

Boy kısalığı olan çocukların serum ürotensin 2 düzeylerinin igf-1 ile ilişkisi*

Muhammed Yayla¹, Damla Çetin¹, Sefer Üstebay², Hayrunisa Bekis Bozkurt², Ömer Ertekin², Döndü Ülker Üstebay²

¹Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kars

²Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars

Muhammed Yayla orcid.org/ 0000 0002-0659-3084

Damla Çetin orcid.org/ 0000-0002-7041-7253

Sefer Üstebay orcid.org/ 0000-0003-1507-5921

Hayrunisa Bozkurt orcid.org/ 0000-0001-8642-4872

Ömer Ertekin orcid.org/ 0000-0002-7846-7634

Döndü Ülker Üstebay orcid.org/ 0000-0003-3270-8305

Öz

Amaç: Çalışmamızda boy kısalığı olan çocuklardaki Ürotensin 2'nin serum düzeylerini araştırarak İGF-1 ve İGFBP-3 gibi büyümeden sorumlu olan endojen maddeler arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 150 hasta ve 30 sağlıklı çocuk değerlendirmeye alındı. Bunlar kontrol, ailevi boy kısalığı, yapısal boy kısalığı, malnütrisyon ve çölyak olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Bunlarda kendi içinde İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri düşük yada normal olacak şekilde gruplandırıldı.

Bulgular: İGF-1 düzeyi normal olan ailevi boy kısalığı olan çocukların, düşük İGF-1 düzeyi olan yapısal boy kısalığı, malnütrisyonlu ve çölyak grubundaki çocukların serum Ürotensin 2 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İGFBP-3 düzeylerine göre ise tüm gruplarda Ürotensin 2 düzeyi kontrole göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda Ürotensin 2'nin çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve boy kısalığı fizyopatolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, çocuk, igf-1, igfbp-3, ürotensin 2

Abstract

Objective: In this study, we aimed to evaluate the correlation between endogenous substances responsible for growth such as IGF-1 and IGFBP-3 by investigating serum levels of Urotensin 2 in children with short stature.

Material and Methods: In this study, 150 patients (short stature) and 30 healthy children were evaluated. These were divided into 5 groups, including control, family short stature, structural short stature, malnutrition and celiac disease. The IGF-1 and IGFBP-3 levels were determined as low or normal in these groups.

Results: Serum Urotensin 2 levels were found to be higher in structural short stature, malnutrition and celiac disease with low IGF-1 levels and familial short stature with normal IGF-1 levels than control. According to IGFBP-3 levels, Urotensin2 levels were higher in all groups compared to control.

Conclusion: In our study, Urotensin 2 may play a role in the pathophysiology of growth retardation and shortening in children.

Key words: Short stature, child, igf-1, igfbp-3, urotensin 2

Genel Tıp Derg 2019;29(4):194-200

Alınan: 13.03.2019 / 13.03.2019 / Yayınlanma: 13.12.2019

Yazışma adresi: Muhammed Yayla, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kars

E-posta: muhammedyayla@gmail.com.tr

Giriş

Çocukluk çağında boy kısalığı, büyümenin değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Etiyolojisinde iskelet displazileri, malnütrisyon, çölyak hastalığı, radyasyon

maruziyeti, prenatal ve postnatal birçok patolojik faktör olabileceği gibi, ailesel ve yapısal olarak adlandırılan patolojik olmayan nedenler de vardır.

