



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**BÜYÜME GERİLİĞİ İLE İZLENEN BÜYÜME HORMONU
EKSİKLİĞİ, GESTASYONEL YAŞINA GÖRE DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIĞI VE İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANILI
HASTALARDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNİN BÜYÜME
HIZI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Lale GULİYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşehan AKINCI

MALATYA

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Büyümenin Fizyolojisi	3
2.2. Kemğin Uzaması	4
2.3. Büyüme Hormonu IGF-1 Aksı.....	6
2.3.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHS)	6
2.3.2. Büyüme Hormonu.....	7
2.3.3. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	12
2.3.4. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IGFBP)	12
2.3.5. Ghrelin (Ghr).....	14
2.3.6. Somatostatin (SST)	15
2.4. Büyümenin Değerlendirilmesi ve İzlemi.....	15
2.5. Boy Kısallığının Tanımı ve Nedenleri.....	28
2.5.1. Fizyolojik veya Normal Varyant Boy Kısallıkları	30
2.5.2. Patolojik Boy Kısallıkları.....	32
2.5.2.1. İUBG ve SGA.....	33
2.6. Büyüme Hormonu Eksikliği.....	35
2.6.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Konjenital Nedenleri.....	37
2.6.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Akkiz Nedenleri.....	41
2.7. Boy Kısallığı ile Başvuran Çocuğa Yaklaşım	43
2.8. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısı.....	46
2.8.1. Klinik ve Oksolojik Değerlendirme	46
2.8.2. Parsiyel ve Komplet Büyüme Hormonu Eksikliği.....	47
2.8.3. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuar Disfonksiyon	47
2.8.4. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Biyokimyasal Değerlendirilmesi	48

2.8.4.1. Serum IGF-1 Düzeyi.....	48
2.8.4.2. Serum IGFBP-3 Düzeyi.....	49
2.8.4.3. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri	49
2.8.4.4. IGF-1 Jenerasyon Testi.....	50
2.8.5. Radyolojik Değerlendirme	51
2.8.6. Genetik Bozuklukların Değerlendirilmesi	51
2.9. Boy Kısallığının Tedavisi.....	52
2.9.1. Büyüme Hormonu Tedavisi	52
2.9.2. Büyüme Hormonunun Yan Etkileri	54
3. MATERYAL VE METOT	57
3.1. İstatistiksel Analiz	59
3.2. Etik Kurul İzni.....	59
4. BULGULAR.....	60
5. TARTIŞMA	99
5.1. BH Tedavisi Alan Olguların Genel Özellikleri.	99
5.2. BH Tedavisi Alan Olguların Radyolojik Özellikleri.....	101
5.3. BH Tedavisinin Boy Üzerine Etkileri	103
5.4. BH Tedavisinin Grupların Tedavi Süresince Δ (Boy SDS-Hedef Boy SDS) Üzerine Etkisi.	108
5.5. BH Tedavisi Alan Hastalarda TY/KY Oranındaki ve ÖSB'deki Değişiklikler .	109
5.6. BH Tedavisinin Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkileri	110
5.7. BH Tedavisinin IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS Üzerine Etkileri	111
5.8. BH Tedavisi Alan Hastalarda Görülen Yan Etkiler	113
6. SONUÇLAR.....	115
KAYNAKLAR	120

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tez çalışmamda büyük katkıları olan, çalışmalarımın tüm aşamalarında her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen başta değerli hocam, tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ayşehan Akıncı'ya,

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca yetişmemde, mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. M. Cengiz Yakıncı ve tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yazılma aşamasında ve uzmanlık eğitimimde katkılarını esirgemeyen Sn. Yrd. Doç. Dr. Emine Çamtosun'a,

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Poliklinik yan dalcıları Uzm. Dr. Leman Kayaş'a, Uzm. Dr. Nurdan Çiftçi'ye ve uzmanlık eğitim sürecimde, birlikte olduğum asistan, yan dal asistanı, hemşire, teknisyen, personel tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında bütün destekleri ile yanımda olan sevgili aileme; annem Yegane hanıma, babam Melik beye, bacım Nergiz hanıma, kardeşim Mikayıl beye minnet ve şükran duygularıyla en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lale Guliyeva

Ağustos, 2020

ÖZET

Büyüme Geriliği İle İzlenen Büyüme Hormonu Eksikliği, Gestasyonel Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı ve İdiyopatik Boy Kısaldığı Tanılı Hastalarda Büyüme Hormonu Tedavisinin Büyüme Hızı Üzerine Etkisi

Amaç: Büyüme geriliği ile izlenen parsiyel büyüme hormonu eksikliği (PBHE), komplet büyüme hormonu eksikliği (KBHE), gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ve idiyopatik boy kısaldığı (İBK) tanılı büyüme hormonu (BH) tedavisi alan olguların tedavi başlangıcında ve tedavi süresince antropometrik ölçüm değerlerini, laboratuvar sonuçlarını ve radyolojik görüntüleme bulgularını karşılaştırarak tedavi etkinliğinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2002-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve boy kısaldığı nedeni ile izlenen büyüme hormonu tedavisi alan toplam 202 hastanın 3 yıllık izlemleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan olguların poliklinik dosya bilgilerinden başvuru şikayeti, şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, antropometrik ölçüm değerleri (boy SDS, uzama hızı, ÖSB, TY/KY, VKİ SDS), anne ve baba boyları, hedef boyları, hedef boy SDS'leri, fizik muayene bulguları, puberte evreleri, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi. Hastaların üç ay aralıklar ile düzenli olarak yapılan izlem bulguları kaydedildi. Hastalar tanılarına göre PBHE, KBHE, SGA ve İBK olarak gruplandı. Grupların kendi içinde tanı anındaki ve tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarındaki boy SDS, Δ boy SDS, Δ (boy SDS-hedef boy SDS), uzama hızı, ÖSB, TY/KY, VKİ SDS, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, BH dozu değerleri karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırma gruplar arasında da yapıldı.

Bulgular: BH ile tedavi edilen olguların 69'unda (%34,2) PBHE, 43'ünde (%21,3) KBHE, 53'ünde (%26,2) SGA, 37'sinde (%18,3) İBK tespit edildi. Olgulara düşük doz BH ortalama 0,22 mg/kg/hafta (31,03 mcg/kg/gün) olarak uygulandı. PBHE, KBHE ve SGA tanılı hastalarda BH tedavisinin 3. yılında tedavi başlangıcına göre uzama hızı, boy SDS ve ÖSB değerleri anlamlı olarak artış gösterdi ($p<0,05$). Özellikle BHE olan olgularda bu artışın ikinci yıldan itibaren anlamlı olduğu görüldü. Tedaviye prepubertal veya pubertal dönemde başlanması nihai boyu değiştirmedeği gözlemlendi. İBK grubunda ise düşük doz BH tedavisi ile uzama hızında ve boy SDS değerinde tedavi

başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edilse de, ÖSB değerlerinde anlamlı artış saptandı. BHE olan hastalarda VKİ SDS değerinin tedavi öncesinde normal aralıkta olduğu ve BH tedavisi ile bu değerin KBHE grubunda değişmediği, PBHE grubunda ise azaldığı saptandı. Tüm gruplarda yıllık büyüme hızı prepubertal dönemde daha fazla olmasına rağmen, tedaviye prepubertal veya pubertal dönemde başlanması nihai boyu değiştirmediği görüldü. Tedavi süresince ciddi ve hayatı tehdit edici yan etki gözlenmedi.

Sonuç: BH tedavisinin PBHE, KBHE ve SGA tanılı hastalarda boy kısalığının iyileştirilmesi üzerinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu belirlendi. Hastaların erken yaşta tanı almasının daha uzun süre tedavi imkanı sağlayarak boy kazanımında artışa neden olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu eksikliği, boy SDS, uzama hızı, öngörülen son boy, vücut kitle indeksi, büyüme hormonu.

ABSTRACT

The Effect of Growth Hormone Treatment on Growth Rate of Growth Retardation in Patients with Growth Hormone Deficiency, Small for Gestational Age and Idiopathic Short Stature

Objective: The aim of this study is to investigate the treatment efficacy by comparing anthropometric measurement values, laboratory results and radiological imaging findings at the beginning and duration of treatment with growth hormone of patients partial growth hormone deficiency (PGHD), complete growth hormone deficiency (CGHD), small for gestational age (SGA) and idiopathic short stature (ISS) followed by growth retardation.

Material and Method: In this study; the 3 year follow-ups of 202 patients who were admitted to the İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes Department between January 2002 and February 2019 and who were treated for growth hormone were reviewed retrospectively. Application complaints from the polyclinic file information of the cases included in the study, age of onset of the complaints, age of application, CV and family history, anthropometric measurement values (height SDS, height velocity, PAH, Age/Bone Age, BMI SDS), mother and father height, target height, target height SDS, physical examination findings, puberty stages, laboratory and radiological imaging findings were recorded. Regular follow-up findings of the patients were recorded at three-month intervals. Patients were grouped according to their diagnosis as PGHD, CGHD, SGA and ISS. Height SDS, Δ height SDS, Δ (height SDS-target height SDS), height velocity, PAH, Age/Bone Age, BMI SDS, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, BH dose values were compared at the time of diagnosis and treatment of the groups within themselves groups. The same comparison was made between groups.

Results: In patients treated with GH were detected 69 (34.2%) of the PGHD, 43 (21.3%) of CGHD, 53 (26.2%) of SGA and 37 (18.3%) of ISS. The cases were administered low dose GH average 0.22 mg/kg/week (31.03 mcg/kg/day). In patients diagnosed with PGHD, CGHD and SGA in the 3rd year of the treatment of GH, the height velocity, height SDS and PAH values increased significantly ($p < 0.05$). Especially in cases with GHD, this increase was found to be significant from the second year onwards. It was observed that starting treatment in prepubertal or pubertal period did not change the final length. In the ISS group with low dose BH treatment, although a statistically insignificant

increase was observed in the height growth rate and height SDS value with respect to the start of treatment, showed a significant increase in the predicted final height values. It was determined that the BMI SDS value in the patients with GHD was within the normal range before treatment, and with growth hormone therapy this value did not change in the CGHD group and it was decreased in the PGHD group with the treatment of GH. Although the annual growth rate was higher in all groups in the prepubertal period, it was observed that starting treatment in the prepubertal or pubertal period did not change the final length. No serious and life-threatening side effects were observed during the treatment.

Conclusion: It was determined that BH treatment is an effective and reliable treatment method for improving short stature in patients with PGHD, CGHD and SGA. It was determined that the diagnosis of the patients at an early age provides longer treatment opportunities and increases the height gain.

Keywords: Growth hormone deficiency, height SDS, height velocity, predict adult height, body mass index, growth hormone

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALS	: Asit labil subünit
BH	: Büyüme hormonu
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
BHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BH-ND	: Büyüme hormonunun nörosekretuvar disfonksiyonu
BH-R	: Büyüme hormonu reseptörü
BHSH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BHSH-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
BSDS	: Boy standart deviasyon skoru
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CREP	: cAMP yanıtı element bağlayan protein
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
ÇHHE	: Çoklu hipofizer hormon eksikliği
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Boş sella
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FSH	: Folikül uyarıcı (stimulan) hormon
BH-1 geni	: Büyüme hormonu-1 geni
GeNeSiS	: <i>(Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study)</i>
Ghr-R	: Ghrelin reseptörü
G-P atlası	: Greulich-Pyle atlası
Gs	: Stimülatör G proteini
GTP	: Guanozin trifosfat
HB	: Hedef boy
HB SDS	: Hedef boy Standart Sapması
KY	: Kemik yaşı

İBK	: İdiyopatik boy kısalığı
İgA	: İmmünoglobülin A
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGF BP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
İP3 kinaz	: İnositoltrifosfat kinaz
İRS-1	: İnsülin reseptör substrat-1
İUGR	: İntrauterin büyüme geriliği
İRMA	: İmmünoradyometrik assay
İTT	: İnsülin tolerans testi
JAK	: <i>Janus kinaz</i>
kDa	: Kilodalton
L-dopa	: Levodopa
LH	: Lüteinizan hormon
Lhx3	: <i>LIM-homeobox-3</i>
Maks UBH-yanıt	: Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı
MAP kinaz	: Mitojenle uyarılmış protein kinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NPY	: Nöropeptid Y
ÖSB	: Öngörülen son boy
Pit x	: <i>Pitüiter homeobox</i>
PRL	: Prolaktin
PROP 1	: <i>Prophet of Pit-1</i>
r-BH	: Rekombinant büyüme hormonu
Rpx/h	: <i>Rathke's pouch homeobox</i>
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı
SHOX	: <i>Short stature homeobox</i>
sIGF-1	: Serbest IGF-1
SS	: Somatostatin
STAT	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktifleştirici
TRH	: Tiroid salgılatıcı hormon
TY	: Takvim yaşı

TSH	: Tiroid uyarıcı (stimülan) hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YUH	: Yıllık uzama hızı
YBPG	: Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No.	Sayfa No
Şekil 2.1. Hücre siklusu	3
Şekil 2.2. Büyüme plağının histolojisi.....	4
Şekil 2.3. Kemikğin uzunlamasına büyümesinde etkili olan faktörler.....	5
Şekil 2.4. Hipofiz bezi	8
Şekil 2.5. Büyüme hormonunun etki mekanizması	9
Şekil 2.6. Büyüme hormonunun metabolik etkileri.....	10
Şekil 2.7. Büyüme faktörleri.....	12
Şekil 2.8. Büyümeyi etkileyen BH, BSH, IGF-1, IGFBP-3 faktörleri	14
Şekil 2.9. Yatar pozisyonda boy uzunluğu ölçümü.	16
Şekil 2.10. Ayakta boy uzunluğu ölçümü.....	16
Şekil 2.11. Süt çocukluğunda vücut ağırlığı ölçümü.....	17
Şekil 2.12. Baş çevresi ölçümü.....	17
Şekil 2.13. Oturma boyu ölçümü.....	19
Şekil 2.14. Kulaç boyu ölçümü.	20
Şekil 2.15. 0-3 yaş arası Türk kız çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri.	23
Şekil 2.16. 0-3 yaş arası Türk erkek çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri.	24
Şekil 2.17. 2-18 yaş arası Türk kız çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri.	25
Şekil 2.18. 2-18 yaş arası Türk erkek çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri.	26
Şekil 2.19. Sol el-bilek grafisi ile kemik yaşı tayini.....	28
Şekil 2.20. Boy kısalığının sınıflanması	29
Şekil 2.21. Hipofiz gelişimindeki transkripsiyon faktörleri	39
Şekil 4.1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.....	60
Şekil 4.2. Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların tanıya göre dağılımı	61
Şekil 4.3. Grupların tedavi süresince boy SDS değişim grafiği	64
Şekil 4.4. Grupların yıllara göre boy SDS'lerindeki değişiklikler	65
Şekil 4.5. Grupların tedavi süresince Δ boy SDS değişim grafiği.....	66
Şekil 4.6. Grupların yıllara göre Δ boy SDS'lerindeki değişiklikleri.....	67

Şekil 4.7. Hasta gruplarının hedef boy SDS değerleri.....	67
Şekil 4.8. Grupların tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değişim grafiği	70
Şekil 4.9. Grupların yıllara göre Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değişim grafiği.....	71
Şekil 4.10. Grupların tedavi süresince uzama hızı değişim grafiği	73
Şekil 4.11. Grupların yıllara göre uzama hızındaki değişiklikler	74
Şekil 4.12. Grupların tedavi süresince ÖSB değerindeki değişim grafiği.....	76
Şekil 4.13. Grupların yıllara göre ÖSB değerindeki değişiklikler	77
Şekil 4.14. Grupların tedavi süresince TY/KY oranındaki değişim grafiği	78
Şekil 4.15. Grupların yıllara göre TY/KY oranındaki değişiklikler	79
Şekil 4.16. Grupların tedavi süresince VKİ SDS değerindeki değişim grafiği	81
Şekil 4.17. Grupların yıllara göre VKİ SDS değerindeki değişiklikler.....	82
Şekil 4.18. Grupların tedavi süresince IGF-1 SDS değerinde değişim grafiği.....	84
Şekil 4.19. Grupların yıllara göre IGF-1 SDS değerindeki değişiklikler	85
Şekil 4.20. Grupların tedavi süresince IGFBP-3 SDS değerinde değişim grafiği.....	87
Şekil 4.21. Grupların yıllara göre IGFBP-3 SDS değerindeki değişiklikler	88
Şekil 4.22. Grupların tedavi süresince BH dozu değerinde değişim grafiği	89
Şekil 4.23. Grupların yıllara göre BH dozu değerindeki değişiklikler	89

TABLolar DİZİNİ

Tablo No.	Sayfa No
Tablo 2.1. Büyüme hormonu salgılanmasını etkileyen faktörler	11
Tablo 2.2. Türk çocuklarında vücut kitle indeksi persantil değerleri	18
Tablo 2.3. VKİ persantili evreleme	18
Tablo 2.4. VKİ Z skoru evreleme	19
Tablo 2.5. Türk çocuklarında 0-18 yaş cinsiyetlere göre vücut ağırlığı persantil değerleri (kg).....	21
Tablo 2.6. Türk çocuklarında boy uzunluğu persantil değerleri (cm).....	22
Tablo 2.7. Türk çocuklarında baş çevresi persantil değerleri (0-3 yaş).....	22
Tablo 2.8. Boy kısalığının etiyolojik sınıflanması	30
Tablo 2.9. Büyüme hormonu eksikliği nedenleri.....	36
Tablo 2.10. Hipofiz gelişimindeki transkripsiyon faktörlerinin mutasyonunda görülen değişiklikler.....	40
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	60
Tablo 4.2. Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların gruplara göre dağılımı	61
Tablo 4.3. Olguların başvuru şikayetleri.....	62
Tablo 4.4. Olguların tanı anında pubertal durumu	62
Tablo 4.5. Tanılara göre olguların tedavi süresince boy SDS değerleri	63
Tablo 4.6. Tanılara göre olguların tedavi süresince Δ boy SDS değerleri.....	65
Tablo 4.7. Tanılara göre olguların tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS) arasındaki fark.....	69
Tablo 4.8. Tanılarına göre olguların tedavi sırasında uzama hızları.....	72
Tablo 4.9. Tanılara göre olguların tedavi süresince ÖSB değerleri	75
Tablo 4.10. Tanılara göre olguların tedavi süresince TY/KY oranındaki değişiklikler.....	77
Tablo 4.11. Tanılara göre olguların tedavi süresince VKİ SDS değerleri	80
Tablo 4.12. Hasta gruplarının tedavi sırasında IGF-1 SDS değerleri	83
Tablo 4.13. Hasta gruplarının tedavi sırasında IGFBP-3 SDS değerleri	86
Tablo 4.14. Hasta gruplarının tedavi sırasında BH dozu değerleri	88
Tablo 4.15. PBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri	90
Tablo 4.16. KBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri	92

Tablo 4.17. SGA tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri	94
Tablo 4.18. İBK tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri	95
Tablo 4.19. Hastaların kranial MRG bulgularının dağılımı	96
Tablo 4.20. Hastaların EKO bulgularının dağılımı	97
Tablo 4.21. Hastaların kemik survey bulgularının dağılımı	97
Tablo 4.22. Hastalarda bulunan ek sistemik hastalıkların dağılımı	98
Tablo 4.23. Tanılarına göre olgularda tedavi sırasında görülen yan etkiler.....	98



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Boy kısalığı, bir çocuğun boyunun toplumda daha önce belirlenmiş, yaşa ve cinsiyete göre ortalama değerin ≥ 2 standart deviasyonun (SD) altında olması olarak tanımlanabilir. Çocuğun boyunun belirtilen ölçütlere göre -3 SD'nin altında olması ise ciddi boy kısalığını ifade etmektedir (1, 2).

Boy kısalığı veya yavaş büyüme yakınması ile başvuran bir çocukta ilk yaklaşım çocuğun büyüme eğrisindeki yerini saptamaktır. Boy kısalığı ile başvuran olgularda hasta ve ailesinden ayrıntılı öykü alınmalıdır. Hastanın doğum haftası, doğum ağırlığı, geçirdiği sistemik hastalıklar, aldığı tedaviler; ailede boy kısalığı öyküsünde sorgulanmalıdır. Bunlar, tanı için çok önemli ipuçları verir. Örneğin; düşük doğum ağırlığı (SGA, doğum tartısının ve/veya boyunun gestasyon yaşına göre -2 SD'den düşük olması) olan hastaların $\sim 10-15$ 'nin yakalama büyümesi yapamadığı ve kısa boy ile seyrettiği bilinmektedir (3, 4). Antropometrik ölçümler (boy, boy SDS, vücut ağırlığı, boya göre ağırlık, hedef boy, öngörülen son boy (ÖSB), vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ SDS, üst/alt oranı gibi) ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Boy kısalığı ya da büyüme geriliği saptanan çocukta ilk aşamada önerilen tetkikler; kemik yaşı tayini, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar incelemesi, serum demir ve çinko düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, çölyak antikolları bakılmasıdır. Böylece, öncelikle nütrisyonel nedenler (demir, çinko eksiklikleri gibi mikrobesein eksiklikleri, düşük kalorili diyet), kronik hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik anemi) ve hipotiroidi dışlanır. Fizik muayenede antropometrik ölçümlerin doğru değerlendirilmesi ve vücut porsiyonlarının birbirine oranlarının belirlenmesi iskelet displazilerini tanımada önemlidir. Patolojik boy kısalığı gösteren olgularda (boy SDS $< -2,0$ SD) kronik hastalıklar (hipotiroidi, kronik anemi, kronik asidoz, vb.) ve iskelet displazileri dışlandıktan sonra hasta büyüme hormonu eksikliği (BHE) açısından değerlendirilmelidir. Bazal insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor 1, IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP-3) düzeyleri büyüme hormonu salınımını yansıttıkları ve çok az diüurnal varyasyon gösterdikleri için büyüme hormonu eksikliğinin tanısında ve tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçlerdir (5, 6). Bazal değerlerle yorumlanabilmeleri nedeni ile serum

IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ölçümü tarama testi olarak kullanılabilir. Büyüme hormonu eksikliği tanısı, en az iki farmakolojik büyüme hormonu uyarı testine (Levodopa [L-DOPA], klonidin, insülin uyarı, vb.) yetersiz büyüme hormonu yanıtının alınmasına dayanmaktadır. Büyüme hormonu uyarı testlerine pozitif cevap alınan, IGF-1 düzeyi düşük olan büyüme geriliklerinde büyüme hormonunun fizyolojik salınım bozukluğu veya biyolojik inaktif büyüme hormonu patolojileri düşünülmelidir (1, 7). Spesifik hormon hastalıklarına dair ipucu olan hastalar (Cushingoid görünüm, Albright herediter osteodistrofisi, vb.) bu açıdan tetkik edilmelidir. Dismorfik bulgusu olan hastalarda kromozom analizi ve gerekirse ileri genetik testler (örneğin; short stature homeobox [SHOX] gen analizi) yapılmaktadır. Turner sendromu tanısı alan ve SHOX gen mutasyonu olan hastalar büyüme hormonu tedavisinden fayda görmektedir. Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastalarda hipofiz patolojisi açısından beyin ve hipofiz manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) yapılması önerilmektedir.

Büyüme hormonu eksikliği (BHE), boy kısalığının önemli bir endokrin nedenidir. İzole BHE olabildiği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile kombine de olabilir. Eksikliğin derecesi parsiyel veya komplet olabileceği gibi büyüme hormonunun fizyolojik salınımı da bozuk olabilmektedir.

Sistemik, kromozomal, endokrin veya nutrisyonel sorun gibi bilinen bir altta yatan neden olmadan, gelişen boy kısalığı idiyopatik boy kısalığı (İBK) olarak tanımlanmaktadır. Bu durumların zamanında ve boy kaybı derinleşmeden tanınıp tedaviye başlanmasıyla çocuklar genetik hedef boylarına ulaşabilmektedirler.

Büyüme hormonu eksikliği, salınım bozukluğu veya fonksiyon bozukluğunda rekombinant büyüme hormonu (r-BH) tedavisi kullanılmaktadır. BHE olmasa dahi SGA ve İBK tanılı hastalarında BH tedavisinden fayda gördüğünü gösteren çalışmalar yayınlanması üzerine bunlar da günümüzde tedavi almaktadırlar (1, 2, 8).

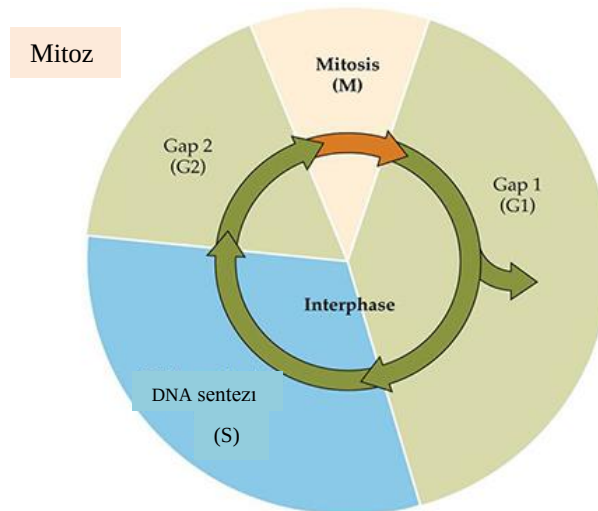
Bu çalışmadaki amacımız; kliniğimizde büyüme geriliği tanısı ile takip edilen ve BH tedavisi alan olguların tanı dağılımlarını belirlemek, tanı anında ve üç yıllık süreçte BH tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Büyüme, dinamik bir süreç olup, döllenme anında başlar ve ergenliğin tamamlanmasına kadar devam eder. Somatik büyüme, genetik programlanmış çok sayıda büyüme faktörü, hormon ve metabolitin eşzamanlı ve ardışık olarak uç organlarda (kemik, kas vb.) kompleks etkileşimi sonucu oluşur. Normal büyüme için normal genetik yapı, sağlıklı hücre yapısı, etkin büyüme faktörleri, yeterli besin ve uygun ortam (pH, oksijen, eser element, vb.) gerekir (9).

2.1. Büyümenin fizyolojisi

Vücut hücrelerinin primer çoğalma yolu mitozdur. Büyüme faktörleri ve çevresel uyarılar, hücreyi mitoz siklusunun ilk fazına (G1) geçişe hazırlar, hücre bölünmesini başlatır. G1'in ön aşaması fibroblast büyüme faktörü gibi güçlü, etkili faktörler gerektirir. Bu faktörler hücreleri uyarır ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentez yeteneği kazandırır. Büyüme faktörleri, proto-onkogen denilen siklin ve sikline bağlı kinazlar (CDKs) ile tümör supresör denilen sikline bağlı kinaz inhibitörlerinin (CDKi) etkili olduğu iç ileti yollarını kontrol eder. CDK ile CDKi aktivitesi arasındaki denge DNA sentezini başlatır (hücre siklusunun S fazı). Bundan sonra, hücre siklusu tamamen hücre içi tetikleme sistemlerinin kontrolündedir. DNA sentezi tamamlanınca, hücre kendini tam olarak kopyalar (G2 fazı) ve bölünmenin tamamlandığı M fazına geçer. Hücre bölünmesindeki S, G2 ve M fazları genellikle belirli bir süre ile sabittir. Çeşitli hücre tiplerinin çoğalmasındaki zaman farkı G1 fazı ile ilişkilidir. Bazı hücre tiplerinde bu faz uzun hatta sınırsızdır (9) (Şekil 2.1).

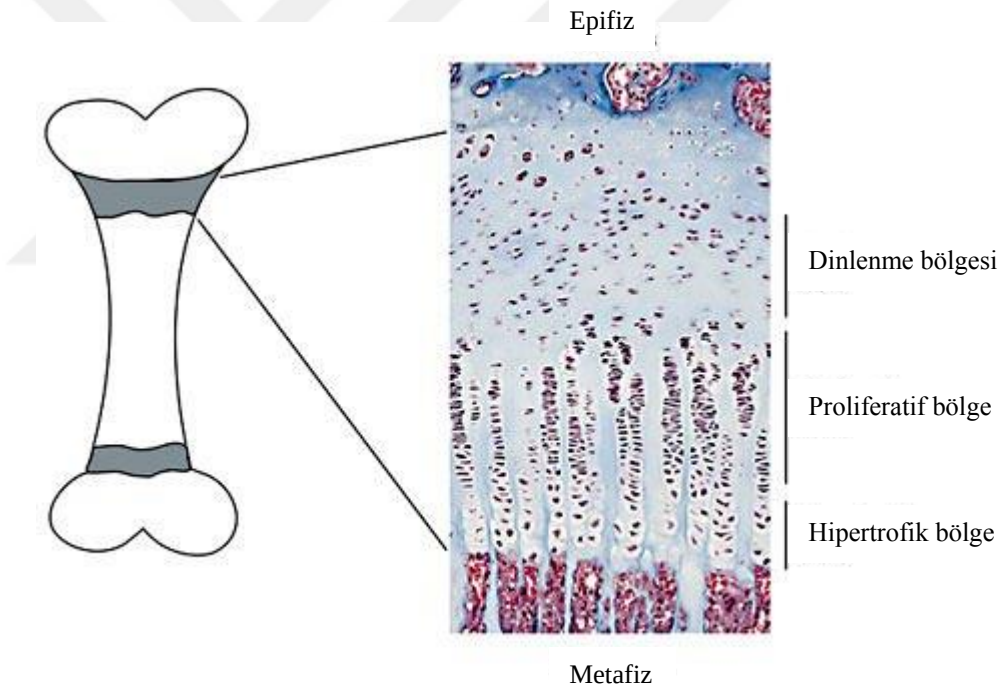


Şekil 2.1. Hücre siklusu (9).

Hücre oluşumu ve gelişiminde görülen bu fazlar tüm doku ve organlarda eş zamanlı olmaz. Fazların devam süreleri dokudan dokuya farklılıklar gösterir. Büyüme, hücrelerin fonksiyonel bir davranışdır. Erişkin boya ulaşılması büyüme sürecinin genel olarak tamamlandığını gösterir.

2.2. Kemik Uzunlaması

Boy uzunlaması kemiklerin uzunlamasına büyümesi ile gerçekleşir. Kemiklerin uzunlamasına büyümesi, büyüme plağında, kıkırdak dokunun oluşması ve daha sonra kemik dokusuna yeniden biçimlendirildiği endokondral ossifikasyon adı verilen bir işlemle oluşur. Büyüme plağı, tübüler kemiklerin uçlarına yerleştirilmiş ince bir kıkırdak yapı olup üç bölgeden oluşur: dinlenme bölgesi, proliferatif bölge ve hipertrofik bölge (Şekil 2.2).

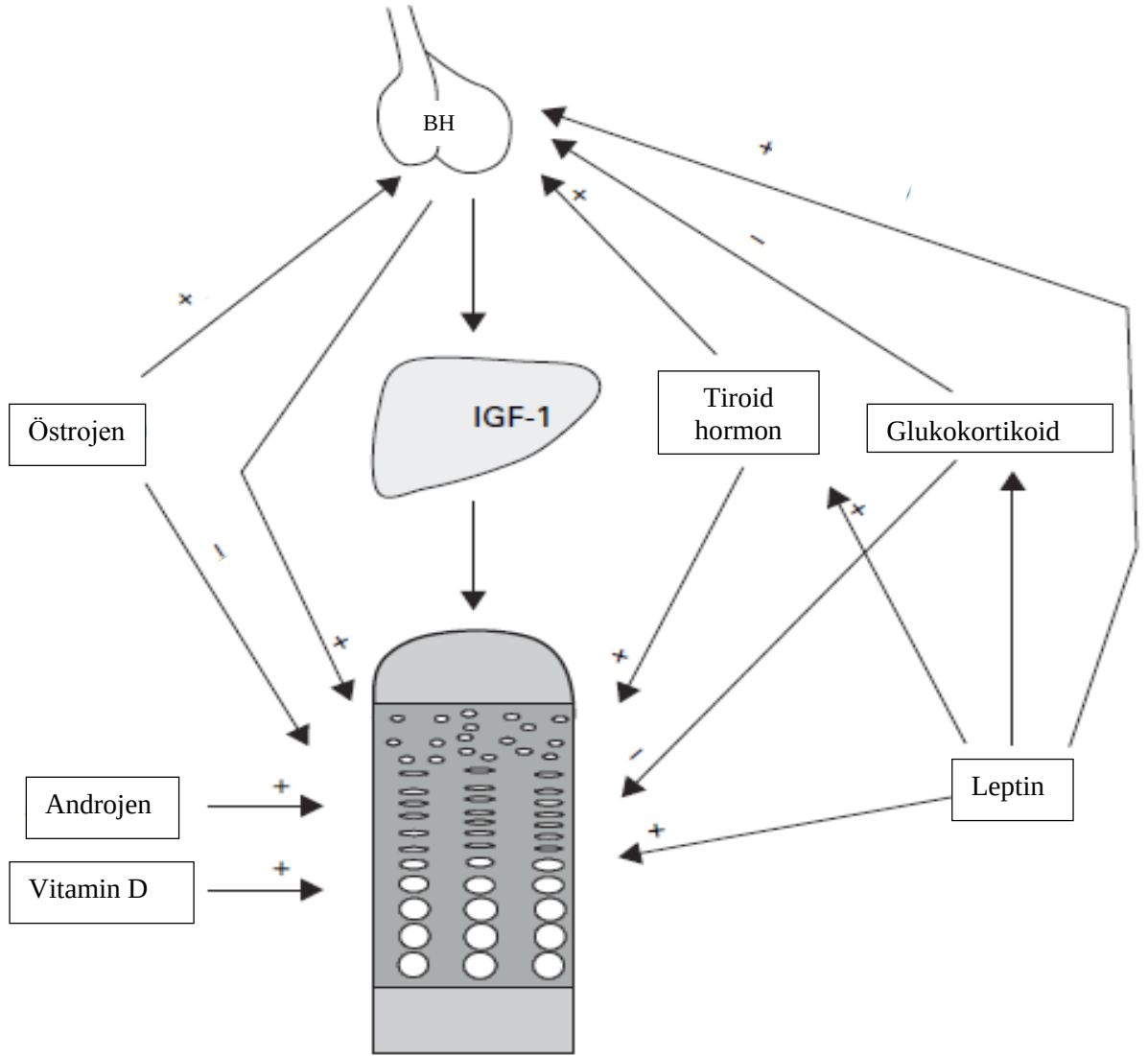


Şekil 2.2. Büyüme plağının histolojisi (11, 12).

Büyüme plağı, farklılaşma aşamalarında bir hücre tipi olan kondrosit içerir. Dinlenme bölgesi kondrositleri yavaş çoğalarak proliferatif kondrosit havuzunu oluşturur. Proliferatif bölge kondrositleri hızlı çoğalır ve ortaya çıkan hücreleri kemik uzun eksen boyunca dizilir. Sonuç olarak, kondrosit klonları bu eksene paralel sütunlar halinde dizilerek kemiklerin oluşumuna katkı sağlar. Belli bir noktada, hücreler bölünmeyi durdurur ve hipertrofik kondrositlere farklılaşır. Hipertrofik süreç sırasında,

kondrositler boylarını 6-10 kat arttırarak kemiklerin uzunlamasına büyümesini sağlar (10, 11, 12).

Kemik uzamasında bir çok faktörün; genetik yapı, beslenme, büyümede etkili hormonlar, bu hormonların reseptörlerinin rolü vardır (13) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kemğin uzunlamasına büyümesinde etkili olan faktörler(13).

+ = Uyarıcı etki; - = engelleyici etki.

Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), kemğin uzunlamasına büyümesinin güçlü uyarıcılarıdır. BH, dinlenme bölgesi kondrositlerinin proliferasyonunu uyarır ve IGF-1'in ekspresyonunu stimule eder. IGF-1 dinlenme

bölgesindeki kondrositlerin proliferasyonunu uyarır ve hipertrofik hücre boyutunu artırır (14, 15, 16, 17). Glukokortikoidler çocuklarda yaygın olarak anti-enflamatuar ve immünoşüpresif ilaçlar olarak kullanılır. Uzun süreli, yüksek doz glukokortikoid tedavisi sıklıkla büyüme yetersizliğine yol açar. Benzer şekilde, farelerde, siçanlarda ve tavşanlarda sistemik glukokortikoid uygulaması, büyüme plağı kondrosit proliferasyonunu inhibe ederek, kemiklerin uzunlamasına büyümesini azaltır (19, 20). Ek olarak, glukokortikoidler, büyüme plağı kondrositlerinin apoptozunu uyarabilir (20, 21). Normal iskelet büyümesi ve olgunlaşması için tiroid hormonu gereklidir. Hipotiroidizm kemiğin uzunlamasına büyümesini ve endokondral ossifikasyonunu yavaşlatırken, hipertiroidi her iki süreci de hızlandırır (22, 23). Östrojenler proliferatif bölge kondrositlerinin çoğalmasını önler ve büyüme plağının yaşlanmasını hızlandırır. Androjenler IGF-1 aracılığı ile kondrosit proliferasyonunu uyarır (24, 25). D vitamini hipertrofik kondrositlerin apoptozunu artırır ve büyüme plağını normalleştirir (26). Leptin, kondrositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlar ve yanı sıra IGF-1 reseptörünü uyarır (27).

2.3.Büyüme hormonu IGF-1 aksı

Büyüme faktörleri hücrelerin büyümesini, gelişmesini, farklılaşmasını ve sinapsların stabilizasyonunu sağlar.

2.3.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHSB)

BHSB üreten nörosekretuar hücreler hipotalamusta arkuat nükleusta bulunur. Bu nöronların aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanır. Beyinde birçok bölgede BHSB nöronları olup, nöromodülatör bir rolü vardır. Ayrıca over ve testiste, pankreasta ve gastrointestinal sistemde BHSB mesajcı ribonükleik asit (mRNA) saptanmış olup granüloza ve sertoli hücresinde folikül uyarıcı (stimulan) hormonun (FSH), leydig hücresinde lüteinizan hormonun (LH) etkisini artırır.

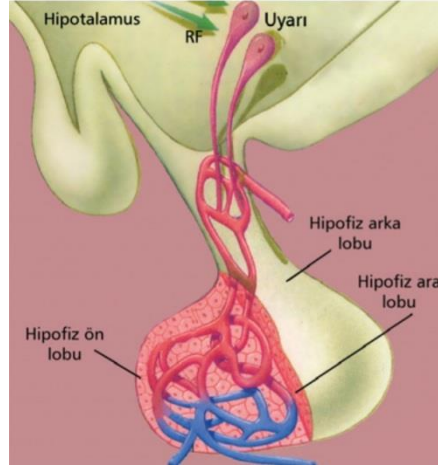
BHSB fetal yaşamın 18-29. haftaları arasında salgılanmaya başlar. Kordon kanında yüksek düzeyde olup, puberteye kadar miktarı azalır. Pubertede BHSB erkeklerde iki, kızlarda beş kat artış göstererek daha sonra azalır; bu azalmaya BH'unda azalma eşlik eder. BHSB geni 20q12'de lokalizedir. 40 ve 44 amino asit iki formu vardır. BHSB reseptörü (BHSB-R) 423 amino asitten oluşur. BHSB-R geni 7p14/15'te lokalizedir. BHSB yapımında azalma, hipofizdeki somatotrop hücrelerde hipoplaziye neden olurken, artma bu hücrelerde hiperplaziye neden olur.

BHSH salgılandıktan sonra BHSH-R'ye bağlanır. Stimülatör G proteinini (Gs) aktive eder, α alt birim ile GTP bağlanması gerçekleşir, adenilat siklaz uyarılır, hücre içi cAMP artar, Na^+ kanalları açılır ve hücre depolarize olur. İntraselüler voltaj değişikliği sonucu Ca^{+2} kanalları açılarak hücre içine Ca^{+2} girerek sentezlenmiş BH'nun sekretuar granüllerden salınmasını sağlar. Artan cAMP aynı zamanda protein kinaz A'yı uyarır. Transkripsiyon faktörü c-AMP yanıtı element bağlayan proteini (CREP) fosforile ve aktive ederek BH-1 geni üzerinden yeniden BH, BHSH reseptör geni üzerinden de BHSH-R'yi sentezler (7, 28, 29).

Glukokortikoid eksikliğinde BHSH'nun bağlanması ve dolayısıyla BH sekresyonu azalır. Ayrıca, uzun süreli glukokortikoid fazlalığı BHSH'yi inhibe eder, somatostatini (SST) artırarak BH yanıtını bozar ve büyümenin baskılanmasına neden olur. Tiroid hormonu eksikliğinde ise BHRH-R ekspresyonu ve BH sekresyonu bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin BHSH'ya duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (7).

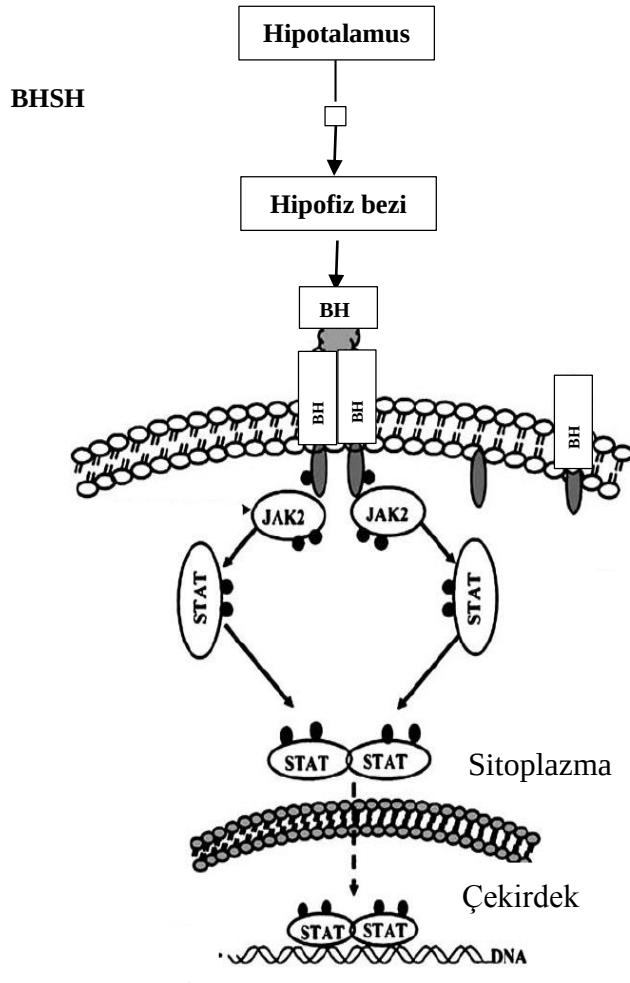
2.3.2. Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu (BH) postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormondur. BH ön hipofizdeki somatotrop hücrelerinden salınır. Hipofiz bezi, embriyolojik olarak, iki farklı kaynaktan oluşur. Primitif oral kavitenin bir divertikülü olan Rathke kesesinden hipofiz bezinin ön bölümü olan adenohipofiz oluşurken ön beyin tabanında yer alan nöral ektodermden de nörohipofiz (arka hipofiz) gelişir. Adenohipofiz normalde hipofizin %80'ini oluşturur. Adenohipofizin en geniş kısmı pars distalis, hormon üreten hücrelerin büyük kısmını içerir. Nörohipofizin büyümenin düzenlenmesinde bilinen etkisi yoktur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Hipofiz bezi (7).

Büyüme hormonu, adenohipofizden salgılanan, 191 amino asitten oluşan 22 kDa molekül ağırlığında tek zincirli küçük polipeptid yapıda bir hormondur. Paralel-antiparalel yerleşimli 4 heliksten oluşur ve sistein 53-165 ve 182-189 arasında iki disulfid bağı içerir. BH'unun sentez ve salınımı, hipotalamustan salgılanan BSHH tarafından kontrol edilir. Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşır. Buna BH bağlayıcı proteinleri denir (BHBP). Bu protein BH reseptörünün (BH-R) ekstraselüler parçasıdır (7, 28, 29). BH molekülü BH-R'ne bağlanır ve reseptör dimerize olur, hücre içi etkileşim kaskadını başlar. BH-R'leri yağ, lenfosit, karaciğer, kas, kalp, böbrek, beyin ve pankreas gibi birçok dokuda tanımlanmıştır. BH'u hücre zarının içindeki adenil siklaz sistemini etkinleştirerek, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Daha sonra JAK-2 (Janus kinaz 2) uyarılır ve STAT'ı (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktifleştirici) aktive eder. Aktive STAT molekülleri nükleusta DNA'ya bağlanarak hedef genlerin aktivasyonunu sağlar (Şekil 2.5) (30).



BH - büyüme hormonu

BHSH – büyüme hormonu salgılatıcı hormon

BHR – büyüme hormonu reseptörü

JAK2 - Janus kinaz 2

STAT - Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktifleştirici

Şekil 2.5. Büyüme hormonunun etki mekanizması (30).

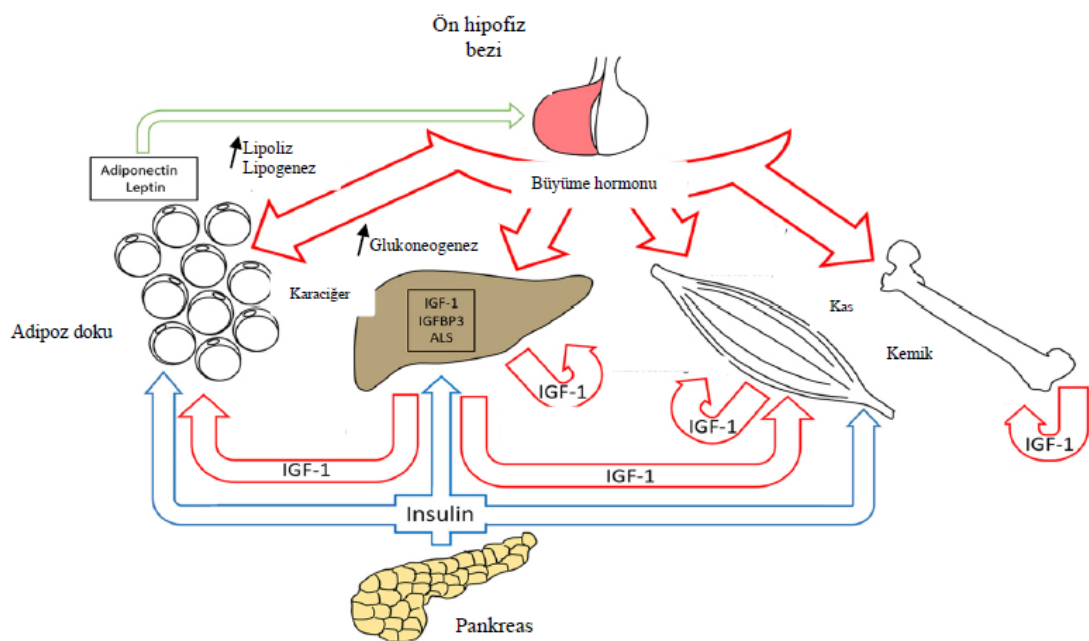
BH'nin lineer büyüme üzerine olan etkileri IGF-1 aracılığı ile olmaktadır, ayrıca BH'nin uzun kemiklerin büyüme plağı üzerine direkt etkisi de vardır. BH'nin IGF etkisinden bağımsız etkileri de olduğu bilinmektedir. BH'nin metabolik etkileri şunlardır (Şekil 2.6):

1-Vücutta tüm hücrelerde mRNA sentezini stimule ederek protein biyosentezini hızlandırır. Böylece azot retansiyonu artar ve pozitif azot dengesi meydana gelir.

