

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN SERBEST
PLAZMA AMİNOASİT PROFİLİ VE mTOR (MAMMALIAN TARGET OF
RAPAMYCİN) PROTEİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ŞAŞMAZ

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK

ŞANLIURFA
2018

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN SERBEST
PLAZMA AMİNOASİT PROFİLİ VE mTOR (MAMMALIAN TARGET OF
RAPAMYCİN) PROTEİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ŞAŞMAZ

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 12.10.2017-
tarih ve 17197 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2018

(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mehmet ŞAŞMAZ'ın "Büyüme ve Gelişme Geriliği Olan Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein Düzeyinin Araştırılması" başlıklı tezi 05.10.2018 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
ONAY
05.10.2018
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

DEKAN

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK'e,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Doç. Dr. Mustafa ÇALIK, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Refik Emre ÇEÇEN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah SOLMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut DEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Doğan KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin GÜMÜŞ, Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Özkan İLHAN, Dr. Öğr. Üyesi Meryem KARACA, Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU, Dr. Öğr. Üyesi Ataman GÖNEL ve Uzm. Dr. Meltem BOR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalındaki hocalarıma gönülden teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım çocuk kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim. Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme de özellikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet ŞAŞMAZ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
SİMGELER	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. Büyüme ve Gelişme	3
2.1.2. Beslenme	3
2.1.3 Yeterli ve Dengeli Beslenme	3
2.1.4. Konunun Önemi	3
2.1.5. Beslenme Problemlerinin Etyolojisi	4
2.1.6. Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler	5
2.1.7. Hormonal Değişiklikler	6
2.2. Büyüme ve Gelişmenin Tanımı	6
2.2.1. Çocuk Sağlığı ve Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi	7
2.3. mTOR Yolağı	12
2.3.1. Tarihçe	12
2.3.2. mTOR Protein Kompleksi	14
2.3.3. Tüberoz Sklerozis Kompleks	18
2.3.4. Mtor Kompleksinin Fizyolojik İşlevleri	18
2.3.5. Protein sentezi	18
2.3.6 Otofaji	19
2.3.7. Lipid sentezi	20
2.4. mTOR Aktivitesini Etkileyen Mekanizmalar	20
2.4.1. Büyüme Faktörleri	20

2.4.2. Enerji Düzeyi	20
2.4.3. Oksijen Düzeyi	21
2.5. Aminoasitler	21
2.5.1. Aminoasitler ve protein	21
2.5.2. Amino Asit Seviyeleri	23
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. LC-MS / MS ile Serumsuz Amino Asitlerin Ölçümü	27
3.2. Çalışma prosedürü	27
4. BULGULAR VE İSTATİSTİK	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
KAYNAKLAR	46
EKLER	54

Tablo-1: Beslenme Problemlerinin Etyolojisindeki Etmenler	4
Tablo-2: aminoasit seviyelerindeki yükseklik veya düşüklük durumunda meydana gelen Hastalıklar	25
Tablo-3: mTOR ve kan aminoasitler ortalama p değerleri	29
Tablo-4: Valin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	31
Tablo-5: Lösin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	32
Tablo-6: İzölösün hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	32
Tablo-7: Fenilalanin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	33
Tablo-8: Triptofan hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	33
Tablo-9: Treonin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	34
Tablo-10: Metiyonin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	35
Tablo-11: Lizin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	35
Tablo-12: Histidin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	36
Tablo-13: Glisin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	37
Tablo-14: Prolin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	37
Tablo-15: Arginin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	38
Tablo-16: Sistein hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	38
Tablo-17: Tirozin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	39
Tablo-18: Glutamin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	39
Tablo-19: mTOR proteini ile amino asit parametreleri arasında her hangi bir korelasyon Yoktu	40

Şekil-1: Z Skoru Şöyle Formüle Edilebilir	9
Şekil-2: mTOR kompleks 1 ve 2'yi oluşturan yapısal proteinler ve aktive olan mTOR komplekslerinin etkileşime girdiği yollar	13
Şekil-3: mTOR komplekslerinin hücre zarı ve etkileşimde oldukları yollarla ilişkisi	13
Şekil-4: Rapamisin molekülü	14
Şekil-5: Rapamisin ve mTOR	14
Şekil-6: mTORC1 ve mTORC2 kompleksi	15
Şekil-7: mTORC1 ve mTORC2 growth faktör, PTEN kaybı, onkojenik PI3K ilişkisi	15
Şekil-8: mTOR domainlerinin şematik gösterimi	16
Şekil-9: Besin ve büyüme faktörlerinin varlığında mTOR üzerinden hücre proliferasyonunun Düzenlenmesi	17
Şekil-10: mTOR işlevleri ve işlevlerine aracılık eden proteinler mTORC1 uyarısı ile 4E-BP1, translasyonu başlatacak olan eIF4E'den ayrılır ve böylece şapka bağımlı translasyon başlar. Yine mTOR uyarısı ile S6K1 aktivitesi başlar. Translasyon ve elongasyon ile protein sentezi artmış olur.	19
Şekil-11: Çeşitli büyüme faktörleri ve mTOR arasındaki etkileşim	20

SİMGELER

kDA : Kilo Dalton

mg : Miligram

ml : Mililitre

µg : Mikrogram

°C : Santigrat Derece

% : Yüzde

nm : Nanometre

g : Yerçekimi Katsayısı

nM : Nano Molar



KISALTMALAR

BUN	: Kan üre azotu
ÇÇDDA	: Çok çok düşük doğum ağırlıklı
YDYB	: Yenidoğan yoğun bakım
MTOR	: Rapamisinin memelilerdeki hedefi (Mammalian Target of Rapamisin)
PI3K	: fosfatidil inositol-3-kinaz
BCA	: Bisinkoninik Asit
mTORC1	: Memeli Rapamisin Hedefi Kompleks 1
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
FRAP	: Rapamisin İlişkili Protein
FKBP12	: Peptidil-prolil sis-trans-izomeraz
FRB	: FKBP12 Rapamisin Bağlayıcı
HEAT	: Huntingtin, EF3, PP2A, TOR Motifi
PP2A	: Protein Fosfataz 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
UNİCEF	: Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu
VAL	: valin
LEU	: lösin
ILE	: izölösin
PHE	: fenilalanin
TRP	: triptofan
THR	: treonin
MET	: metiyonin
LYS	: lizin
HİS	: histidin

GLY : glisin
PRO : prolin
ARG : arginin
CYS : sistein
TYR : tirozin
GLN : glutamin
REF : referans aralık



ÖZET

Büyüme Ve Gelişme Geriliği Olan Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein Düzeyinin Araştırılması

Dr. Mehmet ŞAŞMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Çocuklardaki beslenme problemleri nedeniyle meydana gelen gelişim geriliğine bazen protein ve enerji eksikliği de eşlik edebilir. Çocuğun yaşına, diyetle enerjiye oranla proteinin miktar ve niteliğine, eksikliğin süresine ve derecesine göre birbirinden farklı klinik tablolar ortaya çıkar. mTOR kompleks aktivasyonu ile hücre büyümesi, hücre çoğalması ve hücrenin boyutsal olarak genişlemesi pozitif yönde etkilenir.

Aminoasitler mTORC1'i kuvvetli olarak uyaran sinyaller sunarlar (1). mTORC1 aktivasyonu için bir esansiyel aminoasit olan lösin gereklidir ve hücre içine glutamin aracılıklı bir yol ile alınır (2).

Bu nedenle aminoasit yokluğunda büyüme faktörleri olsa bile mTORC1 yolağı aktive olamamaktadır (3).

Çalışmamızda Harran üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran 0-18 yaştaki büyüme ve gelişme geriliği olan çocukların serbest plazma aminoasit profili ve mTOR protein düzeyinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışma; Harran üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran 0-18 yaştaki 48 hasta(büyüme ve gelişme geriliği olan (boy ve kilo persentil 3'ün altında olan), 47 kontrol olmak üzere toplam 95 olgudan oluşmaktaydı.

Beslenmenin yetersizliğine bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda mTOR ve aminoasit seviyelerinde düşüklük beklenmesine rağmen referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.

Büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda bakılan mTOR ve aminoasit profili özel bir belirteç olarak kullanılamasa da bu alanda yapılacak birçok çalışmaya ışık tutabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, aminoasit, mTOR



ABSTRACT

Examining the Level of Free Plasma Amino Acid Profiles and mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein in the Children with Growth and Developmental Delay

Mehmet ŞAŞMAZ, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

In children, growth retardation is mainly caused by malnutrition. However, it is sometimes accompanied by lack of protein and energy suppliances. The level of such retardation depends on (i) the age of the children, (ii) the quantity and quality of protein taken daily and its proportion to energy, (iii) the duration and severity of the absence of these suppliances. With mTOR complex activation, it is possible to have cell growth, cell proliferation and cell volume expansion.

Amino-acids produce strong signals that stimulate mTORC1 (1). For mTORC1 activation, leucine, which is an essential amino-acid, is required. It is taken into cell via a glutamine-mediated way (2). Therefore, in the absence of amino-acids, mTORC1 pathway is not activated even though it has other growth factors (3).

In our study, we aim to examine free plasma amino-acid profile and mTOR protein level of children with growth and developmental delay. The study includes 48 patients who visited peditry clinic at the University of Harran. They are aged between 0-18, and have a growth and developmental delay (with height and weight under percentile 3). We also include 47 children for control group. So, the total number of subjects, in this study, is 95.

Although we expected a low level of mTOR and amino-acids in the children with malnutrition-induced growth and developmental delay, we did not determine any significant difference between research and control groups with respect to their reference ranges.

Even though mTOR and amino-acid profile is not regarded to be a significant indicator for the children with growth and developmental delay, we think that, it might shed light on future studies about child retardation.

Key Words: Nutrition, amino-acid, mTOR



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malnütrisyon bir ya da daha fazla besin ögesinin vücut dengesini bozacak şekilde yetersiz alınması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur (4).

Protein-enerji malnütrisyonu (PEM) dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu oluşturan gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık problemlerinden biridir; çocuklarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (5).

PEM temelinde kronik hastalıklar yanında, ondan daha önemli olan, hızlı nüfus artışı, mevcut besin kaynaklarının toplumda eşit dağılımının olmayışı, gelir düzeyi düşüklüğü, yanlış beslenme alışkanlıkları gibi sosyal problemler de yatmaktadır (6)

Çocuklardaki beslenme problemleri nedeniyle meydana gelen gelişim geriliğine bazen protein ve enerji eksikliği de eşlik edebilir. Çocuğun yaşına, diyetle enerjiye oranla proteinin miktar ve niteliğine, eksikliğin süresine ve derecesine göre birbirinden farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlı olması sebebiyle gereksinimin arttığı dönemlerde, enfeksiyon atakları ile kayıpların arttığı etkisi daha çok görülmektedir (7).

DSÖ verilerine göre dünyadaki beş yaş altı çocuk nüfusunun %87'si gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 1980 ve 1992 yılları arasında farklı kıtalarda bulunan 79 gelişmekte olan ülkede yapılan gözlemler sonucunda beslenme problemlerinin %80'i Asya kıtasındaki ülkelerde, %15'inin Afrika kıtasında bulunan ülkelerde, %5'i Latin Amerika kıtasındaki ülkelerde yaşadığı tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların yaklaşık %43'ünde gelişme geriliği ve boy kısalığı saptanmıştır (8).

Büyümenin majör komponenti, protein/nitrojen dengesi ve metabolizmasıdır. Protein sentezinde olduğu gibi protein yıkımının da büyümede önemli görevi bulunmaktadır. Ubiquitin bağımlı protein yıkım mekanizması (ubiquitin-proteozom yolu) hücre siklusu düzenlenmesinde reseptör fonksiyonu, büyümenin kontrolü, gelişme, hücre proliferasyonu, fetüsün büyümesi, farklılaşması ve sepsis, diyabet gibi stres durumlarındaki yanıtta önemli görevleri bulunmaktadır (9).

Memeli rapamisininin hedefi (mammalian target of rapamycin; mTOR), bir serin treonin kinaz olup hücre büyüme ve çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynar. mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) olmak üzere 2 farklı multiprotein kompleksinden oluşur (10).

mTORC1, mesajcı ribonükleotid asit (mRNA) translasyonunda görevli olan Ribosomal subunit 6 kinaz 1 (S6K1) ve eukaryotic initiation factor 4E 2 (eIF4E) binding protein-1 (4EBP1) proteinlerini aktive eder. Büyüme faktörleri, besinler, enerji, stres sinyalleri, fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI3K), mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK), adenosin monofosfat (AMP) aktive edici protein kinaz (AMPK) gibi en yaygın sinyal yolları ile stimüle olarak hücre büyümesini, proliferasyonunu ve sağ kalımını kontrol eder. mTORC2, protein kinaz C alfa (PKC- α) ve Akt'yi aktive eder ve aktin hücre iskeletini düzenler (11).

Yüksek miktarda besin varlığında, TOR kinaz aktif hale gelir ve hücre büyümesine yol açan, hücre döngüsünün G1'den S fazına geçmesini kontrol eden proteinlerin translasyonunun başlamasına neden olan mekanizmaların aktif hale gelmesini sağlar (12).

Bu noktada büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda mTOR yolağının aşırı aktif hale gelmesi ile ilgili çalışmaların eksik olduğunu görmekteyiz. İn vivo veya in vitro olarak büyüme ve gelişme geriliği patogenezi ve mTOR yolağı arasındaki ilişki açısından yapılmış insan veya hayvan deneyi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda plazma serbest aminoasit düzeyi ve mTOR protein düzeyini inceleyerek, büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda plazma serbest aminoasit düzeyi ve mTOR protein özelliklerini daha iyi anlamayı ve bu sayede mTOR düzeyinin moleküler belirteç olarak büyüme ve gelişme geriliğinin tanısı ve takibinde kullanılıp kullanılmayacağını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. Büyüme ve Gelişme

Çocukların normal büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmeleri açısından beslenme çok önemlidir. Çocuklara miktar ve nitelik açısından yeterli beslenme sağlanamazsa malnütrisyon gelişir. Malnütrisyon, protein ve enerji eksikliğine bağlı yaşa göre normal vücut ağırlığının, yaşa göre boy ve/veya boya göre vücut ağırlığının 2 SD'nın altında olması olarak tanımlanır (13) (14).

2.1.2. Beslenme

Beslenme, büyüme ve yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasıdır (15). Bir diğer anlamıyla beslenme, besinlerin alınması ,sindirimi, emilimi ,dokulara taşınmasına kadar gerçekleşen olaylar bütünü ve hücreler tarafından yararlanılmasının tümüdür (16).

2.1.3 Yeterli ve Dengeli Beslenme

Yaş, cinsiyet ve içinde bulunduğu fizyolojik duruma göre bireyin gereksinimi olan bütün besin öğelerini yeterli miktarda sağlayabilmesidir. Yeterli beslenme ise; genellikle vücudun yaşam fonksiyonlarını sürdürülebilmesi için gerekli enerjinin sağlanması olarak ifade edilmektedir. Dengeli beslenme ise enerji yanında besin öğelerinin vücudun gereksinimi kadar sağlanmasıdır (15).