Boy kısalığının önemli nedenlerinden birisi Büyüme Hor-

monu (BH) eksikliğidir. Ülkemizde yaygınlığı düşük de olsa erken tanı ve tedavi ile bu hastaların normal veya normale yakın boy düzeylerine ulaşması mümkündür, bu açıdan önemlidir. Temel olarak BH salınımı hipotalamik hormonlardan, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve somatostatin (SS) tarafından düzenlenmektedir. BHRH salınımının artması ve SS salınımının azalmasının aynı anda gerçekleşmesiyle pulsatil BH salınımının gerçekleştiği düşünülmektedir (1,2). BH sentezi ve salınımı, BH'nin bizzathipotalamusa etki etmesiyle ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (İGF-1)'in hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif geri bildirimleriyle kontrol edilir (3). Klinik olarak BH'nun endojen göstergeleri olan serum İGF-1 ve İnsülinbenzeri büyüme faktör bağlayıcı protein (IGFBP-3) ölçümü, BH ölçümünden daha değerlidir, çünkü BH'nun gün içi salınımı saatler arasında bile farklılık göstermektedir(4). İGF-1 pek çok farklı hücre ve dokuda İGF-1 reseptörüne bağlanarak hücre büyümesini uyarır ve hücre ölümünü inhibe eder. İGF'ler hem büyümeyi hem de metabolizmayı kontrol eden çok yönlü sistemlerin bileşenleridir (5).İGF-I postnatal süreçteki mitojen aktiveleri artırarak somatik büyüme üzerindeki etkilerini gerçekleştirir(6). Boy kısalığının etyopatolojisinde büyüme hormon ve ilişkili faktörlerin rol aldığı pek çok mekanizma olmasına rağmen halen fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yüzden boy kısalığına yol açan faktörler ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi tıp ve bilim dünyası için oldukça önemlidir.

Ürotensin 2 (UT-2) bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. İlk olarak balık hipofizinden sentezlenmiş olan bu maddenin pek çok fizyolojik rolü bulunmaktadır (7, 8). Özellikle inflamasyon, doku hasarı, ateroskleroz ve diyabet gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rolleri bulunmaktadır (9, 10).Konumuzla ilgili olarak UT-2'nin büyüme hormonu ile ilişkisine yönelik fizyolojik etkileri hakkında pek çok farklı çalışma mevcuttur. UT-2 verilmesinin fare overleri üzerinde somatostatinin reseptör alt tipi 2 ve 5 aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir (11). Ancak UT-2'nin somatostatin analogu olabileceğine ilişkin başka bir çalışmada ise UT-2'nin balık hipofizinde büyüme hormonunu inhibe etmediği gösterilmiştir (12). Bunun aksine balıklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise intraperitoneal (i.p.)injeksiyon sonrasında UT-2 hipotalamusta BHRH salınımını artırdığı aynı zamanda paralel olarak hipofizde büyüme hormon salınımını artırdığı

gösterilmiştir (13). Yine bu çalışmada UT-2'nin karaciğerde İGF-1 sentezini de artırdığı gösterilmiştir. Literatürde farklı sonuçlarda bilgiler mevcut olsada henüz UT-2'nin boy kısalığının etiyolojisine olan katkısı ve İGF-1 ile arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda henüz klinik bir çalışmada mevcut değildir. Bu yüzden çalışmamızda boy kısalığı olan çocuklardaki UT-2'nin serum düzeylerini araştırarak İGF-1 ve İGFBP3 gibi büyümeden sorumlu olan endojen maddeler arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmada, Kars Kafkas Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Polikliniğine müracaat eden boy kısalığı tanılı olan çocuk hastaların kanları toplandı. Çalışmanın etik kurallara uygunluğu Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (23.12.2015-09/151).

Hastaların Belirlenmesi

Hastaların takip ve tanıları ilgili uzman hekim tarafından antropometrik ölçümleri, anne baba boyu, orta kol çevresi, baş çevresi, kemik yaşı, hemogram ve biyokimyasal parametreler ile birlikte değerlendirildikten sonra boy uzunlukları 2 sds (standart deviation score) altında olan (<3 percantil) hastalar boy kısalığı olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı. Hipotiroidi tanılı hastalar, sendromik hastalar, çölyak dışında kronik tanılı hastalığı olan patolojik hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya ailevi boy kısalığı, yapısal (konstitusyonel) boy kısalı, çölyak ve malnutrisyon (gluten enteropatisi) dahil edildi. Çalışmamızda 150 hasta değerlendirmeye alındı. Ayrıca çalışmamızın sağlıklı kontrol grubu olarak büyüme geriliği olmayan 30 hastadan da kan alınarak kıyaslama yapıldı. Hastaların yaş aralığı 1-16 arasındaydı ve yaş ortalaması ise 7,4'dür. Hastaların 100'ü erkek ve 80'i ise kız çocuklardan oluşmaktadır.