2-BH'nin lipolitik etkisi vardır. Adipoz dokudan yağ asit ve gliserol salınmasını artırırken, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun hızlanmasına neden olmaktadır.

3-BH tüm vücutta karbonhidrat kullanımını azaltır. BH'nin karbonhidrat metabolizması üzerine olan bu etkisi insülin antagonisti olarak kendini gösterir. İnsülinin glukoz kullanımını artırıcı etkisini antagonize ederek glukozun hücre içine girişini azaltır

BH, epifizyal büyümeyi uyarır; osteoklast farklılaşması ve aktivitesinin uyarılması ile endokondral kemik oluşumu sonucu kemik kitlesini artırır (31, 32).

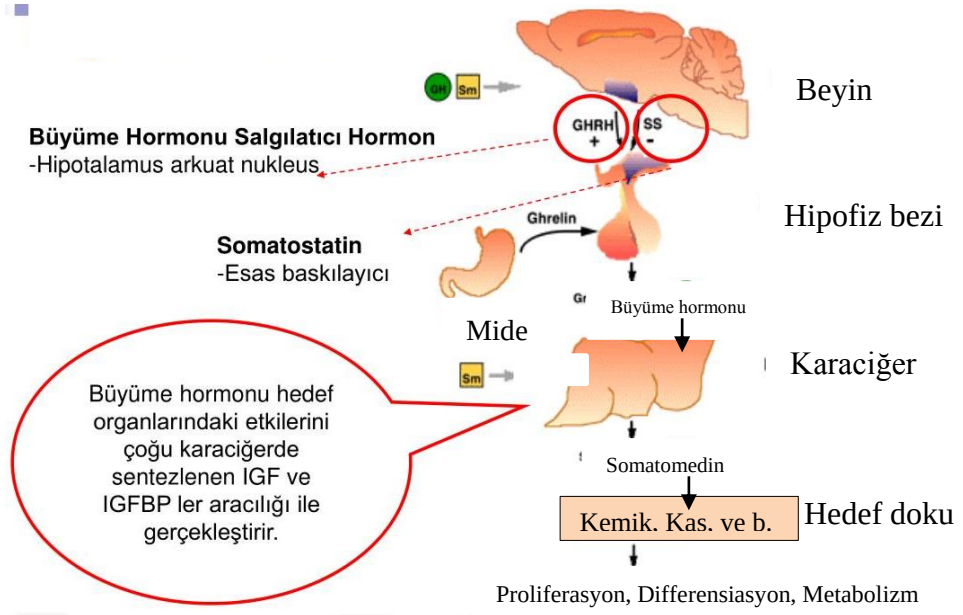


Büyüme hormonu salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. BH'nin karakteristik salgısı pulsatildir ve katekolaminerjik nörotransmitterlerle kontrol edilir. Çeşitli faktörler bu yolak üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler (28, 33). Büyüme hormonu sentezi bazı farmakolojik bileşenlerle veya stres, egzersiz gibi çok

sayıda fizyolojik etkenlerle uyarılır. Bunlar; özellikle ciddi protein eksikliğinin eşlik ettiği açlık, hipoglisemi, glukagon, yemeklerden önce salgılanan bir hormon olan ghrelin, tokluk hormonu olan leptin, arginin gibi bazı amino asitlerdir. Klonidin, L-dopa, propranolol, glukagon, piridostigmin, insülin, büyüme hormonu salınımını uyarmak için test amacı ile kullanılırlar. Hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin artması, somatostatin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), glukokortikoidler büyüme hormonunun salgılanmasında azaltıcı etkiye sahiptirler (Tablo 2.1). BH salgılanmasının artışı gece ve özellikle uykunun ilk yavaş dalga evresinin başlangıcındadır. REM uykusunda ise BH salgısı yavaştır (29, 34) (Şekil 2.7).

Tablo 2.1. Büyüme hormonu salgılanmasını etkileyen faktörler (33).

BH salgısını artıranlar	BH salgısını azaltanlar
Derin uyku dönemi (III ve IV)	Uykunun REM fazı
Egzersizler	Obezite
Akut fiziksel – emosyonel stresler	Serbest yağ asitlerinde artma
Yüksek proteinli beslenme	Serotonin antagonistleri
Hipoglisemi	Hiperglisemi
α ve β adrenerjik agonistler	α ve β adrenerjik antagonistler
Asetilkolin agonistleri	Teofilin
BHSH	ACTH
Ghrelin ve leptin	Progesteron
Glukagon	Melatonin
Serotonin	Somatostatin
IGF-1 düşüklüğü	IGF-1 yüksekliği
Estradiol	Glukokortikoidler
Arjinin vazopressin	Hipotiroidizm



Şekil 2.7. Büyüme faktörleri (33).

2.3.3. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

IGF'ler (IGF-1, IGF-2) plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) olan protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır ve asit labil subunit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks (IGF-1+ IGFBP-3+ALS) oluştururlar. IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde geri bildirim ile BH salgısını baskılar. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar (33).

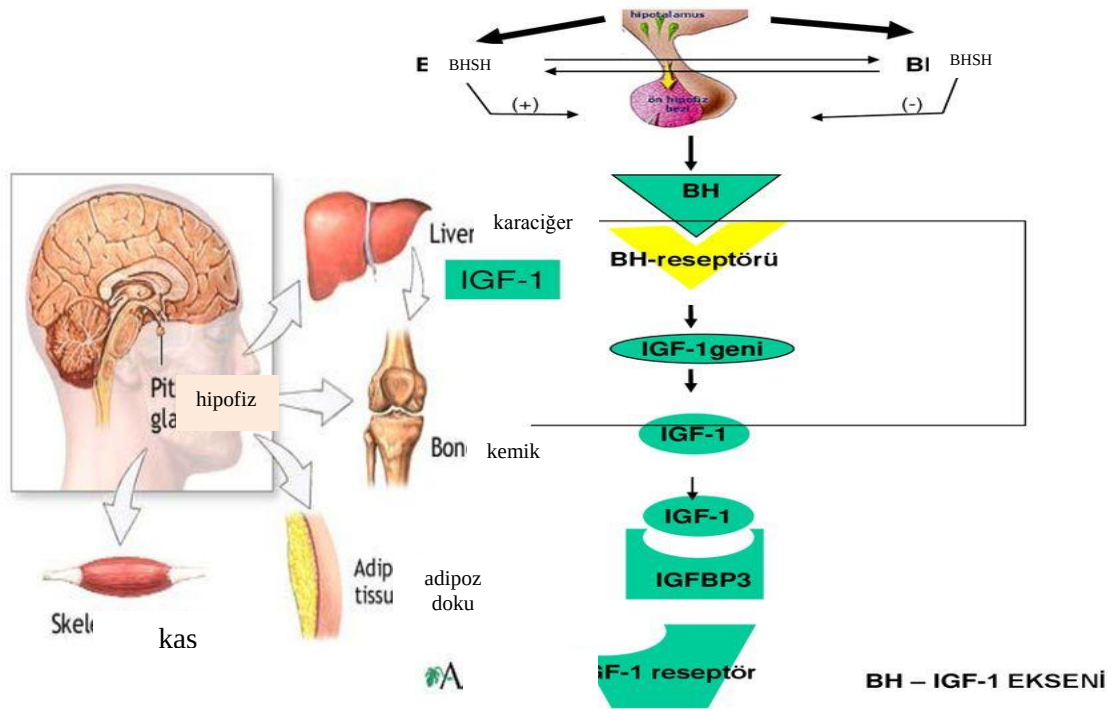
IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gereklidir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte, büyüme hormonunun kontrolü altındadır. Kemik, beyin, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal olarak da sentezlenen IGF'lerin bu dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından üretilir (7, 29, 33, 35).

2.3.4. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IGFBP)

İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, büyük miktarda amniyotik sıvıda bulunur ve karaciğer hücrelerinden sentezlenir. IGFBP-2'nin molekül ağırlığı 31 kDa'dır. Serumda, serebrospinal sıvıda,

seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunur. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli IGF-1 bağlayıcı proteindir, serumda bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre tarafından sentez edilir. IGFBP-4, 24 kDa ağırlığında bir proteindir, serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenir. IGFBP-5 serebrospinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur, hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP-6 serebrospinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir. IGFBP-6'nın IGF-2'ye, göreceli artmış bir spesifisitesi vardır.

IGFBP'ler serbest IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi düzenlerler. IGFBP'ler fazla olduğunda IGF etkisini inhibe edici etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. TSH'nin tiroid hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması, FSH'nin Sertoli hücresinde IGFBP-3'ü baskılaması ve FSH'nin IGFBP-5 üreten granüloza hücresini baskılaması örnek olarak verilebilir. Bunun aksine, kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1,25(OH)₂ D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP'lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini baskıladığı veya uyardığı görülmektedir. IGFBP-1 ve IGFBP-2 bir grup hücre yüzey reseptörü ile etkileşimde bulunabilirler. IGFBP-3'te böyle bir reseptör yoktur, ancak hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri aracılığıyla IGF'den bağımsız olarak büyümeyi baskılayıcı etki gösterebilmektedir (7, 29, 33, 36, 37) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Büyümeyi etkileyen BH, BHS, IGF-1, IGFBP-3 faktörleri (35).

2.3.5. Ghrelin (Ghr)

Büyüme hormonu sekretarioğu olan ghrelin bir hekzaeptid olup, en fazla mide hücrelerinde sentezlenir ve hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonunu direkt olarak salgılatır (8). Ghrelin reseptörünün iki izoformu vardır; Ghr-R 1a ve Ghr-R 1b. Ghr-R 1a, ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptördür.

Ghrelinin hipofiz, hipotalamus, böbrek, kalp, pankreas, immün hücreler ve plasentada ekspresyonu gösterilmiştir. Morfin, enkefalin ve analogları ghrelin salgısını uyarır. Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini arttırır. Ghrelin, nöropeptid Y (NPY) üzerinden etki eder, NPY tokluk sinyallerini veren leptini antagonize eder. Leptinin, BHSH reseptörünü ve gen transkripsiyonunu azalttığı, Ghrelin reseptör gen transkripsiyonunu ise arttırdığı bilinmektedir. Leptin böylece BH düzeyini ve BHSH'ya BH yanıtını azaltır, ancak Ghreline BH yanıtını arttırır. Leptinin BH eksenine üzerine bu etkisi obezlerde uyarılara yetersiz büyüme hormonu yanıtı ile iyi bilinir. Ghrelinin ayrıca prolaktin (PRL) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatıcı etkisi olup gonadotropinleri inhibe eder. Ghrelinin uyku, davranış, insülin ve glukoz metabolizması, gastrik motilitesi üzerine de etkileri vardır (38, 39, 40).

2.3.6. Somatostatin (SST)

BHSH'un aksine BH sentezi üzerine etkili değildir, bazal ve uyarılmış BH salınımını azalttığı bilinmektedir. Sinüzoidal olarak salgılanır. Somatostatinin en düşük düzeyinde artan BHSH, yeni BH epizodu için indüklemeyi yapar. Benzer şekilde somatostatinin zirve salınımında ise BHSH ve BH salgısı baskılanır (1, 7).

2.4. Büyümenin Değerlendirilmesi ve İzlemi

Her çocuğun doğumdan itibaren düzenli aralıklarla büyümesinin izlenip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminin ilk 15 gününde özellikle ağırlık artışı sık aralarla (haftada bir kez ya da daha sık) değerlendirilir. Birinci aydan 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan iki yaşına kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir ve 6 yaşından başlayarak erişkin döneme kadar yılda bir her çocuğun büyüme ve gelişme açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme aynı yaştan sağlıklı çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri göz önünde tutularak yapılır. Büyümenin değerlendirilmesi; boy ölçümü, vücut ağırlığı, baş çevresi, kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, vücut segmentlerinin bir-birine oranları (üst/alt), vücut kitle indeksi (VKİ) ve bu ölçümlerin standart sapmalarının hesaplanarak yaşa, cinse göre hazırlanmış olan persantil eğrilerine göre yapılmalıdır.

Boy ölçümü standart boy ölçüm araçlarıyla yapılmalıdır. İlk 2-3 yaşta boy uzunluğu sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyüklerde ayakta dik pozisyonda ölçülür. Sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm, bir kenarında bir mezür ve çocuğun ayaklarına uygulanan hareketli bir bölümü bulunan özel boy ölçüm aletiyle (infantometre) yapılır. Bir kişi çocuğu, başı aletin sabit ucuna sıkıca degecek şekilde tutarak, ikinci bir kişi aletin hareketli bölümünü çocuğun ayak tabanına gelecek şekilde sabitleyerek boy uzunluğu ölçülür (Şekil 2.9). Ayakta dik pozisyonda durabilen çocuklarda boy ölçümü ayakta yapılır. Ayaklar mutlaka çıplak olmalıdır. Ölçümde topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edilmesi gerekmektedir. Ölçülen çocukta çene, iki tarafta mandibula köşesinden yukarıya doğru hafif itilerek, göz-kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilmelidir (Şekil 2.10). Ayakta boy ölçümü stadiometre tipi ölçüm aletiyle yapılır. Ölçüm yapılırken dikkat edilecek nokta başa temas edecek düzlemin geniş olmasıdır. Yatar pozisyonda yapılan boy uzunluğu ölçümleri, ayakta yapılan ölçümlerden tahmini 1 cm daha fazladır.

Vücut ağırlığını ölçmek için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar en az 10 g'a duyarlı bebek terazileri, daha büyük çocuklar ise 100 g'a duyarlı teraziler ile ölçülmelidir. Ölçüm sırasında bebek, giysisiz ve bezsiz olmalıdır (Şekil 2.11). Büyük çocuklar iç çamaşırları ile tartılabilirler. Ölçüm yapılmadan önce mutlaka terazinin ayarı yapılmalı ve çocuk ölçüm yapılırken terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır.



Şekil 2.9. Yatar pozisyonda boy uzunluğu ölçümü.



Şekil 2.10. Ayakta boy uzunluğu ölçümü.



Şekil 2.11. Süt çocukluğunda vücut ağırlığı ölçümü.



Şekil 2.12. Baş çevresi ölçümü.

Baş çevresi bir mezür ile ölçülmelidir. Ölçüm, mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapılır (Şekil 2.12). Doğumdan önceki haftalarda ve doğumdan sonraki ilk aylarda baş hızlı büyüyor. Baş büyüklüğü ailevi özellik gösterir. Mikrosefali (başın anormal küçüklüğü) ve megasefali veya makrosefali (başın anormal büyüklüğü) tanısında ailevi özellik, ayrıca başın büyüme hızı dikkate alınmalıdır. Genellikle baş çevresinin yaşa göre ortalama değer -2 SD altında olması mikrosefali olarak adlandırılır.

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde vücut ağırlığı ile birlikte boy uzunluğu da dikkate alınmalıdır. Bu değerlendirmede vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m^2) formülü ile **vücut kitle indeksi** [VKİ, body mass index (BMI)] hesaplanır. VKİ için o toplum için yaşa ve cinse göre hazırlanmış standart tablo ve eğriler düzenlenmiştir. VKİ, fazla kiloluluk, obezite ve zayıflık gibi durumları değerlendirirken kullanılır (Tablo 2.2, 2.3, 2.4) (47).

Tablo 2.2. Türk çocuklarında vücut kitle indeksi persantil değerleri (47).

Erkek							Yaş	Kız						
5	15	25	50	75	85	95		5	15	25	50	75	85	95
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2 yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5 yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

Tablo 2.3. VKİ persantili evreleme (47).

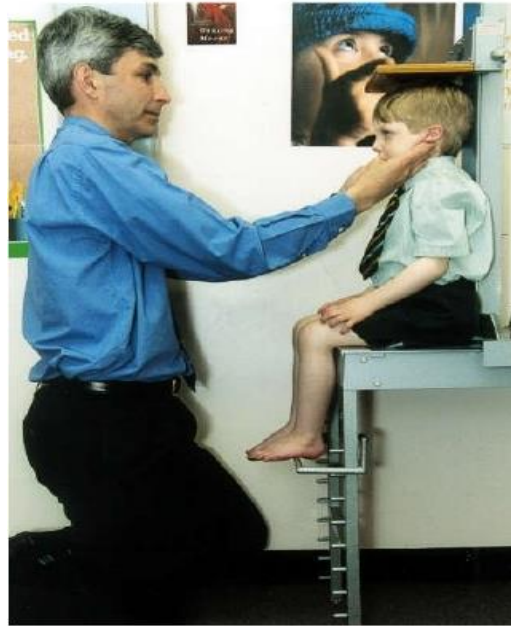
VKİ persantili	
<5 persantil	Zayıf
15 – 85 persantil	Normal
85 - 95 persantil	Fazla kilolu
>95 persantil	Obez

Tablo 2.4. VKİ Z skoru evreleme (47).

VKİ Z skoru	
<-3 SD	Ciddi zayıf
<-2 SD	Zayıf
>1 SD	Fazla kilolu
>2 SD	Obez
>3 SD	Morbid obez

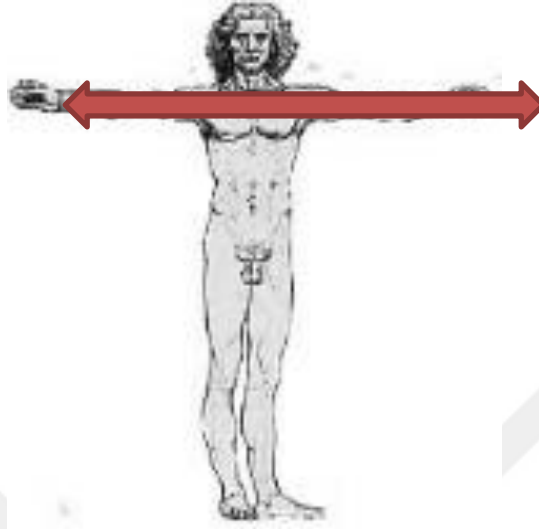
Vücut segmentlerinin değerlendirilmesi. Bu ölçümler gövde ve ekstremiteler büyümesinin birbirine uygun olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Bunlar arasında baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu ölçülür. Doğumda baş ve gövde büyükken yaş ilerledikçe, özellikle ergenlik döneminde bacaklar fazla uzar. Vücut oranlarının değerlendirilmesinde üst/alt segment oranı ve kulaç uzunluğu ile boy arasındaki uzunluk farkı kullanılabilir.

Oturma boyu ölçümü boy kısalığı veya orantısızlık oldukça yapılır (Şekil 2.13). Oturma boyu=üst segment (ÜS),boy-üst segment=alt segment (AS) olarak hesaplanır. Yenidoğanlarda ÜS/AS oranı 1,7 iken, 7-8 yaşından sonra 1'e yaklaşır. ÜS/AS yüksek ise ekstremiteler kısalığı, ÜS/AS düşük ise gövde kısalığı düşünülmelidir (47).



Şekil 2.13. Oturma boyu ölçümü.

Kulaç boyu da vücut oranları hakkında bilgi verir (Şekil 2.14). Kısa boylu çocukta kulaç boyu boydan belirgin kısa ise ekstremite kısalığı yapan hastalıklar düşünülmelidir. Uzun boylu çocukta kulaç boydan belirgin uzun ise Marfan, Klinefelter sendromu akla gelmelidir.



Şekil 2.14. Kulaç boyu ölçümü.

Bir çocuğun büyümesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki sağlıklı çocukların ölçümlerinden elde edilmiş standart tablo ya da eğriler ile karşılaştırılarak yapılır. Aynı yaşta olan sağlıklı çocuklar arasında genetik özelliklere bağlı farklılıklar mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü, tüm ülkelerde uluslararası bir standardın kullanılmasını önermektedir (41). Ancak, her yaşta ve özellikle 2 yaşından büyük sağlıklı çocuklarda, toplumun genetik özelliklerine bağlı farklılıkların olması, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (42, 43, 44, 45). Bu nedenle her toplumun, kendi sağlıklı ve iyi ortamda yetişmiş çocuklarının ölçümlerinden, uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilmiş değerlerin kullanılması en uygun yoldur. Tablo 2.2, 2.5 ve 2.6’te Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi (VKİ) için elde edilmiş referans persantil değerleri verilmiştir Tablo 2.7, 0-3 yaş arası çocuklarda baş çevresi değerlerini göstermektedir (44, 45, 46, 47).

Tablo 2.5.Türk çocuklarında 0-18 yaş cinsiyetlere göre vücut ağırlığı persantil değerleri (kg) (47).

ERKEK							YAŞ	KIZ						
3	10	25	50	75	90	97		3	10	25	50	75	90	97
2.58	2.85	3.13	3.43	3.73	4.00	4.27	Doğum	2.52	2.76	3.01	3.29	3.58	3.84	4.10
4.75	5.26	5.79	6.38	6.99	7.54	8.10	3 ay	4.48	4.90	5.33	5.82	6.32	6.78	7.24
6.21	6.79	7.41	8.12	8.85	9.54	10.25	6 ay	5.94	6.38	6.85	7.43	8.06	8.68	9.34
7.27	7.87	8.51	9.26	10.06	10.81	11.58	9 ay	6.85	7.34	7.89	8.55	9.29	10.02	10.82
7.96	8.61	9.32	10.16	11.05	11.92	12.82	12 ay	7.52	8.06	8.66	9.39	10.20	11.00	11.87
8.61	9.28	10.01	10.89	11.83	12.75	13.72	15 ay	8.09	8.67	9.31	10.10	10.96	11.81	12.73
9.13	9.82	10.58	11.49	12.48	13.46	14.49	18 ay	8.57	9.19	9.87	10.71	11.63	12.55	13.54
10.12	10.85	11.66	12.66	13.76	14.86	16.05	2 yaş	9.49	10.20	10.99	11.94	12.99	14.03	15.15
11.06	11.84	12.71	13.80	15.04	16.29	17.69	2.5 yaş	10.35	11.17	12.06	13.12	14.25	15.33	16.47
11.81	12.65	13.61	14.83	16.24	17.71	19.39	3 yaş	11.19	12.09	13.05	14.18	15.37	16.51	17.68
12.6	13.5	14.6	15.9	17.4	18.9	20.6	3.5 yaş	11.9	12.8	13.9	15.1	16.5	17.8	19.3
13.3	14.3	15.4	16.8	18.5	20.1	22.0	4 yaş	12.7	13.7	14.8	16.1	17.7	19.2	20.8
14.0	15.0	16.2	17.7	19.5	21.3	23.3	4.5 yaş	13.5	14.5	15.8	17.3	19.0	20.7	22.5
14.7	15.8	17.0	18.6	20.5	22.4	24.6	5 yaş	14.2	15.4	16.7	18.4	20.3	22.2	24.3
15.4	16.5	17.9	19.6	21.6	23.6	26.0	5.5 yaş	14.9	16.2	17.7	19.5	21.6	23.7	26.1
16.2	17.4	18.9	20.7	22.8	25.1	27.7	6 yaş	15.7	17.0	18.6	20.6	22.9	25.3	27.9
18.1	19.5	21.1	23.2	25.8	28.5	31.6	7 yaş	17.2	18.7	20.6	22.9	25.7	28.6	31.9
19.9	21.5	23.4	25.9	28.9	32.2	36.1	8 yaş	18.9	20.8	22.9	25.7	28.9	32.4	36.5
21.7	23.6	25.8	28.8	32.4	36.4	41.3	9 yaş	20.9	23.1	25.6	28.9	32.8	37.0	41.8
23.6	25.9	28.6	32.2	36.7	41.6	47.8	10 yaş	23.0	25.6	28.7	32.6	37.3	42.3	48.0
26.6	29.6	33.1	37.8	43.6	50.0	57.8	11 yaş	26.4	29.6	33.4	38.2	43.7	49.5	55.9
29.9	33.8	38.4	44.3	51.3	58.7	67.1	12 yaş	32.0	35.8	39.9	45.1	50.9	56.8	63.1
33.4	38.0	43.2	49.8	57.3	64.9	73.3	13 yaş	37.4	41.1	45.1	50.0	55.5	60.8	66.6
39.1	44.0	49.4	56.2	63.9	71.6	80.1	14 yaş	41.6	45.0	48.8	53.3	58.3	63.2	68.5
45.3	50.1	55.4	62.1	69.7	77.4	85.9	15 yaş	44.0	47.3	50.9	55.3	60.1	64.8	69.8
49.9	54.5	59.7	66.2	73.6	81.2	89.6	16 yaş	45.3	48.5	52.0	56.3	61.0	65.7	70.7
53.2	57.8	62.8	69.2	76.5	84.0	92.4	17 yaş	46.2	49.4	52.9	57.2	61.8	66.4	71.4
56.1	60.5	65.5	71.8	79.0	86.4	94.7	18 yaş	47.3	50.5	53.9	58.1	62.2	67.3	72.2

Tablo2.6. Türk çocuklarında boy uzunluğu persantil değerleri (cm) (47).

Erkek							Yaş	Kız						
3	10	25	50	75	90	97		3	10	25	50	75	90	97
45.9	47.2	48.5	50.0	51.5	52.9	54.2	Doğum	45.3	46.6	47.9	49.4	50.8	52.1	53.4
56.2	57.8	59.5	61.3	63.2	64.8	66.4	3 ay	55.3	56.8	58.2	59.9	61.5	63.0	64.5
62.8	64.5	66.2	68.0	69.9	71.6	73.2	6 ay	61.6	63.1	64.7	66.4	68.2	69.7	71.3
67.4	69.1	70.9	72.8	74.7	76.4	78.1	9 ay	66.0	67.7	69.3	71.2	73.0	74.6	76.3
70.8	72.7	74.7	76.9	79.1	81.1	83.0	12 ay	69.7	71.4	73.2	75.1	77.1	78.8	80.5
73.8	75.8	77.9	80.2	82.5	84.5	86.6	15 ay	72.8	74.6	76.5	78.5	80.6	82.4	84.2
76.4	78.5	80.7	83.1	85.5	87.7	89.8	18 ay	75.5	77.4	79.3	81.5	83.7	85.6	87.6
81.0	83.3	85.6	88.2	90.8	93.2	95.5	2 yaş	80.1	82.3	84.4	86.8	89.2	91.4	93.5
85.3	87.6	90.0	92.6	95.3	97.6	100.0	2.5 yaş	84.0	86.3	88.6	91.2	93.8	96.1	98.4
89.3	91.7	94.1	96.8	99.4	101.8	104.2	3 yaş	87.8	90.2	92.7	95.4	98.1	100.6	103.0
92.8	95.2	97.7	100.5	103.2	105.7	108.2	3.5 yaş	91.1	93.6	96.2	99.0	101.9	104.5	107.0
96.0	98.6	101.1	104.0	106.9	109.5	112.0	4 yaş	94.3	96.9	99.6	102.5	105.5	108.1	110.7
99.0	101.7	104.3	107.3	110.3	113.0	115.6	4.5 yaş	97.4	100.1	102.8	105.9	108.9	111.6	114.3
101.8	104.5	107.3	110.4	113.5	116.2	119.0	5 yaş	100.4	103.2	105.9	109.1	112.2	114.9	117.7
104.5	107.3	110.1	113.3	116.4	119.3	122.1	5.5 yaş	103.6	106.3	109.0	112.1	115.3	118.3	121.2
107.1	110.0	112.9	116.1	119.3	122.2	125.1	6 yaş	106.2	109.0	111.9	115.1	118.4	121.3	124.1
112.1	115.1	118.2	121.5	124.9	128.0	131.0	7 yaş	111.6	114.6	117.7	121.1	124.4	127.5	130.5
116.9	120.0	123.3	126.9	130.5	133.7	136.9	8 yaş	116.7	119.9	123.1	126.7	130.3	133.5	136.7
121.6	124.9	128.3	132.1	135.9	139.3	142.7	9 yaş	121.3	124.7	128.2	132.1	136.0	139.5	142.9
126.4	130.0	133.6	137.6	141.6	145.2	148.7	10 yaş	125.8	129.6	133.5	137.9	142.2	146.1	150.0
131.7	135.5	139.4	143.8	148.1	152.0	155.9	11 yaş	132.5	136.6	140.8	145.4	150.1	154.2	158.3
137.0	141.3	145.7	150.6	155.4	159.8	164.1	12 yaş	141.1	144.9	148.8	153.1	157.4	161.2	165.1
142.8	147.6	152.4	157.7	163.1	167.9	172.6	13 yaş	146.6	150.2	153.8	157.8	161.8	165.5	169.0
150.3	155.0	159.7	164.9	170.1	174.8	179.5	14 yaş	149.3	152.8	156.4	160.4	164.3	167.9	171.4
156.9	161.2	165.5	170.3	175.1	179.4	183.7	15 yaş	150.7	154.2	157.8	161.7	165.7	169.3	172.8
160.9	164.9	168.9	173.4	177.9	181.9	185.9	16 yaş	151.3	154.8	158.4	162.4	166.3	169.9	173.4
163.0	166.8	170.7	175.0	179.3	183.2	187.1	17 yaş	151.7	155.2	158.8	162.7	166.7	170.3	173.8
164.5	168.2	172.0	176.2	180.4	184.2	187.9	18 yaş	152.0	155.6	159.1	163.1	167.1	170.7	174.2

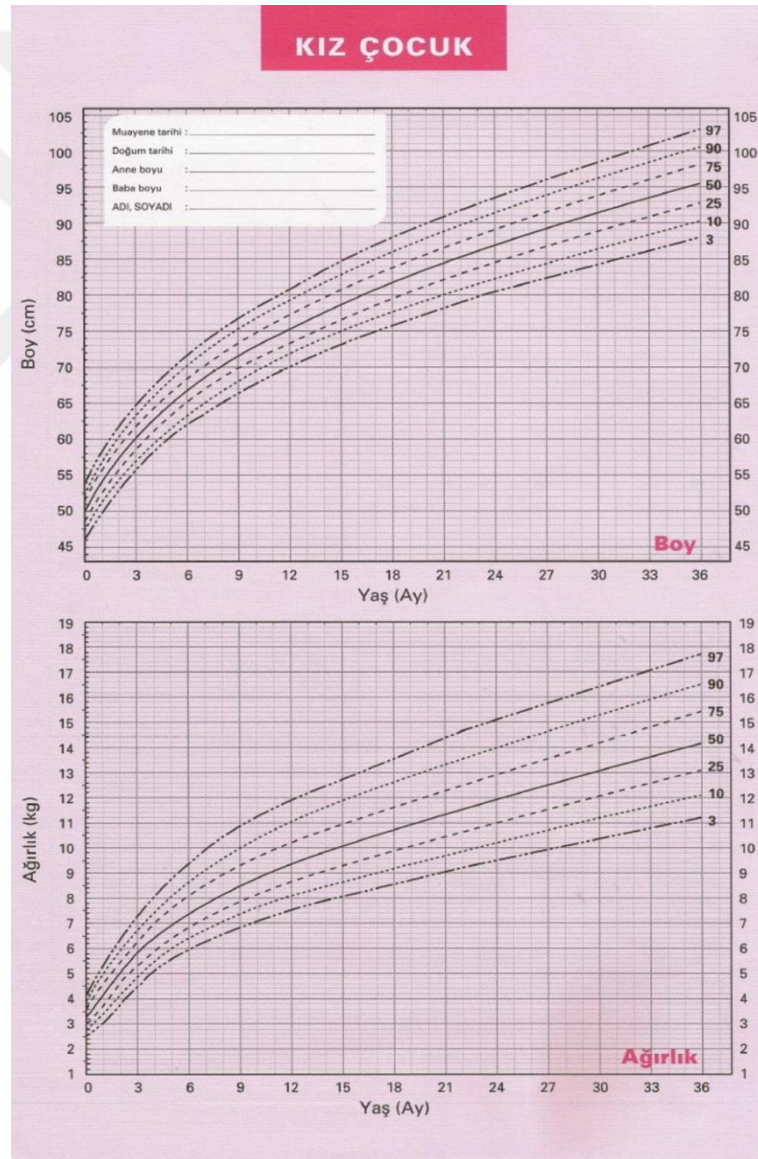
Tablo 2.7.Türk çocuklarında baş çevresi persantil değerleri (0-3 yaş) (47).

Erkek							Yaş	Kız						
3	10	25	50	75	90	97		3	10	25	50	75	90	97
32.3	33.2	34.0	34.9	35.9	36.7	37.5	Doğum	31.9	32.7	33.6	34.5	35.5	36.3	37.1
35.3	36.1	37.0	37.9	38.9	39.7	40.5	1 ay	34.8	35.5	36.3	37.1	38.0	38.7	39.5
37.1	37.9	38.8	39.7	40.6	41.5	42.3	2 ay	36.5	37.2	38.0	38.8	39.6	40.3	41.0
38.5	39.3	40.2	41.1	42.0	42.8	43.7	3 ay	37.7	38.4	39.1	40.0	40.8	41.6	42.3
41.3	42.2	43.1	44.0	45.0	45.9	46.7	6 ay	40.4	41.2	42.0	42.9	43.8	44.6	45.3
43.1	44.0	44.9	45.8	46.8	47.7	48.6	9 ay	42.1	42.9	43.7	44.6	45.5	46.3	47.1
44.3	45.2	46.1	47.1	48.0	48.9	49.8	12 ay	43.4	44.1	44.9	45.8	46.7	47.5	48.3
45.0	45.9	46.8	47.8	48.8	49.7	50.6	15 ay	44.2	45.0	45.8	46.6	47.5	48.3	49.0
45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2	18 ay	44.8	45.5	46.3	47.2	48.1	48.9	49.7
46.1	47.0	47.9	48.9	49.9	50.8	51.7	21 ay	45.1	45.9	46.7	47.6	48.6	49.4	50.2
46.4	47.3	48.3	49.3	50.3	51.2	52.1	24 ay	45.4	46.2	47.1	48.0	49.0	49.8	50.7
46.7	47.6	48.6	49.6	50.6	51.6	52.5	27 ay	45.5	46.4	47.3	48.2	49.2	50.1	51.0
46.9	47.8	48.8	49.8	50.8	51.8	52.7	30 ay	45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2
47.0	48.0	48.9	49.9	51.0	51.9	52.9	33 ay	45.7	46.6	47.5	48.5	49.5	50.4	51.3
47.1	48.0	49.0	50.0	51.1	52.0	52.9	36 ay	45.8	46.7	47.6	48.7	49.7	50.6	51.5

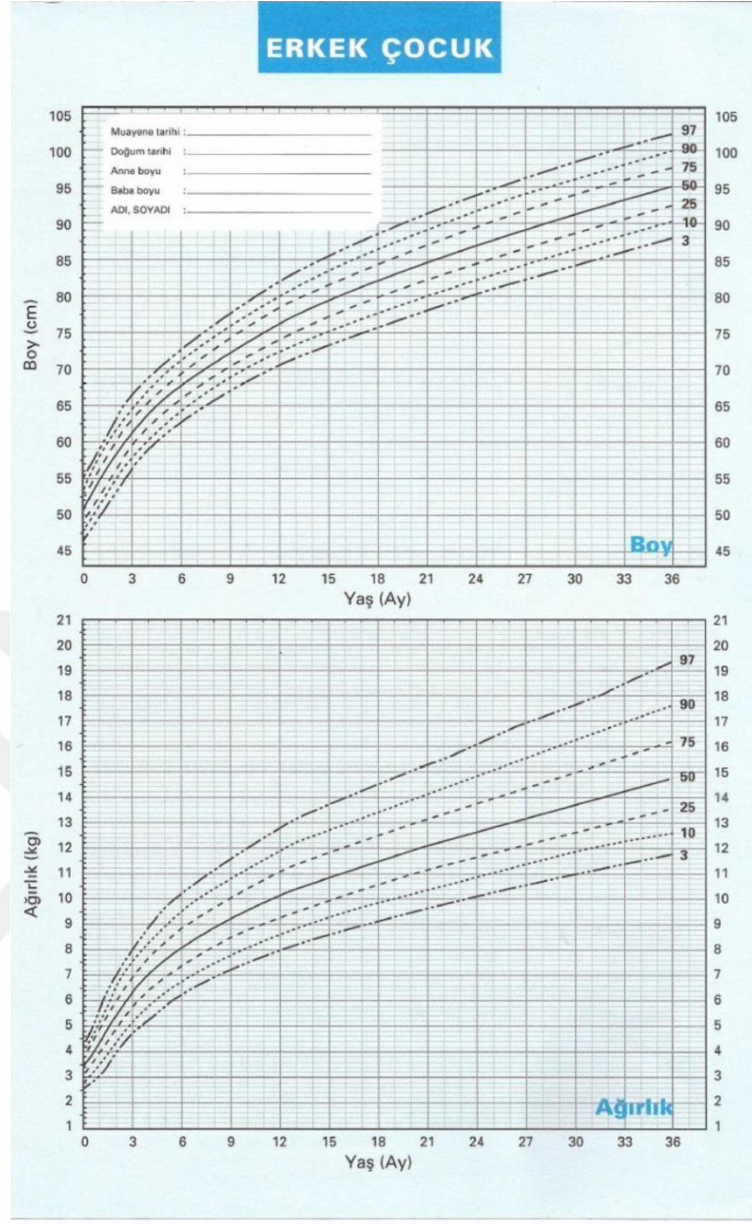
Klinikte en sık olarak kullanılan yöntem, bireyin ölçümlerinin (yaşa göre boy, ağırlık, baş çevresi, vb) persantil eğrileri üzerine işaretlenerek değerlendirilmesidir.

Bunun için her yenidoğan çocuğun takip dosyasında persantil büyüme eğrileri yaprağı (erkek ya da kız) bulunmalı ve her muayenede çocuğun ölçümleri bu standart eğriler üzerine kaydedilmelidir.

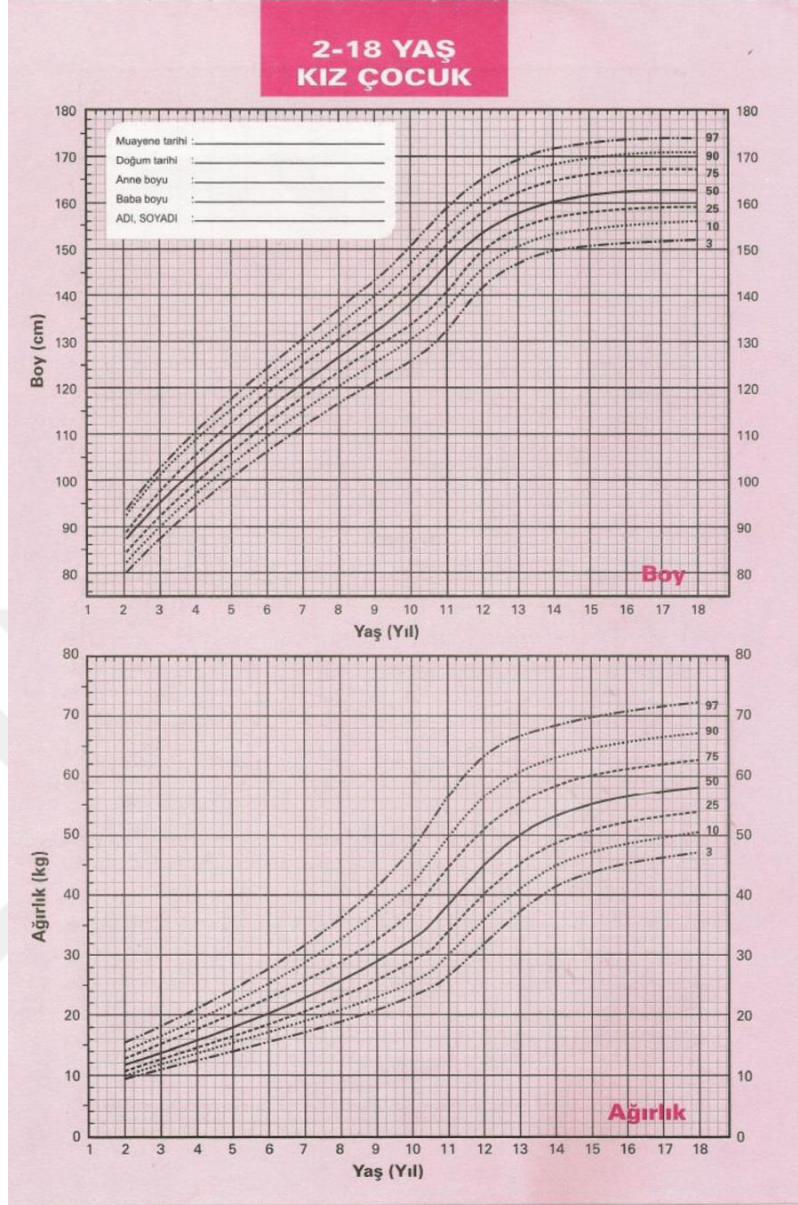
Büyüme ve gelişme yaşa bağlıdır. Bu nedenle ölçümlerin değerlendirilip yorumlanması için takvim yaşının (kronolojik yaş) doğru olarak hesaplanması önemlidir. Çocuğun doğum tarihi ile muayene tarihinin dikkatle kaydedilmesi ve takvim yaşının yıl ve ay olarak (örneğin 3 3/12 yaş, 4 6/12 yaş) belirlenmesi gerekir. Klinikte takvim yaşı hesaplanan ve muayene edilen çocuğun ölçümleri standart eğriler üzerine işaretlenerek bu ölçümlerin normal sınırlar içinde olup olmadığı ve hangi persantil aralığına uyduğu belirlenir.



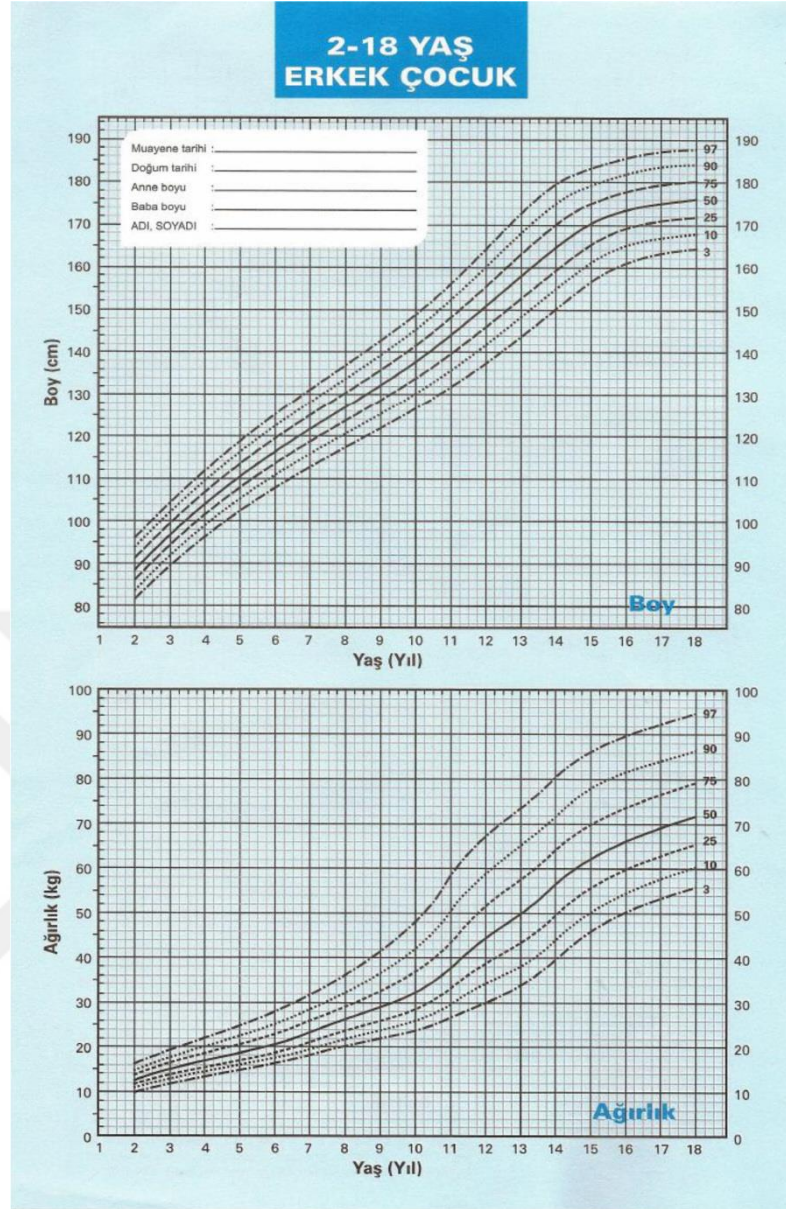
Şekil 2.15. 0-3 yaş arası Türk kız çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri (47).



Şekil 2.16. 0-3 yaş arası Türk erkek çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri (47).



Şekil 2.17. 2-18 yaş arası Türk kız çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri (47).

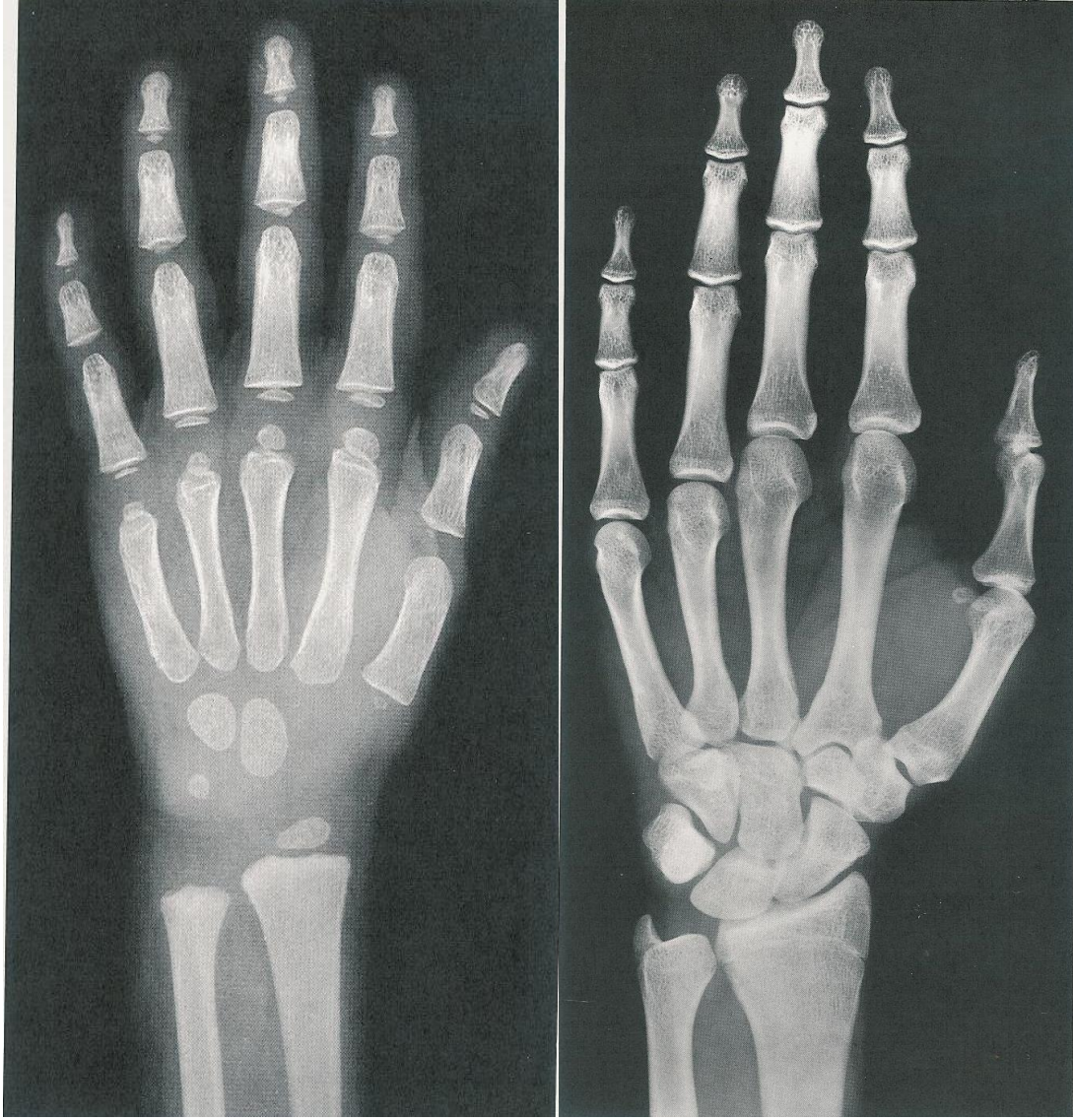


Şekil 2.18. 2-18 yaş arası Türk erkek çocuklarının vücut ağırlığı ve boy persantili eğrileri (47).