2.1.4. Konunun Önemi

Çocuklardaki beslenme problemine bağlı olarak zamanla gelişim geriliği yanı sıra bazen protein ve enerji eksikliği de eşlik edebilir. Çocuğun yaşına, diyetle enerjiye oranla proteinin miktar ve niteliğine, eksikliğin süresine ve derecesine göre birbirinden ayrı klinik tablolar meydana gelmektedir. Büyüme ve gelişmenin hızlı olması sebebiyle gereksinimin arttığı zaman diliminde, enfeksiyon epizodları ile kayıpların arttığı etkisi daha çok görülür (2).

DSÖ verilerine göre dünyadaki beş yaş altı çocuk nüfusunun %87'si gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 1980 ve 1992 yılları arasında farklı kıtalarda bulunan 79 gelişmekte olan ülkede yapılan gözlemler sonucunda beslenme problemlerinin %80'i Asya kıtasındaki ülkelerde, %15'inin Afrika kıtasında bulunan ülkelerde, %5'i Latin Amerika kıtasındaki ülkelerde yaşadığı tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların yaklaşık %43'ünde gelişme geriliği ve boy kısalığı saptanmıştır (8).

2.1.5. Beslenme Problemlerinin Etyolojisi

Çocuklardaki beslenme problemlerinin etyolojisinde rol oynayan faktörler bölgesel ve kültürel çeşitli farklılıklar göstermektedir. Psikososyal, ekonomik, kültürel, coğrafi faktörler beslenme problemlerinin ana kaynağını oluşturmaktadır. Etyolojide etkili nedenler farklı olmakla beraber; esas nedenler, hazırlayıcı nedenler ve etyolojiyi etkileyen etmenler olmak üzere üç grupta incelemek mümkündür (Tablo 1) (17) (18).

Tablo-1: Beslenme Problemlerinin Etyolojisindeki Etmenler

Esas Nedenler	Hazırlayıcı Nedenler	Etyolojiyi etkileyen Etmenler
Beslenme hataları	Preterm doğum, düşük doğum tartısı, doğum travması, zeka geriliği	Ailenin sosyoekonomik durumu İşsizlik, depresyon Besin maddelerinin kısıtlılığı
Kusma ve ishalller	Sindirim sistemi anatomik bozuklukları	Çevre ve sağlık hizmetlerinin yetersiz olması
İnfeksiyonlar	Kalp, dolaşım, böbrek, sinir sistemi hastalıkları	Kalabalık yaşam
Sosyal çevre	Metabolizma ve iç salgı bezi hastalıkları	Ailenin eğitim düzeyinin düşük olması
Savaşlar		Ailede hastalık Sık doğum Annede beslenme problemi ve annenin dışarıda çalışması

Beslenme bozukluklarının metabolizmada sebep olduğu değişiklikler (19).

2.1.6. Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler

Protein Metabolizması: Çok ağır beslenme bozukluklarında protein eksikliği sonucu vücuda lazım olan aminoasitler sağlanamaz. Proteinler vücutta yeteri kadar depolanamazlar ve az alındıklarında kaslardaki proteinler beyin dokusunun ihtiyacı ve enzim sentezi için yıkılmaktadırlar. Bu durum plazma aminoasit düzeyinde düşüklüğe ve aminoasit paterninde değişikliğe yol açabilir. Bu hastalar sık ve tekrarlayan enfeksiyon geçirebildikleri için plazma Ig G düzeyi artmış olarak saptanabilir. Diğer immünglobülinler normal sınırlardadır. Tedaviye başlar başlamaz plazmadaki aminoasit konsantrasyonu artar.

Plazma transferrin düzeyinin düşük olması, plazma albümin düzeyinden daha güvenilir bir kriter olarak kabul edilmektedir. Protein eksikliğinin derecesine bağlı olarak kolinesteraz, alkaleen fosfataz, amilaz ve lipaz gibi farklı enzim yapılarında da düşük düzeyler bildirilmiştir. Kan üre düzeyi de sıklıkla düşük saptanmaktadır (17) (19) (18).

Lipid Metabolizması: Yağlar ve yağların metabolik ürünleri hücre membranlarının yapısında önemli bir bileşen olarak görev yapmaktadır. Yağlar aynı zamanda önemli bir enerji deposu vazifesi de görmektedirler. Büyüme, deri ve saç bütünlüğü, kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi, lipotropik aktivite, trombosit adhezyonu ve üreme için ise esansiyel yağ asitleri gereklidir (17).

Beslenme bozukluğunun derecesine bağlı olarak yağ eksikliği gelişmekte ve çeşitli hücre fonksiyonlarda eksiklik meydana gelebilmektedir. Yine de hafif ve orta düzeydeki eksikliklerde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (17) (19).

Karbonhidrat Metabolizması: Karbonhidratlar, yiyeceklerle alınması zorunlu olan ve vücudun enerji gereksiniminin büyük bir bölümünü oluşturan besin grubudur. Karbonhidratlar yetersiz kaldığı durumlarda vücutta enerji sağlamak için proteinler ve yağlar kullanılır (17).

Kan şeker düzeyi beslenme bozukluklarında normal seviyelerde bulunmaktadır. Ancak hipoglisemiye eğilim vardır ve kolaylıkla hipoglisemi gelişebilir. Glukoz toleransı da çoğunlukla normaldir. Nadir olarak bozulmuş glukoz toleransı da görülebilir. Glukoz tolerans bozukluğunun krom eksikliği ile ilişkili olduğunu gösteren kuvvetli deliller ve çalışmalar da vardır (19) (18).

Elektrolit ve Su Metabolizması: Su yaşam için zorunludur. Eksikliği günler içinde ölüme neden olur. Yaş arttıkça vücuttaki su oranı azalmaktadır. Bebeklerin vücutlarındaki su içeriği (%75-80), erişkinlerden (%55-60) daha fazladır.

Suyun esas kaynağı besinlerin içerdiği sıvılardır, bir miktar su da besinlerin oksidasyonu ile açığa çıkmaktadır. İnsan organizmasının su ihtiyacı miktar olarak değişmekle beraber kalori tüketimi, gizli su kayıpları ve idrar yoğunluğu ile ilişkilidir (17). Plazma sodyum düzeyleri beslenme bozukluğu olan çocuklarda genellikle normal olabildiği gibi düşük de olabilir. Hiponatremi ekstrasellüler sıvıda artma ile ilişkilidir. Ter ve dışkı ile fazla miktarda kayıp varsa sodyum alımı azalmış veya göreceli olarak su fazla miktarda alınmışsa hiponatremi belirgin hale gelir. Böbrekteki sodyum tutma yeteneğinin eksik olması da hiponatremiye eğilimi artırır. Potasyum düzeyleri normalin alt sınırında seyrederek (17) (19).

2.1.7. Hormonal Değişiklikler

Beslenme bozukluklarında büyüme hormonu bazal değerlerinde değişiklikler saptanabilir. Tiroid fonksiyon bozukluklarında belirgin bir bozukluk izlenmez. Kortizol ve ACTH düzeyleri yüksek veya normal olabilir. Plazmadaki insülin / kortizol oranı düşüktür (17) .

2.2. Büyüme ve Gelişimin Tanımı

Büyüme kavramı çoğu yerde karşımıza “büyüme ve gelişme” başlığıyla çıkar. Büyüme; vücudun hacim ve kütlece artması demektir. Organizmadaki hücrelerin sayısı ve büyüklüğünün artmasıyla ilgilidir. Gelişme (olgunlaşma, diferansiyasyon); biyolojik işlevlerin kazanılmasını ifade etmektedir. Hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimlerin sonucunda oluşur (20). Çocukluk dönemi uzun bir dönem olduğundan birçok değişiklik yaşanabilmektedir (21).

Anatomik ve fizyolojik özellikler çocuklarda yaşa göre farklılıklar gösterir (20). Yeni doğandan itibaren 18 yaşına kadar olan dönemin tamamında, genel olarak çocuk sağlığını değerlendirmek yerine çocukluğun her dönemine ilişkin çocuk sağlığı düzeyinin ve sağlık sorunlarının değerlendirilmesi yaklaşımı öne çıkmaktadır (21).

Bu nedenle çocukluk çağı farklı dönemlere ayrılmaktadır;

1. Doğum öncesi dönem (gestasyonel, antenatal, prenatal, intrauterin dönem):

Embriyonal dönem (0-10 hafta)

Fetal dönem (10. haftadan doğuma kadar olan süre)

2. Doğum sonrası dönem (postnatal dönem):

3. Yenidoğan (neonatal) dönem (0-4 hafta) (ilk hafta = perinatal dönem)

4. Süt çocukluğu dönemi (1ay-12 ay)

5. Oyun çocukluğu dönemi (1-3 yaş)

6. Okul öncesi dönem (4-5 yaş)

7. Okul çocukluğu dönemi (6-12 yaş)

8. Puberte (ergenlik) dönemi (kızlarda 10-16 yaş; erkeklerde 12-18 yaş aralığı).

Çocuğun en hızlı şekilde büyüdüğü dönem fetal yaşamdır. Doğumdan sonra da belli bir hızda devam eden büyüme ve gelişme giderek yavaşlar. 3-4 yaş ile 9-10 yaş arasında daha yavaş bir tempo gösterir, ergenlik döneminde yeniden bir hızlanma meydana gelmektedir. Çocukta sağlık durumunu bozan bütün durumlar büyüme ve gelişme sürecini yavaşlatıp durdurur ya da normalden saptırır (20).

2.2.1. Çocuk Sağlığı ve Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi

Çocuk sağlığı; çocukların fizik, sosyal ve ruh sağlığı açısından sağlıklı yetişmesi için gerekli tüm önlemlerin alınmasını temin edebilmek için çalışan bir alandır (22). Çocuk sağlığının değerlendirilmesinde beslenme, hastalık ve ölüm gibi ölçütleri kullanılmaktadır (21).

1. Çocuk hakkında bilgi sahibi olmanın bir yolu da çocuğun beslenme durumunun değerlendirilmesidir. Çocuğun antropometrik ölçüm dediğimiz verilerin ölçümünün yapılması ve bu ölçümlerin yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı gibi değişik ölçüklere göre değerlendirilmesi çocuğun beslenme durumu ve büyümesi hakkında önemli fikirler verebilmektedir. Besin tüketimiyle alakalı yapılan tüm araştırmalar ve biyokimyasal testler kullanılıp beslenme durumunun saptanması mümkündür.

2. Toplumda yaygın olan hastalıkların (ishal, pnömoni vb.) görülme sıklığı ya da sağlık merkezine başvuran hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre hastalık tanılarının dağılımları, temel hastalık ölçütü olarak kullanılabilir.

3. Bebeklik ve çocukluk çağındaki ölüm oranlarının değerlendirilmesi ölüm ölçütleri arasında önemli bir veri olarak yer almaktadır.

Boy uzaması ve ağırlık artışı büyümedeki en önemli göstergelerden sayılır (23). Büyümenin izlenmesinin temelinde, klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmadan çok daha önce belli aralıklarla yapılan antropometrik ölçümler sayesinde sağlıklı büyüme için gerekli önleyici önlemlerin alınması ve anormal olan sapmaların tespit edilmesi amaçlanmaktadır (24).

Büyümenin izleminde birtakım vücut ölçümleri kullanılmaktadır (25). DSÖ'nün ilk 5 yaştaki çocuklarda büyümenin izlenmesinde önerdiği antropometrik göstergeler şunlardır; boya göre ağırlık, yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık, yaşa göre VKİ, yaşa göre baş çevresi, yaşa göre üst kol çevresi, subskapular cilt kıvrım kalınlığı, triceps cilt kıvrım kalınlığı ölçümlerinin yaşa ve cinsiyete özel persantil ve z –skorlarına göre değerlendirilmesidir. DSÖ'nün 2007'de yayımladığı 5-19 yaş arası, okul çocukları ve adolosanlar için referans değerler ve büyümenin izlenmesi için; yaşa göre VKİ, yaşa göre boy ve 5-10 yaş arası çocuklar için yaşa göre ağırlık değerlerini içermektedir (26) (27).

Çocuk vücudunun devamlı büyüme ve gelişme kaydeden bir yapı olması sebebiyle, sağlık sorunu oluşturabilen her türlü durum, büyüme ve gelişmede birtakım etkilerde bulunarak yavaşlamaya sebep olabilir (28).

Büyüme ve gelişme geriliğinin değerlendirilmesi için temelde o yaş ve cinsiyet grubu için normal olan veriler ile kıyaslamak gerekmektedir (29). Vücut antropometrik ölçümleri herhangi bir girişimsel yanı olmayan basit, ucuz, yararlı, pratik ve evrensel yöntemlerdir (30) (31).

Çocuk ya da çocuk grubunu referans nüfus grubu ile kıyaslamak istediğimizde karşımıza üç önemli istatistiksel durum çıkar; persantil, medyan yüzdesi, Z skoru. Persantil yöntemi; referans olarak kabul ettiğimiz bir dağılımda bir kişi durumunu gösterir. Bu kişinin referans dağılımın yüzde kaçına uygunluk gösterdiği veya göstermediği bu yöntemle bulunmaktadır. Her yaş grubu ve

cinsiyet için ayrı ayrı dağılımlar verilmiştir. Bu metot bireysel değerlendirmede kullanılabilir bir yöntemdir; yani bir çocuğun henüz anormal değer sınırına varmadan belli periyotlarla izlenerek değerlendirilmesi yararlıdır. Ancak düzenli izlemin yapılamadığı durumlarda önerilemez, düzenli izlemin yapılamadığı durumlarda çocuğa ait antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde Z skor veya medyan yüzdesi önermek doğru sonuçlar için daha uygundur.

Toplum taramalarında sıklıkla kullanılan basit yöntemlerden birisi de medyan yüzdesidir. Bu yöntemde aynı yaş ve cinsiyetteki çocuğun referansa göre ortanca değeri bulunur ve ölçüm yapılan kişinin boy veya ağırlığının bu ortanca değerinin yüzdesine göre değerlendirmesi yapılır. Boy için genelde kullanılan referansın ortanca değerinin %90'ından daha az olması, ağırlık için ise referansın ortanca değerinin %80'inden daha az olması beslenme yetersizliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilir.

Hesaplamanın basit olması ve birçok ülkede sağlık çalışanlarının bu yöntemi iyi biliyor olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin de birtakım dezavantajları vardır mesela dağılımın genişliğindeki değişkenleri dikkate almaması ve yaşa göre sabit olmaması gibi durumlar istenilmemektedir.