Sağlıklı hasta kriteri: Yaşına göre antropometrik ölçümleri, boy, kilo, baş çevresi normal olan ve türk persantil eğrilerine göre 2sds (<3 p) altında olmayan hastalar dahil edildi.

Tanı kriterleri: Ailesel; Boy uzunluğu 2sds (<3 p ve eğri-

ye paralel) olan anne ve baba boy ölçümüne göre ve aynı zamanda bakılan diğer araştırmalar sonucu patolojik bir nedeni olmayan ailevi boy kısalığı olan bireyler. Yapısal; Boy uzunluğu 2sds (<3 p ve eğriye paralel) olan anne ve baba boy ölçümüne göre ve bakılan diğer araştırmalar sonucu patolojik bir nedeni olmayan, yapısal boy kısalığı olarak tanısı konan hastalar. Malnütrisyon: Antropometrik ölçümlerine göre değerlendirildikten sonra, boya göre ideal ağırlık, orta kol ve baş çevresi ve diğer görüntüleme ve biyokimyasal analizler ile birlikte, gaita inceleme sonrası malnütrisyon tanısı konan (malnütrisyonasebeb olan tüm hatalıklar dışlandı örn: kistikfibroz gibi) bireyler. Çölyak; Glutenenteroparitisini düşünölen, boy kısalığı olan hastalarda çölyak antikorları (gliadinIgA, IgG anti endomisyum IgA ve IgB) yüksek tanılı hastalar, ince bağırsak ve duodenum biyopsileri ile çölyak tanısı alan hastalar alındı.Ancak Polikliniğe gelen hastalar diyetine uyan ve boy kısalığı devam eden hastalardı.Hastalar uzman hekim tarafından tanı konulduktan sonra aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı;

Gruplar;

- 1-Kontrol (n:30)
- 2-Ailesel büyüme geriliği (n:50)
- 3-Yapısal Büyüme geriliği (n:50)
- 4-Malnütrisyon (n:35)
- 5-Çölyak (n:15)

Daha sonra;

İGF-1 ve İGFBP3 yaşa göre değişen parametreler olduğu için gruplar arasında İGF-1 seviyesi düşük ve normal olanlar ile İGFBP3 seviyesi düşük ve normal olacak şekilde alt gruplandırılma yapıldı.

İGF-1'e göre gruplandırma

- 1-Kontrol (n:30)
- 2-Ailesel büyüme geriliği
 - 2a-Normal İGF-1 (n:30)
 - 2b-Düşük İGF-1 (n:20)
- 3-Yapısal Büyüme geriliği

3a- Normal İGF-1 (n:30)

3b- Düşük İGF-1 (n:20)

4-Malnütrisyon (Tüm hastalar düşük İGF-1 seviyesinde) (n:35)

5-Çölyak (Tüm hastalar normal İGF-1 seviyesinde) (n:15)
İGFBP-3'e göre gruplandırma

1-Kontrol (n:30)

2-Ailesel büyüme geriliği

2a-Normal İGFBP-3 (n:35)

2b-Düşük İGFBP-3 (n:15)

3-Yapısal Büyüme geriliği (Tüm hastalar normal İGF-BP-3seviyesinde) (n:45)

4-Malnütrisyon

4a-Normal İGFBP-3 (n:15)

4b-Düşük İGFBP3- (n:20)

5-Çölyak (Tüm hastalar normal İGFBP-3 seviyesinde) (n:15)

Kan analizleri;

İGF-1 ve İGFBP3 değerleri özel viromed laboratuvarlarında rutin dış laboratuvar olarak analiz edilmiştir.Arta kalan kanlar; EDTA'lı biyokimya tüpüne konuldu 4000 rpm de 10 dk +4 °C 'de santifüj edildi. Analiz yapılana kadar -80 °C'de saklandı. Her örneğin Ürotensin 2 seviyeleri 2'şer tekrarlı olacak şekilde yüksek hassasiyetteki Human ELISA (Cloud-Clone, Product No: CEA362Hu, China) kitiyle ölçöldü.