Şekil 2,15-2,18'de sağlıklı Türk çocuklarında boy uzunluğu, vücut ağırlığı persantileğrileri verilmiştir (1, 35, 36, 37). Z skoru, bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini gösterir. Z skoru için, ortalamadan sapma veya standart sapma skoru (SSS, SDS) terimleri de kullanılır. Vücut ölçümlerinin Z skoru olarak belirlenmesi, küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde güvenilir yöntemdir. SDS değerleri genellikle kesitsel yöntem ile elde edilerek hesaplanır. -2 SD yaklaşık olarak 3. persantile, +2 SD yaklaşık olarak 97. persantile karşılık gelir.

Kalıtım büyümei etkileyen önemli faktörlerden biridir. Normal büyüyen bir çocuğun boyu 6-12 aylıktan sonra genetik potansiyeline uygun olan persantil değerine yaklaşımaya başlar. Genellikle 2-3 yaşlarından sonra çocuğun boyu anne-baba boyu ile anlamlı bir korelasyon gösterir. Bu nedenle boy uzunluğunu değerlendirirken, çocuğun persantil eğrisindeki konumunun anne ve babanın boy ortalamasını gösteren **hedef boy**a uygun olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hedef boyu hesaplarırken her toplumun kendi standartlarına göre erkek ve kadın boyu arasındaki fark da dikkate alınmalıdır. Kadın ve erkek arasındaki bu fark Türk toplumu için 13 cm'dir. Bu nedenle bir kız çocuğunda hedef boy; [(baba boyu – 13 cm) + anne boyu/2], erkek çocuğunda ise hedef boy [(anne boyu + 13)+ baba boyu/2] formülü ile hesaplanır (2, 48).

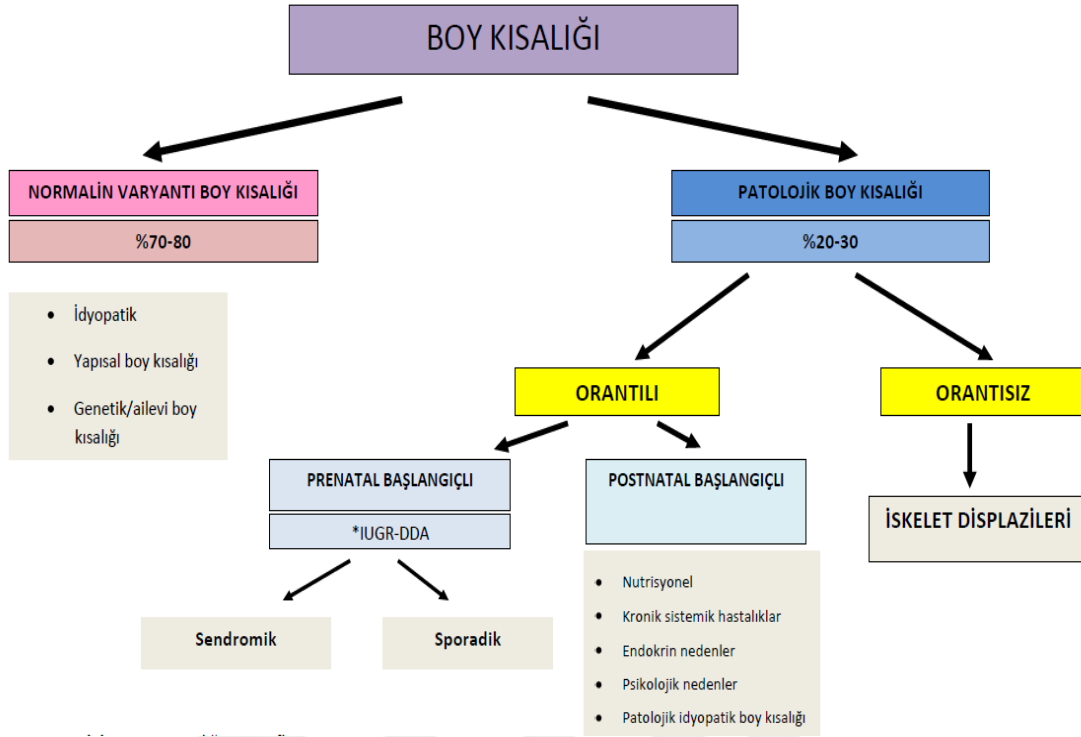
Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesidir. Kemik olgunlaşma düzeyinin belirlenmesi, somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır. Kemik olgunlaşma düzeyinin değerlendirilmesi, kronolojik yaşı saptanması gereken durumlarda (ör. adli raporlarda), çocuğun erişkin yaşta ulaşacağı boy uzunluğunun hesaplanmasında, büyüme-gelişme bozukluklarının tanısında ve izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Kemik yaşının değerlendirilmesi ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha ileri yaşlarda ise el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelemesi ile yapılır. İlk 6 yaşta kemik olgunlaşma düzeyi, röntgen filminde sekonder kemikleşme merkezlerinin ve bilek kemiklerinin sayı ve büyüklüğü dikkate alınarak değerlendirilir. Daha ileri yaşlarda ise ölçüt, epifiz-diyafiz birleşme derecesidir. El ve el bileği grafilerinin okunmasında standart olarak kullanılan atlaslar bulunur (Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası). Bu atlaslar sol el-bileği grafilerinden hazırlanmıştır (Şekil 2,19). Kız çocuklarında kemik olgunlaşması erkeklerden daha erken olur. El ve el bileği epifizlerinin kapanmaları kızlarda 13 yaş, erkeklerde 15 yaş civarında distal falanks epifizlerinden başlar. En son olarak radius distal epifizini kapanarak (kızlarda 16-16,5, erkeklerde 17,5-18 yaşta) el ve ön kol büyümesi durur (28, 49).



Şekil 2.19. Sol el-bilek grafisi ile kemik yaşı tayini (47).

2.5. Boy kısalığının tanımı ve nedenleri

Boy kısalığı, yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3. persantil altında veya ortalama boyun iki standart sapmasının (<2 SD) altında saptanması durumudur. Boy kısalığı, çocuk ve ailesi için önemli bir sosyal problem olmasının dışında pek çok hastalığın ilk göstergesi olarak karşımıza çıkabilir. Boy kısalığı için değişik sınıflamalar olmakla birlikte genel olarak patolojik ve normalin varyantı olarak ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2.20) (Tablo 2,8). Boy kısalığı ile başvuran olguların yaklaşık %70-80'ini genetik/ailevi kısalık ve boy uzamasındaki yapısal gecikmeden oluşan normal varyant, %20-30'unu ise patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır. Patolojik boy kısalıkları orantılı ve orantısız boy kısalığı olarak ikiye ayrılmaktadır (2, 50).



Şekil 2.20. Boy kısalığının sınıflanması (2).

Tablo 2.8. Boy kısalığının etiyolojik sınıflandırması (2).

1) Normalin varyantı boy kısalığı nedenleri:	d) İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği
a) Yapısal boy kısalığı	Sporadik
b) Genetik/ailevi boy kısalığı	Tipik görünümde olanlar
c) Kombine yapısal boy kısalığı ve genetik/ailevi boy kısalığı	<i>Russell–Silver sendromu</i>
	<i>Cornelia de Lange sendromu</i>
	<i>Seckel sendromu</i>
	<i>Dubowitz sendromu</i>
	<i>Bloom sendromu</i>
	<i>Johanson–Blizzard sendromu</i>
2) Patolojik boy kısalığı nedenleri:	
a) Beslenme ile ilişkili	e) Kemik gelişimindeki defektler
Mikrobesin eksikliği	Akondroplazi, hipokondroplazi
<i>Çinko eksikliği</i>	Kondrodistrofiler
<i>Demir eksikliği</i>	Diğer iskelet bozuklukları
Makrobesin eksikliği; azalmış alım	
<i>Düşük kalorili diyet</i>	
<i>Kwashiorkor</i>	f) Metabolik nedenler
<i>Anoreksia nervosa ve diğer yeme bozuklukları</i>	Mukopolisakkaridozlar
<i>Beslenme ile ilişkili cücelik (obezite ve hiperkolesterolemi riski)</i>	Diğer depo hastalıkları
Makrobesin eksikliği; azalmış emilim	
<i>İnflamatuvar barsak hastalığı</i>	g) Kronik hastalıklar
<i>Çölyak hastalığı</i>	Kronik böbrek hastalığı
<i>Kistik fibrozis</i>	Kronik karaciğer hastalığı
<i>Malabsorbsiyon</i>	Konjenital kalp hastalıkları (özellikle siyanotik hastalıklar)
	Pulmoner (kistik fibrozis, bronşial astım)
b) Endokrin nedenler	Kötü kontrollü Diabetes Mellitus (Mauriac sendromu)
Hipotiroidi	Doğumsal defektler ya da mental retardasyon ile birlikte olan kronik enfeksiyonlar (HIV, tüberküloz)
İzole BH eksikliği	
<i>Klasik BH eksikliği</i>	h) Psikososyal yoksunluk
<i>Nörosekretuar BH eksikliği</i>	
<i>BH duyarsızlığı (Primer IGF eksikliği)</i>	
Hipopituitarizm	ı) Kronik ilaç alımı
Glukokortikoid fazlalığı	Glukokortikoidler
<i>İyatrojenik</i>	Yüksek östrojen ve androjenler
<i>Cushing sendromu</i>	Metilfenidat
Puber Puberte prekoks	Dekstroamfetamin
c) Kromozom defektleri	
Turner sendromu	
Down sendromu	
Prader-Willi sendromu	

2.5.1. Fizyolojik veya normal varyant boy kısalıkları

İdiyopatik boy kısalığı (İBK): Bu boy kısalığı sistemik, kromozomal, endokrin, nütrisyonel olarak bilinen bir altta yatan neden olmadan, yaş ve cinse göre çocuğun boyunun -2 SD'nin altında olması durumudur. Boy kısalığı olan çocukların %60-80'i bu gruptadır. İdiyopatik boy kısalığı olan çocuğun anne-baba boy ortalaması hem kısa, hem de normal olabilir (51, 52, 53). Bu çocukların doğum ağırlığı, doğum boyları ve vücut

oranları normaldir. Bu çocukların ayrıntılı öyküleri alınmalı, boy, ağırlık, oturma yüksekliği, oturma yüksekliği/boy oranı, kemik yaşı değerlendirilmeli ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Boy kısalığı yapan nedenlere yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılarak tam kan sayımı, serum biyokimyası, çölyak hastalığı için antikorlar, tiroid hormonları, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri bakılmalıdır. Gerekli vakalarda karyotip analizi ve BH uyarı testleri incelenmelidir. Bu çocuklarda BH düzeyi, tiroid hormonlarının normal olması gerekmektedir (5).

İBK çoklu potansiyel patofizyolojik mekanizmaları olan geniş heterojen bir gruptur (54). BH salınımı ve etkisinin devamlılık gösteren bir süreç olduğu bilinmektedir. BH reseptöründe defekt (55), bioinaktif BH (56), STAT5b (57), IGF-1 geni (58) ve IGF reseptöründeki defektler (59), SHOX gen mutasyonları (60) İBK'ya neden olabilir. İBK olasılıkla tek gen mutasyonlarından daha çok çeşitli büyüme genlerindeki polimorfizmlerin ortak etkisiyle oluşmaktadır (61).

İBK tanısı patojenik nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. İBK'lı çocukların çoğunluğunda serum BH seviyelerinin yüksek ancak BH bağlayıcı protein (BHBP), IGF-1 ve IGFBP-3 düşük saptanmıştır. Bazı vakalarda normal veya yüksek BHBP düzeyleri rapor edilmiştir (62). Farmakolojik BH testlerine yanıt olarak zirve BH düzeyi (>10 ng/ml) normal, ancak endojen BH salınımları yetersizdir. İBK olan çocukların %25'inde BH duyarsızlığı olduğu düşünülmektedir (63).

İdiyopatik boy kısalığı, yeni sınıflanmaya göre ailesel (genetik) boy kısalığı ve yapısal (konstitüsyonel) büyüme ve puberte geriliği (YBPG) olarak ikiye ayrılmaktadır (64).

1. Ailesel (genetik) boy kısalığı: Çocukta büyüme özellikleri ve erişilen nihai boy genetik olarak belirlenir. Bu nedenle ebeveynin ve ailesinin boy özelliği değerlendirilmelidir. Ailesel boy kısalığı poligenik bir durum olup bu çocukların ya ebeveyni kısadır yada ailesinde kısa boylu bireyler vardır. Bu çocukların öngörülen son boyu (ÖSB) hedef boyuna uygundur. Doğum kiloları ve doğum boyları normaldir. 2-3 yaş arasında boy persantili çocukların genel sağlıkları normal olduğu ve beslenmelerinde bir problem olmadığı halde büyüme hızları yavaşlayarak, 3. persantilin altına düşer. Ama sonraki yıllarda ise yaşitlarına uyan bir büyüme temposu göstererek, büyümeleri persantil eğrilerine paralel gider. Bu çocuklarda boy kısalığı -2,5 SD'nin altına düşmez ve kiloları normaldir. Kemik yaşları takvim yaşı ile uygundur, ancak bazen biraz geri olabilir. Bu

çocukların puberteye giriş yaşları normaldir. Ailesel boy kısalığı düşünüldüğünde hasta birey ile birlikte ailedeki kısa bireyin vücut oranlarına bakılması ve oturma yüksekliği ölçülmesi iskelet displazisi açısından önemlidir.

Genetik geçişli birçok organik hastalıklar, bunlardan; büyüme hormonu reseptör mutasyonuna bağlı büyüme hormonu direnci, büyüme hormonu gen delesyonları, PİT-1 gen mutasyonu, SHOX mutasyonu, psödohipoparatiroidi, doğumsal metabolik hastalıklar büyüme geriliğine yol açabilir. Etiyolojisi belli olan boy kısalıkları, ailesel boy kısalığı sınıflamasına dahil edilemez (7, 29, 34, 45, 48, 65, 66, 67).

2. Yapısal (konstitüsyonel) büyüme ve puberte geriliği (YBPG): Yapısal gerilik, biyolojik olgunlaşma süresinde görülen bir yavaşlamadır. Bu çocukların doğum kiloları ve doğum boyları normaldir. Doğumdan sonra 3-6. aylarda uzama hızları düşmeye başlar, boy ve kilo artışında yavaşlama 2-3 yaşlarına kadar sürer, daha sonra büyüme temposu yavaşlar. Yapısal büyüme geriliğinde kilo alımı boy uzamasına göre daima geridir. Kilo alımında gözlenen eksikliğin beslenme yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. On bir-on iki yaşlarına kadar alt persantil çizgisine paralel giden büyüme eğrisi, bu yaşlarda persantil eğrisinden tekrar uzaklaşmaya başlar. Bunun nedeni bu yaşlar arasında normal çocuklarda pubertal büyüme hızlanmasının başlanması ve YBPG olanlarda pubertenin gecikmesi nedeniyle büyüme hızlanmasının gözlenmesidir. Bu dönemde büyüme hormonu sekresyonunda bir azalmanın olduğu birçok olguda saptanmıştır. IGF-1, IGFBP-3 değerleri normal veya hafifçe düşüktür. YBPG olgularında kemik yaşı daima geridir ve bu gerilik 2-4 yıl arasında değişir. Puberte gecikse de spontan olarak başlar ve büyüme hızlanması gözlenir. Sonuçta erişkin boy değeri, hedef boyaya ulaşır. Ağır YBPG olan bazı olguların erişkin boyuna ulaşması 20-21 yaşında olur. YBPG olgularının vücut oranları da bozulmuş ve oturma yükseklikleri azalmıştır. Bu bozulma puberte gecikmesine bağlı gövde büyümesindeki yetersizlikle ilgilidir. Yapısal gecikme, erkek çocuklarında fazla, kız çocuklarda daha az görülür. Kızlarda puberte belirtileri 13 yaşına kadar başlamaz, meme gelişimi başladıktan sonra ise menarşın görülmesi 4-5 yıla kadar uzayabilir (4, 7, 28, 29, 45, 48, 65, 66).

2.5.2. Patolojik boy kısalıkları

Boy kısalığı ile başvuran olguların yaklaşık %20-30'unu patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır. Patolojik boy kısalıkları orantılı ve orantısız boy kısalığı olarak ikiye ayrılmaktadır.

1- Orantılı boy kısalıkları: Bu çocuklarda üst/alt oranı ve kulaç-boy farkı normal aralıktadır. Normalde üst/alt oranı doğumda 1,7, üç yaşında 1,3, yedi yaşında 1,0 veya 0,9'dur. Kulaç-boy farkı ise yedi yaşından önce 3 cm, 8-12 yaşları arasında 0 cm, 12 yaşından sonra kızlar için +1 cm, erkekler için +4 cm'dir.

Orantılı boy kısalıkları prenatal ya da postnatal başlangıçlı olabilmektedir.

a) Prenatal başlangıçlı orantılı boy kısalığı, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), düşük doğum ağırlığı ve kromozom anomalileri ile kendini gösterir. Turner sendromu, Down sendromu, Prader Willi, Russel Silver, Dubowitz, Seckel sendromları gibi sendromik ya da sporadik olarak görülebirlirler.

b) Postnatal başlangıçlı orantılı boy kısalığı nedenleri ise temel olarak nütrisyonel nedenler, kronik hastalık durumları ve endokrin nedenlerdir (3, 68, 69, 70, 71, 72).

Nütrisyonel nedenler arasında demir, çinko eksiklikleri gibi mikrobesein eksiklikleri, düşük kalorili diyet, kwashiorkor, anoreksia nervosa gibi besin alımındaki bozukluklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibrozis gibi malabsorbsiyon durumları yer almaktadır (71).

Boy kısalığına neden olan kronik hastalıklardan özellikle; kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, astım, kistik fibrosis gibi akciğer hastalıkları, kronik anemi ve kronik asidoz durumları önemlidir.

Boy kısalığının endokrin nedenleri arasında başlıca hipotiroidi, izole büyüme hormonu eksikliği, çoklu hipofiz hormon eksikliği, reseptör ya da post reseptör düzeyinde büyüme hormonu direnci, büyüme hormonuna bağımlılık durumları, psödohipoparatiroidi, Cushing sendromu yer almaktadır (3, 68, 69, 70, 71).

2- Orantısız boy kısalıkları: Bu çocukların üst/alt oranları yaşa göre bozulmuştur. Başlıca raşitizm ve iskelet displazilerine bağlı olmak üzere göre iki bölümde incelenirler (28, 33, 38)

2.5.2.1. İUBG ve SGA

SGA (Gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı) doğum tartısının ve/veya boyunun gestasyon yaşına göre -2 SD'den düşük olmasıdır. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) ise, 26. gestasyon haftasından önce en az 2 ölçümde fetal büyümenin yavaşladığının görülmesidir. Sıklıkla İUBG ve SGA eş anlamda kullanılmaktadır, ancak her İUBG SGA doğmaz ve her SGA da İUBG değildir. SGA'lı çocukların %80-85'i

doğumdan sonra ilk 2-3 yılda büyümede yakalama yapar. Preterm SGA'lar term SGA'lara göre biraz daha geç büyümede yakalama yapar. Ancak SGA doğanların %10-15'i yakalama yapamayarak kısa kalır. SGA'da boy genetik potansiyele göre kısa, kemik yaşı ise kronolojik yaşa uygundur. Ergenlik erken başlayıp, hızlı ilerleyebilir ve nihai boy toplum ortalamasından 12-20 cm kısa kalır. Kromozom bozukluklarının çoğunda (çoğul X ve çoğul Y hariç) İUBG olur (73, 74).

SGA'nın maternal, fetal ve plasenta olmak üzere çeşitli nedenleri bilinmekle birlikte birçoğunda neden idyopatikdir. Fetal büyümede birçok hormon ve faktörün etkisi vardır. Bunlar arasında insülinin fetal büyümede çok büyük rolü vardır. İnsülin özellikle son trimesterde önemlidir ve fetal yağlanmayı etkiler, karaciğerde glikojen depolanmasına, protein sentezine neden olur. Pankreas agenezisinde veya insülin reseptör gen mutasyonlarında İUBG görülür. Bu çocukların son trimesterde büyümeleri yavaştır. Buna karşılık diyabetik anneden doğan hiperinsülinemik çocukların artmış yağ dokuları ve hepatik glikojen depoları vardır. Plasental laktojen hormon (PLH) fetal büyüme üzerinde etkili bir diğer hormondur. Kanatlılar üzerinde yapılan çalışmalarda fetus karaciğerinde, büyüme hormonu reseptöründen çok plasental laktojen hormon reseptörünün olduğu gösterilmiştir. Anne açlığı ile fetusun karaciğerinde PLH reseptörlerinin sayıca azaldığı saptanmıştır. Fetal büyümede, IGF-1 ve IGF-2 fetal büyüme hormonundan bağımsız olarak etkilidir. İUBG için annenin sigara içmesi önemli bir etkindir. İUBG'nin önemli nedenlerinden biri de intrauterin enfeksiyonlardır. Kızamıkçıkta mikrosefali, zeka geriliği, katarakt, korioretinit, mikrofalmi, konjenital kalp anomalisi (patent duktus arteriozus, pulmoner stenoz, septal defektler); toksoplazmozda hepatosplenomegali, mikrosefali veya hidrosefali, retinal pigmantasyon, zeka geriliği, intrakraniyal kalsifikasyonlar; sitomegalovirusta hepatosplenomegali, sarılık, retinopati, zeka geriliği, intrakraniyal kalsifikasyonlar; sifiliste, kemik anomalileri, burun mukozasında kronik ödem, büyüme geriliği görülür. Genetik nedenler, konjenital enfeksiyonlar, fetal alkol sendromu gibi nedenlere bağlı İUBG olgularının postnatal büyümesi yetersizdir. Fetal malnütrisyonlu olgular postnatal iyi beslenirlerse hızlı büyüme gösterebilir. Uzun süreli izlem sonuçlarına göre bu bebeklerin %40'ı 6 ay içinde %25'i 6 ay-3 yaş öncesi %20'si 3 yaşından sonra normal büyümeyi yakalar, %15'i ise hiçbir zaman normal büyümeyi yakalayamaz. İUBG ile doğan çocuk eğer büyüme eğrisini yakalayamamışsa, bu çocuklar kısa boyludur ve kiloları düşüktür. Kemik yaşları kronolojik yaşa göre 1-2 yıl geridir. Büyüme eğrisinin altında ancak ona paralel büyürler.

Yıllık büyüme hızları normal veya normale yakındır. Puberteye girmeleri yaşlıları ile benzer veya erken olabilir. Ergenlik başlayınca kemik yaşları hızla ilerler ve nihai boyları kısa kalır. Bu grup hastalar >4 yaşında yeterli büyüme hızına ulaşamazlarsa BH tedavisinden fayda görebilirler (50-54).

SGA doğumlu kısa boylu çocuklarda genellikle klasik bir BHE yoktur, ancak bunun yerine düşük BH salgılanması veya BH'ye karşı duyarlılığının azaldığı bulunmuştur. SGA doğumlu boy kısalığı olan çocukların yaklaşık % 50-60'ında, BH yetersizliğini gösteren plazma IGF-1 ve IGF-2 seviyeleri azalmış ve arginin provokasyon testine anormal BH yanıtı vardır (80, 81, 82).

Büyüme yi yakalamayan SGA'lı çocuklara BH tedavisi başlamak için BH stimülasyon testi gerekli değildir. SGA'lı çocukta BHE'den şüpheleniliyorsa BH stimülasyon testi önerilir. BHE'nin belirtileri, postnatal hipoglisemi ve bebeklerde uzamış sarılık olması, zaman içinde büyüme hızı ve boy SDS'de azalma, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük olmasıdır (83).

2.6. Büyüme Hormonu Eksikliği

Büyüme hormonu eksikliğine (BHE) bağlı boy kısalığının insidansı, yaklaşık 1/4000 ile 1/10.000 olarak tahmin edilmektedir (44). Hastaların klinik özellikleri, etyoloji, eksikliğin başlama yaşı, eksikliğin derecesine göre çeşitlilik gösterir. Hastaların yaklaşık %25'inde altta yatan neden bulunabilirken geriye kalan %75'lik kısım idiyopatik büyüme hormonu eksikliğidir (84).

Büyüme hormonu eksikliğinin çeşitli etiyolojik nedenleri vardır (Tablo 2.9). Büyüme hormonu eksikliği konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital nedenler arasında idiyopatik BHE, genetik nedenler, hipotalamus ve/veya hipofizin gelişim kusurları yer alır. Akkiz nedenlere merkezi sinir sistemi tümörleri, radyoterapi, infiltratif ve inflamatuvar hastalıklar, cerrahi girişimler, travma ve damarsal sorunlar örnek verilebilir (85).

BH konjenital olarak eksik olan olgularda doğumda boy ve kilo normaldir. Genelde 2-5 yaşlarında boy kısalığı belirginleşir. Bu hastalarda gövdesel yağlanma, infantil yüz görünümü mevcuttur. Süt dişleri ve kalıcı dişleri geç çıkar, ön fontanel geç kapanır, saç telleri ince, tırnak gelişimleri yavaş olabilir. Kemik yaşı boy yaşıyla uygun ve geridir. Hipoglisemi atakları, erkeklerde mikrofalus, gecikmiş puberte görülebilir (1).

Büyüme hormonu eksikliği tek başına görülebildiği gibi diğer hipofizhormon eksiklikleri ile beraber de olabilir. Tek başına BHE olması izole BHE, BHE'ye bir veya daha fazla ön hipofiz hormonu (TSH, ACTH, FSH, LH, PRL) eksikliğinin eşlik etmesi durumu çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) olarak kabul edilir. Transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların çoğu (ör. RPX/HESX, PROP1, POU1F1 ve LHX3/4 mutasyonları) ÇHHE'ye yol açtıkları halde bazıları (ör. PİTX2 mutasyonuna bağlı Rieger sendromu) izole BHE'ye neden olabilirler (86, 87).

Tablo 2.9. Büyüme hormonu eksikliği nedenleri (85).

I. Konjenital nedenler

A. İdiyopatik (%70-75)

B. Genetik nedenler (%5-10)

1. İzole BHE nedenleri

- a. Otozomal resesif BHE (Tip 1) BH1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- b. Otozomal dominant BHE (Tip 2) BH1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- c. X'e bağlı BHE (Tip 3)

2. Çoklu hipofizer hormon eksikliği nedenleri

- a. Transkripsiyon faktör defektleri (RPX/HESX, PİTX2, PROP-1, POU1F1, , LHX3/4)

C. Hipotalamus ve/veya hipofizin gelişim kusurları (%15-20)

1. Hipofiz aplazisi ve hipoplazisi
2. İnfundibulum yokluğu ve/veya ektopik arka hipofiz
3. Septo-optik displazi
4. Korpus kallozum agenezisi
5. Boş sella sendromu
6. Holoprozensefali
7. Hidrosefali
8. Ensefalosel
9. Anensefali
10. Orta hat defektleri (Yarık dudak-damak, tek santral kesici diş)

II. Akkiz nedenler

A. Merkezi sinir sistemi tümörleri (Hipotalamus, hipofiz, pineal bez)

1. Kraniyofaringioma, Ratke kleft kisti, araknoid kist
 2. Gliom, astrositom
 3. Germinom
 4. Ependimom
 5. Hipofiz adenomu (Fonksiyonel ve nonfonksiyonel)
-

6. Dermoid/epidermoid kist

7. Metastatik

B. Radyoterapi

C. İnfiltratif hastalıklar (Tüberküloz, Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidoz, sifiliz)

D. İnflamatuvar hastalıklar (Bakteriyel ve fungal menenjit, viral ensefalit)

E. Otoimmün (Lenfositik hipofizit)

F. Travma

G. Cerrahi girişimler

H. Damarsal sorunlar

2.6.1. Büyüme hormonu eksikliğinin konjenital nedenleri.

A) İdiyopatik büyüme hormonu eksikliği

Büyüme hormonu eksikliği gruplarının en büyüğü (%75) idiyopatik BHE'dir. İdiyopatik BHE genellikle sporadik oluşur, ama ailevide olabilir. Bunların görülme insidansı, yaklaşık 1/4000 ile 1/60.000 olarak bildirilmiştir (85). BHE'ye sebep olacak genetik ve organik nedenleri saptanmayan BHE idiyopatik BHE olarak tanımlanır. Bunların bir kısmının zaman içerisinde geçtiği gözlemlenmiştir. İdiyopatik BHE erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Erkek/kız oranı 1,6-3/1 olarak farklı yayınlarda bildirilmiştir. Yetersiz yıllık boy uzama hızı olan, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri düşük olan, kemik yaşları geri olan çocuklara büyüme hormonu eksikliği açısından uyarı testleri yapılmalıdır. Ancak IGF-1 ve IGFBP-3 düşüklüğünün BH eksikliği dışında malnütrisyon, konstitüsyonel büyüme geriliği, sistemik hastalık vb. durumlarda da görülebileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenlerin bulunamadığı BHE saptanan hastalarda idiyopatik BHE düşünülmelidir. Son zamanlarda MR ile yapılan görüntülemelerde idiyopatik BHE tanısı ile takip edilen hastaların bir kısmında anatomik kusurların bulunduğu anlaşılmıştır. Günümüzde genetik tanı imkanlarının artması ile bu olguların altta yatan genetik nedenlerinin aydınlatılabilmesi önümüzdeki yıllarda beklenmektedir (88, 89, 90)

B) Büyüme hormonu eksikliğinin genetik nedenleri

1. İzole büyüme hormonu eksikliği

Tek başına BHE'nin olması izole büyüme hormonu eksikliği olarak tanımlanır. İzole büyüme hormonu eksikliği, BH geninin mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Mendel kurallarına göre 4 tip geçiş gösterir.

- a) Tip 1 otozomal resesif geçişli olup, Tip 1A veya Tip 1B olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Tip 1A ilk kez 1971 yılında akraba evliliğinden doğan bir çocukta tanımlanmıştır. Büyüme hormonu geninde delesyon veya mutasyon bulunur. Hipofiz bezinde BH sekresyonu yoktur. Bu nedenle en ağır klinik bulgular görülür. Büyüme hormonu salgısı fetal dönemde de yoktur. Doğum boyları kısa olur ve ağır hipoglisemi belirtileri gösterirler. Bu çocuklar çıkık alınlı, semer burunlu, seyrek saçlıdır, iskelet ve motor gelişimleri geridir. BH uyarı testlerine yanıt yoktur. Büyüme hormonu tedavisine başlangıçta iyi yanıt verselerde, daha sonra büyüme hormonuna karşı antikorlar gelişir ve büyüme yanıtı bozulur. BH'ye karşı antikor gelişenler IGF-1 ile tedavi edilebilirler (80-240 mcg/kg/gün dozu ile).

Tip 1B'de tam hormon kaybı yoktur ve BH aktivitesi azalmıştır. İntron 4'deki baz kayması (+1G-C) ve intron 5'te transversiyon (G-C) sonucu ekzon 4'de 103-126 arası amino asit kaybı oluşmaktadır. Büyüme hormonu molekülünün eksikliğinin veya biyoaktivitesinin derecesine bağlı olarak daha heterojen fenotipik özellikler gösterirler. Bu grupta büyüme hormonu eksikliği kısmi veya ağır olabilir. Büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt verirler ve antikor gelişimi olmaz (1, 2, 50, 91)

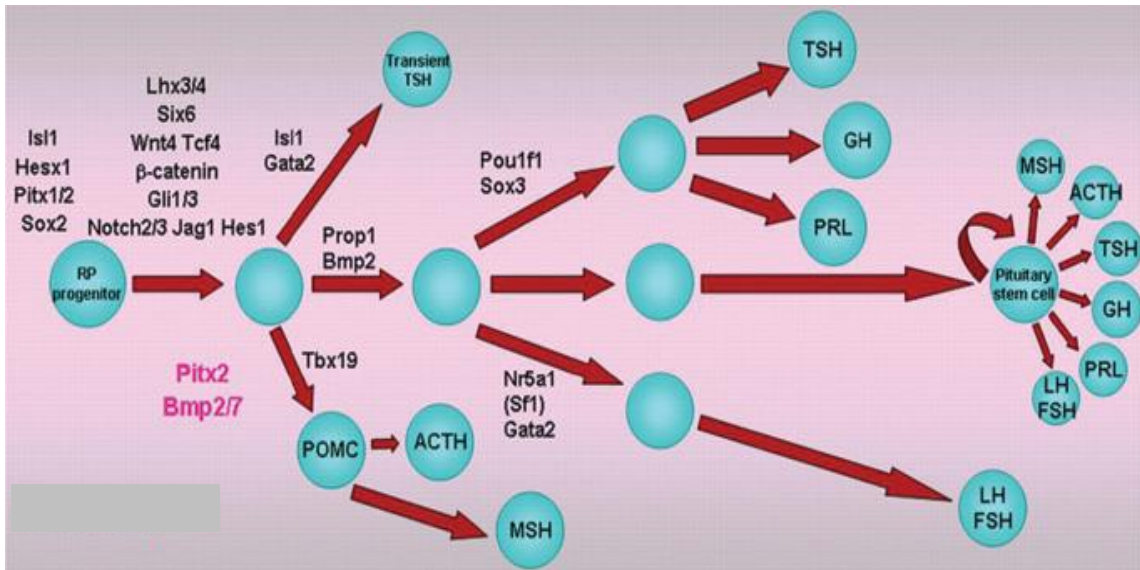
b) Tip 2, Tip 1B'ye benzer ve geçişi otozomal dominanttır. Bunlarda da intron 3'de baz değışikliğı sonucu ekzon 3'de delesyon olur. Ayrıca (G6664A) missense (yanlış anlamlı) transisyon mutasyonu, ekzon 5'de 183 no'lu aa arginin yerine histidinin yer değıştirmesine yol açarak genin etkisinin bozulmasına neden olur. Hasta bir ebeveyn ve bir kardeş bulunur. Erkekten erkeğe geçiş olması X'e bağlı genetik geçiş olmadığını gösterir. Bir ailede sentezlenen mutant BH'nin baskın negatif etki ile normal büyüme hormonu salgısını baskıladığı gösterilmiştir. Büyüme geriliğı -3,5 SD'nin altındadır. Büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt verirler.

c) Tip 3, X'e bağlı olarak geçiş gösterir. (Xp22,3'de delesyon, Xq13,3-q21,2 mikro duplikasyon bildirilmiştir). Hasta dört erkek çocukta görülmüş ve beraberinde hipogammaglobulinemi eşlik etmiştir. Büyüme hormonu tedavisi, hem boy uzamasına, hem de immünglobulin düzeylerinde artışa yol açmıştır. Hastalarda bir yaşımdan önce tekrarlayan pnömoni, otit vb. gibi enfeksiyonlar sık görülür. Bu çocuklarda büyüme hormonu eksikliği sonra farkedilir (92).

2. Çoklu hipofizer hormon eksikliği

BHE'ye bir veya daha fazla ön hipofiz hormonunun (TSH, ACTH, FSH, LH, PRL) eksikliği eşlik ediyorsa, buna çoklu hipofizer hormon eksikliği denir. Çoklu hipofizer hormon eksikliğinin nedenleri genetik ve ya edinsel faktörlerdir.

a) Genetik faktörler: Embriyogenez sırasında çeşitli sinyal molekülleri ve çeşitli transkripsiyon faktörleri ön hipofizde eksprese olurlar. Hipofize özgü çeşitli transkripsiyon faktörlerine RPX/HESX (Rathke pouch homeobox), PITX2 (pituitary homeobox), PROP-1 (Paired-Like Homeobox 1) ve POU1F1 (Pituitary specific transcription factor 1), LHX3 (LİM-homeobox-3), LHX4'dir (LİM-homeobox-4) aittir (Şekil 2.21). Bu faktörler hipofizin gelişimini, hücrelerin belirlenmesini ve özellik kazanmasını sağlarlar. Bu transkripsiyon faktörlerinin her birinin mutasyonunda değişik klinik tablolar karşımıza çıkmaktadır (14, 47) (Tablo 2.10). Ön hipofizin ilk belirmesi 3. gebelik haftasında, kalın ektoderm tabakasının yukarıya doğru invajinasyonu ve ventral hipotalamusun gelişeceği nöroektoderm ile bağlantı kurması ile başlar. Yoğun bir hücre çoğalması olur ve 5 tip farklılaşmış hücre grubu oluşur. Önce kortikotroplar belirir. Tirotroplar somatotrop ve laktotroplar ile, gonadotroplar ise tirotrop, somatotrop ve laktotroplar ile benzer transkripsiyon faktörlerinin etkisinde farklılaşırlar. Kortikotroplar ACTH, tirotroplar TSH, somatotroplar BH, gonadotroplar FSH ve LH, laktotroplar ise prolaktin sentezlerler (1, 2, 92).



Şekil 2.21. Hipofiz gelişimindeki transkripsiyon faktörleri(14).

Tablo 2.10. Hipofiz gelişimindeki transkripsiyon faktörlerinin mutasyonunda görülen değişiklikler (14).

<i>Mutasyon</i>	<i>Hormon eksiklikleri</i>
RPX/HESX	İzole BH eksikliği
PITX2	Ön hipofizer hormon eksikliği (BH, PRL), septooptik displazi
PROP1 gen mutasyonu	Çoklu hipofizer hormon eksikliği (BH, PRL, TSH, LH/FSH)
POU1F1 (PIT1) gen mutasyonu	Çoklu hipofizer hormon eksikliği (BH, PRL, TSH)
LHX3 gen mutasyonu	Çoklu hipofizer hormon eksikliği (BH, PRL, TSH, FSH/LH), rijid servikal vertebra
LHX4 gen mutasyonu	Çoklu hipofizer hormon eksikliği (BH, TSH, ACTH), serebellar defekt
HESX1 gen mutasyonu (septooptik displazi)	Çoklu hipofizer hormon eksikliği (BH, PRL, TSH, LH/FSH), orta hat defektleri, nistagmus

C) Hipofiz ve hipotalamusun gelişme kusurları

Konjenital BHE hipofiz bezi, hipotalamus veya ikisini birden tutan bazı konjenital anomalilerle ilişkilidir. BHE ile ilişkili hipofizer anomaliler arasında anterior hipofizer hipoplazi, posterior hipofiz ektopisi ve eşlik eden çeşitli kranial konjenital anomaliler yer almaktadır. Anterior hipofiz hipoplazisi, izole BH eksikliği olan çocuklarda en sık görülen patolojidir ve diğer konjenital kranial anomalilerle birlikte görülür. Posterior hipofiz ektopisi olan çocuklardaki hormon eksikliklerinin derecesi ve ağırlığı eşlik eden diğer hipofizer anomalilere bağlıdır. Bunlar arasında en çok görüleni stalkın kesintili olmasıdır. İdiyopatik BHE tanısı almış birçok olguda arka hipofizin ektopik olduğu yapılan MRG tetkiklerinde saptanmıştır (93).

Hipofiz fonksiyonlarında eksikliğe yol açan anomalilerden biri de orta hat defektidir. Septo-optik displazi (SOD) orta hat defektine aittir. SOD optik sinir ve optik kiazmanın hipoplazisi, korpus kallozum ve septum pellucidumun agenezisi birlikte görülür. Ciddi görme kaybı, gözde rotator nistagmus olduğu durumda septo-optik displazi düşünülmelidir. İzole büyüme hormonu eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişen

endokrin sorunlar görülebilir. En sık görülen endokrin problem BH eksikliğidir. SOD hastalarında *HESX1* geninde mutasyon saptanmıştır. Bu çocukların optik diskleri hipoplazik olur, bu nedenle mutlaka MRG’de optik kiazma gozden geçirilmelidir. (94). SOX2, SOX3 ve OTX2 gibi transkripsiyon faktörü genlerinin mutasyonları da SOD etiyolojisinde rol almaktadır. SOX 2 mutasyonları bilateral anolftalmi, ciddi mikroftalmi, öğrenme güçlüğü, özefagus atrezisi ve genital anormallikler ile ilişkilidir. Ön hipofizde hipoplazi ve büyüme hormonu eksikliği görülebilen bulgulardır. Normal hipotalamo-hipofizer gelişim SOX3 değerine bağlıdır, fazla ya da az olması hipopituitarizme neden olur (95).

Holoprozensefali, hipertelorizm, yarık damak-dudak, tek santral kesici diş, mikropenis, büyüme hormonu ve hipofiz fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülen diğer orta hat defektleridir.

Holoprozensefali, embriyolojik olarak beyinde anormal orta hat gelişimi sonucu oluşur ve hipotalamus salgılatıcı hormonların yetersizliğine neden olabilir. Hafif dereceli orta hat defektleri arasında nazal septum ya da filtrumun yokluğu, yarık damak ya da yarık dudak sayılabilir. Bu durumda klasik bulgu diabetes insipidus olup BH, TSH ve ACTH eksiklikleri eşlik edebilir. Yarık damak-dudağa eşlik eden büyüme geriliklerinde, büyüme hormonu eksikliği ve kombine hipofizer hormon eksiklikleri çok sık görülmektedir ve mutlaka ileri değerlendirme gereklidir. Sonic hedgehog sinyal yolağı hipofiz bezi gelişiminde rol alır ve mutasyonları holoprozensefali ile ilişkilidir. *GLI2* geninin mutasyonu sonucu holoprozensefali oluşur.

Anensefalide ektopik, hipoplastik veya malforme hipofiz bezi gibi defektler görülmektedir. Anensefalide de BHE ve hipofiz yetersizliği görülür.

Boş sellada (ES) suprasellar subaraknoid boşluk, sella tursikanın içine fıtıklaşır. Bu fıtıklaşma hipofiz fonksiyonlarının giderek bozulmasına neden olur. Boş sella travmatik veya cerrahi bir girişim sonucu gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilir (93).

2.6.2. Büyüme hormonu eksikliğinin akkiz nedenleri.

BHE’nin akkiz nedenlerine merkezi sinir sistemi tümörleri (hipofiz, hipotalamus, pineal bez), kistler, radyoterapi, travma, infiltratif ve inflamatuvar hastalıklar, cerrahi girişimler aittir.

Merkezi sinir sistemi tümörlerinden kraniyofaringioma, gliom, astrositom, germinom, endimom, hipofiz adenomu; kistlerden ise Rathke kleft kisti, araknoid kist, dermoid/epidermoid kist görülür. Hipofiz adenomu, Rathke kleft kisti ve araknoid kistler gibi benign lezyonlar baskı etkisi ile hipotalamo-pitüiter aksı bozarlar. Disgerminom, germinom, gliomlar gibi malign tümörler ise hipotalamo-pitüiter bölgeye metastaz yaparak BH eksikliği yapabilirler. Benign intrakranial lezyonlarda, primer veya metastatik malignitelerde; görme kaybı, bilateral hemianopsi, papil ödem, uyku ve uyanıklıkta baş ağrısı, bulantı, davranış değişiklikleri gibi bulgu ve semptomlar görülür. Lezyon hipotalamusta ise ek olarak hipersomnolans, iştahta değişiklik ve ya diyabetes insipidusa (poliüri, polidipsi) neden olabilir (96).

Çocuklarda büyüme hormonu eksikliği ile en sık prezente olan tümör kraniyofarengeomdur. Kraniyofarengeomların 2/3'ü suprasellar yerleşimlidir. Çocuklarda en sık 5-15 yaş arasında görülür. MRG'de kalsifikasyon ve yüksek kolesterol içeren lezyon olarak görülür. Histopatolojik olarak kapsüllü, yağ içeren, keratinize squamöz epitelli kistik lezyonlardır. Bir vaka serisinde; hastaların %95'inde en az bir anterior hipofizer hormon eksikliği olduğu, %38'inin ise hiperprolaktinemisi olduğu tespit edilmiştir (97). Diyabetes insipidus genellikle preoperatif dönemde gözlenmez (98). Bir vaka serisinde; hastaların 2/3'ünde rekürrens gözlenirken, rekürrens oranının kist boyutu ile korele olduğu saptanmıştır. En iyi uzun dönem prognostik faktörün lezyonun pür kistik olması, en kötü prognostik faktörün ise 5 yaşından önce semptomların ortaya çıkışı olarak belirlenmiştir (99).

Rathke kleft kisti embriyolojik Rathke kesesinden, nöroepitelyumdan ve metaplastik anterior hipofiz hücrelerinden köken alan benign bir lezyondur. Genellikle intrasellar veya suprasellar yerleşimlidir ve hipopitüitarizm, nörolojik bulgular ve görme defisitleri ile prezente olur. Bir vaka serisinde Rathke kleft kisti olan hastaların preoperatif %81'inde hipopitüitarizm, %60'ında nörolojik disfonksiyon ve %38'inde görme kaybı bildirilmiştir (100).

Konvansiyonel radyasyon olarak bilinen yöntemlerin (proton-dalga, gama bıçak ve yttrium-90 veya altın-198 radyoterapisi) hepsi hipofizer yetersizliğe neden olmaktadır (101). Kraniyal ışınlamayı takiben nöroendokrin hasarın ilk ve en sık ortaya çıkan göstergesi büyüme hormonu eksikliğidir ve ışınlama zamanı ve dozuna bağlı olarak gelişmektedir. 30 Gy üzerinde ışınlamadan sonra 5 yıl içinde hemen tüm vakalarda BH

eksikliği görüldüğü, buna karşılık 18-24 Gy dozlarda 10 yıl veya daha sonrasına kadar BH eksikliğinin gelişmeyebileceği belirtilmektedir (102).