Z skoru(standart sapma) yöntemi; Z skorunun referans dağılımı göstermesi ve değişik yaş grupları ve parametrelere göre karşılaştırma imkanının bulunması DSÖ tarafından Z skorunun önerilmesini ve avantajlı olmasını sağlamaktadır.

$$Z = \frac{\text{Bireyin antropometrik ölçümü} - \text{referans grubun ortalama değeri}}{\text{Referans grubun standart sapması}}$$

Şekil-1: Z skoru Şöyle formüle edilebilir

DSÖ, Z skoru kesme noktasının <-2 SD olduğu zaman düşük yaşa göre boy, düşük yaşa göre ağırlık, düşük boya göre ağırlığı ve orta derecede malnutrisyonu göstermektedir, <-3SD olması durumunda ise şiddetli malnutrisyonu, +2SD ve üzeri ise normal üzeri grupları tanımlar (32) (33).

Diğer metodlarla karşılaştırıldığında antropometrik verinin anlatımı ve analizinde toplum bazlı değerlendirme yaptığımız zaman izlemleri ve beslenme sürveyanslarını içeren en iyi sistemin Z skoru olduğunu görmekteyiz. Percentil sistemi, referans dağılımında, kişilerin durumunu yansıtmaktadır. Percentil sisteminin istenmeyen yönü; istatistiksel analizi zorlaştıran aynı percentil değerleri aralığında bulunanların boy ve ağırlıklarındaki değişiklikleri yansıtmamasıdır. Percentil hesabında 10'uncu, 5'inci, 3'üncü percentilin altını kabul eden araştırmacılar olmasının yanında 3'üncü percentilin altında kalan ya da 97. percentilin üzerine olan çocukları percentil hesabı ile tartışmanın neredeyse mümkün olmadığı bilinmektedir (34).

Z skorları aralığı, aynı yaştaki çocukların boy ve kiloları arasındaki farklılıkları yansıtır. Z skoruna bir örnek vermek gerekirse, 36 aylık bir erkek çocuğu için yaşa göre boy dağılımında -2 Z skoru ile -1 Z skoru arasındaki fark 3,8 cm'dir. Benzer farklı durum 0 Z skoru ile +1 Z skoru arasında bulunur. Şu şekilde ifade edebiliriz ki Z skoru tüm yaşlarda ortalama etrafında referansın dağılımıyla aynı istatistiksel ilişkiye sahiptir. Z skorlarının bir diğer avantajı da çocuğun büyüme durumuyla yaş ve cinsiyet gruplarını birleştirerek bir değerlendirme sağlar (35) (36).

Yaşa göre ağırlık değerine baktığımızda; referans grubun ortanca değerinden eksi iki standart sapma (-2 SD) gösteren çocuklar düşük kilolu (underweight) çocuklar grubuna girer. Yaşa göre ağırlık değeri 2 yaş altı çocuklarda ağırlık kaybı ve beslenme durumundaki ani değişimi en erken gösteren parametredir. Yararlı bir ölçüt olmasının bir diğer nedeni ise büyümenin sürekli değerlendirilmesini yapmasıdır (37).

Yaşa bağlı vücut kitlesini de yansıtıyor olması bu testle ilgili önemli bir durumdur ayrıca şimdiki ve geçmişteki beslenme bozukluğunu da yansıtıyor olması da önemli bir avantajdır. Buna rağmen iki durum arasındaki net ayrımı yapamaz (36).

Kısa dönemde meydana gelen durumlar temelde yaşa göre ağırlıkta azalmaya neden olduğu gibi, bir yansıması da boya göre ağırlıkta da değişim yapmasıdır. Yaşa göre boy değişimi daha yavaş ve yaşa göre ağırlık değişimi daha hızlı olduğundan çocuğun sağlığındaki herhangi bir bozulmaya daha çok duyarlı olan sistem yaşa göre ağırlık değişim sistemidir ve bu durum da çocuğun büyümesindeki gerilemeye karşı daha duyarlı olabilmektedir. Birkaç günlük değişimler bile bu ölçüte yansiyabilmektedir. Saha çalışmaları için rahatlıkla kullanılabilen kolay ve uygun bir ölçüm metodudur.

Yaşa göre boy uzunluğu; yaşa göre boy indeksi, doğrusal büyüme geriliğini değerlendirmek için uygun bir göstergedir. Boy uzaması iskelet sisteminde kemik büyümesini gösteren en temel göstergedir. İskelet sistemimizdeki değişiklikleri ve büyümeyi en iyi gösteren parametre olmasının yanında aynı zamanda büyümede en yavaş etkilenen parametre yine boy'dur. Çocuğun yaşlarına göre kısa boylu (bodur-stunted) kabul edilmesi için referans grubun ortanca değerinden eksi iki standart sapma (-2 SD) göstermesi gerekmektedir (38).

Boy kısalığı bir çocukta uzun vadeli bir büyüme geriliği ve beslenme bozukluğu var diyebilmemize yardımcı olan önemli bir göstergedir (36).

Düşük yaşa göre boy terimi büyük çocuklarda görülürse “büyümede duraksamayı” , 2-3 yaşın altındaki çocuklarda görülürse “büyümede yavaşlama sürecinin devam ettiğini” göstermektedir (39). Bu ölçüt daha çok uzun süreli maruziyet sonrası örneğin ekonomik sıkıntılar, ailenin kötü yaşam koşulları, tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları gibi bir çok çevresel olumsuzluklar sonucu etkilenmektedir (38).

Vücut ağırlığını tek başına ölçmekten ziyade boya göre vücut ağırlığına bakmak daha özgül bilgi verir. Çocuğun yaşının bilinmediği durumlarda ya da büyüme izlemine düzgün yapamadığımız zaman, vücut ağırlığını uzunluğa göre değerlendirerek çocuğun büyümesine ilişkin fikir elde edebiliriz. Referans grubun ortanca değerinden eksi iki standart sapma (-2 SD) gösteren çocuklar kavruk (wasted) kabul edildiği için son dönemlerde beslenmenin yetersiz olduğunu göstermektedir (29).

Son zamanlarda meydana gelen şiddetli kilo kaybı kavrukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalıkların ve açlığın şiddet derecesi ile ilişkilidir. Hassas bir antropometrik ölçüm parametresi olmasının temelinde şunlar yatmaktadır.

Birçok toplum grubu ve özellikle çocuklarda açlık, yetersiz gıda alımı ve ekonomik koşullarla beraber mevsimsel değişikliklerden etkilenmesi önemli sebeplerden sayılır. Toplumun uzun vadeli değişikliklerini tespit etmek için boya göre ağırlık parametresini kullanmak uygun değildir (35) (38).

Malnutrisyon, “beslenme eksikliği” ya da “fazlalığı” ile sonuçlanan vücudun gereksinimi olan besin ile alınan miktar arasındaki dengesizliği ifade etmektedir (40).

Dengesiz ve hatalı beslenmenin sonucunda ortaya çıkan önemli sıkıntıların başında çocukluk çağı obezitesi gelmektedir (41).

Son yıllarda tehlikeli bir şekilde artış kaydeden obezite giderek önemli bir sorun haline gelmekte ve bu konuda yapılan çalışmaların hız kazanmasına neden olmaktadır (42).

DSÖ konuyu önemli bir sorun olarak görmekte ve global bir epidemi olarak nitelendirmektedir (43).

2.3. mTOR Yolağı

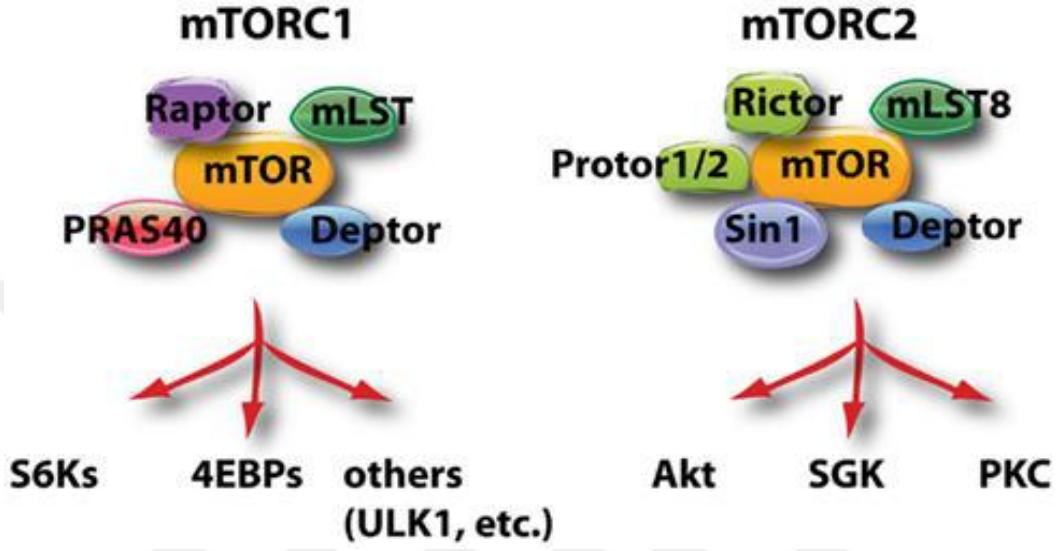
2.3.1. Tarihçe

Güney Pasifik Okyanusu’nda Paskalya Adası’nda bulunan ve üzerinde yaşayan yerlilerin dilinde “Rapa Nui” olarak adlandırılan *Streptomyces hygroscopicus* isimli bakteri zinciri ilk defa 1970’lerde izole edilmiştir. Bakteri üzerindeki araştırmalarda, bu bakterinin potansiyel yeni bir makrolid grubu antifungal sentezlediği görülmüştür. Bu antifungale, adanın adına ithafen rapamisin adı verilmiştir. Rapamisin üzerinde yapılan araştırmalar, bu ajanın immünsupresif ve antiproliferatif etkilerini göstermiştir. Bugün rapamisin FDA onaylı bir ilaç olarak kemoterapi, organ reddi ve anjioplasti sonrası yeniden tıkanmayı önlemek amaçlı kullanılmaktadır (44).

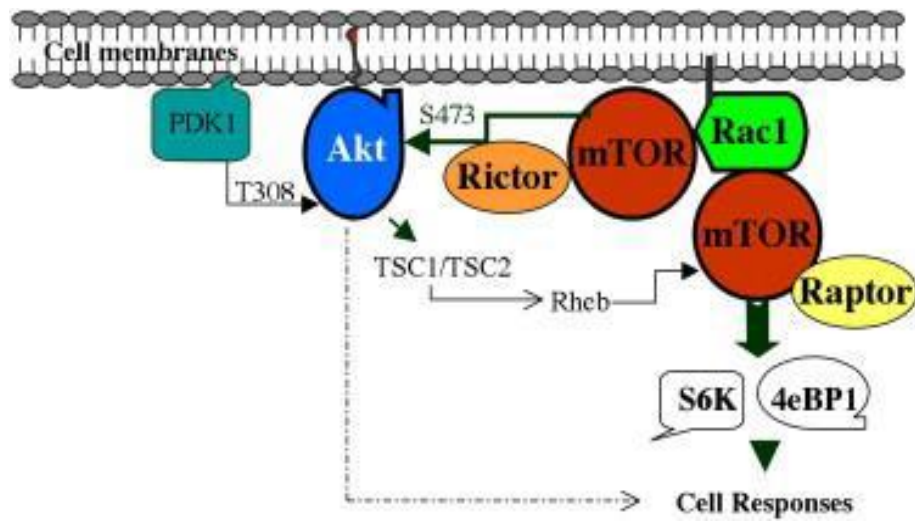
Mayaların genetik izleminde iki adet rapamisin hedef geni tespit edilmiş olup “target of rapamycin (TOR)” 1 ve 2 olarak isimlendirilmiştirler. Maya genlerindeki bu keşfin ardından ökaryot hücrelerde de inceleme yapılmış ve “mammalian” (memeli) TOR (mTOR) bulunmuştur (44).

Rapamisinin 1970’lerdeki keşfi ile biyolojik yollar içerisinde çok önemli bir role sahip olan mTOR yolağı bulunmuş oldu. Rapamisinin keşfinin üzerinden geçen zamana rağmen mTOR yolağı halen tam olarak anlaşılabilmiş olmamakla birlikte mTOR’un mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) olmak üzere 2 farklı multiprotein kompleksinden oluştuğu görülmüştür. Kısaca özetleyecek olursak, mTOR ve mammalian lethal with Sec13 protein

8 (mLST8 veya diğer adıyla GβL) her iki multiprotein kompleksi içerisinde yer alan ortak moleküller olup mTORC1 içerisinde ek olarak Regulatory-associated protein of mTOR (Raptor) proteini, mTORC2 içerisinde ise rapamycin-insensitive companion of mTOR (Rictor) proteini bulunmaktadır.



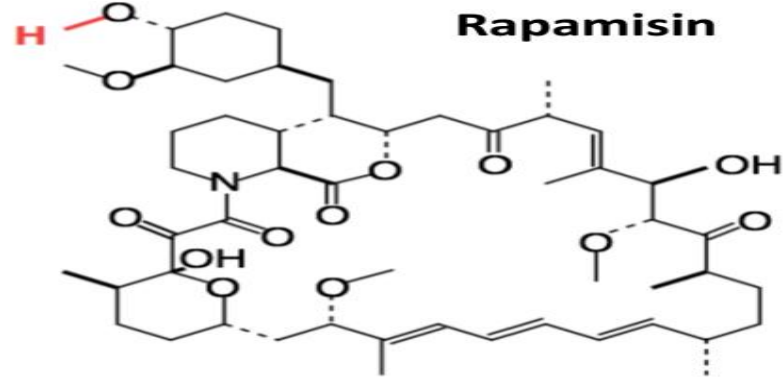
Şekil-2: mTOR kompleks 1 ve 2'yi oluşturan yapısal proteinler ve aktive olan mTOR komplekslerinin etkileşime girdiği yollar (45).



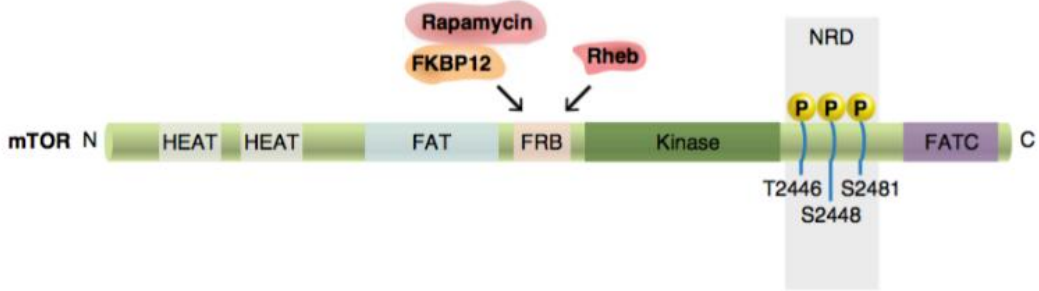
Şekil-3: mTOR komplekslerinin hücre zarı ve etkileşimde oldukları yollarla ilişkisi (46).

2.3.2. mTOR Protein Kompleksi

Mammalian target of rapamycin (mTOR) Rapamisin antifungal bir antibiyotiktir. Bu antibiyotikle yapılan çalışmalar hem mTOR proteininin hem de içinde bulunduğu yolağın keşfedilmesine yardımcı olmuştur.



