1	26	4,7
28	K	56	14,9	102,1	12	120	15	97,1	88,7	92,5	66	14,3	94	381	1481	1100	17	24,5	0,4
29	K	57	18,6	106,2	16	159	16	101	110,7	107,5	63	16,6	108,6	391	1591	1200	18,3	28,5	6
30	E	45	15	100	7	76,5	15	100,9	95,5	96,2	88,5	15	93	436	1386	950	15,2	39,5	10,9
31	K	45	15,5	105	11,5	114	16	107,3	102,6	91,2	87	14,1	89,2	165	1615	1450	18,5	27	2
32	K	54	18	106	17	169,5	17,2	101	107,1	104	70,5	16	105,1	106	1656	1550	19	23,5	3,5
33	K	69	17,2	106	9,5	94,5	16,5	95	92,5	99,4	93	15,3	102,5	296	1496	1200	17,3	23,5	10,3
34	K	47	13,6	97,2	8,8	87	15,5	95,5	85	92,5	91,5	14,5	93,3	230	1330	1100	15,2	23	6,4
35	K	66	19,3	112	11	109,5	18	100,4	103,8	98,5	106,5	15,4	103	272	1672	1400	19,3	26	12,7
36	K	37	12	90	14	139,5	15,5	95,6	85,1	91,6	75	14,8	93	290	1140	850	13	17,5	0,5
37	K	54	12	106	12,5	124,5	17	101	101,2	98,3	88,5	15,1	99,3	277	1477	1200	17,5	24,5	7
38	K	46	15,8	101	9	90	16,3	99,4	98,8	100	103,5	15,5	99,9	285	1435	1150	17,8	21	3,6
39	E	92	23	126	8,5	105	17	101,3	95,8	90,6	81	14,5	93,4	508	2108	1600	25,6	28	4,3
40	E	72	21	116	12,5	156	18	97,5	96,8	98,6	91,5	15,6	101,8	248	1848	1600	21,2	27	1,2
41	E	77	18,8	113	12,5	156	17	95	86,6	95,4	79,5	14,7	96,1	533	1733	1200	19,9	42,8	7,1
42	E	85	19,7	116	6	75	16	95,3	86	92,5	87	14,6	94,7	310	1660	1350	20,2	26	5
43	K	84	27,6	127,5	14,5	144	19	106,1	126,6	104,5	97,5	16,8	112,4	524	2324	1800	28,2	32	5,6
44	K	73	17,5	111	9,5	94,5	16	96,9	89,7	93,1	85,5	14,2	95,7	244	1494	1250	18,1	21	0,4
45	K	84	20,5	116,5	11	109,5	17,7	96,2	94	96,7	94,5	15,2	101,6	489	1660	1171	20,2	35,6	6,5
46	E	75	20,5	115,3	11	136,5	16,5	99,1	99	99,5	79,5	15,5	100,9	210	1760	1550	20,2	26,5	10,4
47	E	92	24,3	120	13	162	17,5	96,5	101,3	106,1	72	16,9	108,8	240	2240	2000	26,5	28,5	7,3
48	E	88	27	129	10,2	126	18	103,7	112,5	102,3	96	16,2	104,6	330	2430	2100	27,9	29	4
49	E	79	24,5	122,5	10,5	130,5	18	102,5	112,9	103,4	94,5	16,5	107,4	510	2360	1850	26,8	31	5,5
50	E	104	26	134,5	10	111	16,5	103,2	97,4	90	67,5	14,5	91,4	210	2460	2250	27,2	34	2
51	E	75	21,7	122	12	150	17,2	105,1	104,8	91,6	84	14,6	94,9	185	2085	1900	23,94	26,5	1,2

No, hasta numarası; yaş (ay); VA, vücut ağırlığı (kg); Boy (cm); TSF, triseps deri kıvrım kalınlığı (mm); TSF %, triseps deri kıvrım kalınlığı % std.; MAC, orta kol çevresi (cm); Ht %, yaşa göre boy % std.; Wt %, vücut ağırlığı % std.; WtHt %, boya göre vücut ağırlığı % std.; AMA %, orta kol kas alanı % std.; BMI, vücut kitle indeksi (kg/m²); BMI %, BMI % std.; Kal.aç., Kalori açığı (kcal/gün); Alm.g. kalori, alınması gereken kalori (kcal/gün); Ald. kalori, aldığı kalori (kcal/gün); Alm.g. protein, alınması gereken protein (g/gün); Ald. protein, aldığı protein (g/gün); Leptin, serum leptin düzeyi (ng/mL).

Ek 8: Kontrol grubu olgularının cins, yaş, antropometrik parametreleri, kalori-protein alım ve gereksinimleri ve serum leptin düzeyleri (devamı)

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konusu seğimi ve ęalıřmalarımın yürütülmesinde değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Benal Büyükgebiz'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emeği olan ve hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Hasan Özkan ve Sayın Prof.Dr.Gülersu İrken'e, tüm öğretim üyelerine, tez ęalıřmamda bana yardımcı olan Sayın Uzm.Dr.Yeşim Öztürk'e, eğitimim boyunca birlikte olduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve aileme, istatistik ęalıřmalarında bana yol gösteren Sayın Doğ.Dr.Gül Ergör, Sayın Prof.Dr.Ergun Karaağaoğlu ve Sayın Uzm.Dr.Murat Duman'a, serum leptin düzeylerini titizlikle ęalıřan Sayın Tayfun Erci'ye sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Şebnem Yılmaz