Kafa travması geçiren olguların %40'ında geçici veya kalıcı vazopressin eksikliğine bağlı poliüri, polidipsi görülebilirken, doğrudan hipotalamus veya hipofiz bezinin yapısal hasarı, ağır kan kaybına bağlı hipovolemi veya artmış kafa içi basınç artışına bağlı geçici veya kalıcı hipopitüitarizm de görülebilir. Bazen spontan olarak anterior hipofiz hormon eksiklikleri travmadan aylar sonra düzelebilir (103).

İnflamatuvar hastalıklardan; bakteriyel, viral, fungal menenjit veya ensefalite bağlı da hipopitüitarizm gelişebilir. İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis ve sarkoidoz) nadir de olsa çocuklarda hipopitüitarizm yapabilir (104).

2.7. Boy Kısalığı ile Başvuran Çocuğa Yaklaşım

Boy kısalığı, bir çocuğun boyunun yaşamakta olduğu topluma, yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin 2SD'nin altında olması ya da hedef boyuna göre 2SD'den fazla geride olma olarak tanımlanabilir. Çocuğun boyunun belirtilen ölçütlere göre -3SD'nin altında olması ise ciddi boy kısalığını ifade etmektedir (1, 2, 4, 5). Çocuğun boyunun değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri de yıllık boy uzama hızıdır. (65). Yıllık boy uzama hızı cm/yıl olarak hesaplanır. Boy uzama hızı yaş, cinsiyet ve pubertal evreye bağlıdır ve oluşturulmuş standart tablo/eğriler ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

Boy kısalığı ve/veya yavaş büyüme yakınması ile başvuran bir çocukta ilk yaklaşım çocuğun büyüme eğrisindeki yerini belirlemektir. Ancak ilk kez görülen bir çocukta büyüme hızı bilinemez. Bu nedenle yaşa ve cinsiyete göre 3. persantile yakın olan boy kısalığında boy uzamasının aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Büyüme çizelgeleri düzenli olarak kaydedilmiş çocuklarda boy uzama eğrisinin iki major persantil çizgisi gerilemesi önemli bir boy kısalığı olarak kabul edilir (2, 66, 69).

Boy kısalığı ile başvuran olgularda hasta ve ailesinden ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Öykü tanı için çok önemlidir. Boy kısalığının ne zaman başladığı, ilerleyici olup olmadığı, önceki boy ölçüleri sorgulanmalıdır. Doğum bilgileri; intrauterin karşılaşılan problemler, doğum zamanı, doğum şekli doğum ağırlığı ve boyu sorgulanmalıdır. Doğum sonrası karşılaşılan sorunlar; sarılık, kabızlık vb. ayrıntılı öğrenilmelidir. İlk iki yaştaki beslenme durumu; anne sütü alımı, vitamin profilaksisi, kilo alımı, nöromotor gelişimi, yaşanan sağlık problemleri mutlaka sorgulanmalıdır. Süt çocukluğu döneminden sonraki dönemde geçirilen hastalıklar, uygulanan tedaviler,

beslenme durumu, yaşadığı ortam ve psikososyal durumu da (evdeki ilişkileri, eğitim ve başarı durumu, vb.) öğrenilmelidir. Aile öyküsünün ayrıntılı alınması; kardeşleri, doğum aralıkları, kardeşlerin sağlık problemleri, anne baba arasında akrabalık durumu, anne babanın boyu (mümkünse ölçülmeli) ve ergenlik yaşı, ailenin boy kısalığı durumu, ailenin sosyokültürel yapısı ve genetik hastalıklar çocuktaki boy kısalığını değerlendirmede çok önemlidir. Başvuruda çocuğun boy kısalığı yanında ek şikâyetleri varsa (baş ağrısı, görme bozukluğu, kabızlık, karın ağrısı, ishal, çok su içme - idrara çıkma, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma vb.) boy kısalığının etyolojisini saptamak için bunlara yönelik öykü de mutlaka alınmalıdır. (3, 4, 68, 69, 70, 71, 72).

Antropometrik ölçümlerle çocuğun ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Ayrıntılı fizik muayenede; genel görünüm (zeka ve çevreye ilgisi, bakışları, tepkileri, çarpıcı dismorfik görünüm, vb.), vücut yapısı (göğüs deformitesi, ayırık meme başı, karın distansiyonu, obezite, kaşeksi, hemihipertrofi, vb.), deri (solukluk, kuruluk, pigmentasyon artışı, vb.), el-ayak (metakarp kısalığı, çomak parmak, kısa parmak, parmak sayısında değişiklik, vb.), göz (hiper/hipotelorizm, nistagmus, düşük göz kapağı, vb.), cinsel yapı (dış genital yapı görünümü, mikropenis, kriptorşidizm, vb.) özelliklerine dikkat edilmelidir (1, 2, 3, 70). Boy kısalığı ya da büyüme geriliği saptanan çocukta ilk aşamada önerilen tetkikler: tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, tam idrar incelemesi, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, doku transglutaminaz IgA ve ya antiendomisyum IgA, IGF-1 ve IGFBP-3 şeklindedir.

Boy kısalığı değerlendirmesinde kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Kemik olgunlaşma derecesi, epifizlerin büyüme kıkırdaklarının kalan büyüme potansiyeli ile ters orantılıdır. Bir çocuğun kemik yaşı, onun uzamasının ne kadar daha devam edeceğini tahmin etmede yardımcı olur. Bu nedenle boy kısalığını incelerken kemik gelişiminin değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca çocuğun ulaşabileceği final boyu öngörmek için de kemik yaşını saptamak gerekir (28, 67). Kemik yaşını saptamak için standart geliştirilmiş atlaslar vardır. Amerikan çocuklarına göre hazırlanmış Greulich-Pyle (G-P) atlası bunlardan biridir. El ve el bileği için standardize edilmiş olup ön arka planda çekilmiş sol el ve el bileği grafisi kullanılır. G-P atlasında kız ve erkek için bölümler vardır. Bu konuda deneyimli kişiler tarafından varolan filmin en yakın eşdeğeri, 6-12 ay aralıklarla standart kılavuzda bulunarak tayin edilir (105). Pratik olan bu yöntem kliniğimiz endokrinoloji polikliniğinde kullanılmaktadır. Ayrıca İngiliz çocuklarına göre geliştirilmiş Tanner-Whitehouse atlası da kemik yaşı tayininde kullanılır. Karpal, metakarpal ve falangial

kemikler ayrı ayrı incelenerek atlasta verilen puanlama sistemine göre kemik yaşı tayini yapılır (106). Daha uzun zaman alan ve doğru sonuç veren bu yöntem kliniğimizde kemik yaşı G-P Atlası ile karar verilemeyen hastalarda, bu konuda deneyimli öğretim üyeleri tarafından kullanılmaktadır. Kemik yaşı geriliği tanısız dağılıma göre değişiklik göstermektedir. Kemik yaşı ailesel boy kısalığında 1 yıldan daha az geri ve takvim yaşına uygun, yapısal boy kısalığında takvim yaşına göre geri ve boy yaşına uygun saptanmaktadır. Patolojik boy kısalıklarında kemik yaşı, takvim yaşı ve boy yaşına göre geridir ve bu gerilik 2 yıl ve üzerine ulaşmaktadır. Kemik yaşı hipotiroidide boy ve takvim yaşından geri, büyüme hormonu eksikliğinde ise takvim yaşından geridir. Kemik yaşı tayini tedavilerin izleminde de önemlidir (1, 2, 67).

Patolojik boy kısalığında (boy SDS<-2,0 SD) malnutrisyon, kronik hastalıklar (hipotiroidi, kronik anemi, vb.) ve iskelet displazileri dışlandıktan sonra

1) Boy SDS<-2 SD ve son 1 yıldaki büyüme hızının <-1 SD olması ya da 2 yaş üstü çocuklarda boy SDS değerinde 0,5'den fazla gerileme saptanması,

2) Boy SDS-hedef boy SDS <-1,5 olması,

3) Boy kısalığı olmayan çocuklarda son 1 yıl içinde büyüme hızının -2 SD değerinin altında ve son iki yıl içinde de -1,5 SD değerinin altında kalması,

4) Kemik yaşının takvim yaşından en az 2 SD geri olması,

5) IGF-1, IGFBP-3 değerlerinin yaş ve cinsiyet için -2 SD değerinin altında olması durumunda büyüme hormonu dinamik testlerinin (Klonidin testi, L-dopa testi, vb.) yapılması önerilmektedir (1, 2, 107, 108, 109). Burada en az 2 farmakolojik uyarıya büyüme hormonu (BH) yanıtları değerlendirilir. İki farklı BH uyarı testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi her iki testte de 5,1-10 ng/ml ise hastalara biyokimyasal olarak parsiyel BHE <5 ng/ml ise komplet BHE tanısı konulmaktadır. BH yanıtları>10ng/ml bulunursa BH nörosekretuvar disfonksiyonunu (BH-ND) belirlemek için 4 saatlik uyku profili çıkarılabilir ve ya biyoaktif büyüme hormonu tanısı açısından IGF-1 jenerasyon testi uygulanır. BH 4 gün süreyle 100 µg/kg/gün dozunda derialtı yoldan verilir öncesinde ve 5. günde (son enjeksiyondan 8-16 saat sonra) IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri ölçülür. IGF-1 ve IGFBP-3'de artış gözleniyor ise biyoaktif BH; artış gözlenmiyorsa BH direnci düşünülür (5, 6, 110).

Spesifik sendromlara ait bulguları olan hastalardan hastalığa özgü genetik analiz planlanabilir. Boy kısalığı olan ve genetik hedef boyundan geri olan kızlarda fenotipik

bulguları net olmasa dahi Turner sendromu açısından karyotip analizi yapılması uygundur.

BH-IGF-1 eksenine ile ilgili sorun saptanan olgularda genetik analiz planlanabilmektedir.

İdiyopatik boy kısalığı olgularında, özellikle mezomelik kısalık, modelung deformitesi bulguları varsa SHOX gen analizi yapılabilmektedir (1, 2).

2.8. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısı

Çocukluk döneminde BHE tanısı, kapsamlı klinik ve oksolojik değerlendirme, BH ve IGF aksını da çeşitli biyokimyasal testler kapsayan ve radyolojik değerlendirmeleri de içeren çok yönlü bir süreçtir. Bu sürecin her bileşeni aşağıda tek tek anlatılmıştır.

2.8.1. Klinik ve oksolojik değerlendirme

Kısa boylu bir çocukta hipotiroidi, kronik sistemik hastalıklar, Turner sendromu veya iskelet bozukluğu gibi büyüme geriliğinin diğer nedenleri değerlendirilmeden ve ayırıcı tanı olarak dışlanmadan BHE açısından değerlendirmeye başlanılmamalıdır. BHE olan çocukların yüzleri immatür, alınları belirgin ve orta yüz gelişimleri hipoplaziktir. Erkeklerde penis küçük olabilir ve ergenlik başlangıç yaşı kızlarda ve erkeklerde gecikmiş olabilir (111).

Hikaye ve fizik muayenede BHE varlığını gösterebilen unsurlar şunlardır:

- 1) Yenidoğanda; hipoglisemi, uzamış sarılık, mikropenis, inmemiş testis, makat doğum, travmatik doğum,
- 2) Merkezi sinir sistemi ışınlaması,
- 3) Kafa travması veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu,
- 4) Akraba evliliği ve etkilenen bir aile bireyi olması ve
- 5) Kraniyofasiyal orta hat anomalileri (111).

BHE açısından araştırmanın başlatılması için gerekli 7 oksolojik kriter şunlardır:

- 1) Boyun takvim yaşı ve cinsiyete göre ortalamadan 2 SD ve daha kısa olması,
- 2) Boyun ortalamadan 2 SD ve daha kısa olması ve ayrıca 1 yılda büyüme hızının kronolojik yaşa göre büyüme hızı ortalamasından 1 SD ve daha düşük olması (25 persantilin altında) veya 2 yaş üzeri çocuklarda 1 yılda boy SDS'de 0,5'ten fazla azalma,

- 3) boy kısalığı olmayan çocuklarda, büyüme hızının 1 yılda ortalamadan 2 SD ve daha aşağıda olması (3 persantilden düşük),
- 4) Kemik yaşının takvim yaşından en az 2 SD geri olması,
- 5) İki farmakolojik (Klonidin testi, L-dopa testi, vb.) uyarı testine yetersiz büyüme hormonu yanıtının alınmış olması,
- 6) İntrakraniyal lezyona işaret eden belirtiler,
- 7) ÇHHE belirtileri ve
- 8) Yenidoğanda BHE belirti ve bulguları (Uzamış sarılık, mikropenis, hipoglisemi) (107, 108, 109).

Büyüme verileri en güncel persantil eğrilerini kullanılarak yorumlanır. Bu eğriler her 10-20 yılda nüfus seküler trendine bağlı olarak güncellenmelidir. Büyüme verileri standart sapma skoru şeklinde ifade edilmelidir. Büyüme geriliğinin tanısı için oksoloji konusunda eğitimli personel tarafından uygun ölçüm cihazları kullanılarak doğru boy ölçümleri yapılmalı ve uygun çizelgelere kaydedilmelidir (112). Büyüme hızını hesaplamak için altı aydan bir yıla kadar seri ölçümler yapılır.

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar genellikle yaş ve puberte evresine göre düşük bir büyüme hızına sahiptirler. Büyüme hızındaki bozukluk BHE'nin şiddetiyle doğru orantılıdır. BHE'nin komplet olduğu ve BH salgısından tamamıyla yoksun olan bireyler üç yaşından önce -3'ün altında olan boy SDS ve yaşa göre 3. persantilin altında bir büyüme hızıyla başvururlar. BHE'nin parsiyel olduğu olgular ise daha ileri yaşlarda daha hafif bir büyüme geriliği ile ve yaşlarına göre 25. persantilin altında bir büyüme hızıyla başvururlar (113).

2.8.2. Parsiyel ve komplet büyüme hormonu eksikliği

BHE parsiyel ve komplet olabilir. BH stimulyasyon testlerine verilen zirve BH yanıtı 5-10 ng/ml arasında oldukça parsiyel BHE, zirve BH değeri <5 ng/ml oldukça ise komplet BHE olarak tanımlanır.

2.8.3. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuvar Disfonksiyon

Hipofizden büyüme hormonunun pulsatil salınımı BHSH, somatostatin, ghrelin ve birçok nörotransmitter etkisinde gelişir. Büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtı iyi olan ancak spontan salgılanmada zirve salgılanma seyrek ve düşük düzeyde olan bir kısım

olgular mevcuttur. Boyu 3. persantilin altında, büyüme hızı 4 cm/yıl veya daha düşük, kemik yaşı kronolojik yaştan 2 yaş veya daha fazla geri olan ancak iki BH stimulyasyon testine >10ng/ml cevap veren büyüme gerilikleri nörosekretuvar disfonksiyon olarak tanımlanır. Bu hastalarda uyku laboratuvarında 4 saatlik uyku düzeninde 20 dakika aralarla alınan kan örneklerinde baskılı BH pik ve amplitüdlerinin görülmesi nörosekretuvar disfonksiyonun tanı kriterleri arasındadır. Nörosekretuvar disfonksiyon büyüme hormonunun fizyolojik pulsatil salınımı regule eden hipotalamik hormonlar arasındaki dengesizliğe bağlı olarak gelişen spontan büyüme hormonu salınımı baskılı olduğu, büyüme geriliği ve yavaşlanmış büyüme hızı ile karakterize bir fonksiyon bozukluğudur. Bu hastalar iki BH uyarı testlerine normal yanıt (>10ng/ml) verirler. Kan IGF-1 düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşüktür. Büyüme hormonu tedavisine yanıtları iyidir (1, 2, 5, 7, 114).

2.8.4. Büyüme hormonu eksikliğinin biyokimyasal değerlendirilmesi

Büyüme hormonu eksikliğini değerlendirmede kullanılan başlıca biyokimyasal testler serum IGF-1, IGFBP-3 düzeyi ölçümü ve fizyolojik veya farmakolojik BH uyarı testleridir.

2.8.4.1. Serum IGF-1 Düzeyi

Serum insülin benzeri büyüme faktörleri BH'nin birçok anabolik ve mitojenik etkisine aracılık ettiğine inanılan BH ilişkili peptid yapısında maddelerdir (115). Başta karaciğer olmak üzere, bağırsak, böbrek ve kıkırdak dokusunda sentezlenirler. IGF-1, BH bağımlı temel peptiddir ve BH kıkırdak, kemik ve kas üzerindeki büyümeyi uyarıcı etkisini genel olarak IGF-1 üzerinden gösterir. IGF-1'in serum düzeyi, gün içinde sabittir (116). Dolaşımda bulunan IGF-1'in ölçümü ile BH durumu değerlendirilebilir. IGF-1 düzeyindeki azalma BHE olan bir çocukta olduğu gibi beslenme bozukluğu, hipotiroidi veya hepatik hastalığı olan çocuklarda da görülebilir (117, 118). IGF-1 düzeyi belirgin bir şekilde yaş ve ergenlik gelişiminden etkilenmektedir. IGF-1 düzeyi erken çocukluk döneminde çok düşük iken ergenlik döneminde belirgin bir artış göstermektedir ve serum düzeyi büyük ölçüde yaşa bağlı olarak değişmektedir. Özellikle beş yaşından küçük çocuklarda düşük IGF-1 düzeyleri görülür. IGF-1 değerleri yaş, cinsiyet ve ergenliğe göre düzeltilerek, yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş eğriler/tablolara kullanılarak değerlendirilir (119, 120, 121).

2.8.4.2. Serum IGFBP-3 Düzeyi

Bilinen altı IGFBP içerisinde IGFBP-3, IGF peptidlerinin başlıca serum taşıyıcısıdır (122). IGFBP-3 dolaşımında bir IGF peptidi, bir asit labil alt birim ve IGFBP-3'ten oluşan üçlü kompleksin bir parçası olarak yer alır (123). Asit labil alt birim ve IGFBP-3'ün her ikisi de BH bağımlıdır. IGFBP-3 değerleri IGF-1 ve IGF-2 konsantrasyonlarını yansıtır. Beslenme durumunun IGFBP-3 düzeyleri üzerindeki etkisi IGF-1 düzeylerinden daha azdır. IGFBP-3 ölçüm yöntemleri IGFBP'lerin IGF peptidlerinden ayrılmasını gerektirmez ve teknik olarak ölçülmesi daha kolaydır (124, 125).

IGFBP-3'ün molar konsantrasyonu ile IGF-1 ve IGF-2 molar konsantrasyonlarının toplamı arasındaki yakın korelasyon IGFBP-3 değerlendirmesinin BH durumunu tek başına yapılan IGF-1 değerlendirmesinden daha iyi yansıtabileceğini düşündürmektedir (126).

2.8.4.3. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

Büyüme hormonu salgısı pulsatildir. BHE tanısını koymak için rastgele alınmış bazal BH düzeyi yerine BH uyarı testleri kullanılmaktadır (127)

Normal bir çocukta herhangi bir büyüme hormonu uyarı testinde elde edilen zirve BH düzeyi düşük olabilir. Bu nedenle büyüme hormonu eksikliği düşünülen bir çocuğa ilk testte düşük yanıt alındığında ikinci BH uyarı testi uygulanması gerekmektedir (128). İlk uyarı testinde düşük yanıt alınan bir çocuklara ikinci test yapılmasının nedeni ikinci teste normal yanıt alınırsa BH replasman tedavisine gereksiz yere maruz kalmaması içindir. Günümüzde BHE tanısı koymak için en az iki tane BH uyarı testi yapılması önerilmektedir (129).

İzole BHE düşünülen olgularda iki büyüme hormonu uyarı testine yetersiz yanıt alınması ile tanı konulur. ÇHHE olan veya BHE'ye neden olabilecek merkezi sinir sistemi patolojisi, radyoterapi, veya genetik kusuru olan olgularda tek bir BH uyarı testine yetersiz yanıt alınması tanı için yeterlidir (129).

İyi standardize edilmiş bir protokolde bir gecelik açlığın ardından klonidin, glukagon, insülin, arjinin, propranolol veya L-dopa gibi farklı uyarıcı ajanlar kullanılarak BH uyarı testleri uygulanır. Farklı merkezlerde iki uyarıcı sırayla veya kombine bir şekilde kullanılabilir (128). Bu yaklaşımlardan ikincisi daha ekonomik olabilir, ancak

testlerin tek tek yerine kombinasyon halinde gerçekleştirilmesi durumunda sonuçların daha anlamlı olacağına dair kanıt yoktur.

Çalışmamızda BH uyarı testlerinden klonidin ve L-dopa testi kullanılmıştır.

Klonidin testi: Alfa-adrenerjik agonisttir ve BHRH'nu uyarıp somatostatini inhibe ederek BH salgısını uyarır. Klonidin testi için 150 µg/m² (maksimum 250 µg) klonidin hidroklorid (catapresan®) oral yolla verilir. 0., 30., 60., 90., 120., ve 180. dakikalarda serum BH düzeylerine bakılır. En yüksek BH yanıtı genellikle 60. dakikada olur. Hastalarda vertigo, bulantı, kusma, hipotansiyon, uyku hali ve kardiyovasküler sorunlar görülebilir (64).Yapılan çalışmalarda eşik değeri 10µg/L olarak kabul edildiğinde bu testin doğruluk oranı %80 olarak belirlenmiştir. Test sırasında ve sonrasında mutlaka kan basıncı monitörizasyonu yapılması önerilir (130).

L-dopa testi: L-dopa, dopaminin metabolik öncülüdür, hipotalamik dopaminerjik reseptörleri uyararak BH salgılanmasına neden olur. Testte kullanılan L-dopa dozu hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. Hasta ağırlığı <15 kg ise 125 mg, 15-35 kg arası ise 250 mg, >35 kg ise 500 mg oral olarak verilir. İlaç uyguladıktan 0., 30., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda serum BH düzeyi için kan örnekleri alınır. Zirve BH yanıtı 60-90. dakikada görülür. Çalışmalarda konvansiyonel L-dopa testinin doğruluk oranı eşik değeri 6 µg/L iken %81, 7 µg/L için %56 olup oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (131).

2.8.4.4. IGF-1 Jenerasyon Testi.

Biyoinaktif BH veya BH duyarsızlığı düşünülen olgularda kullanılan önemli hormonal testtir. Bu testle BH uygulamasına serum IGF-1 düzeyi cevabı değerlendirilir. Uygulanan bu yöntemde BH 4 gün süreyle 100 µg/kg/gün dozunda derialtı yoldan verilip öncesinde ve 5. günde (son enjeksiyondan 8-16 saat sonra) IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri ölçülür. IGF-1 ve IGFBP-3'de artış gözleniyor ise biyoinaktif BH; artış gözlenmiyorsa BH direnci düşünülür. Enjeksiyonlar günün aynı saatinde yapılmalıdır. Yedi günlük protokolde ise 25-50 µg/kg/gün dozunda BH kullanılır, test öncesinde, 5. ve 8. günlerde IGF-1 ve IGFBP3 için kan alınarak yanıtları karşılaştırılır.

İdiyopatik boy kısalığı olgularının %25'inde kısmi BH duyarsızlığı olabileceği düşünüldüğünden IGF-1 jenerasyon testi tanı amaçlı kullanılabilir. Verilen BH dozu, örnek alınma zamanı ve normal IGF-1 yanıtının sınır değerleri açısından büyük farklılıklar vardır. Teste özel bir hazırlık gerekmez. Teste bağlı yan etki bildirilmemiştir.

BH duyarsızlığı tanısı Blum'un kriterlerinde; IGF-1 artışının <15 ng/ml; IGFBP3 artışının ise <400 ng/ml olarak kabul edilir (132, 133, 134, 135).

2.8.5. Radyolojik değerlendirme

Bir yaşından büyük büyüme geriliği bulunan çocuklara sol el-bilek grafisi çekilerek kemik yaşı değerlendirmesi yapılmalıdır. Bir yaşın altındaki bebeklerde kemik yaşı diz ve ayak bileği röntgenleri ile değerlendirilir. BHE olan olgularda kemik yaşının takvim yaşından en az iki SD geri olması beklenir. Kemik yaşında beklenen geriliğin derecesi BHE'nin süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir (127)

Son yıllarda BHE ve ilgili bozuklukların tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli yer tutar. Genetik bozukluk olan veya olmayan BHE'de, MRG'de ön hipofiz yüksekliği ve/veya hacmi, hipofiz sapının anatomisi ve arka hipofiz konumu gibi özellikleri kaydedilmelidir. MRG ideal olarak kontrastlı veya kontrastsız 2 mm'lik dilimler halinde çekilmelidir.

Manyetik rezonans görüntülemesinde ön hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı agenezisi, arka hipofiz ektopisi gibi farklı morfolojik anomaliler tespit edilebilir. Hipofiz sapının agenezisi olan hastalarda çoklu hipofizer hormon eksikliği gelişme riski vardır (136, 137). Hipotalamik yerleşimli, arka hipofiz ektopisi de çoklu hipofizer hormon eksikliğine neden olabilir. SGA'ya bağlı izole büyüme hormonu eksikliği (İBHE) olan çocuklarda hipofiz disgenezisi nadir görülmüştür. Ama yapılan çalışmalarda bu hastalarda hipofiz anomalilerinden hipofiz hipoplazisi tespit edilmiştir (138). Ayrıca, BHE düşünülen olguların hipofiz görüntülemelerinde yapısal bozukluklar saptanabilir. Yapısal bozukluk varlığında kalıcı BHE olma olasılığı daha fazladır (139).

Intrakranial tümör, infiltratif bozukluk ve yapısal bozukluk şüphesinde kraniyal MRG yapılmalıdır. Hipotalamus ve hipofiz bölgesinin görüntülemesinde bilgisayarlı tomografinin değeri düşüktür ancak kemik anomalileri için faydalıdır. Kraniyofarenjiyomada sıklıkla görülen intrakraniyal kalsifikasyon kafa grafilерinde tespit edilebilir.

2.8.6. Genetik bozuklukların değerlendirilmesi

Büyüme Hormonu (BH) geninde mutasyonlara bağlı olarak BH sentez, salınım ve sinyal bozukluğuna bağlı büyüme geriliğine izole büyüme hormonu eksikliği (İBHE) denir. Örneğin, HESX1 genindeki mutasyonlar septo-optik displazi (SOD), ÇHHE ve

İBHE ile ilişkilendirilirken SOX3, LHX3, LHX4, PROP1 ve POU1F1 genlerindeki mutasyonlar hipopitüitarizmin çeşitli formlarıyla ilişkilendirilmiştir. BH ve BH salgılatıcı hormon reseptörü (BHSR) kodlayıcı genlerdeki mutasyonlar BHE ile ilişkilendirilir (140).

X (p22,3) ve Y (p11,3) kromozomlarının psödotozomal bölgelerinin terminalinde kısaca *SHOX* adı verilen gen boy uzamasından sorumludur. Bu genin delesyonu veya mutasyonu iskelet deformiteleri ile giden ağır boy kısalığına neden olur. Radiusun kısa ve eğik olması distal ulnanın dorsal subluksasyonu (Madelung deformitesi) mezomeli, damak yüksekliği, kubit valgus, 4-5. metakarp kısalığı gibi bulgular hastalarda görülür. (141, 142, 143)

Boy kısalığı erken başlanması, ailede benzer öykü olması, olgunun boyunun ortalamadan 3 SDS ve altında olması ise, BH uyarı testlerine aşırı düşük BH yanıt alınması, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin çok düşük saptanması altta yatan genetik bozukluklardan şüphe ettirir. Genetik mutasyon testleri günümüzde sadece araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır. Mutasyonların nadir olması, fenotiplerin değişkenliği genotiplemenin henüz BHE tanısı için rutinde kullanılamama nedenleridir. Günümüzde tanının altın standardı BHE'yi destekleyen klinik, oksolojik, biyokimyasal ve radyolojik verilerin kombinasyonudur (129).

2.9. Boy kısalığının tedavisi

Boy kısalığı tedavisi nedene yönelik uygulanmaktadır. Öncelikli olarak altta yatan sekonder sistemik hastalıkların tedavisi yapılır. Çölyak hastalığında glutensiz diyet, kronik böbrek yetersizliğinde etkin renal replasman tedavileri boy persentilinin yakalamasını sağlar. Hipotiroidide L-tiroksin replasmanı, Cushing hastalığında veya Cushing sendromunda patolojiye yönelik tedavi, glukokortikoid tedavisi alan çocuklarda tedavinin kesilmesi ile boy kazanımı elde edilebilir.

2.9.1. Büyüme hormonu tedavisi

İnsanda büyüme hormonu tedavisi ilk olarak 1950'li yılların sonunda kadavra hipofizinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile yapılmaya başlanmıştır. Ancak 1985 yılında bu tedaviyi alan bazı çocuklarda bir prion hastalığı olan Krutzfeldt-Jakob hastalığının görülmesi üzerine ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklanmıştır (2).

N-terminalinde metiyonin olan (met-HGH) büyüme hormonu ilk olarak 1985 yılında kullanılmaya başlanmış, sonrasında 1990'lı yıllarda BH rekombinant teknoloji ile sentezlenmiştir (r-BH) (79).

Günümüzde BHE tedavisinde r-BH genellikle haftada 6-7 gün ve subkutan olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik hormon artışına uygun olması amacıyla akşam yatma saatinde yapılır. Dozu 0,025–0,035 mg/kg/gün'dür. Puberte döneminde optimal boy uzaması için dozun %50-100 arttırılmasını öneren yayınlar vardır. Tedaviye yanıtın; tedaviye başlama yaşı, enjeksiyon sıklığı, kullanılan doz, tedaviye başlandığında boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi gibi etmenlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. BH tedavisine tanı konur konmaz erken yaşlarda başlanmalıdır. İlk yıl büyüme hızı belirgin artar (8-9 cm/yıl), daha sonraki yıllarda ise bazal değerlere göre yüksek, ancak tedavinin ilk yılına göre daha düşük seyreder. BH tedavisi büyüme tamamlanana kadar (büyüme hızının 2 cm/yılın altına düşene ya da kemik yaşının kızlarda 14 yıl, erkeklerde ise 16 yıldan büyük olana kadar) uygulanır (1, 2).

İzole veya çoklu hipofizer hormon eksikliği ile birlikte BH eksikliği olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisinden iyi yanıt alınır.

SGA'lı çocuklarda BH tedavisi 2001 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ve 2003 yılında Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı tarafından kullanılması onaylanmıştır. 2014.yıldan beri, Avrupa Birliğinde SGA'da BH tedavisi 4 yaşdan sonra boy SDS'nin -2,5'un altında oldukça başlanması önerilir. Bu konuda yayınlanan bir meta analiz raporuna göre 34 ve 69 µg/kg/gün dozunda BH kullanıldığında nihai boyun 1,0-1,4 SDS arttığı gösterilmiştir (91). Bir diğer meta analizde (n: 56) 34 µg/kg/gün BH dozu ile boyda 1,9 SD ve 69 µg/kg/gün dozunda 2,2 SD artış saptanmıştır (92). Tedaviye geç ve peripubertal yaşlarda başlanırsa kazanç 0,6 SD gibi düşük olabilir. Başlangıçta hedef boydan fark ne kadar fazla ise, yaş küçükse, toplam tedavi süresi uzunsa yanıt daha iyidir. Aralıklı olarak uygulanan yüksek doz BH tedavisi önerilmemektedir (144).

İBK'da BH tedavisi ABD'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2003. yılda boyu -2,25 SD'nin altında olan çocuklarda çok az sayıda çalışma İBK'lı çocuklarda kullanılan BH tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında rapor vermektedir ve bu nedenle Avrupada BH endikasyonu henüz onaylanmamıştır. "İBK'lı çocukların tanı ve tedavisi için konsensus kılavuz ilkeleri" ne göre, boy SDS -2 SD ile -3 SD arasında

değişiyorsa, tedaviyi başlatmak için en uygun yaş 5 yaş ile erken puberte arasındır. Bu hastalara dört yaş altı tedavi başlanmamalı ve büyüme tamamlanana kadar (yıllık uzama hızı 1-2 cm'den az, erkeklerde KY 16 yaş, kızlarda KY 14 yaş olana kadar) tedavi uygulanmalıdır. Çocuğun boyu normal persantile (-2 SD üzerinde) ulaştığında BH tedavisi kesilebilir (145).

İBK'lı çocukların tedavisinde kullanılan BH dozu 0,30-0,37 mg/kg/hafta'dır. Büyüme yanıtı yetersiz olduğu düşünülürse doz artırılabilir, ancak uzun süre ile ilgili kesin bir veri yoktur. Bazı çalışmalarda yüksek BH dozları (50-70 µg/kg/gün) kullanılmıştır, ancak 50 µg/kg/gün üzeri dozun uzun süre güvenilirliği ile ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. İzlemde IGF-1 düzeyleri, oksolojik parametrelerle BH'nin etkinliği ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir (146, 147). İlk yıl BH tedavisine başarılı yanıt, Δ boy SDS'nin 0,3-0,5'den çok artış, büyüme hızının 3 cm/yıldan fazla olması ile tanımlanır (145).

Bunların dışında BH tedavisi; kronik böbrek yetersizliği, SHOX mutasyonu, Prader Willi sendromu ve Noonan Sendromunda da FDA onayı almıştır. Ancak, BH eksikliği olan çocuklarda çok daha düşük dozlarda BH'na iyi yanıt alınırken BH eksikliği olmayan bu endikasyonlarda hem daha yüksek dozda BH'ye ihtiyaç duyulmakta hem de boy kazancı çok daha az olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda BH tedavisi her hasta için ayrı değerlendirilerek bireysel değerlendirilmelidir (148).

Tedavi sırasında IGF-1, IGFBP-3 düzeylerinin aralıklı olarak ölçülmesi gerekmektedir. IGF-1 artarken IGFBP-3'ün artmaması durumunda malignite (prostat, meme, kolorektal) riskinin arttığı ileri sürülmektedir (1, 2, 78).

Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg'lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15 000 \$'dır. Bu gider ülkemizde de geçerlidir (1).

Günümüzde oral sekretoglar, depo büyüme hormonu tedavisi gibi yeni tedavi alternatifleri üzerinde çalışılmaktadır (1, 79, 149).

2.9.2. Büyüme hormonunun yan etkileri

BH güvenli bir ilaçtır ve komplikasyonları nadir olarak görülür. Rekombinant BH kullanılmasına rağmen yan etkilerle ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler: hipotiroidi, tip 2 DM, baş ağrısı, intrakraniyal

hipertansiyon (psödotümör serebri), femur başı epifiz kayması, skolyoz, maligniteler, rekürens neoplaziler, jinekomasti, melanositlerin büyümesidir.

BH tedavisi alan olguların %25'inde laboratuvar olarak hipotiroidi gelişebilir. Bu olgularda T4'ün T3'e periferik dönüşümü artmış, buna bağlı olarak serbest T4 düzeyleri düşmüştür. O yüzden serbest T4 ve TSH tedavi sırasında bakılmalıdır(150).

Tedavi sırasında hiperinsülinemi veya glukoz toleransı görülebilmektedir. Tip 1 diyabet sıklığını artma görülmemiştir. Karbonhidrat metabolizması bozukluğundan şüpheleniliyor ise kontrollerde açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümü yapılmalıdır (151).

Ender komplikasyonlardan biri de psödotümör serebridir. Oluşum mekanizması tam bilinmemekle birlikte BH'nin doğrudan su tutucu etkisi ile ve/veya lokal oluşan IGF-1'in BOS yapımını arttırmasına bağlı gelişebileceği düşünülmektedir. BH tedavisi alan hastalarda baş ağrısı, bulantı, ataksi, görme bozukluğu gibi şikayetler görülebilir. BH tedavisinin kesilmesi ile hızla düzelir. Daha sonra BH düşük dozlarda başlanıp kademeli olarak doz arttırılarak semptomların tekrarlama engellenebilir. BH tedavisi sırasında sodyum tutulumu ve ödem görülebilir(152)

Femur başında epifiz kayması ve skolyozda ağırlaşma da yan etkilerdendir. BH'nin, epifizlerde proliferatif ve hipertrofik bölgelerini birlikte büyüterek kayganlığı azaltıyor olabileceği düşünülmektedir. BH tedavisinin var olan skolyozu iletmediği belirlenirken, yeni skolyoz gelişme sıklığını arttırdığına dair veri yoktur. Ancak skolyoz riski yüksek olan olgularda (Turner sendromu ve Prader Willi sendromu) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (153).

Lösemi sıklığını ya da beyin tümörlerinin tekrarlama olasılığını artırmadığı gösterilmiştir. BH tedavisi alan hastalarda lösemi ve solid tümör çıkma riski konusunda endişeler vardır (154). O zamandan beri, BH tedavisi alan hastalardaki lösemi insidansı ile benzer temel risk faktörleri altında gelişen lösemi arasında istatistiksel farklılığın olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Tümör sonrası gelişen BHE'nin tedavisinde BH kullanıldığında sekonder tümör oluşumunu az da olsa arttırdığına dair bilgiler vardır. (155, 156, 157).

Bazı hastalarda prepübertal jinekomasti ve nevuslarda büyüme görülmüştür. Turner sendromu (TS), kronik böbrek yetersizliği (KBY), Prader Willi sendromu (PWS) gibi durumlarda BH kullanıldığında bu yan etkiler daha sık ortaya çıkar (158, 159, 160).

İdiyopatik boy kısalığı tanılı hastalarda yan etkiler diğer tanı gruplarına göre daha azdır ve yan etkiler diğer tanılarda bildirilenler gibidir. Farmakoepidemiolojik çalışmalarda da yan etkiler bulunmamıştır. İzlemde hastalara tonsil hipertrofisi, femur başı epifiz kayması, skolyoz ve papil ödem açısından düzenli muayene yapılmalıdır. Kan şekeri yüksek olan vakalar rapor edilmemiştir, ama belirli aralıklarla kan şekeri bakılması tavsiye edilmektedir. Bugüne kadar, BH tedavisi gören İBK'lı çocuklarda malignite riski artışı bildirilmemiştir (160, 161, 162).

SGA'larda genelde insülin direnci riski fazla olması nedeniyle bu çocuklar yakından izlenmeli ve tedavi öncesinde, sırasında kan şekeri ve insülin düzeyleri bakılmalıdır (163).



3. MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2002-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve boy kısalığı nedeni ile izlenen, PBHE, KBHE, SGA ve İBK tanılı en az bir yıldır büyüme hormonu tedavisi alan toplam 202 hastanın poliklinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınan olguların poliklinik dosya bilgilerinden başvuru şikayeti, şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlığı, VKİ ve SDS' leri, KY, hedef boy, ÖSB), anne ve baba boyları, hedef boyları, hedef boy SDS'leri, fizik muayene bulguları, puberte evreleri, laboratuvar ve farklı zaman dilimlerinde yapılan iki ayrı büyüme hormonu uyarı testinin sonuçları ve radyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi. Ayrıca hastaların üç ay aralıklar ile düzenli olarak yapılan izlem bulguları kaydedildi.

Polikliniğimizde olguların boyları duvara monte edilmiş stadiometre (Seca ® marka) ile ayakta nötral pozisyonda dururken, ayakkabısız, topuklar bitişik ve boy ölçerin dikey parçasına değecek şekilde, ağırlık her iki ayağa eşit dağıtılmış biçimde dizlerini kırmadan, baş en çıkıntılı nokta (oksiput) seviyesinde arkaya dik yaslanmış duruşta ölçüldü. Sonuçlar için, dikey bölmedeki milimetrik duyarlılıktaki rakamların santimetre (cm) değerleri kaydedildi. Hastaların vücut ağırlığı 150 kg–100 gr'a duyarlı dijital tartı (Fakir Hausgerate marka) cihazıyla, her ölçüm öncesi tartı sıfırlanarak, hastalar üzerlerinde ince elbiseleri varken ve ayakkabısız olarak her iki ayağı ile tartının merkezine basacak şekilde tartıya çıkarılarak ölçüldü.

Vücut kitle indeksi=vücut ağırlık(kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Boy ve VKİ SDS'lerinin değerlendirilmesi Neyzi ve ark.'nın (164) çalışmasındaki Türk çocuklarının verilerine göre hesaplandı. Hedef boy öngörüsünün tesbiti için;

Erkek çocuklarda: (anne boyu + baba boyu) + 13/2

Kız çocuklarda: (anne boyu + baba boyu) – 13/2 formülleri kullanıldı.

Olguların kemik yaşı tayini; çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından, sol el-bilek grafilerinden Greulich&Pyle atlası (165) kullanılarak belirlendi. $KY \geq 6$ yaş olan olgularda KY'ye göre ÖSB, Bayley-Pinneau metoduna göre hesaplandı (165).

Pubertal gelişimin evrelendirilmesi erkeklerde testis volümü, kızlarda meme gelişimi esas alınarak Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapıldı (166, 167). Her iki testis boyutu “Prader orşidometresi” ile ayrı ayrı ölçülerek kaydedildi (168).

Hastalar büyümeyi etkileyen kronik hastalık, mineral ve vitamin eksiklikleri yönünden (tam kan sayımı, serum kalsiyum, serum fosfor, serum alkale fosfat, lipitler, serum çinko, vitamin D düzeyleri, insulin, HbA1c, tiroid fonksiyon testleri, çölyak antikorları) incelendi. Klinik ve laboratuvar olarak kronik hastalık, nutrisyonel defisiti olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tanı zamanında hastalardan bazal BH, IGF-1, IGFBP-3 tetkikleri yapılarak sonuçları kaydedildi. Yıllık izlemdeki boy, uzama hızı, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri, kemik yaşı değerleri kaydedildi.

Serum hormon düzeyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Siemens 2000 immunoassay analizöründe (Beckman Coulter Inc. CA, USA) kemilüminesans immünyöntem (“immuno chemiluminescent microparticle assay” - ICMA) ile ölçüldü.

Antropometrik ölçüleri BH eksikliği ile uyumlu olan

- a) Takvim yaşına göre boy 3 persantil altı (Neyzi standartlarına göre)
- b) Takvim yaşına göre büyüme hızı $-2,5$ SD veya daha altı

c) Kemik yaşı takvim yaşından 2 yıl veya daha fazla geri olması ve bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi düşük olan hastalara tarama testi olarak BH uyarı testleri (L-DOPA, klonidin) uygulandı (65). Testler en az 8 saat açlık sonunda sabah 08.00-09.00 arasında yapıldı. İlaç uygulanmadan önce bazal BH değerleri için kan örneği alındıktan sonra hastalara 10 mg/kg levodopa (≤ 15 kg'a 125 mg, 15-35 kg'a 250 mg, ≥ 35 kg'a 500 mg) oral olarak verildi. İlaç uygulandıktan 30., 60., 90., 120., 180. dakikalarda serum BH düzeyi için kan örnekleri alındı.

Klonidin testi için $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (Maksimum 250 μg) klonidin hidroklorür (Catapresan®) oral yolla verildi. 0., 30., 60., 90., 120., 180. dakikalarda serum BH

düzeylerine bakıldı (64). İki farklı BH testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi her iki testte de <10 ng/ml ise hastalara biyokimyasal olarak BHE tanısı konuldu.

Farmakolojik uyarılarla elde edilen büyüme hormonu yanıtı aşağıdaki gibi değerlendirildi:

- Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı ≥ 10 ng/ml: Normal
- Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı 5,1-10 ng/ml: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği (PBHE)
- Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı ≤ 5 ng/ml: Komplet büyüme hormonu eksikliği (KBHE)

Doğum ağırlığına ve/veya boyunun gestasyon yaşına göre -2 SD'den düşük olması gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olarak tanımlandı. Boy kısalığı olup sistemik, kromozomal, endokrin veya nütrisyonel nedenler saptanamayan hastalar ise idiopatik boy kısalığı (İBK) olarak tanımlandı.

Hastalar tanılarına göre; PBHE, KBHE, SGA ve İBK olarak gruplara ayrılarak üç ay aralıklar ile yapılan izlem bulguları kaydedildi. Bu gruplar arasında ve grupların kendi içinde tanı anındaki ve tedavinin 1., 2., 3. yıllarındaki boy SDS, Δ boy SDS, Δ (boy SDS-hedef boy SDS), uzama hızı, ÖSB, TY/KY, VKİ SDS, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, BH dozu değerleri karşılaştırıldı. BH tedavisinin yan etkileri kayıtlardan incelendi.

3.1. İstatistiksel analiz

Verilerin çözümlenmesinde IBM SPSS Statistics for Windows versiyon 22.0 (NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Ölçümlebelirlenen veriler ortanca, minimum ve maksimum değerler ile gösterildi. Gruplanmış verilerin karşılaştırılmalarında Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve grupların ikili karşılaştırılmasında ise Conover testi kullanıldı. Aynı grup içinde farklı yıllar arası Friedman testi ve yılların ikili karşılaştırılmasında ise Conover testi kullanıldı. Testlerde alfa (anlamlılık düzeyi) 0,05 olarak kabul edildi.

3.2. Etik kurul izni

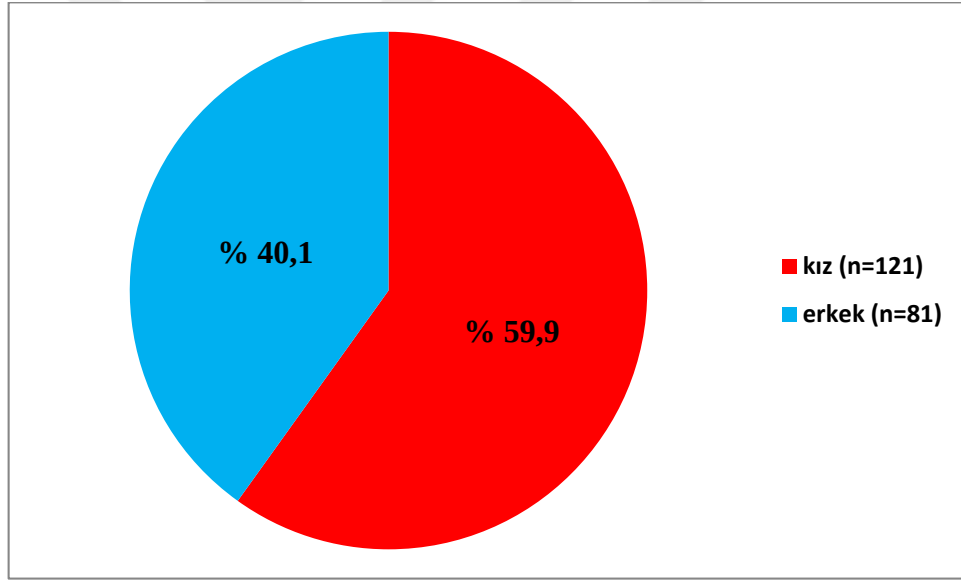
Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı. Onay no: **2018/21-14.**

4. BULGULAR

Araştırmaya toplam büyüme hormonu tedavisi alan 202 olgu dahil edildi. Olguların 121'i (%59,9) kız, 81'i (%40,1) erkek idi (Tablo 4,1) (Şekil 4,1). Olguların yaş aralığı 1-16 yaş, ortalama başvuru yaşı $7,88 \pm 3,55$ yıl idi.

Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

	N	%
Kız	121	59,9
Erkek	81	40,1
Toplam	202	100

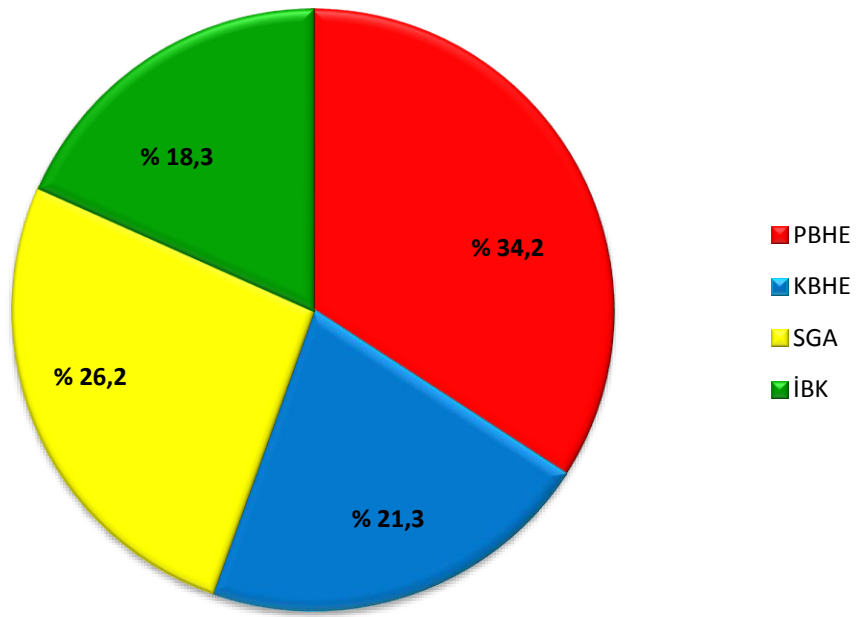


Şekil 4.1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.

Çalışma grubumuzdaki büyüme hormonu tedavisi alan hastalar tanılarına göre 4grupta değerlendirildi. Olguların 69'unda (%34,2) parsiyel büyüme hormonu eksikliği (PBHE), 43'ünde (%21,3) komplet büyüme hormonu eksikliği (KBHE), 53'ünde (%26,2) SGA, 37'inde (%18,3) idiyopatik boy kısalığı (İBK) tespit edildi (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

Tablo 4.2. Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların gruplara göre dağılımı.

	N	%
PBHE	69	34,2
KBHE	43	21,3
SGA	53	26,2
İBK	37	18,3
Toplam	202	100



Şekil 4.2. Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların tanıya göre dağılımı.

Olguların %90,5'ı boy kısalığı, %3,0'ü prematür telarş, %2,0'si prematür adrenarş, %1,5'i tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, %1,5'i inmemiş testis, %1,0'i poliüri ve polidipsi, %1,0'i mikropenis, %0,5'i obezite şikayetleri ile polikliniğe başvurdu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olguların başvuru şikayetleri.

	N	%
Boy kısalığı	182	%90,5
Prematür telarş	6	%3,0
Prematür adrenarş	4	%2,0
Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk	3	%1,5
İnmemiş testis	3	%1,5
Poliüri ve polidipsi	2	%1,0
Mikropenis	2	%1,0
Obezite	1	%0,5

Olgulardan birinin (%0,5) doğum öyküsü eksikti. Doğum öyküsü mevcut olan hastaların 26'sı (%12,9) prematür (<37 hafta), 172'si (%85,1) matür (37-42 hafta), ikisi (%1,0) postmatür (>42 hafta) olarak doğmuştu. Bu hastalardan %26,1'i SGA, %71,2'i normal doğum ağırlığında idi.

BHE tanısı alan 34 (%16,9) hastanın soygeçmişinde akrabalık öyküsü ve 114 (%57,3) hastanın boy kısalığı öyküsü vardı.

Olguların periferik kan kromozom analizi incelendiğinde 121 (%59,9) 46 XX, 81 (%41,1) 46 XY olarak saptandı.

Olguların tanı anında pubertal durumu; 165'inin (%81,7) prepubertal ve 37'sinin (%18,3) pubertal idi (Tablo 4,4).

Tablo 4.4. Olguların Tanı Anında Pubertal Durumu.

Tanı puberte durum	N	%
Prepubertal	165	81,7
Pubertal	37	18,3

Dosya kayıtlarına göre, olguların 72'sinin (%35,8) üst-alt oranı normal, 1'inin (%0,5) düşük, 51'inin (%25,4) yüksek, 76'sının (%37,8) bilgisi yoktu. BHE tanısı alan hastalardan 45'inin (%22,3) dismorfik özellikleri vardı.

Tablo 4.5. Tanılara göre olguların tedavi süresince boy SDS değerleri.

Tanı anında						
	boy SDS	p değeri	1. yıl boy SDS	p değeri	2. yıl boy SDS	3. yıl boy SDS
TANI	Ortalama		Ortalama		Ortalama	Ortalama
PBHE	-3,05 (-3,68 ile -2,60)		-2,84 (-3,70 ile -1,60)		-2,54 (-3,3 ile -1,48)	p ^c =0,04 -2,24 (-3,04 ile 1,35)
KBHE	-3,48 (-6,15 ile -1,07)		-2,71 (-4,23 ile -0,54)	p ^b =0,02	-2,59 (-3,75 ile -0,47)	p ^c =0,02 -2,51 (-3,8 ile -0,17)
SGA	-3,40 (-5,10 ile -1,82)	p ^a =0,01	-2,73 (-4,69 ile -0,25)	p ^b =0,01	-2,60 (-5,2 ile -0,60)	p ^c =0,01 -2,45 (-5,27 ile -1,08)
İBK	-2,91 (-3,53 ile -2,31)		-2,50 (-3,39 ile -2,14)		-2,35 (-3,38 ile -1,91)	-2,23 (-3,5 ile -1,28)

SDS: Standart deviasyon skoru, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

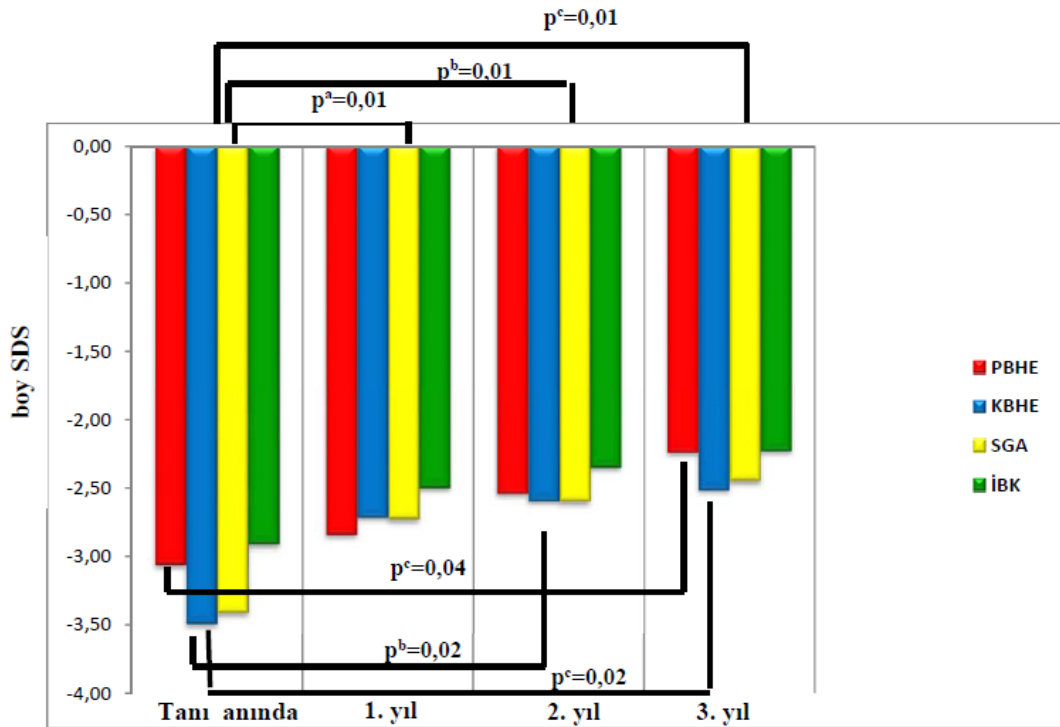
p^a: Tanı anı ile tedavinin 1. yılı arasında boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

p^b: Tanı anı ile tedavinin 2. yılı arasında boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

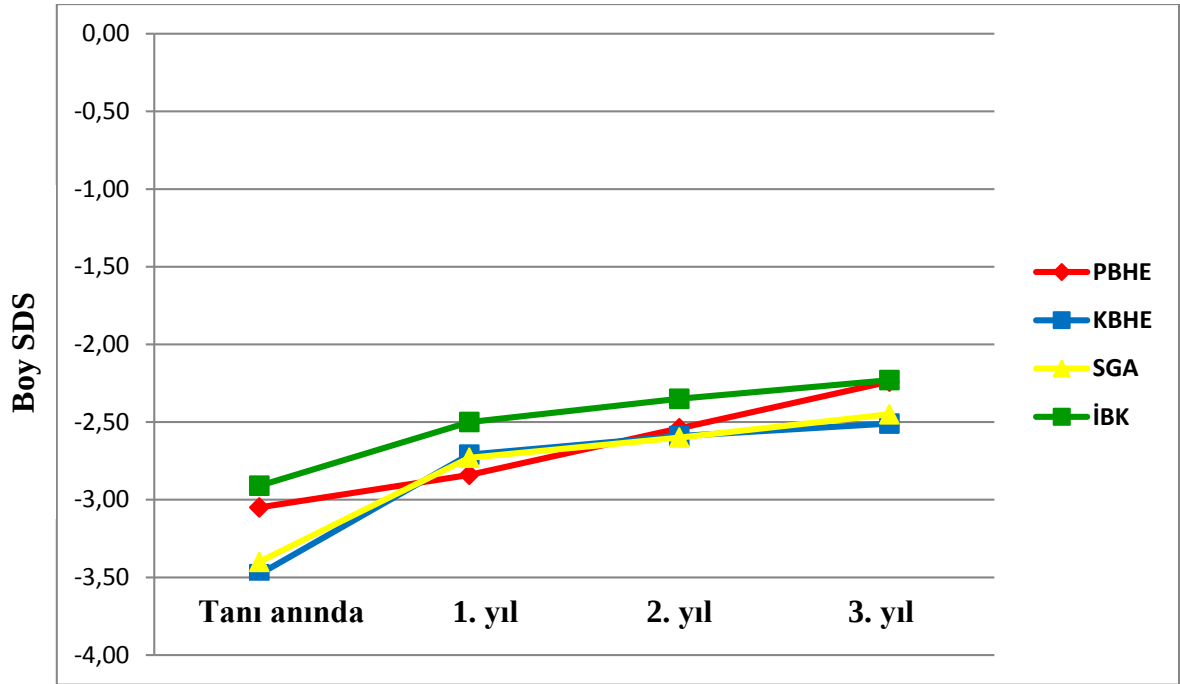
p^c: Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası tanı anında ve tedavinin 1., 2., 3. yıllarında boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, PBHE tanılı hastalarda 3. yıldaki boy SDS değerinin tanı anındaki boy SDS değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,04$). KBHE tanılı hastalarda 2. ve 3. yıldaki boy SDS değerlerinin tanı anındaki boy SDS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,02$). SGA tanılı hastalarda 1., 2. ve 3.yıldaki boy SDS değerlerinin tanı anındaki boy SDS değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,01$ ve $p=0,01$). İBK tanılı olgularda ise yıllık izlemlerindeki boy SDS değerleriyle tanı anındaki boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Grupların tedavi süresince boy SDS değişim grafiği.



Şekil 4.4. Grupların yıllara göre boy SDS'lerindeki değişiklikler.

Tablo4.6. Tanılara göre olguların tedavi süresince Δ boy SDS değerleri.

	1. yıl Δ boy SDS	2. yıl Δ boy SDS		3. yıl Δ boy SDS
TANI	Ortalama	Ortalama	p değeri	Ortalama
PBHE	0,18 (-0,97 ile 1,10)	0,10 (-0,31 ile 1,28)	p ^a =0,007	0,21 (-1,81 ile 0,83)
KBHE	0,76 (-0,55 ile 2,67)	0,27 (-1,80 ile 2,12)		0,29 (-2,37 ile 0,88)
SGA	0,47 (-0,48 ile 1,57)	0,12 (-0,83 ile 1,70)		0,10 (-0,80 ile 2,42)
İBK	0,34 (-2,98 ile 2,08)	0,22 (-1,26 ile 1,10)		0,23 (-0,48 ile 0,81)
p değeri	p ¹ =0,007			

SDS: Standart deviasyon skoru, Δ : fark, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

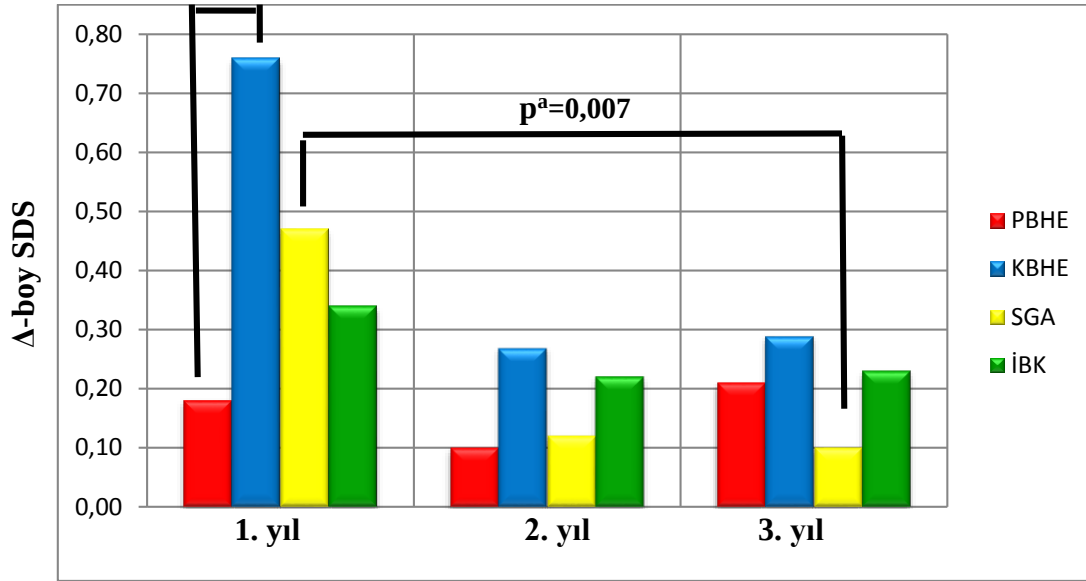
p^1 . Tedavinin 1. yılında PBHE ile KBHE arasında Δ boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

p^a . Tedavinin 1. yıl ile 3. yıl arasında Δ boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

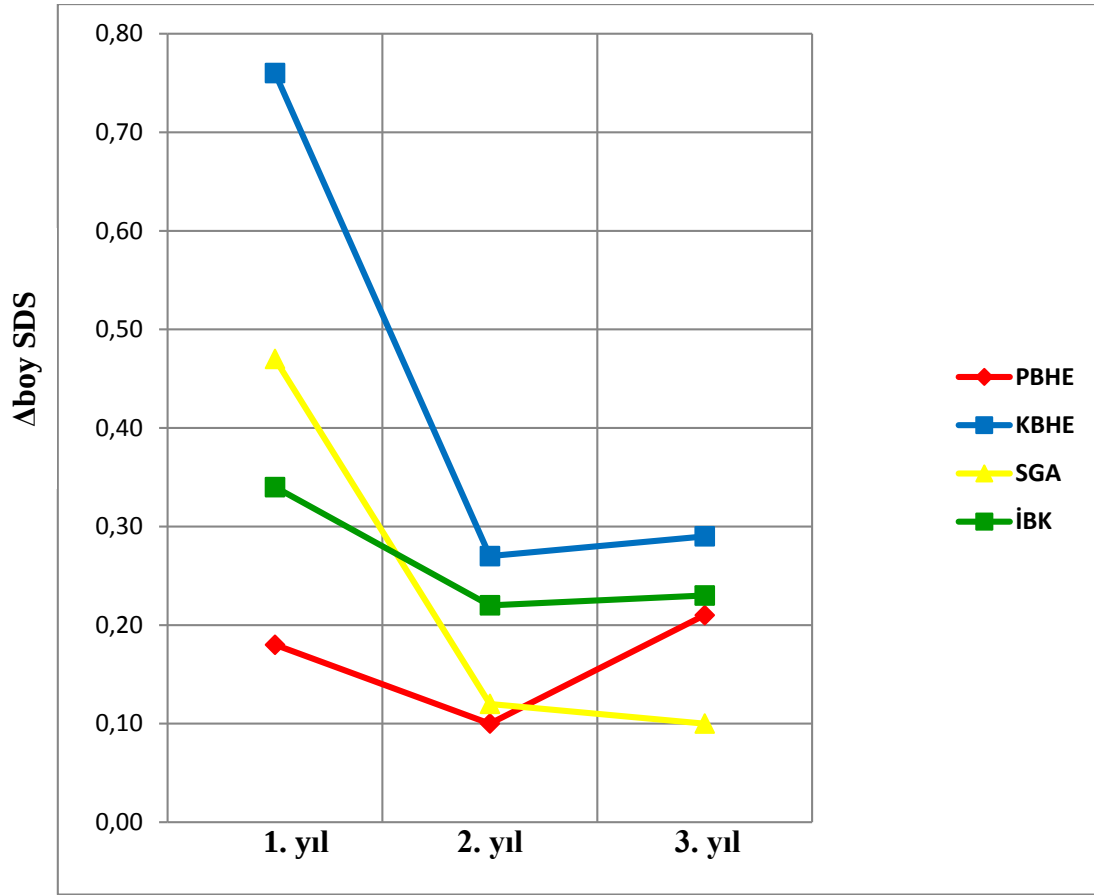
Gruplar arası Δ boy SDS değerleri incelendiğinde, tedavinin 1. yılında KBHE grubunda Δ boy SDS değerinin PBHE grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,007$), diğer grupların ise Δ boy SDS değerlerinin farklı olmadığı saptandı.

Tedavinin 2., 3. yıllarında Δ boy SDS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.5).

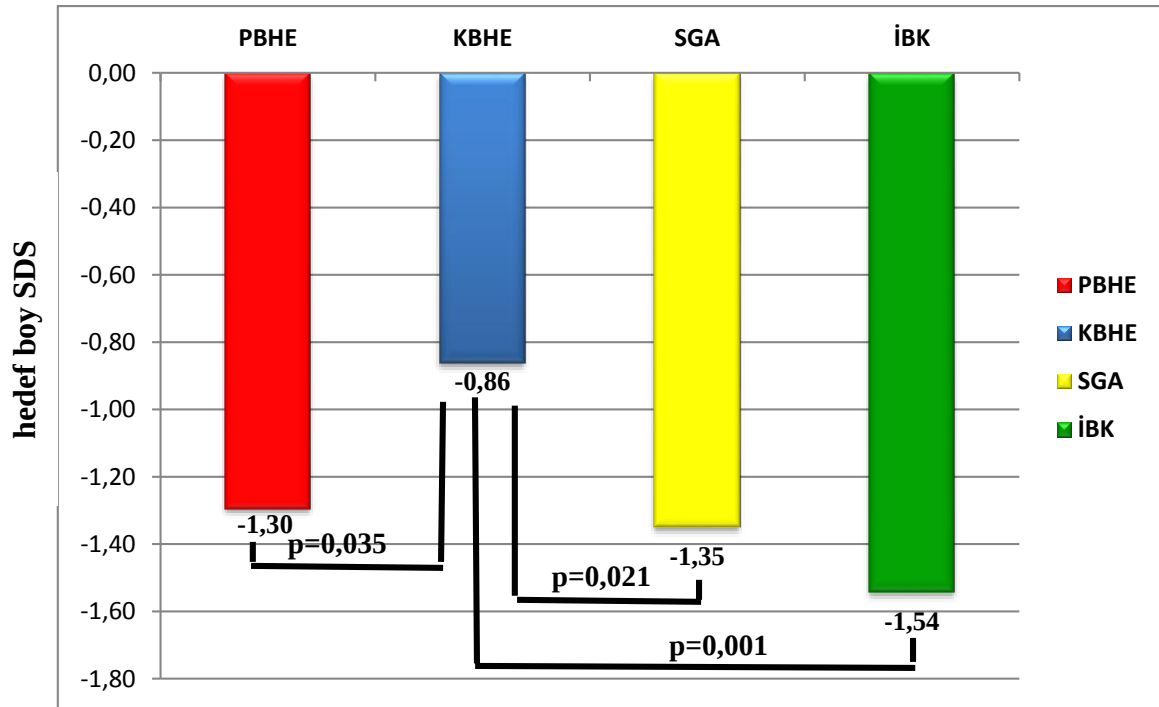
Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, SGA tanılı hastalarda 1. yıldaki Δ boy SDS değerinin 3. yıldaki Δ boy SDS değerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,007$). PBHE, KBHE, İBK tanılı olgularda ise yıllık izlemlerinde Δ boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Grupların tedavi süresince Δ boy SDS değişim grafiği.



Şekil 4.6. Grupların yıllara göre Δ boy SDS'lerindeki değişiklikleri.



Şekil 4.7. Hasta gruplarının hedef boy SDS değerleri.

Ebeveyn boy ortalamasına göre hesaplanan hedef boyun SDS değerleri, PBHE tanısı alan hastalarda $-1,29 \pm 0,72$, KBHE grubunda $-0,86 \pm 0,82$, SGA grubunda $-1,35 \pm 0,84$, İBK tanılı olgularda $-1,54 \pm 0,88$ olarak saptandı. Gruplar arası hedef boy SDS değeri incelendiğinde, KBHE ile PBHE, KBHE ile SGA, KBHE ile İBK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,035$, $p=0,021$, $p=0,001$). Hedef boy SDS değeri en düşük olan grup İBK olarak saptandı (Şekil 4.7).



Tablo 4.7. Tanılara göre olguların tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS).

TANI	Tanı anında		1. yıl Δ (boy SDS-hedef boy SDS)		2. yıl Δ (boy SDS-hedef boy SDS)		3. yıl Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	
	Ortalama		Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri	Ortalama	
PBHE	-1,97 (-3,28 ile -0,71)		-1,53 (-3,27 ile -0,29)	$p^a=0,03$	-1,41 (-1,75 ile -0,15)	$p^b=0,03$	-1,03 (-2,36 ile -0,17)	
KBHE	-2,37 (-6,0 ile -0,74)		-1,97 (-4,35 ile -0,12)		-1,84 (-3,8 ile -0,17)	$p^b=0,001$	-1,52 (-3,15 ile -0,05)	
SGA	-2,21 (-4,10 ile -0,33)		-1,61 (-3,93 ile 0,37)	$p^a=0,003$	-1,07 (-3,99 ile 0,62)	$p^b=0,001$	-1,06 (-3,90 ile 0,97)	
İBK	-1,61 (-2,64 ile -0,22)		-1,23 (-2,30 ile -0,33)		-0,74 (-2,70 ile 0,01)	$p^b=0,017$	-0,33 (-2,82 ile 0,81)	
p değeri					$p^2=0,007$		$p^3=0,04$	

SDS: Standart deviasyon skoru, Δ : fark, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

p^2 : Tedavinin 2. yılında KBHE ile İBK grupları arasında Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin karşılaştırılması

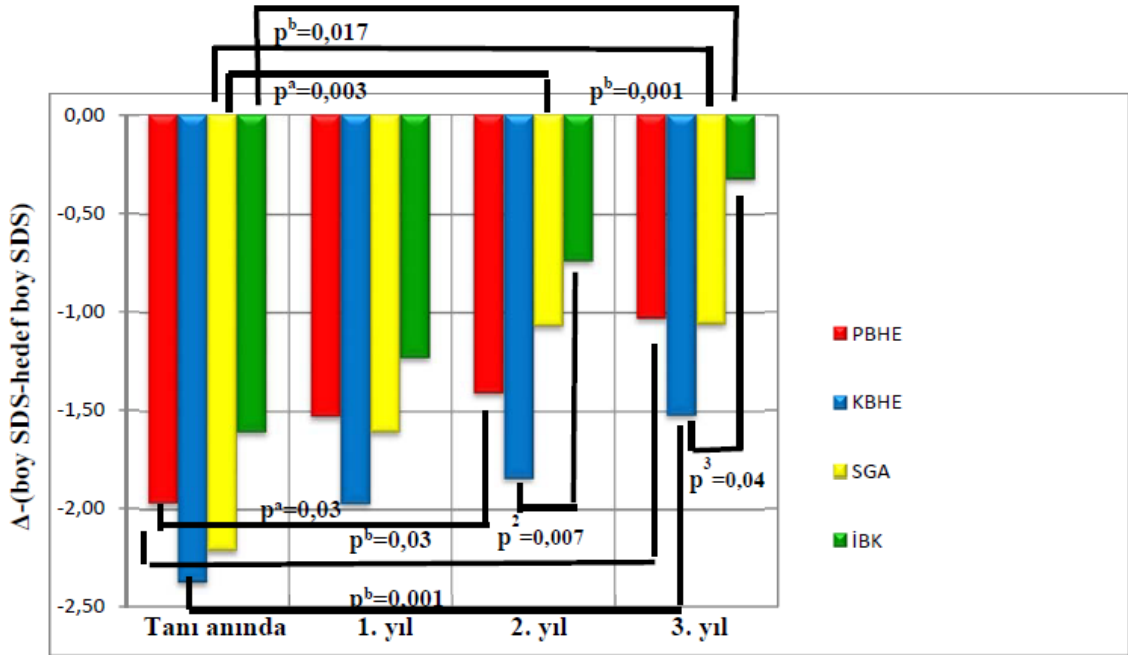
p^3 : Tedavinin 3. yılında KBHE ile İBK grupları arasında Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin karşılaştırılması

p^a : Tanı anı ile tedavinin 2. yılı arasında Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin karşılaştırılması

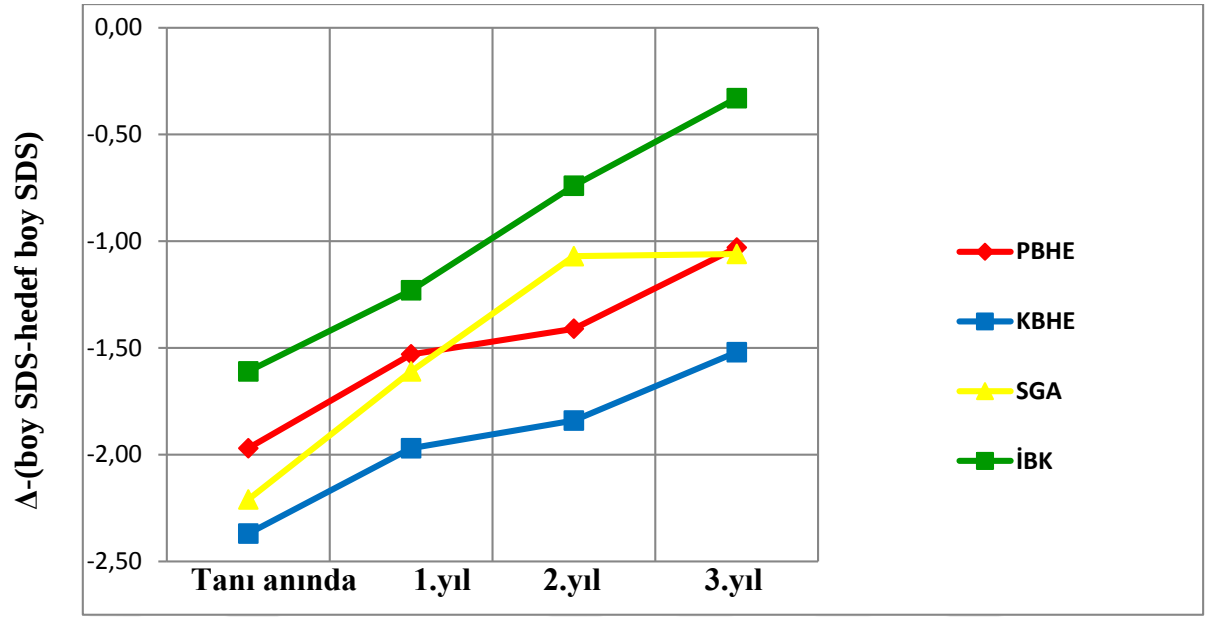
p^b : Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası Δ -(boy SDS-hedef boy SDS) değerleri incelendiğinde, tanı anında ve tedavinin 1. yılında farklı olmadığı, tedavinin 2. ve 3. yılında KBHE grubunda İBK grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,04$), diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.8).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, tanı anı ile 1. yıl Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin farklı olmadığı ($p>0,05$), PBHE ve SGA tanıli hastalarda 2. ve 3. yıldaki Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin tanı anına göre anlamlı olarak arttığı (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,03$ ve $p=0,003$, $p=0,001$) ve boy SDS'nin hedef boy SDS'ye yaklaştığı saptandı. KBHE ve İBK olgularında ise 3. yıl Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerlerinin tanı anına göre anlamlı olarak arttığı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,017$) ve boy SDS'nin hedef boy SDS'ye yaklaşıldığı görüldü (Tablo 4.7) (Şekil 4.9).



Şekil 4.8. Grupların tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değişim grafiği.



Şekil 4.9. Grupların yıllara göre Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değişim grafiği.

Tablo 4.8. Tanılarına göre olguların tedavi sırasında uzama hızı değerleri.

Tedavi öncesi		1. yıl uzama hızı		2. yıl uzama hızı		3. yıl uzama hızı	
TANI	Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri	Ortalama
PBHE	5,21 (2,70-6,50)	p ^a =0,02	7,80 (6,00-12,50)	p ^b =0,02	7,80 (6,10-10,00)		6,45 (1,20-8,90)
KBHE	4,13 (2,00-5,40)	p ^a =0,02	7,75 (4,40-10,00)	p ^b =0,01	7,30 (4,10-12,00)	p ^c =0,01	6,95 (4,50-9,00)
SGA	4,86 (2,00-6,50)	p ^a =0,01	8,00 (6,40-11,30)		7,05 (2,00-9,40)		7,00 (3,50-10,00)
İBK	5,28 (3,60-7,20)		7,30 (0,80-10,70)		7,00 (1,00-9,30)		6,80 (4,00-9,30)

PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

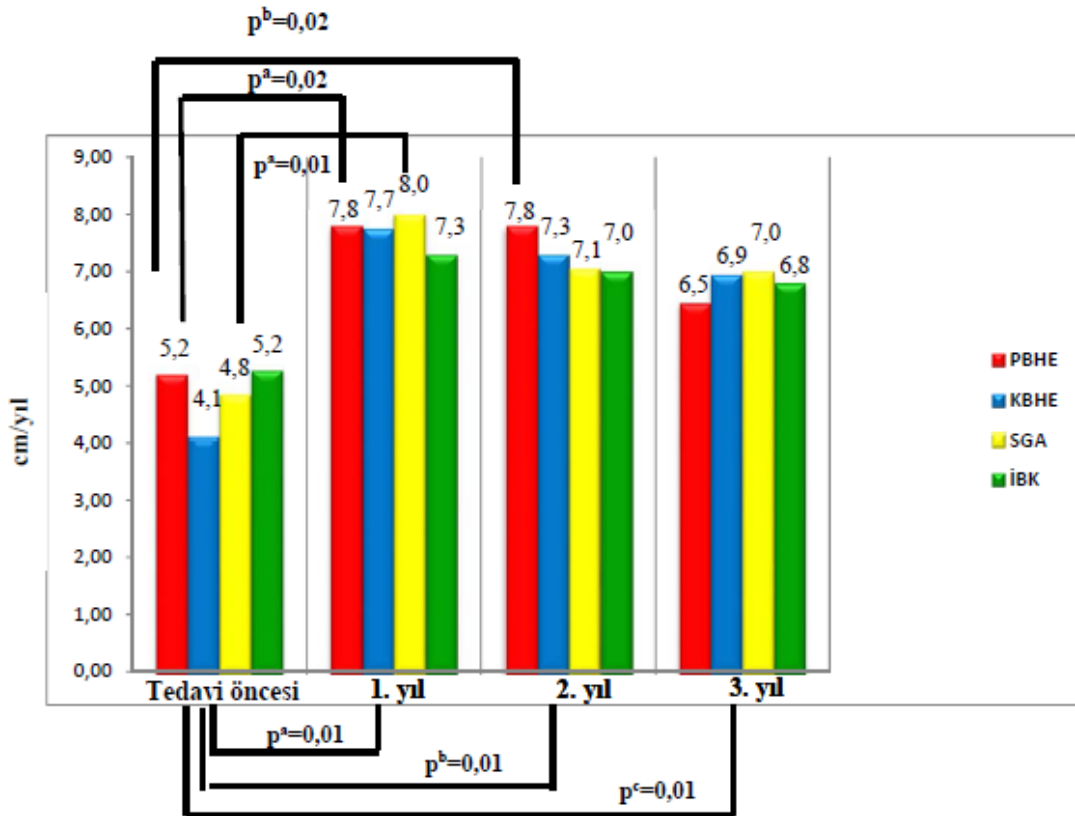
p^a. Tedavi öncesi ile tedavinin 1. yılı arasında uzama hızı değerlerinin karşılaştırılması

p^b. Tedavi öncesi ile tedavinin 2. yılı arasında uzama hızı değerlerinin karşılaştırılması

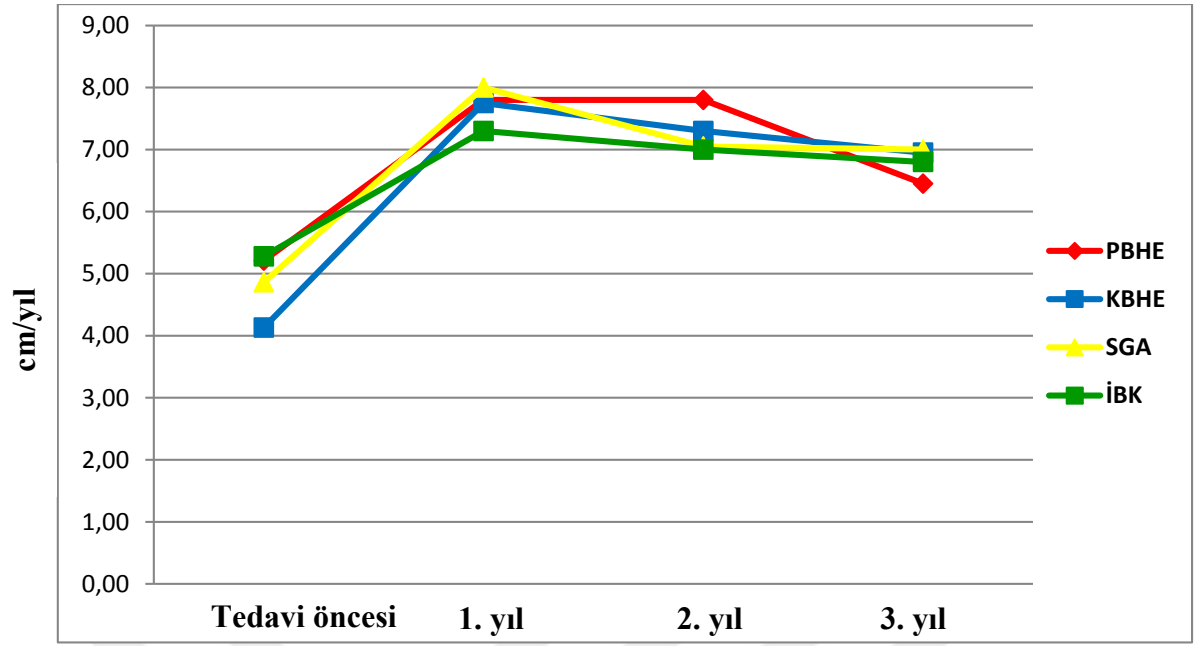
p^c. Tedavi öncesi ile tedavinin 3. yılı arasında uzama hızı değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda gruplar arasında tedavinin 1., 2., 3. yıllarında uzama hızında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.10).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, PBHE olan hastalarda 1. ve 2. yıldaki uzama hızı değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,02$), fakat 3. yılda ise tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı. KBHE tanımlı hastalarda 1., 2. ve 3. yıldaki uzama hızlarının tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,01$ ve $p=0,02$). SGA olan hastalarda 1. yıldaki uzama hızının tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülsede ($p=0,01$), 2. ve 3. yılda bir miktar artmakla birlikte istatistiksel anlam kazanmadığı görüldü. İBK grubunda ise tedavinin 1., 2. ve 3. yıldaki uzama hızlarının tedavi öncesine göre artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8) (Şekil 4.11).



Şekil 4.10. Grupların tedavi süresince uzama hızı değişim grafiği.



Şekil 4.11. Grupların yıllara göre uzama hızındaki değişiklikler.

Tablo 4.9. Tanılara göre olguların tedavi süresince ÖSB değerleri.

TANI	Tanı anında ÖSB		1. yıl ÖSB		2. yıl ÖSB		3. yıl ÖSB	
	Ortalama		Ortalama	p değeri	Ortalama	p değeri	Ortalama	
PBHE	149,7 (131,0 ile 173,6)	153,0 (132,7 ile 168,9)	$p^a=0,001$ $p^c=0,008$	156,7 (134,0 ile 175,0)	$p^b=0,001$ $p^d=0,043$	157,1 (134,2 ile 173,6)		
KBHE	147,5 (134,0 ile 168,5)	151,5 (138,0 ile 169,0)	$p^a=0,021$	154,3 (141,0 ile 172,0)	$p^b=0,001$	155,5 (138,0 ile 174,0)		
SGA	146,0 (140,0 ile 163,0)	151,0 (141,4 ile 172,0)		152,0 (143,3 ile 170,0)	$p^b=0,003$	153,0 (143,4 ile 168,0)		
İBK	152,0 (139,3 ile 170,0)	153,0 (143,0 ile 172,0)		155,0 (144,7 ile 175,0)	$p^b=0,001$ $p^d=0,016$	158,5 (147,9 ile 181,0)		

ÖSB: Öngörülen son boy, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

p^a : Tanı anı ile tedavinin 2. yılı arasında ÖSB değerlerinin karşılaştırılması

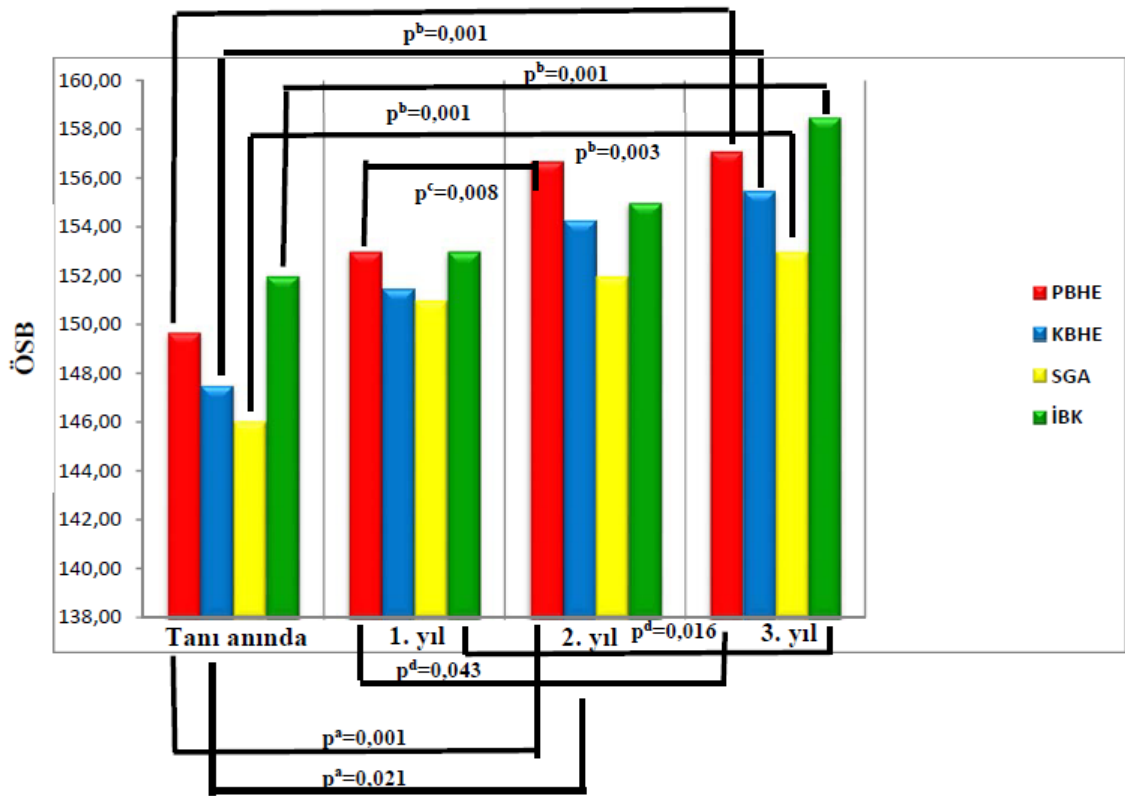
p^b : Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında ÖSB değerlerinin karşılaştırılması

p^c : Tedavinin 1. yılı ile 2. yılı arasında ÖSB değerlerinin karşılaştırılması

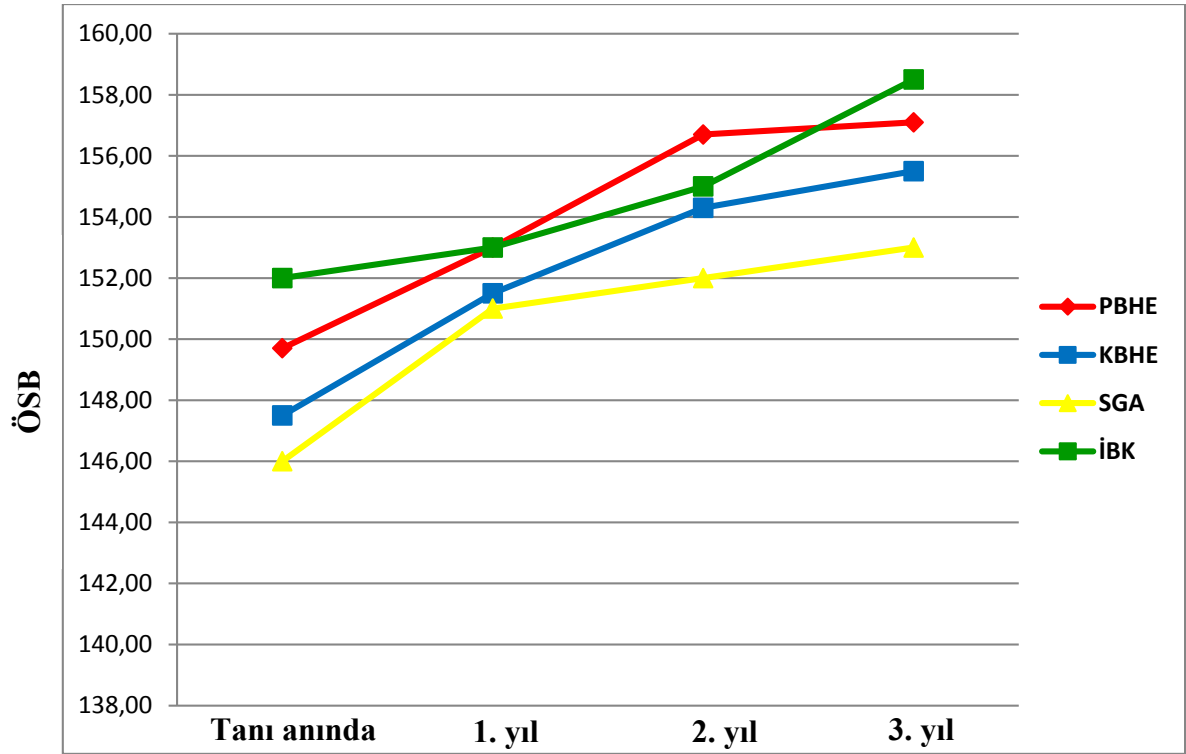
p^d : Tedavinin 1. yılı ile 3. yılı arasında ÖSB değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında ÖSB değeri incelendiğinde, tanı anında, tedavinin 1., 2., 3. yılında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.12).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, PBHE olan hastalarda 2. ve 3. yıldaki ÖSB değerinin tanı anına ve tedavinin 1.yılına göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,008$ ve $p=0,043$). KBHE tanılı hastalarda 1. yıldaki ÖSB değerinin tanı anından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, fakat 2. ve 3. yılda ise ÖSB değerinin tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p=0,021$, $p=0,001$). SGA olan hastalarda 1. ve 2. yılda ÖSB değerinin bir miktar artmakla birlikte istatistiksel anlam kazanmadığı görülsede, 3. yıldaki ÖSB değerintanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0,003$). İBK grubunda ise tedavinin 3. yılındaki ÖSB değerinin tanı anı ve 1. yıla göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p=0,001$, $p=0,016$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.13).



Şekil 4.12. Grupların tedavi süresince ÖSB değerindeki değişim grafiği.



Şekil 4.13. Grupların yıllara göre ÖSB değerindeki değişiklikler.

Tablo 4.10. Tanılara göre olguların tedavi süresince TY/KY oranındaki değişiklikler.