Şekil-4: Rapamisin molekülü



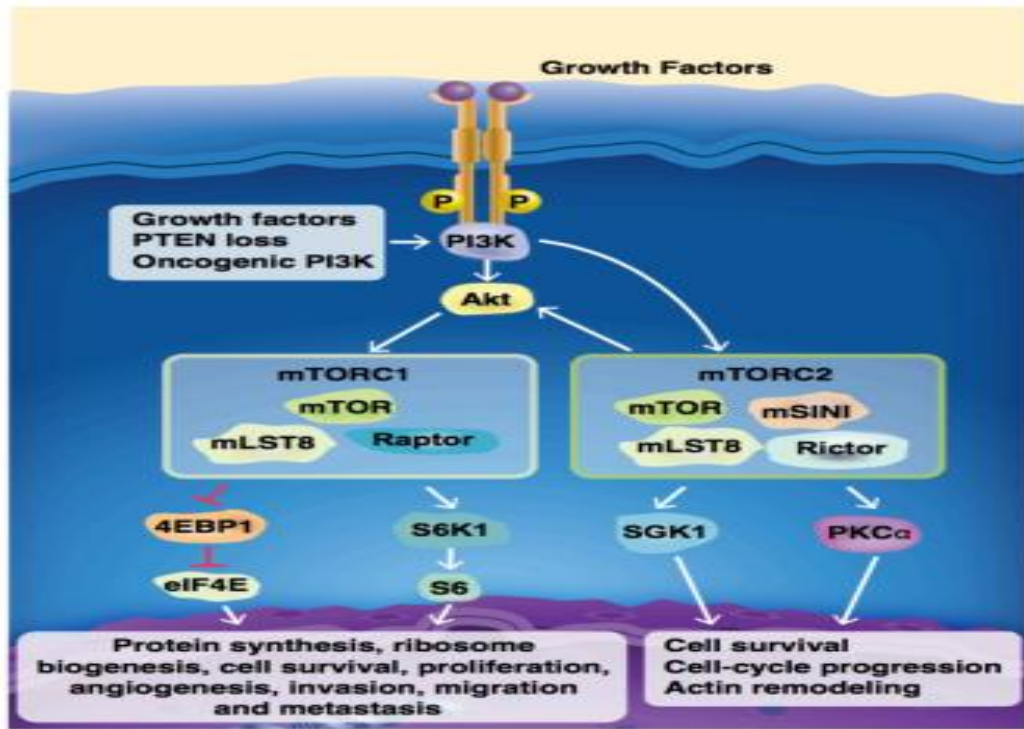
Şekil-5: Rapamisin ve mTOR

mTOR iki ayrı protein kompleksinin içine katılır.

	mTORC1	mTORC2
Components	Raptor mTOR mLST8	Rictor Protor-1 mTOR mLST8 mSINI
Known substrates	4E-BP1 S6K1 PRAS40	Akt PKC- α
Biological processes	Cap-dependent translation Ribosome biogenesis Autophagy Hypoxic adaptation	Growth factor signaling/survival Cytoskeletal reorganization

Şekil-6: mTORC1 ve mTORC2 kompleksi

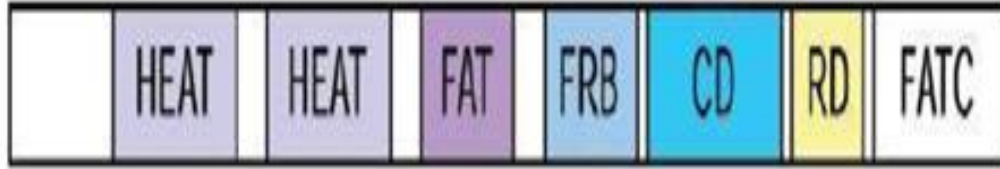
Aktive olmuş mTOR sinyali birçok kanser türünde gösterilmiştir. PTEN fonksiyon kaybı, PI3K fonksiyon kazanımı ve Akt fonksiyon kazanımı mTOR'un sürekli aktif kalarak kontrolsüz hücre bölünmesine yol açtığı bilinmektedir.



Şekil-7: mTORC1 ve mTORC2 growth faktör, PTEN kaybı, onkojenik PI3K ilişkisi

Rapamisin ilişkili protein (FRAP), rapamisin hedefi (RAPT1) ya da sirolimus efektör proteini (SEP) olarak da bilinen (47) memeli rapamisin hedefi (mTOR), 289 kDa'luk bir Ser/Thr kinazdır. *Saccharomyces cerevisiae*'nin TOR1 ve TOR2 protein altbirimlerinin ortoloğudur. TOR, mayalardan memelilere kadar birçok canlıda ifade edilen evrimsel olarak korunmuş bir kinazdır. İnsan, fare ve rat mTOR proteinleri % 95 oranında benzerlik göstermektedir (48).

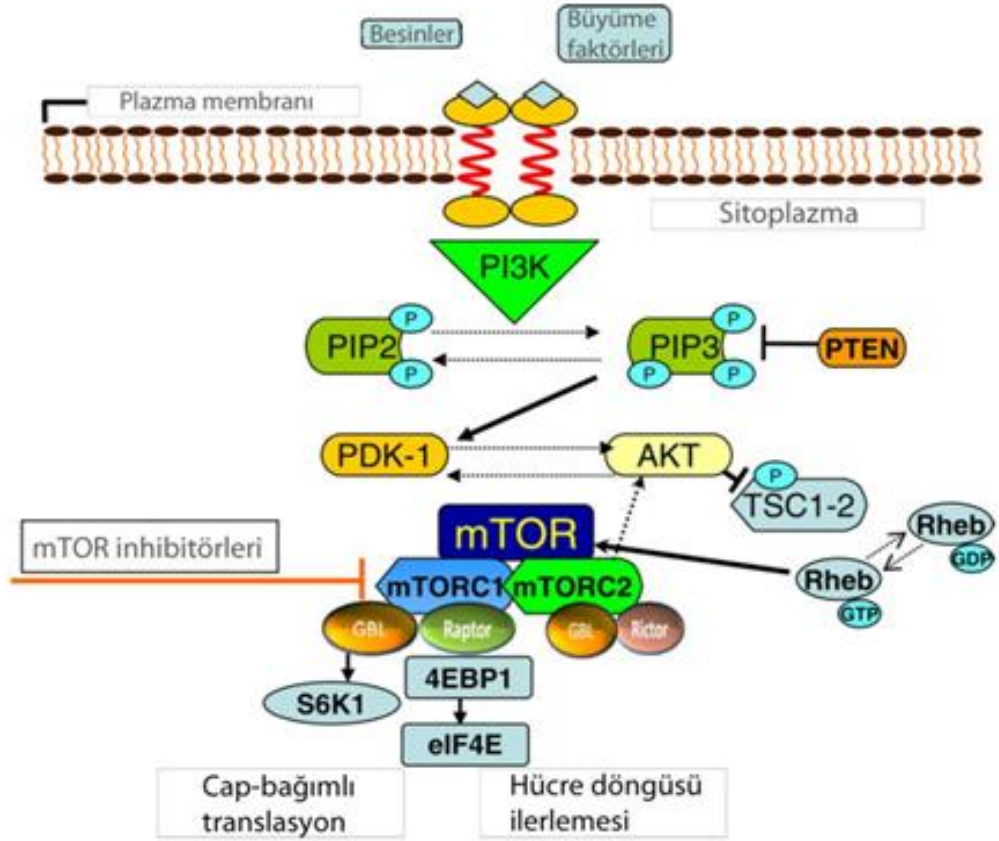
mTOR proteini beş domainden oluşur. Bunlar; katalitik kinaz domaini, FKBP12-rapamisin bağlayıcı (FRB) domain, C-terminal ucunun yanında oto-inhibitor domain, N-terminal ucunun yanında FAT (FRAP-ATM-TRRAP) domaini ve FATC (FAT C-terminal) domainidir. Ayrıca bu protein, 20'den fazla tekrarlı diziye sahip iki adet HEAT (Huntingtin, EF3, PP2A'nın bir alt birimi ve TOR) motifi taşımaktadır (48) (49).



Şekil-8: mTOR domainlerinin şematik gösterimi

Proteinin C-terminalinde yer alan katalitik kinaz domaini, PI3K'in lipid kinaz domainiyle homologdur. Bu yüzden, mTOR, PI3K-ilişkili kinaz ailesinin bir üyesi olarak kabul edilir. Bu ailenin üyeleri; hücre büyümesi, bölünmesi ve kontrolü, DNA'da meydana gelen hasarların kontrolü, telomer uzunluğunun sabit tutulması ve DNA rekombinasyonu gibi temel moleküler olaylarda rol oynamaktadır (47). Hücre içerisinde besin kıtlığı olmadığı durumlarda, mTOR yolu aktif olarak, hücrenin hayatta kalması, büyümesi ve çoğalması için gerekli olan proteinlerin biyosentezi sağlar (50).

mTOR'un aktive edilmesi ile mTOR diğer proteinlerle kompleks oluşturarak ökaryotik translasyon inisiyasyon faktörü 4E bağlayıcı protein (4E-BP1) ve ribozomal protein S6 kinaz 1 (S6K1) 'in fosforilasyonunu sağlar (51).



Şekil-9: Besin ve büyüme faktörlerinin varlığında mTOR üzerinden hücre proliferasyonunun düzenlenmesi

mTOR protein kompleksi, mTORC1 ve mTORC2 olarak adlandırılan ve farklı görevler üstlenmiş iki katalitik alt üniteden oluşur. mTORC1 ve mTORC2, farklı hücresel fonksiyonları düzenleyen değişik substratları fosforiller. Örneğin; mTORC2, hücre hayatta kalımı ve hücre iskeletinin organizasyonunu kontrol eden, AKT, SGK1 ve PKC'yi fosforiller. Diğer yandan, mTORC1, kap-bağımlı translasyon artışıyla hücre büyümesi ve çoğalmasını eIF-4E bağımlı proteinler ve S6 kinazlar aracılığı ile uyarır (52).

mTORC1 alt ünitesi, protein kompleksinin rapamisine duyarlı birimdir (53) ve mTORC1 sinyali, pek çok sinyal kaskadı tarafından düzenlenir (52). Besin bolluğunda, TOR kinaz aktif hale gelir ve hücre büyümesine yol açan, hücre döngüsünün G1'den S fazına geçmesini kontrol eden proteinlerin translasyonunun başlamasına neden olan p70S6K ve eIF-4E'nin aktivasyonunu sağlar (12). Memeli hücrelerinde, S6KI ve 4EBP1'e mTOR sinyalinin iletimi, PI3K/AKT yolağının sinyal iletimine bağlıdır. Aktive olmuş AKT, TSC2'yi fosforiller ve mTOR inhibisyonunu sınırlandırır (47).

2.3.3. Tüberoz Sklerozis Kompleks

Tüberoz Sklerozis Kompleks 1/2(TSC1/TSC2), mTORC1 sinyalini inhibe etmek için upstream olarak fonksiyon görür. TSC1/TSC2'nin mTORC1 üzerindeki inhibe edici etkisine benzer şekilde, TSC2'nin aşırı ekspresyonu, mTORC1'in hedefleri 4E-BP ve S6K'ların fosforilasyonunu azaltır. 4E-BP ve S6K'ların fosforilasyonları, mTORC1'in bir bileşeni olarak tanımlanmış PRAS40 (proline zengin AKT substratı 40 kDa)'ın aşırı ekspresyonu tarafından da belirgin biçimde azaltılmaktadır. mTORC1 sinyalinin farklı kanser tiplerinde düzensiz olduğu bilinmektedir. Agresif olduğu ve zayıf prognoz gösterdiği bilinen bazı kanser tiplerinde, mTORC1'in downstream hedeflerinin fosforilasyonunun ve/veya ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, mTORC1 antikanser terapiler için önemli bir hedef olarak gösterilmektedir (52).

Translasyonda önemli bir rolü olduğu bilinen mTORC1 altbiriminin bazı hücrel olaylarda da farklı roller üstlendiği gösterilmiştir. Örneğin, mTORC1 lizozomal mekanizmayla hücrel organelleri ve/veya uzun ömürlü proteinleri yıkarak otofajiyi inhibe eder (54).

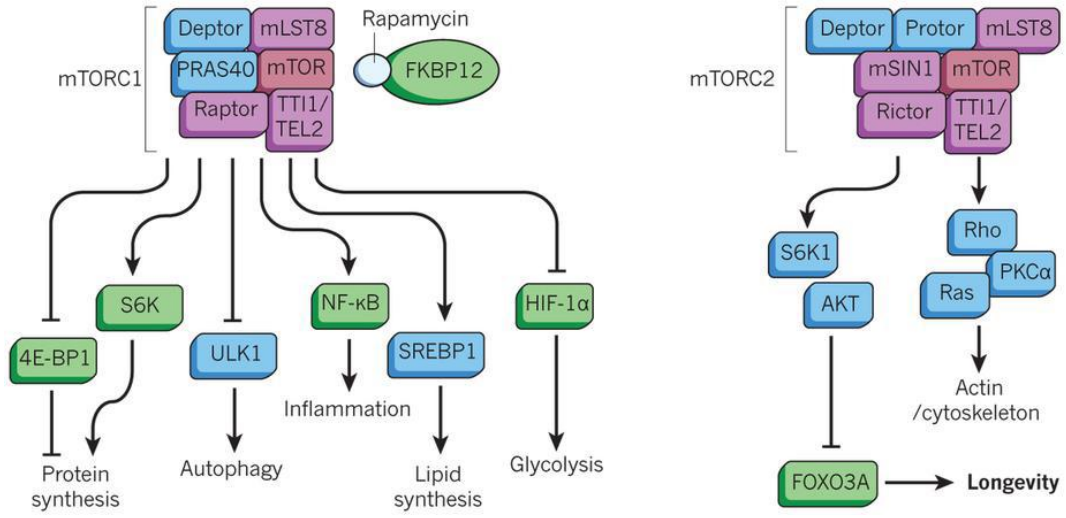
2.3.4. Mtor Kompleksinin Fizyolojik İşlevleri

mTOR kompleks aktivasyonu ile hücre büyümesi, hücre çoğalması ve hücrenin boyutsal olarak genişlemesi pozitif yönde etkilenir. mTOR bu etkilerini mRNA translasyonu, ribozom biyogenezi, besin metabolizması ve otofaji gibi birkaç yolla yapabilmektedir.

2.3.5. Protein sentezi

mTORC1 hücre büyümesi için gerekli olan protein sentezini çeşitli efektörleri etkileyerek artırır. mTORC1 eIF4E ve bunu bağlayan protein olan eIF4E binding protein-1 (4E-BP1) ile S6K1 proteinlerini fosforile ederek protein sentezini artırır. 4E-BP1 molekülünün fosforillenmesi bu molekülün eIF4E'ye bağlanmasını önler. Böylece eIF4E şapka bağımlı translasyonu başlatır (55).