İstatistiksel Analizler

Mevcut çalışmadan elde edilen verilerIBM25.0 SPSS istatistik programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Tek yönlü varyans analizi ile Tukey testi yapılarak gruplar arası anlamlılık değerlendirildi.Standart sapma ve p değerleri kullanılarak p<0,05 anlamlı kabul edildi.

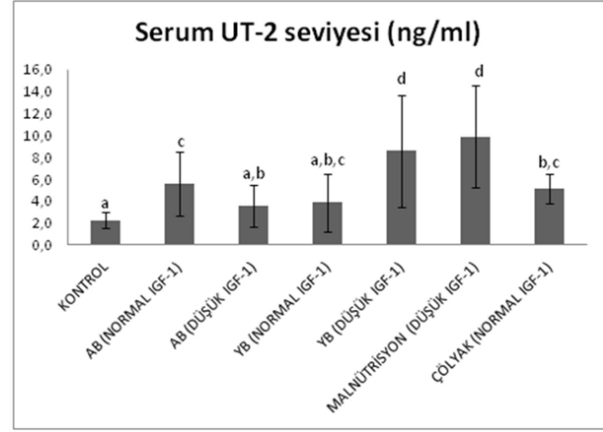
Bulgular

Serum UT-2 düzeyleri

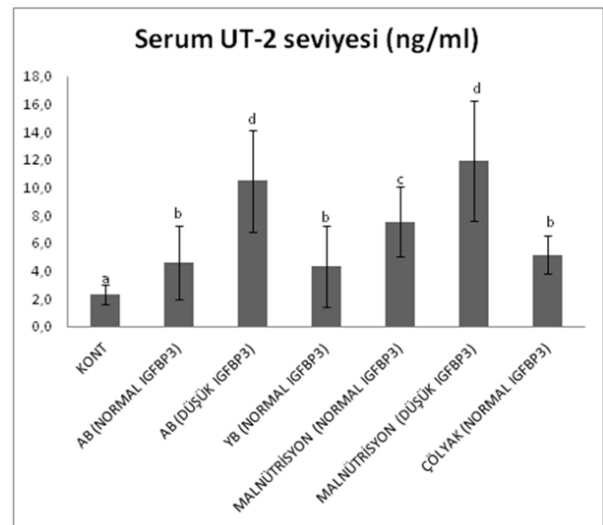
İGF-1'e göre yapılan gruplandırma; Ailesel büyüme geriliği olan bireylerde serum İGF-1 düzeyleri normal olan bireylerin UT-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak Ailesel büyüme geriliği olan bireylerde serum İGF-1 düzeyleri düşük olanların UT-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$). Yapısal büyüme geriliği olan bireylerde ise İGF-1 düzeyi normal hastaların UT-2 düzeyleri kontrole göre anlamsız bulunurken düşük İGF-1 düzeyinde olanların UT-2 seviyeleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Malnütrisyonlu hastaların hepsinde İGF-1 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu grupta UT-2 düzeyleri ölçüldüğünde kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Son olarak çölyaklı hastalar değerlendirildiğinde ise; tüm hastalar normal İGF-1 aralığında bulunmaktadır ancak UT-2 seviyeleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmektedir ($p < 0,05$) (f).

İGFBP-3 seviyelerine göre yapılan gruplandırmada ise; Serum UT-2 düzeyleri ailesel büyüme geriliği olan hastalarda yine İGFBP-3 seviyesi normal aralıkta olan ve düşük olan 2 farklı grup oluşturulmuştur (şekil 2). İGF-1 göre ters bir şekilde 2 grupta UT-2 seviyeleri anlamlı şekilde artmıştır. Özellikle düşük İGFBP-3 grubunda UT-2 seviyesi daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Yapısal büyüme geriliği olan bireylerde hastaların İGFBP-3 seviyeleri normal aralıkta iken serum UT-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Malnütrisyonlu hastaların tamamında İGF-1 düşük bulunurken İGFBP-3 düzeyleri normal ve düşük olarak bulunmuştur. Serum UT-2 düzeyleri ise 2 grupta anlamlı bir şekilde artış gösterirken özellikle İGFBP-3 düzeyi düşük olan grupta daha fazla bir artış mevcuttur ($p < 0,05$). Son olarak çölyak grubunda yine İGF-1 seviyesinde olduğu gibi İGFBP-3 düzeyleride normal aralıkta ölçülmüştür. Yine serum UT-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Şekil 1. Büyüme geriliği riski olan çocuklarda İGF-1 düzeylerine göre serum UT-2 düzeylerinin karşılaştırılması (AB: ailesel büyüme geriliği, YB: yapısal büyüme geriliği, Sütunlar üzerinde bulunan harfler farklı sütunlarda aynı ise istatistiksel olarak o gruplar anlamsız, harfler bir birinden farklı ise o gruplar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)