TANI	Tanı anında TY/KY Ortalama	1. yıl TY/KY Ortalama	p değeri	2. yıl TY/KY Ortalama	p değeri	3. yıl TY/KY Ortalama
PBHE	1,17 (0,84 ile 3,76)	1,06 (0,89 ile 2,46)		1,10 (0,87 ile 1,93)		1,06 (0,28 ile 1,60)
KBHE	1,33 (0,95 ile 3,81)	1,23 (1,0 ile 2,71)	$p^a=0,002$	1,16 (0,94 ile 1,73)	$p^b=0,001$	1,13 (0,92 ile 1,64)
SGA	1,33 (0,94 ile 2,26)	1,24 (0,91 ile 2,53)	$p^a=0,001$	1,10 (0,94 ile 2,12)	$p^b=0,001$ $p^d=0,012$	1,13 (1,0 ile 1,45)
İBK	1,29 (0,91 ile 1,78)	1,21 (0,95 ile 1,94)	$p^a=0,033$ $p^c=0,04$	1,13 (0,46 ile 1,92)	$p^b=0,001$ $p^d=0,001$	1,13 (0,93 ile 1,66)

TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

p^a . Tanı anı ile tedavinin 2. yılı arasında TY/KY oranının karşılaştırılması

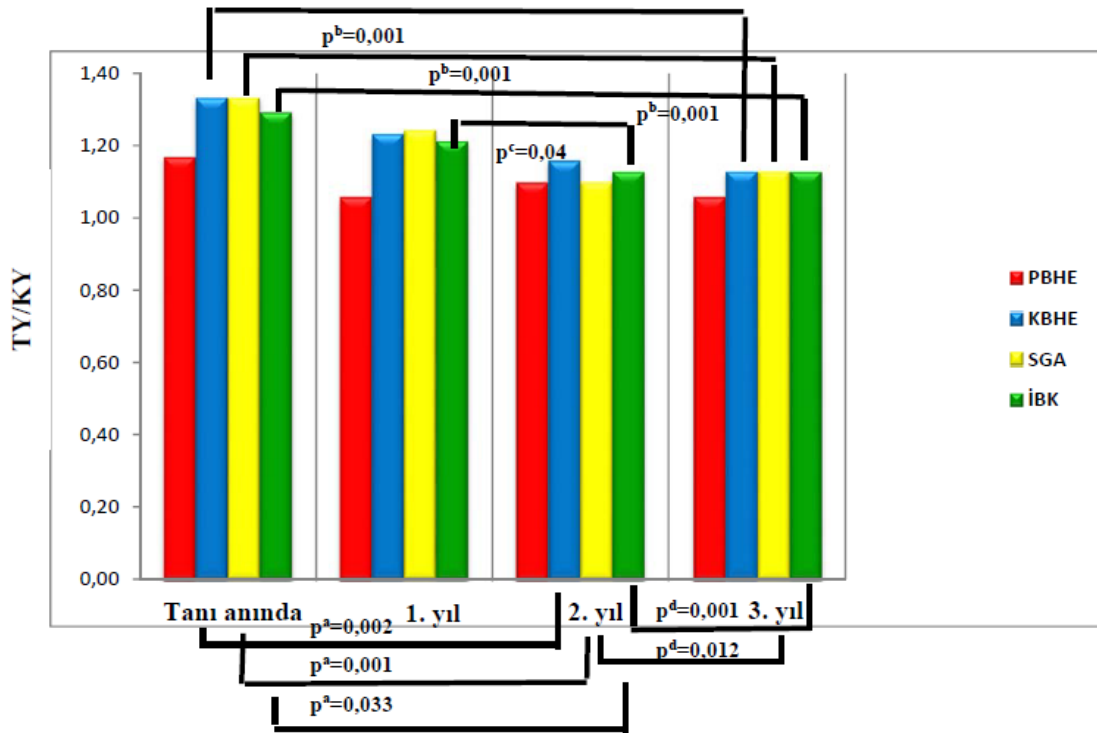
p^b . Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında TY/KY oranının karşılaştırılması

p^c . Tedavinin 1. yılı ile 2. yılı arasında TY/KY oranının karşılaştırılması

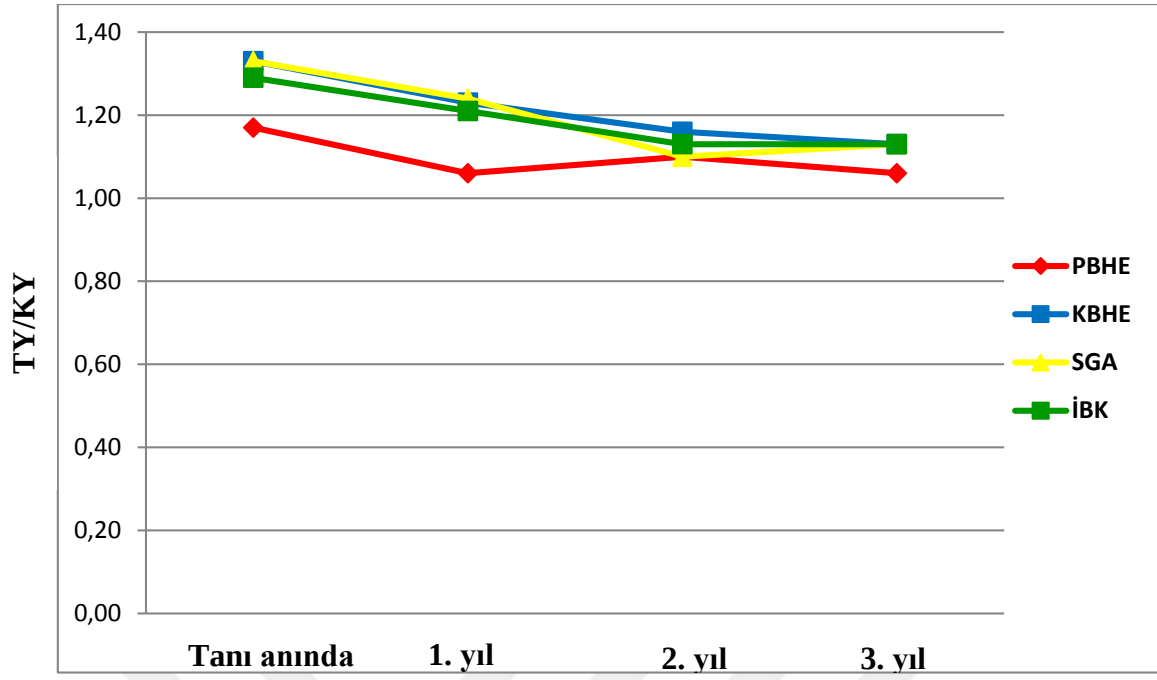
p^d . Tedavinin 1. yılı ile 3. yılı arasında TY/KY oranının karşılaştırılması

Gruplar arasında TY/KY oranı incelendiğinde, tanı anında, tedavinin 1., 2., 3. yıllarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.14).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, PBHE tanılı hastalarda tedavinin 1., 2. ve 3. yıldaki TY/KY oranının tanı anına göre azalma görülse de, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KBHE olan hastalarda 1. yılda TY/KY oranının tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, fakat 2. ve 3. yıldaki TY/KY oranının tanı anına göre anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,001$). SGA tanılı hastalarda 2., 3. yıldaki TY/KY oranının tanı anına göre, 3.yıldaki TY/KY oranının 1.yıla göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,012$). İBK olan hastalarda 2., 3. yıldaki TY/KY oranının tanı anı ve 1. yıla göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,001$ ve $p=0,04$, $p=0,001$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.15).



Şekil 4.14. Grupların tedavi süresince TY/KY oranındaki değişim grafiği.



Şekil 4.15. Grupların yıllara göre TY/KY oranındaki değişiklikler.

Tablo 4.11. Tanılara göre olguların tedavi süresince VKİ SDS değerleri.

Tanı anında				
TANI	VKİ SDS	1. yıl VKİ SDS	2. yıl VKİ SDS	3. yıl VKİ SDS
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
PBHE	-0,48 (-3,14 ile 0,92)	-0,56 (-3,20 ile 1,40)	-0,90 (-3,67 ile 1,30)	-1,02 (-4,02 ile 1,21)
KBHE	0,64 (-3,01 ile 2,07)	0,21 (-3,90 ile 3,57)	0,26 (-3,07 ile 1,28)	0,08 (-2,90 ile 1,57)
SGA	-0,96 (-3,40 ile 1,41)	-1,07 (-4,05 ile 1,70)	-1,07 (-4,04 ile 1,39)	-1,12 (-4,34 ile 1,40)
İBK	-0,75 (-2,32 ile 0,21)	-1,07 (-2,20 ile 0,48)	-1,04 (-2,14 ile 0,78)	-0,62 (-2,20 ile 0,76)
p değeri	$p^1=0,014$ $p^1=0,004$	$p^2=0,042$ $p^3=0,003$ ve $p^3=0,01$		

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

p^1 : Tanı anında PBHE ile KBHE, KBHE ile SGA grupları arasında VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

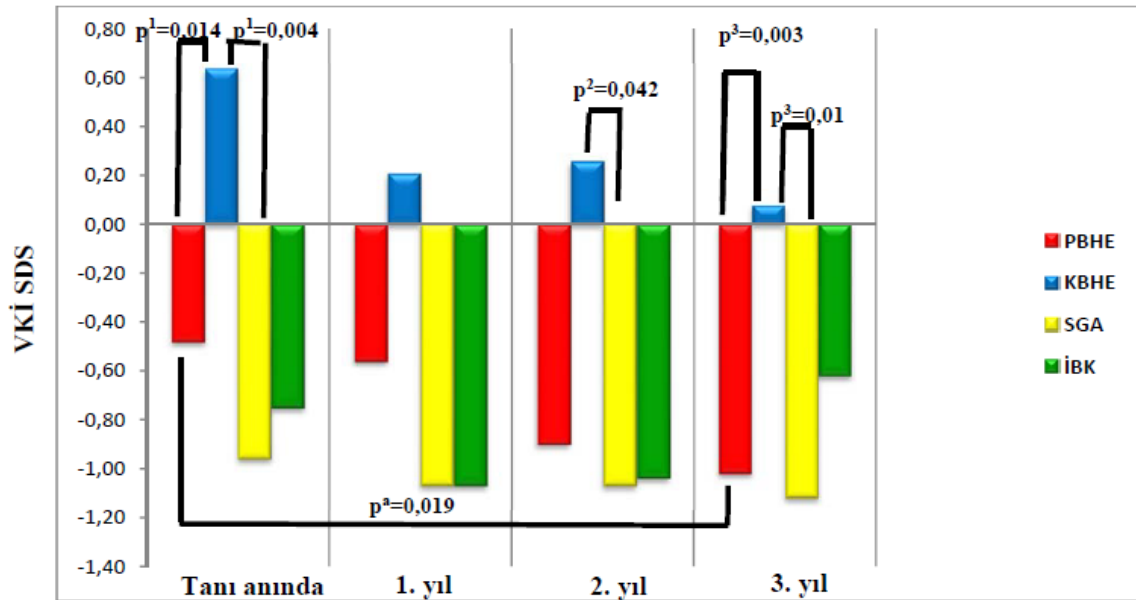
p^2 : Tedavinin 2. yılında KBHE ile SGA grupları arasında VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

p^3 : Tedavinin 3. yılında PBHE ile KBHE, KBHE ile SGA grupları arasında VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

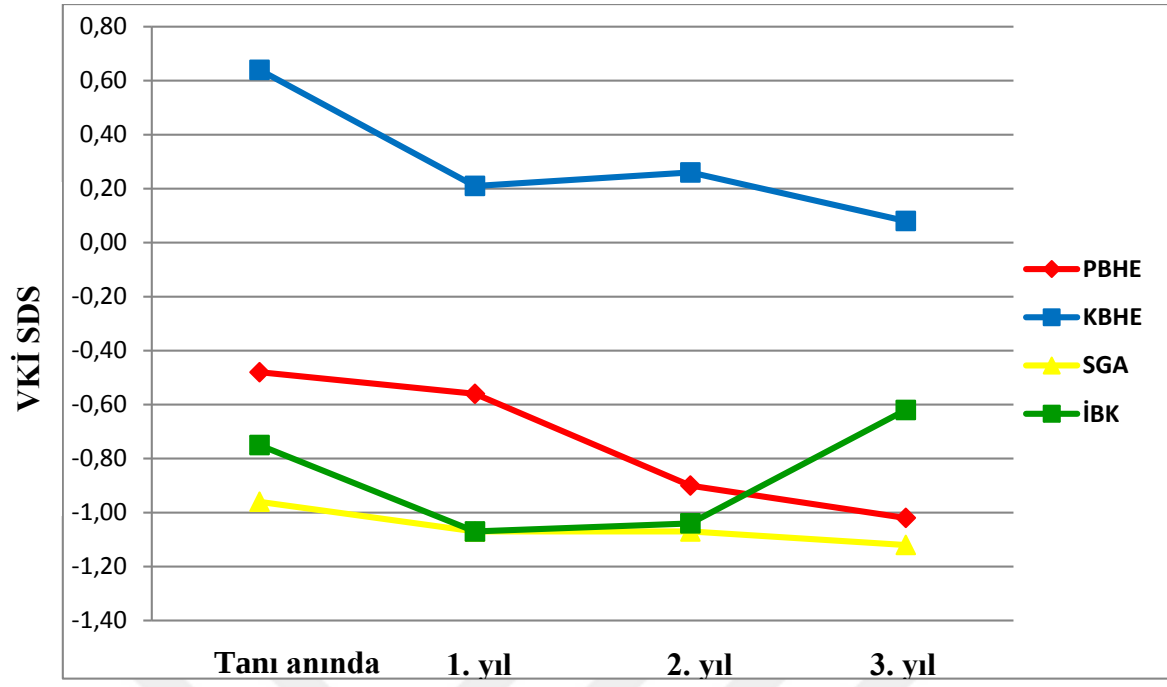
p^4 : Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası VKİ SDS değeri incelendiğinde, tanı anında KBHE grubunun PBHE ve SGA grubuna göre daha yüksek olduğu ($p=0,014$ ve $p=0,004$), tedavinin 1. yılında bu farkın ortadan kalktığı ($p>0,05$), tedavinin 2. yılında KBHE grubunun SGA grubundan yüksek olarak devam ettiği ($p=0,042$), tedavinin 3.yılında ise yine KBHE grubunun PBHE ve SGA grubundan yüksek olarak devam ettiği saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,01$) (Tablo 4.11) (Şekil 4.16).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri değerlendirildiğinde, PBHE tanıli hastalarda tanı anındaki VKİ SDS değerinin 3. yıldaki VKİ SDS değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,019$). KBHE, SGA ve İBK tanıli olgularda ise yıllık izlemlerinde VKİ SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11) (Şekil 4.17).



Şekil 4.16. Grupların tedavi süresince VKİ SDS değerindeki değişim grafiği.



Şekil 4.17. Grupların yıllara göre VKİ SDS değerindeki değişiklikler.

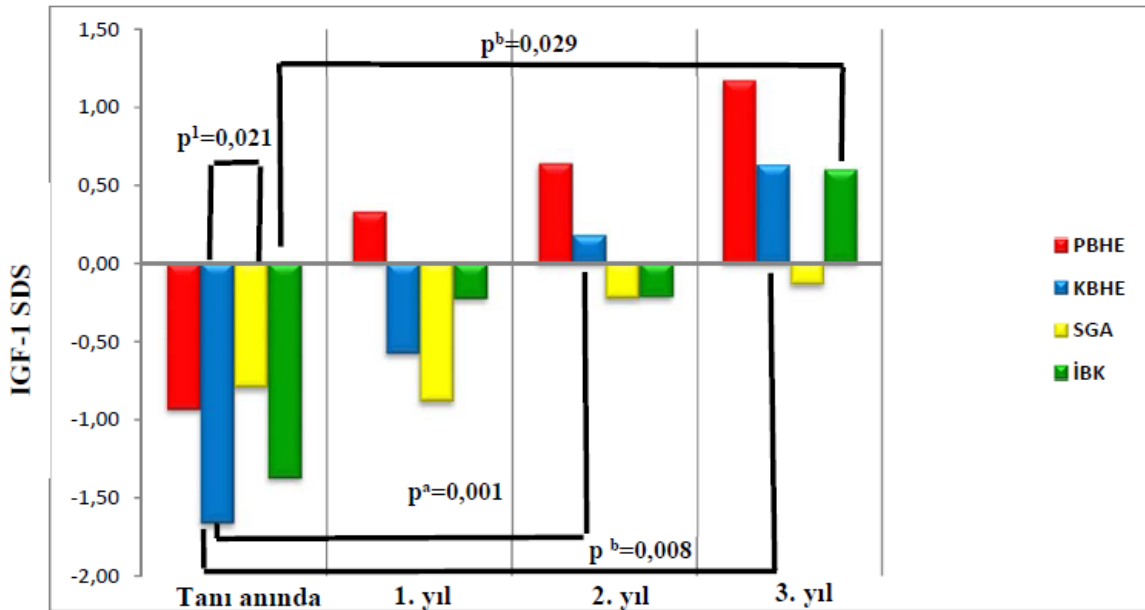
Tablo 4.12. Hasta gruplarının tedavi sırasında IGF-1 SDS değerleri.

TANI	Tanı anında		1. yıl		2. yıl		3. yıl	
	IGF-1 SDS		IGF-1 SDS	p değeri	IGF-1 SDS	p değeri	IGF-1 SDS	
	Ortalama		Ortalama		Ortalama		Ortalama	
PBHE	-0,94 (-2,50 ile 3,89)		0,33 (-2,96 ile 5,33)		0,64 (-1,57 ile 6,50)		1,17 (-0,70 ile 2,14)	
KBHE	-1,67 (-2,92 ile 0,63)		-0,58 (-3,20 ile 8,80)	p ^a =0,001	0,18 (-0,91 ile 7,31)	p ^b =0,008	0,63 (-1,95 ile 4,26)	
SGA	-0,89 (-3,60 ile 4,47)		-0,80 (-3,00 ile 3,34)		-0,23 (-2,90 ile 6,5)		-0,14 (-2,80 ile 2,91)	
İBK	-1,38 (-3,01 ile -0,40)		-0,23 (-2,00 ile 0,84)		-0,22 (-1,40 ile 1,53)	p ^b =0,029	0,60 (-3,60 ile 3,36)	
p değeri		p ¹ =0,021						

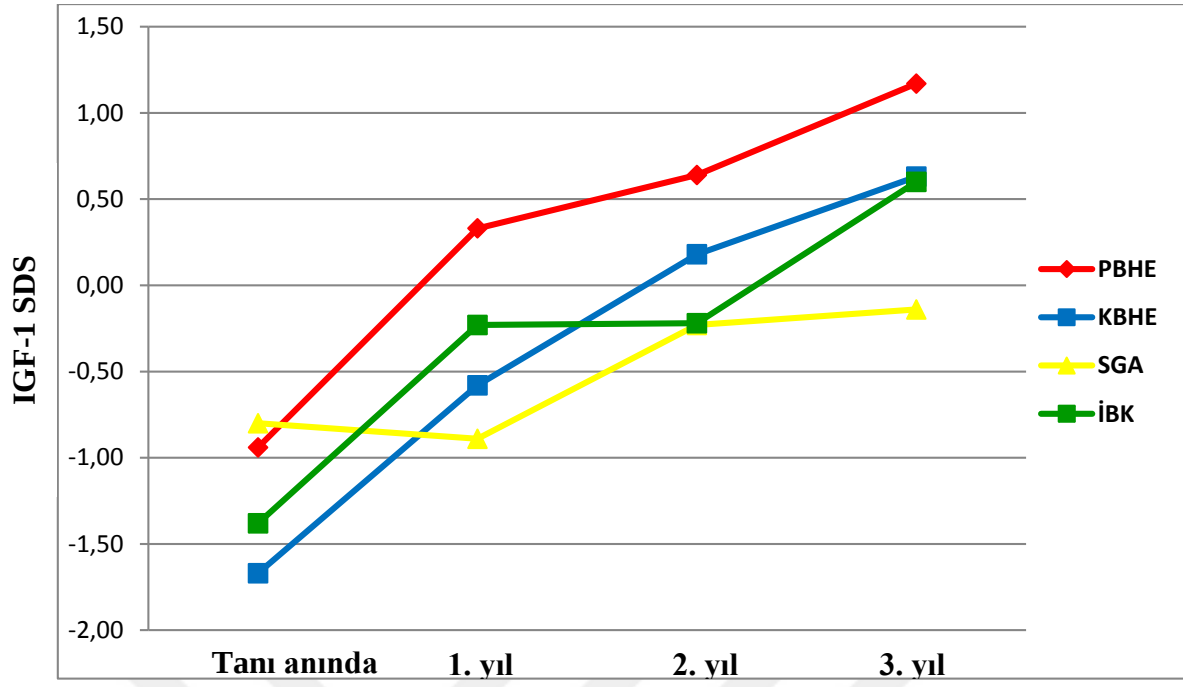
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, SDS: Standart deviasyon skoru, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı
p¹. Tanı anında KBHE ile SGA grupları arasında IGF-1 SDS değerlerinin karşılaştırılması
p^a. Tanı anı ile tedavinin 2. yılı arasında IGF-1 SDS değerlerinin karşılaştırılması
p^b. Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında IGF-1 SDS değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası IGF-1 SDS değerleri incelendiğinde, tanı anında KBHE grubu SGA grubuna göre daha düşük olduğu olduğu saptandı ($p=0,021$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 1., 2., 3. yılında gruplar arası IGF-1 SDS değerlerinin farklı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.18).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, KBHE tanıli hastalarda 1. yılda IGF-1 SDS değerinin bir miktar artmakla birlikte istatistiksel olarak anlam kazanmadığı görülse de, 2. ve 3. yıldaki IGF-1 SDS değerinin tanı anına göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,001$ ve $p=0,008$). İBK tanıli olgularda 1. ve 2. yılda IGF-1 SDS değerinin arttığı, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği, 3. yıldaki IGF-1 SDS değerinin ise tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı ($p=0,029$). PBHE ve SGA tanıli olgularda ise yıllık izlemlerinde IGF-1 SDS değerlerinde tanı anına göre artma eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.19).



Şekil 4.18. Grupların tedavi süresince IGF-1 SDS değerinde değişim grafiği.



Şekil 4.19. Grupların yıllara göre IGF-1 SDS değerindeki değişiklikler.

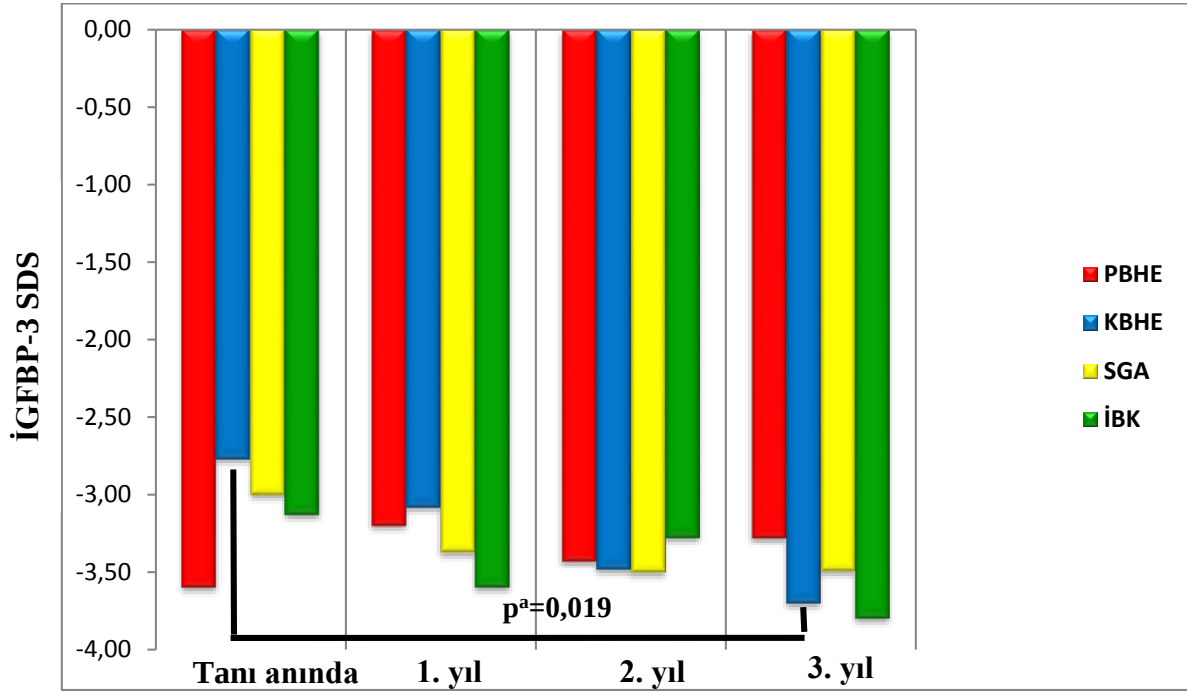
Tablo 4.13. Hasta gruplarının tedavi sırasında IGFBP-3 SDS değerleri

TANI	Tanı anında		p değeri	
	IGFBP-3 SDS	1. yıl IGFBP-3 SDS	2. yıl IGFBP-3 SDS	3. yıl IGFBP-3 SDS
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
PBHE	-3,60 (-4,01 ile -2,60)	-3,20 (-3,83 ile 0,64)	-3,43 (-4,01 ile 2,90)	-3,28 (-4,01 ile 0,26)
KBHE	-2,77 (-3,60 ile -2,20)	-3,08 (-4,42 ile -0,53)	-3,48 (-4,31 ile -0,30)	p ^a =0,019 -3,70 (-4,42 ile -2,70)
SGA	-3,00 (-4,37 ile 5,04)	-3,37 (-4,37 ile 3,16)	-3,50 (-4,01 ile -2,23)	-3,49 (-4,37 ile -2,69)
İBK	-3,13 (-3,83 ile -2,50)	-3,60 (-4,01 ile -2,38)	-3,28 (-4,01 ile -2,50)	-3,80 (-3,83 ile 3,37)

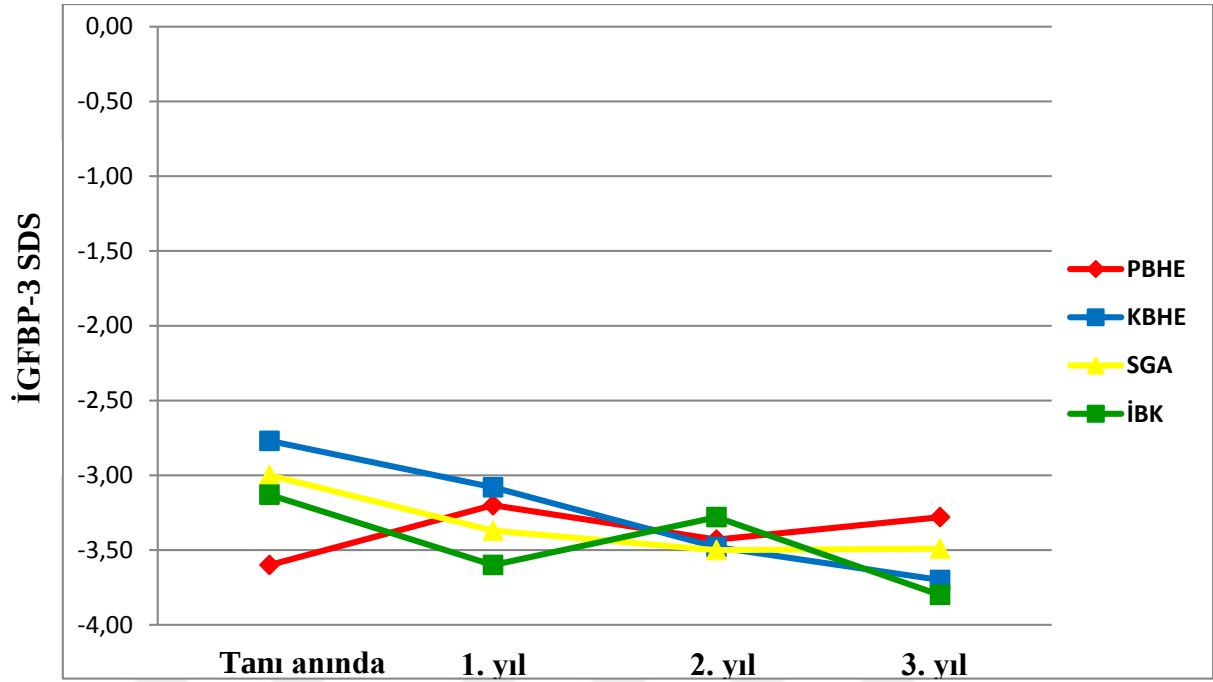
IGFBP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, SDS: Standart deviasyon skoru, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı
p^a: Tanı anı ile tedavinin 3. yılı arasında IGFBP-3 değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2., 3. yıllarında IGFBP-3 SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.20).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri değerlendirildiğinde, grupların tanı anında, tedavinin 1., 2., 3. yılında genel olarak IGFBP-3 SDS değerlerinin değişmediği, ancak KBHE tanılı hastaların 3. yılındaki IGFBP-3 SDS değerinin tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü ($p=0,019$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.21).



Şekil 4.20. Grupların tedavi süresince IGFBP-3 SDS değerinde değişim grafiği.



Şekil 4.21. Grupların yıllara göre IGFBP-3 SDS değerindeki değişiklikler.

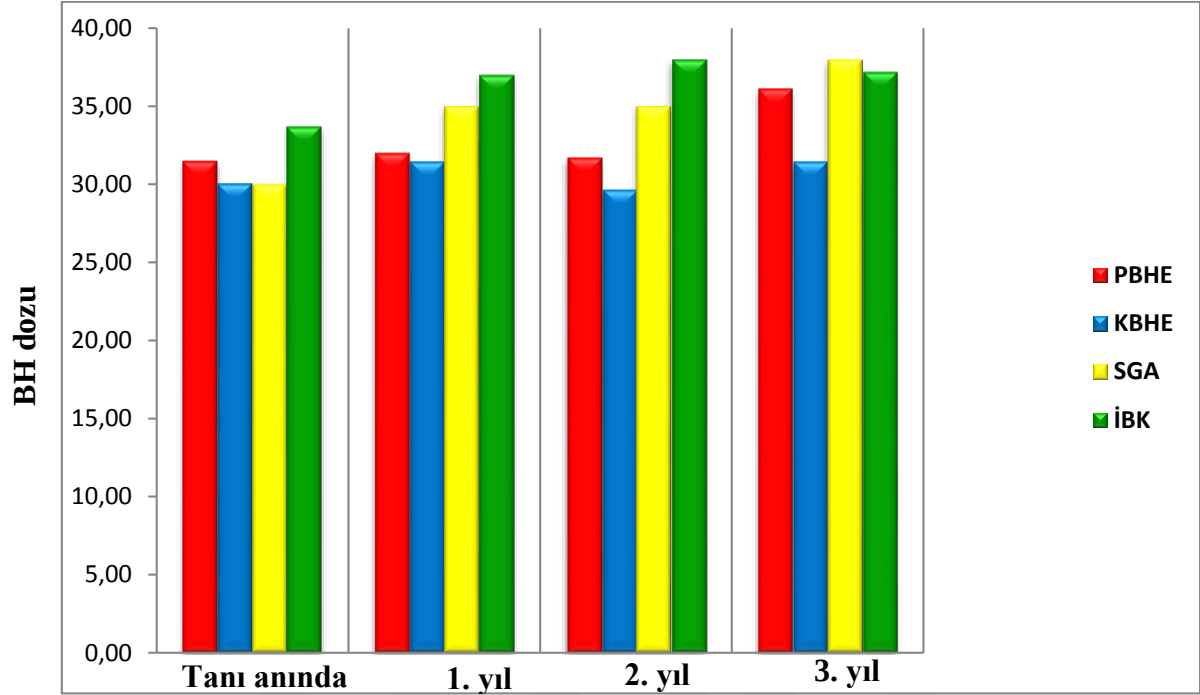
Tablo 4.14. Hasta gruplarının tedavi sırasında BH dozu değerleri.

	Tanı anında			
	BH dozu (mcg/kg/gün)	1. yıl BH dozu (mcg/kg/gün)	2. yıl BH dozu (mcg/kg/gün)	3. yıl BH dozu (mcg/kg/gün)
TANI	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
PBHE	31,5 (23,8 ile 37,5)	32,0 (19,2 ile 44,0)	31,7 (26,3 ile 47,0)	36,1 (25,0 ile 47,0)
KBHE	30,0 (20,0 ile 37,5)	31,4 (14,0 ile 36,8)	29,6 (15,0 ile 40,0)	31,4 (28,0 ile 40,4)
SGA	30,0 (25,0 ile 45,0)	35,0 (27,2 ile 43,0)	35,0 (22,0 ile 42,0)	38,0 (28,1 ile 48,6)
İBK	33,7 (28,0 ile 37,5)	37,0 (21,8 ile 38,7)	38,0 (30,3 ile 42,3)	37,2 (27,2 ile 45,0)

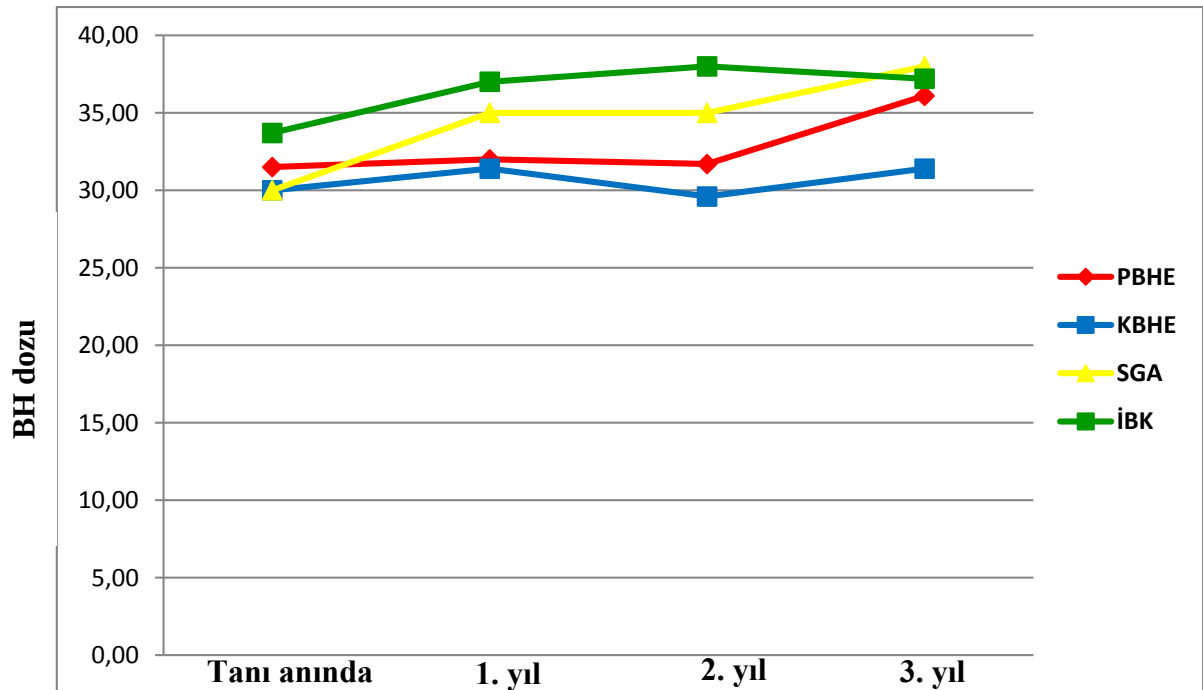
BH : Büyüme hormonu, mcg: mikrogram, kg: kilogram, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2., 3. yıllarında BH dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14) (Şekil 4.22).

Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri değerlendirildiğinde, grupların tanı anında, tedavinin 1., 2., 3. yılında BH uygulama dozları arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.14) (Şekil 4.23).



Şekil 4.22. Grupların tedavi süresince BH dozu değerinde değişim grafiği.



Şekil 4.23. Grupların yıllara göre BH dozu değerindeki değişiklikler.

Tablo 4.15. PBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	Prepubertal	Pubertal	p değeri
Tanı anında	n=25	n=44	
1 boy SDS	-3,02 (-3,90 ile -0,14)	-2,97 (-5,29 ile -0,92)	0,343
2 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,62 (-4,06 ile 1,13)	-1,92 (-3,66 ile 0,97)	0,193
3 ÖSB (cm)	144,5 (116,0 ile 165,0)	153,4 (130,0 ile 175,0)	0,029
4 TY/KY	1,34 (0,27 ile 3,76)	1,15 (0,08 ile 1,54)	0,198
5 VKİ SDS	-0,09 (-3,05 ile 1,72)	-1,07 (-4,5 ile 1,85)	0,003
6 IGF-1 SDS	-0,92 (-3,58 ile 5,80)	-1,02 (-3,83 ile 3,89)	0,352
7 IGFBP-3 SDS	-3,0 (-4,37 ile 3,42)	-3,5 (-4,37 ile -0,38)	0,165
8 BH dozu (mcg/kg/gün)	30,0 (12,0 ile 41,0)	30,0 (18,0 ile 38,0)	0,062
1.yıl	n=25	n=44	
1 boy SDS	-2,34 (-5,31 ile -0,30)	-2,86 (-4,79 ile -0,55)	0,044
2 Δ boy SDS	0,40 (-1,70 ile 1,24)	0,25 (-0,97 ile 2,10)	0,134
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,97 (-2,55 ile 1,23)	-1,50 (-3,27 ile 1,34)	0,036
4 Uzama hızı (cm/yıl)	8,3 (2,3 ile 15,0)	7,0 (3,3 ile 13,0)	0,164
5 ÖSB (cm)	152,0 (143,8 ile 168,0)	156,1 (132,7 ile 178,0)	0,365
6 TY/KY	1,24 (0,81 ile 2,46)	1,12 (0,95 ile 1,43)	0,033
7 VKİ SDS	0,13 (-2,40 ile 1,40)	-1,25 (-4,08 ile 1,39)	0,001
8 IGF-1 SDS	-0,47 (-3,14 ile 3,63)	-0,04 (-3,10 ile 5,33)	0,399
9 IGFBP-3 SDS	-3,09 (-4,37 ile -2,23)	-3,48 (-4,42 ile 2,56)	0,218
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	28,0 (14,0 ile 40,0)	32,0 (16,0 ile 44,0)	0,010
2.yıl	n=20	n=28	
1 boy SDS	-1,96 (-3,60 ile 0,88)	-2,47 (-4,70 ile -1,02)	0,036
2 Δ boy SDS	0,21 (-0,41 ile 2,84)	0,11 (-0,31 ile 0,91)	0,891
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,51 (-2,45 ile 2,51)	-0,89 (-3,07 ile 0,94)	0,180
4 Uzama hızı (cm/yıl)	6,4 (2,4 ile 9,2)	7,25 (1,0 ile 10,6)	0,967
5 ÖSB (cm)	156,0 (142,8 ile 187,0)	154,9 (134,0 ile 175,0)	0,293
6 TY/KY	1,25 (0,89 ile 1,93)	1,08 (0,87 ile 1,35)	0,229
7 VKİ SDS	-0,37 (-2,00 ile 16,30)	-1,38 (-3,90 ile 1,50)	0,001
8 IGF-1 SDS	0,42 (-2,90 ile 5,13)	0,58 (-2,10 ile 6,50)	0,653
9 IGFBP-3 SDS	-3,48 (-4,30 ile 3,50)	-3,45 (-4,40 ile -2,98)	0,151
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	30,0 (15,6 ile 40,1)	34,1 (23,5 ile 47,0)	0,008
3.yıl	n=12	n=17	
1 boy SDS	-1,86 (-3,01 ile -0,93)	-2,28 (-4,97 ile -0,68)	0,107
2 Δ boy SDS	0,25 (-1,81 ile 0,59)	0,20 (-0,94 ile 0,83)	0,711
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,25 (-1,98 ile 1,60)	-1,10 (-3,04 ile 1,02)	0,268
4 Uzama hızı (cm/yıl)	6,4 (4,1 ile 8,9)	5,5 (1,0 ile 9,4)	0,038
6 ÖSB (cm)	162,0 (150,0 ile 178,0)	156,0 (134,2 ile 168,9)	0,045
7 TY/KY	1,19 (0,28-1,60)	1,04 (0,93 ile 1,24)	0,245
5 VKİ SDS	-0,54 (-3,40 ile 1,21)	-1,56 (-4,02 ile 0,54)	0,021
8 IGF-1 SDS	1,07 (-1,37 ile 2,38)	0,73 (-1,61 ile 2,32)	0,394
9 IGFBP-3 SDS	-3,13 (-4,01 ile 0,26)	-3,37 (-4,31 ile -3,02)	0,003
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	33,7 (20,0 ile 44,0)	34,0 (23,0 ile 43,8)	0,948

n: Olgu sayısı, SDS: Standart deviasyon skoru, Δ : fark, ÖSB: Öngörülen son boy, cm: santimetre, TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, VKİ: Vücut kitle indeksi, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP-3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, BH: Büyüme hormonu, mcg: mikrogram, kg: kilogram.

PBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 4.15).

PBHE tanılı hastalarda tedavinin 1. ve 2. yılında boy SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre anlamlı olarak yüksek görülse de ($p=0,044$, $p=0,036$), tanı anı ve tedavinin 3. yılında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında tanı ve izlemdeki Δ boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu tanılı olgularda tedavinin 1.yılındaki Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin prepubertal alt grubunda daha az olduğu ($p=0,036$), diğer yıllarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı tespit edildi. PBHE tanılı hastalarda sadece tedavinin 3.yılında uzama hızının prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0,038$). PBHE tanılı hastalarda tanı anında ÖSB değerinin prepubertal grupta, tedavinin 3.yılında ise pubertal grupta düşük olduğu (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,021$), tedavinin 1. ve 2. yılında ise ÖSB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Bu tanılı hastaların sadece tedavinin 1. yılındaki TY/KY oranının prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,033$). Bu tanılı olgularda tanı anı ve tedavinin 1., 2., 3. yıllarında VKİ SDS değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$). Bu grubun prepubertal ve pubertal olguları arasında tanı ve izlemdeki IGF-1 SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). PBHE tanılı hastaların sadece tedavinin 3. yılındaki IGFBP-3 SDS değerlerinin pubertal olgularda prepubertal olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$). Bu tanılı olgularda tedavinin 1. ve 2. yılında BH dozu'nun pubertal olgularda prepubertal olgulara göre anlamlı olarak yüksek tespit edilse de (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,008$), tanı anı ve tedavinin 3. yılında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.16. KBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	Prepubertal	Pubertal	p değeri
Tanı anında	n=21	n=22	
1 boy SDS	-3,19 (6,15 ile -1,07)	-3,19 (-5,70 ile -1,19)	0,576
2 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,79 (-6,0 ile -0,74)	-2,06 (-5,38 ile -0,42)	0,940
3 ÖSB (cm)	144,9 (134,0 ile 160,8)	156,0 (140,0 ile 178,0)	0,011
4 TY/KY	1,36 (1,01 ile 3,81)	1,25 (0,95 ile 2,04)	0,082
5 VKİ SDS	0,58 (-3,01 ile 2,57)	-0,41 (-3,86 ile 1,53)	0,042
6 IGF-1 SDS	-1,98 (-3,70 ile 1,70)	-1,46 (-2,70 ile 1,46)	0,155
7 IGFBP-3 SDS	-2,95 (-4,37 ile -2,20)	-3,37 (-4,42 ile -3,13)	0,007
8 BH dozu (mcg/kg/gün)	29,0 (15,4 ile 32,8)	30,0 (22,0 ile 48,3)	0,008
1.yıl	n=21	n=22	
1 boy SDS	-2,24 (-4,43 ile -0,54)	-2,74 (-4,45 ile -0,89)	0,269
2 Δ boy SDS	0,93 (0,01 ile 2,67)	0,42 (-0,55 ile 1,25)	0,005
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,45 (-4,35 ile 0,54)	-1,93 (-4,04 ile -0,13)	0,589
4 Uzama hızı (cm/yıl)	9,0 (0,7 ile 13,9)	8,2 (3,0 ile 13,5)	0,942
5 ÖSB (cm)	147,8 (138,0 ile 167,0)	161,6 (140,1 ile 180,4)	0,002
6 TY/KY	1,22 (0,99 ile 2,71)	1,15 (0,97 ile 1,57)	0,135
7 VKİ SDS	-0,08 (-5,90 ile 3,57)	-0,85 (-3,98 ile 1,51)	0,162
8 IGF-1 SDS	-0,57 (-3,50 ile 4,80)	-0,75 (-3,20 ile 4,05)	0,715
9 IGFBP-3 SDS	-3,08 (-4,37 ile -2,23)	-3,38 (-4,42 ile -0,53)	0,049
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	25,0 (12,0 ile 36,8)	30,0 (15,5 ile 48,2)	0,032
2.yıl	n=18	n=16	
1 boy SDS	-2,10 (-3,80 ile 0,17)	-2,26 (-4,69 ile -0,48)	0,365
2 Δ boy SDS	0,24 (-1,80 ile 2,12)	0,45 (-0,40 ile 1,36)	0,597
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,33 (-3,53 ile 0,47)	-1,36 (-3,85 ile 0,21)	0,896
4 Uzama hızı (cm/yıl)	7,2 (4,4 ile 10,2)	7,25 (3,0 ile 13,4)	0,574
5 ÖSB (cm)	147,1 (141,0 ile 173,2)	155,7 (145,0 ile 177,0)	0,042
6 TY/KY	1,21 (0,91 ile 1,73)	1,1 (1,04 ile 1,4)	0,224
7 VKİ SDS	0,26 (-6,0 ile 2,30)	-0,09 (-2,70 ile 1,54)	0,403
8 IGF-1 SDS	-0,48 (-2,40 ile 7,31)	-0,77 (-3,00 ile 5,28)	0,670
9 IGFBP-3 SDS	-3,31 (-4,37 ile -0,30)	-3,80 (-4,31 ile 7,07)	0,164
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	27,2 (15,0 ile 40,4)	30,4 (15,0 ile 45,0)	0,313
3.yıl	n=12	n=8	
1 boy SDS	-2,24 (-3,75 ile -0,28)	-1,80 (-3,07 ile -1,05)	0,624
2 Δ boy SDS	0,12 (-2,37 ile 0,88)	0,33 (0,10 ile 0,73)	0,305
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,29 (-3,08 ile 1,10)	-1,00 (-3,15 ile 0,60)	0,916
4 Uzama hızı (cm/yıl)	7,3 (4,5 ile 9,0)	5,7 (3,0 ile 8,5)	0,181
5 ÖSB (cm)	148,0 (138,0 ile 179,0)	158,5 (155,0 ile 174,0)	0,036
6 TY/KY	1,14 (0,92 ile 1,64)	1,12 (1,05 ile 1,21)	0,571
7 VKİ SDS	0,08 (-2,90 ile 1,57)	0,01 (-1,50 ile 1,39)	0,624
8 IGF-1 SDS	0,32 (-2,26 ile 4,26)	0,23 (-3,50 ile 4,80)	1,000
9 IGFBP-3 SDS	-3,60 (-4,37 ile -2,70)	-3,80 (-4,42 ile -3,02)	0,305
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	31,8 (18,5 ile 45,2)	30,0 (25,0 ile 36,3)	0,521

n: Olgu sayısı, SDS: Standart deviasyon skoru, Δ: fark, ÖSB: Öngörülen son boy, cm: santimetre, TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, VKİ: Vücut kitle indeksi, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP-3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, BH: Büyüme hormonu, mcg: mikrogram, kg: kilogram.

KBHE tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 4.16).

KBHE tanılı hastalarda tanı ve izlemdeki boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu tanılı olgularda sadece tedavinin 1. yılındaki Δ boy SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0,005$). Bu grubun prepubertal ve pubertal olguları arasında tanı ve izlemdeki Δ (boy SDS-hedef boy SDS), uzama hızı ve IGF-1 SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KBHE tanılı hastalarda tanı anı ve tedavinin 3 yılındaki ÖSB değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,002$, $p=0,042$, $p=0,036$). Bu tanılı olgularda tanı anında VKİ SDS değerinin prepubertal grupta istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanırken, izlemde bu değer istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. KBHE tanılı hastalarda tanı anı ve tedavinin 1. yılında IGFBP-3 SDS değerlerinin pubertal olgularda prepubertal olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,049$). Bu tanılı olgularda tanı anı ve tedavinin 1. yılında BH dozu'nun pubertal olgularda prepubertal olgulara göre anlamlı olarak yüksek tespit edilse de ($p=0,008$, $p=0,032$), tedavinin 2. ve 3. yılında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

SGA tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 4.17).

SGA tanılı hastalarda tanı ve izlemdeki boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu tanılı olgularda sadece tedavinin 1. yılındaki Δ boy SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Bu grubun prepubertal ve pubertal olguları arasında tanı ve izlemdeki Δ (boy SDS-hedef boy SDS), uzama hızı, ÖSB, VKİ SDS ve BH dozu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). SGA'lı hastalarda tanı anı ve tedavinin 1. yılında TY/KY oranının prepubertal grupta istatistiksel olarak yüksek olduğu, fakat tedavinin 1. ve 2. yılında bu değer istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,009$). Bu tanılı hastalarda tanı anındaki IGF-1 SDS değerlerinin prepubertal olgularda, IGFBP-3 SDS değerlerinin ise pubertal olgularda daha düşük olduğu (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,011$), fakat bu değerlerin tedavinin 1., 2. ve 3. istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü.