S6K1 aktivitesinin mTORC1 ile uyarılması mRNA biyogenezinde, şapka bağımlı translasyon ve uzama ile ribozomal proteinlerin translasyonunda artışa yol açar. Bu durum Şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil-10: mTOR işlevleri ve işlevlerine aracılık eden proteinler (56). mTORC1 uyarısı ile 4E-BP1, translasyonu başlatacak olan eIF4E'den ayrılır ve böylece şapka bağımlı translasyon başlar. Yine mTOR uyarısı ile S6K1 aktivitesi başlar. Translasyon ve elongasyon ile protein sentezi artmış olur.

2.3.6 Otofaji

Otofaji, hücre içi komponentlerin otofagozomlar içine alınarak lizozomlar aracılığı ile sindirilmesi demektir. Organellerin degradasyonu ve protein döngüsünde önemli bir katabolik süreçtir. Besin yetersizliğinde protein sentezi ve enerji sentezi gibi anabolik olaylar için biyolojik materyal otofaji ile sağlanır. Çalışmalar mTORC1 inhibisyonunun otofajiyi arttırdığını, diğer yandan mTORC1 aktivitesinin otofajiyi azalttığını göstermiştir (54).

mTOR Unc51-like kinase 1 (ULK1) molekülünü fosforile ederek otofajiyi önlemektedir(Şekil 3) (57).

2.3.7. Lipid sentezi

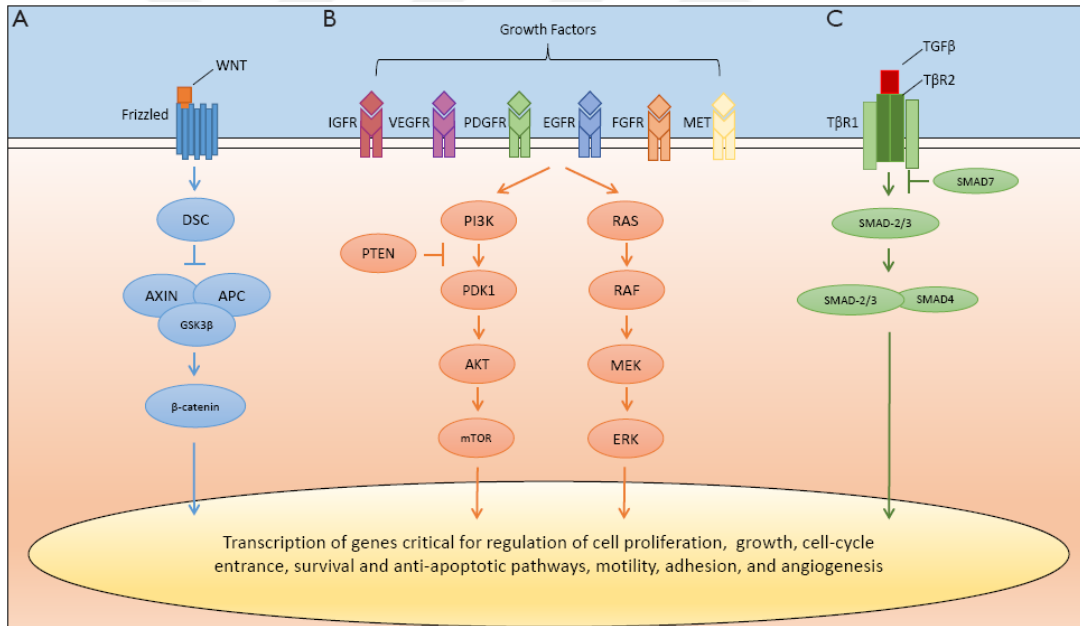
mTORC1 lipid sentezinde görevli olan sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1) ve peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) moleküllerini pozitif yönde kontrol etmektedir (58) (59).

Bu iki molekül (SREBP1 ve PPAR- γ) lipid ve kolesterol homeostazında görevli proteinlerin kodlandığı genlerin transkripsiyon faktörleridir. mTOR kompleksinin rapamasin ile bloke edilmesi PPAR- γ ve SREBP1 ekspresyonunu ve aktivitesini azaltmaktadır (58) (60)

2.4. mTOR Aktivitesini Etkileyen Mekanizmalar

2.4.1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, standart insülin ve Ras sinyalizasyon yolları üzerinden mTOR aktivitesini uyarırlar. Bu yolların uyarımı ile tuberoskleroz kompleks (TSC)-2 fosforilasyonu artar. TSC2 kompleksinin fosforile olup inaktif olmasıyla mTORC1 aktive olur. Büyüme faktörleri ile Akt aktive olduğunda, direkt PRAS40 molekülünü fosforiller ve mTORC1 aktivasyonuna neden olur (61) (62) (63).



Şekil-11: Çeşitli büyüme faktörleri ve mTOR arasındaki etkileşim (64)

2.4.2. Enerji Düzeyi

Hücre enerji düzeyi, AMPK aracılığıyla mTORC1 kompleksine yansıtılır (65). Enerji düzeyinin azalmasına yanıt olarak (düşük ATP:adenozin difosfat [ADP] oranı oluşunca), AMPK aktive olarak mTORC1'in aktivitesinin azalmasına yol açar (66).

2.4.3. Oksijen Düzeyi

Oksijen düzeyleri mTORC1 aktivitesini pek çok yolak üzerinden etkileyebilir ve net etki olarak mTOR düzeylerini azaltır (67). Orta düzeyde bir hipoksi oluşması halinde ATP azalarak yukarıda bahsedilen AMPK mekanizması üzerinden mTORC1 aktivitesi baskılanır (68) (69).

Hipoksi ayrıca DNA damage response 1 (REDD1), promiyelositik lösemi tümör supresör ve BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3 (BNIP3) molekülleri aracılığıyla mTORC1 sinyalizasyonunu azaltır (70) (71) (72).

2.5. Aminoasitler

Aminoasitler mTORC1'i kuvvetli olarak uyaran sinyaller sunarlar (1). mTORC1 aktivasyonu için bir esansiyel aminoasit olan lösin gereklidir ve hücre içine glutamin aracılıklı bir yol ile alınır (2). Aminoasit varlığında rekombinasyon aktive edici protein (RAG proteini) Raptor'a bağlanır ve mTORC1 aktivatörü olan Rheb proteinine bağlanmasını sağlar (3). Bu nedenle aminoasit yokluğunda büyüme faktörleri olsa bile mTORC1 yolağı aktive olamamaktadır (3).

2.5.1. Aminoasitler ve protein

Fetal hayvan çalışmaları ve insan fetüsünün büyümesindeki tahminler göstermektedir ki prematüre bebekler verildiğinden daha çok proteine ihtiyaç duymaktadır (73) ÇÇDDA prematürelerin postnatal beslenmelerinin aynı gebelik yaşındaki fetüsün plasentadan beslenmesine göre daha yüksek enerji ve daha düşük proteinden oluşması nedeniyle bu prematürelere yağlı vücut kitlesi artmış yağsız vücut kitlesi azalmış olmaktadır (73). İlk günden itibaren agresif beslenmedeki amaç normal büyüme oranını sağlamak, vücuttaki protein enerji dengesini kurmaktır. Gerçekte bu prematürelerin ilk günlerinden intrauterin beslenmeye benzer beslenmesi sağlanırsa büyüme geriliği önlenmiş olur ve büyümeyi yakalama ihtiyacı da olmaz (73) (74).

Orta gebelik döneminde fetal hayvanların normal büyümeyi ve protein sentezini sağlamak için 3,5-4,6 gr/kg/gün proteine ihtiyacı vardır. Ziegler'in çalışmasına göre de aynı gebelik haftasındaki insan fetüsü da 4 gr/kg/gün protein gerektirmektedir (75). Bu orandaki ihtiyaç hala devam etmekte olduğu için prematüre bebeğe intravenöz veya enteral yolla verilen aminoasitin kısa

veya uzun süreli aralıklarla kesilmesini ve doğduğu gün ya da ilk iki hafta hiç aminoasit verilmemesini gerektirecek haklı bir mazeret yoktur (73).

Erken dönemde prematüre bebeğe aminoasit verilmediğinde oluşan protein kaybının büyüklüğünü anlamak önemlidir. Eskiden yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitelerinde yenidoğanlara verilen intravenöz glukoz solüsyonu tek besin kaynakları idi. Yapılan bir çalışmada sadece glukoz infüzyonu verilen 26-32 gebelik haftası arası doğan prematürel ve sağlıklı term yenidoğanlarda protein kaybı stabil izotop metodu kullanılarak lösin ve fenilalanin kinetiği ölçülerek hesaplandı. Buna göre özellikle ilk haftasında sadece glukoz infüzyonu alan ÇÇDDA bebeklerde termlere göre iki kat daha fazla protein kaybı (yaklaşık 1,2 gr/kg/gün) olduğu görüldü. Bu da gösterir ki sadece glukoz alan ÇÇDDA bebekler günde endojen protein depolarının %1-2'sini kaybetmektedirler. Aksine aynı gebelik haftasındaki intrauterin fetüste protein birikimi günlük vücut proteininin yaklaşık 2 gr'ı kadar olmaktadır. Günlük 1,5 gr/kg/gün aminoasit vermek endojen aminoasit kaybını önleyebilir (38).

İlk 24-48 saatte verilen 1-2,3 gr/kg/gün aminoasit hiçbir yan etki yapmadan protein kaybını önleyip pozitif nitrojen dengesini sağlar. Bu nedenle doğar doğmaz 1,5-2 gr/kg/gün aminoasit infüzyonu başlanması ve 3-4 gr/kg/gün'e kadar arttırılması ile büyümede artış sağlandığı son çalışmalarda gösterildi (76). Protein/nitrojen dengesi ve metabolizması, büyümenin major komponentidir. Protein sentezinde olduğu gibi protein yıkımı da büyümede önemli rol oynamaktadır. Ubiquitin bağımlı protein yıkım sistemi (ubiquitin-proteozom yolu) hücre siklusu düzenlenmesinde reseptör fonksiyonu, büyümenin kontrolü, gelişme, hücre proliferasyonu, fetüsün farklılaşması ve sepsis, diyabet gibi stres durumlarındaki yanıtta önemli rol oynamaktadır (9).

Eski protein solüsyonlarında esansiyel aminoasitler düşük miktarda olup nonesansiyel ve potansiyel toksik aminoasitler (metionin, fenilalanin, glisin) yüksek miktarda olduğu için toksisite, üremi, metabolik asidoz gibi riskler varken günümüzdeki solüsyonlarda aminoasit oranları değiştirilmiş ve toksisite riski belirgin oranda azaltılmıştır (73) (77) (78). Fetüste ve prematüre bebekte aminoasit okside olunca kan üre azotunun artması beklenir ve oluşan amonyak karaciğerden üre siklusu ile kolayca atılır (73) (79). Günümüzde yüksek protein alımı yağsız vücut kütlesinin artışında etkin olup, bebekler tarafından potansiyel yan etkileri tolere edilmektedir (80) (78).

Yüksek doz protein alımı üremiye sebep olmaktadır fakat bu üreminin bebeklere zarar verdiği dair bir delil saptanmamıştır. Yakın zamandaki bir çalışmada ÇÇDDA bebeklerde alınan protein miktarı ve kan üre azotu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çok az bebekte kan üre azotu (BUN) değeri >40 mg/dL olmaktadır (73) .

Aminoasit alımı 1'den 3 gr/kg/gün'e çıkarıldığında BUN değeri yaklaşık 5 mg/dL kadar artmaktadır. Yüksek miktarda aminoasit kullanımı ile artan BUN değeri aminoasit intoleransını değil intrauterin fetüsteki gibi protein sentezi için gerekli aminoasit oksidasyonunu göstermektedir (81). Bugün pek çok çalışmada açık bir şekilde bildirilmiştir ki en az 3,5 gr/kg/güne kadar olan protein desteği net protein birikimi ile ilişkili olup aminoasit sentezi ve aminoasit oksidasyonu arasında paralel bir artışı göstermektedir (73) (78).

Aminoasit toksisitesini önlemek, protein sentezi, net protein birikimi ve büyüme için gerekli aminoasit miktarını sağlamak için önemli olan anahtar nokta doğru zamanda doğru miktarda aminoasit vermeyi bilmektir. 24-30 gebelik haftaları arası bebeklerde aminoasit ihtiyacı 3,6-4,8 gr/kg/gündür. 30-36 gebelik haftaları arası bebeklerde fraksiyonel büyüme hızı azalır, bununla birlikte gerekli protein ihtiyacı da 3 gr/kg/güne düşer. Term bebekte ihtiyaç, normal anne sütü ile beslenen bebeğin ihtiyacı olan miktara (1,5-2 gr/kg/gün) düşer (73).

2.5.2. Amino Asit Seviyeleri

Tablo-2: Aminoasit seviyelerindeki yükseklik veya düşüklük durumunda meydana gelen hastalıklar (82)

Amino acid	High in plasma	Low in plasma	High in urine
Alanine	Disorders of pyruvate metabolism, urea cycle disorders, mitochondrial disorders	Untreated maple syrup urine disease	Disorders of pyruvate metabolism, urea cycle disorders, mitochondrial disorders
Alloisoleucine	Maple syrup urine disease	–	Maple syrup urine disease
Arginine	Argininemia	Argininosuccinic aciduria, citrullinemia, ornithine transcarbamylase deficiency, carbamylphosphatase deficiency, inadequate diet	Argininemia, cystinuria, lysinuric protein intolerance
Argininosuccinate	Argininosuccinic aciduria	–	Argininosuccinic aciduria
Aspartate	–	–	–
Citrulline	Citrullinemia, citrin deficiency, argininosuccinic aciduria	Ornithine transcarbamylase deficiency, carbamylphosphatase deficiency, inadequate diet	Citrullinemia, citrin deficiency, argininosuccinic aciduria
Cystine	–	Molybdenum cofactor deficiency/sulfate oxidase deficiency	Cystinuria
Glutamate	Improper sample handling	–	–
Glutamine	Urea cycle disorders/hyperammonemia	Improper sample handling	–
Glycine	Glycine encephalopathy, organic acidemias	–	Glycine encephalopathy, organic acidemias
Histidine	Histidinemia (benign condition)	–	Histidinemia (benign condition)
Homocystine (free)	Homocystinuria, disorders of vitamin B12 transport and synthesis	–	Cystathionine beta-synthetase deficiency, disorders of vitamin B12 transport and synthesis

Isoleucine	Maple syrup urine disease, fasting	–	Maple syrup urine disease
Leucine	Maple syrup urine disease, fasting	–	Maple syrup urine disease
Lysine	Citrin deficiency, hyperlysinemia (benign)	–	Cystinuria, lysinuric protein intolerance
Methionine	Homocystinuria, citrin deficiency, liver dysfunction	Disorders of vitamin B12 transport and synthesis	Cystathionine beta-synthetase deficiency, liver dysfunction
Ornithine	Ornithine aminotransferase deficiency, hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinemia (HHH) syndrome	–	Cystinuria, lysinuric protein intolerance, ornithine aminotransferase deficiency
Phenylalanine	Phenylketonuria	–	Phenylketonuria
Proline	Hyperprolinemia	–	Hyperprolinemia
Serine	–	3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency	–
Threonine	Citrin deficiency	–	–
Tryptophan	–	–	–
Tyrosine	Tyrosinemia types I and II, hepatic dysfunction	Phenylketonuria	Tyrosinemia types I and II, hepatic dysfunction
Valine	Maple syrup urine disease, fasting	–	Maple syrup urine disease