Şekil 2. Büyüme geriliği riski olan çocuklarda İGFBP-3 düzeylerine göre serum UT-2 düzeylerinin karşılaştırılması (AB: ailesel büyüme geriliği, YB: yapısal büyüme geriliği, Sütunlar üzerinde bulunan harfler farklı sütunlarda aynı ise istatistiksel olarak o gruplar anlamsız, harfler bir birinden farklı ise o gruplar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)



Tartışma

Apendiksin neoplazmları tüm apendektomi materyal Ailesel boy kısalığında çocuk anne ve baba boyu ile orantılı şekilde genetik olarak kısadır (5, 14). Bu durum hastalık olarak görülmez ve herhangi bir tedavi uygulanmaz. Bu hastalar genetik ve non-patolojik kısa olarak değerlendirildiğinden konu ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Yapısal boy kısalığında çocukluk çağında kısa bile olsa genellikle ergenlikte büyüme atağı ile ailesine uygun boy oranını yakalama söz konusudur. Bu durumda normalin varyantı kabul edilir (15). Çalışmamızda tüm patolojik nedenler ekarte edildikten sonra, yaşa göre boy ölçümünün persantilin altında olup hesaplanan hedef boya göre normal olan bireyler ailesel; hedef boyun altında kalanlar ise yapısal boy kısalığı olarak değerlendirdik (15). Bunun dışında çalışmamıza patolojik nedenlerden malnütrisyon ve çölyak hastalarını da ayrı birer grup olarak dahil ettik.

Hem büyümeyi hem de metabolizmayı kontrol eden İGF'ler, dokuda İGF-1 reseptörüne bağlanarak postnatal süreçteki mitojen aktiveleri artırarak somatik büyüme üzerindeki etkilerini gösterir ve ayrıca hücre ölümünü inhibe eder (5, 6). İGF-1 kanda serbest olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle (BP) taşınırlar. BP'ler İGF-1'i proteolitik degradasyondan koruyarak yarılanma ömrünü uzatır. İGF-1'in tipik insülin benzeri etkilerini BP'lerin önlediği, kapillerden geçişini sınırladığı, membran reseptörüne bağlanmasını önlediği ve İGF-1'in aktif şekline, serum proteazlarının etkisi neticesinde bağlayıcı peptidler ayrıldıktan sonra dönüşerek aktive olduğu belirtilmektedir. İGF-1'in yarılanma ömrünü uzatan ve biyolojik aktivitesine etki eden İGFBP-3 serumdaki İGF-1'in % 95'ini bağlar ve salınımı GH tarafından kontrol edilir (16, 17). Biz çalışmamızda boy kısalığı ile başvuran hastaların serum İGF-1, İGFBP-3 değerlerini ölçtük. Ancak İGF-1 seviyesi her yaş grubunda farklı bir aralıkta bulunmaktadır. İGF-1 değerlerinin ortalama olarak bazı gruplarda azaldığı ve bazılarında normal aralıkta olduğu tespit edildi. Bu durum, büyüme geriliği olan hastalarda İGF-1'in önemi olmasına rağmen %100 göstergesi olarak düşünülmemesi gerektiğini göstermektedir. Yine İGFBP-3 değerleri de İGF-1 gibi normal aralıkta olan ve düşük olan hastalar bulunmaktadır. Bu durumun büyüme geriliğinin fizyopatolojisinde hormonal sistem ve pek çok farklı mekanizmanın rol alabileceğini göstermektedir.

Bilinen en güçlü vazokonstriktör madde olan UT-2, özellikle inflamasyon, doku hasarı, ateroskleroz, kanser ve diyabet gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rolleri bulunmaktadır (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda UT-2'nin somatostatin analogu gibi davrandığı tespit edilmiştir (19). Somatostatin hipotalamustan salgılanan BH'yi baskılayan, bunun yanında insülin ve glukoz metabolizmasına da etkileri olan bir hormondur. Yapılan çalışmalarda insülin üzerine etkide somatostatin ve UT-2'nin benzer etkileri olduğunu göstermiştir. Birçok çalışmada fonksiyonel ve genetik evrim açısından benzerlikler tespit edilmiştir (20, 21). Bunun dışında UT-2'nin REM uykusu ve uyku uyanıklık siklusunun kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir. BH yeterince ve düzenli salınabilmesi için uyku siklusu ve derin uyku (non-REM) önemlidir (22, 23). Yapılan birçok çalışmada ürotensin 2 ilişkili peptidlerin (URP) varlığı ve ürotensin reseptörleri (UR)'nin etkileşimi sonucu birçok nörofizyolojik davranışın düzenlendiği gösterilmiştir (24). Hayvanlarda yapılan deneylerde URP'lerin özellikle arkabeyinde ve omurilikte yaygın bulunduğu tespit edilmiştir. UT-2'nin de beyinde motor nöron çekirdeklerinde, lateral ventriküllerde, hipokampus ve omurilik motor nöronlarda yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir (25). Özellikle santral sinir sisteminde UT-2'nin genetik ekspresyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmada UT-2'nin spesifik bölgelerde yüksek oranlarda bulunması, o bölgelerin fonksiyonel olarak önemli olduğunu düşündürmektedir (26). Yine UT-2'nin yeme davranışı üzerine etkileri olduğu, insülin ve glukoz metabolizmasına etkili olduğu bilinmektedir. BH'nun da açlık ve tokluk durumlarından etkilendiği, açlık ve tokluk durumlarının süreğen olması durumunda serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeylerinde değişiklik yaptığı bilinmektedir (27).

Çalışmamızda İGF-1 ve İGFBP-3 ile UT-2'nin genellikle ters korelasyon gösterdiğini gördük. Ailesel boy kısalığında serum İGF-1 ve İGFBP-3 seviyeleri normal iken ve yapısal boy kısalığında serum İGFBP-3 seviyelerinin tamamı normal iken UT-2'nin yüksek olması; santral sinir sistemindeki spesifik bölgelerde UT-2 ekspresyonunun artmış olması ve BH üzerinden veya doğrudan İGF-1 ve İGFBP-3'ün baskılanmasına yol açmış olması olabilir. Ailesel büyüme geriliği olan düşük İGF-1'li hastaların ve yapısal büyüme geriliği olan normal İGF-1'li hastaların UT-2 düzeylerinin ise kontrole göre anlamsız olması UT-2 nasıl

bir fizyolojik etkisinin olduğu konusunda merak uyandırmaktadır. Bununla birlikte ailesel ve yapısal boy kısalıklarının altta yatan genetik mekanizmanın açıklığa kavuşması özellikle ailesel boy kısalıklarında tedavi kapısının aralanması demektir.

Toplumdaki boy kısalıklarının en önemli sebeplerinden bir diğer nedeni de malnütrisyonudur (28). Beslenmede farklı oranlarda protein ve/veya enerji eksikliği nedeni ile oluşan, genellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda rastlanan, gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir sorundur. Tedavi edilmediğinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Tüketilen protein, enerji ve diğer besinlerin alımı ile değişen metabolizma ihtiyaçlarının karşılanması arasında oluşan sürekli dengesizlik durumu sonucunda vücut kütlesi kaybı, organ/sistem fonksiyon yetersizliği, immün sistemde baskılanma, yara iyileşmesinde gecikme, tekrarlayan infeksiyonlar ve kronik inflamasyon ortaya çıkar (29). Malnütrisyon tanısı için halen genel kabul edilmiş uluslararası kriter yoktur. Bununla birlikte hastalığın tipinin belirlenmesinde Wellcome ve Mc-Laren sınıflaması kullanılırken; hastalığın şiddetinin belirlenmesinde Gomez sınıflaması kullanılır (30). Biz hastalarımızın tamamında Gomez sınıflamasını kullandık ve yaşa göre ağırlığı %90'ın altında olan tüm çocukları malnütre kabul ettik. Bu hastaların tamamında İGF-1 düşük çıkarken UT-2 düzeyleri çok yüksek idi. İGFBP-3 düzeyleri normal seviyede iken UT-2 yüksek, İGFBP-3 düzeyleri düşük iken UT-2 seviyeleri çok daha yüksekti. Burada malnütrisyonla ilgili olarak vücutta gelişen inflamasyonda UT-2 seviyelerinde yükselmeye neden olmuş olabilir. Ancak İGFBP-3 düzeyleri düştükçe UT-2 düzeyinin daha fazla artması arada farklı mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir.

Boy kısalığı ve büyüme geriliğinin bir diğer nedeni ise çölyak hastalığıdır. Gluten enteropatisi olarak da bilinen bu hastalık özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde, otoimmün mekanizmalarla, öncelikle buğdaydaki gluten ve arpa, yulaf, çavdar gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans gelişmesi sonucu ortaya çıkar (31, 32). Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olarak kabul edilmektedir. Her yaşta görülebilmekle birlikte daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6. ayından sonra ek gıdaya geçiş ile beraber diyetle gluten alımı başladıktan sonra klinik bulgu vermeye başlar (33, 34). Tipik olarak büyüme-gelişme

geriliği, kronik ishal, kusma, hipotoni başlıca bulgulardır. Tek tedavisi glutensiz diyetdir ve bu tedavi ile prognoz çok iyidir(35). Bizim çalışmamızda çölyak tanısı almış ve diyet tedavisi uygulanan ve boy kısalığı devam eden çocuklar dahil edildi. Hastalarımızın serum İGF-1 ve İGFBP-3 düzeyleri normal aralıkta idi ancak UT-2 seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Hastaların düzenli diyetlerine uymalarına rağmen UT-2 seviyelerinin yüksek olması çölyak hastalığına bağlı inflamatuvar süreçler ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte UT-2'nin mekanizmaları daha iyi aydınlatılırsa belki bu hastaların normal büyüme gelişme eğrilerini yakalamasında yeni tedavilerin de gündeme gelmesi söz konusu olur.

Sonuç

Ürotensin 2'nin çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğinde ve boy kısalığı fizyopatolojisinde hangi mekanizmalar üzerinden rol aldığını açıklayacak ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle ürotensin ilişkili protein, ürotensin reseptör ve gen ekspresyonları ile ilgili çalışmalar; ailesel ve yapısal boy kısalıkları için şimdiki bilgilerimizden çok farklı sonuçlar doğurabilir. Malnütrisyonlu ve çölyak hastalığı olan çocukların tedavisinde yeni gelişmelere neden olabilir.

Kaynaklar

1. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:285-300.
2. Wang B, Qin C, Zhang C, et al. Differential involvement of signaling pathways in the regulation of growth hormone release by somatostatin and growth hormone-releasing hormone in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:851-9.
3. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:737-47.
4. Wong SC, Dobie R, Altowati MA, et al. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocr Rev* 2016;37:62-110.
5. Murray PG, Clayton PE, Chernauek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:564-74.
6. Boucher J, Softic S, El Ouaamari A, et al. Differential Roles of Insulin and IGF-1 Receptors in Adipose Tissue Develop-

- ment and Function. *Diabetes* 2016;65:2201-13.
7. Soni H, Adebisi A. Urotensin II-induced store-operated Ca(2+) entry contributes to glomerular mesangial cell proliferation and extracellular matrix protein production under high glucose conditions. *Sci Rep* 2017;7:18049.
 8. Matsumoto T, Watanabe S, Kobayashi S, et al. Age-Related Reduction of Contractile Responses to Urotensin II Is Seen in Aortas from Wistar Rats but Not from Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Rejuvenation Res* 2017;20:134-45.
 9. Cadirci E, Halici Z, Yayla M, et al. Blocking of urotensin receptors as new target for treatment of carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides* 2016;82:35-43.
 10. Satiroglu O, Durakoglugil ME, Cetin M, et al. The role of urotensin II and atherosclerotic risk factors in patients with slow coronary flow. *Interv Med Appl Sci* 2016;8:158-63.
 11. Malagon MM, Molina M, Gahete MD, et al. Urotensin II and urotensin II-related peptide activate somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Peptides* 2008;29:711-20.
 12. Rivas RJ, Nishioka RS, Bern HA. In vitro effects of somatostatin and urotensin II on prolactin and growth hormone secretion in tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Gen Comp Endocrinol* 1986;63:245-51.
 13. Sun C, Duan D, Li B, et al. UII and UT in grouper: cloning and effects on the transcription of hormones related to growth control. *J Endocrinol* 2014;220:35-48.
 14. Argente J, Luis AP-J. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:499-522.
 15. Gönç EN, Özön ZA, Alikashiöglu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım *Çoc Sağ ve Hast Derg* 2015;58:85.
 16. Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, Yan H, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Exp Gerontol* 2015;68:76-81.
 17. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:1156-72.
 18. Palabiyik SS, Karakus E, Akpınar E, et al. The Role of Urotensin Receptors in the Paracetamol-Induced Hepatotoxicity Model in Mice: Ameliorative Potential of Urotensin II Antagonist. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;118:150-69.
 19. Tostivint H, Ocampo D, Bergqvist CA, et al. Molecular evolution of GPCRs: Somatostatin/urotensin II receptors. *J Mol Endocrinol* 2014;52:61-86.
 20. Liu Y, Lu D, Zhang Y, et al. The evolution of somatostatin in vertebrates. *Gene* 2010;463:21-8.
 21. Tostivint H, Quan FB, Bougerol M, Kenigfest NB, Lihmann I. Impact of gene/genome duplications on the evolution of the urotensin II and somatostatin families. *Gen Comp Endocrinol* 2013;188:110-7.
 22. Huitron-Resendiz S, Kristensen MP, Sanchez-Alavez M, et al. Urotensin II modulates rapid eye movement sleep through activation of brainstem cholinergic neurons. *J Neurosci* 2005;25:5465-74.
 23. Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol* 2015;15:5917-29.
 24. Vaudry H, Leprince J, Chatenet D, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCII. Urotensin II, urotensin II-related peptide, and their receptor: from structure to function. *Pharmacol Rev* 2015;67:214-58.
 25. Bucharles C, Bizet P, Arthaud S, et al. Concordant localization of functional urotensin II and urotensin II-related peptide binding sites in the rat brain: Atypical occurrence close to the fourth ventricle. *J Comp Neurol* 2014;522:2634-49.
 26. Quan FB, Dubessy C, Galant S, et al. Comparative distribution and in vitro activities of the urotensin II-related peptides URP1 and URP2 in zebrafish: evidence for their colocalization in spinal cerebrospinal fluid-contacting neurons. *PLoS One* 2015;10:1192-90.
 27. Yasuda T, Masaki T, Gotoh K, et al. Intracerebroventricular administration of urotensin II regulates food intake and sympathetic nerve activity in brown adipose tissue. *Peptides* 2012;35:131-5.
 28. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49-64.
 29. Guerra RS, Fonseca I, Sousa AS, et al. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition - A validation study in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2017;36:1326-32.
 30. Güleç SG UN, Polat S, Yağar G, Hatipoğlu N,. Hastanede yatan üç yaş altı çocuklarda malnütrisyon durumunun değerlendirilmesi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2011;45:124-29.
 31. Serin Y, Akbulut G. Celiac Disease and the Contemporary Approach to Gluten-Free Diet Treatment. *Türkiye Klinikleri J Health Sci* 2017;2:192-200.
 32. Soylu ÖB, Ecevit ÖÇ. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirmesi. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2013;3:38-43.
 33. Kuloglu Z. Celiac Disease. *Turkish J Pediatr Dis* 2014;2:105-11.
 34. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Günc gastroenterol* 2011;15:58-72.
 35. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.