Tablo 4.17. SGA tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	Prepubertal	Pubertal	p değeri
Tanı anında	n=34	n=19	
1 boy SDS	-3,35 (-5,5 ile 0,32)	-3,03 (-4,70 ile -1,50)	0,224
2 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,93 (-5,31 ile 2,12)	-1,62 (-4,10 ile 0,07)	0,221
3 ÖSB (cm)	148,05 (140,0 ile 163,0)	146,4 (136,0 ile 162,3)	0,641
4 TY/KY	1,52 (0,75 ile 2,26)	1,19 (0,79 ile 1,55)	0,004
5 VKİ SDS	-0,67 (-3,78 ile 1,25)	-1,30 (-3,36 ile 1,41)	0,597
6 IGF-1 SDS	-1,22 (-3,83 ile 7,10)	-0,11 (-2,62 ile 5,18)	0,045
7 IGFBP-3 SDS	-2,94 (-4,37 ile 5,04)	-3,60 (-4,37 ile -3,10)	0,011
8 BH dozu (mcg/kg/gün)	30,0 (20,0 ile 46,7)	34,4 (24,4 ile 50,0)	0,124
1.yıl	n=34	n=19	
1 boy SDS	-2,71 (-4,74 ile 0,70)	-2,74 (-4,65 ile -1,35)	0,978
2 Δ boy SDS	0,56 (-0,09 ile 1,57)	0,16 (-0,48 ile 0,84)	0,001
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,63 (-4,94 ile 2,50)	-1,40 (-3,93 ile 0,45)	0,992
4 Uzama hızı (cm/yıl)	8,0 (4,9 ile 12,5)	7,0 (2,3 ile 11,2)	0,175
6 ÖSB (cm)	151,0 (136,0 ile 173,5)	151,0 (138,5 ile 168,0)	0,937
7 TY/KY	1,27 (0,75 ile 2,53)	1,12 (0,86 ile 1,33)	0,009
5 VKİ SDS	-0,68 (-4,05 ile 1,70)	-1,19 (-3,14 ile 1,15)	0,383
8 IGF-1 SDS	-0,34 (-3,6 ile 5,6)	0,40 (-1,60 ile 2,45)	0,383
9 IGFBP-3 SDS	-3,50 (-4,37 ile 3,16)	-3,28 (-3,50 ile -3,10)	0,731
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	32,2 (20,0 ile 44,4)	33,3 (28,0 ile 47,0)	0,492
2.yıl	n=24	n=18	
1 boy SDS	-2,40 (-5,27 ile 0,70)	-2,55 (-4,49 ile -1,12)	0,274
2 Δ boy SDS	0,20 (-0,83 ile 1,50)	0,11 (-0,68 ile 1,70)	0,687
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,07 (-2,70 ile 2,50)	-1,47 (-3,99 ile 1,02)	0,204
4 Uzama hızı (cm/yıl)	7,35 (2,00 ile 11,20)	6,15 (3,40 ile 8,70)	0,101
5 ÖSB (cm)	152,3 (132,0 ile 167,0)	154,3 (141,6 ile 170,0)	0,654
6 TY/KY	1,1 (0,79 ile 2,12)	1,11 (0,88 ile 1,29)	0,731
7 VKİ SDS	-1,06 (-4,04 ile 1,39)	-1,08 (-3,40 ile 0,98)	0,542
8 IGF-1 SDS	0,42 (-2,90 ile 6,50)	0,21 (-1,21 ile 1,80)	0,559
9 IGFBP-3 SDS	-3,38 (-4,01 ile -2,23)	-3,46 (-3,84 ile 8,90)	0,123
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	32,4 (20,8 ile 54,0)	33,6 (23,0 ile 53,3)	0,516
3.yıl	n=21	n=10	
1 boy SDS	-2,20 (-5,20 ile -0,60)	-2,70 (-4,10 ile -1,47)	0,135
2 Δ boy SDS	0,14 (-0,48 ile 2,42)	0,09 (-0,80 ile 0,61)	0,435
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,10 (-2,58 ile 0,97)	-1,50 (-3,90 ile 1,63)	0,159
4 Uzama hızı (cm/yıl)	6,6 (3,5 ile 9,4)	6,2 (2,6 ile 10,0)	0,492
5 ÖSB (cm)	153,5 (138,5 ile 171,0)	154,0 (148,7 ile 165,0)	0,804
6 TY/KY	1,14 (1,01 ile 1,45)	1,11 (1,01 ile 1,39)	0,787
7 VKİ SDS	-1,12 (-4,34 ile 1,40)	-1,28 (-3,01 ile 1,30)	0,852
8 IGF-1 SDS	0,95 (-2,80 ile 3,39)	-0,61 (-1,30 ile 5,09)	0,173
9 IGFBP-3 SDS	-3,48 (-4,37 ile -2,69)	-3,80 (-3,84 ile -3,20)	0,492
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	35,0 (20,0 ile 50,0)	33,5 (6,5 ile 49,0)	0,983

n: Olgu sayısı, SDS: Standart deviasyon skoru, Δ: fark, ÖSB: Öngörülen son boy, cm: santimetre, TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, VKİ: Vücut kitle indeksi, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP-3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, BH: Büyüme hormonu, mcg: mikrogram, kg: kilogram.

Tablo 4.18. İBK tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	Prepubertal	Pubertal	p değeri
Tanı anında	n=20	n=17	
1 boy SDS	-3,00 (-4,32 ile 0,04)	-2,80 (-4,86 ile 0,98)	0,892
2 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-1,39 (-3,33 ile 3,35)	-2,08 (-4,61 ile -0,17)	0,056
3 ÖSB (cm)	148,1 (139,3 ile 162,5)	154,0 (142,0 ile 170,0)	0,075
4 TY/KY	1,34 (0,83 ile 2,55)	1,18 (0,92 ile 1,62)	0,133
5 VKİ SDS	-0,36 (-2,32 ile 1,72)	-1,20 (-3,20 ile -0,07)	0,003
6 IGF-1 SDS	-0,65 (-3,16 ile 8,47)	-0,50 (-1,60 ile 1,90)	0,619
7 IGFBP-3 SDS	-3,10 (-4,37 ile -2,23)	-3,37 (-3,70 ile -3,13)	0,619
8 BH dozu (mcg/kg/gün)	30,6 (20,0 ile 40,0)	32,0 (22,7 ile 40,0)	0,390
1.yıl	n=20	n=17	
1 boy SDS	-2,45 (-3,90 ile -0,06)	-2,60 (-3,90 ile -2,00)	0,167
2 Δ boy SDS	0,52 (-0,54 ile 2,91)	0,25 (-2,98 ile 1,50)	0,134
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,79 (-2,59 ile 2,81)	-1,38 (-3,91 ile 0,34)	0,033
4 Uzama hızı (cm/yıl)	8,1 (0,8 ile 19,0)	8,0 (3,6 ile 11,5)	0,940
5 ÖSB (cm)	152,0 (143,0 ile 166,0)	154,0 (142,5 ile 172,0)	0,111
6 TY/KY	1,19 (0,82 ile 1,94)	1,16 (0,92 ile 1,55)	0,341
7 VKİ SDS	-0,46 (-1,85 ile 1,80)	-1,16 (-2,90 ile -0,20)	0,001
8 IGF-1 SDS	0,69 (-2,39 ile 8,67)	0,10 (-1,00 ile 2,45)	0,537
9 IGFBP-3 SDS	-3,49 (-4,01 ile -2,20)	-3,56 (-3,86 ile -3,10)	0,198
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	30,0 (20,4 ile 50,0)	32,3 (21,7 ile 41,0)	0,407
2.yıl	n=14	n=10	
1 boy SDS	-2,08 (-3,47 ile -0,86)	-2,43 (-3,38 ile 0,71)	0,403
2 Δ boy SDS	0,22 (-1,25 ile 0,77)	0,25 (-0,40 ile 2,83)	0,347
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,45 (-1,96 ile 2,62)	-0,64 (-2,70 ile 0,36)	0,252
4 Uzama hızı (cm/yıl)	6,75 (1,0 ile 13,7)	7,2 (4,0 ile 10,0)	0,508
5 ÖSB (cm)	158,1 (144,6 ile 175,0)	164,1 (148,5 ile 175,0)	0,456
6 TY/KY	1,09 (0,46 ile 1,92)	1,13 (0,98 ile 1,26)	0,666
7 VKİ SDS	-0,53 (-2,14 ile 1,81)	-1,08 (-4,09 ile -0,09)	0,084
8 IGF-1 SDS	1,31 (-2,52 ile 5,07)	0,64 (-1,40 ile 2,80)	0,886
9 IGFBP-3 SDS	-3,55 (-4,01 ile -2,50)	-3,24 (-3,80 ile -0,71)	0,122
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	34,3 (21,6 ile 42,3)	30,6 (20,0 ile 40,0)	0,508
3.yıl	n=11	n=7	
1 boy SDS	-1,65 (-3,50 ile -0,74)	-2,40 (-3,50 ile -1,70)	0,104
2 Δ boy SDS	0,32 (-0,06 ile 0,81)	0,13 (-0,48 ile 0,81)	0,274
3 Δ (boy SDS-hedef boy SDS)	-0,30 (-1,99 ile 0,81)	-0,08 (-2,82 ile 0,80)	0,791
4 Uzama hızı (cm/yıl)	7,5 (5,3 ile 9,3)	6,4 (2,6 ile 10,5)	0,285
5 ÖSB (cm)	161,6 (147,9 ile 178,8)	162,0 (149,4 ile 181,0)	0,813
6 TY/KY	1,08 (0,93 ile 1,66)	1,16 (0,96 ile 1,19)	0,724
7 VKİ SDS	-0,26 (-1,82 ile 0,76)	-1,47 (-2,20 ile 0,55)	0,211
8 IGF-1 SDS	0,40 (-3,60 ile 5,09)	0,97 (-0,73 ile 4,52)	0,328
9 IGFBP-3 SDS	-3,37 (-3,83 ile -3,13)	-3,80 (-4,42 ile -3,37)	0,104
10 BH dozu (mcg/kg/gün)	33,4 (21,0 ile 47,7)	31,7 (21,0 ile 41,0)	0,791

n: Olgu sayısı, SDS: Standart deviasyon skoru, Δ: fark, ÖSB: Öngörülen son boy, cm: santimetre, TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, VKİ: Vücut kitle indeksi, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP-3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, BH: Büyüme hormonu, mcg: mikrogram, kg: kilogram.

İBK tanılı prepubertal ve pubertal olguların 3 yıllık tedavi süresinde oksolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 4.18).

İBK tanılı hastalarda tanı ve izlemdeki boy SDS , Δ boy SDS, uzama hızı, ÖSB, TY/KY oranının, IGF-1SDS, IGFBP-3 SDS ve BH dozu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu tanılı olgularda sadece tedavinin 1. yılındaki Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre daha az olduğu tespit edildi ($p=0,033$). İBK'lı hastalarda tanı anı ve tedavinin 1.yılında VKİ SDS değerlerinin prepubertal grupta istatistiksel olarak yüksek olduğu, fakat tedavinin 1. ve 2. yılında bu değer istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$).

Tablo 4.19. Hastaların Kranial MRG Bulgularının Dağılımı.

Kranial MRG	PBHE	KBHE	SGA	İBK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	55 (84,6)	28 (68,3)	38 (76,0)	27 (87,1)
Kraniyofarenjiyom	0	0	1 (2,0)	0
Parsiyel Empty Sella	2 (3,1)	6 (14,6)	4 (8,0)	0
Araknoid kist	2 (3,1)	4 (9,8)	1 (2,0)	0
Hipofiz hipoplazisi	0	1(2,4)	0	0
Serebral atrofi + Dilate ventrikül	0	0	1 (2,0)	0
Hipofiz mikroadenomu	6 (9,2)	1(2,4)	6 (12,0)	4 (12,9)
Chiari Tip 1 malformasyonu	0	0	1 (2,0)	0

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlemi sırasında yapılan kranial MR incelemelerinde en sık rastlanan kranial patoloji hipofiz mikroadenomu'dur. Parsiyel empty sella KBHE tanılı hastalarda daha fazla tespit edildi (%14,6, n=6) (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Hastaların EKO Bulgularının Dağılımı.

EKO	PBHE	KBHE	SGA	İBK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	33 (80,5)	24 (92,3)	33 (76,7)	24 (96,0)
Patent Foramen Ovale	2 (4,9)	0	4 (9,3)	0
Atriyoventriküler septal defekt	0	1 (3,8)	0	0
Sekundum atriyal septal defekt	0	1 (3,8)	1 (2,3)	0
Pulmoner stenoz	0	0	1 (2,3)	0
Eser mitral yetmezlik	2 (4,9)	0	3 (7,0)	0
Ventriküler septal defekt	1 (2,4)	0	1 (2,3)	1 (4,0)
İnteratrial septum anevrizması	1 (2,4)	0	0	0
Opere fallot tetralojisi	1 (2,4)	0	0	0

EKO: Ekokardiyografi, PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlemi sırasında yapılan EKO incelemelerinde en sık rastlanan patoloji Patent Foramen Ovale'dir. Patent Foramen Ovale SGA tanılı hastalarda daha fazla saptandı (n=4, %9,3) (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Hastaların Kemik Survey Bulgularının Dağılımı.

Kemik Survey	PBHE	KBHE	SGA	İBK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	51 (85,0)	35 (85,4)	36 (76,6)	26 (74,3)
Osteopeni	3 (5,0)	4 (9,8)	4 (8,5)	4 (11,4)
Spina bifida	0	0	2 (4,3)	0
Rikets	0	0	2 (4,3)	0
Skolyoz	4 (6,7)	2(4,9)	1 (2,1)	1 (2,9)
Spondiloepifizyal displazi	1 (1,7)	0	1 (2,1)	1 (2,9)
Lomber lordoz	0	0	1 (2,1)	1 (2,9)
Femur hipoplazisi	0	0	0	1 (2,9)

PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlemi sırasında yapılan kemik survey incelemelerinde en sık rastlanan patoloji osteopenidir. Osteopeni İBK tanılı hastalarda daha fazla saptandı (%11,4, n=4) (Tablo 4.21).

Tablo 4.22. Hastalarda bulunan ek sistemik hastalıkların dağılımı.

Ek sistemik hastalık	PBHE n (%)	KBHE n (%)	SGA n (%)	İBK n (%)
Tip 1 Diyabetes Mellitus	2 (2,9)	1(2,3)	0	3(1,5)
Puberte prekoks	10 (14,5)	3 (7,0)	3 (5,7)	2 (5,4)
Çölyak	0	0	0	0
Haşimato tiroiditi	1 (1,4)	0	1 (1,9)	0
Behçet hastalığı	1 (1,4)	0	0	0
Epilepsi	0	1 (2,3)	0	0
Miyotonik Distrofi	1 (1,4)	0	0	0
Glikojen Depo Hastalığı	1 (1,4)	0	0	0
Rikets	0	0	1 (1,9)	0

PBHE: Parsiyel büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Komplet büyüme hormonu eksikliği, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, İBK: İdiyopatik boy kısalığı

Çalışma grubumuzdaki hastaların 31'inde (%15,3) çeşitli ek sistemik hastalık saptandı. En sık rastlanan ek sistemik hastalık puberte prekoksudur. Puberte prekoks PBHE tanılı hastalarda daha fazla saptandı (%14,5, n=10) (Tablo 4.22).

Olguların 56'sında (%27,7) ek hormon eksikliği olarak; hipotiroidi, ikisinde (%1,0) panhipopituitarizm tespit edildi.

Tablo 4.23. Tanılarına göre olgularda tedavi sırasında görülen yan etkiler.

Yan etkiler	PBHE n (%)	KBHE n (%)	SGA n (%)	İBK n (%)
Nevüslerde büyüme	0	2 (10,8)	0	0
Dizlerde ağrı	0	0	2 (3,8)	0
Klavikulada büyüme	0	0	1 (1,9)	0
Burunda büyüme	0	1 (5,9)	1 (1,9)	0
Ellerde büyüme	1 (1,4)	0	1 (1,9)	1 (2,7)
Ayakta büyüme	0	1 (5,9)	0	0
Kulak zarı perforasyonu	0	0	0	1 (2,7)
Hipofiz adenom büyümesi	1 (1,4)	0	0	1 (2,7)
CA markerinde artış	0	0	0	1 (2,7)

Çalışma grubumuzdaki hastaların tedavi sırasında bazı yan etkiler görüldü. En fazla görülen yan etki KBHE tanısı alan hastalardan ikisinde (%10,8) nevüslerde büyüme olarak saptandı (Tablo 4.23).

5. TARTIŞMA

Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkilidir. İntrauterin dönemden başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenmenin, daha sonra hormonal faktörlerin büyümede büyük rolü vardır. Ayrıca kronik sistemik hastalıklar, travma, radyasyon, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi çevresel faktörler de büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir (171, 172, 173).

Boy kısalığı, yaş ve cinse göre çocuğun boyunun 3. persantil altında veya ortalama boyun iki standart sapma (<2 SD) altında saptanması durumudur. Boy kısalığının etiyolojik nedenlerinin ve toplumdaki sıklığının bilinmesi önemlidir. Boy kısalığı ile başvuran olguların yaklaşık %70-80'ini genetik/ailevi kısalık ve boy uzamasındaki yapısal gecikmeden oluşan normal varyantlar, %20-30'unu ise patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır. Patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünde BHE saptanmaktadır (2, 50).

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir. Hastaların klinik özellikleri, etyolojiye, eksikliğin başlama yaşına ve eksikliğin derecesine göre çeşitlilik gösterir. Hastaların yaklaşık %25'inde altta yatan neden bulunabilirken geriye kalan %75'lik kısım idyopatik büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirilir (84). Eksikliğin derecesi parsiyel ve komplet özellik gösterebilmekle birlikte, büyüme hormonunun fizyolojik salınımında bozukluk da olabilmektedir. Bu durum zamanında ve boy kaybı derinleşmeden tanınıp tedaviye başlanırsa çocuklar genetik hedef boylarına ulaşabilmektedirler. Büyüme hormonu eksikliği, salınım bozukluğu veya fonksiyon bozukluğunda rekombinant büyüme hormonu (BH) tedavisi kullanılmaktadır (1, 2, 8).

Bu çalışmada, kliniğimizde BH tedavisi alan PBHE, KBHE, SGA ve İBK tanısı almış olguların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, tanı ve izlemdeki klinik bulguları, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçlarını değerlendirip, büyüme hormonu tedavisinin yıllık büyüme hızı, kemik yaşı ve hedef boyu yakalama üzerine etkilerini araştırarak, büyüme hormonuna bağlı gözlenen yan etkileri saptamaya çalıştık.

5.1. BH tedavisi alan olguların genel özellikleri.

Rekombinan BH tedavisinin 1985'de BHE'de kullanımının onay almasından sonra yıllar içinde BH tedavisinin etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. İzole

ve çoklu hipofizer hormon eksikliği olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Bunların dışında; SGA, idiyopatik boy kısalığı (İBK), kronik böbrek yetersizliği, SHOX mutasyonu, Prader Willi sendromu ve Noonan Sendromu olan çocuklarda da BH tedavisi kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır.

Bizim çalışmamızda büyüme hormonu tedavisi alan 202 hastanın tanı dağılımına baktığımızda; olguların 69'unda (%34,2) parsiyel büyüme hormonu eksikliği (PBHE), 43'ünde (%21,3) komplet büyüme hormonu eksikliği (KBHE), 53'ünde (%26,2) SGA, 37'sinde (%18,3) idiyopatik boy kısalığı (İBK) tespit edildi. Olguların cinsiyet açısından dağılımına baktığımızda 144'ü (%63,7) kız, 82'si (%36,3) erkek olarak saptandı. Olguların yaş aralığı 1-16 yaş iken ortalama başvuru yaşı $7,88 \pm 3.55$ yıl idi. Olguların tanı anında pubertal durumu; 156'sının (%69) prepubertal ve 70'nin (%31) pubertal idi. Çalışma grubumuzun büyük çoğunluğunu PBHE oluşturmakta idi.

İtalya'da 2015'te yapılan bir çalışmada boy kısalığı nedeniyle izlenen 711 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Olguların ortalama tanı yaşı 9,6 yıl olarak bildirilmiştir. Olguların cinsiyet dağılımı 419'u (%59) erkek, 292'si (%41) kız olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 711 hastadan 566'sı (%85,5) BHE [416'sı (%60,3) idiyopatik BHE (bunlardan 383'ü (%57,9) klasik ve 16'sı (%2,4) ND tanıları ile) ve 148'i (%22,4) organik BHE], 20'si (%3,0) SGA, ikisi (%0,3) İBK ve geri kalanı diğer (iskelet displazisi, sendromik, vb.) nedenlerle BH tedavisi aldığı rapor edilmiştir. Tedaviye başlandığında olguların çoğunun prepubertal olduğu bildirilmiştir (175).

İspanya'da yapılan bir çalışmada 1999-2012 yılları arasında izlenen ve BH tedavisi alan 1267 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 989 (%78,1) hasta BHE, 875 hasta (%69,1) idiyopatik BHE [bunlardan 827'i (%65,3) klasik ve 44'ü (%3,5) ND tanılı] ve 114 hasta (%9,4) organik BHE, 138 hasta (%10,9) SGA, 12 hasta (%0,9) İBK ve geri kalan hastalar diğer (iskelet displazisi, sendromik, vb.) tanılarla izlenmiştir. Çalışmada BH tedavisi alan hastaların ortalama başvuru yaşı 9,8 yıl (9,7-10,0) ve cinsiyet dağılımı ise 710'u (%56) erkek, 557'i (%44) kız olarak saptanmıştır. Hastaların çoğunun tedaviye başlandığında prepubertal olduğu bildirilmiştir (Tanner evre 1) (176).

Kanada'da 1999-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada boy kısalığı nedeniyle izlenen 850 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 850 hastadan 526'sı (%61,9) BHE [bunların 147'si (%17,3) idiyopatik BHE ve 379'unun (%44,6) organik BHE, idiyopatik BHE olgularının 133'ünün (%15,6) klasik ve 4'ü (%0,5) ND tanılı], 19'u

(%2,2) SGA, 38'i (%4,5) İBK ve geri kalanın diğer (iskelet displazisi, sendromik, vb.) nedenlerle BH tedavisi aldığı bildirilmiştir. Olguların ortalama başvuru yaşı 8,5 (0,01-18,2) yıl olup, cinsiyet dağılımı 430'u (%50,7) erkek, 417'si (%49,2) kız olarak saptanmıştır. Tedaviye başlandığında olguların çoğunun prepubertal olduğu bildirilmiştir (177).

Kore'de yapılan bir çalışmada 2011-2017 yılları arasında izlenen ve BH tedavisi alan 2024 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 1297 (%64) hasta BHE [1189 hasta (%91,7) idiyopatik BHE ve 107 hasta (%8,3) organik BHE], 206 hasta (%10,1) SGA, 315 hasta (%15,5) İBK ve geri kalan hastalar diğer (sendromik, KBY vb.) tanılarla izlenmiştir. Çalışmada BH tedavisi alan hastaların ortalama başvuru yaşı 8,49 yıl (2,01-19,23) ve cinsiyet dağılımı ise 1048'i (%51,8) erkek, 976'ı (%48,2) kız olarak saptanmıştır. Hastaların çoğu tedaviye başlandığında prepubertal olduğu rapor edilmiştir (Tanner evre 1) (178).

Sonuç olarak, literatür ile uyumlu olarak olgularımızın çoğu BHE tanılı hastalar idi. Çalışmamızda hastalara BH tedavisi başlama zamanının yapılan diğer çalışmalara göre daha erken yaşta olduğu görüldü. Bu durum ülkemizde sağlık sistemlerine ulaşımın daha kolay olması ve ilaçların geri ödemesinin Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmış olması ile izah edilebilir.

Hastalarımızın çoğu literatürle uyumlu olarak prepubertal idi. Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızda kız hastalar çoğunlukta idi, literatürlerde farklı toplumlarda kız erkek dağılımı değişik oranlarda görülmektedir.

5.2. BH tedavisi alan olguların radyolojik özellikleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BHE tanısında manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) önemli yer tuttuğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda MRG'de hipofiz sapı agenezisi, ön hipofiz hipoplazisi, arka hipofiz ektopisi gibi bazı yapısal bozuklukların saptandığı ile ilgili bildirilmiştir (179, 180, 181, 182).

1987-2011 yılları arasında KİGS (Pfizer International Growth Database) tarafından yapısal BHE (idiyopatik, ND ve bilinen konjenital nedenler) olan 43725 çocuğun 15043'de MR görüntüleme sonuçları bildirilmiştir. MRG araştırması yapılan 15043 çocukta, 12434'ü (%82,66) İBHE, 662'si (%4,4) ND, 1947'si (%12,94) bilinen sebepli BHE ve konjenital nedeni BHE tanıları ile takip edilmiştir. Hipotalamik-hipofiz bölgesi içinde ve dışında anormallikleri gösteren çok çeşitli bulgular tespit edilmiştir. Öncelikli

olarak, MRG’de tespit edilen anormallikler hipofiz hipoplazisi ve HME (hypoplastic anterior pituitary [ön hipofiz hipoplazisi], missing pituitary stalk [eksik hipofiz sapı] and ectopic posterior pituitary [ektopik arka hipofiz]) olarak rapor edilmiştir. Bu değişikliklerden İBHE ve ND olarak sınıflandırılan 2361 çocukta hipofiz hipoplazisi (n=974) ve HME (n=459) tespit edilirken, İBK ve SGA olarak sınıflandırılan 1844 hastanın 151’inde (%8,2) hipofiz bölgesiyle sınırlı anormalliklerinden olan hipofiz hipoplazisi (n=86) ve HME (n=20) tespit edildiği bildirilmiştir (179). İBHE ve ND grupları ile karşılaştırıldığında, empty sella (ES) ve HME olan hastalarda şiddetli BHE ve daha sık çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) gösterilmiştir. Hipofiz hipoplazisi olan hastalar İBHE ve ND grupları ile ES ve HME hastaları arasında çeşitli özellikler göstermiştir. Cinsiyet dağılımının tüm gruplarda aynı olduğu bildirilmiştir. Hipofiz hipoplazisi ve ES hastaları arasında yapılan karşılaştırmalarda doğum ağırlığı SDS değeri, makat doğum oranı, BH tedavi başlangıcında boy SDS değeri ve hedef boy SDS açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (179).

Kemp ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kısa boylu çocuklarda hipofiz hipoplazisi en sık görülen patolojik bulgu olarak rapor edilmiştir. Diğer eşlik eden hipofiz patolojilerinin hipofiz sapı anormalliği, hipofiz bezi boyutlarının artması ve ektopik nörohipofiz olduğu bildirilmiştir (181).

İtalya’da 1998-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada 4 yaşından önce BHE tanısı almış 68 çocuk retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada 37 çocuğa İBHE (%54,4) ve 31 çocuğa (%45,6) ÇHHE tanısı konulmuştur. Görülen MRG bulguları: normal hipofiz bezi, hipofiz bezi yüksekliği >3 mm olan izole hipofiz hipoplazisi, kompleks defektler (hipofiz hipoplazisi olan veya olmayan ektopik arka hipofiz ve hipofiz sapı veya orta hat anomalileri) olarak rapor edilmiştir. Tüm kohortta anormal MRG bulgularının prevalansının %91,2 olduğu bildirilmiştir, özellikle, tüm ÇHHE hastalarında MRG taramasında (%100) kompleks defektler bulunurken, İBHE tanılı hastalarda izole hipofiz hipoplazisi (n=18, %48,7), kompleks defektler (n=13, %35,1) ve normal hipofiz bezi (n=6, %16,2) tespit edilmiştir (182).

Ülkemizde 2009-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmaya BHE olan ve hipofiz bezi MRG bulunan 183 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 153’nün (%83,6) hipofiz görüntülemesi normal saptanmıştır. MRG’de patolojisi olan 30 hastadan (%16,4) 19’unda (%10,4) hipofiz hipoplazisi, 5’inde (%2,7) parsiyel empty sella, 3’ünde (%1,7) ektopik nörohipofiz, 1’inde (%0,55) empty sella, 1’inde (%0,55) pineal kist, 1’inde (%0,55)

araknoid kist görülmüştür. Epilepsi, psikomotor gerilik ve başağrısı ile başvuran MRG yapılan 1-4 yaş arası hastaların %1,2'sinde Rathke kesesi kisti düşündüren hipofiz kistleri görülmüştür (180).

Hipofiz bezinde patolojileri saptama sıklığının diğer çalışmalarda %12 ile %86 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu kadar geniş bir aralık, hipofiz MRG'lerinin yorumlanmasındaki ve kontrast maddelerin kullanımındaki farklılıklardan kaynaklanabilir (183, 184, 185, 186).

Çalışmamızda PBHE, KBHE tanımlı hastaların 22'sinde (%55) kranial patoloji tespit edildi. Literatürlerde en fazla görülen kranial patoloji hipofiz hipoplazisi iken çalışmamızda en fazla görülen patoloji parsiyel empty sella idi. Bu durum her iki patolojinin MRG bulgularının benzer olması nedeniyle farklı değerlendirilmiş olabileceği şeklinde yorumlandı.

5.3. BH tedavisinin boy üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda BH tedavisinin kısa dönemde büyüme hızını arttırdığı, tedavinin ilk iki yılında doz yanıt ilişkisi olduğu, uzun dönemde nihai boy üzerinde olumlu etkisi olduğu ve geniş bir doz aralığında güvenilirliğin iyi olduğu gösterilmiştir (187). Genel olarak puberte öncesi dönemde önerilen BH dozu 25-50 µg/kg/gün olarak bildirilmiştir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda 25 µg/kg/gün BH dozu ile 2 yılda boy SDS değerindeki artış 1,4 SD iken 50 µg/kg/gün ile elde edilen artış 2,2 SD olarak tespit edilmiştir. (188). Tedaviye daha yüksek dozlarda başlamanın nedeni; tedavinin 1. yılında büyüme hızının yüksek tespit edilerek daha iyi yanıt alınması şeklinde rapor edilmiştir (189).

BH tedavisi uygulanan BH eksikliği vakalarında nihai boyu etkileyen en önemli faktör puberte öncesi dönemde tedavi ile kazanılan boydur. Pubertede boy kazancı fazla olmamaktadır. Puberte öncesi erken yaşlarda BH tedavisi başlandıysa ve puberte başlangıcında öngörülen nihai boy, hedef boy ya yakınsa pubertede doz artırmaya gerek olmadığı bildirilmiştir. Tedaviye puberteye yakın veya pubertede başlandıysa ve öngörülen nihai boy özellikle 3. persantilin altında kalıyor ise BH dozunun pubertede artırılması önerilmiştir (190, 191). Son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada (n=97) prepubertal 43 µg/kg/gün ve pubertal 86 µg/kg/gün dozunda kullanılan BH ile nihai boyda 4,6 cm'lik fark tespit edilmiştir (192). Diğer bir çalışmada puberte evresine göre BH dozunu arttırmanın (39 çocukta BH dozu olarak 42 µg/kg/gün'den başlayarak

85 µg/kg/gün'e kadar 3 yıl süresince artırma) nihai boyda 3,6 cm fark oluşturduğu rapor edilmiştir (193).

Hindistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada BHE tanılı hastalarda 4 yıllık BH tedavisinin sonunda ortalama boy SDS değeri 2,1 SD artış göstermiştir. Bu hastalar prepubertal ve pubertal olarak ayrıldığında, tedavi başlangıcındaki boy SDS değerlerinin prepubertal grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır, fakat tedavi sürecindeki yıllık kontrollerdeki boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada BHE tanılı hastaların uzama hızı yanıtı tedavinin 1. yılında yüksek ($10,6 \pm 3,0$ cm/yıl) olsa da, sonraki yıllarda (tedavinin 4. yılında $7,1 \pm 2,3$ cm/yıl) kademeli olarak düşüş izlenmiştir. Bu hastalar prepubertal ve pubertal olarak karşılaştırıldığında; 4 yıllık tedavi süresince uzama hızı yanıtında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada kullanılan ortalama başlangıç BH dozu 0,2-0,3 mg/kg/hafta olarak saptanmıştır (194).

Yunanistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada 4 yıllık tedavi süresince İBHE tanılı hastaların ortalama boy SDS değerindeki artış 0,82, organik nedene bağlı BHE tanılı hastaların ise 1,04 olarak saptanmıştır. Organik nedene bağlı BHE grubu BH tedavisine iyi yanıt vermiştir ve daha fazla nihai boyya ulaşmıştır. BHE tanılı hastalar prepubertal ve pubertal olarak kıyaslandığında, 4 yıllık tedavi süresince nihai boyya ulaşımında benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bu grupların uzama hızı kıyaslandığında, tedavi öncesi uzama hızı organik nedene bağlı BHE olan grupta düşük tespit edilmiştir. Tedavinin 1. yılında uzama hızında artış saptanırken, sonraki yıllarda kademeli olarak düşüş izlenmiştir. Bu çalışmada kullanılan ortalama başlangıç BH dozu 0,15-0,2 mg/kg/hafta olarak saptanmıştır (195).

Mısır'da 2011 yılında yapılan çalışmada İBK tanılı hastaların 4 yıllık tedavi süresince ortalama boy SDS değerindeki artış 1,1 SD olarak saptanmıştır. Bu grup hastaların yıllar arası boy SDS değerleri kıyaslandığında, anlamlı artış saptanmıştır. Tedavinin 1., 3. ve 4. yıllarındaki büyüme yanıtı ile tedavi başlangıcındaki boy SDS değerleri arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu çalışmada İBK tanılı hastaların tedavinin 1. yılında uzama hızı $7,6 \pm 2,0$ cm/yıl iken tedavinin 4. yılında $4,0 \pm 4,8$ cm/yıla gerilemiştir. Bu grup hastaların yıllar arası uzama hızı kıyaslandığında, anlamlı azalma saptandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada tüm hastalara standart olarak 20 IU/m²/hafta (0,2 mg/kg/hafta) BH dozu kullanılmıştır (196).

ABD’de 2018 yılında yapılan bir çalışmada 882 BH tedavisi alan hastanın BH tedavisine yanıtı değerlendirilmiştir. Hastalar, SGA doğan izole BHE, SGA doğmamış izole BHE, İBK, SGA doğan BH yeterli yanıt veren (BH yanıt ≥ 10 ng/ml) ve SGA doğan BHE olan (BH yanıt ≤ 10 ng/ml)) şeklinde beş gruba ayrılmıştır. Bu grupların tedavi başlangıcından 3. yıla kadar ortalama boy SDS artışları; SGA doğan BH yeterli yanıt veren grupta 1,15, SGA doğan BHE olanlarda 1,11, SGA doğmamış izole BHE olan hastaların 1,22, SGA doğan izole BHE olanlarda 1,21, İBK tanılı hastaların ise 0,79 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak 3 yıllık tedavi süresince ortalama boy SDS değerindeki artış, en düşük İBK grubunda iken en yüksek SGA doğan izole BHE tanılı hastalarda rapor edilmiştir. Bu çalışmada ortalama Δ boy SDS değerinin başlangıç düzeylerine göre 3 yıl takip boyunca yıllık olarak giderek arttığı gösterilmiştir. Bu gruplara uygulanan ortalama BH dozu değerlendirildiğinde; SGA doğan BHE olan, SGA doğan BH’ye yeterli yanıt veren, SGA doğmamış izole BHE olan ve SGA doğan izole BHE olan gruplarda 0,05 mg/kg/gün iken İBK tanılı hastalarda 0,06 mg/kg/gün olarak kullanıldığı bildirilmiştir. İBK tanılı hastalara diğer gruplardan daha yüksek BH dozu kullanılmasına rağmen bu hastaların BH tedavisinden en az fayda sağladığı görülmüştür (197).

Kanada’da 1999-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1 yılda boy SDS değerindeki değişim ortalama olarak organik nedene bağlı BHE tanılı hastalarda 0,57, İBHE grubunda 0,61, İBK tanılı hastalarda 0,33, SGA grubunda 0,57 olarak bildirilmiştir. Tüm grupların ilk yılda ortalama boy SDS kazancı kıyaslandığında, en yüksek boy SDS artışı İBHE’li hastalarda 0,61 (0,46 ile 0,73) olarak ve en düşük boy SDS artışı İBK’li hastalarda 0,33 (0,21 ile 0,45) olarak saptanmıştır. Tüm gruplarda boy SDS değerleri ilk yılda artış gösterirken sonraki yıllarda kademeli olarak azalmıştır. Bu çalışmada organik nedene bağlı BHE tanılı hastalarda 1. yıldaki uzama hızı farkı 4,13 cm, İBHE grubunda 4,57 cm, İBK tanılı hastalarda 2,73 cm, SGA grubunda 0,92 cm olduğu bildirilmiştir. Tüm gruplarda uzama hızı ilk yılda artış gösterirken sonraki yıllarda kademeli olarak azalmıştır. BH dozu tedavi başlangıcında organik ve idiyopatik BHE tanılı hastalarda 0,18 (0,17-0,19) mg/kg/hafta, İBK ve SGA tanılı hastalarda 0,22 (0,15-0,29) mg/kg/hafta olarak uygulanmıştır. Gruplar arasında İBHE tanısı alan hastalarda tedaviye daha iyi yanıt alındığı raporlanmıştır (177).

Kore’de yapılan bir çalışmada 2011-2017 yılları arasında izlenen BHE, SGA ve İBK tanılı hastalarda 48. ayın sonunda ortalama boy SDS değeri 1,07 artış göstermiştir.

Tedavinin 6. ayında ortalama boy SDS değeri BHE, SGA ve İBK gruplarında tedavi başlangıcından anlamlı olarak yüksek rapor edilmiştir. BHE grubunda boy SDS değerindeki artış 4. yıla, diğer gruplarda 2. yıla kadar devam etmiştir. 4. yılın sonunda BHE grubunun ortalama boy SDS değerindeki artış 1,52 SD olarak tespit edilip bu grubun tedaviden daha çok fayda gördüğü şeklinde rapor edilmiştir. BHE alt gruplarında, 4 yılda ortalama boy SDS kazancı İBHE’de 1,68 ve organik BHE’de 1,06 olup en fazla faydalanan grubun İBHE olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada izlenen hastalarda 6 aylık tedavide ortalama uzama hızı 9,2 cm (9,02-9,38) tespit edilmiş ve tedavi öncesi boy uzama hızına göre yaklaşık iki kat daha fazla tespit edilmiştir. Hastaların çoğu tedavinin 1. yılında en yüksek uzama hızına ulaşmıştır ve en yüksek uzama hızı İBK grubunda görülmüştür. BHE, SGA ve İBK tanılı gruplarda ortalama uzama hızı 2. yıla kadar yılda 7 cm’nin üzerinde seyredip daha sonra 4. yılda 5,3-5,74 cm/yıla gerilemiştir. Bu çalışmada BHE tanılı hastalarda BH dozu tedavi başlangıcında 0,24 (0,21-0,27) mg/kg/hafta, SGA grubunda 0,27 (0,22-0,31) mg/kg/hafta ve İBK olan hastalarda 0,26 (0,21-0,29) mg/kg/hafta olarak kullanılmıştır. Her üç grupta belirtilen BH dozlarına benzer cevaplar alınmıştır (178).

Japonya’da 1999-2008 yılları arasında yapılan bir GeNeSİS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) çalışmasında BH tedavisi alan 1129 BHE tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 260’ı komplet BHE ve 519’u parsiyel BHE tanısı ile tedavi almıştır. Bu gruplarda ortalama 4 yıllık tedavi süresi boyunca boy SDS değeri her yıl artmıştır. Bu çalışmada 4 yıl BH tedavisi alan BHE tanılı hastaların tedavinin 1. yılındaki Δ boy SDS değeri 0,51 iken 4. yıldaki Δ boy SDS değeri 0,14 olarak tespit edilmiştir. BH tedavisinin etkisi BHE’nin şiddeti ile değişiklik göstererek; komplet BHE grubunda tedavi başlangıcında ortalama boy SDS değeri parsiyel BHE grubuna göre daha fazla artış göstermiştir. Bu grupların sonraki yıllarda Δ boy SDS değerlerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada BHE tanılı hastaların tedavi başlangıcında ortalama uzama hızı 4,68 cm/yıl iken tedavinin 1. yılında 8,21 cm/yıla yükselerek en yüksek uzama hızına ulaşmıştır. Bu grup hastalarda daha sonra yıllık uzama hızı kademeli olarak azalarak 4. yılda 5,48 cm/yıla gerilemiştir. BHE tanılı hastalarda ortalama BH tedavi dozu 0,19 mg/kg/hafta olarak uygulanmıştır. Bu hastalarda erkek ve kız hastalar arasında ortalama BH dozu, ortalama tedavi süresi ve puberte başlamasına kadar geçen süre benzer saptanmıştır (198).

Kore’de 2019 yılında yapılan bir çalışmada İBHE ile organik nedene bağlı BHE, KBHE ile PBHE grupları arasında 2 yıl boyunca boy SDS değerindeki değişiklikler karşılaştırılmış ve sonuç olarak her grubun tedavi başlangıcına göre artış gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle tedavinin 2. yılında organik nedene bağlı BHE grubunda boy SDS değeri, İBHE grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken, KBHE ile PBHE grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (199).

ABD’de 2010 yılında yapılan bir çalışmada izlenen BHE (n=3870), ÇHHE (n=355), SGA (n=360) ve İBK (n=751) tanılı hastalarda 2 yıllık takip boyunca ortalama boy SDS değerinde pozitif değişiklikler görülmüştür. Bu grup hastalar karşılaştırıldığında, 1. yıl Δ boy SDS değeri İBK için 0,4 SD iken ÇHHE için 0,7 SD olarak tespit edilmiştir. 2. yılın sonunda ise Δ boy SDS değeri BHE, ÇHHE ve SGA gruplarında 0,6 SD ile 1,0 SD arasında değişmektedir. Farklı tanılı hastalar prepubertal ve pubertal olarak karşılaştırdığında, her iki yılda da ortalama Δ boy SDS değeri; BHE tanılı prepubertal hastalarda pubertal hastalara göre daha fazla artış göstermiştir. Bu çalışmada BHE tanılı hastalarda başlangıç BH tedavi dozu 0,047 mg/kg/gün, ÇHHE grubunda 0,039 mg/kg/gün, SGA’lı hastalarda 0,052 mg/kg/gün ve İBK tanılı hastalarda 0,05 mg/kg/gün olarak kullanılmıştır. Başlangıç BH dozu BHE, SGA ve İBK tanılı hastalarda, ÇHHE tanılı hastalardan daha yüksek uygulanmıştır (200).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PBHE, KBHE ve SGA tanılı hastalarda 3 yıllık tedavi süresince düşük doz (0,22 mg/kg/hafta) BH tedavisi ile boy SDS (Δ boy SDS değerleri sırasıyla 0,81, 0,97 ve 0,95) ve uzama hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Bu etki özellikle 1. yılda daha belirgindi. Literatürle uyumlu olarak gruplar arasında en fazla boy SDS kazancı KBHE grubunda, en düşük kazanç ise İBK grubunda saptandı. İBK grubunda boy SDS (Δ boy SDS değeri 0,68) ve uzama hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edildi. Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada 21 İBK tanılı hastaya 0,2 mg/kg/hafta dozunda BH tedavisi uygulandığında 3,6 yılda ortalama boy SDS kazancının 1,4 SD arttığı bildirilmiştir. Bu hastalar Δ boy SDS değeri >1 SD (iyi cevaplı) ve Δ boy SDS değeri <1 SD (kötü cevaplı) olarak gruplara ayrıldığında tedavi başlangıcında gruplar arasında cinsiyet dışında anlamlı fark saptanmamıştır (201). ABD’de 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise 0,05 mg/kg/gün dozunda iki yıl BH kullanan İBK hastalarında anlamlı boy SDS artışı olduğu ve en yüksek boy SDS artışının prepubertal kızlarda (+1,25 SD) sağlandığı bildirilmiştir (200). Bundan yola çıkılarak İBK tanılı hastalarda daha yüksek dozda BH tedavisi

kullanılırsa daha iyi yanıt alınabileceği düşünöldü. Tüm gruplarda tedavi süresince yıllık büyüme hızı prepubertal dönemde daha fazla tespit edilse de, tedaviye prepubertal veya pubertal dönemde başlanması nın nihai boyu değıştirmediği gözlemlendi. Hastalarımıza düşük doz BH ortalama 0,22 mg/kg/hafta (31,03 mcg/kg/gün) olarak uygulandı. Gruplar arası ve aynı grupta yıllara göre BH uygulama dozları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Literatürde bazı çalışmalarda SGA ve İBK tanı lı olgularda daha yüksek dozda BH kullanıldığı, diğ er çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde tüm gruplarda benzer dozlarda BH kullanıldığı göröldü (177, 178, 200).

5.4. BH tedavisinin grupların tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS) üzerine etkisi.

Yunanistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada 4 yıllık tedavi süresince İBHE tanı lı hastaların Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ erindeki artış 0,82, organik BHE'li hastaların ise 1,04 olarak rapor edilmiştir. Organik nedene bağı lı BHE grubunda Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ eri daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada BHE tanı lı hastalar prepubertal ve pubertal olarak kıyaslandığında, 4 yıllık tedavi süresince Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ erlerinde benzer sonuçlar elde edildiğ i bildirilmiştir (195).

Mısır'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanı lı hastaların yıllar arası Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ erleri kıyaslandığında, anlamlı artış saptanmıştır. Bu hastaların Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ eri tedavinin 1. yılında $-0,4 \pm 0,2$ iken tedavinin 4. yılında $0,02 \pm 0,4$ 'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (196).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PBHE, KBHE, SGA ve İBK hastalarında tedavinin 1. yılında Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ erlerinde tanı anına göre anlamlı bir artış görölmezken, tedavinin 2. yılından itibaren anlamlı artışın başladığ ı ve tedavinin 3. yılında tüm gruplarda bu değ erin tanı anına göre anlamlı arttığı tespit edildi. Yıllar içerisinde boy SDS değ erinin hedef boy SDS değ erine yaklaştığ ı ve düşük doz BH tedavisinden fayda göröldüğü saptandı. Bunun sonucunda BH ile tedavi süresi arttıkça hedef boya daha çok yaklaşıldığ ı tespit edildi. Tedaviye prepubertal veya pubertal dönemde başlanması nın Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değ erinin toplam artışı üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

5.5. BH tedavisi alan hastalarda TY/KY oranındaki ve ÖSB'deki değişiklikler

Bir çok çalışmada, BHE tanılı olgularda idiyopatik boy kısalığı olgularına göre TY/KY oranının daha yüksek olduğu, BH tedavisi ile TY/KY oranının azaldığı gözlemlenmiş ve ÖSB'de artış sağlandığı bildirilmiştir (178, 201, 202).

Mısır'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastaların tedavinin 1. yılındaki büyüme yanıtı ile TY ve KY gecikmesi arasında, tedavinin 2. yılındaki büyüme yanıtı ile KY arasında, tedavinin 4. yılındaki büyüme yanıtı ile KY arasında pozitif korelasyon görülmüştür. 2 yıl civarında KY gecikmesi olan İBK tanılı çocuklarda erişkin boyu öngörülen boyu yakın olarak saptanmıştır. KY gecikmesi olmayanlarda ise erişkin boyu öngörülen boyu önemli derecede aşmış, ancak KY 2 yıldan fazla geri olan çocuklarda erişkin boyu öngörülen boydan oldukça geri kalmıştır (196).

Kore'de yapılan bir çalışmada 2011-2017 yılları arasında BHE, SGA ve İBK tanılı hastalar değerlendirilmiştir. Bu gruplardan tedavi başlangıcında TY/KY değeri İBK'da düşük, BHE'de yüksek olarak saptanmıştır (178).

Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastalar yıllık Δ boy SDS değeri >1 SD (iyi cevaplı) ve Δ boy SDS değeri <1 SD (kötü cevaplı) olarak değerlendirilmiştir. Tanı anı ile 3 yıl tedavi sonrası TY/KY değerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu gruplara uygulanan BH tedavisi kemik maturasyonunu önemli derecede hızlandırmamıştır (201).

Ülkemizde 2012 yılında izole BHE, Turner sendromu ve idiyopatik BHE grupları ile yapılan bir çalışmada, BH tedavisi ile her üç grupta TY/KY oranının tedavinin her iki yılında da anlamlı olarak azaldığı saptandı. BHE tanılı hastalarda TY/KY oranının prepubertal olgularda pubertal olgulara göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Bu hastaların prepubertal olgularında uygulanan BH tedavisi ile ÖSB'de artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (207).

Çalışmamızda gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılında TY/KY oranının istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde; 3. yılın sonunda KBHE, SGA ve İBK gruplarında TY/KY oranının istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi. PBHE grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Büyüme hormonu tedavisi ile kemik yaşının takvim yaşına yaklaştığı belirlendi. Olgular prepubertal ve pubertal alt gruplara ayrıldığında KBHE ve İBK tanılı gruplarda tanı ve yıllık izlemdeki TY/KY değerlerinde prepubertal

ve pubertal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PBHE ve SGA tanılı hastalarda tedavi başlangıcında TY/KY oranının prepubertal grupta yüksek iken izlemde gruplar arası farkın kaybolduğu tespit edildi. Bu durum prepubertal hastaların bir kısmının izlemde puberteye geçmesi nedeniyle farkın ortadan kaybolması şeklinde yorumlandı.

Çalışmamızda gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılında ÖSB değerlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. Literatür ile uyumlu olarak PBHE, KBHE, SGA ve İBK tanılı hastalarda uygulanan düşük doz BH tedavisi ile izlemde ÖSB değerlerinde anlamlı artış saptandı. Bu hastalarda BH tedavisi ile ÖSB değerindeki artışın büyüme hızındaki ve boy SDS değerindeki artış ile TY/KY oranındaki azalmaya paralel olarak geliştiği tespit edildi. Olgular prepubertal ve pubertal alt gruplara ayrıldığında SGA ve İBK tanılı hastalarda tanı ve yıllık izlemdeki ÖSB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BHE olan gruplarda prepubertal hastaların tanı anı ÖSB değerleri pubertal hastalardan daha düşük olup, PBHE olgularında tedavi sonrası ÖSB değerleri prepubertal grupta pubertal gruptan daha yüksek saptandı. KBHE olgularında ise tedavi sonrası pubertal grupta ÖSB değeri daha yüksek tespit edildi.

5.6. BH tedavisinin vücut kitle indeksi üzerine etkileri

Yapılan çalışmalarda BHE tanılı hastalarda uygulanan BH tedavisi sırasında VKİ SDS değerinde azalma saptanırken, BHE olmayan hastalarda bu değerde artış olduğu rapor edilmiştir (197, 199). Başka bir çalışmada uygulanan BH tedavisine yanıt olarak aşırı kilolu çocuklarda VKİ SDS değerinde azalma görülürken, zayıf çocuklarda VKİ SDS değerinde artış olduğu bildirilmiştir (209).

ABD’de 2018 yılında yapılan bir çalışmada hastalar SGA doğan izole BHE, SGA doğmamış izole BHE, İBK, SGA doğan BH yeterli yanıt veren (BH yanıt ≥ 10 ng/ml) ve SGA doğan BHE olan (BH yanıt ≤ 10 ng/ml) şeklinde beş grup olarak değerlendirilmiştir. SGA doğan BHE olan grup ile SGA doğan BH yeterli yanıt veren grup arasında ortalama VKİ SDS değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında, 3 yıllık tedavi süresince SGA doğan BHE olan grupta VKİ SDS değerinde 0,64 artış saptanırken, SGA doğan BH yeterli yanıt veren grupta ise 0,33 artış gösterilmiştir. Benzer şekilde, SGA doğmamış izole BHE olan hastalarda ortalama VKİ SDS artışı 0,2 iken, SGA doğan izole BHE olan hastalarda 0,15 olup SGA doğmamış izole BHE olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. İBK tanılı

hastalarda ise ortalama VKİ SDS değeriindeki artış 0,12 olup diğer gruplara göre en az olduğu rapor edilmiştir (197).

Kore’de 2019 yılında yapılan bir çalışmada VKİ’nin BHE olan hastalarda terapötik yanıt etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 460 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, İBHE (n=439), organik nedene bağlı BHE (n=21), KBHE (n=114) ve PBHE (n=325) olarak 4 gruba ayrılmıştır. 2 yıl BH tedavisi uygulanan hastalarda VKİ SDS değeri, organik nedene bağlı BHE grubunda, İBHE grubuna göre daha fazla azalma görülmüştür. KBHE ve PBHE grupları arasında ise VKİ SDS değişiminde anlamlı fark saptanmamıştır (199).

Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastalar yıllık Δ boy SDS değeri >1 SD (iyi cevaplı) ve Δ boy SDS değeri <1 SD (kötü cevaplı) olarak gruplara ayrıldığında 3 yıllık tedavi süresince iyi cevaplı grupta VKİ SDS değeri kötü cevaplı gruptan daha çok artış göstermiştir (201).

Çalışmamızda tüm hastalarda VKİ SDS değerinin tedavi öncesi ve izlemde normal aralıkta olduğu saptandı. KBHE grubunda tanı anı ve tedavi sonunda VKİ SDS değerleri PBHE ve SGA’lı olgulardan yüksek tespit edildi. BH tedavisi ile VKİ SDS değerinin PBHE grubunda anlamlı azaldığı, KBHE grubunda ise azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı tespit edildi. Bu da literatürde BHE tanılı hastalarda uygulanan BH tedavisi ile VKİ SDS değerlerinde azalma saptanan diğer çalışmalarla uyumlu idi. SGA tanılı olgularda literatürde VKİ SDS değeri artış saptanırken bizim çalışmamızda anlamlı olmayan azalma tespit edildi. İBK tanılı hastalarda ise literatürle uyumlu olarak VKİ SDS değeri anlamlı olmayan artma saptandı. Olgular prepubertal ve pubertal alt gruplara ayrıldığında, PBHE tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında, tanı ve izlem süresince VKİ SDS değerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu tespit edildi. KBHE ve İBK tanılı hastalarda tanı anında VKİ SDS değerlerinin prepubertal grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı. Tüm gruplarda izlemde ve tedavi sonunda prepubertal ve pubertal gruplar arasında VKİ SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5.7. BH tedavisinin IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS üzerine etkileri

BH tedavisi sırasında serum IGF-1 düzeyi izleminin özellikle hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin güvenli sınırlarda olması açısından önemli olduğu bildirilmiştir. IGF-1 düzeyinin 3-6 aylık aralıklarla takibi önerilmektedir. IGF-1 düzeyine göre doz ayarlanabilmektedir. IGF-1 SDS değeri <-1 ise dozun %40 arttırılması, 0-1 ise %20

arttırılması, 0-2 ise aynı dozda devam edilmesi ve >2,0 ise dozun %20 azaltması gerektiği rapor edilmiştir. Tedavinin başlangıç döneminde (ilk 2 yıl) oluşan hızlı büyüme için IGF-1 düzeylerinin yüksek olması (sıklıkla +2 ile +4 SD) önerilmektedir. BH tedavisi sırasında IGFBP-3 düzeyini denetlemenin yeri tanımlanmamıştır (210).

Hindistan'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada BHE tanılı hastaların 4 yıllık tedavi süresinde hem yıllara göre, hem de prepubertal ve pubertal olgulara göre IGF-1 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu hastalarda uygulanan BH tedavisi ile IGF-1 değerinde artış olduğu rapor edilmiştir (194).

Mısır'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastaların tedavi başlangıcında IGF-1 SDS değeri $-0,8 \pm 1,6$ iken tedavinin 4. yılında $-0,5 \pm 1,1$ 'e, tedavinin başlangıcında IGFBP-3 SDS $-0,7 \pm 2,1$ iken tedavinin 4. yılında $0,3 \pm 1,5$ 'e artmıştır. Bu grup hastaların 4 yıl tedavi süresince IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri kıyaslandığında, tedavi başlangıcına göre anlamlı artış saptanmıştır (196).

ABD'de 2018 yılında yapılan çalışmada SGA doğan izole BHE, SGA doğmamış izole BHE, İBK, SGA doğan BH yeterli yanıt veren (BH yanıt ≥ 10 ng/ml) ve SGA doğan BHE olan (BH yanıt ≤ 10 ng/ml) gruplar şeklinde BH tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada ortalama IGF-1 SDS değerindeki artış, SGA doğan BHE olan hastalarda (1,3), SGA doğan BH'na yeterli yanıt veren hastalara (0,46) göre daha yüksek saptanmıştır. Dikkat çekici bir şekilde, ortalama IGF-1 SDS değerindeki artış, SGA doğmamış izole BHE olan hastalarda 0,81, SGA doğan izole BHE olan hastalarda 0,07 ve İBK tanılı hastalarda ise 0,19 olarak bildirilmiştir. Bu gruplar arasında en düşük ortalama IGF-1 SDS artışı SGA doğan izole BHE olan grupta iken, en yüksek ise SGA doğan BHE olan grupta saptanmıştır (197).

Kore'de yapılan bir çalışmada 2011-2017 yıllar arasında izlenen BHE, SGA ve İBK tanılı hastalarda BH tedavisinden 6 ay sonra IGF-1 ve IGFBP-3 SDS değerleri anlamlı olarak artış ($p < 0.001$) göstermiş ve IGF-1 SDS düzeyindeki artışın genellikle BH dozuyla orantılı olduğu bildirilmiştir (178).

Japonya'da 1999-2008 yılları arasında yapılan GeNeSİS çalışmasında BHE tanılı hastaların ortalama IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerinde tedavinin 4. yılının sonunda artış olduğu rapor edilmiştir (198).

Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastalar yıllık Δ boy SDS değeri >1 SD (iyi cevaplı) ve Δ boy SDS değeri <1 SD (kötü cevaplı) olarak

değerlendirilmiştir. 3 yıllık tedavi süresince iyi cevaplı grupta IGF-1 SDS değerinde kötü cevaplı gruba göre daha çok artış olduğu bildirilmiştir. İstatistiksel olarak IGF-1 SDS değerinde bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (201).

Çalışmamızda gruplar arası IGF-1 SDS değerlerinin KBHE grubunda SGA grubuna göre tanı anında daha düşük olduğu saptandı. Tedavinin 1., 2. ve 3. yılında ise gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Tedaviye bağlı bu farkın kapandığı düşünüldü. Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak tüm gruplarda IGF-1 SDS değerlerinde artma eğilimi tespit edilse de, yalnız KBHE ve İBK gruplarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda SGA tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında, tanı anındaki IGF-1 SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre anlamlı düşük olduğu fakat diğer gruplarda IGF-1 SDS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edildi.

Çalışmamızda gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılında IGFBP-3 SDS değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi. Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, IGFBP-3 SDS değerlerinde literatürde artış görülse de çalışmamızda PBHE grubu dışında diğer gruplarda azalma tespit edildi. Bu durum sIGF-1 düzeyinin artması ile izah edilebilir. Olgular prepubertal ve pubertal alt gruplara ayrıldığında PBHE tanılı hastaların tedavinin 3. yılındaki, KBHE ve SGA tanılı hastaların tanı anındaki IGFBP-3 SDS değerlerinin pubertal olgularda prepubertal olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilse de, İBK tanılı hastalarda bu değerin farklı olmadığı saptandı.

5.8. BH tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler

Yapılan birçok çalışmada rekombinan BH kullanılması sırasında gözlenen yan etkiler bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülen yan etkiler; hipotiroidi, tip 2 DM, baş ağrısı, intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri), femur başı epifiz kayması, skolyoz, maligniteler, rekürens neoplaziler, jinekomasti, melanositlerin büyümesi şeklinde rapor edilmiştir.

İtalya’da 2015’te yapılan bir çalışmada BH ile tedavi edilen 12 hastada baş ağrısı, 7 hastada hipotiroidi, 6 hastada hipogonadizm, 4 hastada sekonder hipotiroidizm, 3 hastada hipoglisemi, 3 hastada diyare, 3 hastada ürtiker gibi yan etkiler bildirilmiştir (175).

İspanya’da 1999-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada BH ile en az 1 yıl tedavi edilen 1143 hastadan 93’de istenmeyen yan etki ortaya çıkmıştır. Ciddi yan etkisi olan 7 hasta tespit edilmiştir ki, bununda 2’si BH ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca 262 prospektif hastada BH kullanırken oluşan yan etkiler incelendiğinde 3 hastada artralji, 2 hastada jinekomasti, 1 hastada baş ağrısı, 1 hastada hipoglisemi, 1 hastada hipotiroidizm, 1 hastada diz deformitesi, 1 hastada IGF-1 yüksekliği, 1 hastada enjeksiyona bağlı hematoma, 1 hastada lipoatrofi, 1 hastada melanositik nevus, 1 hastada neoplazm (multipl hipofiz eksikliğine sekonder astrositoma bağlı rezidual tümör) görülmüştür (176).

Kanada’da 1999-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada çeşitli BHE tanıları ile BH tedavisi alan 11 çocukta ölüm rapor edilmiştir. Bunlardan 7’si organik nedene bağlı BHE olan grupta görülmüştür. Bu hastalardan 3’nün (2’si medulloblastom ve 1’i anaplastik karsinom) araştırmacı tarafından BH tedavisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür ve ölüm nedeninin her vakada tümör nüksüne bağlı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 1 yıl tedavi edilen 833 hastadan 87’sinde görülen yan etkiler BH ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada 19 hastada baş ağrısı, 10 hastada skolyoz, 9 hastada artralji, 9 hastada IGF-1 düzeyinde artış, 7 hastadan melanositik nevus, 6 hastada otitis media gibi yan etkiler bildirilmiştir (177).

Kore’de 2011-2017 yılları arasında 2024 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 14 hastada neoplazm teşhis edilmiştir. Bunlardan 5’i benign, 9’u malign karakterli olup, 9 malign neoplazmdan 7’si kraniyofarengiomaya bağlı organik BHE tespit edilen hastalarda gelişmiştir. Bu hastalarda primer tümör teşhisinden 2-6 yıl sonra BHE tanısı konularak BH tedavisine başlandıktan 8 ay ile 5 yıl sonra nüks kraniyofarengioma tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastalardan 22’sinde hipotiroidizm, 7’sinde glukoz intoleransı, 11’inde skolyoz, 1’inde benign intrakraniyal hipertansiyon, 1’inde pankreatit, 1’inde jinekomasti, 1’inde uyku apne sendromu gibi yan etkiler görülmüştür (178).

Çalışmamızda BH tedavisi alan 2 hastada nevuslerde büyüme, 2 hastada dizlerde ağrı, 1 hastada klavikulada büyüme, 2 hastada burunda büyüme, 3 hastada ellerde ve 1 hastada ayakta büyüme, 1 hastada kulak zarı perforasyonu, 2 hastada hipofiz adenom büyümesi, 1 hastada da CA belirteçlerinde artış gibi yan etkiler gözlemlendi. Çalışmamızda tedavi süresince tespit edilen yan etkiler literatür ile uyumlu olarak hafif ve az sayıda olarak değerlendirildi.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2002-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve boy kısalığı nedeni ile izlenecek büyüme hormonu tedavisi alan toplam 202 hastanın 3 yıllık izlemleri değerlendirildi. Tedavi edilen parsiyel büyüme hormonu eksikliği (PBHE), komplet büyüme hormonu eksikliği (KBHE), gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ve idiopatik boy kısalığı (İBK) tanıları olan olguların tedavi başlangıcında ve tedavi süresince antropometrik ölçüm değerleri (boy, vücut ağırlığı, VKİ ve SDS'leri, KY, hedef boy, ÖSB), laboratuvar sonuçları ve radyolojik görüntüleme bulguları değerlendirilerek tedavi etkinliği araştırıldı.

- 1- BH ile tedavi edilen toplam 202 çocuk olgunun ortalama başvuru yaşı $7,88 \pm 3,55$ yılıdır. Etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde; olguların 69'unda (%34,2) PBHE, 43'ünde (%21,3) KBHE, 53'ünde (%26,2) SGA, 37'inde (%18,3) İBK tespit edildi. Olgulara düşük doz BH ortalama 0,22 mg/kg/hafta (31,03 mcg/kg/gün) olarak uygulandı. Gruplar arasında ve aynı grupta yıllara göre BH uygulama dozları arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı.
- 2- Gruplar arasında tanı anında ve tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
 - Her grubun kendi içindeki yıllık izlemlerine bakıldığında, 3 yıllık tedavi süresince PBHE, KBHE ve SGA gruplarında boy SDS değerlerinde anlamlı artış saptandı. İBK grubunda ise boy SDS değerlerinde artış görülse de, istatistiksel olarak anlamlı değildi.
 - Boy SDS değerleri KBHE, SGA ve İBK gruplarının yıllık izlemlerinde prepubertal ve pubertal alt grupları arasında istatistiksel olarak farklı değil iken, PBHE tanılı hastalarda tedavinin 1. ve 2. yılında prepubertal olgularda pubertal olgulara göre bu değerin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.
- 3- Gruplar arası Δ boy SDS değerleri açısından, 1. yıl Δ boy SDS değerinin KBHE grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.
 - Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, tüm grupların Δ boy SDS değerlerinde azalma tespit edilse de, sadece SGA grubunda tedavinin 3. Yılında 1. yıla göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

- PBHE ve İBK gruplarının yıllık izlemlerinde prepubertal ve pubertal alt gruplarının tedavi süresince Δ boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. KBHE ve SGA tanılı hastalarda isettedavinin 1. yılındaki Δ boy SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
- 4- Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılında uzama hızı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.
 - Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, tüm gruplarda 3. yılda uzama hızı değerlerinin tanı anına göre arttığı tespit edilse de, sadece KBHE grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.
 - KBHE, SGA ve İBK tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında, yıllık uzama hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilse de, PBHE tanılı hastalarda tedavinin 3. yılında bu değer prepubertal olgularda pubertal olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
- 5- Hedef boy SDS değeri en düşük olan grup İBK olarak tespit edildi.
- 6- Gruplar arası Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin tanı anında ve 1. yılda istatistiksel olarak farklı olmadığı, 2. ve 3. yılda ise KBHE grubunda İBK grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.
 - Grupların kendi içindeki yıllık izlemlerine bakıldığında, 3. yılın sonunda tüm gruplarda Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin tanı anına göre arttığı, BH dozlarında yıllara göre önemli bir değişiklik olmadan tedaviden fayda görüldüğü ve yıllar içerisinde boy SDS'nin hedef boy SDS'ye yaklaştığı, aradaki farkın istatistiksel olarak önemsizleştiği saptandı.
 - PBHE ve İBK tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında, tedavinin 1. yılındaki Δ (boy SDS-hedef boy SDS) değerinin prepubertal grupta daha az olduğu tespit edildi. KBHE ve SGA gruplarının yıllık izlemlerinde ise bu değer istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.
- 7- Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılında ÖSB değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.
 - Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, 3. yılın sonunda ÖSB değerlerinin tanı anına göre tüm gruplarda istatistiksel olarak arttığı saptandı.

- PBHE tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında ÖSB değerinin tanı anında prepubertal grupta, tedavinin 3. yılında ise pubertal grupta düşük olduğu saptandı. KBHE tanılı hastalarda tanı anı ve tedavinin 3 yılındaki ÖSB değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre daha düşük olduğu tespit edildi. SGA ve İBK gruplarının yıllık izlemlerinde ise bu değer istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.
- 8- Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılındaki TY/KY oranının, istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.
 - Her grubun kendi içindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, 3. yılın sonunda PBHE grubu dışındaki diğer gruplarda TY/KY oranının tanı anına göre istatistiksel olarak azaldığı ve BH tedavisi sonucu KY'nın TY'na yaklaştığı tespit edildi.
 - KBHE ve İBK tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında TY/KY oranının istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edilse de, PBHE grubunda tedavinin 1. yılında, SGA'lı olgularda tanı anı ve tedavinin 1. yılında TY/KY değerlerinin prepubertal grupta istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı.
- 9- Gruplar arası VKİ SDS değerleri incelendiğinde, tanı anı ve tedavinin 3. yılında KBHE grubunun PBHE ve SGA grubuna göre daha yüksek olduğu, tedavinin 1. yılında bu farkın ortadan kalktığı, tedavinin 2. yılında ise KBHE grubunda SGA grubundan yüksek olarak devam ettiği saptandı.
 - Grupların kendi içindeki yıllık izlemlerine bakıldığında, PBHE grubunda VKİ SDS değerinde anlamlı bir azalma tespit edilse de, KBHE ve SGA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma, İBK grubunda ise anlamlı olmayan bir artış saptandı.
 - PBHE tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında tanı ve izlem süresince VKİ SDS değerlerinin prepubertal grupta daha yüksek olduğu saptandı. KBHE tanılı hastalarda tanı anında, İBK'lı olgularda tanı anı ve tedavinin 1. yılında VKİ SDS değerlerinin prepubertal grupta istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi. SGA grubunda ise prepubertal ve pubertal alt gruplar arasında bu değer istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi.
- 10- Gruplar arası sIGF-1 SDS değerinin tanı anında KBHE grubunda SGA grubuna göre daha düşük olduğu saptandı.

- Grupların kendi içindeki yıllık izlemelerine bakıldığında, tüm gruplarda 3. yılda sIGF-1 değerlerinin tanı anına göre arttığı tespit edilse de, KBHE ve İBK gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

- SGA tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında, tanı anındaki sIGF-1 SDS değerlerinin prepubertal olgularda pubertal olgulara göre daha düşük olduğu saptandı. Diğer grupların prepubertal ve pubertal alt gruplarının sIGF-1 değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi.

11- Gruplar arası tanı anı ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılındaki IGFBP-3 SDS değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- Her grubun kendi içerisindeki yıllık izlemleri incelendiğinde, tedavinin 3. yılının sonunda PBHE grubunda IGFBP-3 SDS değerinde anlamlı olmayan bir artış, KBHE grubunda anlamlı bir azalma, SGA ve İBK grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Bu gruplardaki IGFBP-3 düzeyindeki azalmanın BH tedavisi sonrası sIGF-1 düzeylerindeki artışa bağlı olabileceği düşünüldü.

- PBHE tanılı hastaların prepubertal ve pubertal alt grupları arasında tedavinin 3. yılındaki, KBHE ve SGA tanılı olguların tanı anındaki IGFBP-3 SDS değerlerinin pubertal olgularda prepubertal olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilse de, İBK tanılı hastalarda bu değer farklı olmadığı saptandı.

12- Hastaların izlemi sırasında yapılan kranial MRG incelemelerinde en sık rastlanan kranial patoloji KBHE tanılı hastalarda parsiyel empty sella olarak saptandı.

13- Bizim çalışmamızda BH tedavisi alan hastalarda nevüslerde büyüme, dizlerde ağrı, klavikulada büyüme, burunda büyüme, ellerde ve ayakta büyüme, kulak zarı perforasyonu, hipofiz adenom büyümesi, CA belirteçlerinde artış şeklinde yan etkiler görüldü. Hayatı tehdit eden veya diğer ciddi yan etkiler gözlenmedi.

PBHE, KBHE ve SGA tanılı hastalarda düşük doz BH tedavisi ile uzama hızı, boy SDS değeri, ÖSB değerleri anlamlı olarak artmaktadır. Bu etki özellikle tedavi süresi arttıkça belirginleşmektedir. İBK tanılı hastalarda ise uzama hızı, boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edilse de, ÖSB değerlerinde anlamlı artış saptandı. KBHE tanılı hastalarda BH tedavisine daha iyi yanıt verme eğiliminde görülse de, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi gruplarında yıllık büyüme hızı

prepubertal dönemde daha fazla olmasına rağmen tedaviye prepubertal veya pubertal dönemde başlanması nihai boyu değiştirmediği gözlenmiştir.

Tedavi süresince hafif ve az sayıda yan etki gözlenmektedir.

BH tedavisi PBHE, KBHE ve SGA tanılı hastalarda boy kısalığının iyileştirilmesi üzerinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Hastaların erken yaşta tanı alması daha uzun süre tedavi imkanı sağlamakta ve boy kazanımını arttırmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Lifshitz F. Growth and Growth disorders. Edby Liftshitz F. Pediatric Endocrinology (5th ed) New York: *Informa Health Care Inc.* 2007: 1-40, 65-90, 113-145.
2. Günöz H. Büyüme bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji. Editörler Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, *Ankara: Kalkan Matbacılık*, 2003: 43-62, 66-131.
3. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93: 4210-7. 92.
4. Rosenbloom AL. Idiopathic short stature: conundrums of definition and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009, 2009: 470378.
5. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009, 1: 105-15.
6. Rose SR, Municchi G. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81: 1063-8.
7. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology (9th ed)*. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1998: 1427-1505.
8. Cinaz P, Güran T, Bereket A. Boy kısalığı olan çocuğa yaklaşım. *Güncel Çocuk Sağlığı Pediatrik Endokrinoloji Dergisi*, 2008, 3: 2-9.
9. Söder O. Cellular growth. In: Kelnar CJH, Savage, MO, Stirling HF and Saenger P (eds). *Growth Disorders*, London: *Chapman Hall Medical*, 1998: 17-26.
10. Kember NF: Cell population kinetics of bone growth: the first ten years of autoradiographic studies with tritiated thymidine. *Clin Orthop* 1971, 76: 213–230.
11. Abad V, Meyers JL, Weise M, et al. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology* 2002, 143: 1851–7.
12. Hunziker EB: Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Tech* 1994; 28: 505– 519.

13. Rosenfeld RL and Cuttler L. Somatic growth and maturation In: Edby DeGroot LJ and Jameson JJ. *Endocrinology* (4th ed) Philadelphia W.B. Saunders Co.2001: 477-500.
14. Schlechter NL, Russell SM, Spencer EM, Nicoll CS: Evidence suggesting that the direct growth-promoting effect of growth hormone on cartilage in vivo is mediated by local production of somatomedin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7932–4.
15. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A: Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 9826–9830.
16. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987, 8: 426–438.
17. Hunziker EB, Wagner J, Zapf J: Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994, 93: 1078–1086.
18. Wang J, Zhou J, Bondy CA: Igf1 promotes longitudinal bone growth by insulin-like actions augmenting chondrocyte hypertrophy. *FASEB J* 1999, 13: 1985–1990.
19. Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, et al. Catch-up growth is associated with delayed senescence of the growth plate in rabbits. *Pediatr Res* 2001, 50: 618–623.
20. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, et al. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone. *Bone* 2000, 26: 33–42.
21. Chrysis D, Ritzen EM, Savendahl L: Growth retardation induced by dexamethasone is associated with increased apoptosis of the growth plate chondrocytes. *J Endocrinol* 2003, 176: 331–7.
22. Buckler JM, Willgerodt H, Keller E: Growth in thyrotoxicosis. *Arch Dis Child* 1986, 61: 464–471.
23. Leger J, Czernichow P: Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. *Biol Neonate* 1989, 55: 218–223.
24. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *Published erratum appears in N Engl J Med* 1995, 332: 131. *N Engl J Med* 1994, 331: 1056–1061.
25. Maor G, Segev Y, Phillip M. Testosterone stimulates insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I-receptor gene expression in the mandibular condyle – a model of endochondral ossification. *Endocrinology* 1999, 140: 1901–1910.

26. Donohue MM, Demay MB: Rickets in VDR null mice is secondary to decreased apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Endocrinology* 2002, 143: 3691–4.
27. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M: Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 1034–1043.
28. Gaylinn BD, Nass R, Toogood AA and Thorner MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W. B. Saunders Co*, 2001: 405-426.
29. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism (4th ed). New York: McGrawHill, Inc*, 2001: 1265-1316.
30. Mendelson CR. Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). *Growth Disorders, London: Chapman Hall Medical*, 1998: 51-88.
31. Kaplan SA, Cohen P, The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:4529-4535.
32. Carrel AL. Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 2000, 12: 163-172.
33. Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Press*, 2000: 286-302.
34. Clayton P. E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) *Endocrinology and Diabetes Oxford: Oxford University Press*, 2002: 1001-1008.
35. Clemmons DR. Insuline-like growth factors-1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W. B. Saunders Co*, 2001: 439-460.
36. Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. İnsülin-like growth factors binding proteins: New fonctions, *Hor Res* 1999, 51: 53-67.
37. Postel-Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, *Acta Paediatrica* 1996; *Supp* 417, 85: 98-101 functions.
38. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001, 44: 87-93.

39. Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001, 280: R 1483-1487 11. Kojima M, Hosada H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acilated peptide from the stomach. *Nature* 1999, 402: 656 - 661.
40. Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and nonendocrine actions of ghrelin, *Horm Res* 2003: 109-117.
41. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 450:76-85.
42. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SER et al. Height, weight, body mass index, and pubertal development reference values for children of Moroccan origin in the Netherklands. *Acta Paediatr* 2004, 93: 817-824.
43. Tate AR, Dezateux C, Cole TJ. Millenium Cohort Study Child Health Group. Is infant growth changing *Int. J Obes* 2006, 30: 1094-1096.
44. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006, 95(12):1635-41.
45. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Health, Care and Development*.
46. Bundak R, Furman A, Gunoz H et al. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006;95(2):194-8.
47. Neyzi O, Günöz H, Furman A et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008, 51: 1-14.
48. Bundak R. Normal Büyüme. İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji* 1st ed. Ankara: *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1; 2003: 39-64.
49. Bundak R. Türk çocuklarında oturma yüksekliği ve oturma yüksekliği/boy oranlarının referans değerleri. *Tez çalışması*, 2010.
50. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Disorders of growth hormone/ insulin like growth factor secretion and action In: Edby Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia: *Saunders*; 2008: 245-355.
51. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996, 45(Suppl. 2):64-6.
52. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.

53. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. ESPE classification of paediatric endocrine diagnosis. *Horm Res* 2007, 68(Suppl. 2):1-120.
54. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008, 18:89-110.
55. Tiulpakov A, Rubtsov P, Dedov I, Peterkova V, Bezlepkin O, Chrousos GP, et al. A novel C-terminal growth hormone receptor (GHR) mutation results in impaired GHR-STAT5 but normal STAT-3 signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(1):542-7.
56. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz JM, Eble A, Bidlingmaier M, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(5):2493-9.
57. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003, 349:1139-47.
58. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin like growth factor 1 gene. *N Engl J Med* 1996, 335:1363-7.
59. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003, 349:2211-22.
60. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (Short Stature Homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(3):1402-6.
61. Cohen P. Understanding idiopathic short stature. *Highlights* 2007, 15(1):2-4.
62. Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, Ranke MB, Rosenfeld RG, Amselem S, Savage MO. Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:3529-35.
63. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study. *J Pediatr* 1995, 127:244-50.

64. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG, Disorders growth hormone/insüline-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). Philadelphia: *Elsevier Saunders* 2014.
65. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. *Arch Dis Child*. 1993, 69: 361-5.
66. Brook GGD, Hindmarsh PC, Healy MJR. A better way to detect growth failure. *Br Med J*. 1986, 293: 1186.
67. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Säwendahl L, Van Rijn RR, Fricke O, Cameron N, Caliebe J, Hertel T, Kiepe D, Albertsson-Wikland K, Thodberg HH, Binder G, Ranke MB. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Horm Res Paediatr*. 2011, 76: 1-9.
68. Laurie HS, Irons M. On behalf of the American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med* 2009, 11: 465– 470.
69. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders-an overview. *Aust Fam Physician* 2005, 34: 731-7.
70. Taback SP, Dean HJ, Elliott E. Management of short stature. *West J Med*. 2002, 176: 169-72.
71. Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Ped Endo*. 2009, 1: 157–163
72. Craig D, Fayter D, Stirk L, Crott R. Growth monitoring for short stature: update of a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2011, 15: 1-64.
73. Hokken-Koelega AC, de Ridder MAJ, Lemmen RJ, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995, 38:267-71.
74. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to adult height. *Pediatr Res* 1995, 38:733-9.
75. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest*. 1997, 100: 1159-65.
76. Takahashi Y, Chihara K. Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone. *Int J Mol Med*. 1998, 2: 287-91.
77. Bang P, Ahmed SF, Argente J. et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012, 77: 169-181.

78. Perry JK, Mohankumar KM, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. The contribution of growth hormone to mammary neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008, 13: 131-45.
79. Smith RG. Development of growth hormone secretagogues. *Endocr Rev*. 2005, 26: 346-60.
80. Yang W, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr. Int* 2000, 42:31-36.
81. Valetto MR, Bellone J and Baffoni C. Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol* 1996, 135: 568-72.
82. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 41:621-30.
83. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:4805-10.
84. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child* 1977, 52:197.
85. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, 91 (5): 1621-1634.
86. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocrine reviews* 2002, 23 (4): 431-442.
87. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clinical endocrinology* 2005, 63 (2): 121- 130.
88. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996, 81 (5), 1704-1710.

89. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics* 1999, 104 (4 Pt 2): 1000-1004.
90. Root AW, Kemp SF, Rundle AC, Dana K, Attie KM. Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 1996, 11 (3): 403-412.
91. Balen HV, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child* 2006, 91: 433-9.
92. Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. *Lipincot Williams and Wilkins* 2004: 123-231.
93. Lifshitz F Pediatric Endocrinology fifth edition New York: *Informa Healthcare USA* 2007: 1-135.
94. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). Philadelphia: *Elsevier Saunders* 2014.
95. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT, Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, 23: 115-124.
96. Robertson PL. Pediatric brain tumors. *Prim Care* 1998, 25: 323-39.
97. Jenkins JS, Gilbert CJ, Ang V. Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngiomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976, 43: 394-9.
98. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrin Metab* 1999, 84:4317-4323.
99. Curtis J. Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after removal of craniopharyngioma. *Ped Neurosurg* 1994, 21:24-27.
100. Rout D, Rao VRK, Radhakrishnan VV. Symptomatic Rathke's cleft cyst. *Surg Neurol* 1983, 19:42-45.
101. Constine LS, Woolf PD, Cann DV et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993, 328: 87-94.
102. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function: abnormal growth hormone secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54: 1135-9.

103. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1353-61.
104. Unlühizarci K, Bayram F, Colak R ve ark. Distinc radiological and clinical appearance of lymphocystic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1861-4.
105. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford CA: *Stanford University Press* 1950.
106. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Heally MRJ, Golstein H. Assesment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TWZ Method). *London Academic Press* 1983.
107. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *The Journal of pediatrics* 2003, 143 (4): 415-421.
108. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 2008, 11 (2): 115-120.
109. Rosenfeld RG. Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997, 82 (2): 349-351.
110. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, et al. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res.* 2003, 60: 237-46.
111. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy. *Hormone research* 1998, 50 (6): 320-340.
112. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Archives of disease in childhood* 1976, 51 (3): 170-9.
113. Hindmarsh PC, Swift PG. An assessment of growth hormone provocation tests. *Archives of disease in childhood* 1995, 72 (4): 362-8.
114. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984, 251: 2223-30.

115. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine reviews* 1989,10 (1): 68-91.
116. Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P, et al. Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation. *Acta paediatrica* 1994, 399: 154-158.
117. Soliman AT, Hassan AE, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric research*, 1986, 20 (11): 1122-1130.
118. Baxter RC, Brown AS, Turtle JR Radioimmunoassay for somatomedin C: comparison with radioreceptor assay in patients with growth hormone disorders, hypothyroidism, and renal failure. *Clinical chemistry* 1982, 28 (3): 488-495.
119. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL, et al. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983, 57 (2): 268-271.
120. Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D. Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *The Journal of pediatrics* 1983, 103 (5): 723-8.
121. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, 78 (3): 744-752.
122. Martin JL, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein from human plasma. Purification and characterization. *The Journal of biological chemistry* 1986, 261 (19): 8754-8760.
123. Baxter RC. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1988, 67 (2): 265-272.
124. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990, 70 (5): 1292-8.

125. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, et al. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1994, 131 (1): 27-32.
126. Phillip M, Chalew SA, Kowarski AA, Stene MA. Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clinical endocrinology* 1993, 39 (4): 427-432.
127. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine reviews* 1998, 19 (2): 203- 223.
128. Frasier SD. A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974, 53 (6): 929-937.
129. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, 85 (11): 3990-3.
130. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002, 87 (5): 2067- 2079.
131. Silva EG, Shlessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, et al. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Hormone research* 2003, 59 (5): 229-233.
132. Bereket A, Turan S. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 ölçümü. In: Yordam N, Alikashioglu A, Bideci A. Çocuk ve adölesanlarda endokrin testler. Ankara, *Güneş Kitapevi*, 2006:23-48.
133. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The national cooperative growth study. *J Pediatr* 1995, 127: 244-50.
134. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB (ed). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Third edition, Tübingen, *Karger*, 2003:107-129.
135. Blum WF, Cotteril AM, Postel-Vinay MC, et al. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solution and pitfalls. *Acta Paediatr* 1994, 399(Suppl):117-124.

136. Maghnie M, Genovese E, Villa A, et al. Dynamic MRI in the congenital agenesis of the neural pituitary stalk syndrome: the role of the vascular pituitary stalk in predicting residual anterior pituitary function. *Clin Endocrinol* 1996, 45: 281-290.
137. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, et al. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-DTPA with spin-echo T1 imaging and turbo- FLASH technique. *Pediatr Radiol* 1997, 27: 48-53.
138. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, et al. Brain magnetic resonance imaging as first-line investigation for growth hormone deficiency diagnosis in early childhood. *Hormone Res Paediatr* 2015, 84: 323-30.
139. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, 90 (2): 650-6.
140. Kelberman D, Dattani MT. The role of transcription factors implicated in anterior pituitary development in the aetiology of congenital hypopituitarism. *Annals of medicine* 2006, 38 (8): 560-577.
141. Ross JL, Scott Jr C, Marttila P, et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5674-5680.
142. Baschke RJ, Rappold GA. Shox in short stature syndrome. *Horm Res* 2001, 55: 211-223
143. Rappold G. The SHOX Gene: Towards understanding its mechanism of action, *Topical Endocrinology* 2002, Supp 11: 23-24.
144. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 1587-93.
145. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4210-7.

146. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005, 146:45-53.
147. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:804-810.
148. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29: 353-366.
149. Seo BB, Park MR, Chun C, Lee JY, Song SC. The biological efficiency and bioavailability of human growth hormone delivered using injectable, ionic, thermosensitive poly (organophosphazene)-polyethylenimine conjugate hydrogels. *Biomaterials*. 2011, 32: 8271-80.
150. Sato T, et al. Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J. Clin Endocrinol Met* 1977; 45 (2):324-329.
151. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth – hormone treatment. *Lancet* 2000, 355(9204):610-3.
152. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Societ. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1868-1870.
153. Bell J, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95 (1): 167-177.
154. Watanbe S, Tsunematsu Y, Komiyama A, Fujimoto J. Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* 1988, 1: 1159-1160.
155. Rapaport R, Oberfield SE, Robison L, Salisbury S, David R, Rao J, Redmond GP. Relationship of growth hormone deficiency and leukemia. *J. Pediatr* 1995, 126: 759-761.
156. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. Risk of leukemia in children with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr* 1997, 131: 32-S36.

157. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, Hirano T, Yokoya S, Tachibana K, Saito T, Watanabe S. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 8: 1961-5.
158. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D. On Behalf of The Kigs International Board. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr* 2006, 95: 1284-90.
159. Bowlby DA, Rappaport R. Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Ped Endo Rev* 2004, 2(Suppl 1):68-76.
160. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: A safety update from the Kigs database. *Horm Res* 2007, 68(Suppl 5):41-8.
161. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5247-53.
162. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of GH treatment in patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:5188-96.
163. Ong K, Beardsall, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Devel* 2005, 81: 973-80.
164. O.Neyzi, H.Günöz ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008, 51: 1-14.
165. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist Ed. 2. Stanford, University. Press185.
166. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970, 45:13-23.
167. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969, 44:291-303.
168. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. Clinical Pediatric Endocrinology, 4th edition. *Oxford: Blackwell Science* 2001: 140-164.
169. Öcal G, Büyüme hormonu eksikliğinin tanısal kriterleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1992, 35:165-172.

170. Haspolat K, Narlı N, Devecioğlu C, Gökten I, Kırıcı G, Hoş A, Taş MA. Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması. XXI. Congress Of Union Of Middle Eastern And Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS)1993:B 123.
171. Bereket A. Definition and clinical approach to growth retardation in children, 29. UMEMPS Congress, 49. Milli Pediatri Kongresi, 5. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi 2005: 93-99.
172. 172. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. Pediatriye Gelişmeler. Sinem Ofset, Ankara, 1999. 3- Anlar Y: Pediatri. *Güneş Kitabevi*, Ankara, 2001.
173. Lifshitz F. Worrisome growth, In: Pediatric Endocrinology, Marcel Dekker Inc. New York 2003: 1-25.
174. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RI, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – Part 2. Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth hormone & IGF Research* 2002, 12: 323-341.
175. M. Cappa, L. Iughetti, S. Loche, M. Maghnie, A. Vottero. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study, *J Endocrinol Invest* 2016, 39:667–677.
176. Luzuriaga Tomás, M. Oyarzabal Irigoyen, E. Caveda Cepasc, L.A. Vázquez Salví d, L.E. García-Pérez, Safety and efficacy of growth hormone treatment: *GENESIS study in Spain, C. An Pediatr (Barc)* 2016, 84(3): 139-147.
177. Cheri Deal et al. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open* 2018, 6(3): 372-382.
178. Rhie YJ, Yoo JH, Choi JH, Chae HW, Kim JH, Chung S, et al. Long-term safety and effectiveness of growth hormone therapy in Korean children with growth disorders: 5-year results of LG Growth Study. *PLoS ONE* 2019, 14(5):1-18.
179. Magnetic resonance imaging of CNS in 15 043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database), *European Journal of Endocrinology* 2013, 168: 211–217.
180. Ikram MF, Shokh I, Sajjad Z, Omair A. Pituitary height on magnetic resonance imaging observation of age and sex related changes. *J Pak Med Assoc* 2008, 58(5): 261–5.

181. Kemp SF, Alter CA, Dana K, et al. Use of magnetic resonance imaging in short Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G *Endocrinol Metab* 2002, 15(Suppl. 2): 675–9.
182. Valentina Pampanini et al: Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr* 2015, 84:323–330.
183. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992, 120: 886–91.
184. Pellini C, diNatale B, De Angelis R et al. Growth hormone deficiency in children: role of magnetic resonance imaging assessing aetiopathogenesis and prognosis in idiopathic hypopituitarism. *Eur J Pediatr*, 1990, 149: 536–41.
185. Cacciari E, Zucchini S, Carla G et al: Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: A study with magnetic resonance. *Arch Dis Child* 1990, 65: 1199–202.
186. Abrahams JJ, Trefeiner E, Boulware SD. Idiopathic growth hormone deficiency: MR finding in 35 patients. *Am J Neuroradiol* 1991, 12: 155–60.
187. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RI, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – Part2. Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth hormone&IGF Research* 2002, 12: 323-341.
188. 188. Cohen P, Bright MG, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. On Behalf of the American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(1): 90-98.
189. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, La Franchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech growth study group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:418-420.
190. Hibi I, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term growth hormone treatment. *Acta Endocrinol* 1989, 120:409-415.
191. Price DA, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment. In: Ranke MB, Gunnarson R (eds). *Progress in Growth Hormone Therapy – 5 years of KIGS*. Mannheim: J&J Verlag 1994:129-144.

192. Mauras N, Attie K, Rether E, Saenger P, Baptista I. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near final height a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3653-3660.
193. Riddick I, Alter C, Davis DA, Frane J, Lippe B, Bakker B. A stepwise increase in recombinant human growth hormone dosing during puberty achieves improved pubertal growth: a National Cooperative Growth Study report. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 22: 623-8.
194. Gahlot M, Goyal A, Singh AK, Jyotsna VP, Gupta N, Khadgawat R. Long-term response to recombinant human growth hormone therapy in Indian children with growth hormone deficiency. *Indian J Endocr Metab* 2019, 23:446-51.
195. Kosteria I, Aloumanis K, Kanaka-Gantenbein C, Vlachopapadopoulou E, et al. Pediatric growth hormone therapy in Greece: analysis of the Hellenic cohort of the GeNeSIS study. *Hellenic Endocrine Society* 2019.
196. Nagwa Abdallah Ismail, Nermeen Salah Eldin Metwaly, Fatma Ahmed El-Moguy, et al. Growth response of Egyptian children with idiopathic short stature during four years of growth hormone therapy. *Indian Journal of Human Genetics* September-December 2011, 17: 3.
197. Rapaport *et al.* Three years of growth hormone therapy in children born SGA. *Endocrine Connections* 2018, 7: 1096–1104.
198. 199. Tai, et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome. *Endocrine Journal* 2013, 60(1): 57-64.
199. Aram Yang, et al. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Scientific Reports* | 2019, 9:16181.
200. Judith Ross, et al. Factors Influencing the One- and Two-Year Growth Response in Children Treated with Growth Hormone: Analysis from an Observational Study. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010, 494656: 7.
201. Şıklar Z, et al. Recombinant Growth Hormone Treatment in Idiopathic Short Stature Children with Low Insulin-Like Growth Factor-1 Levels. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015, 7(4): 301-6.
202. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Horm Res* 1999, 51:75-80.

203. Zadik Z, Chalew S, Zung A, et al. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994, 125: 189-95.
204. Bettendorf M, Graf K, Nelle M, et al. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998, 79: 165-8.
205. Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vander-schueren-Lodeweyckx M, et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: A minor role of bone age at onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 376-82.
206. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, et al. Adult height in growth hormone (GH) deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 418-20.
207. Salı E. Büyüme Hormonu Eksikliği Saptanan Çocuk Hastalarda, Büyüme Hormonu Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi*, Bursa 2012.
208. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996, 81 (6): 2209-2215.
209. Van den Broeck J, et al. Body Mass Index in Growth Hormone Deficient Children before and during Growth Hormone Treatment. *Horm Res* 1998, 49:39–45.
210. Cohen P, Bright MG, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. On Behalf of the American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(1): 90-98.