Anormalliklerin Kalıpları:

Argininemia - artmış plazma arginin

Argininosüksinik asidüri - yükselmiş plazma sitrülün, artmış plazma argininosüksinat, düşük plazma arginin

Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği - düşük plazma sitrülün, yükselmiş plazma glutamin (ornitin transkarbamoilaz eksikliği ile benzer şekilde)

Citrin eksikliği - artmış plazma sitrülün, treonin, metiyonin, lisin ve arginin

Citrullinemi - yükselmiş plazma sitrülün, düşük plazma arginin

Sistinüri - yükselmiş idrar sistin, lisin, arginin ve ornitin

Glisin ensefalopatisi - beyin omurilik sıvısı (BOS): plazma glisin oranı > 0.08

HHH sendromu - yükselmiş plazma ornitin

Homosistinüri - yükselmiş plazma homosistin * ve metiyonin

Hiperprolinemi - yükselmiş plazma prolin

Lizinürik protein intoleransı - artmış idrar lisin, arginin ve ornitin

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı - normal 1: 2: 3 izolösin: lösin: valin, düşük plazma alanin perturbasyonu ile artmış plazma alloisolösin, izolösin, lösin ve valin

Ornitin aminotransferaz eksikliği - yükselmiş plazma ornitin

Ornitin transkarbamoilaz eksikliği - düşük plazma sitrülün, yükselmiş plazma glutamin (karbamoil fosfat sentetaz eksikliğine özdeş model)

Fenilketonüri - yükselmiş plazma fenilalanin ± düşük plazma tirozin

Tyrosinemi tip I ve II - artmış plazma tirozin

Vitamin B12 (kobalamin) işleme bozuklukları - düşük plazma metiyoninli plazma homosistin seviyesi *

*Rutin plazma amino asit analizi, toplam plazma homosistini yerine, serbest plazma homosistini ölçer. Toplam plazma homosistin, homosistinüri ve B12 vitamini (kobalamin) nakil ve sentezi bozukluklarının tanı ve tedavisinde tercih edilen bir testtir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. LC-MS / MS ile Serumsuz Amino Asitlerin Ölçümü

Serumdaki aminoasit miktarı Jasem marka kit protokolüne göre LC-MS/MS ile tespit edildi. Yeni bir tüpe 50 µl süpernatant eklenip üzerine 50 µl internal standart karışımı ve 700 µl Reaktif-1 ekleyerek 10 saniye vortekslendi. 4000 rpm 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen supernatan HPLC vialine aktararak LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında 27 aminoasid türü analiz edildi.

mTOR: Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Reference Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.156 0 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonunundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1: 100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre HRP Konjugat çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında HRP Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

3.2. Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.

3. Biotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.

4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30 ml konsantre wash+750 ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.

5. 100 µl HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.

6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30 ml konsantre wash+750 ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.

7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi. (karanlık ortamda)

8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Assay range: 0.156-10ng/ml

Sensitivity: < 0.094 ng/ml

4. BULGULAR VE İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Değişkenler arasındaki ilişki pearson ve Kendall's korelasyon testleri ile ve gruplar arasındaki fark Student's t-test ile gerçekleştirildi. Nonparametrik test verileri için iki grup arasındaki değerlerin farkına Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Olgular 48 hasta, 47 kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması $67,89 \pm 60,52$ ay idi, kontrol grubunun yaş ortalaması $75,46 \pm 51,85$ ay idi Hasta grubunun boy ortalaması $99,08 \pm 31,39$ cm idi, kontrol grubunun boy ortalaması $109,17 \pm 29,82$ cm idi

Hasta grubunun kilo ortalaması $18,33 \pm 15,97$ kg idi, kontrol grubunun kilo ortalaması $19,74 \pm 14,69$ kg idi Olguların mTOR protein düzeylerine bakıldığında hasta grubunda ($4,90 \pm 1,90$) kontrol grubuna ($4,67 \pm 1,51$) göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p = 0,558$)

Olguların amino asit düzeylerine bakıldığında Arginin hasta grubunda ($19,08 \pm 9,46$) kontrol grubuna göre ($22,82 \pm 8,36$) daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,044$). Burada şunu belirtmemiz gerekir ; Arginin düzeyindeki bu anlamlı fark yaş aralığına göre referans aralık belirtilmeden bakılan arginin düzeyleri kıyaslanmıştır. Referans aralığı yaş grubuna göre belirtilip tekrar bakıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Diğer amino asit parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p \geq 0,05$)

Tablo-3: mTOR ve kan aminoasitler ortalama p değerleri

	Grup	Ortalama	İstatistik (p)
Val	Hasta	$142,21 \pm 41,11$	0,624
	Kontrol	$147,15 \pm 55,49$	

Leu	Hasta	129,16±39,05	0,957
	Kontrol	128,64±54,28	
Ile	Hasta	74,00±26,49	0,244
	Kontrol	67,00±31,38	
Phe	Hasta	64,47±20,88	0,955
	Kontrol	64,80±34,74	
Trp	Hasta	57,73±21,80	0,574
	Kontrol	60,87±31,47	
Thr	Hasta	85,94±32,66	0,793
	Kontrol	88,12±46,69	
Met	Hasta	32,53±13,40	0,939
	Kontrol	32,29±16,21	
Lys	Hasta	152,57±60,25	0,874
	Kontrol	155,00±86,49	
His	Hasta	96,71±44,35	0,072
	Kontrol	80,26±43,79	
Gly	Hasta	135,39±110,96	0,514
	Kontrol	123,41±60,59	
Pro	Hasta	197,15±70,05	0,501
	Kontrol	186,81±78,88	
Arg	Hasta	19,08±9,46	0,044
	Kontrol	22,82±8,36	
Cys	Hasta	1,28±1,05	0,220
	Kontrol	1,52±0,71	
Tyr	Hasta	92,97±37,86	0,865
	Kontrol	94,42±44,4	
Gln	Hasta	239,58±130,15	0,080
	Kontrol	295,67±174,40	
mTOR	Hasta	4,90±1,90	0,558
	Kontrol	4,67±1,51	

Ayrıca amino asit parametreleri hasta ve kontrol grubunda yaşa göre kabul görülen referans aralıklarıyla değerlendirildi. Bu referans aralıklarına göre azalmış, normal ve artmış olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre yapılan karşılaştırmalarda, Val için bakıldığında hasta grubunda 17 olguda (%35,4) azalmıştı, 31 olguda (%64,6) normaldi. Kontrol grubunda ise 15 olguda (%31,9) azalmıştı, 32 olguda (%68,1) normaldi. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,719$).

Tablo-4: Valin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
ValREF	azalmış	Sayı	17	15
		Grup içindeki oran	35,4%	31,9%
	Normal	Sayı	31	32
		Grup içindeki oran	64,6%	68,1%
Anlamlılık (p)		0,719		

Leu için bakıldığında hasta grubunda 1 olguda (%2,1) azalmıştı, 43 olguda (%89,6) normaldi, 4 olguda (%8,3) artmıştı. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%4,3) azalmıştı, 42 olguda (%89,4) normaldi, 3 olguda (%6,4) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,538$).

Tablo-5: Lösin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
LeuREF	Azalmış	Sayı	1	2	
		Grup içindeki oran	2,1%	4,3%	
	Normal	Sayı	43	42	
		Grup içindeki oran	89,6%	89,4%	
	Artmış	Sayı	4	3	
		Grup içindeki oran	8,3%	6,4%	
	Anlamlılık (p)			0,538	

İle için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 39 olguda (%81,2) normaldi, 7 olguda (%14,6) artmıştı. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%4,3) azalmıştı, 42 olguda (%89,4) normaldi, 3 olguda (%6,4) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,279$).

Tablo-6: İzölösin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
İleREF	Azalmış	Sayı	2	2	
		Grup içindeki oran	4,2%	4,3%	
	Normal	Sayı	39	42	
		Grup içindeki oran	81,2%	89,4%	
	Artmış	Sayı	7	3	
		Grup içindeki oran	14,6%	6,4%	
	Anlamlılık (p)			0,279	

Phe için bakıldığında hasta grubunda 4 olguda (%8,3) azalmıştı, 38 olguda (%79,2) normaldi, 6 olguda (%12,5) artmıştı. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%4,3) azalmıştı, 39 olguda (%83) normaldi, 6 olguda (%12,8) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,468$).

Tablo-7: Fenilalanin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
PheREF	Azalmış	Sayı	4	2
		Grup içindeki oran	8,3%	4,3%
	Normal	Sayı	38	39
		Grup içindeki oran	79,2%	83%
	Artmış	Sayı	6	6
		Grup içindeki oran	12,5%	12,8%
Anlamlılık (p)			0,468	

Trp için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 43 olguda (%89,6) normaldi, 3 olguda (%6,2) artmıştı. Kontrol grubunda ise 3 olguda (%6,4) azalmıştı, 40 olguda (%85,1) normaldi, 4 olguda (%8,5) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,990$).

Tablo-8: Triptofan hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
TrpREF	azalmış	Sayı	2	3
		Grup içindeki oran	4,2%	6,4%
	normal	Sayı	43	40
		Grup içindeki oran	89,6%	85,1%
	Artmış	Sayı	3	4
		Grup içindeki oran	6,2%	8,5%
Anlamlılık (p)			0,990	

Trp için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 43 olguda (%89,6) normaldi, 3 olguda (%6,2) artmıştı. Kontrol grubunda ise 3 olguda (%6,4) azalmıştı, 40 olguda (%85,1) normaldi, 4 olguda (%8,5) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,990).

Tablo-9: Treonin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
ThrREF	Azalmış	Grup içindeki oran	10	11
		Sayı	20,8%	23,4%
	Normal	Grup içindeki oran	38	34
		Sayı	79,2%	72,3%
	Artmış	Grup içindeki oran	0	2
		Grup içindeki oran	0,0%	4,3%
Anlamlılık (p)			0,928	

Met için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 43 olguda (%89,6) normaldi, 3 olguda (%6,2) artmıştı. Kontrol grubunda ise 3 olguda (%6,4) azalmıştı, 35 olguda (%74,5) normaldi, 9 olguda (%19,1) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,195$).

Tablo-10: Metiyonin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
MetREF	Azalmış	Sayı	2	3
		Grup içindeki oran	4,2%	6,4%
	Normal	Sayı	43	35
		Grup içindeki oran	89,6%	74,5%
	Azalmış	Sayı	3	9
		Grup içindeki oran	6,2%	19,1%
Anlamlılık (p)			0,195	

Lys için bakıldığında hasta grubunda 5 olguda (%10,4) azalmıştı, 41 olguda (%85,4) normaldi, 2 olguda (%4,2) artmıştı. Kontrol grubunda ise 10 olguda (%21,3) azalmıştı, 31 olguda (%66) normaldi, 6 olguda (%12,8) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,762$).

Tablo-11: Lizin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
LysREF	Azalmış	Sayı	5	10	
		Grup içindeki oran	10,4%	21,3%	
	Normal	Sayı	41	31	
		Grup içindeki oran	85,4%	66,0%	
	Azalmış	Sayı	2	6	
		Grup içindeki oran	4,2%	12,8%	
	Anlamlılık (p)			0,762	

His için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 34 olguda (%70,8) normaldi, 12 olguda (%25) artmıştı. Kontrol grubunda ise 5 olguda (%10,6) azalmıştı, 37 olguda (%78,7) normaldi, 5 olguda (%10,6) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,090$).

Tablo-12: Histidin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
HisREF	Azalmış	Sayı	2	5	
		Grup içindeki oran	4,2%	10,6%	
	Normal	Sayı	34	37	
		Grup içindeki oran	70,8%	78,7%	
	Azalmış	Sayı	12	5	
		Grup içindeki oran	25,0%	10,6%	
	Anlamlılık (p)			0,090	

Gly için bakıldığında hasta grubunda 27 olguda (%56,2) azalmıştı, 19 olguda (%39,6) normaldi, 2 olguda (%4,2) artmıştı. Kontrol grubunda ise 30 olguda (%63,8) azalmıştı, 17 olguda (%36,2) normaldi. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,372$).

Tablo-13: Glisin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
GlyREF	azalmış	Sayı	27	30
		Grup içindeki oran	56,2%	63,8%
	Normal	Sayı	19	17
		Grup içindeki oran	39,6%	36,2%
	azalmış	Sayı	2	0
		Grup içindeki oran	4,2%	0,0%
Anlamlılık (p)			0,372	

Pro için bakıldığında hasta grubunda 2 olguda (%4,2) azalmıştı, 46 olguda (%95,8) normaldi. Kontrol grubunda ise 4 olguda (%8,5) azalmıştı, 41 olguda (%87,2) normaldi, 2 olguda (%4,3) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,963$).

Tablo-14: Prolin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
ProREF	Azalmış	Sayı	2	4	
		Grup içindeki oran	4,2%	8,5%	
	Normal	Sayı	46	41	
		Grup içindeki oran	95,8%	87,2%	
	Azalmış	Sayı	0	2	
		Grup içindeki oran	0,0%	4,3%	
	Anlamlılık (p)			0,963	

Arginin için bakıldığında hasta grubunda 47 olguda (%97,9) azalmıştı, 1 olguda (%2,1) normaldi. Kontrol grubunda ise 46 olguda (%97,9) azalmıştı, 1 olguda (%2,1) normaldi. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,998$).

Tablo-15: Arginin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup		
			Hasta	Kontrol	
ArgREF	Azalmış	Sayı	47	46	
		Grup içindeki oran	97,9%	97,9%	
	Normal	Sayı	1	1	
		Grup içindeki oran	2,1%	2,1%	
	Anlamlılık (p)			0,988	

Cys için bakıldığında hasta grubunda olguların hepsinde (%100) azalmıştı. Kontrol grubunda da olguların hepsinde (%100) azalmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=1,000$).

Tablo-16: Sistein hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			Grup	
			Hasta	Kontrol
CysREF	Azalmış	Sayı	48	47
		Grup içindeki oran	100,0%	100,0%
Anlamlılık (p)			1,000	

Tyr için bakıldığında hasta grubunda 3 olguda (%6,2) azalmıştı, 32 olguda (%66,7) normaldi, 13 olguda (%27,1) artmıştı. Kontrol grubunda ise 1 olguda (%2,1) azalmıştı, 37 olguda (%78,7) normaldi, 9 olguda (%19,1) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,632$).

Tablo-17: Tirozin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			grup	
			Hasta	Kontrol
TyrREF	Azalmış	Sayı	3	1
		Grup içindeki oran	6,2%	2,1%
	Normal	Sayı	32	37
		Grup içindeki oran	66,7%	78,7%
	Artmış	Sayı	13	9
		Grup içindeki oran	27,1%	19,1%
Anlamlılık (p)			0,632	

Gln için bakıldığında hasta grubunda 40 olguda (%83,3) azalmıştı, 8 olguda (%16,7) normaldi. Kontrol grubunda ise 39 olguda (%83) azalmıştı, 7 olguda (%14,9) normaldi, 1 olguda

(%2,1) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,927).

Tablo-18: Glutamin hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

			grup	
			Hasta	Kontrol
GlnREF	Azalmış	Sayı	40	39
		Grup içindeki oran	83,3%	83,0%
	Normal	Sayı	8	7
		Grup içindeki oran	16,7%	14,9%
	Artmış	Sayı	0	1
		Grup içindeki oran	0,0%	2,1%
Anlamlılık (p)			0,927	

Tablo-19: mTOR proteini ile amino asit parametreleri arasında her hangi bir korelasyon yoktu.

		Val	Leu	Ile	Phe	Trp	Thr	Met	Lys	His	Gly	Pro	Arg	Cys	Tyr	Gln
Mtor	r	-,043	-,020	-,039	,004	,207	,203	-,056	,062	,204	-,027	,061	-,112	,046	,025	-,137
	p	,793	,901	,813	,981	,199	,209	,732	,705	,206	,869	,709	,490	,776	,877	,400

5. TARTIŞMA

Malnütrisyon, çocuklukta morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. En yüksek riskli olanları belirlemek ve hedeflemek için, tedavi öncesi ve sırasında komplikasyonları öngören biyolojik belirteçleri (bunun içinde aminoasitler de dahildir) karakterize etmeye ihtiyaç vardır (83).

Çalışmamız kapsamında, büyüme ve gelişme geriliği olan hastalar ile kontrol grubundaki çocuklarda, mTOR protein ve esansiyel-yarı esansiyel aminoasitlerin düzeyi kıyaslanarak anabolik süreçteki çocuk yaş grubunda büyüme üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Birçok farklı çalışmada beslenme ve büyüme gelişme geriliği arasındaki ilişki araştırılmıştır örneğin Hulst ve arkadaşları da antropometrik ölçümler ile beslenme durumu arasında ilişkiyi saptamışlardır (84).

Hastanede yatan hastalarda malnütrisyon ve beslenme problemleri ön planda yer almaktadır. Çocuk hastalarda hızlı bir metabolizmaya karşılık düşük enerji rezervi olması nedeniyle beslenme sorunları sık görülmektedir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda malnütrisyon gelişimi uzun yıllardır karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen hala gelişmiş ülkelerde dahi tam olarak çözüme ulaşılamamıştır (85). Malnütrisyonlu hastalarda yıkımın artışı ya da hastalığın katabolik sürecinden (yanık hastasında protein kaybı gibi) kaynaklanan nedenlerle negatif protein dengesi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (86).

Malnütrisyonla ilgili bir çok çalışma şu ana kadar yapılmış olup özellikle beslenme sorunu olan çocuk yoğun bakım hastalarında önleyici birtakım etmenlerle hastanın daha kısa süreli yoğun bakımda yattığı gözlenmiştir.

Martinez ve arkadaşlarının Boston Çocuk Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada çocuklarda yoğun bakım izleminde beslenmede verilen glukoz, kalori ve besin içeriklerinin antropometri üzerine olumlu etkisinin olduğu veya malnütrisyonu önleyici etkisi olduğu bulunmuştur (87). Çocuklardaki beslenme problemlerinin olumsuz etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma olmakla beraber ilginç olanlarından bazıları da beslenme problemleri ve genetik mutasyonlar ile farklı kanser tiplerinin ilişkili olmasıdır. Bugüne kadar yapılan bir çok epidemiolojik çalışma, beslenme ve diyetin DNA mutasyonları ile ilişkisini göstermiştir (88) (89) (90).

Beslenme problemlerinin etkilediği sistemlerden biri de kardiyovasküler sistemdir. Malnütrisyonun ve beslenme problemlerinin ateroskleroz ile ilişkisi bulunmuştur (91) (92). Malnütrisyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda araştırılan ve heyecan uyandıran diğer bir bulgu kalbin elektriksel aktivitesindeki bozulmalardır (93) (94) (95).

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle çocuklarda görülen kanserlerde beslenmenin ve sosyo ekonomik faktörlerin kanserin farklı tiplerinin oluşmasındaki rolüne dikkat çekilmektedir (89).

Malnütrisyon ve beslenme problemlerinin hemen hemen tüm sistem ve organları doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemesi ve günümüzde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle, büyüme ve gelişme üzerinde etkili olabilecek birtakım yeni parametreler ve belirteçler bulunabilir.

Çalışmamızda esansiyel aminoasitler ve mTOR protein düzeyi incelenerek, çocukluk yaş grubunda büyüme ve gelişme geriliği ile ilgili yeni belirteçler bulmayı hedefledik.

Kanser tedavilerinde giderek artan bir öneme sahip olan mTOR inhibitörlerinin araştırıldığı bir çok çalışma olmakla beraber, mTOR protein düzeyinin büyüme ve gelişme geriliği üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli veri olmadığından bizim çalışmamız geliştirilerek bir bağlantı kurulabilir.

Jiang HL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Folik asit ve B12 vitamini gibi besin öğelerindeki yetersizlikler, fetal büyüme kısıtlamasında (FGR) rol oynayabilir. Çin'de yapılan bu çalışmada Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri doğum ağırlığı, baş çevresi ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterirken, homosistein düzeyi ile bu değişkenler arasında negatif korelasyon vardı (96). Çalışmamızda beslenmenin yetersizliğine bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda aminoasit seviyelerinde düşüklük beklenmesine rağmen referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde fark bulunmamasına karşın Jiang HL ve arkadaşlarının çalışmasında folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin homosistein düzeylerinde yükselme ile ilişkili olduğunu ve bunun da FGR'ye duyarlılığı artırabileceği bulunmuş.

mTOR plasental amino asit taşınımının önemli bir regülatörü olarak tanımlanır ve insanlarda gösterilen IUGR'daki plasental lösin taşınımındaki değişiklikler için bir mekanizma sağlar. J Physiol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada IUGR ile komplike olan gebeliklerden elde

edilen plasentalarda, mTOR sinyal yolağının aktivitesinin bir ölçütü olan plasental fosfo-S6K1'in (Thr-389) belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda mTOR düzeyi, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen fetal hayattaki büyümeyi etkileyen ve plasental besin maddesi sensörü olarak işlev görebilecek bir ölçüt olabileceği ile ilgili daha farklı çalışmalar yapılabilir.

Ryskalın L ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada mTOR'un upregülasyonu, obezite, nörodejenerasyon ve beyin tümörleri gibi çeşitli patolojik koşullarla ilişkili olduğu gösterilmiş. mTOR upregülasyonunun agresif bir fenotipi belirlemede, dolayısıyla nüks ve kemoterapi direncin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür (98). Bizim çalışmamızda bulgularımızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamasına rağmen yapılacak yeni çalışmalarda büyüme üzerinde etkili bir parametre olan protein ve aminoasitlerin mTOR sinyal yolağındaki etkileşimi ve beyin gelişimi arasındaki ilişki kurulabileceği kanaatindeyiz.

mTOR proteinin klinik etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir ve yeni mTOR parametrelerinin ve inhibitörlerinin geliştirilmesi kesinlikle gereklidir.

mTOR, hücre çoğalmasını, otofajiyi ve protein sentezini düzenlemek için çevresel uyarıları entegre ederek hareket eder. Bu etkiler, farklı metabolik yolların modülasyonuna dayanmaktadır. Nishijima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ,40 amino asidin ve bunların analoglarının glutamin, prolin, asparagin, metiyonin, izolösin ve etanolamin için somatomedin-C seviyesine göre belirgin pozitif korelasyon bulunmasına karşın, triptofan ile somatomedin-C arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Fetal büyüme geriliği olan olgularda, amino asit-somatomedin-C ilişkisinin değerlendirilmesi, glutaminin anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiğini ve triptofanın anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda 15 adet esansiyel ve yarı esansiyel aminoasit bakarak, büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarla kontrol grubundaki çocukları kıyasladık ancak gruplarda amino asit parametrelerinin referans aralıklarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (99).

Olguların amino asit düzeylerine bakıldığında Arginin hasta grubunda ($19,08 \pm 9,46$) kontrol grubuna göre ($22,82 \pm 8,36$) daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$). Burada şunu belirtmemiz gerekir; Arginin düzeyindeki bu anlamlı fark yaş aralığına

göre referans aralık belirtilmeden bakılan arginin düzeyleri kıyaslanmıştır. Referans aralığı yaş grubuna göre belirtilip tekrar bakıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Valeria Di Giovanni ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hafif ve orta derece malnütrisyonu olan çocuklarda bakılan kan aminoasit düzeyleri normal olmasına rağmen ağır derece malnütrisyonu olan çocukların bakılan amino asit ve biyolojik amin düzeyleri düşük bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda hastalarımızın malnütrisyon sınıflandırmasını yapmadık ancak hasta ve kontrol grubunun kan aminoasit düzeylerini kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda mTOR düzeyi, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı ancak fetal hayattaki büyümeyi etkileyen ve plasental besin maddesi sensörü olarak işlev görebilecek bir ölçüt olabileceği ile ilgili yeni çalışmalar yapılabilir.

2. Bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı çıkmadıysa da yapılacak yeni bir çalışmada büyüme üzerinde etkili bir parametre olan protein ve aminoasitlerin mTOR sinyal yolağındaki etkileşimi ve beyin gelişimi arasındaki ilişki kurulabilir.

3. Büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda bakılan aminoasit profili özel bir belirteç olarak kullanılamasa da bu alanda yapılacak birçok çalışmaya ışık tutacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Guertin DA, Sabatini DM, Ackah E, et al. Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell*. 2007;12(1):9-22.
2. Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell*. 2009;136(3):521-34.
3. Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*. 2008;320(5882):1496-501.
4. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: Part III Country Profiles WHO, Geneva, 2010;
5. Gomez F, Ramos Galvan R, Frenk S et al., Cravioto Munoz J, Chavez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull World Health Organ* 2000;78:1275- 80.
6. Mishra SK, Bastola SP, Jha B. Biochemical nutritional indicators in children with protein energy malnutrition attending. Kanti Children Hospital, Kathmandu, Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2009;7:129-34.
7. Arıkan D. Erzurum İl Merkezindeki Sağlık Ocaklarına Kayıtlı 0-24 Aylık Çocuklarda Beslenme Durumu. Malnütrisyon Prevalansı ve Onu Etkileyen Faktörler. Doktora Tezi, Erzurum 1995; 30-7.
8. The State Of World Children. Unicef (United Nations Children Fund) 1998; 11-3.
9. Kalhan S, Bier D, Yaffe S, Catz C, Grave G. Protein/amino acid metabolism and nutrition in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2001; 21:320-32.
10. Transforming growth factor- β , TGF- β) gibi profibrotik mediatörlerin ve mTOR aktivitesinin artmış olduğu kanıtlanmıştır.(Lafyatis R. Targeting fibrosis in systemic sclerosis. . *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6(4):395-400.
11. Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):1886-918.
12. Klionsky, D.J. The molecular machinery of autophagy. unanswered questions *J. Cell Sci.*, 2005; 118: 7-18.
13. Müller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ* 2005;173:279-86.

14. Udall JN, Bhutta ZA, Firmansyah A, et al. Malnutrition and diarrhea: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:173-9.
15. Kutluay - Merdol T. İştahsız Çocuk Yönetimi. *Klinik Çocuk Forumu*, Kasım-Aralık 2004; 1-5.
16. Kutluay - Merdol T. Çocuklara Verilecek Beslenme Eğitiminde Dikkat. Edilmesi Gereken Hususlar. *Klinik Çocuk Forumu – Beslenme*. Ocak - Şubat : 2004 4(1): 56-62.
17. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 1, 3*. Baskı Nobel Tıp Kitapevi 2002; 183-201.
18. Temizel INS. İştahsız Çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;177-8.
19. *Pediatric Klinik ve Klinik Öncesi Ders Notları*. Ankara: Hacettepe Yayınları. 1998; 106-10.
20. Neyzi O. Büyüme ve gelişme. *Pediatric*. Ankara: Nobel Tıp. Kitabevleri; 1993; 1-2: 69-100.
21. Özcebe H. Çocukluk dönemleri ve çocuk sağlığının değerlendirilmesi. Ed: Güler Ç. Akın L. *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2006; 325-35.
22. Oral SN. Çocuk sağlığına giriş. Güler Ç. Akın L (editörler). *Halk sağlığı temel bilgiler*. Ankara Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2006. 319-24.
23. Yackobovitch-Gavan M, Lebenthal Y, Lazar L, Shalitin S, Demol S, Tenenbaum A, Shamir R, Phillip M. Effect of Nutritional Supplementation on Growth in Short and Lean Prepubertal Children after 1 Year of Intervention. *J Pediatr*. 2016 Dec;179:154-9.
24. Panpanich R, Garner P. Growth monitoring in children. *Cochrane. Database Syst Rev* 1999; 30-37.
25. WHO. Physical status: The use and interpretation of antropometry. *Who Technical Report Series* 854. Geneva; 1995;
26. Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for . school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 660-7.
27. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: weight for- height and body mass index-for-age methods and length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length development. Geneva:WHO; 2006; 64: 929-30.
28. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 837-46.
29. Baysoy S. 10-15 Yaş Arası Okul Çocuklarında Antropometrik ve Metabolik Ölçümlerin . Doğum Tartıları İle İlişkisi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 2006;
30. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric. indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ*. 1986; 64: 929-30.

31. Motta ME, Silva GA. Obesity and malnutrition in children: profile of low-income community. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77: 288-93.
32. UNICEF policy review. Strategy for improved nutrition of children and women in developing countries. New York; 1990;
33. Akgün S, Pekcan G. Çocuklarda Beslenme Durumunun Saptanmasında Kullanılan Antropometrik Yöntemler. *Sendrom* 1997;9: 53-9.
34. Ayhan G. Elazığ İli Merkez İlçe Yeni Mahalle Sağlık Ocağı Bölgesinde İki Yaş Altı Çocuklarda Beslenme Durumu ve Protein –Enerji Malnutrisyonu Sıklığı (Uzmanlık Tezi). Elazığ: Fırat Üniversitesi; 1996; 37-41.
35. Victora CG. The Association Between Wasting and Stunting: An International Perspective. *J Nutr.* 1992;122:1105-10.
36. Cogill B. Anthropometric Indicators Measurement Guide 2003 Revision Food and Nutrition Technical Assistance Project (FANTA): <http://www.fantaproject.org/publications/anthropom.shtml> Erişim tarihi: 13.11.2009
37. Ebrahimzadeh F, Hajizadeh E, Baghestani AR, Nazer MR. Effective Factors on the Rate of Growth Failure in Children below Two Years of Age: A Recurrent Events Model. *Iran J Public Health.* 2018 Mar;47(3):418-426.
38. Tavukçu N. NHSEAB’de Yaşayan 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Malnutrisyon Prevalansı. ve Bunu Etkileyen Etmenler .Bursa Uludağ Üniversitesi; 2008; 27-32.
39. Onis M, Blössner M. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. Geneva: WHO; 1997; 44-5.
40. Tezcan S, Ertan EA, Aslan D. Beş Yaş Altı Çocuklarda Malnutrisyon Durumunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:420-9.
41. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Burka Z. Egzersiz Biyokimyası ve Obezite. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri ; 2000. sayfa no:19-23.
42. Uskun E, Öztürk M, Kişioğlu AN, Kırbıyık S, Demirel R. İlköğretim Öğrencilerinde Obezite Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 19-25.
43. WHO. Obesity preventing and managing the global epidemic Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva; 2000;
44. Yang Q, Guan K-L. Expanding mTOR signaling. *Cell Res.* 2007;17(8):666-81.
45. Limon JJ, Fruman DA. Akt and mTOR in B Cell Activation and Differentiation. *Front Immunol.* 2012;3:228-9.

46. Saci A, Cantley LC, Carpenter CL. Rac1 regulates the activity of mTORC1 and mTORC2 and controls cellular size. *Mol Cell*. 2011;42(1):50-61.
47. Janus, A., Robak, T., Smolewski, P. The mammalian target of the rapamycin (mTOR) kinase pathway: its role in tumourigenesis and targeted, antitumour therapy *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2005;10: 479-98.
48. Huang, S., Bjornsti, M.A., Houghton, P.J. Rapamycins Mechanism of action and cellular resistance. *Cancer Biology & Therapy*, 2003; 2(3): 222-32.
49. Gingras, A.C., Raught, B., Sonenberg, N. Regulation of translation. initiation by FRAP/mTOR. *Genes Dev.*, 2001; 15: 807-26.
50. Arango, B.A., Castellon, A.B., Santos, E.S., Raez, L.E. Secondline therapy. for non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, 2009; 10(2): 91-8.
51. Diaz-Padilla I, Duran I, Clarke BA, Oza AM. Biologic rationale and clinical activity of mTOR inhibitors in gynecological cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):767-75.
52. Dowling, R.J.O., Topisirovic, I., Fonseca, B.D., Sonenberg, N. Dissecting the role of mTOR. Lessons from mTOR inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010;1804: 433-9.
53. Jung, C.H., Ro, S., Cao, J., Otto, N.M., Kim, D. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Letters*, 2010; 584: 1287-95.
54. Codogno, P., Meijer, A.J.. Autophagy and signalling: their role in cell. survival and cell death. *Cell Death Differ*, 2005; 12(2): 1509-18.
55. Richter JD, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. *Nature*. 2005;433(7025):477-80.
56. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013;493(7432):338-45.
57. Kim Y-M, Park J-M, Grunwald D, Kim D-H. An expanded role for mTORC1 in autophagy. *Mol Cell Oncol*. 2016;3(1): 65-6.
58. Kim JE, Chen J. regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes*. 2004;53(11):2748-56.
59. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab*. 2008;8(3):224-36.
60. Li S, Oh Y-T, Yue P, Khuri FR, Sun S-Y. Inhibition of mTOR complex 2 induces GSK3/FBXW7-dependent degradation of sterol. regulatory element-binding protein 1 (SREBP1) and suppresses lipogenesis in cancer cells. *Oncogene*. 2016;35(5):642-50.

61. Li S, Oh Y-T, Yue P, Khuri FR, Sun S-Y. Inhibition of mTOR complex 2 induces GSK3/FBXW7-dependent degradation of sterol SANCAY, Thoreen CC, Peterson TR, et al. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell*. 2007; 25(6):903-15.
62. Vander Haar E, Lee S-I, Bandhakavi S, Griffin TJ, Kim D-H. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. *Nat Cell Biol*. 2007;9(3):316-23.
63. Wang X, Yue P, Chan C-B, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin induces phosphatidylinositol 3-kinase-dependent and Mnk-mediated eukaryotic translation initiation factor 4E phosphorylation. *Mol Cell Biol*. 2007;27(21):7405-13.
64. Harding JJ, Abou-Alfa GK. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Chinese Clin Oncol*. 2013;2(4):37-79.
65. Hardie DG, Akman HO, Sampayo JN, et al. AMPK and SNF1: Snuffing Out Stress. *Cell Metab*. 2007;6(5):339-40.
66. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan K-L. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev*. 2003;17(15):1829-34.
67. Wouters BG, Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(11):851-64.
68. Arsham AM, Howell JJ, Simon MC. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J Biol Chem*. 2003;278(32):29655-60.
69. Liu L, Cash TP, Jones RG, Keith B, Thompson CB, Simon MC. Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. *Mol Cell*. 2006;21(4):521-31.
70. Bernardi R, Guernah I, Jin D, et al. PML inhibits HIF-1 α translation and neoangiogenesis through repression of mTOR *Nature* 2006; 442(7104):779-85.
71. DeYoung MP, Horak P, Sofer A, Sgroi D, Ellisen LW. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. *Genes Dev*. 2008;22(2):239-51.
72. Li W, Petrimpol M, Molle KD, Hall MN, Battegay EJ, Humar R. Hypoxia-induced endothelial proliferation requires both mTORC1 and mTORC2 *Circ Res*. 2007;100(1):79-87.
73. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008; 94:245-54.
74. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JC. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:436-40.

75. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329–41.
76. Kashyap S. Is the early and aggressive administration of protein to very low birth weight infants safe and efficacious? *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:132-36.
77. Heird WC, Hay W, Helms RA, Storm MC, Kashyap S, Dell RB. Pediatric. parenteral amino acid . mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; 81:41–50.
78. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high period. intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal. *Pediatr Res* 2003; 53:24–32.
79. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration. as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1 250 : g. *J Perinatol* 2005; 25:130–3.
80. Mathes M, Maas C, Bleeker C, Vek J, Bernhard W, Peter A, Poets CF, Franz AR. Effect of increased enteral protein intake on plasma and urinary urea concentrations in preterm infants born at < 32 weeks gestation and < 1500 g birth weight enrolled in a randomized controlled trial - a secondary analysis. *BMC Pediatr*. 2018 May 8;18(1):154-5.
81. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9(6):429-35.
82. Amino acid levels © UpToDate, Inc and/or its affiliates All Rights Reserved, Courtesy of V Reid Sutton, MD Graphic 73440 Version 6.0, https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F73440&topicKey=ALLRG%2F17216&search=Diseases%20that%20occur%20when%20the%20amino%20acid%20levels%20are%20high%20or%20low&source=outline_link&selectedTitle=3~1502018;
83. Sarah Bartz,* Aaloke Mody,* Christoph Hornik, James Bain, Michael Muehlbauer, Tonny Kiyimba, Elizabeth Kiboneka. Robert Stevens, John Bartlett, John V. St Peter, Christopher B. Newgard, and Michael Freemark, Severe Acute Malnutrition in Childhood: Hormonal and Metabolic Status at Presentation, Response to Treatment, and Predictors of Mortality, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* are provided here courtesy of The Endocrine Society, *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun; 99(6): 2128–37.
84. Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, Hop WC, Albers MJ, Tibboel D, et al. The effect of cumulative energy and protein deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. *Clin Nutr*. 2004; 23 (6): 1381-9.
85. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. *Pediyatri* 2010; 1 (2): 95-111.

- 86.** Flaring U, Finkel Y. Nutritional support to patients within the pediatric intensive setting. *Pediatric Anesthesia*. 2009; 19: 300-12.
- 87.** Martinez EE, Bechard LJ, Mehta NM. Nutrition algorithms and bedside nutrient delivery practices in pediatric intensive care units: An international multicenter cohort study. *Nutrition in Clinical Practise*. 2014; 29 (3): 360-7.
- 88.** Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. *Toxicol Lett*, 1998; 102-103: 5-18.
- 89.** Çavdar AO. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk kanserleri. Araştırma Monografisi. TÜBİTAK: 1997;
- 90.** Hirohata T. Cancer prevention by micronutrients in humans. *Vitamins (Kyoto)*, 1973.73: 127-34.
- 91.** Akdag I, Yılmaz Y, Kahvecioglu S, Bolca N, Ercan I, Ersoy A, Gullulu M. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: A 5-year prospective study. *Nephron Clin Practice* 2008; 108: 99-105.
- 92.** Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, Bertini A, Spasini S, Perez-Garcia R, Rindi P, Palla R, Tetta C. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in dialytic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 1154-60.
- 93.** Swenne I. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: electrocardiographic changes during the early phase of refeeding. *Acta Paediatr* 2000; 89: 447- 52.
- 94.** Başkan M, Koçak G, Gürses D, Ergin H. Malnütrisyonlu çocuklarda QT intervali ve dispersiyonu: Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000; 7: 315-21.
- 95.** Palla B, İris F. Medical complication of eating disorders in adolescent. *Pediatrics* 1988; 81: 613- 23.
- 96.** Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine. levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res*. 2016 Dec; 643-55
- 97.** *J Physiol*. Epub, 2007 Jul 1;582(1):449-59.
- 98.** Ryskalin L1, Lazzeri G1, Flaibani M1, Biagioni F2, Gambardella S2, Frati A2, Fornai F1,2 *Biomed Res Int*. 2017;7082696;315-30.
- 99.** Nishijima M: *J Perinat Med*. 1986;14(3):163-9.

100. Valeria Di Giovanni,^{4,16} Celine Bourdon, ^{4,16} Dominic X Wang,⁴ Swapna Seshadri,⁵ Edward Senga,⁸ Christian J Versloot,⁴ Wieger Voskuijl,^{9,11} Richard D Semba,¹² Indi Trehan,^{9,13} . Ruin Moaddel,¹³ M Isabel Ordiz,¹⁴ Ling Zhang,⁴ John Parkinson, ^{5,15} Mark J Manary,^{10,14} and Robert HJ Bandsma^{4,6–8*}, Metabolomic Changes in Serum of Children with Different Clinical Diagnoses of Malnutrition^{1–3}The Journal of Nutrition. First published ahead of print November 2, 2016; 116-239145.





T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 31520375354
Adı, Soyadı : Mehmet ŞAŞMAZ
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tezin Adı : **Büyüme Ve Gelişme Geriliği Olan Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein Düzeyinin Araştırılması**

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Büyüme Ve Gelişme Geriliği Olan Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein Düzeyinin Araştırılması** çalışmamın; **kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç** kısımlarından oluşan toplam 65 sayfalık kısmına ilişkin, 06.07.2018 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %16'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığımı ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 06/07/2018

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Mehmet ŞAŞMAZ

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 06.07.2018

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK

İmzası:

Büyüme Ve Gelişme Geriliği Olan
Çocukların Serbest Plazma
Aminoasit Profili ve mTOR
(mammalian target of rapamycin)
Protein Düzeyinin Araştırılması

Yazar Mehmet Şaşmaz

Gönderim Tarihi: 06-Tem-2018 11:58AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 980753757

Doşya adı: ER_K_YEN.docx (1.12M)

Kelime sayısı: 8357

Karakter sayısı: 56622

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 06-Tem-2018 11:58 +03

NUMARA: 980753757

Kelime Sayısı: 8357

Gönderildi: 1

Büyüme Ve Gelişme
Geriliği Olan Çocukların

venile

Se... Mehmet Şaşmaz
tarafından

3% match (28-Ara-2017 tarihli öğrenci

ödevleri) ✕

Submitted
to Harran
Üniversitesi
on 2017-
12-28

Benzerlik Endeksi

%16**Kaynağa göre Benzerlik**

Internet Sources:	%11
Yayınlar:	%6
Öğrenci Ödevleri:	%8

<http://www.thefreelibrary.com>

2% match (20-Ara-2017 tarihli internet) ✕

<http://www.sporbilimleri.org.tr>

2% match (16-May-2016 tarihli internet) ✕

<http://northerndeanery.ncl.ac.uk>

1% match (01-Ağu-2016 tarihli internet) ✕

<http://www.nuveforum.net>

1% match (12-May-2016 tarihli internet) ✕

<http://docplayer.biz.tr>

1% match (26-Mar-2018 tarihli öğrenci ödevleri) ✕

Submitted to Harran Üniversitesi on 2018-03-26

1% match (15-Şub-2017 tarihli öğrenci ödevleri) ✕

Submitted to TechKnowledge Turkey on 2017-02-15

<1% match (03-Eki-2016 tarihli öğrenci ödevleri) ✕

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi on 2016-10-03

<1% match (04-Haz-2016 tarihli internet) ✕

<http://acikarsiv.ankara.edu.tr>

<1% match (19-Şub-2018 tarihli öğrenci ödevleri) ✕

Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2018-02-19

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN SERBEST
PLAZMA AMİNOASİT PROFİLİ VE mTOR (MAMMALIAN TARGET
OF RAPAMYCİN) PROTEİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet ŞAŞMAZ

DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK

ŞANLIURFA
2018

T.C.

Büyüme Ve Gelişme Geriliği Olan Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR (mammalian target of rapamycin) Protein Düzeyinin Araştırılması

ORIJINALLIK RAPORU

% **16**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **8**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** Submitted to Harran Üniversitesi
Öğrenci Ödevi % **4**
- 2** www.thefreelibrary.com
İnternet Kaynağı % **2**
- 3** www.sporbilimleri.org.tr
İnternet Kaynağı % **2**
- 4** northerndeanery.ncl.ac.uk
İnternet Kaynağı % **2**
- 5** www.nuveforum.net
İnternet Kaynağı % **1**
- 6** Submitted to TechKnowledge Turkey
Öğrenci Ödevi % **1**
- 7** docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı % **1**
- 8** Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi
Öğrenci Ödevi % **1**

9	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
10	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.hakkindagenelbilgiler.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	klinikmikrobiyoloji2013.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.yalovagazeteleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to Dumlupınar University Öğrenci Ödevi	<% 1
16	atm.amegroups.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.unicef.org İnternet Kaynağı	<% 1
18	Chen, Jian-Kang Nagai, Kojiro Chen, Jian. "Phosphatidylinositol 3-kinase signaling determines kidney size.(RESEARCH ARTICLE) (Report)", Journal of Clinical Investigation, July 2015 Issue Yayın	<% 1

19

www.ijtase.net

İnternet Kaynağı

<% 1

20

www.lisem.net

İnternet Kaynağı

<% 1

21

dergipark.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

22

cegg.unige.ch

İnternet Kaynağı

<% 1

23

www.saglikcan.com

İnternet Kaynağı

<% 1

24

www.politeknik.gazi.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

25

"Studies from Texas A&M University Yield New Information about Essential Amino Acids

(Nutritional and", Life Science Weekly, June 16 2015 Issue

Yayın

<% 1

26

KABARAN, Seray and AYAZ, Aylin. "Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri", Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2013.

Yayın

<% 1

27

www.fsj.ualberta.ca

İnternet Kaynağı

<% 1

28

Bertrand Coiffier. "Exploring mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition for treatment of mantle cell lymphoma and other hematologic malignancies", Leukemia & Lymphoma, 2009

Yayın

<% 1

29

www.scribd.com

İnternet Kaynağı

<% 1

30

www.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

31

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat