



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞUBAT 2009-ŞUBAT 2019 TARİHLERİ ARASINDA
KOWARSKİ SENDROMU (BİYOİNAKTİF BÜYÜME
HORMONU) TANISI ALAN ÇOCUKLARIN KLİNİK VE
LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTRİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emine Gökçehan ZEVKER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞUBAT 2009-ŞUBAT 2019 TARİHLERİ ARASINDA
KOWARSKİ SENDROMU (BİYOİNAKTİF BÜYÜME
HORMONU) TANISI ALAN ÇOCUKLARIN KLİNİK VE
LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTRİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emine Gökçehan ZEVKER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet KESKİN**

GAZİANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları ile retrospektif değerlendirilmesi
Dr. Emine Gökçehan Zevker

TARİH

25.06.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)
Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet Keskin (İmza)
2. Prof.Dr. Bilgin Yüksel (İmza)
3. Dr. Öğr. Üyesi Murat Karaoğlu (İmza)

I. ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince, değerli katkı ve önerilerini aldığım, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım *Sayın Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e*,

Tez çalışmamın istatistiksel planlanması aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli hocam *Sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat KARAOĞLAN'a*,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen, her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım *Sayın Uzm. Dr. Emel AYTAÇ KAPLAN'a*,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan *Sayın Seval KUL'a*,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma; çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personellere,

Bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve mutluluğumun kaynağı, en büyük destekçim sevgili eşim *Mehmet ZEVKER'e*,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Gökçehan ZEVKER

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Büyüme ve Büyüme Dönemleri	3
2.1.1. İntrauterin Büyüme	4
2.1.2. Postnatal Dönemde Büyüme.....	5
2.1.2.1.Süt Çocukluğu Dönemi.....	5
2.1.2.2.Çocukluk Dönemi	6
2.1.2.3.Ergenlik ve Puberte Dönemi.....	6
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi.....	7
2.2.1. Vücut Ağırlığı	8
2.2.2. Boy Uzunluğu	8
2.2.3. Takvim Yaşı (Desimal Yaş)	9
2.2.4. Büyüme Hızı	10
2.2.5. Büyüme Eğrileri.....	11
2.2.6. Ortalama ve Ortadan Sapma	11
2.2.7. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı.....	15
2.2.8. Ergenlik/Puberte Değerlendirilmesi	16
2.2.9. Hedef Boy ve Erişkin Boyu Hesaplaması.....	19
2.2.10. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends).....	20
2.3. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü.....	20
2.3.1. Büyüme Hormonu (BH)	21
2.3.1.1.Büyüme Hormonunun Kimyasal Yapısı.....	21
2.3.1.2.Büyüme Hormonunun Salgılanması.....	21

2.3.1.3. Büyüme Hormonunun Hücresel Etkileri	22
2.3.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)	24
2.3.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR)	25
2.3.4. Somatostatin (SST)	26
2.3.5. Ghrelin	26
2.4. Büyüme ve Sistemik Etkiler	26
2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) ve IGF Sistemi	29
2.5.1. IGF-I ve IGF'ler.....	29
2.5.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR).....	30
2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP) ve Asite Hassas Alt Birim (ALS)	30
2.6. Boy Kısaldığı.....	26
2.6.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi	32
2.6.2. Boy Kısaldığının Sınıflandırılması	35
2.6.2.1. İdiyopatik Boy Kısaldığı (İBK)	35
2.6.2.2. Patolojik Boy Kısaldıkları	38
2.6.2.2.1. İskelet Displazileri	38
2.6.2.2.2. Radyasyon Etkisi	39
2.6.2.2.3. Hipofosfatemik Raşitizm	39
2.6.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliği.....	39
2.6.2.2.5. Kromozom Anomalileri.....	40
2.6.2.2.5.1. Down Sendromu	41
2.6.2.2.5.2. Turner Sendromu	41
2.6.2.2.5.3. Boy Kısaldığı İle Giden Bazı Diğer Sendromlar	41
2.6.2.2.6. Endokrin Nedenler	42
2.6.2.2.6.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İBHE)	42
2.6.2.2.6.2. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği.....	43
2.6.2.2.6.3. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuar Disfonksiyon (NSD).....	44
2.6.2.2.6.4. Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu)...	44
2.6.2.2.6.5. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı.....	47
2.6.2.2.6.6. Tiroid Hormonu Eksikliği.....	47

2.6.2.2.7. Duygusal Açlık Sendromu.....	48
2.6.2.2.8. Beslenme Bozuklukları.....	48
2.6.2.2.9. Kronik Hastalıklar.....	48
2.6.3. Boy Kısılığı Tedavisi	49
2.6.3.1.Büyüme Hormonu Eksikliğinde rhBH Tedavisi.....	51
2.6.3.2.İdiyopatik Boy Kısılığında BH Tedavisi.....	51
2.6.3.3.BH Tedavisinin Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Olguların Genel Özellikleri	53
3.2. BH Uyarı Testleri	54
3.3. IGF-I Jenerasyon Testi	54
3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri	55
3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	55
3.6. Tedavi Dozu ve Uygulama	55
3.7. Kontroller.....	55
3.8. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
7. KAYNAKLAR	96

III. ÖZET

ŞUBAT 2009-ŞUBAT 2019 TARİHLERİ ARASINDA KOWARSKİ SENDROMU (BİYOİNAKTİF BÜYÜME HORMONU) TANISI ALAN ÇOCUKLARIN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTRİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Gökçehan ZEVKER

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Haziran - 2019, 127 Sayfa

Bu çalışma, Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları ile retrospektif değerlendirilerek literature katkıda bulunmak amacı ile yapıldı.

Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında Kowarski sendromu tanısı alan 110 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Verilerine ulaşamadığı için 13 çalışmadan çıkarıldı. 97 olgu çalışmaya katıldı. Olguların 92'si en az bir, 62'si en az iki, 30'u en az üç, 9'u en az dört ve 5'i en az beş yıl süreyle tedavi almıştı. Tanı yaşı, boy, kilo, boy standart deviasyon skoru (SDS), kilo SDS, vücut yüzey alanı, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ SDS, kemik yaşı (KY), boy yaşı (BY), puberte durumu, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG), anne boyu, baba boyu, aile hedef boyu (AHB), AHB SDS'si, tedavi öncesi yıllık uzama, tiroid fonksiyon testleri, bazal büyüme hormonu (BH), BH uyarı testlerine alınan yanıtları, bazal insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), IGF-I jenerasyon testine yanıtları, BH tedavi dozları, BH tedavisi ile boy, boy SDS'nin belirli periyotlardaki kazançları ve BH tedavisi sonrası gelişen yan etkiler kaydedildi. Kliniğimizde rhBH dozu 0,2-0,25 mg/kg/hafta olarak uygulanmaktadır.

Çalışma sonucunda, yaş ortalaması $9,44 \pm 3,34$ yıl (%48,5 erkek, %51,5 kız) bulundu. Tedavi öncesi boy SDS $-3,21 \pm 1,03$, AHB $162,51 \pm 8,92$, AHB SDS'si, $-1,04 \pm 0,74$, kemik yaşı $7,04 \pm 3,26$ yıl, boy yaşı $6,78 \pm 3$ yıl, VKİ $15,55 \pm 2,42$ kg/m², tedavi öncesi boy uzama hızı $3,37 \pm 0,92$ cm/yıl bulundu. Tedavi sonrası boy kazancı (cm/yıl); birinci yıl sonu $9,04 \pm 2,58$, ikinci yıl sonu $7,3 \pm 1,66$, üçüncü yıl sonu $6,48 \pm 1,58$, dördüncü yıl sonu $6,96 \pm 0,97$ ve beşinci yıl sonu da $5,34 \pm 2,58$ idi. Tedavinin birinci yıl sonu boy SDS kazancı $0,54 \pm 0,48$, ikinci yıl sonu boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,31$, üçüncü yıl sonu boy SDS kazancı $0,28 \pm 0,31$ olarak bulundu. BH tedavisi alan olguların takibi sırasında 4 olguda hipotiroidi, 4 olguda da skolyoz saptandı. Hastaların boy kazanımının en yüksek tedavinin birinci yılında olduğu ve sonraki yıllarda kademeli olarak düştüğü saptandı.

Sonuç olarak Kowarski sendromu, BHE benzer olarak BH tedavisinden oldukça iyi yanıt almaktadır. Bu yüzden BH tedavisi gibi yan etkisi az ve güvenilirliği yüksek bir tedavinin Kowarski sendromu düşünülen olguların hedef boyuna ulaşılabilmesi için verilmesi büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kowarski sendromu, Büyüme hormonu tedavisi, IGF-I jenerasyon testi.

IV. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF CHILDREN DIAGNOSED WITH KOWARSKI SYNDROME (BIOINACTIVE GROWTH HORMONE) BETWEEN FEBRUARY 2009- FEBRUARY 2019

Dr. Emine Gökçehan ZEVKER
 Recidency Thesis, Pediatric
 Thesis Advisor: Prof. Dr. Mehmet KESKİN
 June - 2019, 127 Pages

This study was performed between February 2009 and February 2019 with the clinical, laboratory and prognostic findings of patients diagnosed with Kowarski syndrome (Bioinactive Growth Hormone) in Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics of Gaziantep University in order to contribute to literature.

110 cases diagnosed with Kowarski syndrome between February 2009 and February 2019 were evaluated retrospectively. 13 cases were excluded because their data could not be reached. 97 cases continued to work. 92 cases at least one year, 62 cases at least two years, 30 cases at least three years, 9 cases at least four years and 5 cases at least five years were followed. Age at the beginning of medical therapy, body height, body weight, SDS of height, SDS of weight, body surface area, BMI, SDS of BMI, bone age, height age, status of puberty, pituitary MRG, parents' height, midparental height, SDS of midparental height, pretreatment length growth rate, thyroid function tests, IGF-I level, responses to the growth hormone stimulation tests, responses to the IGF-I generation test, GH treatment doses, adverse effects after GH treatment, gaining height and SDS of height were recorded in certain periods with GH treatment. Dose of rhGH was applied between 0,2-0,25 mg/kg/week in our department.

The result of the study of the average age of the patients was $9,44 \pm 3,34$ year (48,5% male and 51,5% female). Pre-treatment SDS of height $-3,21 \pm 1,03$, midparental height $162,51 \pm 8,92$, SDS of midparental height $-1,04 \pm 0,74$, bone age $7,04 \pm 3,26$ year, height age $6,78 \pm 3$ year and BMI $15,55 \pm 2,42$ kg/m², pretreatment length growth rate $3,37 \pm 0,92$ cm/year were found. Height gaining was $9,04 \pm 2,58$ cm/year at the end of the first year, $7,3 \pm 1,66$ cm/year at the end of the second year, $6,48 \pm 1,58$ cm/year at the end of the third year, $6,96 \pm 0,97$ cm/year at the end of the fourth year, $5,34 \pm 2,58$ cm/year at the end of the fifth year of the medical therapy. SDS of height gaining was $0,54 \pm 0,48$ after the first year, $0,31 \pm 0,31$ after the second year, $0,28 \pm 0,31$ after the third year of the medical therapy. Hypothyroidism was detected in 4 patients and scoliosis was detected in 4 patients during the follow-up of patients receiving GH treatment. It was found that height and height SDS gain were highest in the first year of treatment and gradually decreased in the following years.

As a result, Kowarski syndrome has a very good response to GH treatment similar to GHD. Therefore, it is very important that a treatment with low side effects and high reliability such as GH treatment should be given to reach the target height of patients with Kowarski syndrome.

Keywords: Kowarski syndrome, Growth hormone treatment, IGF-I generation test

V. KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
AHB	: Ailevi Hedef Boy
ALS	: Asite Hassas Alt Birim
BH	: Büyüme Hormonu
BHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
BHİF	: Büyüme Hormonu İnhibe Edici Faktör
BHR	: Büyüme Hormonu Reseptörü
BHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
BHRHR	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CS	: Koryonik Somatomammotropin
ERK	: Hücre Dışı Sinyal ile Düzenlenen Kinaz
ESPE	: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
IBHE	: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği
ICP	: Infancy-Childhood-Puberty
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-IR, IGF-IIR	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I/II Reseptörü
IRS-I	: İnsülin Reseptör Substratı 1
ITT	: İnsülin Tolerans Testi
IUGR	: İntrauterin Büyüme Geriliği
İBK	: İdiyopatik Boy Kısaldığı
JAK2	: Janus Kinaz 2
kDa	: Kilo Dalton
KY	: Kemik Yaşı

MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
NSD	: Nörosekretuar Disfonksiyon
PI3 kinaz	: Fosfatidilinozitol 3
rhBH	: Rekombinant Büyüme Hormonu
SD	: Standart Deviasyon
SDS, SSS	: Standart Deviasyon Skoru veya Ortadan Sapma
SGA	: Düşük Doğum Ağırlığı
SST	: Somatostatin
STAT	: Sinyal İletici ve Transkripsiyonu
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk Dönemleri.....	3
Tablo 2. Desimal Takvim.....	10
Tablo 3. Kızlarda Tanner’e Göre Meme Gelişim Evreleri	16
Tablo 4. Erkeklerde Pubertal Gelişim Evreleri	18
Tablo 5. BH’yi Artıran ve Azaltan Faktörler	23
Tablo 6. Boy Kısallığı Anamnezi.....	33
Tablo 7. Büyüme Geriliği İçin Yapılan Tetkikler	34
Tablo 8. Boy Kısallıklarının Sınıflaması.....	35
Tablo 9. İdiyopatik Boy Kısallığının Sınıflaması, ESPE Sınıflaması.....	36
Tablo 10. Nörosekretuar Disfonksiyon Tanı Kriterleri.....	44
Tablo 11. Büyüme Geriliğine Neden Olan Kronik Hastalıklar.....	50
Tablo 12. BH Tedavisinin Yan Etkileri	52
Tablo 13. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	57
Tablo 14. Olguların Antropometrik Özellikleri	58
Tablo 15. Olguların Klinik ve Radyolojik Özellikleri	59
Tablo 16. Olguların Laboratuvar Bulguları	60
Tablo 17. Hafif-orta Boy Kısallığı Olan Olguların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	61
Tablo 18. Ağır Boy Kısallığı Olan Olguların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	62
Tablo 19. Hafif-orta Boy Kısallığı ile Ağır Boy Kısallığı Olgularının Tanı Öncesi Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	62
Tablo 20. Olguların Tedavi Süresince Yıllık Boy Uzama ve SDS Kazançları.....	64
Tablo 21. Pubertal Olguların Tanı Öncesi Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt.....	66
Tablo 22. Prepubertal Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt	67
Tablo 23. Başvuru Anındaki Oksolojik Değerler ile BH Tedavisine Verilen Yanıtın Puberte İle İlişkisi	69

Tablo 24. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verdiği Yanıt	71
Tablo 25. Ağır Boy Kısıklığı Olan Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri, BH Tedavisine Verdiği Yanıt	72
Tablo 26. Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt.....	74
Tablo 27. Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu	75
Tablo 28. Kowarski Sendromu Tanı Boy ve Boy SDS'nin AHB ile Korelasyonu	76
Tablo 29. Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi, Jenerasyon Sonrası IGF-I Yüzde Artışı ve Tanı BY'nın; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu	77
Tablo 30. L-dopa pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon	78
Tablo 31. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olgularda; Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama Ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu	78
Tablo 32. Hafif-orta Boy Kısıklığında Tanı Boyu, Tanı Boy SDS ile AHB Arasındaki Korelasyon	79
Tablo 33. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olgularda L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon.....	79
Tablo 34. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olgularda Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi, Jenerasyon Sonrası IGF-I Yüzde Artışı ve Tanı BY'nın; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu	80
Tablo 35. Ağır Boy Kısıklığı Olan Olgularda; Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu	81
Tablo 36. Ağır Boy Kısıklığı Olgularında Tanı Boyu ve Boy SDS'sinin AHB ile Korelasyonu	82
Tablo 37. Ağır Boy Kısıklığı Olan Olgularda Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi,	

Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi ve Tanı BY'nin; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu Ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu.....	83
Tablo 38. Ağır Boy Kısılığı Olgularında; L-dopa Pik, Klonidin Pik, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon	84



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karlberg'in ICP Büyüme Modeli	4
Şekil 2. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi.....	12
Şekil 3. 0–18 yaş Türk Çocuklarının (Kız) Boy persentil Eğrileri	13
Şekil 4. 0–18 yaş Türk Çocuklarının (Erkek) Boy Persentil Eğrileri.....	14
Şekil 5. Kızlarda Tanner'e Göre Pubik Kılınma Gelişim Evreleri	16
Şekil 6. Yaşa Göre Kızlarda Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri.....	17
Şekil 7. Prader Orşidometresi	17
Şekil 8. Erkeklerde Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri	18
Şekil 9. Yaşa Göre Erkeklerde Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri	19
Şekil 10. Büyüme Hormonunun Yapısı.....	21
Şekil 11. BH - IGF-I Ekseni, Sinyal İletimi	24
Şekil 12. BH - IGF-I - Hedef Organ Ekseni	28
Şekil 13. BH Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı, Boy SDS, Boy SDS Kazancı	64
Şekil 14. Tedavi Başlandıktan Sonraki Yıllarda Boy Kazanımının Yıllara Göre Değişimi.....	65
Şekil 15. Pubertal ve Prepubertal Bulguların Tedavi Öncesi Uzama ve Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı	69
Şekil 16. Hafif-orta Boy Kısılığı Olan Olgular ile Ağır Boy Kısılığı Olgularının Tedavi Öncesi Uzama ve Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı.....	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme çocuk sağlığının en önemli belirteçlerinden olup genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi sonucu gerçekleşmektedir. Anne ve babadan gelen genler, bireyin yaşadığı çevresel ortam ile doğum öncesindeki büyüme hormonları (koryonik somatomammotropinler), doğumdan sonraki dönemdeki büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonu, ergenlik döneminde testosteron ve östrojen gibi yaşamın farklı evrelerinde rol alan hormonların ortak etkileşimi ile meydana gelen bir süreç olarak belirtilmektedir (1). Büyüme hormonu ön hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerden salgılanan, tek zincirli, glikozillenmemiş 191 aminoasitten (aa) oluşan bir hormondur (2). Postnatal dönemdeki büyüme üzerinde etkisi olan BH'nun; protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasının yanında, azot ve mineral dengesi üzerinde de etkisi vardır. BH bu fonksiyonlarını; kemik, karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin yüzeylerinde bulunan büyüme hormonu reseptörüne (BH-R) bağlandıktan sonra salgılanan IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-1) gibi moleküllerin aracılığı ile gerçekleştirir (3).

Çocukluk döneminde sağlıklı büyümenin en iyi göstergesi boy uzamasıdır. Boyu 3. persentilin altında, -2 standart sapma skorunun (SDS) altında olan çocuklara "kısa boylu" denmektedir. Boy kısalığının %80'i normal olup, %20'si patolojiktir. Patolojik boy kısalığının %1-3'ü BH eksikliğidir ve BH eksikliği, organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, çoğunlukla idiyopatiktir (4,5). BH eksikliği; büyüme hormon sentezinin azalması, BH'nin moleküler biyoinaktivasyonu ve BH molekülüne reseptör düzeyinde yanıtı olmamak üzere üç farklı klinik ile görülmektedir (6). Büyüme hormonu eksikliği tanısı; boyun 3. persentil veya -2 SDS'nin altında olması, uzama hızının yetersiz olması, kemik yaşının takvim yaşından en az 2 yıl geride olması, yaşa ve cinsiyete göre düşük IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ve boy kısalığının olası diğer nedenleri ekarte edildikten sonra yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinin en az ikisine düşük yanıt (<10 ng/ml) göstermesi ile konur (7).

Kowarski sendromunda (Biyoinaktif büyüme hormonu); serum BH düzeyi normal olup, BH fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz ve serum IGF-I düzeyi düşük olarak saptanır (8).

Büyüme hormonu eksikliği bulunan çocuklar 40 yılı aşkın süredir BH ile tedavi edilmektedir. 1958 yılından 1985 yılına kadar insan kaynaklı hormon kullanılırken 1985'te rekombinant insan büyüme hormonu (rhBH) üretimi ile rhBH kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bu çalışmada; Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları ile retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Büyüme ve Büyüme Dönemleri

Hücre sayısı ve büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artışına büyüme denir ve bu artış tüm organizmada izlenebildiği gibi, bölgesel ya da organ sistemlerinde veya hücresel ortamda da izlenebilir (1). Büyüme; genetik faktörlerin yanında beslenme durumu, hormonlar, çevresel etkenler ve büyüme faktörleri gibi birçok karmaşık ve birbiri ile ilişkili etkenlerin kontrolü altındadır (10).

Normal büyümenin gerçekleşebilmesi için, yeterli beslenmenin ve duygusal dengenin sağlandığı güvenli ortam, buna ek olarak birçok hormonun, metabolik faktörün ve büyüme faktörlerinin birbirleri ile uyum içinde çalışması gerekmektedir (1). Değişik organ sistemlerinin büyümesi, yağ kitlesi, kas iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda olmaktadır (11). Buna göre çocukluk dönemleritabloda verilmiştir (Tablo 1) (11).

Tablo 1. Çocukluk Dönemleri

Doğum öncesi dönem	Embriyonel dönem (0–8 hafta) Fetal dönem (9 hafta–doğum)
Doğum sonrası dönem	Yeni doğan dönemi (0–4 hafta) Süt çocukluğu dönemi (1–12 ay) Oyun çocuğu dönemi (1–3 yaş) Okul öncesi çocuğu dönemi (4–5 yaş) Okul çocuğu dönemi (kız: 6–10 yaş; erkek 6–12 yaş) Ergenlik dönemi (kız: 10–16 yaş; erkek 12–18 yaş)

Karlberg'in ICP (süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik) büyüme modeline göre ise büyüme 4 evreye ayrılmıştır (12,13). Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisinde doğum

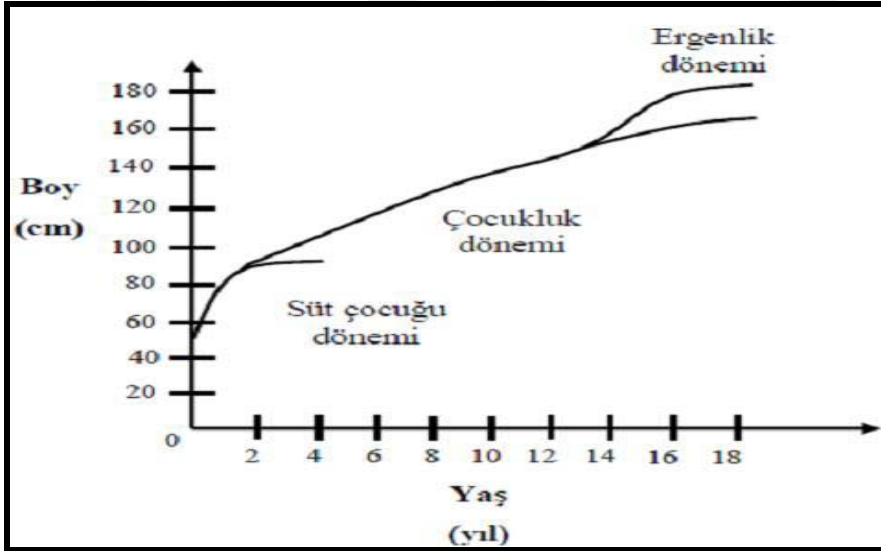
sonrası ilk üç yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşca ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır; çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenerek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (Şekil 1) (12,13).

Karlberg'in ICP–büyüme modeline göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

1. İntrauterin fetal dönem
2. Süt çocukluğu dönemi
3. Çocukluk dönemi
4. Ergenlik dönemi.

2.1.1. İntrauterin Büyüme

Fetal dönem, büyümenin ve farklılaşmanın en hızlı olduğu ve bu nedenle dış etkenlerden en çok etkilendiği dönemdir. 1-3. haftada embriyonik diskten ektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir. 4-8. haftalar arasındaysa hızlı büyüme ve farklılaşmayla organ sistemleri meydana gelir (14).



Şekil 1. Karlberg'in ICP Büyüme Modeli

İkinci trimesterde, boy uzama ve büyüme hızı en yüksek seviyeye ulaşır. 16-20. haftalar arasında ayda 10-11 cm'lik uzama hızı görülür. Bu haftalarda organ sistemleri hücrel hiperplazi ile gelişir. Üçüncü trimesterde ise ağırlık artışı en yüksek seviyeye

çıkar, büyüme hızı azalır ve dış ortama uyum sağlamak için organ sistemleri olgunlaşırlar (14).

Embriyonel dönemdeki hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönetilir (15). Günümüzde ön hipofiz bezinin gelişim ve farklılaşmasıyla ilgili birçok homeodomain transkripsiyon faktörleri gösterilmiştir (16). Sınıf 1 homeoboks genleri sinir sistemi, iskelet, gastrointestinal ve genital gelişiminde görevlidir. SHOX, HESX1, PIT1, PROP1 gibi homeoboks gen mutasyonlarında sırasıyla boy kısalığı ve Leri-Weilldiskondrosteoz, ailevi septo-optik displazi, büyüme hormonu-tirotropin prolaktin eksikliği ve doğumsal hipopitüitarizm gibi hastalıklar ortaya çıkar (15). Fetal büyümede genetik faktörlerden daha çok plasentadan sağlanan oksijen, beslenme, hormonlar ile metabolik etkenlerden etkilenir (17).

Fetüsün büyümesi üzerinde en büyük etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran, insüline benzer büyüme faktörleri (IGF) gösterir. Doğum öncesi dönemdeki serum IGF düzeyleri doğum sonrası döneme göre düşük olup hamilelik boyunca artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Doğum öncesi dönemde BH'nun IGF-I düzeyleri üzerine etkisi çok zayıftır (18). İnsüline benzer büyüme faktörlerinin doğum öncesi dönemdeki etkileri tip I IGF reseptörleri, biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenir (19). İnsülin de intrauterin dönemdeki büyüme ve doğum ağırlığı üzerine doğrudan etkili bulunmuştur.

2.1.2. Postnatal Dönemde Büyüme

2.1.2.1. Süt Çocukluğu Dönemi

Bebekler yaşamının ilk yılında, büyüme ivmesindeki belirgin düşüşe rağmen hızlıca uzar ve kilo alırlar (11). İlk 1–2 yaşa özgü, hızlı ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme, ön planda fetal yaşamda daha etkili olan büyüme faktörleri ile doğum sonrası beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. Doğumdan sonraki ilk 2 ay, boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıla geriler ve toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur (3). İlk yıl, özellikle ilk 6 ay büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir ve bu dönemde büyüme BH ile tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır (13). Yaşamın

ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, üçüncü yılında çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a, geriler (3,11).

2.1.2.2. Çocukluk Dönemi

Çocukluk dönemi, 1 yaşından itibaren başlar, fakat süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini 3 yıl sonuna kadar gösterir (11). Bu iki dönem kesin çizgilerle ayırmak zordur, bu iki dönem iç içedir. Çocukluk tipi büyüme eğrisi ICP modeline göre 6 aylıkken ortaya çıkmaya başlar. Çocukluk döneminde, 3 yaş sonunda büyüme yavaş tempoda devam eder. Büyüme dönemleri içinde en uzunudur. Ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a düşmüştür, ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, puberte öncesi 5-5,5 cm/yıl'a düşer (20). Bu dönem, ergenliğin başladığı ortalama 10-11 yaşlarına kadar devam eder (11).

Çocukluk dönemi; büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal ise), büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa, ilk kez süt çocukluğunda 6 aylıkken fenotipe yansımaya başlar, 4 yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (13,20,21).

2.1.2.3. Ergenlik ve Puberte Dönemi

Sekonder cinsiyet karakterlerinin kazanılmaya başlaması ile erişkin vücut formunun oluşmasına kadar geçen dönemdir (20). Bazı bireylerde bu dönem 2 yıl gibi kısa sürerken bazılarında bu sürenin üç katına kadar uzayabilmektedir. Puberte dönemi ortalama olarak 2,5-3 yıl kadar sürer. Bu dönemin en önemli özelliği büyümenin hızlanmasıdır (12).

Kız çocuklarda ergenlik meme gelişiminin başlaması ile başlarken, kızların %10-20'sinde pubik kıllanma ile başlamaktadır. Meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Ergenliğin başlamasından ortalama $1,8 \pm 0,6$ yıl sonra menarş olur. Menarş ergenlikte genel olarak geç evrede, büyüme sıçramasının en hızlı yaşandığı evreden sonra, büyüme yavaşlamaya geçtiğinde görülür. Menarş olduğunda çocuk artık nihai boyunun %97,5'ine ulaşmıştır (11).

Erkek çocuklarda ise, testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun ekseninin 2,5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir. Bu durum 9 yaşından itibaren 12 yaşından önce gözlenir ve takiben pubik kıllanma başlar (11).

Ergenlik boyunca kızlar ortalama 16–25 cm, erkekler 25-28 cm uzar. Ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun %99'una ulaşmış olur. Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında epifizlerin kapanması ile büyüme durur (11).

Kızlarda erkeklere göre puberte yaklaşık iki sene önce başladığından ve puberte döneminde erkeklerde büyüme atağının boyutu kızlara göre daha fazla olduğundan, erişkin dönemde iki cins arasında 12,5 cm'lik bir boy farkı oluşur (22).

2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi, bebek ve çocuk takibinin en önemli ögesidir. Normal büyümeden sapmalar; beslenme problemine, hastalıklara veya gelişimsel bozukluklara neden olabilir (23). Normal büyümenin tanınması ve izlemi için, birçok standartlar mevcuttur. İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi gibi) göre yapılır (20).

Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi en az bir yıl olmalıdır (24). Ölçümlerin hassas ve doğru olabilmesi için, mümkün olduğunca aynı cihazlarla, aynı kişiler tarafından ölçüm yapılmalı, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılmalıdır.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, ağırlık SDS, VKİ
- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı, boy SDS, boy yaşı
- Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- Hedef boy
- Kemik yaşı (KY)
- Ergenliğin değerlendirilmesi.

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

- Büyüme eğrileri
- Bebekler için en fazla 10 gr'a, çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı terazi
- Harpenden stadiyometresi
- Özel boy ölçüm masası
- Esnemeyen mezura
- Praderorşidometresi (testis volümü ölçüm tesbihi)
- Kemik yaşının belirlenmesi için ise bebeklerde diz, çocuklarda kullanılmayan (baskın olmayan) el-bilek grafisi

2.2.1. Vücut Ağırlığı

Kullanılan teraziler hassas olmalıdır; 2 yaşından küçükler için en fazla 10g'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 g'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler, ölçüm yapılırken giysileri tamamen çıkarılmalı ve bezsiz olmalıdır, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalıdır ve bebek/çocuk, terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (11,23).

2.2.2. Boy Uzunluğu

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. İki yaşına kadar sırt üstü yatar pozisyonda özel "yatay ölçüm masasında", iki yaşından sonra ise Harpenden stadiyometresi ile boy ölçümü yapılır (2). Bu cihazda başa temas eden düzlemin geniş olması sebebi ile başın en tepe noktasından ölçüm yapılabilmektedir. İki yaşa kadar yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta yapılan boy ölçümüne göre ortalama olarak bir cm daha uzun saptanmıştır. Ayrıca boy uzunluğunun, diüurnal özelliği, gün boyu değişken olması nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde ve aynı kişiler tarafından yapılmalıdır (25).

2.2.3. Takvim Yaşı (Desimal Yaş)

Ölçümlerin doğru yapılabilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi her ölçümdeki tarihinde aynı şekilde not edilmesi gerekmektedir. Desimal yaş hesaplanmasında, bir yılın 10'luk düzene çevrimi esastır. Uygulamada yılın her günü için hesaplanmış değerler tablosu kullanılır. Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden, doğum gününe uyan değerin çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (Tablo 2) (11). Desimal takvimi kullanılarak, çocuğun yaşını daha doğru ve ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım, özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarken kolaylık sağlamaktadır (11).



Tablo 2. Desimal Takvim (11)

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.000	0.085	0.162	0.247	0.329	0.414	0.496	0.581	0.666	0.748	0.833	0.915
2	0.003	0.088	0.164	0.249	0.332	0.416	0.499	0.584	0.668	0.751	0.836	0.918
3	0.005	0.090	0.167	0.252	0.334	0.419	0.501	0.586	0.671	0.753	0.838	0.921
4	0.008	0.093	0.170	0.255	0.337	0.422	0.504	0.589	0.674	0.756	0.841	0.923
5	0.011	0.096	0.173	0.258	0.340	0.425	0.507	0.592	0.677	0.759	0.844	0.926
6	0.014	0.099	0.175	0.260	0.342	0.427	0.510	0.595	0.679	0.762	0.847	0.929
7	0.016	0.101	0.178	0.263	0.345	0.430	0.512	0.597	0.682	0.764	0.849	0.932
8	0.019	0.104	0.181	0.266	0.348	0.433	0.515	0.600	0.685	0.767	0.852	0.934
9	0.022	0.107	0.184	0.268	0.351	0.436	0.518	0.603	0.688	0.770	0.855	0.937
10	0.025	0.110	0.186	0.271	0.353	0.438	0.521	0.605	0.690	0.773	0.858	0.940
11	0.027	0.112	0.189	0.274	0.356	0.441	0.523	0.608	0.693	0.775	0.860	0.942
12	0.030	0.115	0.192	0.277	0.359	0.444	0.526	0.611	0.696	0.778	0.863	0.945
13	0.033	0.118	0.195	0.279	0.362	0.447	0.529	0.614	0.699	0.781	0.866	0.948
14	0.036	0.121	0.197	0.282	0.364	0.449	0.532	0.616	0.701	0.784	0.868	0.951
15	0.038	0.123	0.200	0.285	0.367	0.452	0.534	0.619	0.704	0.786	0.871	0.953
16	0.041	0.126	0.203	0.288	0.370	0.455	0.537	0.622	0.707	0.789	0.874	0.956
17	0.044	0.129	0.205	0.290	0.373	0.458	0.540	0.625	0.710	0.792	0.877	0.959
18	0.047	0.132	0.208	0.293	0.375	0.460	0.542	0.627	0.712	0.795	0.879	0.962
19	0.049	0.134	0.211	0.296	0.378	0.463	0.545	0.630	0.715	0.797	0.882	0.964
20	0.052	0.137	0.214	0.299	0.381	0.466	0.548	0.633	0.718	0.800	0.885	0.967
21	0.055	0.140	0.216	0.301	0.384	0.468	0.551	0.636	0.721	0.803	0.888	0.970
22	0.058	0.142	0.219	0.304	0.386	0.471	0.553	0.638	0.723	0.805	0.890	0.973
23	0.060	0.145	0.222	0.307	0.389	0.474	0.556	0.641	0.726	0.808	0.893	0.975
24	0.063	0.148	0.225	0.310	0.392	0.477	0.559	0.644	0.729	0.811	0.896	0.978
25	0.066	0.151	0.227	0.312	0.395	0.479	0.562	0.647	0.731	0.814	0.899	0.981
26	0.068	0.153	0.230	0.315	0.397	0.482	0.564	0.649	0.734	0.816	0.901	0.984
27	0.071	0.156	0.233	0.318	0.400	0.485	0.567	0.652	0.737	0.819	0.904	0.986
28	0.074	0.159	0.236	0.321	0.403	0.488	0.570	0.655	0.740	0.822	0.907	0.989
29	0.077		0.238	0.323	0.405	0.490	0.573	0.658	0.742	0.825	0.910	0.992
30	0.079		0.241	0.326	0.408	0.493	0.575	0.660	0.745	0.827	0.912	0.995
31	0.082		0.244		0.411		0.578	0.663		0.830		0.997

2.2.4. Büyüme Hızı

Bir çocuğun büyüme hızını hesaplamak için, çocuğun boyunun farklı zamanlarda ölçülerek iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi gerekir. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirerek, büyüme hızının iyi hesaplanabilmesi

için, çocuğun boyunun 1 ya da 2 yıl düzenli aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmesi gerekir (11). Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır. Bu şekilde ölçümleri yıllık değerler şeklinde göstermek kolaylaşır. Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikâyeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir.

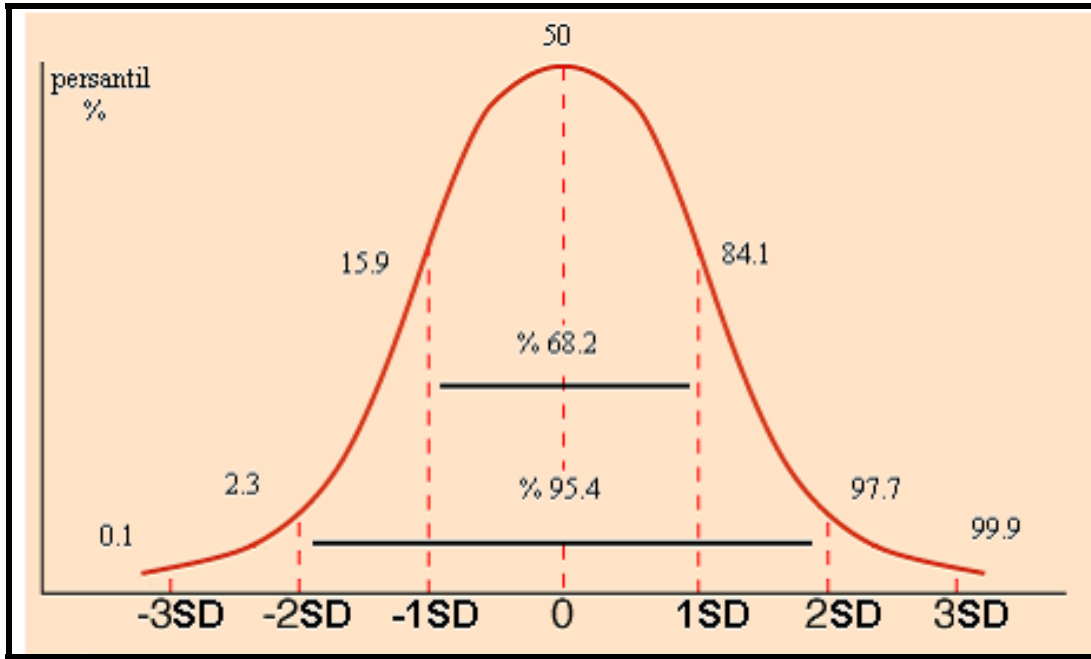
Büyüme bozukluğundan şüphelenilen bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen, büyüme hızının yaşa göre normal olması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik nedenlere bağlı olabileceğini düşündürür (11). Türk çocuklarının yaşa göre büyümesinin değerlendirilmesi için Neyzi ve ark tarafından yapılan çalışmalar ile hazırlanmış boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri kullanılmaktadır (26).

2.2.5. Büyüme Eğrileri

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi için benzer coğrafi, etnik ve iklimsel özelliklere sahip çocukların değerlendirilmesi için hazırlanan tablolarıdır. Bu standart tablolar aynı popülasyonda beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan orta yüksek düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanmaktadır (27,28).

2.2.6. Ortalama ve Ortadan Sapma

Dikey eksen çocuk sayısını, yatay eksen de ölçümleri gösterecek şekilde değerler grafiksel çizilecek olursa aynı özellikleri paylaşan çocukların boylarının normal dağılım eğrisini (ortadan sapma, standart deviasyon, Gauss eğrisi) çizdiğini görürüz

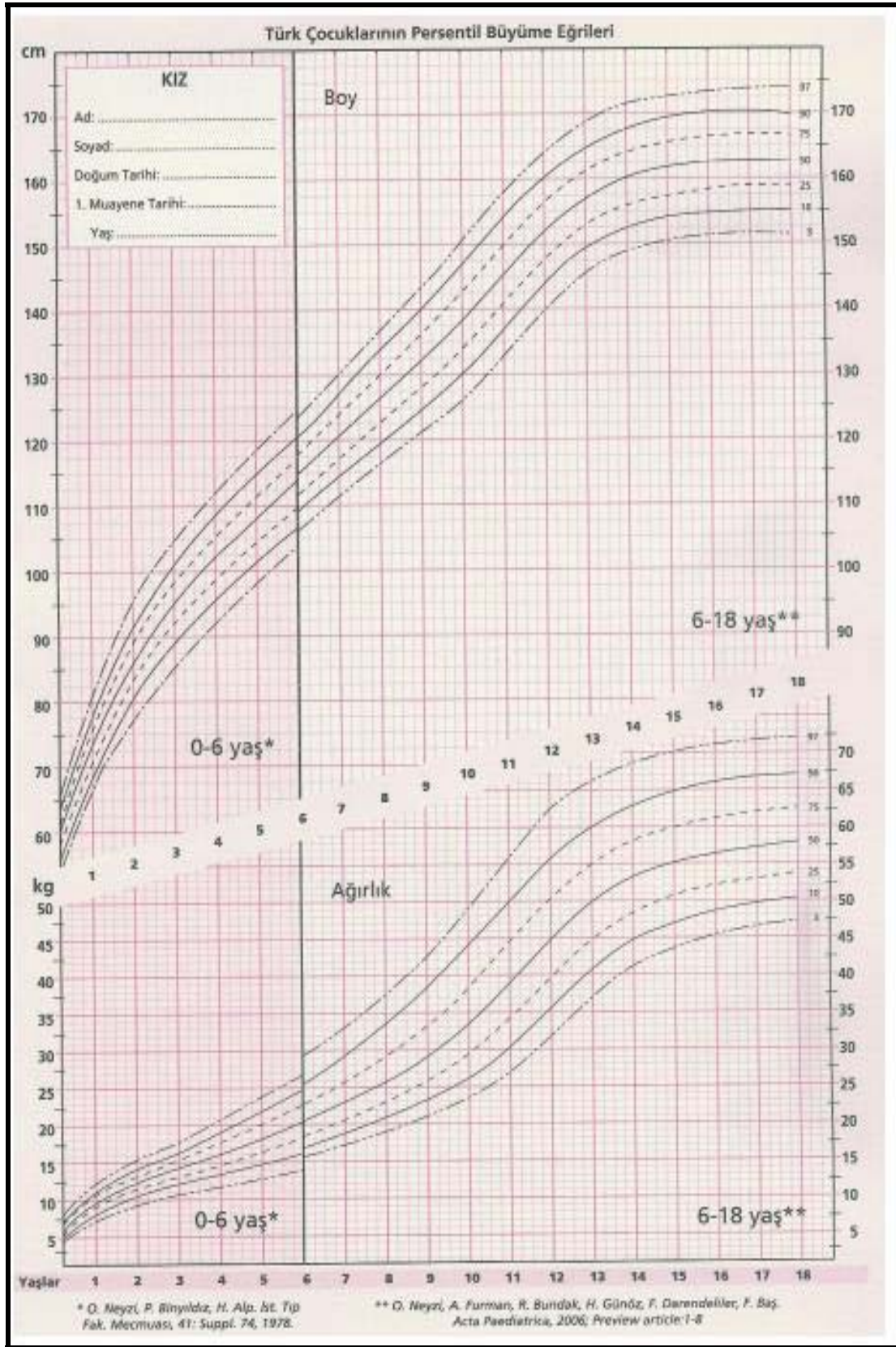


Şekil 2. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi

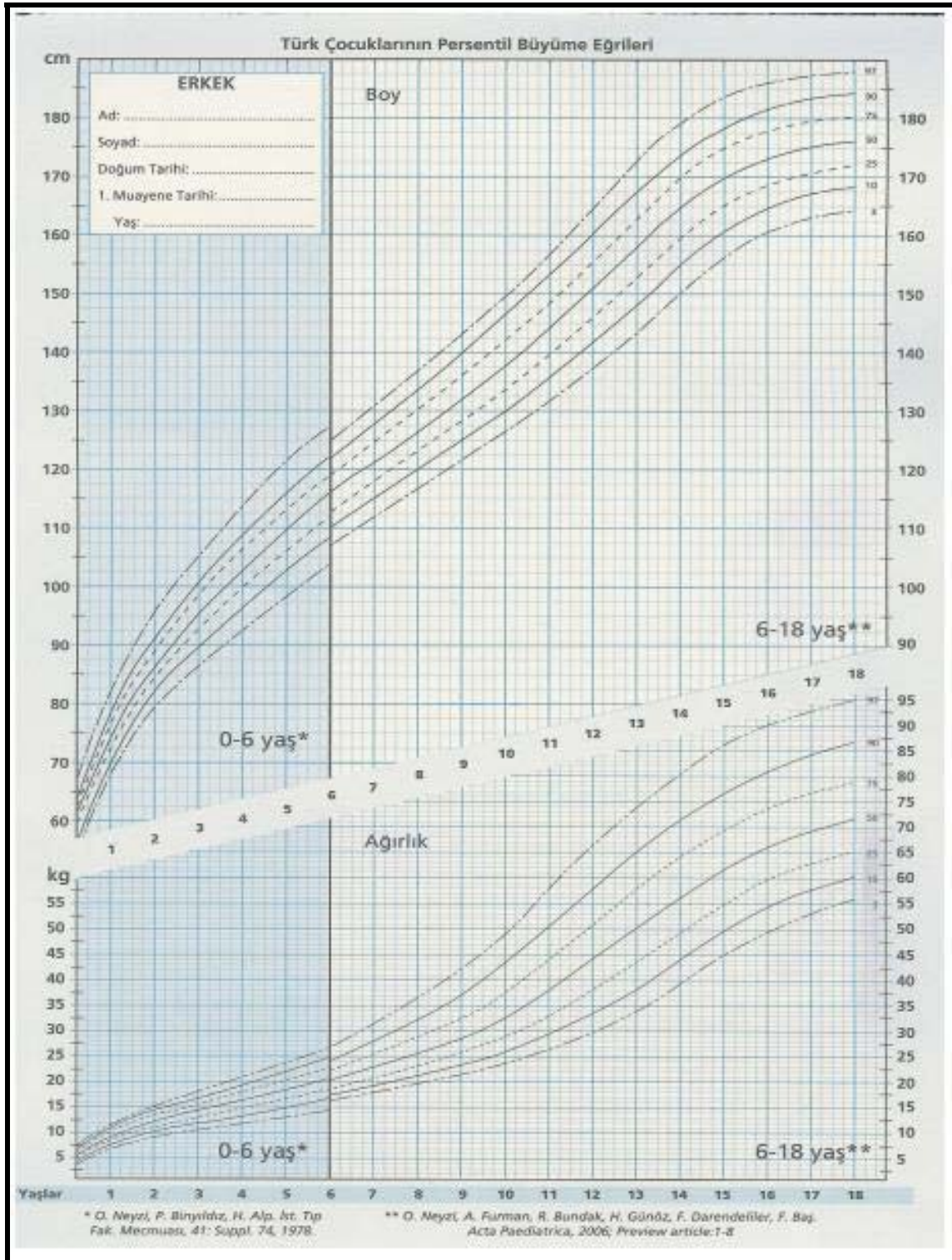
Çocukların % 68,2'si, ortalama değerin ± 1 SD sınırları içinde bulunur. Ortalama değerin ± 2 SD sınırına ise daha büyük bir grup yani çocukların yaklaşık olarak % 95,4'u girer (Şekil 3). Normali tanımlarken bu ölçüt alınarak ortalama değerin + ve - 2 SD aralığı kullanılır. Şekilde görüldüğü gibi - 2 SD yaklaşık olarak 3 (2,3) persentile ve +2 SD ise 97 (97,7) persentile denk gelmektedir (Şekil 3) (11).

Persentil (Yüzdelik) Eğrileri

Normal dağılımı gösteren ve daha sık kullanılan yöntemdir. Persentil değerler en doğru olarak izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri (yaşa göre kg veya cm gibi) ile hız eğrileri (zaman birimine göre) olarak belirtilir. Ortanca değer 50. persentile, alttan 1/4. değer 25. persentile eşdeğerdir. Bu persentil değerlerinin karşılık geldiği eğriler normal çocuk izleminde kullanılır (11). 2008'de Gökçay ve ark. (34) 15 gün- 5 yaş arası ve 2008'de Neyzi ve ark. (26) 6-18 yaş arası Türk çocuklarının en son standart büyüme eğrilerini yayınladılar (Şekil 3-4).



Şekil 3. 0–18 Yaş Türk Çocuklarının (kız) Boy Persentil Eğrileri



Şekil 4. 0–18 Yaş Türk Çocuklarının (erkek) Boy Persentil Eğrileri

Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SDS) için "Z-skoru" terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesini sağlar. Özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir.

Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma skoru (SDS), aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\frac{\text{Çocuğun boyu (cm)} - \text{yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50.persantil) değeri (cm)}}{\text{Yaş ve cinsiyete göre ortadan sapma (standart deviasyon) (SD)}}$$

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0"dır. + 2 ve – 2 SDS arası değerler (~ 3.-97. persantiller arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir (11).

2.2.7. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (11). Kemik olgunlaşmasını sağlayan faktörler tam olarak bilinmese de genetik faktörler, tiroid hormonları, büyüme hormonu ve cinsiyet hormonlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı, daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında bilgi verir (23). Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir. Kemik yaşı değerlendirmesi normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (11). Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem vardır: Greulich–Pyle atlası ve Tanner–Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de kullanılmayan (genellikle sol) el ve el bilek ön–arka grafisi kullanılır (3).

2.2.8. Ergenlik/Puberte Değerlendirilmesi

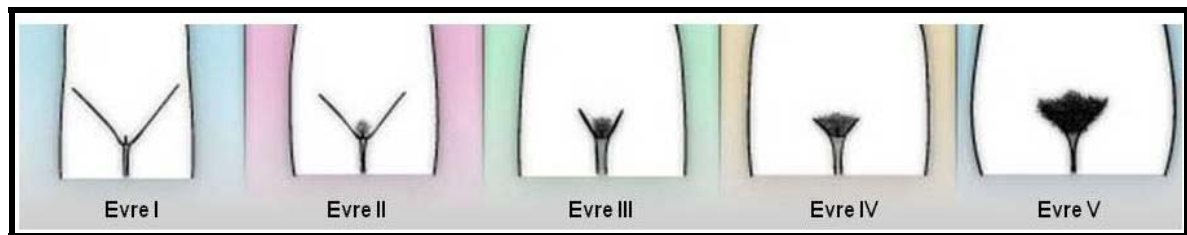
Günümüzde pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner–Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Tanner’e göre evre 1 prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir (30).

Sağlıklı Kızlarda Pubertenin Gelişim Basamakları

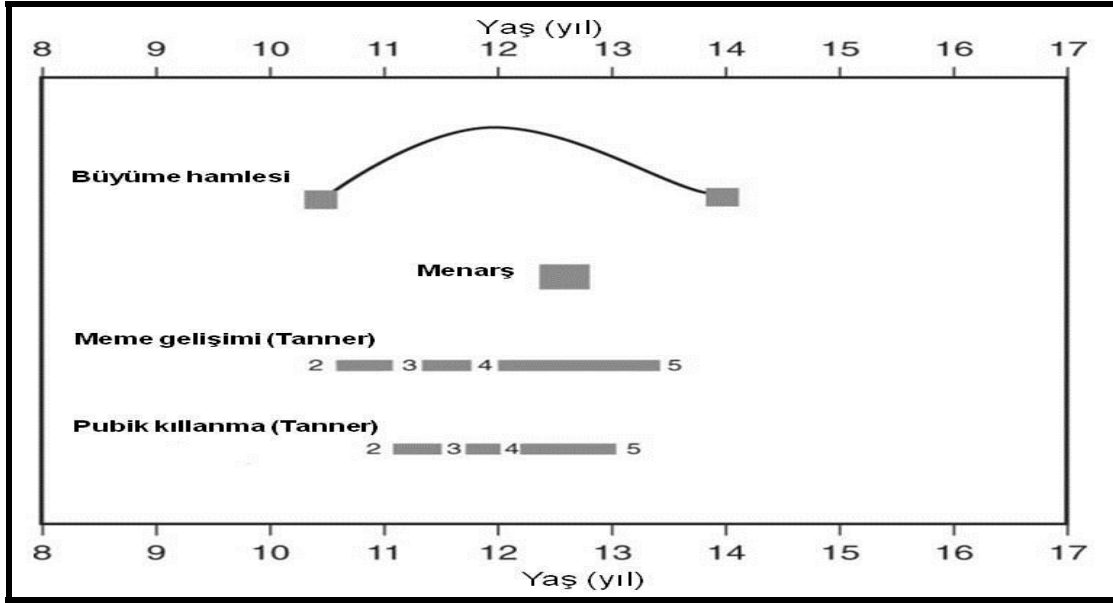
Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir (30). Sağlıklı kızlarda meme gelişiminin ortalama başlama yaşı $11,15 \pm 1,10$ yıldır (26). Türk toplumu için, puberte başlama yaşı kızlarda $10,1 \pm 1,0$ yıl, pubik kıllanma yaşı $11,0 \pm 1,0$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $11,6 \pm 1,0$ yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması ise $12,2 \pm 0,9$ yıldır. Sağlıklı kızlarda kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (30).

Tablo 3. Kızlarda Tanner’e Göre Meme Gelişim Evreleri (31)

Evre 1	Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
Evre 2	Memelerde tomucuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.
Evre 4	Memeler daha da büyür, areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşur.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine göre geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.



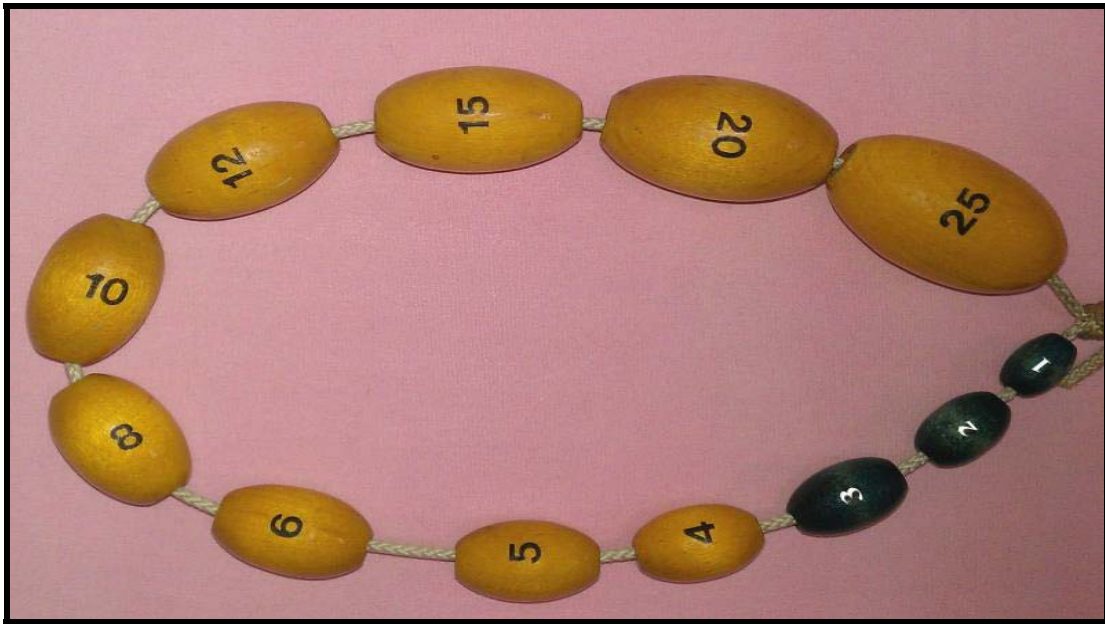
Şekil 5. Kızlarda Tanner’e Göre Pubik Kıllanma Gelişim Evreleri



Şekil 6. Yaşa Göre Kızlarda Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri (31)

Sağlıklı Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

Erkeklerde, pubertenin ilk bulgusu testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm ya da testis hacminin ≥ 4 ml ulaşmasıdır (33). Testis boyutlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem prader orşidometresidir (Şekil 8) (26,32).

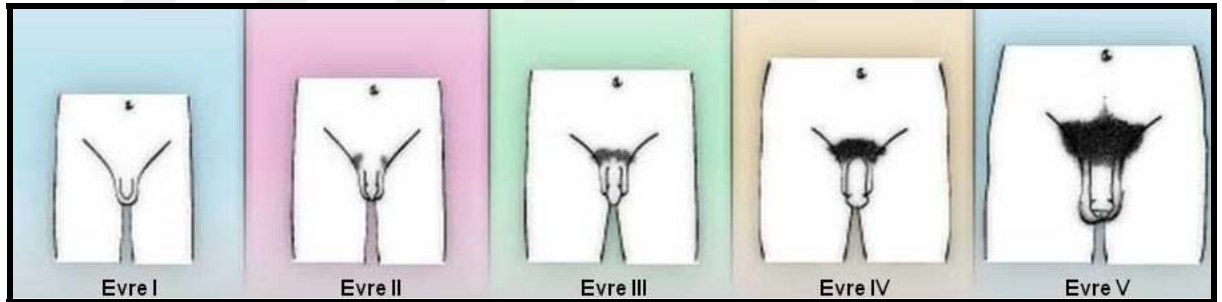


Şekil 7. Praderorşidometresi (35)

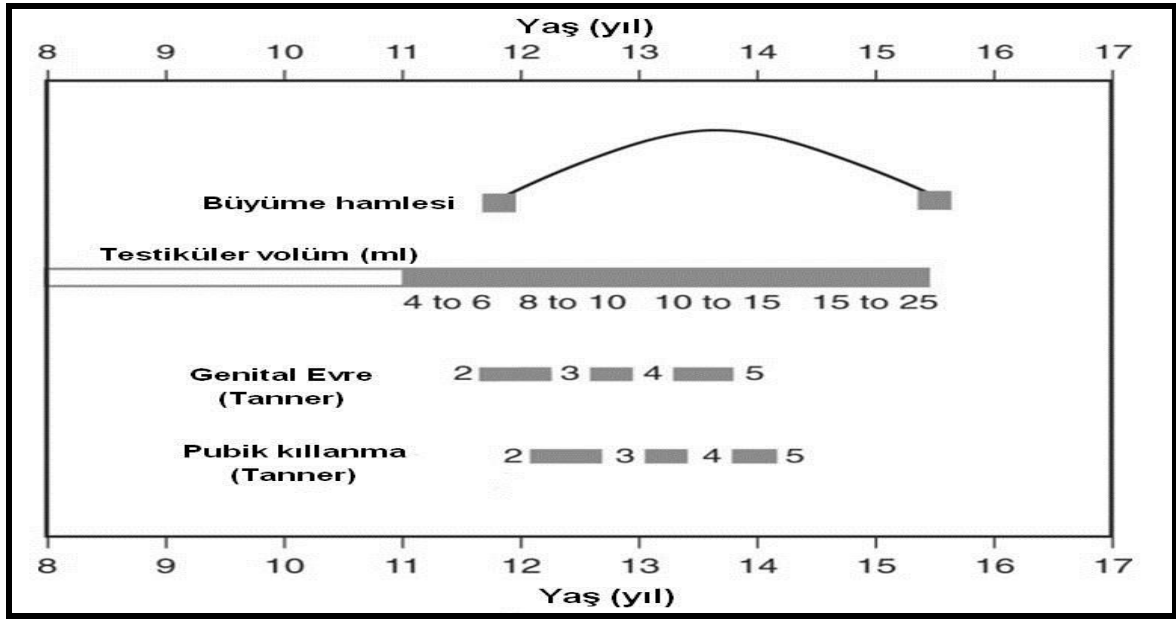
Erkeklerde testis volümündeki artış ortalama 9,5–13,5 yaş aralığında, ortalama 12 yaş civarında başlamaktadır. Pubik kıllanma ise testis hacmindeki artıştan ortalama 18–24 ay sonra gözlenmektedir (34). Türk erkek çocuklarında ortalama puberte başlama yaşı $11,6 \pm 1,2$ yıl, pubik kıllanma yaşı $12,3 \pm 0,9$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $13,1 \pm 1,0$ yıl olarak saptanırken, puberte süresi $4,9 \pm 0,6$ yıl olarak saptanmıştır (35). Kemik yaşı erkeklerde 17 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (23).

Tablo 4. Erkeklerde Pubertal Gelişim Evreleri (31)

Evre 1	Puberte öncesi dönemdir. Testisler, krotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.
Evre 2	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
Evre 3	Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de enine artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4	Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
Evre 5	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.



Şekil 8. Erkeklerde Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri (31)



Şekil 9. Yaşa Göre Erkeklerde Tanner'e Göre Pubertal Gelişim Evreleri (31)

2.2.9. Hedef Boy ve Erişkin Boyu Hesaplaması

Genetik, büyümeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Normal büyüyen bir çocuk, yaklaşık 12. ayda, genetik potansiyeline uygun bir persentil değerine yaklaşır ve 2–3 yaşından sonra çocuğun boyu anne–baba boyu ile anlamlı korelasyon göstermeye başlar (11). Buna dayanarak anne–baba boyu kullanılarak çocuğun hedef boyu hesaplanmaktadır (11).

$$\text{Erkek için hedef boy : } \frac{\text{baba boyu} + (\text{anne boyu} + 13)}{2}$$

$$\text{Kız için hedef boy: } \frac{\text{baba boyu} + (\text{anne boyu} - 13)}{2}$$

Hedef boyu belirlemek, boy kısalığı ile başvuran çocuklarda, çocuğun boyunun genetik özelliklerine uygun olup normal sayılmasına ya da anne–babasına göre geri olduğuna karar verilmesine yardım eder (10). Hedef boy, çevresel faktörlerin etkisiyle

5–10 cm'lik sapma gösterebilir (5). Ailevi hedef boydan sapma gösteren çocuklarda boy kısalığının nedeni detaylı olarak araştırılmalıdır (11).

2.2.10. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends)

Bütün toplumlarda büyüme ve gelişmede, nesilden nesile farklılıklar gelişir. Bu farklılıklar, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir. Bunun nedeni büyüme gelişme üzerinde beslenme, sosyo–ekonomik durum gibi çevresel koşulların etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır (20). Bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da, asıl etkisini 20. yüzyıl içinde Avrupa, Amerika, Japonya gibi endüstrileşmiş toplumlarda göstermiştir, bu nedenle "yüzyılın eğilimi" olarak adlandırılmaktadır (36).

Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri, boy artışı izlenmektedir; bu artış son yıllarda yavaşlamakla birlikte, 10–30 mm/yıl aralığında devam etmektedir (37). Benzer şekilde, ikinci dünya savaşı sonrası Japonya'sında 1940–1990 yılları arasında erişkin boyunda belirgin artış olmuştur (38).

Gelişmekte olan üçüncü dünya ülkelerinde çevre koşulları, beslenme, sosyoekonomik durum sağlık bilgisi ve sağlık hizmetleri, düzeldikçe yüzyılın eğilimi de belirginleşmeye başlamıştır. Avrupa'da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması, bu toplumlarda daha yeni yaşanmaya başlamıştır (37). Ülkemizde de Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (39) ülkemizdeki çocukların boy ve kilolarında pozitif yönde artış gösterilmiştir. Yüzyılın eğilimi, boy uzamasının yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken yaşlarda ergenliğe girmeye başlamışlardır (37).

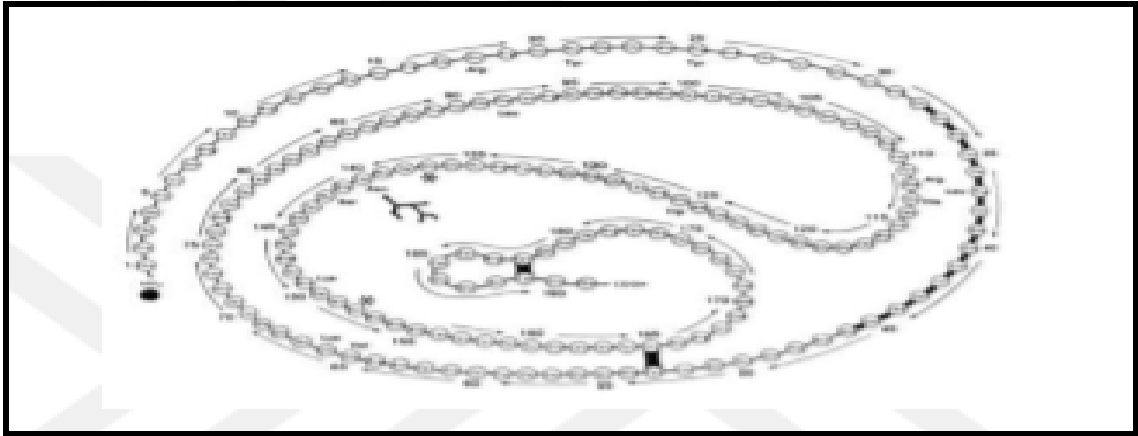
2.3. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü

Büyümeyi kontrol eden başlıca hormonlar BH ve onun kontrolündeki IGF'lerdir. Bununla birlikte normal büyüme için hipotalamus-hipofiz-hedef organ ekseninde birçok hormon ve büyüme faktörünün birbiri ile uyum içinde olması gerekmektedir. Büyüme hormonu BHRH-BH-IGF-I eksenini üzerinden etkisini gösterir (20).

2.3.1. Büyüme Hormonu (BH)

2.3.1.1. Büyüme Hormonunun Kimyasal Yapısı

BH ön hipofizden salgılanan 191 aa oluşan 22-kd (kilo dalton) ağırlığında bir hormondur. Glikozillenmemiş olmasına rağmen olgun formunda iki disülfid bağı vardır. Büyüme hormonu prolaktin ve plasentadan üretilen koriyonik somatomammotropin (CS, laktojen) gibi pek çok proteinle benzerdir. BH geni olan GH1 geni, 17. kromozomun uzun kolunda (17q22-24) bulunur ve 5 tane birbirine benzeyen gen kümesinden oluşur (2).



Şekil 10. Büyüme Hormonunun Yapısı (40)

2.3.1.2. Büyüme Hormonunun Salgılanması

Büyüme hormonunun sentezi ve salınımı, BH'nin kendisinin de dahil olduğu bir çok hormon, metabolik etken ve nörotransmitterler tarafından kontrol edilir (20,43,44,45). Hipotalamustan salınan, BH sentez ve salınımını kontrol eden iki ana hormon vardır: büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve büyüme hormonu inhibe edici faktör (BHIF: somatostatin (SST)). Ön hipofiz bezinde her iki hormon için membran reseptörü bulunmaktadır (20,43,44,47). Bunun yanında, yakın zamanda, mideden salınan, ghrelin isimli asetillenmiş küçük bir peptid faktör keşfedilmiştir; bu peptid BHRH gibi BH salınımı uyarmaktadır (20,46). BHIF (somatostatin) ise

baskılayıcı etki göstermektedir (20,43,44,47). Büyüme hormonu, 3-4 saatte bir sıçrama gösteren ve ara dönemlerde düşük seviyelerde seyreden pulsatil salınım gösterir. Salınımın sıçrama şiddetini belirleyen hormon BHRH'dir; BHRH, sabit düzeyde salınarak BH salınımını devamlı uyarır, bu arada somatostatin hem BHRH hem de BH'nin salınımını baskılayarak, BH'nin sıçramalar arasındaki düşük düzeylerde kalmasını sağlar. Somatostatinin baskılayıcı etkisinin zaman zaman kalkması, sıçramaların zamanını ve sıklığını belirler (20,44,47).

BH salınımını, BHRH'yi uyararak ya da somatostatini baskılayarak ya da her ikisini yaparak uyaran faktörleri sıralarsak: Nöropeptidler (galanin, opioitler), metabolitler (örn; hipoglisemi, aminoasitler, yüksek protein içerikli yiyecekler), hormonlar (östrojen, testosteron), fizik egzersiz, açlık, stres ve uykudur. BH salınımını baskılayan faktörleri sıralarsak: Tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, hiperglisemi, serbest yağ asitleri, obezite (özellikle santral obezite), glukokortikoidler ve yaşlılıktır (20,44,47). BH kendisi ve aracı faktörü IGF-I ise somatostatin üzerinden negatif geri uyarım yaparak BH salınımını baskılar. Ayrıca IGF-I hipofiz üzerinde doğrudan baskılayıcı etki göstermektedir (20,47) (Şekil 11).

Bunların yanında BH salınımıyla ergenliğe girmemiş normal kilolu ve obez çocuklardaki vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif ilişki bulunmuştur (20,48). Nasıl açlık ve vücut ağırlığında azalma GH salınımını artırıyorsa, vücut yağ oranında artış da GH salınımını azaltmaktadır (20,44,47). Bu çocuklarda, BH düzeyleri düşük olmasına rağmen yüksek düzeydeki IGF-I ve insülinin etkisiyle büyüme hızlanmıştır. Burada hiperinsülineminin IGF-I salınımını arttırdığı ve IGF-I'in de negatif geri uyarımla BH salınımını baskıladığı düşünülmektedir (20).

2.3.1.3. Büyüme Hormonunun Hücresel Etkileri

Büyüme hormonu, etkisini BHR üzerinden gösterir. Her BH molekülü başlıca karaciğerde ve diğer hedef organ hücre membranlarında bulunan ardışık iki BHR molekülünü bağlar ve dimerizasyon sağlar. Dimerizasyonu takiben bağlanmış BH, reseptörle ilişkili bir tirozin kinaz olan JAK2'yi (Janus kinaz 2) aktiveleştirir. Bunun üzerine JAK2 hem kendisini hem de tirozin kinaz aktivitesi olmayan BHR'yi fosforiller ve fosforilasyon yolağını başlatır. BH sinyal iletimi, birçok yollar üzerinden devam

eder; bunların en iyi tanımlanmış olanları, MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), STAT (sinyal iletili ve transkripsiyonu başlatıcı) ve PI3 kinaz (fosfatidilinozitol 3-OH kinaz) yollarıdır (20). Bütün sinyal iletili sistemlerinin ortak görevi BH'nin etkilerini göstermesini sağlayan genlerin aktive edilmesini sağlamaktır.

Tablo 5. BH'nu Artıran ve Azaltan Faktörler (49)

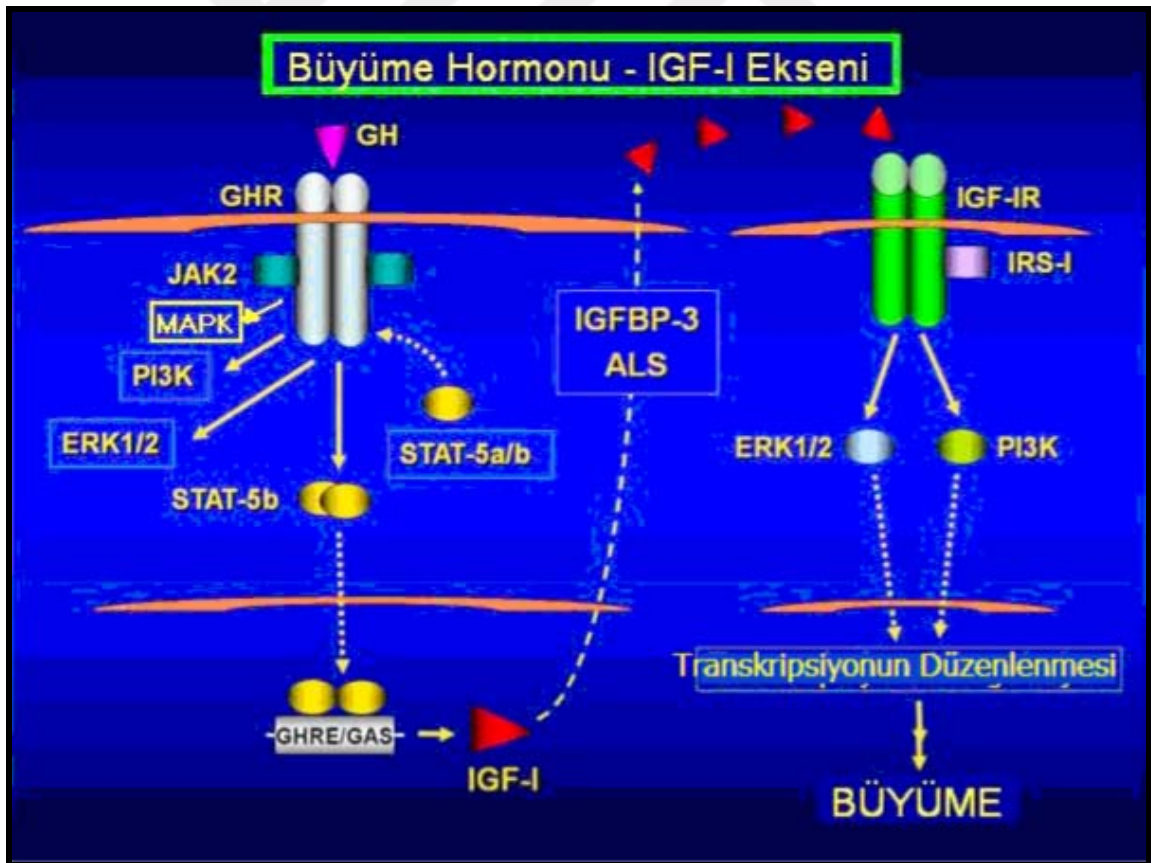
ETKEN	ARTIRAN	AZALTAN
NÖROJENİK	Uykunun 3. ve 4. Evresi Stres (travma, cerrahi, psikojenik) Alfa-adrenerjik agonist Beta adrenerjik antagonist Depomin agonistleri Asetilkolin agonistleri	REM uykusu Emosyonel yoksunluk Alfa adrenerjik antagonist Beta adrenerjik agonist Asetilkolin antagonist
METABOLİK	Hipoglisemi Açlık Düşük serbest yağ asidi Aminoasitler Üremi Hepatik siroz	Hiperglisemi Tokluk Yüksek serbest yağ asidi Obezite
HORMONAL	BHRH Düşük IGF-I düzeyleri Östrojen/androjen Glukagon Arginin vazopressin Ghrelin	Somatostatin Yüksek IGF-I düzeyleri Düşük tiroid hormon düzeyleri Yüksek glukokortikoid düzeyleri

Net bilinmemekle birlikte, her yolağın farklı hücre tiplerinde etkili olduğu ya da BH'nin farklı etkileri için devreye girdiği düşünülmektedir (20). BH, hücre yüzeyinde BHR'ye bağlanırken dolaşımda da BHR'nin hücre dışı parçasının çözünmüş şekli olan BHBP'lere bağlanır (20). BHBP'nin özelliği BH'yi bağlayarak, BH'nin plazma yarı ömrünün 20 dk'dan saatlere kadar uzamasını sağlamaktır (20). BH'nin en önemli görevi büyümenin gerçekleşmesi için hedef organlarda etki gösteren aracı hormon IGF-I'in yapımını uyarmaktır. BH'nin başlıca karaciğer olmak üzere birçok dokuda BHR'ye bağlanması sonucu IGF-I gen transkripsiyonu başlar ve IGF-I salınımı başlar (20,41). IGF-I dolaşımda, yapımı yine BH kontrolünde olan IGFBP'lere, başlıca da IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşır (20,42). IGFBP-3, IGF-I ve ALS'ye (asite hassas alt birim)

bağlanarak 150 kDa'lık bir üçlü yapı oluşturur; bu sayede dolaşımda IGF-I'in sabit kalması, plazma yarı ömrünün uzaması ve dolaşımda IGF-I deposu oluşması sağlanmış olur (20,42). Ayrıca bu taşıma sistemi IGF'lerin kılcal damar duvarından geçişini düzenler (20). Tüm vücutta yaygın olarak bulunan IGF-IR'lere bağlanan IGF-I, BH ile beraber başlıca parakrin ve otokrin, ek olarak da endokrin etkisiyle kemikte epifizyal tabakada, kasta ve birçok dokuda mitojenik ve büyümeyi artırıcı etki gösterir, yağ dokusunu azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu artırır (20).

2.3.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)

Somatotroplarda büyüme hormonu sentez ve salınımında rol oynayan en önemli faktör BHRH'dir (20). Beş ekzon içeren 10 kb'lık genin, yerleşimi 20. kromozom üzerinde, tam lokusu 20q11.2'dir.



Şekil 11. GH - IGF-I Eksenı, Sinyal İletimi (50)

BH (büyüme hormonu), BHR (büyüme hormonu reseptörü), JAK2 (januskinaz 2), MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), STAT (sinyal iletici ve transkripsiyonu başlatan), PI3 kinaz (fosfatidilinozitol 3-OH kinaz) ERK (hücre dışı sinyal tarafından düzenlenen kinaz), IGFBP3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein3), ALS (asite hassas alt birim), IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I), IGF-IR (insülin benzeri büyüme faktörü I reseptörü), IRS-I (insülin reseptör substratı 1).

Hipotalamustan BHRH salınımını düzenleyen nörotransmitter ve nöropeptidler şunlardır: GABA (gama aminobutirik asit), dopamin, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), asetilkolin, VIP (vazoaktifintestinalpeptid), substans-p, gastrin, nörotensin, kalsitonin, nöropeptid-y, vazopressin, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) (51). BHRH salınımı, hipotalamus dışında birçok kanserli dokuda da tespit edilmiştir. Bu dokularda hem otokrin hem de parakrin etki göstererek, doku üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. Bu maligniteler; bronşiyal karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreasın adacık hücre tümörleri, kolorektal, mide ve prostat kanseri olarak sıralanabilir. Hatta bu kanserlerin tedavisinde BHRH'ye karşıt etki gösteren ilaçlar ile reseptör blokajı uygulanmaktadır (52,53). İBHE etiolojisinde yer aldığı düşünülse de, şu ana kadar BHRH mutasyonu gösterilmemiştir (51,54). BHRH eksikliğinin en sık nedeni doğum travmasıdır (51).

2.3.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR)

Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR) ilk kez Mayo ve ark. (55) tarafından 1992 yılındaklonlandı ve dizilendi. BHRHR 7. kromozom üzerindedir, tam lokalizasyonu 7p15-p14'tur. 423 aa'lık G proteini bağlantılı yedi döngülü yapıli bir transmembran reseptördür (51,54). Somatotrop hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere BHRH bağlanması sonucu Gs proteini aktifleşir, cAMP (siklik adenoazin monofosfat) sentezi artarak, BH salınımı uyarılır (54).

İlk yapılan çalışmalarda BHRHR mutasyonları benzer popülasyonlarda (Güney Asya, Hindistan, Pakistan ya da Brezilya, İspanya, ABD gibi) görülmüştür ve aralarında ilişki olmayan bireylerde, E72X değişikliğine neden olan anlamsız mutasyona sıklıkla rastlanmıştır (56,58). Önceleri bunun ortak ataya bağlı olabileceği düşünüldüyse de ailevi ve ailevi olmayan IBHE'ler incelendiğinde büyük kısmının benzer E72X

mutasyonunu taşıdığı gösterilmiştir (57,58). Son zamanlarda BHRHR'nin mutasyonlarının IBHE etiyojisiinde sıklıkla yer aldığı birçok yayında gösterilmektedir (51,59).

2.3.4. Somatostatin (SST)

Somatostatin 3. Kromozom üzerinde bulunan 14 aa'lık halka şeklinde bir peptittir (51). Endokrin ve sinir sisteminin önemli bir düzenleyicisidir. Somatostatin hem BHRH hem de BH'nun salınımını baskılayarak BH'nin sıçramalar arasında düşük düzeylerde kalmasını sağlar (45). Somatostatin, BHRH'un aksine BH sentezi üzerine etkili değildir (49,60).

2.3.5. Ghrelin

Ghrelin büyük bir çoğunluğu midenin fundus bölümündeki oksintik bezdeki X/A benzeri hücrelerden salgılanan 28 aminoasitlik bir peptittir. Hipotalamus, kalp, barsaklar, böbrek, testis, over, immün sistem, plasenta, akciğer, yağ dokusundan da bir miktar salınır ve reseptörleri BHRHR'den daha yaygındır. Ghrelin BH'yi hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır. Ghrelin'in BH salınımını uyarıcı etkisi, BHRH'na göre çok daha güçlüdür. BHRH'nun 1 µg/kg'ı, kan BH seviyesini 25 ng/ml'ye yükseltirken, aynı dozda ghrelin, BH kan seviyesini 80 ng/ml'ye çıkartır (51).

2.4. Büyüme ve Sistemik Etkiler

BH'nin büyüme ve gelişmede başıca rolü longitudunal kemik gelişimi ve organ büyümesini sağlamaktır (61). Bununla ilgili iki hipotez vardır, biri "Somatomedin Hipotezi"dir. Bu hipoteze göre somatik büyüme hipofizden salgılanan BH'nin karaciğerden IGF-I salınımını uyarması sonucu, IGF-I'in dolaşıma katılarak hedef dokularda etkisini göstermesiyle sağlanır (62-63). Seksenli yılların sonuna doğru, birçok dokuda IGF-I yapımının gösterilmesi üzerine, IGF-I'in otokrin ve parakrin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine "İkili Cevaplayıcı Hipotezi" ortaya atıldı (20,65). Buna hipoteze göre büyüme, öncü hücrelerin farklılaşması sonucu oluşan hücrelerin

klonal olarak çoğalması sonucu oluşur. Bu öncü hücrelerin farklılaşmasını ve IGF-I'e karşı hassaslaşmasını sağlayan BH'dir (20,64). Farklılaşan ve IGF-I'e cevap verme olgunluğuna ulaşan hücreleri de, IGF-I otokrin ve parakrin etkisiyle bölünme ve klonal çoğalma yönünde uyarır (20,64). Gen delesyonlarının ve transgenik teknolojilerin kullanıldığı yeni çalışmalar sonrası, iki hipotezin de ne tam doğru ne tam yanlış olduğu söylenebilmektedir. Doğum sonrası hayatta, karaciğer dışı dokulardan sentezlenen IGF-I'in otokrin ve parakrin etkisinin büyümeyi kontrol etmekte olduğu görülmektedir, karaciğer kökenli IGF-I eksikliği büyüme üzerine olumsuz etkide bulunmamaktadır (66,67). Fakat karaciğer IGF-I'inin eksikliği de orantısız organ büyümesine neden olmaktadır; buradaki IGF-I eksikliği, negatif geri uyarımın yetersiz kalmasına yol açmaktadır; artan BH salınımı da karaciğer büyümesine neden olmaktadır. Böbrekte ise IGF-I eksikliği doğrudan böbreklerin küçük kalmasına neden olmaktadır (67). Hem BH, hem de IGF-I'in kemik büyümesi üzerinde birbirine karışan etkileri vardır. Büyümekte olan kemik epifizinde BH, germinal katmana bağlanırken, IGF-I farklılaşması tamamlanmış, bölünen ve hipertrofik katmanlara bağlanır (20). Hipofiz bezi çıkarılmış farelerde, kemik epifizine lokal olarak IGF-I verildiğinde büyümenin çok az olduğu görülmüştür; bunun nedeni, IGF-I'in bağlanması ve etkilemesi için gerekli olan farklılaşmış hücrelerin ancak BH'nin germinal katmandaki öncü hücreleri olgunlaştırması sonucu mümkün olabilmesidir. Hipofiz bezi çıkarılmış farelerde yapılan çalışmalarda, hem tek başına BH, hem de tek başına IGF-I verilmesi, vücut ağırlığını, uzun kemik büyümesini, hücre bölünmesini arttırmıştır (20). Yine de tek başına BH verilmesinin tek başına IGF-I verilmesinden daha fazla etkisi olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, BH'nin, IGF-I'in dolaşımda sabit kalması ve devamlı bir depo oluşturması için gerekli olan IGFBP'lerin yapımını da kontrol etmesidir (20). BH verilmesi sonrası, BH, dokularda IGF-I'in yapımını uyarak otokrin ve parakrin etkisiyle büyümeyi uyarmaktadır; IGF-I verilmesi sonrası ise IGF-I, doğrudan hedef dokulara giderek mitojen etki göstermektedir (20,69).

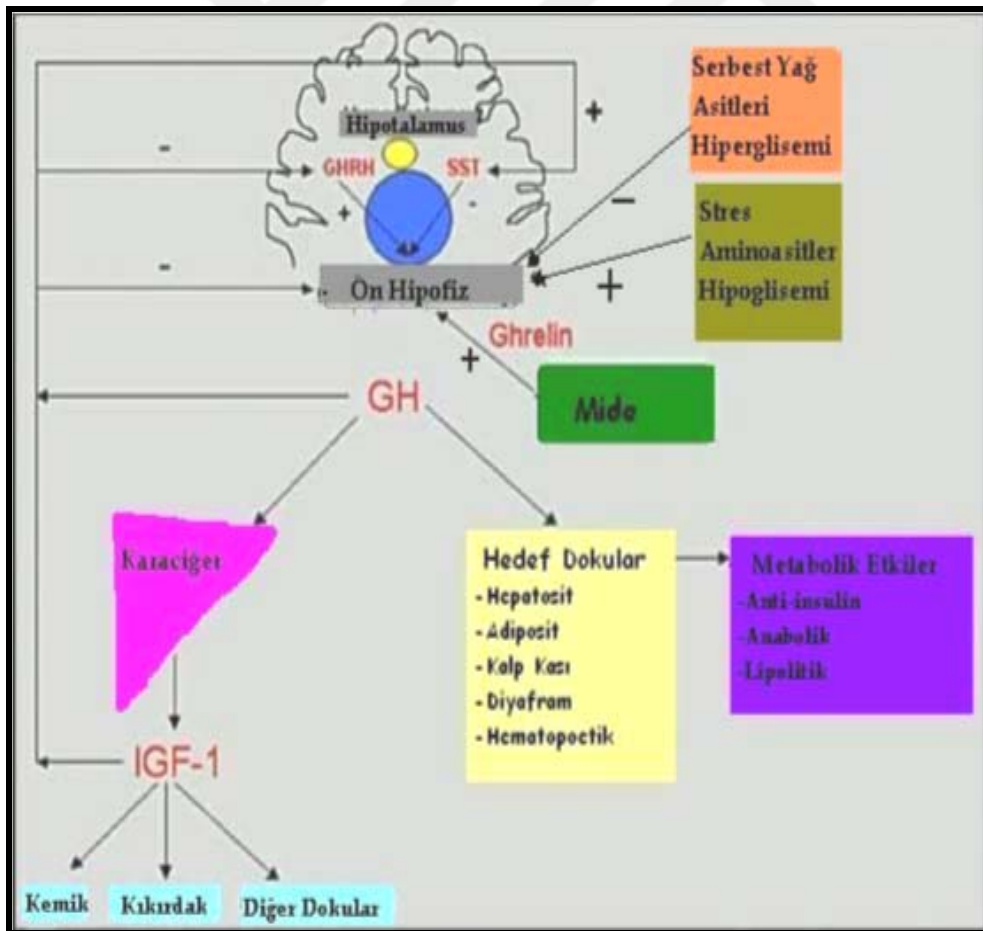
Büyüme için en elverişli ortam, yeterli BH salınımı, dolaşımda sabit bir IGF-I havuzu ve BH ile IGF-I'in çevre dokularda otokrin ve parakrin etkileri varlığında sağlanmaktadır (Şekil 12) (20,69).

BH anabolik bir hormondur, etkileri arasında diyetle alınan aminoasitlerin protein sentezine girmelerini sağlaması, kas kitlesini arttırması, lipolizi arttırması, insülinin yağ

dokusu ve iskelet kasındaki etkilerini antagonize etmesi sayılabilir. BH diyabetojeniktir ve insülinin etkilerine karşıt etki gösterir. Yüksek dozda BH, hem hepatik hem de çevre dokularda, insülinin glukoz metabolizmasındaki etkisine direnç sağlar ve yağ oksidasyonunu arttırır. Ayrıca kas dokusunda glikojen sentaz aktivitesinin azalmasına neden olur (70).

BH, iskelet kasında azot tutulumunu arttırarak ve proteolizi etkilemeden, protein sentezini arttırır (71). BH ayrıca IGF-I aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyarak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını arttırır. Bu şekilde, iskelet kasının dinlenme halinde bile metabolik hızı artmış olur; dolayısıyla bazal metabolik hız artar (72,73). Farelerle yapılan çalışmalarda, BH'nin iskelet kası hücrelerinin sayısını arttırdığı, diyafram kasında ise, protein sentezini arttırdığı görülmüştür (44,75).

BH yaşlandıkça azalır; yaşlandıkça oluşan metabolik yavaşlama, kas kitlesinde atrofi ve yağ dokusunda artış, BH azalmasına bağlıdır (44,74)



Şekil 12. GH - IGF-I - Hedef Organ Ekseni

BHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), SST (somatostatin), BH (büyüme hormonu), IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I).

2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) ve IGF Sistemi

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) veya diğer adıyla somatomedinler ilk kez 1957’de Salmon ve Daughaday (62) tarafından tanımlanmış ve BH’nin anabolik ve mitojenik etkilerinin bu sistem aracılığıyla gerçekleştiği ifade edilmiştir. IGF sistemi iki peptid faktör (IGF-I ve IGF-II), bunlara özel iki reseptör (tip 1 ve tip 2 IGF-R), IGF bağlayıcı protein (IGFBP) ailesi ve asite hassas alt birim (ALS) isimli glikoproteinden oluşur (20, 76).

2.5.1. IGF-I ve IGF’ler

Somatomedinler yani IGF-I’ler kısmen BH ye bağımlı bir peptid ailesindendir ve BH’nin anabolik ve mitojenik pek çok etkisini yönetmekte görevlidir. İlk olarak 1957’de tanımlanmış olup pek çok metabolik aktivitede rolleri gösterilmiştir (2). Üç ana tipi somatomedin C (IGF-I), somatomedin A (IGF-II) ve somatomedin B’dir. IGF-I 70 aa’dan oluşan bazik bir peptid; IGF-2 ise 67 aa’dan oluşan hafif asidik peptiddir. IGF-I ve IGF-II insülin ile yaklaşık % 50 aminoasit homolojisi taşıdıkları için böyle adlandırılmışlardır (77,78). Doğum sonrası hayatta en güçlü düzenleyici BH’dir (63). Buna karşılık, IGF-I de negatif geri uyarımla BH salınımını bakılar (79). Beslenme durumu ve diyetdeki enerji ve protein alımı da IGF-I gen ifadesini düzenler hatta fetal hayatta en baskın düzenleyicidir (80). İnsanlarda çok fazla IGF mutasyonu saptanmamıştır. İlk kez Woods ve ark. 1996’da doğum öncesi ve sonrası ciddi büyüme geriliği, sensorinöral işitme kaybı ve zeka geriliği olan 15 yaşında bir erkek hastada IGF-I geninde homozigot kısmı kayıp (ekzon 4 ve 5) saptamıştır (81). Bu hastanın yine boy kısalığı ve IGF-I düşüklüğü olan ebeveynlerinde de heterozigot aynı gen kaybı bulunmuştur. Bu olgunun üzerine IGF-I’inintrauterin büyümede etkin rol oynadığı düşünülmüştür (54,82).

2.5.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR)

IGF-I reseptörü (IGF-IR), iki alfa ve iki beta alt ünitesinden oluşan farklı dört parçalı bir glikoproteindir (42). Olgun protein 1337 aa içerir, alfa alt ünitesi sisteinden zengin olup hücre dışı parçayı oluşturur. IGF-I'in tanınması ve bağlanması görevini yerine getirir. Beta alt ünitesi ise hücre dışı parçanın az bir kısmını, zarı kesen parçayı ve tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi parçayı oluşturur. IGF-I'in bağlanması üzerine hücre içi parçanın etkileşmesiyle sinyal iletimi başlar ve IGF-I'in büyümeyle ilgili etkileri ortaya çıkar. IGF-IR'nin IGF-I e affinitesi yüksektir. IGF-II'yi ise çok daha düşük oranda bağlar (42-83). Buna rağmen, IGF-II hem intrauterin hem de doğum sonrası hayatta büyümeyle ilgili mitojen etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir (20,51).

2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP) ve Asite Hassas Alt Birim (ALS)

IGF'ler dolaşımda ve hücre dışı aralıkta çoğunlukla IGFBP'lere bağlı olarak bulunur (20,84). IGFBP'ler IGF'lere güçlü afinite gösterirler, bu nedenle IGF'lerin %1'den azı plazmada serbest halde bulunur (3,60). Bu proteinlerin ana görevleri, IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücrelere taşımak ve biyolojik görevlerinin düzenlenmesinde rol almaktır (84). Ayrıca IGFBP'lerin bir görevi de, dolaşımda insüline göre 1000 kat daha yüksek oranda bulunan ve insülin reseptörüne de etki edebilen IGF'lerin insülin benzeri etkilerini engellemektir (85). Altı çeşit IGFBP vardır (IGFBP-1'den IGFBP-6'ya kadar). Kromozomdaki yerleri hepsinin farklıdır. IGFBP-1, 3 ve 4 hem IGF-I hem de IGF-II'ye eşit oranda ilgi gösterirken, IGFBP-2, 5 ve 6, IGF-2'ye daha fazla ilgi gösterir (42).

Dolaşımda en yüksek oranda bulunan IGFBP-3'tür. Yüzde 75–90 oranında IGF-I'e bağlanır. Dolaşımdaki miktarı IGF-I ve II'nin miktarının toplamına eşittir. Ana yapım yeri karaciğer olmakla beraber birçok dokuda ifade edilir ve sentezi BH'nun kontrolündedir. IGFBP-1, 2, 4 ve 6, IGF-I'in reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek

etki göstermesini önlerler. IGFBP-5 ise çeşitli hücrelerde IGF-I'in etkisini güçlendirir (44).

ALS (Asite Hassas Alt Birim), hepatositlerde sentez edilen, IGF/IGFBP kompleksinin bütünlüğünü korumayı sağlayan bir proteindir. ALS, IGF-I'in, IGFBP-3 veya IGFBP-5'e bağlanarak oluşturduğu binary kompleksine bağlanarak ternary kompleksinin oluşmasını sağlar. ALS'nin komplet eksikliğinde, puberteye kadar olan dönemde ılımlı boy kısalığı (boy sapması -2 SDS/-3 SDS civarında) ile tezat oluşturan ciddi IGF-I ve IGFBP-3 eksikliği görülür. ALS eksikliği olan vakalarda farmakolojik uyarılara normal BH yanıtı mevcuttur (28,86).

2.6. Boy Kısalığı

Yaşadığı toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş ve güncellenmiş büyüme eğrilerine göre boy uzunluğu 3. persentil altına ya da - 2 SD altına düşen çocuklara kısa boylu denilmektedir (87,88). Bu eğriler kısa boylu çocuğu ilk değerlendirmesinde yardımcıdır. Çocuğun daha önceki büyüme seyri, genetik potansiyeli, ergenlik öncesi duraklama döneminde olup olmadığı gibi daha ayrıntılı öykü, inceleme ve izlem gerektiren maddeler, patolojik durumları fizyolojik durumlardan ayırt etmemizi sağlamaktadır (3,87). Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme bozukluğu var demek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3 persentil / -2SD'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması ve persentil kaybetmesi (not: ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması (3).

2.6.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi

Ayrıntılı Öykü ve Fizik İnceleme

Boy kısalığı şikayeti ile başvuran ve takiplerde boy kısalığı saptanan çocuğun ilk değerlendirmesinde doğum ölçüleri, doğum öyküsü, beslenme alışkanlıkları, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, yanında anne-babasının büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boyluların, kronik hastalık ya da boy kısalığı ile giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Çocuğun uyku düzeni, parazit öyküsü ve ek bir yakınması olup olmadığı öğrenilir (3,87) (Tablo 6). Fizik muayenede, çocuğun genel görünümü, ağırlık-boy oranı, vücut oranı, cilt rengi ve herhangi bir anomalisinin olup olmadığına bakılır. Kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği ya da optik diskte solukluk gibi bulguları olup olmadığına bakılır. İkinci aşamada çocuğun vücut ölçüleri alınır. Boy, ağırlık, küçük çocuklarda baş çevresi ölçülür. İskelet displazilerinin hafif formlarını, sendromik boy kısalıklarını anlayabilmek için vücut oranları, ekstremiteler uzunlukları, ekstremitenin kendi içinde oranına bakılır (3).

Yapılacak Tetkikler

Kısa boylu çocuğun öykü ve fizik muayenesinde belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki tetkikler yapılır (Tablo 7). Bu tetkikler sonucunda organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise çeşitli derecelerde BHE olanlar ile genetik gecikme (konstitüsyonel büyüme geriliği ve ailevi büyüme geriliği) olanları kapsar. Bu durum çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, kemik yaşına ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (87).

Tablo 6. Boy Kısallığı Anamnezi

Ön Büyüme Bilgisi	Kısallık ilk ne zaman fark edildi?		Her iki tarafın aile boy sicili
	İlerleyici mi?		Akraba evliliği var mı?
	Önceki boy ölçümleri var mı ?		Ailede ergenlik yaşı
Doğum Öyküsü	Gebelik özellikleri, sorunları, ilaç kullanımı		Ailede sosyokültürel yapı, annenin iş öyküsü
	Doğum biçimi		Genetik hastalıklar
	Doğum kilosu, boyu	Psikososyol Durumu	Evde kim bakıyor?
	Doğum sonrası sarılık, kabızlık, el ayak şişliği		Kardeş ve ev içi ilişkileri nasıl?
Süt Çocukluğu	Anne sütü alma süresi		Yuva veya okula gidiyor mu?
	Ek gıdalar ve başlama zamanları		Başarı nasıl ?
	Tartı alma durumu	Beslenme Durumu?	İştah nasıl?
	Nöromotor gelişme basamakları; kabızlık, diyet		Yedikleri yemedikleri?
Geçirdiği Hastalıklar	Yapılan tedaviler	Şikayetleri var mı ?	Baş ağrısı, görme bozukluğu
	Ameliyatlar		Kabızlık, karın ağrısı, ishal
Aile Öyküsü	Kardeş sayısı, doğum aralıkları		Çok su içme, çok idrar çıkma
	Diğer kardeşlerin büyümeleri nasıl?		Öksürük, solunum sıkıntısı
	Anne-baba boyu(mümkünse ölçülmeli)		Bulantı, kusma

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) düşünülen çocuklarda ilk aşamada kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılır (89). Olgunun en az 6 aylık izleminde boy kısallığı ve büyüme hızının düşük olduğu tespit edilip ek bir organik sorunu saptanmazsa BHE ön tanısı ile ileri tetkik edilir. Eğer IGF-I, IGFBP-3 ve ilk BH değerleri yaşa göre düşük saptanırsa ikinci aşamada klonidin, arjinin, L-dopa, insülin tolerans testi (ITT) gibi BH uyarı testleri yapılır (87,89). İlk aşamada bir BH uyarı testi yapılır; eğer BH doruk değeri <10 ng/ml bulunursa ek olarak IGFBP-3 ve IGF-I düzeylerine bakılarak tanı konulduğu belirtilmektedir (89). Birçok klinikte BHE tanısında iki uyarı testi kullanılmaktadır, ilkinde doruk BH düzeyi <10 ng/ml ise ikinci test yapılmaktadır. Tekrar düşük bulunursa hasta BHE kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml bulunursa hasta tekrar değerlendirilir ve izleme alınır. Hiç bir test kesin tanı koydurucu özelliğe sahip değildir.

Büyüme hormonu eksikliği endokrin eksende, çeşitli aşamalarındaki bozukluklardan kaynaklanabilir. Hipofiz-BH eksenindeki aksamalarda ve BH salgılanma bozukluklarında, uyarı testleri anormal bulunur. Nörosekretuvar disfonksiyon (NSD) grubunda ise uyarı testleri normal bulunurken kan IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ve egzersiz testine yanıt düşük bulunabilir. Bu grupta hastanın fizyolojik BH dorukları

normal olup olmadığını göstermek amacı ile 24 saat ya da gece uykusu boyunca BH düzeylerine bakılır (20 dk arayla). Eğer BH doruk sayısı ve düzeylerinde anormallik bulunursa kısa dönem BH tedavisi uygulanarak, tedavinin cevabına bakılır ve hastaya tanı konur (87,89). NSD denen ve hafif derece BHE grubuna giren bu durum, idiyopatik boy kısalığı (İBK) olarak takip edilen hastaların bir kısmındaki asıl sorundur (90). İBK olan çocukların uyku testi ve 24 saat'lik BH profilinin normal olması beklenir (91). NSD olan hastaya uyku testi ya da 24 saatlik monitorizasyon yapılmadığında hasta, uyarı testi sonuçları normal olduğundan İBK olarak tanımlanır. Yine bazı İBK hastalarında hafif düzeyde BH eksikliği, düşük doz BH tedavisine alınan olumlu cevaplar gösterilmiştir (90).

Tablo 7. Büyüme Geriliği İçin Yapılan Tetkikler

	İlk aşamada yapılacaklar		İleri düzeyde yapılacaklar
1	El-el bilek grafisi, kemik yaşı değerlendirilmesi	1	Sella ve hipofizin görüntülenmesi, sella-hipofiz MRG
2	Böbrek fonksiyon testleri: Üre, kreatinin, idrar analizi, idrar kültürü	2	Parathormon, serbest vit D3 düzeyleri
3	Karaciğer fonksiyon testleri: ALT, AST, GGT	3	İskelet grafileri
4	Ca, P, ALP	4	LH/FSH
5	Na, K, Cl	5	Karyotip (özellikle kısa boylu kızlarda)
6	Eritrosit sedimentasyon hızı	6	Dinamik GH ve diğer uyarı testleri: ITT, L Dopa, Klonidin, TRH, vb...
7	Tam kan sayımı	7	Uykuda GH salınımı (uyku testi)
8	Kan folat ve vitamin B12 düzeyi	8	IGF-I jenerasyon testi
9	Çölyak hastalığına yönelik: Antiendomisyum IgA, IgG Doku transglutaminaz IgA	9	Malabsorpsiyona yönelik D-ksiloz testi
10	TSH,sT4	10	Çölyak ve diğer malabzorpsiyon şüphelerinde ince bağırsak biyopsisi
11	IGF-I, IGFBP3 düzeyleri	11	Supresyon testleri: Cushing hastalığı için dekzametazon supresyon testi vb...

Boy kısalığına organik, hormonal, biyokimyasal bir bozukluk olmadan sadece psikolojik nedenler de yol açabilir. Aile içi stres, psikolojik bir travma, duygusal açlık sendromu gibi nedenler araştırılıp ortaya çıkartılmalıdır (3).

2.6.2. Boy Kısalığının Sınıflandırılması

Boy kısalığının nedenlerine göre sınıflaması Tablo 8’de görüldüğü gibidir (3,90).

2.6.2.1. İdiyopatik Boy Kısalığı (İBK)

Son yapılan çalışmalara göre İBK tanımı, negatif bulgulara dayanan bir tanımdır. Bir kişinin boyu, içinde yaşadığı toplumda aynı yaş ve cinsiyet grubuna göre -2 SD’nin (3. persentil) altında ise ve bu kişinin ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden bulunamazsa "idiyopatik boy kısalığı" olarak tanımlanır. Bu terim, eskiden kullanılan "normalin varyantı boy kısalığı" veya "BH eksikliği olmayan boy kısalığı" terimlerinin yerine kullanılmaya başlanmıştır (88).

Tablo 8. Boy Kısalıklarının Sınıflaması

1.İdiyoptik boy kısalığı	
Genetik boy kısalığı	
Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi	
2.Patolojik boy kısalıkları:	
a) Vucut oranlarını bozanlar	b) Vucut oranlarını bozmayanlar
İskelet displazileri	İntrauterin büyüme geriliği
Radyasyon etkisi	Kromozom anomalileri
Raşitizm	Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar
	Endokrin bozuklar
	Psikososyal nedenler, sevgi yoksunluğu
	Malnütrisyon
	Kronik hastalıklar

İdiyopatik boy kısalığı tanısı için:

Normal doğum ağırlığı, normal vücut oranları ve yeterli beslenme yanında; kronik organik hastalık öyküsü, ağır duygusal bozukluk, psikiyatrik hastalık ile endokrin bozukluk olmaması gerekir. Büyüme hızı normal ya da yavaş olabilir (88,92).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada İBK alt gruplara ayrılmıştır (92). Buna göre çocuğun topluma göre kısa kaldığı ama ebeveynlerine göre hedef erişkin boyu sınırları içinde kaldığı "ailevi boy kısalığı" bir grubu oluşturur. İkinci grup hem ailesine hem de topluma göre kısa kaldığı "ailevi boy kısalığı dışı kısalık"tır. Büyüme durumuna göre yapılan sınıflamada, büyüme temposu yavaşlayan gruplar da dahil edilmiştir. Burada büyüme gecikmesi için alınan ölçüt, büyüme hızı ya da kemik yaşından çok ergenlik başlangıç yaşı olarak belirlenmiştir (88,90). Büyüme yavaşlaması veya gecikmesi, hem ailevi hem de ailevi olmayan boy kısalıklarında görülmektedir ve klasik olarak "konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi" olarak bilinen grup "ergenlik gecikmesi olan ailevi boy kısalığı dışı kısalık" grubuna girmektedir (90,92). En son ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği) sınıflamasına göre İBK'nin alt dalları şöyle sıralanmıştır (88) (Tablo 9).

Tüm İBK gruplarına bakıldığında doğal uzama seyrinde final boy, ergenlik öncesi boya göre yaklaşık 1 SD daha uzun olmaktadır (93). Ailevi ve ailevi olmayan kısalıklar karşılaştırıldığında ise ailevi boy kısalığında kemik yaşında fazla gecikme olmazken, ailevi olmayan özellikle konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi olan grupta kemik yaşı yaklaşık -2 SD'dedir.

Tablo 9. İdiyopatik Boy Kısalığının Sınıflaması, ESPE Sınıflaması

1. Ailevi (İdiyopatik) Boy Kısalığı	2. Ailevi Olmayan (İdiyopatik) Boy Kısalığı
Normal ergenlik başlangıç yaşı olan	Normal ergenlik başlangıç yaşı olan
Gecikmiş ergenlik başlangıç yaşı olan	Gecikmiş ergenlik başlangıç yaşı olan
Ergenlik başlangıç yaşı henüz bilinmeyen	Ergenlik başlangıç yaşı henüz bilinmeyen
Ergenlik başlangıç yaşı bilinmeyen	Ergenlik başlangıç yaşı bilinmeyen

Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda her iki ebeveynde de kısalık varsa, ailede sendromik-genetik nedenli kısalıktan şüphelenilmiyorsa, patolojik bir bozukluk olma

ihtimali azdır. Bunun yanında eğer ebeveynlerden yalnız biri kısa ise ailede dominant geçişli genetik bir patolojiden şüphelenilebilir. Eğer çocuğun boy SDS'si hedef boyunun altında ve ailede konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi öyküsü varsa çocukta da benzer bir tablo beklenebilir. Ailede konstitüsyonel gecikme öyküsü yok ve çocuk aileye göre kısa ise çocuk daha ileri araştırılmalıdır (90). Büyüme hormonu tedavisi açısından da iki grup arasında fark vardır: Ailevi boy kısalığında çocuğun boy SDS'si, hedef boy SDS'sine yakındır bu nedenle BH tedavisi daha az etkilidir, ailevi olmayan kısalıklarda ise tedavi daha etkilidir (94). İdiyopatik boy kısalığının olası nedenlerine yönelik bir alt sınıflama daha yapılmaktadır:

Büyüme hormonu ile ilgili patolojiler

- 1- Büyüme hormonunun hafif salınım kusurları (nörosekretuvar disfonksiyon),
- 2- Hafif BH duyarlılık kusurları
- 3- Büyüme plağı biyolojisini etkileyen genetik faktörlerin bir karışımı

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ile ilgili patolojiler

- 1- Sekonder IGF-I eksikliği (BH'nin hafif salınım kusurlarına bağlı olarak)
- 2- Primer IGF-I eksikliği (normal BH ve düşük IGF-I düzeyi ile seyreder)
- 3- İnsülin benzeri büyüme faktörü-I direnci
- 4- Diğer nedenler (95).

Her ne kadar nedeni bilinmeyen olarak tanımlansa da bir kısım olgudaki kesin patoloji ileri incelemelerde aydınlatılabilmektedir. Genetik bilimi ve araştırmalar ilerledikçe İBK yerini yeni tanılara bırakacaktır (90).

2.6.2.2. Patolojik Boy Kısallıkları

2.6.2.2.1. İskelet Displazileri

İskelet sistemi, kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast ve kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Bu yapıların gelişim, büyüme ve devamlılığında görülen aksamalar iskelet displazilerine yol açar.

İskelet displazileri 5 grup altında toplanabilir:

- 1- Osteokondrodisplaziler: Kemik veya kıkırdak büyüme veya gelişmesinde bozukluklara bağlı olanlar
- 2- Dizostozlar: Kemiklerin tek veya birlikte malformasyonu (iskeletin yaygın bozukluklarını kapsamaz)
- 3- İdiopatikosteolizis: Kemiklerin multifokal rezorpsiyonu ile giden hastalıklar
- 4- Kromozomal kusurlarla birlikte görülen iskelet bozuklukları
- 5- Primer metabolik hastalıklar ile birlikte görülen iskelet bozuklukları

Osteokondrodisplaziler, kemik, kıkırdak veya her iki dokunun intrinsek bozukluğu sonucu ortaya çıkan klinik ve genetik olarak heterojen, geniş bir hastalık grubudur. Kemiklerin boyunun ve şeklinin bozulması ile gider. Ekstremiteleri, gövde ve kafatası kemiklerini tutabilir. Osteokondrodisplazilerde tanı konulması güç olabilir. Bugün birçoğunun moleküler genetik ve biyokimyasal bozukluğu tanımlanmıştır, ancak klinik ve radyolojik değerlendirme tanı için esastır.

Vücut bölümlerinin ölçülmesi ve oranlanması dizplazi tanısında önem taşır. Kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, alt-üst vücut oranı, baş çevresi gibi antropometrik ölçümler tanıda yardımcı olmakla birlikte radyolojik değerlendirme daha önemlidir. İskelet displazileri yaşamın erken dönemlerinden başlayarak yavaş lineer büyüme ile karakterizedir. Vücut oranları bozuktur, belirleyici fizik ve radyolojik özellikleri vardır. Bulguların kemik yaşı kronolojik yaşına yakındır, displazik değişiklikler nedeniyle kemik yaşını doğru değerlendirmek güç olabilir. Puberte normal zamanda başlar (96,97,98,99,100).

2.6.2.2.2. Radyasyon Etkisi

Büyüme kıkırdakları radyoaktif ışınlama nedeniyle zarar görebilir. Binbeşyüz rad (radiation absorbed dose, emilen radyasyon dozu) ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını geri dönüşümsüz harap eder. Bu durum özellikle onkolojik nedenlerle tedavi olarak yapılan medullaspinalis ışınlamasında görülür. Vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi sonucu gövde uzaması sınırlanır, orantısız boy kısalığı gelişebilir (3).

2.6.2.2.3. Hipofosfatemik Raşitizm

Çocuklarda hipofosfatemi, raşitizm ile sonuçlanır. Beslenme eksikliğine bağlı ve diğer benzer tipleri dışında özel tedavi ve izlem gerektiren genetik geçişli hipofosfatemi sendromları vardır. Burada ortak patoloji azalmış serum fosforu ve artmış renal tübüler fosfor atılımıdır. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde genişleme, üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş abseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entezopati, dejeneratif eklem hastalıkları görülür (101).

2.6.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliği

İntrauterinbüyüme geriliğini tanımlamada kullanılan ve genelde birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı olan iki grup vardır: Gebelik haftasına göre küçük doğan bebekler (SGA, small for gestational age, düşük doğum tartılı) ve rahim içi büyüme geriliği olan bebekler (IUGR, intrauterine growth retardation). İntrauterin büyüme geriliği (IUGR), gebelikte tekrarlayan kontrollerde zamanla fark edilen ve gebeliğin herhangi bir döneminde başlayabilen, devam eden ya da etmeyen bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış büyümesine verilen addır. Bu bebekler SGA da doğabilirler, normal de doğabilirler. Gebelik haftasına göre küçük doğan bebek (SGA) tanısı ise doğum sonrası konan bir tanıdır. Bebeğin doğum haftasına göre doğum ölçüleri (ağırlık ve/veya boy) ilgili populasyonun standartlarına göre $< 2SD$ ise SGA tanısı konur. Her SGA, IUGR olmayabilir (87,102) .

İntrauterin büyüme geriliği ya da SGA bebekle ilgili, anneyle ilgili ya da çevresel nedenlere bağlı olabilir. Yapılan araştırmalarda, IGF-I'in gen delesyonları, nokta mutasyonları ve polimorfizmleri, insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-IR, insulin-like growth factor-I receptor) gen polimorfizmleri, delesyonları ve IGF-I/IGF-IR arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu gösterilmiştir (102-103).

Kısa boylu erişkinlerin %20-30'u SGA doğmuştur; SGA bebekler toplumun yaklaşık %2'sini oluşturur ve bunların da %10 -15'inin erişkin boyu kısadır (104). Küçük doğan bebeklerin yaklaşık %85'i genellikle ilk 6 ay içinde ağırlık olarak akranlarını yakalarken boy uzamasındaki eşitlenme 2 yıla kadar uzamaktadır (102-104).

İki yıla kadar büyüme hızlanması yakalamayan grup genellikle kısa kalır. Bu çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarına benzer; çocuğun boyunun prognozunu etkilemez. Eğer çocuk ergenliğe persantili geride girmişse kısa kalır, eğer normal persantili yakalamış olarak girerse normal uzar (102).

2.6.2.2.5. Kromozom Anomalileri

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve kısa boyla seyreden sendromları içeren geniş bir genetik anomali yelpazesi bulunmaktadır (105).

İnsan X ve Y kromozomlarının kısa kolunun küçük delesyonlarının kısa boy ile birliktelik gösterdiği, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR1) büyümeyi olumlu olarak etkileyen bir genin bulunduğu bilinmektedir (106). Bu genin PAR1'in distalinde lokalize bir homeobox geni olduğu tanımlanmıştır ve Rao ve arkadaşlarınca SHOX olarak adlandırılmıştır (107).

SHOX'un tek doz yetersizliği, Turner Sendromu, İdiyopatik Kısa Boy ve Leri-Weill Diskondrosteozu olmak üzere üç farklı büyüme hastalığına neden olmaktadır (108). SHOX delesyonu bulunan bireylerde hafif iskelet malformasyonlarından ciddi displazilere kadar farklı tablolara rastlanabilir (83).

Kromozom anomalileri genellikle büyüme geriliği ile birlikte bulunur. Klinikte en sık Down ve Turner sendromları görülür (25).

2.6.2.2.5.1. Down Sendromu

En sık olarak 21.kromozom çiftinin iki yerine üç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar. Zeka geriliği, tipik yüz görünümü ve diğer stigmaların yanında boy kısalığı en belirgin özelliklerinden biridir. Ortalama doğum ağırlıkları normal çocuklara göre 400-600 gr daha az, boyları 2-3 cm daha kısadır. Kemik yaşı (KY) doğumda ileri bulunabilir, fakat büyüdükçe kemik olgunlaşması geri kalır. Boy kısalığı tedavi ile düzelmez ve yaşam boyu devam eder (25,105).

2.6.2.2.5.2. Turner Sendromu

X kromozomundan birinin yokluğu veya anormal yapısı nedeniyle oluşan, klasik formu 45 XO olarak bilinen bir sendromdur. Seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği boy kısalığına neden olur (105). Pterygeum koli, kalkan göğüs, konjenital böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları kubit valgus, göz ve kulak anomalileri sendroma eşlik edebilir. Dış görünüş dişidir, fakat gonadlar hipoplazik, fibröz bant şeklindedir (25).

Büyüme geriliğine sebep olan Turner sendromu, boy kısalığı bulunan her kız çocuğunda düşünülmelidir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirginleşir. 12-13 yaşlarından itibaren KY geri kalır. Erişkin boyu 135-145 cm arasındadır (25). Turner sendromunun BH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, boy beşinci persantilin altına düştüğünde BH tedavisi (klasik BH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi Turner sendromlu birçok hastada erişkin boyun artışı sağlanmaktadır (105).

2.6.2.2.5.3. Boy Kısalığı İle Giden Bazı Diğer Sendromlar

- Cornelia de Lange Sendromu
- Rubinstein-Taybi Sendromu
- Russell-Silver Sendromu
- Dubowitz Sendromu
- Bloom Sendromu

- Smith-Lemli-Opitz Sendromu
- Williams Sendromu
- Noonan Sendromu
- Aarskog Sendromu
- Rubinow Sendromu
- Progeria (Hutchinson-Gilford Sendromu)
- Prader-Labhardt-Willi Sendromu

2.6.2.2.6. Endokrin Nedenler

2.6.2.2.6.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İBHE)

Yaklaşık 4000–10.000 canlı doğumda 1 görülür. İntrauterin dönemde ya da doğum sonrası oluşan hipotalamus-hipofiz eksenindeki hasarlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (8). Hipotalamus-hipofiz eksenindeki gelişim kusurları, enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, genetik faktörler, travmalar, tümörler nedenleri arasında sayılabilir. Diğer hormon eksiklikleriyle beraber görülebilir. Sendrom ya da malformasyon dizisine eşlik edebilir. Bu durumda boy kısalığı ve büyüme geriliğine diğer sistemlere ait bulgular da eklenir (8,87,88).

Hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir neden bulunamaz. Bu grup 'idiyopatik izole BHE' olarak adlandırılır (8,88). İBHE olgularının klinik bulguları; bebeksi yüz yapısı, frontal çıkıklık, ön fontanelin kapanmasında gecikme, gelişim geriliği, uzamış yeni doğan sarılığı, yeni doğan hipoglisemisi, tiz ses ve erkeklerde mikropenistir (8,109).

BHE düşünülen çocuklarda ilk olarak kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılır (89). Olguda en az altı aylık izleminde boy kısalığı ve büyüme hız persentilinin düşük olduğu tespit edilerek ek bir organik sorun bulunmazsa BHE ön tanısı ile ileri tetkikleri yapılır. Eğer yaşına göre IGF-I, IGFBP-3 ve ilk BH değerleri düşük saptanırsa ikinci aşamada klonidin, arjinin, L-dopa, insülin tolerans testi (ITT) gibi BH uyarı testleri yapılır (87,89). BH doruk değeri <10 ng/ml bulunursa ek olarak IGFBP-3 ve IGF-I düzeylerine bakılarak tanı konulabilir (89). Birçok klinikte BHE tanısında iki uyarı testi kullanılmaktadır, ilk uyarı testinde doruk BH düzeyi <10 ng/ml ise ikinci test

yapılmaktadır. Tekrar düşük bulunursa hasta BHE kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml bulunursa hasta tekrar değerlendirilmek üzere izleme alınır.

İBHE klinik tabloya ve kalıtımına göre üç alt gruba ayrılır, bu gruplandırma etiyolojiden bağımsızdır (8).

İBHE Tip 1: Otozomal resesif geçişlidir.

Tip 1a: İzole BHE'nin en ağır formudur. Genellikle doğum ağırlıkları düşüktür. Yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür. Doğum sonrası 6. aydan itibaren ciddi büyüme gelişme geriliği görülebilir. Büyüme hormonu tedavisine başlangıçta iyi yanıt veren bu çocuklarda büyüme yanıtı daha sonra bozulur ve büyüme hormonuna karşı antikorlar gelişir. Antikor gelişenler IGF-I ile tedavi edilebilirler (8,11,110).

Tip 1b: Etiyolojisinde BHRH reseptör mutasyonları bulunmaktadır. BH seviyesi oldukça düşüktür. BH tedavisine yanıt iyi yanıt verirler, antikor gelişimi olmaz (8,110).

İBHE Tip 2: İdiyopatik form hariç tutulursa en sık görülen izole BHE'dir. Otozomal dominant geçişlidir. Genellikle BH1 gen mutasyonları ile ilişkilidir. BH seviyeleri oldukça düşüktür. BH tedavisine yanıt iyidir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi değişkendir. Tedavisiz erişkin boyu -1,8 ile -4,5 SD arasında değişir (ortanca -3,6 SD'dir) (8,111).

İBHE Tip 3: X'e bağlı resesif geçişlidir. Genellikle BHE ile beraber B hücre tipi immun yetmezlik (hipogammaglobulinemi) görülür. Bu duruma X kromozomun uzun kolunda gammaglobulin sentezi ile ilgili gen mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (8).

2.6.2.2.6.2. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

İBHE olgularının büyük kısmı idiyopattır. Tanının koyulabilmesi için BH düzeylerinin düşük olması gerekmektedir. Yanlış pozitif sonuçları engelleyebilmek için en az iki uyarı testinin yapılması gerekmektedir (111).

Doğumda makat gelişi, yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları, uzamış yeni doğan sarılığı, mikropenis ve önde tek kesici diş olması klinik bulguları arasında sayılabilir (8,109).

BH tedavisine erken yaşta başlayan olgularda hedef boya ulaşmak mümkündür. Yine de gerçek boy beklentisi, normal boy dağılımının alt sınırlarına yakın olmalıdır (112).

2.6.2.2.6.3. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuar Disfonksiyon (NSD)

NSD tanımı uyarılma durumunda BH düzeyinin normal olup, doğal döngüsünde düşük düzeyde saptandığı durumlar için kullanılır. NSD olan çocukları uyarı testlerinde $BH \geq 10 \text{ ng/ml}$ iken 24 saatlik normal salınım durumunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeylerde izlenir. NSD tanı kriterleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Nörosekretuar Disfonksiyon Tanı Kriterleri

Boy <1. Persentil
Büyüme hızı $\leq 4 \text{ cm/yıl}$ (prepubertal)
Kronolojik yaşa göre kemik yaşı 2 yıl veya daha fazla geri
Uyarı testlerine BH cevabı normal BH ($\geq 10 \text{ ng/ml}$)
BH tedavisine iyi yanıt olmalı
Kan IGF-I düzeyi ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşük olmalı

İBHE olan çocuklarda da spontan BH düzeyleri düşük olup NSD grubundaki çocukların BH tedavinse olan yanıtları İBHE yanıtının benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç her iki tanının BH salınım anormalliğinin farklı iki kolunu göstermektedir.

2.6.2.2.6.4. Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu)

Bu Sendrom ilk kez 1978 yılında Kowarski ve ark tarafından bildirilmiştir. Anne-baba akrabalığı ve ailesinde boy kısalığı olmayan, aile içi ortam şartları iyi, ağır boy kısalığı olan, üç yaşında iki erkek çocuk tespit edilmiştir. Her iki çocukta yapılan BH uyarı testlerine normal yanıt varken, düşük serum IGF-I düzeyleri tespit edilmiştir. Jenerasyon testinde artmış serum IGF-I düzeyleri ve BH tedavisine verilen yanıtın iyi olduğu bildirilerek 'Kowarski sendromu, biyoinaktif büyüme hormonu (BBH)' olarak adlandırılmıştır. Kowarski ve ark yaptığı bu çalışmada iki hastada da BH biyolojik

olarak inaktif bulunmuştur (113). İmmunolojik olarak saptanan biyolojik olarak düşük tespit edilen BH, bazı hastalara bakılarak dolaşımdaki normal veya yüksek düzeyde BH ve patolojik olarak düşük IGF-I düzeylerinin saptanması ile tanımlanmıştır. Bu olgularda BH için yapılan radyoreseptör düzeyi, radyoimmunoassay yöntemindekine göre daha düşük seviyelerde saptanmış ve rekombinant BH tedavisine olan yanıt, izole BHE'de görülen yanıtla benzer sonuçlar vermiştir (113).

Valenta ve ark da bu hastalarda BH'nun radyoreseptör/radyoimmunassay oranının azaldığını dolayısıyla büyüme hormonunun aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Yine bu hastalarda BH'nin tetramer ve dimerlerinin monomerlere dönüşemediği gösterilmiştir (135).

Biyoinaktif veya yetersiz BH üretimi olan İBK hastalarda olabilir. Buna örnek olarak, BH1 geninde mutasyon tespit edilen olgular gösterilmiştir. Takahashi ve ark. (114) tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada Kowarski sendromu düşünülen anormal derecede kısa bir erkek ve bir kız 2 vaka bildirilmiştir. Bu vakalardan birincisi; kız, 3 yaşında, kemik yaşı 1,5 yaş ile uyumlu, boyu 79,4 cm, boy SDS: -3,6, anne boyu: 147 cm, baba boyu: 161 cm, kız kardeşinin boyunun normal olduğu ve fizik muayenesinde belirgin bir alın ve hipoplastik burun köprüsü dışında vücut oranlarının normal olduğu belirtilmiştir. Serum IGF-I düzeyi 0.22 U/ml (normal aralık, 0.30-1.50 U/ml) düşük olduğu; 24 saatlik serum BH konsantrasyonlarının düşük olduğu, provokasyon testi ile serum BH seviyelerinin >10ng/ml olduğu, plazma IGF-I konsantrasyonu bazal seviyede 0.28U / ml iken 3 gün boyunca 0.1 U / kg rekombinant insan GH (rhGH) (0.035 mg / kg/gün) subkutan enjeksiyonlarından sonra 1.21 U / ml'ye yükseldiği bildirilmiştir. Bu vakada yapılan genetik incelemede BH1 geninin Kodon 112'yi aspartik asitten glisine (D112G) dönüştüren, heterozigot, nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Mutant BH, BH reseptöründeki tirozin kinaz, janus kinaz 2 (JAK2) ve sinyal transkripsiyon aktivatörü-5 (STAT5) sinyalizasyonu ve BH -BHR dimerizasyonunu önleyerek BH biyoaktivitesinde bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir. İkinci vaka; erkek, 4 yaş 11 aylık, kemik yaşı 2 yaş 6 ay ile uyumlu, boyu 81,7 cm, boy SDS: -6,1, belirgin bir alın ve eyer burnu dışında vücut oranlarının normal olduğu, hipofiz MRG'de hipofiz boyutu normal olduğu bildirilmiştir. Serum IGF-I, IGFBP-3 ve GHBP değerleri normal sınırın alt sınırında, gece idrar BH atılımı yüksek olduğu, bazal BH düzeyi 15 ng / ml'de daima yüksek olduğu ve insülin hipoglisemi, L-dopa ve arginin ile

yapılan provokasyon testlerinde daha da arttığı belirtilmiştir. Bu hastada BH1 genindeki heterozigot, tek bir aminoasitin yer değiştirmesi ile oluşan nokta mutasyon (GH-R77C) saptanmış fakat izoelektrik odaklamada anormal BH artışı olmasına rağmen, normal olanına da rastlanması ve hastanın babasında aynı genetik anormallik olmasına rağmen, babasının fenotipik olarak normal olması hastada bu durumun patolojik olmadığını göstermiştir (114).

Buna benzer klinik görülen hastalarda Binder ve ark. (115) tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada moleküler defekt araştırılırken, boy kısalığı olan 200 çocukta BH yetersizliği bulunduğu bildirilmiştir. Bunlardan üçü Kowarski sendromu ile uyumlu bulunmuş; boy kısalığı olan bu vakaların büyüme hızları düşük, bazal ve uyarılmış BH düzeyleri yüksek ve serum IGF-I ve IGFBP-3 konsantrasyonları düşük saptanmıştır. BH için yapılan bir fare lenf hücresi proliferasyonu ve immunfonksiyonel tahlilleri radyoimmunoassay yöntemindeki sonuçlara göre anormal derecede düşük yanıtlar ortaya çıkmıştır. Kaplanan bölgenin her iki kolunun ve genomik DNA'nın yüksek çözünürlüklü dizilimi ve DNA kodonunun dizilimi, hiçbir hastada BH1 gen mutasyonunu göstermemiştir. Anormal translasyon ürününün biyolojik aktivitesindeki azalmanın, bu hastalardaki posttranslasyonel işlemde kaynaklanabileceği düşünülmektedir (115).

Besson ve ark. (116) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 9 yaşında ve boy SDS -3,6 olan bir erkek çocukta BH1 gen mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon (GH-C53S), BH içindeki disülfid bağlarının (Cys-53 ve Cys-165) bozulmasına ve BH-BHR bağlanma afinitesi ve GH'nin Jak2 / Stat5 sinyalizasyonunda defekte neden olmuştur. Sonuç olarak, GH-C53S'in biyoinaktif bir BH olduğu gösterilmiştir. Bu hastada homozigot mutasyon saptanmış iken, anne ve babada heterozigot mutasyon saptanmıştır.

Kowarski sendromunda serum BH düzeyi normal olup, BH işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz ve serum IGF-I düzeyi düşük bulunur, klinik bulguları ise klasik izole BHE'ne benzerdir (8,88). Kowarski sendromu tanısı; boyun 3. persentil veya -2 SDS altında olması, büyüme hızı 25. persentil altında olması, kemik yaşının takvim yaşından 2 yıl ve daha fazla geri olması, düşük doğum ağırlığı öyküsü olmaması, sistemik hastalığı bulunmaması, büyüme hormonu eksikliği olmaması (büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtı ≥ 10 ng/ml), serum

IGF-I düzeyi düşük olması, IGF-I jenerasyon testinde bazal IGF-I düzeyinde % 20 ve üzerinde IGF-I yüzde artışı saptanması ile konulur (8,113,137,138).

2.6.2.2.6.5. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

BH direnci, BH-IGF-I eksenindeki BH dışı eksikliklere bağlı oluşan bir tablodur (26). Bu tabloda izole BHE'nin aksine BH düzeyleri normal veya yüksek bulunurken IGF-I düzeyleri ileri derecede düşük saptanmaktadır (54,117).

İlk kez 1966'da Laron ve ark.(118) tarafından bir grup Yahudi çocukta serum BH seviyelerinin yüksek bulunması sonucu hipofiz kaynaklı genetik geçişli cücelik olarak tanımlanan Laron sendromu (ya da Laron tipi cücelik), Godowski ve ark. (119) 1989'da BHR genini tanımlaması ve Laron sendromuna yol açan genetik mutasyonları göstermesiyle moleküler genetik açısından netlik kazanmaya başladı. Otozomal resesif geçişli olan sendromun ismi son zamanlarda "primer BH direnci (duyarsızlığı)" olarak tanımlanmaktadır (54,90,117). Klinik olarak doğum sonrası ağır büyüme geriliği bulunur. Beraberinde normal yüksek kan BH düzeyleri ve düşük IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri saptanırken IGF-I'in jenerasyon testine düşük yanıt saptanmıştır (117).

2.6.2.2.6.6. Tiroid Hormonu Eksikliği

Hipotiroidi lineer büyümeyi olumsuz yönde etkiler. Bu yüzden büyüme geriliğinden şüphelenildiğinde ilk yapılacak tetkikler arasında yer alır. Hipotiroidi konjenital veya edinsel olabilir (3,105). Konjenital hipotiroidide, özellikle ağır olgularda hayatın ilk haftalarında bulgular ortaya çıkmaktadır. Daha hafif formlarında erken çocukluk döneminde bulgu vermezken ileriki yaşlarda kendini gösterebilmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen bulgu büyüme geriliğidir. Hipotiroidi tiroksin tedavisine çok iyi yanıt verir. Tedavi ile büyüme hızlanır, çocuk kendine uygun büyüme çizgisini yakalar ve KY normale döner (87). Geç tanı konularak tedavisine geç başlanan doğumsal tiroid eksikliği; ağır boy kısalığına, zeka geriliğine, birçok morfolojik ve metabolik bozukluklara neden olur. Nöromotor gecikme, kabızlık, deri kuruluğu, göbek fıtığı, büyük dil, fontanel kapanmasında ve diş çıkarmasında gecikme bunlardan bazılarıdır. Büyüme hızının azalmasının yanında KY belirgin olarak geri kalır (3,105).

2.6.2.2.7. Duygusal Açlık Sendromu

Bu sendrom 1967 de Powell ve ark.(120) tarafından "anneden mahrumiyet sendromu" olarak tanımlanmıştır. Bu çocuklarda bilinen bir hastalık olmamasına rağmen bulundukları aile ortamındaki ilgi eksikliği nedeniyle büyüme geriliği saptanmıştır. Bu duruma en sık okul çağı çocuklarında rastlanmaktadır. Çocuğun bulunduğu ortamın iyileştirilmesi ile hem klinik hem de laboratuvar bulgulara düzelme gözlenirken; tedavi edilmeyen çocuklar ise kısa boylu kalırlar (87).

2.6.2.2.8. Beslenme Bozuklukları

Ülkemizde ve dünyada en sık büyüme geriliği nedeni beslenme yetersizliğidir. Çocuklar kalıtsal büyüme potansiyelerine ancak dengeli ve yeterli beslenme ile ulaşabilirler. Eğer yetersiz protein ve kalori alımı mevcut ise büyüme geriliği kaçınılmazdır. Bu tablo en belirgin olarak, Kwashiorkor ve Marasmus beslenme yetersizliği sendromlarında görülür (87).

Besin eksikliği kısa süreli ise beslenmenin düzeltilmesi ile çocuk büyüme eğrisini yakalayabilir ancak kronik ise boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve kalıtsal büyüme potansiyeline erişemez (87).

2.6.2.2.9. Kronik Hastalıklar

Birçok kronik hastalık çocukluk çağında büyüme geriliğine neden olur. Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromları, astım, böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları, metabolik hastalıklar ve zeka geriliği bu hastalıklardan bazılarıdır (87). Büyüme geriliğine neden olan kronik hastalıklar Tablo 11’de verilmiştir.

Kronik hastalık nedeni ile bir çocukta besin alımında azalma, besin emiliminde azalma, alınan besinlerin kullanılmasında bozukluk, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması, kronik dokuda hipoksi, asidoz gelişmesi ve psikolojik nedenlere bağlı olarak büyüme hızında yavaşlama görülür (3).

2.6.3. Boy Kısalığı Tedavisi

İnsanda BH tedavisi ilk olarak 1950 yılında kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile yapılmaya başlanmıştır. Ancak 1985 yılında bu tedaviyi alan bazı çocuklarda Krutzvelt-Jakop hastalığının ortaya çıkması üzerine ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofiz kaynaklı BH tedavisi yasaklanmıştır (60).

Boy kısalığının tedavisinde ilk olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bunun yanında BHE, IBK ve boy kısalığı ile giden bazı durumlarda BH tedavisi uygulanmaktadır (148). Son dönemde BH direnci ve primer IGF-I eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinant insan IGF-I üretilmiştir ve bazı ülkelerde tedavi onayı almıştır (121).

Tablo 11. Büyüme Geriliğine Neden Olan Kronik Hastalıklar

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Crohn hastalığı, ülseratif kolit Malabsorpsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu) Kistik fibrozis Kronik gastroenterit
Kronik Karaciğer Hastalıkları	
Böbrek Hastalıkları	Konjenital anomaliler (polikistik böbrek vb.) Renal tübüler asidoz Nefrotik sendrom Kronik glomerulonefritler Pyelonefrit Obstürüktif üropati Fanconi Lowe Bartter Liddle Nefrojenik diyabetes insipidus
Kalp ve Dolaşım Sistemi Hastalıkları	PDA VSD Aort stenozu Fallottetralojisi Pulmoner stenoz Aort koarktasyonu Atriyoventriküler defekt Büyük damarların transpozisyonu
Kronik Anemiler	
Metabolizma Hastalıkları	Mukopolisakkaridozlar Lipidozlar Diğer depo hastalıkları
Solunum Sistemi Hastalıkları	Bronşiektazi Bronşiyal astım

İlk dönemlerde sadece BHE hastalarına BH tedavisi verilirken, rhBH üretiminin kolaylaşması ile Turner Sendromu, Noonan Sendromu, Prader Willi Sendromu, Down Sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibrozis, çölyak gibi kronik hastalıklar, İBK ve SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda da rhBH tedavisi kullanılmaya başlandı. Erişkin hastalarda da BHE nedeni olan durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda rhBH tedavisi kullanılmaktadır (122,123).

Büyüme hormonu tedavisi verilen hastaların izlemi, tedaviye uyum ve iyi kontrol açısından önem arz etmektedir. Üç-altı aylık aralıklarla pediatrik endokrinolog

tarafından yapılacak kontrollerde büyüme hızı, SDS artışı bakılması gereken en önemli parametrelerdir. Bunun yanında serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi, hipotiroidi, hiperglisemi ve yan etkiler açısından değerlendirmeler yapılmalıdır (124).

2.6.3.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinde rhBH Tedavisi

Büyüme hormonu eksikliğinde tedavi dozu hastanın yaşına, cinsiyetine, altta yatan hastalığına, pubertal durumuna göre genellikle 25-100 mcg/kg/gün olacak şekilde tedavi yanıtına bakılarak ayarlanır (125-126). BH tedavisi genellikle haftada 6-7 gün, gece, tek doz, subkutan olarak uygulanmaktadır. BH tedavi ile büyüme hızı ilk yılda 3-4 cm/yıl'dan 10-12 cm/yıl'a kadar çıkar. İlk yıl en hızlı uzamanın olduğu yıldır. Daha sonraki yıllarda bazal değerlere göre daha yüksek, ancak tedavinin ilk yılına göre daha düşük uzama görülür (3).

BH tedavisinde en iyi yanıt ağır BHE olan ve hedef boyu kısa olan çocuklarda görülür (127). Diğer araştırmalara bakıldığında bu ağır vakalarda standart tedaviye ek olarak pubertenin geciktirilmesi için gonadotropin salgılatıcı hormon analogları verilmesi ve yüksek dozda rhBh tedavisi verilmesi bu çocuklarda büyümenin daha etkili olduğunu göstermiştir (128). BH tedavisi genel olarak çocuğun hedef erişkin boyuna ulaşana kadar devam eder. Tedavinin kesilmesi durumunda büyüme hızında düşme gözlenir (127). Son yıllarda erişkin dönemde de tedaviye devam etmek gerektiğinden tedavi süresine yaklaşım değişmiştir (129).

2.6.3.2. İdiyopatik Boy Kısallığında BH Tedavisi

Bu gruptaki çocuklar için yapılan araştırmalar küçük gruplar üzerinde olduğundan yeterli veri elde edilemediğinden bu çocuklarda tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Ayrıca İBK düşünülen çocuklara BH tedavisi verilmediğinde hedef boylarına veya erişkin boylarına ulaşamadıkları da görülmüştür (133). Bazı araştırmalarda tedavinin ilk yılında büyüme hızında bir artış olduğu gösterilmişse de, kontrol grubuna bakıldığında final boyda değişiklik görülmediği saptanmıştır. Çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da çoğunda gösterilen sonuç boy uzamasında artışın olmasına rağmen belirgin bir fark gözlenmemiştir (127,133).

2.6.3.3. BH Tedavisinin Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları

BH oldukça güvenli bir ilaçtır, komplikasyonları nadir olarak görülür. BH tedavisinin en sık yan etkisi enjeksiyon bölgesinde gelişen geçici rahatsızlıklardır (127). Özellikle çocuklara özgü yan etkileri, geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır (130,131). BH tedavi sırasında görülebilecek yan etkiler Tablo 12’de belirtilmiştir, ancak bu yan etkilerin büyük çoğunluğunun yüksek doz BH tedavisi alan hastalarda görüldüğü unutulmamalıdır. BH tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde ve tedavisini takiben hastalıksız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Çocuklarda epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir (132).

Tablo 12. BH Tedavisinin Yan Etkileri

Yan Etkinin Sıklığı	Yan Etki
En sık	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (nodül, eritem, enjeksiyon sonrası ağrı, morluk, kaşıntı, lipoatrofi, şişlik)
Daha az sıklıkta	Baş ağrısı
	Bulantı
	Alt ekstremitte ağrısı
	Ateş
	Kusma
Diğerleri	Metabolik: Hafif, geçici periferik ödem
	Kas iskelet sistemi: Skolyoz, artralji, karpal tünel sendromu, parestezi
	Cilt (nadir): Var olan benlerin büyümesi, artmış cilt pigmentasyonu
	Endokrin: Jinekomasti
	Pankreatit (nadir)
Özellikle çocuklarda görülen yan etkiler	Geçici kafa içi basınç artışı
	Femur başı epifizlerinde kayma
	Jinekomasti

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları ile retrospektif değerlendirilerek literature katkıda bulunmak amacı ile yapıldı. Veriler, poliklinik kayıt ve dosyaları taranarak toplanmıştır. Çalışma için, Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 17.04.2019 tarih ve 2019/180 karar numarasıyla onay alınmıştır.

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Hastaların dosyalarından; özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, her kontrollerinde fizik muayene bulguları, boy ve ağırlık ölçümleri, vücut kitle indeksi, anne-baba boyu, aile hedef boyu, KY, puberte evreleri, laboratuvar testi sonuçları, kullandıkları ilaç dozları kaydedildi. Olguların özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri ayrıntılı olarak değerlendirilerek gebelik, perinatal ve postnatal döneme ait sorunlar, çocuğun doğum ağırlığı ve boyu, boy kısalığının fark edildiği dönem, geçirilmiş hastalık, kaza ve ameliyatlar, kullandığı ilaçlar, iştah durumu ve başka şikâyetleri olup olmadığı sorgulandı. Çocukların poliklinik kontrolleri sırasında boyları 0,1 cm'ye duyarlı ve duvara monte edilmiş Harpenden stadyometresi ile ağırlıkları da elektronik hassas tartı ile ölçülerek kaydedildi. Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın (26) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalandı. Çalışmamızda tüm oksolojik veriler SDS değeri belirlenerek istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Ailevi hedef boy (AHB) kız ve erkek hastalar için (anne boyu+baba boyu $\pm 13/2$) formülü ile hesaplandı. KY tanı öncesi, tanı anında ve tedavi başladıktan sonra yılda bir kez olmak üzere sol el bilek grafisi çekilerek belirlendi. Hastaların

grafileri film arşivinden bakılarak, Greulich-Pyle radyoloji atlası kullanılarak değerlendirildi. Hastaların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi. Kız çocuklarında meme gelişimi Tanner evrelemesine göre T2, erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü 4 ml olanlarda puberte başlamış olarak kabul edildi. Testis volümü 4-10 cc ise evre 2, 10-15 cc ise evre 3, 15-25 cc ise evre 4, 25 cc üzerinde ise evre 5 olarak tanımlandı. Hastaların tam kan sayımı, idrar incelemeleri, kan biyokimyası (kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz), tiroid fonksiyon testleri, IGF-I düzeyi, doku transglutaminaz antikoru, hormon uyarı testleri, jenerasyon testi ve radyolojik tetkikler gibi büyüme geriliğine ilişkin tüm tetkikler incelenerek kaydedildi.

3.2. BH Uyarı Testleri

Öncelikle her olguya 15 kg altında 125 mg, 30 kg altında 250 mg, 30 kg üstünde 500 mg olmak üzere L-Dopa (madopar) sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 60 ve 90 dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. L-Dopa uyarı testine yanıt alınamayan (BH < 10ng/ml) olan hastalara farklı günde klonidin 150 mcg/m² klonidin (catapressan) testi yapıldı. Klonidin sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 60 ve 90. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. İki BH uyarı testinden herhangi birisine yanıt alınan (L-Dopa veya klonidin uyarı testinde maksimum BH yanıtı ≥ 10 ng/ml) hastaya IGF-I jenerasyon testi yapıldı.

3.3. IGF-I Jenerasyon Testi

Basal ya da BH uyarı testleri sonucu BH düzeyi ≥ 10 ng/ml bulunan olgulara IGF-I jenerasyon testi yapıldı. Bunun için hastaya 4 gün boyunca art arda BH 30 mcg/kg/gün dozda subkutan olarak verildi. BH verilmeden önce ve test sonunda hastadan IGF-I düzeylerini tayin etmek için sabah aç karnına kan alındı. IGF-I Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-I düzeylerinde en az % 20 artış bulunan hastalara Kowarski sendromu tanısı konuldu (113,137,138).

3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Sistemik büyümeyi etkileyen başka bir hastalığı olmayanlar
2. Basal ya da BH uyarı testlerine cevabın $\geq 10\text{ng/ml}$ olanlar
3. Bu tanıma uygun BH tedavisi endikasyonu konulan hastalar
4. IGF-I jenerasyon testine % 20 ve üzerinde IGF-I yüzde artışı olanlar

3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Boy kısalığına neden olabilecek başka bir organik hastalığı olanlar
2. BH provokasyon testlerin her ikisine de BH cevabın $<10\text{ ng/ml}$ olanlar
3. IGF-I jenerasyon testi % 20'nin altında yüzde artışı olanlar
4. Boy SDS > -2 SDS olanlar
- 5-Ailesel boy kısalığı olanlar

3.6. Tedavi Dozu ve Uygulama

Olgulara ülkemizde farklı müstahzar isimlerde piyasada bulunan rhBH 0,2–0,25 mg/kg/hafta dozunda gece uyumadan yarım saat önce cilt altı enjeksiyonlar şeklinde günlük uygulandı. İlacın prospektüs bilgilerine uygun saklama koşullarında muhafaza edilmesi önerildi.

3.7. Kontroller

Tedavisi başlanan olgular üçer aylık aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her kontrolde olguların detaylı fizik muayenesi, boy ve ağırlık ölçümleri, pubertal durumu, boy SDS'leri ve boy SDS kazançları, boy uzama hızları kaydedildi. Yıllık kontrollerde tiroid fonksiyon testleri, kan şekeri, IGF–I ve tam idrar tahlili, el bilek grafisi rutin olarak istendi. Yıllık büyüme hızı 5 cm altında olan, epifiz hattı kapanan ve/veya boy persentili 25'ten büyük olan veya erkeklerde 165 cm, kadınlarda 155 cm ve üstü boya erişen olguların tedavisi sonlandırıldı.

3.8. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiş, normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için medyan (min-maks), ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22,0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada, Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan 110 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu olgular içinde verilerine ulaşılamayan 13 olgu saptanarak çalışmadan çıkarıldı. Toplam 97 olgu ile çalışmaya devam edildi. Bu olguların 50'si (% 51,5) kız, 47'si (%48,5) erkek idi (Tablo 13). Olguların 92'si en az bir, 62'ü en az iki, 30'u en az üç, 9'u en az dört ve 5'i en az beş yıl süreyle tedavi almıştı. Tanı yaşı, boy, kilo, boy SDS, kilo SDS, vücut yüzey alanı, cinsiyet, VKİ, VKİ SDS, kemik yaşı, boy yaşı, puberte durumu, hipofiz MRG, anne boyu, baba boyu, AHB, AHB SDS'si, tedavi öncesi yıllık uzama, tiroid fonksiyon testleri, büyüme hormonu uyarı testlerine alınan yanıtları, IGF-I jenerasyon testine yanıtları, BH tedavi dozları, BH tedavisi ile boy, boy SDS'nin belirli periyotlardaki kazançları ve BH tedavisi sonrası gelişen yan etkiler kaydedildi.

Tablo 13. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	47	48,5
Kız	50	51,5

Tedavi öncesi en düşük yaş 2,3 yıl, en yüksek yaş 14,8 yıl, ortalama yaş ($\pm$ SD) $9,44 \pm 3,34$ takvim yılı olarak saptandı.

Tedavi öncesi yıllık büyüme hızları en düşük 0cm/yıl, en yüksek 4,4 cm/yıl, ortalama $3,37 \pm 0,92$ cm/yıl idi.

Olguların tedavi öncesi boyu en düşük 63 cm, en yüksek 147,8 cm, ortalaması $117,12 \pm 19,47$ cm; vücut ağırlığı en düşük 6 kg, en yüksek 63 kg, ortalaması $22,55 \pm 9,49$ kg; boy SDS'si en düşük -7,25, en yüksek -2,11, ortalama $-3,21 \pm 1,03$; vücut

ağırlığı SDS'si en düşük -9,44, en yüksek 0,31, ortalaması $-2,69 \pm 1,3$; anne boyu en düşük 145 cm, en yüksek 172 cm, ortalama $157,05 \pm 5,48$; baba boyu en düşük 152 cm, en yüksek 184 cm, ortalaması $157,05 \pm 5,48$; AHB en düşük 145 cm, en yüksek 179,5 cm, ortalaması $162,51 \pm 8,92$; AHB SDS en düşük -2,78, en yüksek 0,63, ortalaması $-1,04 \pm 0,74$ idi (Tablo 14).

VKİ'lerinden en düşük olanı 10,9, en yüksek olanı 28,84, ortalaması $15,55 \pm 2,42$, VKİ SDS en düşük -4,34, en yüksek 4,09, ortalaması $-1,04 \pm 1,22$; KY en düşük 0,5 yıl en yüksek 12,5, ortalama $7,04 \pm 3,26$ yıl; BY(boy yaşı) en düşük 0,5, en yüksek 11,5, ortalama $6,78 \pm 3$ yıl olarak bulundu (Tablo 14).

Olguların klinik sınıflandırmasında boy SDS si -3 üzerinde ve -2 altında olan olgular hafif-orta; boy SDS'i -3 SDS nin altında olanlar ise ağır boy kısalığı olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma ile olguların 52'si (%53,6) hafif-orta boy kısalığı, 45'i (%46,4) ağır boy kısalığı olarak değerlendirildi.

Tablo 14. Olguların Antropometrik Özellikleri

N=97	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)
Tanı Yaşı(yıl)	$9,44 \pm 3,34$	9,8 (2,3 -14,8)
Tanı Boy (cm)	$117,12 \pm 19,47$	119,5 (63 -147,8)
Tanı Kilo(kg)	$22,55 \pm 9,49$	21 (6 -63)
VKİ SDS	$-1,04 \pm 1,22$	-0,97 (-4,34 -4,09)
VKİ	$15,55 \pm 2,42$	15,1 (10,9 -28,84)
Boy SDS	$-3,21 \pm 1,03$	-2,92 (-7,25 --2,11)
Kilo SDS	$-2,69 \pm 1,3$	-2,41 (-9,44 -0,31)
Anne Boyu	$157,05 \pm 5,48$	157 (145 -172)
Baba Boyu	$168,37 \pm 6,27$	168 (152 -184)
AHB (cm)	$162,51 \pm 8,92$	162 (145 -179,5)
AHB SDS	$-1,04 \pm 0,74$	-1,09 (-2,78 -0,63)
Kemik Yaşı(yıl)	$7,04 \pm 3,26$	7 (0,5 -12,5)
Boy Yaşı(yıl)	$6,78 \pm 3$	7 (0,5 -11,5)
Tedavi öncesi uzama(cm/yıl)	$3,37 \pm 0,92$	3,6 (0 -4,4)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru, AHB: : Ailevi Hedef Boy

Tanı esnasında 4 olgunun (%4) doğuştan hipotiroidi ile takip edildiği ve bu olguların L-tiroksin tedavisi aldığı saptandı. Tanner evrelemesine göre pubertal gelişimleri değerlendirildiğinde olguların 29'unda (% 29,9) pubertal gelişim izlendi. Olguların hipofiz MRG sonuçları değerlendirildiğinde tüm olguların hipofiz MRG'leri normal saptandı. BH tedavisi başlanan olguların takipleri sırasında, BH tedavisine bağlı olarak 4 (%4,3) olguda hipotiroidi ve 4 (%4,3) olguda skolyoz görüldü.

Tablo 15. Olguların Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Klinik ve Radyolojik Özellikler		N	%
Boy kısalığı sınıflandırma	Hafif-orta ($-3 \leq \text{boy SDS} < -2$)	52	53,6
	Ağır ($\text{boy SDS} < -3$)	45	46,4
Puberte durumu	Pubertal	29	29,9
	Prepubertal	68	70,1
Tiroid fonksiyon testleri (BH tedavi öncesi saptanan)	Doğuştan Hipotiroidi	4	4,1
	Normal	93	95,9
Hipofiz MRG	Normal	97	100,0
BH Tedavisine gelişen yan etkiler	Yan etki saptanmayan	84	91,4
	Hipotiroidi	4	4,3
	Skolyoz	4	4,3

SDS: Standart Deviasyon Skoru, MRG: Manyetik Resonans Görüntüleme, BH : Büyüme Hormonu

BH uyarı testleri değerlendirildiğinde olgularda L- dopa pik yanıtı en düşük 0,32, en yüksek 42,6 ortalaması $12,47 \pm 7,84$; klonidin pik yanıtı en düşük 10,2, en yüksek 24,4 ortalaması $15,83 \pm 4,13$ idi (Tablo16).

Olguların tedavi öncesi en düşük IGF-I düzeyi 13 ng/ml, en yüksek IGF-I düzeyi 272 ng/ml, ortalama IGF-I düzeyi $113,95 \pm 61,31$ ng/ml idi. Tedavi öncesi IGF-I SDS'i en düşük -3,7, en yüksek -0,1, ortalaması $-1,21 \pm 0,76$ olarak saptandı (Tablo16).

Tablo 16. Olguların Laboratuvar Bulguları

	N	Mean±SD	Median (Min-Max)
L Dopa Pik yanıt	89	12,47 ± 7,84	11,8 (0,32 -42,6)
Klonidin Pik yanıt	38	15,83 ± 4,13	15,88 (10,2 -24,4)
IGF-I SDS	97	-1,21 ± 0,76	-1,2 (-3,7 --0,1)
IGF-I İlk düzey (ng/ml)	97	113,95 ± 61,31	95,3 (13 -272)
Jenerasyon test sonrası IGF-I düzeyi (ng/ml)	97	190,11 ± 90,84	173 (45,6 -442)
IGF-I % Artış	97	78,18 ± 52,96	65,13 (20 -381,54)

SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Olguların jenerasyon testi sonrası en düşük IGF-I düzeyi 45,6 ng/ml, en yüksek IGF-I düzeyi 442 ng/ml, ortalama IGF-I düzeyi 190,11 ± 90,84 ng/ml idi. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-I düzeyinde % 78,18 ± 52,96 artış saptandı (Tablo 16).

Kowarski sendromu tansı konulan 97 olgu boy SDS'sine göre hafif-orta boy kısalığına sahip olanlar ve ağır boy kısalığına sahip olanlar olarak iki grupta incelendi. Bu iki grup önce hafif-orta boy kısalığı olan olgular (n=47) sonra ağır boy kısalığı olan olgular (n=45) cinsiyete göre tanı öncesi laboratuvar bulguları arasında fark olup olmadığı açısından karşılaştırıldı. Daha sonra hafif-orta boy kısalığı olan olgular ile ağır boy kısalığı olan olgular kendi aralarında tanı öncesi laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı.

Hafif- orta boy kısalığı olan 47 olguda, BH yanıtı ve bazal IGF-I düzeyi ve IGF-I jenerasyon test yanıtı açısından kız ve erkek olgular arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hafif-orta Boy Kısallığı Olan Olguların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Hafif-orta boy kısalığı olan olgular(n=47)				P
	Kız (n=23)		Erkek(n=24)		
	Mean±SD	Median(Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
L Dopa Pik yanıt	12,55 ± 9,43	13,2 (0,32 -40)	9,77 ± 4,38	10,2 (0,42 -17,2)	0,370
Klonidin Pik yanıt	15,85 ± 3,61	16,13 (10,6 -20)	15,11 ± 4,2	14 (10,2 -21,86)	0,644
IGF-I SDS	-1,21 ± 0,67	-1,17 (-2,92 --0,22)	-0,99 ± 0,79	-0,8 (-3,46 --0,13)	0,205
IGF-I İlk düzey (ng/ml)	113,52 ± 55,48	98,9 (13 -272)	138,6 ± 67,56	130,5 (27,2 -264)	0,198
Jenerasyon test sonrası IGF-I düzeyi (ng/ml)	199,78 ± 74,39	183 (62,6 -369)	221,09 ±101,32	193 (52,4 -385,3)	0,580
IGF-I % Artış	98,62 ± 79,46	80,41 (20 -381,54)	66,34 ± 31,47	64,73 (21,79 -143,23)	0,187

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I

Ağır boy kısallığı olan 45 olguda da, BH yanıtı ve bazal IGF-I düzeyi ve IGF-I jenerasyon test yanıtı açısından kız ve erkek olgular arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 18).

IGF-I SDS'leri karşılaştırıldığında; IGF-I SDS kız olgularda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,031) (Tablo 18).

Tablo 18. Ağır Boy Kısıklığı Olan Olguların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Ağır boy kısalığı olan olgular (n=45)				P
	Kız (n=24)		Erkek (n=21)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
L Dopa Pik yanıt	11,98 ± 8,23	11,56 (2,03 -42,6)	15,33 ± 7,73	13,13 (5,99 -34)	0,095
Klonidin Pik yanıt	15,91 ± 4,4	15,92 (11 -24,4)	17,3 ± 5,66	16,61 (11,79 -23,9)	0,606
IGF-I SDS	-1,06 ± 0,6	-0,99 (-2,59 --0,11)	-1,61 ± 0,89	-1,49 (-3,7 -0,1)	0,031*
IGF-I İlk düzey (ng/ml)	102,58 ± 44,64	89,85 (25 -220,8)	92,99 ± 68,75	74 (25,4 -257)	0,106
Jenerasyon test sonrası IGF-I düzeyi (ng/ml)	165,35 ± 61,8	154 (45,6 -320,9)	167,43 ± 115,57	125 (48 -442)	0,467
IGF-I % Artış	67,26 ± 36,87	57,29 (20,61 -140,8)	86,39 ± 52,18	75,21 (30,21 -219,35)	0,187

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Hafif-orta boy kısıklığı, ağır boy kısıklığı olarak sınıflandırılan olgular tanı öncesi laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında her iki grubun BH uyarı testlerine verdiği yanıtlar arasında fark bulunmadı (Tablo 19).

Bazal IGF-I düzeyi ağır boy kısıklığı olan olgularda, hafif-orta boy kısıklığı olan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,012) (Tablo 19).

Tablo 19. Hafif-orta Boy Kısıklığı ile Ağır Boy Kısıklığı Olgularının Tanı Öncesi Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Hafif-orta boy kısıklığı olanlar(n=47)		Ağır boy kısıklığı olanlar(n=45)		P
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
L Dopa Pik yanıt	11,03 ± 7,16	10,75 (0,32 -40)	13,49 ± 8,09	12,13 (2,03 -42,6)	0,155
Klonidin Pik yanıt	15,51 ± 3,81	15,88 (10,2 -21,86)	16,51 ± 4,82	15,92 (11 -24,4)	0,548
IGF-I SDS	-1,09 ± 0,73	-1,03 (-3,46 --0,13)	-1,32 ± 0,79	-1,37 (-3,7 --0,1)	0,178
IGF-I İlk düzey (ng/ml)	126,33 ± 62,57	114,1 (13 -272)	98,1 ± 56,69	82,7 (25 -257)	0,012*
Jenerasyon test sonrası IGF-I düzeyi (ng/ml)	210,66 ± 88,86	190 (52,4 -385,3)	166,32 ± 89,82	149 (45,6 -442)	0,010*
IGF-I % Artış	82,14 ± 61,49	66,67 (20 -381,54)	76,19 ± 45,18	65,13 (20,61 -219,35)	0,836

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

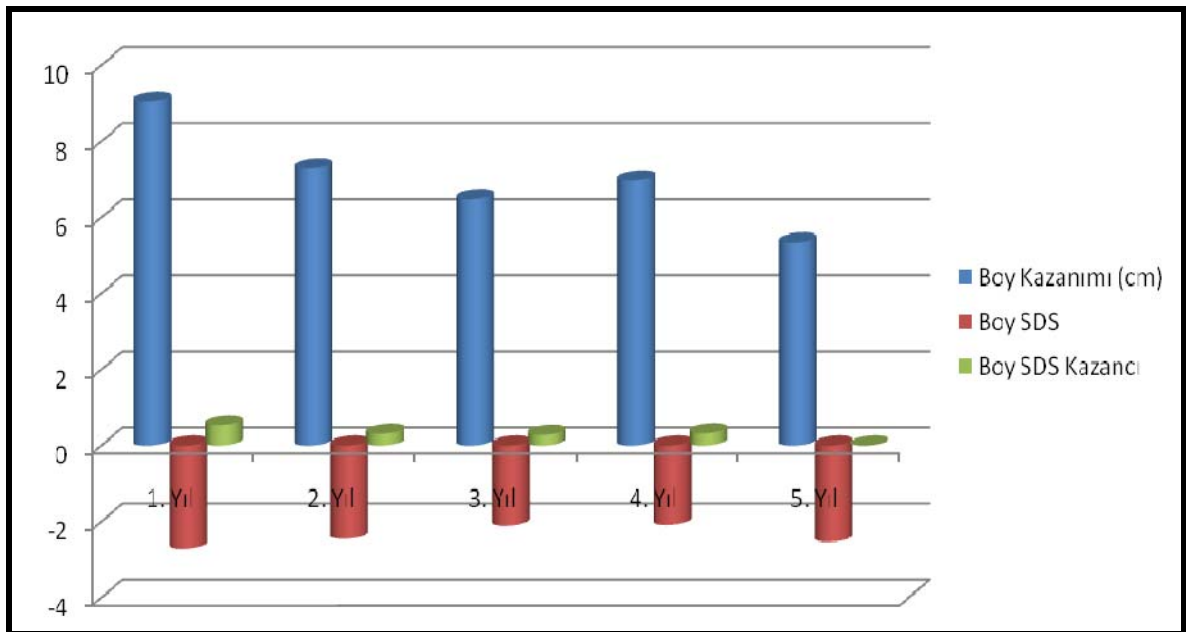
IGF-I jenerasyon testi sonrası IGF-I yanıtı, ağır boy kısalığı olan olgularda, hafif-orta boy kısalığı olan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p:0,01$). Ancak IGF-I artış yüzdesi açısından her iki grupta da anlamlı fark bulunmadı (Tablo 19).

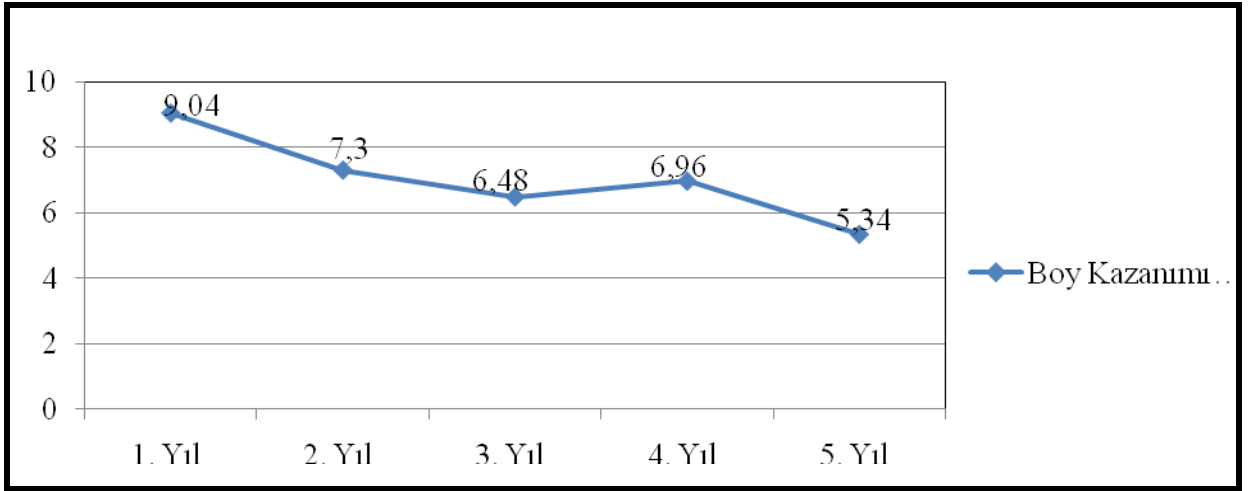
Tedavi başlangıcında boy SDS'si en düşük -7,25, en yüksek -2,11, ortalama $-3,21 \pm 1,03$ iken tedavinin birinci yılında en düşük -5,52, en yüksek -0,83, ortalama $-2,71 \pm 1,07$; ikinci yılında en düşük -5,42, en yüksek -0,74, ortalama $-2,45 \pm 1,12$; üçüncü yılında en düşük -5,28, en yüksek -0,85, ortalama $-2,1 \pm 1,05$; dördüncü yılında en düşük -4,8, en yüksek -0,87, ortalama $-2,08 \pm 1,28$; beşinci yılında en düşük -5,08, en yüksek -0,9 ortalaması $-2,53 \pm 1,83$ olarak saptandı. Çalışma boyunca olguların 92'si en az bir yıl, 62'si en az iki yıl, 30'u en az üç yıl, 9'u en az dört yıl ve sadece 5 olgunun en az beş yıl tedavi aldığı saptandı. Olguların tedavi öncesi yıllık uzama hızı ortalama $3,37 \pm 0,92$ idi. Tedavi başladıktan sonra birinci yıl sonu boy kazanımı $9,04 \pm 2,58$ cm/yıl, ikinci yıl sonu boy kazanımı $7,3 \pm 1,66$ cm/yıl, üçüncü yıl sonu $6,48 \pm 1,58$ cm/yıl, dördüncü yıl sonu boy kazanımı $6,96 \pm 0,97$ cm/yıl, beşinci yıl sonu boy kazanımı $5,34 \pm 2,58$ cm/yıl idi. Tedavi başladıktan sonraki yıllarda boy kazanımının yıllara göre değişimi şekil 14'te gösterilmiştir. Birinci yıl sonu boy SDS kazancı $0,54 \pm 0,48$; ikinci yıl sonu boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,31$; üçüncü yıl sonu SDS kazancı $0,28 \pm 0,31$; dördüncü yıl sonu SDS kazancı $0,28 \pm 0,31$; beşinci yıl sonu SDS kazancı $0 \pm 0,35$ olarak bulundu. Olguların tanı yaşı, tedavi öncesi yıllık uzama, tedavi sürelerine göre sayıları, boy uzama hızları ve boy SDS kazançları Tablo 20'de gösterilmiştir. Olguların BH Tedavi sonrası yıllara göre boy kazanımı, boy SDS, boy SDS kazanımı Şekil 13'te gösterilmiştir.

Tablo 20. Olguların Tedavi Süresince Yıllık Boy Uzama ve SDS Kazançları

	N	Mean±SD	Median (Min-Max)
Tedavi Başlangıç Boy SDS	97	-3,21 ± 1,03	-2,92 (-7,25 --2,11)
Tedavi Öncesi Uzama (cm/yıl)	97	3,37 ± 0,92	3,6 (0 -4,4)
1. Yıl Boy Kazanımı (cm)	92	9,04 ± 2,58	10,5 (1,2-16,2)
1. Yıl Boy SDS	92	-2,71 ± 1,07	-2,55 (-5,52 --0,83)
1. Yıl ΔBOY SDS	92	0,54 ± 0,48	0,48 (-0,8 -1,75)
2. Yıl Boy Kazanımı (cm)	62	7,3 ± 1,66	7,35 (3,1 -11,7)
2. Yıl Boy SDS	62	-2,45 ± 1,12	-2,19 (-5,42 --0,74)
2. Yıl ΔBOY SDS	62	0,31 ± 0,31	0,31 (-0,53 -1,1)
3. Yıl Boy Kazanımı (cm)	30	6,48 ± 1,58	6,8 (2,9 -9,9)
3. Yıl Boy SDS	30	-2,1 ± 1,05	-1,94 (-5,28 --0,85)
3. Yıl ΔBOY SDS	30	0,28 ± 0,31	0,25 (-0,32 -0,85)
4. Yıl Boy Kazanımı (cm)	9	6,96 ± 0,97	6,8 (5,5 -8,7)
4. Yıl Boy SDS	9	-2,08 ± 1,28	-1,78 (-4,8 --0,87)
4. Yıl ΔBOY SDS	9	0,32 ± 0,18	0,29 (0 -0,66)
5. Yıl Boy Kazanımı (cm)	5	5,34 ± 2,58	5,5 (1,2-7,8)
5. Yıl Boy SDS	5	-2,53 ± 1,83	-2,36 (-5,38 --0,9)
5.Yıl ΔBOY SDS	5	0 ± 0,35	0,08 (-0,58 -0,3)

SDS: Standart Deviasyon Skoru, ΔBOY SDS: Boy SDS kazancı

**Şekil 13.** BH Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı, Boy SDS, Boy SDS Kazancı



Şekil 14. Tedavi Başlandıktan Sonraki Yıllarda Boy Kazanımının Yıllara Göre Değişimi

Kowarski sendromu tanısı alan ve BH tedavisi başlanan 92 olgu puberte durumuna göre pubertal (n=26) ve prepubertal (n=66) olarak sınıflandırıldı. Önce pubertal, prepubertal olgular kendi aralarında cinsiyete göre; tanı öncesi oksolojik değerleri, tedavi yılına göre BH tedavi dozu, yıllık boy uzaması ve boy SDS kazancı arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Daha sonra puberte durumuna göre; tanı öncesi antropometrik özellikleri, tedavi yılına göre BH tedavi dozu, yıllık boy uzaması ve boy SDS kazancı arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Pubertal olguların oksolojik verileri ile BH tedavisi yanıtının cinsiyete göre karşılaştırılması

Pubertal dönemdeki olgular kız ve erkek olgular arasında karşılaştırıldığında tedavi başlangıç yaşı anlamlı olarak kız olgularda daha düşük saptandı (p:0,001) (Tablo 21).

Tablo 21. Pubertal Olguların Tanı Öncesi Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt

	Pubertal olgular(n=26)				P
	Kız (n=10)		Erkek (n=16)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	11,51 ± 1,33	11,4 (9,4 -13,5)	13,43 ± 0,93	13,75 (10,8 -14,8)	0,001*
Tanı Boy SDS	-3 ± 0,71	-2,8 (-4,2 --2,11)	-2,8 ± 0,5	-2,64 (-3,71 --2,13)	0,510
Tanı Kilo SDS	-2,74 ± 0,86	-2,64 (-4,18 --1,56)	-2,26 ± 0,84	-2,03 (-3,66 --1,27)	0,114
Vücut Yüzey alanı	0,95 ± 0,11	0,93 (0,81 -1,11)	1,15 ± 0,1	1,14 (1 -1,31)	0,001*
VKİ	15,36 ± 1,45	15,03 (14,07 -18,8)	17,35 ± 1,94	17,25 (14,2 -20,3)	0,009*
AHB	157,75 ± 5,53	160,5 (150,5 -164)	170,7 ± 4,79	172,25 (161,5 -176,5)	0,001*
AHB SDS	-0,83 ± 0,84	-0,41 (-1,93 -0,13)	-0,8 ± 0,65	-0,59 (-2,06 --0,01)	0,958
KY	9,15 ± 1,29	9,25 (7 -11)	10,81 ± 1,06	11 (8 -12,5)	0,002*
BY	8,7 ± 1,34	8,5 (7 -11)	10,47 ± 0,96	10,75 (8,5 -11,5)	0,002*
Tedavi Öncesi Uzama	3,32 ± 0,6	3,45 (2 -4)	3,17 ± 1,11	3,5 (0 -4)	0,708
1.Yıl Boy Kazanımı	8,91 ± 2,3	8,6 (4,5 -13)	10,24 ± 3,25	10,5 (1,2 -16,2)	0,126
1.Yıl ΔBOY SDS	0,5 ± 0,39	0,43 (0,01 -1,31)	0,48 ± 0,47	0,48 (-0,8 -1,22)	0,635
2.Yıl Boy Kazanımı	7,43 ± 2,79	7,5 (3,1 -11,6)	7,91 ± 2,13	7,5 (4,3 -11,7)	0,692
2.Yıl ΔBOY SDS	0,32 ± 0,42	0,36 (-0,37 -0,87)	0,5 ± 0,34	0,42 (-0,11 -1,03)	0,300
3.Yıl Boy Kazanımı	6,48 ± 2,87	6,5 (3 -9,9)	6,33 ± 1,1	5,7 (5,7 -7,6)	0,721
3.Yıl ΔBOY SDS	0,36 ± 0,28	0,28 (0,13 -0,73)	0,74 ± 0,17	0,83 (0,54 -0,85)	0,077
3 Yıllık Toplam Uzama	15,96 ± 8,52	12,95 (4,5 -27,6)	15,38 ± 7,2	13 (1,2 -26)	0,895

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS kazancı

Vücut yüzey alanı anlamlı olarak kız olgularda daha düşük saptandı (p:0,001). VKİ yine kız olgularda anlamlı olarak düşük saptandı (p:0,009) (Tablo 21).

AHB açısından erkek ve kız olgular karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulundu (p:0,001) (Tablo 21).

KY anlamlı olarak kız olgularda daha düşük saptandı (p:0,002) (Tablo 21).

BY anlamlı olarak kızlarda daha düşük saptandı (p:0,002) (Tablo 21).

Ancak tedaviye yanıt olarak yıllık uzama hızları ve boy SDS kazancı açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 21).

Prepubertal olguların oksolojik verileri ve BH yanıtının cinsiyete göre karşılaştırılması

Prepubertal kız ve erkek olgular karşılaştırılığında kilo SDS; kızlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p: 0,018) (Tablo 22).

Prepubertal kız ve erkek olgular karşılaştırılığında AHB kızlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,001) (Tablo 22).

Prepubertal olgularda kız ve erkek olgular karşılaştırıldığında tedaviye başlangıç yaşı, tedaviye yanıt olarak yıllık uzama hızları ve boy SDS kazancı açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Prepubertal Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt

	Prepubertal (n=66)				P
	Kız (n=37)		Erkek (n=29)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	8 ± 2,2	8,3 (3,9 -12)	8,17 ± 3,63	9 (2,3 -13,5)	0,592
Tanı BoY SDS	-3,3 ± 1,02	-3,03 (-6,14 --2,14)	-3,51 ± 1,31	-3,08 (-7,25 --2,11)	0,752
Tanı Kilo SDS	-2,45 ± 0,88	-2,26 (-4,99 --0,92)	-3,33 ± 1,8	-2,88 (-9,44 --1,33)	0,018*
Vücut Yüzey alanı	0,75 ± 0,19	0,75 (0,5 -1,57)	0,73 ± 0,21	0,77 (0,32 -1,06)	0,872
VKİ	15,2 ± 2,19	15,1 (10,9 -24,8)	14,78 ± 1,4	14,68 (10,9 -18)	0,468
AHB	155,14 ± 4,39	154,5 (147,3 -167,2)	169,7 ± 5,07	171,5 (159 -178,5)	0,001*
AHB SDS	-1,23 ± 0,67	-1,32 (-2,42 -0,63)	-0,94 ± 0,7	-0,69 (-2,4 -0,27)	0,062
K.Y	5,59 ± 2,25	6 (1,5 -10)	5,83 ± 3,46	6 (0,5 -11)	0,595
B.Y	5,47 ± 2,08	6 (1,5 -9,5)	5,45 ± 2,93	6 (0,5 -9,5)	0,866
Tedavi Öncesi Uzama	3,39 ± 0,95	3,8 (0,8 -4,4)	3,49 ± 0,9	4 (0,8 -4,4)	0,659
1.Yıl Boy Kazanımı	8,61 ± 2,21	8 (5 -14)	8,04 ± 2,22	7,5 (5,1 -13,8)	0,195
1.Yıl ΔBOY SDS	0,59 ± 0,51	0,56 (-0,26 -1,75)	0,51 ± 0,49	0,4 (-0,33 -1,73)	0,450
2.Yıl Boy Kazanımı	7,23 ± 1,45	6,95 (4 -10,6)	7,11 ± 1,4	7 (5 -10)	0,623
2.Yıl ΔBOY SDS	0,26 ± 0,33	0,28 (-0,53 -1,1)	0,3 ± 0,22	0,25 (-0,07 -0,97)	0,754
3.Yıl Boy Kazanımı	6,22 ± 1,65	6,2 (2,9 -8,6)	6,86 ± 1,06	7 (5,4 -9)	0,576
3.Yıl ΔBOY SDS	0,22 ± 0,35	0,22 (-0,32 -0,84)	0,21 ± 0,17	0,24 (-0,07 -0,49)	0,908
3Yıllık Toplam Uzama	16,27 ± 5,91	16,6 (5 -26,5)	15,31 ± 6,57	15,9 (5,3 -26,5)	0,531

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS kazancı

Pubertal ve prepubertal olguların oksolojik verileri ile BH yanıtının karşılaştırılması

Olgular pubertal ve prepubertal olarak karşılaştırıldığında tedavi öncesi tanı yaşı prepubertal olgularda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p:0,001$) (Tablo 23).

Vücut yüzey alanı anlamlı olarak prepubertal olgularda daha düşük saptandı ($p:0,001$) (Tablo 23).

Pubertal ve prepubertal olgular karşılaştırıldığında VKİ açısından aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p:0,001$) (Tablo 23).

AHB anlamlı olarak prepubertal olgularda daha düşük saptandı ($p:0,034$) (Tablo 23).

Tanı anındaki KY prepubertal olgularda anlamlı olarak düşük saptandı ($p:0,001$) (Tablo 23).

Tanı anındaki BY prepubertal olgularda anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,001$) (Tablo 23).

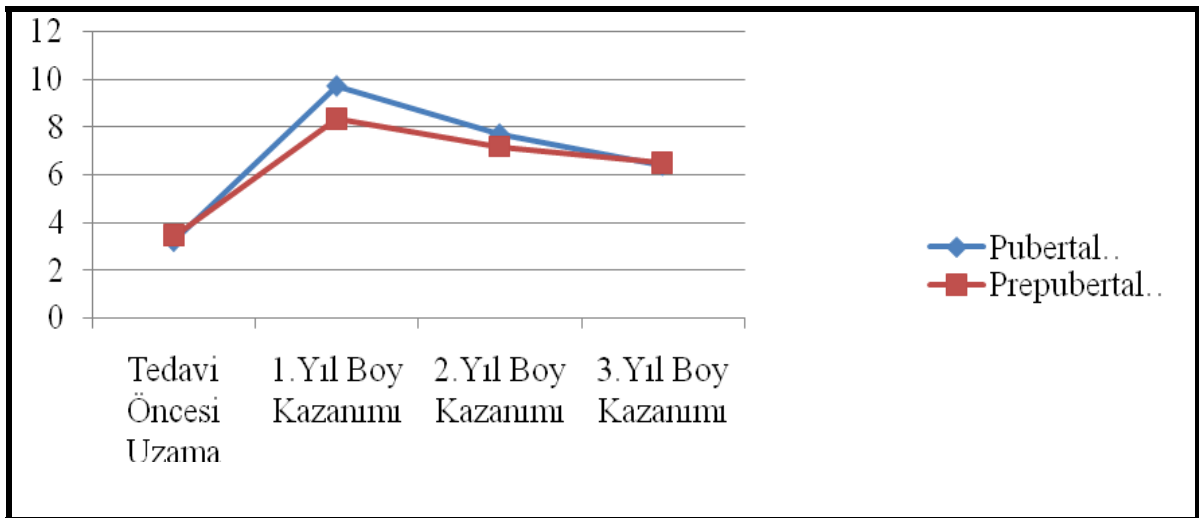
Pubertal ve prepubertal olgular tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında, tedavi başladıktan sonra birinci yılsonu boy kazanımı pubertal olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,05$) (Tablo 23) (Şekil 15).

Tedavi başladıktan 3 yıl sonraki üçüncü yıl SDS kazancı pubertal olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,042$) (Tablo 23).

Tablo 23. Başvuru Anındaki Oksolojik Değerler ile BH Tedavisine Verilen Yanıtın Puberte İle İlişkisi

	Pubertal(n:26)		Prepubertal(n:66)		P
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	12,69 ± 1,44	13,15 (9,4 -14,8)	8,07 ± 2,89	8,35 (2,3 -13,5)	0,001*
Tanı Boy SDS	-2,88 ± 0,58	-2,66 (-4,2 --2,11)	-3,39 ± 1,15	-3,06 (-7,25 --2,11)	0,059
Tanı Kilo SDS	-2,44 ± 0,86	-2,37 (-4,18 --1,27)	-2,83 ± 1,42	-2,52 (-9,44 --0,92)	0,294
Vücut Yüzey alanı	1,07 ± 0,14	1,09 (0,81 -1,31)	0,74 ± 0,2	0,76 (0,32 -1,57)	0,001*
VKİ	16,58 ± 2	16,26 (14,07 -20,3)	15,01 ± 1,88	14,83 (10,9 -24,8)	0,001*
AHB	165,72 ± 8,13	166 (150,5 -176,5)	161,53 ± 8,65	160 (147,3 -178,5)	0,034*
AHB SDS	-0,81 ± 0,72	-0,52 (-2,06 -0,13)	-1,1 ± 0,69	-1,17 (-2,42 -0,63)	0,057
K.Y	10,17 ± 1,4	10 (7 -12,5)	5,7 ± 2,83	6 (0,5 -11)	0,001*
B.Y	9,79 ± 1,4	10,5 (7 -11,5)	5,46 ± 2,47	6 (0,5 -9,5)	0,001*
Tedavi Öncesi Uzama	3,23 ± 0,94	3,5 (0 -4)	3,43 ± 0,92	4 (0,8 -4,4)	0,123
1.Yıl Boy Kazanımı	9,73 ± 2,95	10,1 (1,2 -16,2)	8,36 ± 2,21	8 (5 -14)	0,005*
1.Yıl ΔBOY SDS	0,49 ± 0,43	0,46 (-0,8 -1,31)	0,56 ± 0,5	0,5 (-0,33 -1,75)	0,178
2.Yıl Boy Kazanımı	7,71 ± 2,34	7,5 (3,1 -11,7)	7,18 ± 1,41	7 (4 -10,6)	0,332
2.Yıl ΔBOY SDS	0,42 ± 0,37	0,42 (-0,37 -1,03)	0,28 ± 0,29	0,26 (-0,53 -1,1)	0,060
3.Yıl Boy Kazanımı	6,41 ± 2,13	5,8 (3 -9,9)	6,5 ± 1,43	6,9 (2,9 -9)	0,883
3.Yıl ΔBOY SDS	0,52 ± 0,3	0,54 (0,13 -0,85)	0,21 ± 0,28	0,23 (-0,32 -0,84)	0,042*
3 Yıllık ToplamUzama	15,6 ± 7,57	13 (1,2 -27,6)	15,85 ± 6,18	16,55 (5 -26,5)	0,879

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS kazancı

**Şekil 15.** Pubertal ve Prepubertal Bulguların Tedavi Öncesi Uzama ve Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı

Boy SDS'sine göre hafif-orta ve ağır boy kısalığı olarak sınıflandırılan olgular önce kendi aralarında cinsiyete göre tanı öncesi oksolojik değerleri ile tedavi yılına göre BH tedavi dozu, yıllık boy uzaması ve boy SDS kazancı arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Hafif-orta boy kısalığı olan olguların oksolojik verileri ile BH yanıtının cinsiyete göre karşılaştırılması

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda kız ve erkek olgular karşılaştırıldığında tedavi öncesi tanı yaşı kızlarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,005$) (Tablo 24).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgular kız ve erkek cinsiyete göre karşılaştırıldığında kız olgularda VKİ anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,031$) (Tablo 24).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgular cinsiyete göre karşılaştırıldığında vücut yüzey alanı kızlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p:0,021$) (Tablo 24).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgular cinsiyet göre karşılaştırıldığında kız olgularda AHB anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verdiği Yanıt

	Hafif Orta BK				P
	Kız (n=23)		Erkek (n=24)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	9,38 ± 1,95	9,5 (5,1 -13,5)	11,06 ± 3,1	11,95 (3 -14,4)	0,005*
Tanı Boy SDS	-2,55 ± 0,26	-2,63 (-2,96 --2,11)	-2,53 ± 0,27	-2,59 (-2,94 --2,11)	0,670
Tanı Kilo SDS	-2,25 ± 0,61	-2,25 (-3,47 --1,34)	-2,18 ± 0,65	-2,16 (-3,43 --1,27)	0,595
VKİ	14,82 ± 1,2	14,83 (12 -16,7)	16,12 ± 2	15,37 (12,9 -20)	0,031*
Vücut yüzey alanı	0,86 ± 0,2	0,82 (0,54 -1,57)	0,98 ± 0,22	1 (0,5 -1,31)	0,021*
AHB	156,99 ± 5,1	155,5 (149,5 -167,2)	170,04 ± 5,04	171,75 (159 -178,5)	0,001*
AHB SDS	-0,94 ± 0,78	-1,17 (-2,09 -0,63)	-0,89 ± 0,69	-0,66 (-2,4 -0,27)	0,898
K.Y	7,04 ± 1,85	7 (3 -11)	8,54 ± 3,02	9,5 (1 -12)	0,007*
B.Y	7,13 ± 1,75	7 (3,5 -11)	8,58 ± 2,67	9 (2 -11,5)	0,009*
Tedavi öncesi uzama	3,57 ± 0,77	4 (1,2 -4,3)	3,41 ± 1,02	3,55 (0 -4,4)	0,614
1.Yıl Tedavi Dozu	33,02 ± 3,39	31,83 (28,28 -40,5)	33,55 ± 3,76	32,46 (28,89 -44,44)	0,694
1.Yıl Boy Kazanımı	8,2 ± 2,1	8 (4,5 -14)	9,29 ± 3,05	9,6 (1,2 -16,2)	0,071
1, Yıl ΔBoy SDS	0,45 ± 0,46	0,4 (-0,26 -1,75)	0,53 ± 0,47	0,48 (-0,8 -1,44)	0,312
2.Yıl Tedavi Dozu	33,59 ± 3,21	34,62 (29,41 -40,21)	33,53 ± 3,75	32,44 (30 -41,18)	0,945
2.Yıl Boy Kazanımı	7,63 ± 1,91	7,5 (4 -11,6)	8,33 ± 1,46	8 (6,4 -11,7)	0,258
2.yıl ΔBOY SDS	0,2 ± 0,37	0,16 (-0,53 -1,1)	0,44 ± 0,31	0,42 (-0,07 -1,03)	0,050*
3.Yıl Tedavi Dozu	33,25 ± 6,08	33,63 (21,88 -41,47)	33,16 ± 1,76	32,48 (32,05 -36,59)	0,429
3.Yıl Boy Kazanımı	6,71 ± 2,18	7,2 (2,9 -9,9)	6,87 ± 1,32	6,6 (5,7 -9)	0,943
3.Yıl ΔBOY SDS	0,03 ± 0,27	0,11 (-0,32 -0,41)	0,43 ± 0,37	0,39 (-0,07 -0,85)	0,063
3 Yıllık Toplam Uzama	15,22 ± 6,55	15,2 (4,5 -27,6)	15,52 ± 7,53	14,5 (1,2 -26,5)	0,898

* P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS Kazancı.

Hafif-orta boy kısıklığı olan olgular karşılaştırıldığında tanı KY kız olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,007) (Tablo 24).

Hafif-orta boy kısıklığı olan olgular karşılaştırıldığında tanı BY kız olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,009) (Tablo 24).

Hafif-orta boy kısıklığı olan olgular BH yanıtı açısından kız ve erkek olgular arasında karşılaştırıldığında tedavi başladıktan 2 yıl sonraki ikinci yıl boy SDS kazancı erkek olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,05) (Tablo 24).

Ağır boy kısıklığı olan olguların oksolojik verileri ile BH yanıtının cinsiyete göre karşılaştırılması

Ağır boy kısalığı olan olgular kız ve erkek cinsiyet arasında karşılaştırıldığında AHB anlamlı olarak kız olgularda daha düşük bulundu (p:0,001) (Tablo 25).

Ağır boy kısalığı olan olgular erkek kız olarak karşılaştırıldığında AHB SDS kız olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,02) (Tablo 25).

Tablo 25. Ağır Boy Kısalığı Olan Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri, BH Tedavisine Verdiği Yanıt

	Ağır boy kısalığı(N=45)				P
	Kız (n=24)		Erkek (n=21)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	8,14 ± 2,84	7,75 (3,9 -12,9)	8,86 ± 4,42	9,3 (2,3 -14,8)	0,502
Tanı Boy SDS	-3,9 ± 0,93	-3,54 (-6,14 --3,01)	-4,09 ± 1,18	-3,46 (-7,25 --3,06)	0,716
Tanı Kilo SDS	-2,76 ± 1,02	-2,65 (-4,99 --0,92)	-3,82 ± 1,92	-3,17 (-9,44 --1,54)	0,056
VKİ	15,64 ± 2,59	15,5 (10,9 -24,8)	15,21 ± 1,97	14,8 (10,9 -20,3)	0,689
Vücut yüzey alanı	0,73 ± 0,15	0,73 (0,5 -1,06)	0,75 ± 0,27	0,77 (0,32 -1,18)	0,785
AHB	154,45 ± 4,03	153,5 (147,3 -163,5)	170,07 ± 4,95	172,5 (159,5 -176,5)	0,001*
AHB SDS	-1,33 ± 0,62	-1,48 (-2,42 -0,05)	-0,89 ± 0,68	-0,55 (-2,34 --0,01)	0,020*
K.Y	5,69 ± 2,96	5 (1,5 -10)	6,53 ± 4,21	7 (0,5 -12,5)	0,431
B.Y	5,23 ± 2,5	4,75 (1,5 -9,5)	5,69 ± 3,58	6 (0,5 -11)	0,758
Tedavi öncesi uzama	3,2 ± 0,96	3,5 (0,8 -4,4)	3,33 ± 0,95	3,6 (0,8 -4,4)	0,597
1.Yıl Tedavi Dozu	33,12 ± 3,97	32,42 (25,8 -40,48)	36,95 ± 6,41	35,46 (29,89 -56,08)	0,046*
1.Yıl Boy Kazanımı	9,13 ± 2,25	8,7 (5,1 -13)	8,29 ± 2,46	7,5 (5,1 -13,8)	0,161
1, Yıl ΔBoy SDS	0,69 ± 0,48	0,62 (-0,04 -1,59)	0,46 ± 0,5	0,33 (-0,33 -1,73)	0,125
2.Yıl Tedavi Dozu	34,18 ± 4,38	34,39 (23,8 -41,67)	37,24 ± 5,25	36,14 (31,37 -51,64)	0,086
2.Yıl Boy Kazanımı	6,97 ± 1,51	7 (3,1 -9,1)	6,47 ± 1,29	6 (4,3 -8,6)	0,205
2.yıl ΔBOY SDS	0,33 ± 0,31	0,33 (-0,37 -0,87)	0,28 ± 0,21	0,24 (-0,11 -0,77)	0,405
3.Yıl Tedavi Dozu	34,14 ± 2,77	33,67 (31,37 -40,6)	38,55 ± 4,8	37,33 (34,67 -48,61)	0,010*
3.Yıl Boy Kazanımı	5,98 ± 1,73	6 (3 -8,6)	6,63 ± 0,84	7 (5,4 -7,6)	0,557
3.Yıl ΔBOY SDS	0,41 ± 0,29	0,39 (-0,07 -0,84)	0,24 ± 0,18	0,27 (0 -0,49)	0,214
3 Yıllık Toplam Uzama	17,15 ± 6,34	18,95 (5,1 -26,5)	15,12 ± 5,84	15,7 (5,8 -25)	0,255

* P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS Kazancı

Ağır boy kısalığı olan olgularda kız ve erkek cinsiyet arasında BH tedavisine verilen yanıt olarak boy kazanımı ve boy SDS kazancı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 25).

Ağır boy kısalığı olan olgular BH tedavisi açısından kız ve erkek olgular arasında karşılaştırıldığında birinci yıl verilen tedavi dozu ve üçüncü yıl verilen tedavi dozu erkek olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p:0,046$, $p:0,01$) (Tablo 25).

Hafif –orta boy kısalığı ve ağır boy kısalığı olan olguların oksolojik verileri ile BH yanıtının karşılaştırılması

Hafif-orta ve ağır boy kısalığı olan olgular oksolojik değer ile BH tedavi dozu, tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldı.

Hafif-orta ve ağır boy kısalığı olguları tedavi öncesi tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında ağır boy kısalığı olgularında tanı yaşı anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,016$) (Tablo 26).

Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları tanı boy SDS'si açısından karşılaştırıldığında ağır boy kısalığı olgularının tanı boy SDS'si anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p:0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri ve BH Tedavisine Verilen Yanıt

	Hafif-orta (n=47)		Ağır (n=45)		P
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Tanı Yaşı	10,24 ± 2,71	10,5 (3 -14,4)	8,48 ± 3,64	8,8 (2,3 -14,8)	0,016*
Tanı Boy SDS	-2,54 ± 0,26	-2,6 (-2,96 --2,11)	-3,99 ± 1,05	-3,46 (-7,25 --3,01)	0,001*
Tanı Kilo SDS	-2,21 ± 0,62	-2,24 (-3,47 --1,27)	-3,25 ± 1,58	-3,09 (-9,44 --0,92)	0,001*
VKİ	15,49 ± 1,77	15,15 (12 -20)	15,44 ± 2,3	15,25 (10,9 -24,8)	0,930
Vücut yüzey alanı	0,92 ± 0,22	0,92 (0,5 -1,57)	0,74 ± 0,21	0,76 (0,32 -1,18)	0,001*
AHB	163,65 ± 8,28	164 (149,5 -178,5)	161,74 ± 9,04	159,5 (147,3 -176,5)	0,269
AHB SDS	-0,92 ± 0,73	-0,76 (-2,4 -0,63)	-1,12 ± 0,68	-1,09 (-2,42 -0,05)	0,141
KY	7,81 ± 2,6	8 (1 -12)	6,08 ± 3,58	6 (0,5 -12,5)	0,018*
BY	7,87 ± 2,36	8 (2 -11,5)	5,44 ± 3,02	5,5 (0,5 -11)	0,001*
Tedavi öncesi uzama	3,49 ± 0,9	4 (0 -4,4)	3,26 ± 0,95	3,5 (0,8 -4,4)	0,182
1.Yıl Tedavi Dozu	33,29 ± 3,56	32 (28,28 -44,44)	34,91 ± 5,54	34,97 (25,8 -56,08)	0,141
1.Yıl Boy Kazanımı	8,76 ± 2,66	8,2 (1,2 -16,2)	8,74 ± 2,36	8,4 (5,1 -13,8)	0,833
1, Yıl ΔBoy SDS	0,49 ± 0,47	0,44 (-0,8 -1,75)	0,58 ± 0,5	0,57 (-0,33 -1,73)	0,428
2.Yıl Tedavi Dozu	33,56 ± 3,41	32,46 (29,41 -41,18)	35,49 ± 4,94	35,29 (23,8 -51,64)	0,063
2.Yıl Boy Kazanımı	7,96 ± 1,72	7,75 (4 -11,7)	6,75 ± 1,41	6,75 (3,1 -9,1)	0,007*
2.yıl ΔBOY SDS	0,31 ± 0,36	0,3 (-0,53 -1,1)	0,31 ± 0,27	0,33 (-0,37 -0,87)	0,882
3.Yıl Tedavi Dozu	33,21 ± 4,44	33,33 (21,88 -41,47)	35,86 ± 4,19	34,67 (31,37 -48,61)	0,118
3.Yıl Boy Kazanımı	6,78 ± 1,76	7,2 (2,9 -9,9)	6,25 ± 1,43	6,7 (3 -8,6)	0,295
3.Yıl ΔBOY SDS	0,21 ± 0,37	0,18 (-0,32 -0,85)	0,33 ± 0,25	0,31 (-0,07 -0,84)	0,222
3 Yıllık Toplam Uzama	15,37 ± 6,99	15 (1,2 -27,6)	16,2 ± 6,13	15,9 (5,1 -26,5)	0,587

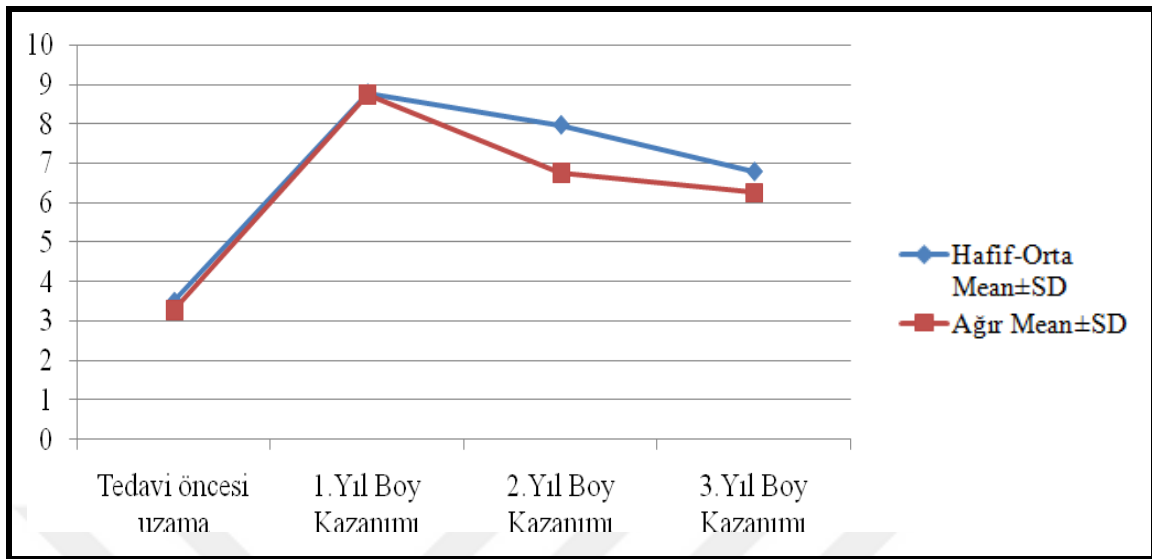
* P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı; Mann whitney u testi. VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AHB: Ailevi Hedef Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, KY: Kemik Yaşı, BY: Boy Yaşı, ΔBOY SDS: Boy SDS Kazancı.

Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları tanı kilo SDS'si açısından karşılaştırıldığında ağır boy kısalığı olgularının tanı kilo SDS'si anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,001) (Tablo 26).

Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları vücut yüzey alanı açısından karşılaştırıldığında ağır boy kısalığı olgularının vücut yüzey alanı anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,001) (Tablo 26).

Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları karşılaştırıldığında tanı KY ağır boy kısalığı olgularında anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,018) (Tablo 26).

Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları karşılaştırıldığında tanı BY ağır boy kısalığı olgularında anlamlı olarak daha düşük bulundu (p:0,001) (Tablo 26).



Şekil 16. Hafif-orta Boy Kısılığı Olan Olgular ile Ağır Boy Kısılığı Olgularının Tedavi Öncesi Uzama ve Tedavi Sonrası Yıllara Göre Boy Kazanımı

Hafif-orta boy kısılığı ile ağır boy kısılığı olguları BH tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında hafif-orta boy kısılığı olgularında ikinci yılsonu boy kazanımı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,007$) (Tablo 26) (Şekil 16).

Kowarski sendromu olgularında korelasyon, tüm olgularda

Tablo 27. Kowarski Sendromu Olgularında Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu

Tedavi Öncesi Yıllık Uzama (cm/yıl)		Tanı Boy SDS
Bazal IGF-I Düzeyi	r	-0,131
	p	0,203
	n	97

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Kowarski sendromu ile takipli olgularda boy SDS ile bazal IGF-I düzeyi arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,25$, $p:0,013$).

Olguların tedavi öncesi yıllık uzaması ile bazal IGF-I düzeyi ($r:-0,131$, $p:0,203$) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 28. Kowarski Sendromu Tanı Boy ve Boy SDS'nin AHB ile Korelasyonu

		AHB
Tanı Boyu	r	,264**
	p	0,009
	n	97
Tanı Boy SDS	r	0,115
	p	0,263
	n	97

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, AHB: Ailevi Hedef Boy

Olguların tanı boyları ile AHB (r:0,264, p:0,009) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (Tablo 28).

Tanı boy SDS ile AHB (r:0,115 p:0,263) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 28).

Birinci yıl BH tedavi dozu ile üç yıllık toplam boy kazanımı (r:0,284, p:0,006) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (Tablo 29).

Olgularda L-dopa pik yanıtı ile birinci, ikinci, üçüncü yıl boy kazanımı ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Olgularda klonidin pik yanıtı ile birinci, ikinci, üçüncü yıl boy kazanımı ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Bazal IGF-I düzeyi ile ikinci yıl sonu boy kazanımı (r:0,267 p:0,036) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (Tablo 29).

IGF-I jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı ile birinci, ikinci, üçüncü yıl boy kazanımı ve toplam boy kazanımı açısından korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Olguların tanı yaşı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu boy kazanımları ve toplam boy kazanımları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi, Jenerasyon Sonrası IGF-I Yüzde Artışı ve Tanı BY'nın; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu

		1. yıl sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	2. yıl sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	3. yıl sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	Toplam Boy Kazanımı (cm/yıl)
1. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r	0,001	0,004	0,025	,284**
	p	0,989	0,973	0,897	0,006
	n	92	62	30	92
2. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r		0,076	-0,015	-0,027
	p		0,558	0,939	0,833
	n		62	30	63
3. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r			-0,154	-0,304
	p			0,418	0,097
	n			30	31
L-dopa pik yanıtı	r	-0,176	0,144	-0,172	-0,077
	p	0,265	0,503	0,573	0,626
	n	42	24	13	42
Klonidin pik yanıtı	r	0,078	-0,048	-0,25	0,12
	p	0,651	0,834	0,41	0,486
	n	36	22	13	36
Bazal IGF-I düzeyi	r	0,154	,267*	0,263	-0,055
	p	0,144	0,036	0,16	0,601
	n	92	62	30	92
Jenerasyon sonrası IGF-I artış yüzdesi	r	0,074	-0,111	-0,326	0,198
	p	0,484	0,391	0,079	0,059
	n	92	62	30	92
Tanı boy yaşı	r	0,039	0,224	-0,037	-0,128
	p	0,711	0,079	0,847	0,223
	n	92	62	30	92

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

L-dopa pik yanıtı ile klonidin pik yanıtı arasında korelasyon saptanmadı (r:0,159 p:0,402) (Tablo 30).

L-dopa pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı (r:-0,006 p:0,956) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 30).

Klonidin pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı (r:0,078 p:0,642) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. Kowarski Sendromu Olgularında L-dopa Pik, Klonidin Pik, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon

		Klonidin Pik Yanıtı	Jenerasyon Test Sonrası IGF-I Yüzde Artışı (%)
L-dopa Pik Yanıtı	r	0,159	-0,006
	p	0,402	0,956
	n	30	89
Klonidin Pik Yanıtı	r		0,078
	p		0,642
	n		38

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

Hafif-Orta Boy Kısıklığı Olan Olgularda Korelasyon

Tablo 31. Hafif-orta Boy Kısıklığı Olan Olgularda; Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama Ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu

Kowarski sendromu, Hafif-orta boy kısıklığı olan olgular (n:45)			
		Tedavi Öncesi Yıllık Uzama (cm/yıl)	Tanı Boy SDS
Bazal IGF-I düzeyi	r	-,469**	-0,039
	p	0,001	0,782
	n	52	52

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

Hafif-orta boy kısıklığı olan olgularda IGF-I bazal düzeyi ile tedavi öncesi yıllık uzama arasında negatif yönde orta şiddette korelasyon saptandı (r:-0,469, p:0,001) (Tablo 31).

Hafif-orta boy kısıklığı olan olgularda bazal IGF-I değeri ile tanı anındaki boy SDS arasında korelasyon saptanmadı (r:-0,04, 0,782) (Tablo 31).

Tablo 32. Hafif-Orta Boy Kısılalığında Tanı Boyu, Tanı Boy SDS ile AHB Arasındaki Korelasyon

Kowarski sendromu, Hafif-orta boy kısılalığı olan olgular (n:45)		
		AHB
Tanı Boyu	r	,475**
	p	0,001
	n	52
Tanı Boy SDS	r	0,218
	p	0,12
	n	52

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, AHB: Ailevi Hedef Boy

Hafif-orta boy kısılalığı olan olgularda tanı boyu ile AHB arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon saptandı (r:0,475, p:0,001). Ancak tanı boy SDS ile AHB arasında korelasyon saptanmadı (r:0,212 p:0,12) (Tablo 32).

Tablo 33. Hafif-orta Boy Kısılalığı Olan Olgularda L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon

Kowarski sendromu, Hafif-orta boy kısılalığı olan olgular (n:45)			
		Klonidin Pik Yanıtı	Jenerasyon Test Sonrası IGF-I Yüzde Artışı (%)
L-dopa Pik Yanıtı	r	0,027	-0,019
	p	0,912	0,899
	n	19	47
Klonidin Pik Yanıtı	r		0,07
	p		0,744
	n		24

IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

Hafif-orta boy kısılalığı olgularında L-dopa pik yanıtı ile klonidin pik yanıtı arasında korelasyon saptanmadı (r:0,027 p:0,912) (Tablo 33).

Hafif-orta boy kısılalığı olgularında L-dopa pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı (r:-0,019 p:0,899) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 33).

Hafif-orta boy kısılalığı olgularında klonidin pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı (r:0,07 p:0,744) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 33).

Hafif-orta boy kısalığı olgularında tanı boy yaşı ile birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu boy kazanımları ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 34).

Tablo 34. Hafif-orta Boy Kısalığı Olan Olgularda Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi, Jenerasyon Sonrası IGF-I Yüzde Artışı ve Tanı BY'nın; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu

Kowarski sendromu, Hafif-orta boy kısalığı olan olgular (n:45)					
		1.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	2.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	3.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	Toplam Boy Kazanımı (cm/yıl)
1. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r	0,008	0,227	0,266	,398**
	p	0,955	0,245	0,379	0,006
	n	47	28	13	47
2. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r		,381*	0,402	0,222
	p		0,045	0,174	0,255
	n		28	13	28
3. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r			0,024	-0,376
	p			0,939	0,206
	n			13	13
L-dopa pik yanıtı	r	-0,176	0,144	-0,172	-0,077
	p	0,265	0,503	0,573	0,626
	n	42	24	13	42
Klonidin pik yanıtı	r	0,048	-0,251	0,257	0,169
	p	0,831	0,387	0,623	0,452
	n	22	14	6	22
Bazal IGF-I düzeyi	r	0,102	0,013	0,266	-0,001
	p	0,495	0,949	0,38	0,995
	n	47	28	13	47
Jenerasyon sonrası IGF-I artış yüzdesi	r	0,035	-0,105	-,712**	0,147
	p	0,814	0,596	0,006	0,325
	n	47	28	13	47
Tanı boy yaşı	r	0,11	0,066	0,067	-0,064
	p	0,46	0,738	0,829	0,668
	n	47	28	13	47

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I, SDS: Standart Deviasyon Skoru,

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda ikinci yıl tedavi dozu ile ikinci yıl sonu boy uzaması arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (r:0,381, p:0,045) (Tablo 34).

Hafif orta boy kısalığı olan olgularda birinci yıl tedavi dozu ile toplam boy uzama arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,398$, $p:0,006$) (Tablo 34).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda L-dopa pik yanıtı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 34).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda klonidin pik yanıtı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 34).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda IGF-I bazal düzeyi ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 34).

Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda jenerasyon testi sonrası IGF-I düzey artış yüzdesi ile tedavi başladıktan sonraki üçüncü yıl boy kazanımı arasında negatif yönde güçlü korelasyon saptandı ($r:-0,712$, $p:0,006$) (Tablo 34).

Hafif-orta boy kısalığı olan tedavi başlangıç yaşı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 34).

Ağır boy kısalığı olan olgularda korelasyon

Ağır boy kısalığı olan olgularda tanı boy SDS'si ile bazal IGF-I düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ($r:0,173$, $p:0,257$) (Tablo 35).

Tablo 35. Ağır Boy Kısalığı Olan Olgularda; Bazal IGF-I Düzeyinin Tedavi Öncesi Yıllık Uzama ve Tanı Boy SDS ile Korelasyonu

Kowarski sendromu-Ağır boy kısalığı olanlar (n:45)		
		IGF-I
Tanı	r	,173
Boy	p	,257
SDS	n	45

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

Tablo 36. Ağır Boy Kısılığı Olgularında Tanı Boyu ve Boy SDS'sinin AHB ile Korelasyonu

Kowarski sendromu-Ağır boy kısılığı olanlar (n:45)		
		AHB
Tanı Boy (cm)	r	-,030
	p	,844
	n	45
Tanı Boy SDS	r	-,130
	p	,395
	n	45

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. SDS: Standart Deviasyon Skoru, AHB: Ailevi Hedef Boy

Ağır kısılığı olan olgularda tanı boy SDS'si (r:-0,130, p:0,395) ve tanı boyu (r:-0,030, p:0,844) ile AHB arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 36).

Tablo 37. Ağır Boy Kısıllığı Olan Olgularda Birinci, İkinci, Üçüncü Yıllardaki Tedavi Dozu, L-dopa Pik Yanıtı, Klonidin Pik Yanıtı, Bazal IGF-I Düzeyi, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi ve Tanı BY'nin; Birinci, İkinci, Üçüncü Yıl Sonu Ve Toplam Boy Kazanımı Arasındaki Korelasyonu

Kowarski sendromu-Ağır boy kısalığı olanlar(n:45)					
		1.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	2.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	3.yıl Sonu Boy Kazanımı (cm/yıl)	Toplam Boy Kazanımı (cm/yıl)
1. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r	-0,013	-0,181	-0,101	0,133
	p	0,932	0,306	0,7	0,383
	n	45	34	17	45
2. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r		0,03	-0,37	-0,171
	p		0,865	0,144	0,327
	n		34	17	35
3. yıl tedavi dozu mcg/kg/gün	r			-0,031	-0,198
	p			0,907	0,43
	n			17	18
L-dopa pik yanıtı	r	0,06	0,051	-0,272	0,005
	p	0,708	0,774	0,292	0,975
	n	42	34	17	42
Klonidin pik yanıtı	r	0,183	0,228	-0,739	-0,059
	p	0,532	0,588	0,058	0,84
	n	14	8	7	14
Bazal IGF-I düzeyi	r	0,237	,356*	-0,154	-0,123
	p	0,118	0,039	0,556	0,422
	n	45	34	17	45
Jenerasyon sonrası IGF-I artış yüzdesi	r	0,11	-0,126	-0,055	0,234
	p	0,472	0,478	0,833	0,122
	n	45	34	17	14
Tanı boy yaşı	r	-0,047	0,149	-0,274	-0,239
	p	0,761	0,4	0,287	0,113
	n	45	34	17	45

P ≤ 0,05 düzeyinde anlamlı. AHB: Ailevi Hedef Boy

Ağır boy kısalığı olan olgularda tedavi dozu ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Ağır boy kısalığı olan olgularda L-dopa pik yanıtı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Ağır boy kısalığı olan olgularda klonidin pik yanıtı ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Ağır boy kısalığı boy kısalığı olan olgularda IGF-I bazal düzeyi ile tedavi sonrası ikinci yıl boy kazanımı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,356$ $p:0,039$) (Tablo 37).

Ağır boy kısalığı olan olgularda jenerasyon testi sonrası IGF-I düzey artış yüzdesi ile tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Ağır boy kısalığı olan olgularda tanı boy yaşı ile birinci, ikinci, üçüncü yıl sonu boy kazanımları ve toplam boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Tablo 38. Ağır Boy Kısalığı Olgularında; L-dopa Pik, Klonidin Pik, Jenerasyon Sonrası IGF-I Artış Yüzdesi Arasında Korelasyon

Kowarski sendromu-Ağır boy kısalığı olanlar (n:45)			
		Klonidin Pik Yanıtı	Jenerasyon Test Sonrası IGF-I Yüzde Artışı (%)
L-dopa Pik Yanıtı	r	0,355	0,006
	p	0,285	0,97
	n	11	42
Klonidin Pik Yanıtı	r		0,108
	p		0,714
	n		14

$P \leq 0,05$ düzeyinde anlamlı. IGF-I: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.

Ağır boy kısalığı olgularında L-dopa pik yanıtı ile klonidin pik yanıtı arasında korelasyon saptanmadı ($r:0,355$ $p:0,285$) (Tablo 38).

Ağır boy kısalığı olgularında L-dopa pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı ($r:0,006$ $p:0,97$) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 38).

Ağır boy kısalığı olgularında klonidin pik yanıtı ile jenerasyon test sonrası IGF-I yüzde artışı ($r:0,108$ $p:0,714$) arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 38).

5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde sağlıklı büyümenin en iyi göstergesi boy uzamasıdır. Boy kısalığının insanlar üzerinde psikolojik ve fiziksel olumsuz etkileri düşünüldüğünde tedavi edilebilir olması nedeni ile endokrin sebepli boy kısalığının erken tanı ve tedavisi ciddi önem arz etmektedir. Tedavi edilmemiş BHE'nin, büyümede yavaşlama, pubertal ve iskelet maturasyonunda gecikme gibi pek çok ciddi fizyolojik geriliği beraberinde getirdiği bilinmektedir (139). Ayrıca tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun hedef boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır (140). Büyüme hormonu eksikliği tespit edilen olgularda büyüme hormon tedavisi etkin bir tedavidir. Bununla beraber Kowarski Sendromu tespit edilen olgular da büyüme hormonu tedavisinden fayda görmektedir.

Büyümenin izlenmesi, bebek ve çocuk takibinin en önemli ögesidir. Boy ölçüsüne bir kez bakılması yeterli olmamaktadır (23). Çocuğun büyüme hızındaki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, boy izlemi en az yılda bir yapılmalıdır (24). Normal büyümenin tanınması ve izlemi için birçok standartlar mevcuttur. Ülkemizde Tanner ve ark. tarafından büyüme hızı değerleri standardize edilmiştir. Buna göre en az 2 yıllık büyüme hızı ortalama değeri; iki yaşına kadar 8 cm, üç yaşına kadar 7 cm, 4-12 yaş içinse 5 cm olmalıdır (141).

Boyu 3. persentilin altında (-2 standart sapma skorunun (SDS) altında) olan çocuklara “kısa boylu” denmektedir. Boy kısalığının %80'i normal olup %20'si patolojiktir. Patolojik boy kısalığının %1-3'ü BH eksikliğidir ve BH eksikliği, organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, çoğunlukla idiyopatiktir (3,4). BH eksikliği; büyüme hormon sentezinin azalması, BH'nin moleküler bioinaktivasyonu ve BH molekülüne reseptör düzeyinde yanıtızlık olmak üzere üç farklı klinik ile görülmektedir (6). Kowarski sendromu tanısı alanların boy kısalığı nedenleri içinde düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (136). Büyüme hormonu eksikliği tanısı; boyun 3. persentil veya -2 SDS'nin altında olması, uzama hızının yetersiz olması, kemik yaşının takvim

yaşından en az 2 yıl geride olması, yaşa ve cinsiyete göre düşük IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ve boy kısalığının olası diğer nedenleri ekarte edildikten sonra yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinden en az ikisine düşük yanıt vermesi (<10 ng/ml) ile konulur (7).

Kowarski sendromunda ise serum BH düzeyi normal olup, BH fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz ve serum IGF-I düzeyi düşük olarak saptanır (8). Kowarski sendromu tanısı; boyun 3. persentil veya -2 SDS altında olması, büyüme hızı 25. persentil altında olması, kemik yaşının takvim yaşından 2 yıl ve daha fazla geri olması, düşük doğum ağırlığı öyküsü olmaması, sistemik hastalığı bulunmaması, büyüme hormonu eksikliği olmaması (büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtı ≥ 10 ng/ml), serum IGF-I düzeyi düşük olması, IGF-I jenerasyon testinde bazal IGF-I düzeyinde % 20 ve üzerinde IGF-I yüzde artışı saptanması ile konulur (8,113,137,138).

Çalışmamızda Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na boy kısalığı nedeni ile başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Boyu <3 . persentil veya <-2 SDS olan, büyüme hızı <25 . persentil olan, kemik yaşı takvim yaşından 2 yıl ve daha fazla geri olan, düşük doğum ağırlığı öyküsü olmayan, sistemik hastalığı bulunmayan, büyüme hormonu eksikliği olmayan (büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtı ≥ 10 ng/ml), serum IGF-I düzeyi düşük olan, IGF-I jenerasyon testinde bazal IGF-I düzeyinde % 20 ve üzerinde IGF-I yüzde artışı olan ve hipofiz MRG normal olup Kowarski sendromu tanısı alan 110 olgu tespit edildi. Bu 110 olgu içinde 13 olgunun verilerinde eksiklik olması nedeni ile bu olgular çalışmadan çıkarılarak; çalışmaya 97 olgu ile devam edildi.

BH tedavisi uygulaması ile ilgili çalışmalarda çoğunlukla erkek hasta sayısı fazla olarak gösterilmektedir. KIGS verilerine dayandırılarak, uluslararası birçok merkezde tedavi almış 2580 kısa boylu çocuğu değerlendiren çalışmasında, erkek/kız oranının 1,9 olduğunu belirtmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya Kowarski sendromu tanısı alan 97 hastanın 50'si, kız (%51,5), 47'si de erkek (%48,5) idi. Hastalarımızda erkek/kız oranı 0,94 olarak saptandı. Bizde literatürün tersine kız olgu sayısı daha fazla idi. Yapılan pek çok çalışmada boy kısalığı olan hastaların çoğunluğunun erkek olduğu gösterilse de, bazı çalışmalarda boy kısalığı ve BHE olan olguların cinsiyet açısından

eşit sayıda olduğu gösterilmiştir. Literatürde erkek olguların daha fazla görülmesinin nedeninin, kızlarda boy kısalığının toplumsal olarak daha kabul edilebilir bir durum olduğu ve buna bağlı olarak başvuru oranlarının daha düşük gerçekleştiği yönünde raporlar da mevcuttur. Ayrıca ebeveynlerin farkındalığı, ailenin sosyoekonomik durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı da başvuru cinsiyetini etkileyebilecek faktörlerdir.

Boy kısalığı bulunan bireylerde tedaviye başlarken yaş kriteri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (167). Cohen ve ark.'nın (143) çalışmasında tedavi başlangıcındaki ortalama yaş 6.67 yıl bildirilmiştir. 2011 yılında İtalya'da, Pagani ve ark.'nın (146) Kowarski sendromu tanı 12 hasta ve BHE tanı 12 hasta ile yaptığı çalışmada tedavi başlangıç yaşı BHE olgularında $11,26 \pm 2,03$, Kowarski sendromu olgularında $11,65 \pm 1,05$ olarak bildirilmiştir. Ranke ve arkadaşlarının KIGS verilerini kullanarak 1017 BHE olgusu ile yaptıkları bir araştırmada ortalama tanı yaşı 10,8 yıl bildirilmiştir (152). KIGS çalışmasının Türkiye kolunda hastaların ortalama tanı yaşlarının 11,3 yıl olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Vurallı ve ark. (158) tarafından yapılan bir çalışmada, olguların başvuru anındaki ortalama yaşlarının $8,4 \pm 4,3$ yıl (1,5–16,5 yıl), tanı anındaki ortalama yaşlarının ise $10,1 \pm 4,1$ yıl (2–17 yıl) olduğu bildirilmiştir. Binay ve ark. (157) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, olguların ortalama tanı yaşının ise $12,3 \pm 2,04$ yıl olduğu bildirilmiştir. Kör ve ark. (148) Gaziantep'te yaptığı bir çalışmada olguların tedavi başlangıç yaşları $9,97 \pm 3,22$ olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların tedavi başlangıç yaşı $9,44 \pm 3,34$ yıl olarak bulundu ve tedaviye başlangıç yaşının diğer olgulara benzer olduğu izlendi. Literatürlere bakıldığında erken yaşta tedaviye başlanan olgularda boy uzamasının ve boy SDS kazancının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi başlangıç yaşı hedef boy yaşına ulaşmanın en önemli belirleyici faktör olduğu bildirilmektedir. Ranke ve ark. (151) sınırlı sayıda olgularla yaptığı bir çalışmada tedavi başlangıç yaşı 3 yaş ve altı olan olgularda boy kazanımının daha iyi olduğu göstermiştir. Bizim çalışmamızda tanı boy yaşı ve BH tedavi yanıtı karşılaştırıldığında tanı yaşı ile boy uzaması arasında kolerasyon saptanmamıştır.

Smyczynska ve ark. (161) 81 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi ortalama boy SDS $-2,31 \pm 0,88$, Tillmann ve ark. (89) 60 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmalarında ortalama boy SDS $-2,7 \pm 1$ bulunmuştur. Carel ve ark. yaptığı

bir çalışmada tedavi başlangıcındaki boy SDS -2.7, tedavi öncesi büyüme hızı 4.8 cm/yıl saptanmış (144). Cutfield ve ark. (145) KİGS verilerini kullanarak 369 İBHE olgusu ile yaptıkları çalışmada çalışmasında tedavi başlangıcındaki boy SDS -3,1 olarak bildirilmiştir. Travaglini ve ark.'nın (134) 2006 yılında İtalya'da yaptığı çalışmasında Kowarski sendromu olgularının tedavi öncesi ortalama boy SDS'si -2,74 olarak bildirmiştir. Ülkemizde Binay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BHE tanısı ile tedavi edilen olguların boy SDS değerlerinin $-2,75 \pm 0,42$, kontrol grubu olarak alınan sağlıklı çocuklarda ise $0,27 \pm 0,81$ olduğu bildirilmiştir (157). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada BHE olan olgular ile İBK olan olgular karşılaştırılmış, boy SDS değerlerinin BHE olan olgularda $-2,3 \pm 0,4$ ve İBK olan olgularda $-2,3 \pm 0,3$ olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı bildirilmiştir (158). Yine Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve ülkemizde KİGS araştırması dahilinde değerlendirilmiş olan BHE olan olguların 2 yıllık BH tedavi yanıtının incelendiği bir çalışmada, pubertal (n:133) ve prepubertal (n:44) dönemdeki olguların boy SDS değerlerinin sırasıyla $-4,2 \pm 1,4$ ve $-3,2 \pm 1,1$ olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark görüldüğü bildirilmiştir (159). Çalışmamızda hastaların tanı boy SDS ortalaması $-3,21 \pm 1,03$; pubertal olgulardaki tanı boy SDS'si $2,88 \pm 0,58$, prepubertal olgulardaki tanı boy SDS'si $-3,39 \pm 1,15$ saptandı. Puberte durumu açısından tanı boy SDS'si karşılaştırıldığında pubertal ve prepuberteal dönemdeki olgular arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,059$).

Antropometrik değerlendirmeye ek olarak kullanılan en önemli testler; IGF-I, IGFBP-3 ve BH uyarı testleridir. IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri BH eksikliğini saptamada tarama amaçlı kullanılmaktadır ve BH tedavisiyle ikisinin de düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir (171,173). 2012 yılında Polonya'da, Stawarska ve ark.'nın (147) boy kısalığı bulunan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama IGF-I düzeyi BHE olgularında $145,65 \pm 65,56$ ng/ml, NSD olgularında $100,17 \pm 64,28$ ng/ml bulunmuştur. Ülkemizde NSD ve Kowarski sendromun karşılaştırıldığı bir çalışmada NSD tanısı alan hastaların tedavi öncesi ortalama IGF-I düzeyi $127,6 \pm 62,1$ ng/ml, Kowarski sendromu tanılı hastaların ise tedavi öncesi ortalama IGF-I düzeyi $172 \pm 113,7$ ng/ml bulunmuş. Sonuç olarak NSD ve Kowarski sendromu tanılı hastaların tedavi öncesi IGF-I düzeyinin BHE tanılı hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 97 Kowarski sendromu olgusunun ortalama IGF-I düzeyi $113,95 \pm 61,31$

olarak bulundu. Literatüre bakıldığında Kowarski sendromu tanılı hastalarda çalışmamızda olduğu gibi IGF-I düzeyleri düşük bulunmaktadır. IGF-I düzeyinin tanı öncesi tarama amaçlı kullanımı dışında tedavinin etkinliğinin takibinde de bir parametre olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra BH kullanımına bağlı malignite riskini en aza indirmek için IGF-I düzeyinin üst 2 SDS aşmaması veya IGF-I/IGFBP-3 molar oranının 0.016'yı aşmamasına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (172). Ancak IGF-I düzeyleri ile tedavi etkinliği arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Salı ve ark.(155) retrospektif olarak yaptığı çalışmada 149 olgu değerlendirilmiş ve tedavi öncesi IGF-I düzeyleri ile tedaviye yanıtları arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak bazal IGF-I düzeyi ile ikinci yıl boy kazanımı arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı.

BH pulsatil salgılandığı için günün çoğu zamanında düzeyi düşük bulunmaktadır. Uyarı testleri BH'nin bazal değeri, gün içerisindeki etkinliğini yansıtmaktan çok, olgudaki BH'nin durumu hakkında genel bir fikir oluşturmaktadır (149). Kowarski sendromu tanısı alan 41 olgu ile NSD tanısı alan 21 olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada BH uyarı testleri değerlendirildiğinde NSD tanılı hastalarda ortalama yanıt $17,2 \pm 8$ ng/ml, Kowarski sendromu tanılı hastalarda ise ortalama yanıt $16 \pm 5,8$ ng/ml olarak bulunmuştur. Jenerasyon testi sonrası ortalama IGF-I düzeyi $373,1 \pm 202,3$ ng/ml, jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-I düzeyinde $\%149 \pm 106,1$ artış saptanmıştır. Tedavi başlangıcında ölçülen IGF-I ve jenerasyon testi sonrası ölçülen IGF-I değerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise Kowarski sendromu olgularının BH uyarı testine, ortalama L-dopa yanıtı $12,47 \pm 7,84$ ng/ml; ortalama klonidin yanıtı $15,83 \pm 4,13$ olarak saptandı. Jenerasyon testi öncesi ortalama IGF-I düzeyi $113,95 \pm 61,31$, jenerasyon testi sonrası ortalama IGF-I düzeyi $190,11 \pm 90,84$ ng/ml, idi. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-I düzeyinde $78,18 \pm 52,96$ artış saptanmıştır. Kowarski sendromu'nda saptanan düşük IGF-I düzeyinin jenerasyon testi sırasında yükselmesi, BH tedavisine verilen olumlu yanıtın göstergesidir (146).

Cole ve ark.'nın (164) İngiltere'de KİGS çalışması olarak İBHE düşünülen 337 olgu ile yaptığı iki yıllık bir çalışmada da provokasyon test sonuçları ile tedavi sonrası boy uzaması arasında anlamlı ve negatif bir ilişki bulunmuştur. Ranke ve ark. (165), provokasyon test sonuçlarının tedavi sonrası boy uzaması için önemli bir belirteç

olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda, Kowarski sendromu tanısı alan olguların tanı aşamasında bakılan L-Dopa ve klonidin uyarı testine maksimum BH yanıtı ile tedavi başladıktan sonraki 3 yıllık boy kazanımı arasındaki ilişki değerlendirildi ve L-Dopa ve klonidin uyarı testine maksimum BH yanıtı ile tedavi sonrası boy kazanımı arasında korelasyon saptanmadı.

Literatürde BH dozu ile BH tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (160). 1999 yılında, Raymond L ve ark. (168) İBK tanılı 121 olgu ile yapılan bir çalışmada uzun dönem BH tedavisinin (0,3 mg/kg/hafta, 2-10 yıl), boy üzerindeki etkisini araştırmış, bu çalışmada BH tedavisinin boy, boy SDS, yaş ve KY üzerinde pozitif yönde etkisi olduğu bulunmuştur. Sas ve ark. (169) yaptığı başka bir çalışmada ise BH tedavisini 25 mcg/kg/gün dozunda verdikleri olgularda erişkin boyu, hedef boyun 4-5 cm altında; BH tedavisini 50 mcg/kg/gün verdikleri olgularda ise hedef boyun 0-2 cm altında saptamışlar ancak bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ülkemizde Darendeliler ve ark. (170) 2011 yılında yaptığı bir çalışmada BH dozu ile erişkin boy arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Hastaların yakın takip ile düşük cevapta BH dozunun artırılması ve çok kısa boylu çocuklara daha yüksek dozdan BH tedavisi başlanması, bu sonuca neden olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda BH tedavi dozu ortalama 35.27 mcg/kg/gün olarak bulundu. Tedavi dozu ve yıllık boy kazanımları karşılaştırıldığında tedavi dozunun üç yıllık toplam boy kazanımı açısından ilişkili olduğu gösterildi ancak BH tedavi dozu erişkin boy kazanımı açısından değerlendirilmedi.

Literatürde BH büyüme üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla BH tedavisinin, büyüme hızı üzerinde olan etkinliğini göstermiştir. (166). Kowarski ve ark. (113) tarafından yapılan bir çalışmada Kowarski sendromu olarak tanımladıkları üç yaşında iki erkek olgunun BH tedavisi başladıktan sonra büyüme hızının dramatik bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Birinci olguda tedavi öncesi uzama 2cm/yıl iken, BH tedavi sonrası boy kazanımının 12 cm/yıla çıktığı; 2. olgunun tedavi öncesi uzaması 4,5 cm/yıl iken, 8 ay sonundaki boy kazanımı 8,3 cm saptanmıştır. Pagani ve ark.'nın (146) 2011 yılında İtalya'da, BHE tanılı 12 hasta ve Kowarski sendromu tanılı 12 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada BH tedavisinin büyüme hızı açısından Kowarski sendromu ve BHE bulunan hastalar arasında belirgin bir yanıt farkı oluşturmadığı gösterilmiştir. Travaglino ve ark.'nın (134) 2006 yılında İtalya'da yaptığı BHE ve Kowarski sendromu

tanılı hastaların BH tedavisine olan yanıtlarını değerlendirdiği çalışmasında BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızı her iki grupta da iyi bulunmuştur. Tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında büyüme hızı BHE bulunan hastalarda aynı kalırken, Kowarski sendromu tanılı olgularda kademeli olarak düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre Kowarski sendromu olgularında BH tedavisinin birinci yılındaki büyüme hızının, ikinci ve üçüncü yıllardaki büyüme hızına göre göreceli olarak daha yüksek olduğu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ikinci ve üçüncü yıllardaki büyüme hızının tedavi öncesine göre daha yüksek bulunması nedeniyle bu hastaların BH tedavisine olumlu yanıt verdiği düşünülmüştür. Çalışmamızda tedavi öncesi yıllık büyüme hızları $3,37 \pm 0,92$ cm/yıl idi. Tedavinin birinci yılında yıllık büyüme hızı $9,04 \pm 2,58$ cm/yıl, ikinci yılında $7,3 \pm 1,66$ cm/yıl, üçüncü yılında $6,48 \pm 1,58$ cm/yıl bulundu. Travaglino ve ark. yaptığı çalışmaya benzer olarak BH tedavisinin birinci yılındaki büyüme hızı, ikinci ve üçüncü yıllardaki büyüme hızına göre daha iyi saptandı. Literaturedeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki Kowarski sendromu olgularının BH tedavisine iyi yanıt verdiğini söylebiliriz. Sonuçta, boy kısalığı bulunan BHE tanılı hastalarda olduğu gibi Kowarski sendromu tanısıyla izlenen hastaların da normal erişkin boya erişmesi için BH tedavisi başlanmalıdır.

Hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri de boy SDS kazancıdır. Kriström ve ark. (162) çalışmasında tedavinin birinci yıl sonunda boy SDS kazancı $0,72$ ($0,3-2,26$), Lee ve ark. (150) IBHE $0,61 \pm 0,49$ olarak belirtilmiştir. KIGS ve NCGS çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde ve BHE olan çocuklarda BH tedavisi sonucunda boy SDS kazancının birinci yılın sonunda $0,6$ ve üçüncü yılın sonunda $1,1$ olduğu, bu değerlerin beklenen sınırlarda olmakla birlikte alt sınırlara yakın olduğu ifade edilmiştir (155). Ülkemizde Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve TS olan olgularda BH tedavi sonuçlarının değerlendirildiği araştırmada boy SDS değerlerinin ilk yıl $-3,4$ 'e ikinci yıl ise $-2,7$ 'ye yükseldiği bildirilmiştir (156). Kör ve ark.(148) 142 BHE olgusu ile yaptığı bir çalışmada birinci yıl sonu SDS kazancı $0,80 \pm 0,45$ ve IBHE tanısı olan diğer çalışmalarla benzer olduğu bildirilmiştir. Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan 40 çocuğun tedavi öncesinde $-2,74 \pm 0,42$ olan boy SDS değerlerinin BH tedavisinin birinci yılında yapılan değerlendirmesinde $-2,05 \pm 0,59$ 'a yükseldiği ve boy SDS kazancının yaklaşık $0,7$ olduğu bildirilmiştir (157). Kowarski

sendromu tanılı 97 olgu ile yaptığımız çalışmamızda ise tedavinin birinci yılı sonundaki boy SDS'si $2,71 \pm 1,07$, boy SDS kazancı $0,54 \pm 0,48$; ikinci yılı sonundaki boy SDS'si $2,45 \pm 1,12$, boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,31$, üçüncü yılı sonundaki boy SDS'si, $0,28 \pm 0,31$, boy SDS kazancı $0,28 \pm 0,31$ olarak bulundu. Olgular boy SDS ve boy SDS kazancı karşılaştırıldığında diğer çalışmalara benzer olarak BH tedavisine yanıt alındığı izlendi.

BH boy kısalığı kliniğine göre hafif-orta ve ağır olgularda boy SDS artışı ve boy kazanımı açısından karşılaştırıldığında, Ranke ve ark. (163) çalışmasında ağır BHE olgularında birinci yıl boy SDS kazancı 1.04 ± 0.68 , orta-hafif BHE olgularında 0.72 ± 0.42 olarak bulunmuştur. BH tedavisi sonrası birinci yılın sonundaki boy kazanımı ve boy SDS kazancı ağır BHE olgularında daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hafif-orta boy kısalığı olgularının birinci yıl boy kazanımı $8,76 \pm 2,66$, boy SDS kazancı $0,49 \pm 0,47$; ikinci yıl sonundaki boy kazanımı $7,96 \pm 1,72$, boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,36$, üçüncü yıl boy kazanımı $6,78 \pm 1,76$, boy SDS kazancı $0,21 \pm 0,37$; ağır olgularda ise birinci yıl boy kazanımı $8,74 \pm 2,36$, boy SDS kazancı $0,58 \pm 0,5$, ikinci yıl boy kazanımı $6,75 \pm 1,41$, boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,27$, üçüncü yıl boy kazanımı $6,78 \pm 1,76$, boy SDS kazancı $0,21 \pm 0,37$ olarak bulundu. Hafif-orta boy kısalığı olan olgular ağır boy kısalığı olan olgularla karşılaştırıldığında hafif-orta boy kısalığı olgularında ikinci yıl boy kazanımı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,007$), boy SDS kazancı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

BH tedavisi yanıtı, boy kazanımı ve boy SDS kazancını etkileyen önemli parametrelerden birisi de puberte durumudur. BH tedavisinin puberte öncesi ve sonrasında başlanmasına göre boy kazanımı ve büyüme üzerine etkilerini değerlendiren pek çok çalışma vardır. Ranke ve ark.(153) 51 prepubertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, prepubertal grupta ortalama nihai boy SDS değerini $-0,5$ ve boy SDS kazancı değerini $2,3$ olarak bildirmiştir. Puberteden sonra BH tedavisi alan hastalarda bu değerler sırasıyla $-1,3$ ve $1,4$ olduğu bildirilmiştir. Coste ve ark.'nın (154) 1973-1993 yılları arasında 3233 (3165 BHE olan) olgu ile yapılan kohort çalışmasında aradaki farkı daha küçük bulsalar da, prepubertal BH tedavisi başlanan çocukların boy kazanımı ve boy SDS kazancının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Darendeliler ve ark. (159) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan çocukların pubertal özellikleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmelerde hem

prepubertal hem de puberteye giren olguların 2 yıllık takiplerinde boy SDS değerlerinin ve boy SDS kazancının istatistiksel olarak önemli artış sergilediği, bu artışların tedavi başında prepubertal olan olgularda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde Salı ve ark.(155) yaptığı çalışmada puberte durumunun boy kazanımlarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda pubertal 26 olgunun birinci yıl sonu boy kazanımı 10,1 (1,2 -16,2), boy SDS kazancı 0,46 (-0,8 -1,31); ikinci yıl sonu boy kazanımı 7,5 (3,1 -11,7), boy SDS kazancı, üçüncü yıl sonu boy kazanımı 6,41 $\pm$ 2,13, boy SDS kazancı 0,52 $\pm$ 0,3; prepubertal 66 olguda ise birinci yıl sonundaki boy kazanımı 8,36 $\pm$ 2,21, boy SDS kazancı 0,56 $\pm$ 0,5; ikinci yıl sonundaki boy kazanımı 7,18 $\pm$ 1,41, boy SDS kazancı 0,28 $\pm$ 0,29, üçüncü yıl sonundaki boy kazanımı 6,5 $\pm$ 1,43, boy SDS kazancı 0,21 $\pm$ 0,28 olarak saptandı. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak puberte durumu karşılaştırıldığında olguların birinci yıl boy kazanımları ve üçüncü yıl boy SDS kazancı pubertal olgularda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0,005, 0,042).

Kowarski sendromu olgularının BH tedavisi başlandıktan sonra takipleri sırasında 4 (%4,1) hastada hipotiroidi, 4 (%4,1) hastada skolyoz yan etkileri izlendi. Hipotiroidi saptanan hastalara tiroid replasman tedavisi başlandı. Skolyoz saptanan hastaların ise BH tedavisi kesildi.

Sonuç olarak bu çalışmada, Kowarski sendromu olgularının BH tedavisine iyi yanıt verdiği ve bu olgularda BH tedavisinin mutlaka başlanması gerektiği düşünülmektedir. Şimdiye kadar Türkiye’de ve tüm dünyada en fazla (n=97) Kowarski sendromu olgusu ile yapılmış tek çalışmadır. Kowarski sendromu tanısı alarak tedavi edilen olgular geniş periyotta ve çoklu parametrelerle ilişkisi araştırılarak incelenmiş olup literatüre katkı sağlayacak veriler kazanılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada yaş ortalaması $9,44 \pm 3,34$ olan 50 (%51,5)'ü kız, 47 (%48,5) erkek toplam 97 olgu değerlendirilmiştir.
2. Tanı sırasında 4 olgu (%4) doğuştan hipotiroidi ile takip edilmekte idi.
3. BH tedavisi başlanan olguların takipleri sırasında, BH tedavisine yan etki olarak 4 (%4,3) olguda hipotiroidi, ve 4 (%4,3) olguda skolyoz saptandı.
4. Bütün olgulara rhBH ortalama $35,7 \text{ mcg/kg/gün}$ dozunda tedavi verildiği, bu olguların 92'sinin en az bir, 62'ünün en az iki, 30'unun en az üç, 9'unun en az dört ve 5'inin en az 5 yıl boyunca tedavi aldığı görüldü.
5. Tedavinin birinci yıl sonu boy kazancı $9,04 \pm 2,58 \text{ cm/yıl}$, boy SDS kazancı $0,54 \pm 0,48$; ikinci yıl sonu boy kazancı $7,3 \pm 1,66 \text{ cm/yıl}$, boy SDS kazancı $0,31 \pm 0,31$ üçüncü yıl sonu $6,48 \pm 1,58 \text{ cm/yıl}$, boy SDS kazancı $-2,1 \pm 1,05$; dördüncü yıl sonu $6,96 \pm 0,97 \text{ cm/yıl}$, boy SDS kazancı $0,32 \pm 0,18$ ve beşinci yıl sonu $5,34 \pm 2,58 \text{ cm/yıl}$, boy SDS kazancı $0 \pm 0,35$ olarak gerçekleştiği ve birinci yıl boy kazanımının en yüksek olduğu tedavi süresi uzadıkça boy kazancının azaldığı görüldü.
6. Ağır boy kısalığı olan 45 olgunun IGF-I SDS'leri karşılaştırıldığında; IGF-I SDS kız olgularda erkek olgulara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p:0,031$). BH yanıtı ve bazal IGF-I düzeyi ve IGF-I jenerasyon test yanıtı açısından kız ve erkek olgular arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
7. Olgular BH tedavi yanıtı açısından pubertal ve prepubertal olarak karşılaştırıldığında tedavi başladıktan sonra birinci yıl sonu boy kazanımı ve üçüncü yıl sonu boy SDS kazancı pubertal olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla $p:0,005$; $P:0,042$)
8. Hafif-orta boy kısalığı ile ağır boy kısalığı olguları BH tedavi yanıtı açısından karşılaştırıldığında hafif-orta boy kısalığı olgularında ikinci yıl sonu boy kazanımı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,007$)

9. Birinci yıl BH tedavi dozu ile üç yıllık toplam boy kazanımı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,284$, $p:0,006$).
10. Bazal IGF-I düzeyi ile ikinci yıl sonu boy kazanımı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,267$, $p:0,036$).
11. Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda IGF-I bazal düzeyi ile tedavi öncesi yıllık uzama arasında negatif yönde orta şiddette korelasyon saptandı ($r:-0,469$, $p:0,001$).
12. Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda tanı boyu ile AHB arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon saptandı ($r:0,475$, $p:0,001$).
13. Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda ikinci yıl tedavi dozu ile ikinci yıl sonu boy uzaması arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,381$, $p:0,045$).
14. Hafif orta boy kısalığı olan olgularda birinci yıl tedavi dozu ile toplam boy uzama arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,398$, $p:0,006$).
15. Hafif-orta boy kısalığı olan olgularda jenerasyon testi sonrası IGF-I düzey artış yüzdesi ile tedavi başladıktan sonraki üçüncü yıl boy kazanımı arasında negatif yönde güçlü korelasyon saptandı ($r:-0,712$, $p:0,006$).
16. Ağır boy kısalığı olan olgularda IGF-I bazal düzeyi ile tedavi sonrası ikinci yıl boy kazanımı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($r:0,356$, $p:0,039$).

7. KAYNAKLAR

1. Bundak R, Neyzi O, Günöz H, Darendeliler F. Büyüme-gelişme ve bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri (4. baskı). Nobel tıp kitabevleri. 2010: 89-137.
2. Abalı ZY, Darendeliler F. Büyüme bozuklukları. İçinde: Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp kitabevleri. 2017: 3905-3932.
3. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Pediatrik Endokrinoloji. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S, editörler. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003: 43-62, 66-131.
4. Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ, et al. Differences in physical characteristics, perinatal histories and social back ground between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature. Arch dis Child. 1979: 56: 922-928.
5. Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T. Endokrin Sistem ve Hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Cilt 2. Acar Matbaacılık. İstanbul 1990: 1261-1304, 1656-1657.
6. Salvatori R. Growth hormone and IGF-I. Endocrine & Metabolic Disorders. 2004; 5: 15-23.
7. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: Do we still need a second GH stimulation test? Clin Endocrinol. 2002: 57: 161-167.
8. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. Pituitary. 2007; 10; 4: 351-357.
9. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol. 1958; 18: 901.
10. Little BB, Malina RM. Gene-environment interaction in skeletal maturity and body dimensions of urban Oaxaca Mestizo school children. Ann Hum Biol. 2007; 34; 2: 216-225.

11. Bundak R. Normal Büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editör. *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endocrinology and Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003: 39-64.
12. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 337: 12-29.
13. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. 8 from birth to 3 years. *Acta Paediatr Scand*. 1987; 76: 478-488.
14. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. 4 th ed. New York, London. Mc Grow-Hillinc. 2002: 1265-1314.
15. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1997; 42: 421-429
16. Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11: 39.
17. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36: 664-669.
18. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol*. 1998; 25: 917-938.
19. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991; 124: 72.
20. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 95-114.
21. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study and the Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990; 370: 115-121.

22. Vaughan VC, Litt IF. Developmental Pediatrics. In: Behrman RE, Vaughan VC, editors. Nelson WE. Nelson Text, book of Pediatrics Thirteenth edition. WB Saunders Company Philadelphia 1987; 6-20.

23. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 115-123.

24. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Günöz H, Darendeliler F, Saka N. Estimation of annual height velocity based on short-versus long-term measurements. Acta Paediatrica 1993; 82: 239-244.

25. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editör. Pediatri 1. 3. baskı. Nobel. İstanbul: 2002; 79-99.

26. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F 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.

27. Paulo F, Collett-Solberg P, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 1996; 25: 591-614.

28. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, Van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG; International ALS Collaborative Group. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. Horm Res. 2009; 72: 129-141.

29. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatrica. 2006; 95 (12): 1635-1644.

30. Bilgin T. Pediatrik Endokrinoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2014; 22-102.

31. Abacı A. Normal Puberte ve Pubertal Bozukluklar, in Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları (4), Abacı A, Çatlı G, and Aydın M, Editors. 2014, Türkiye Milli Pediatri Derneği.

32. Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 861-869.
33. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014; 5-164.
34. Gerulich WW. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 1983.
35. Taşkale MG, Kumbasar AB, Osman NÜ, Yaflar N. Erişkinlerde Büyüme Hormonu Tedavisi, *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 1: 1-6.
36. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45; 244: 755-762.
37. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi*. 2005; 40: 7- 14.
38. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc*. 2000; 59; 2: 317-324.
39. Şimsek F, Ulukol B, Gulnar S.B. The secular trends in height and weight of Turkish school children during 1993–2003. *Child: Care, Health and Development*. 2005; 31; 4: 441–447.
40. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of Growth Hormone/Insulin- like Growth Factor Secretion and Action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*, Third Edition. Philadelphia, USA 2008; 254-334.
41. Ho Y, Elephant F, Cooke N, Liehaber S. A defined locus control region determinant links chromatin domain acetylation with long-range gene activation. *Mol Cell* 2002; 9; 2: 291-302.
42. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16; 1: 3-34.

43. Camacho-Hübner C. Chapter 5a. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factors in Childhood. İçinde: New M, editor. Pediatric Endocrinology. Endotext .

44. Jorgensen JOL, Hansen TK, Møller N, Christiansen JS. Chapter 5c. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. İçinde: Grossman A, editör. euroendocrinology, Hypothalamus and Pituitary. Endotext.

45. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19; 6: 717-797.

46. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004; 25; 3: 426-457.

47. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev* 1994; 46 ;1: 1-34.

48. Frohman LA. Neurotransmitters as regulators of endocrine function. In Krieger DT, Hughes JC (eds.), *Neuroendocrinology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 1980.

49. Anderson LL and Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237: 126-142.

50. Rosenfeld RG, Hwa V. Insulin-like Growth Factor Deficiency (IGFD) in Children with Severe Growth Failure: Defects in the Growth Hormone (GH)-IGFI Axis.

51. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, edt. *Pediatric Endocrinology*.

52. Kiaris H, Schally AV, Varga JL, Groot K, Armatis P. Growth hormone-releasing hormone: an autocrine growth factor for small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 26: 14894-14898.

53. Kanashiro CA, Schally AV, Groot K, Armatis P, Bernardino AL, Varga JL. Inhibition of mutant p53 expression and growth of DMS-153 small cell lung carcinoma by antagonists of growth hormone-releasing hormone and bombesin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100; 26: 15836-15841.

54. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152 ;1: 11-31.
55. Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for growth hormone-releasing hormone. *Mol Endocrinol*. 1992; 6 ;10: 1734-1744.
56. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet*. 1996; 12: 88-90
57. Wajnrajch MP, Gertner JM, Sokoloff AS, Ten I, Harbison MD, Netchine I et al. Haplotype analysis of the growth hormone releasing hormone receptor locus in three apparently unrelated kindreds from the Indian subcontinent with the identical mutation in the GHRH receptor. *Am J Med Genet A*. 2003; 120A (1): 77-83.
58. Desai MP, Upadhye PS, Kamijo T, Yamamoto M, Ogawa M, Hayashi Y et al. Growth hormone releasing hormone receptor (GHRH-r) gene mutation in Indian children with familial isolated growth hormone deficiency: a study from western India. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18; 10: 955-973.
59. Haskin O, Lazar L, Jaber L, Salvatori R, Alba M, Kornreich L et al. A new mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in two Israeli Arab families. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29; 2: 122-130.
60. Lifshitz F. Growth and Growth Disorders. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Health Care Inc. 2007; 1-40, 65-90, 113-145.
61. Woods KA, Rosenfield RG. Physiology of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric Endocrinology Mechanisms, Manifestations and Management*. Philadelphia, USA 2004;151-171.
62. Salmon WDJ, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*. 1957; 49: 825.
63. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, Messenger ribonucleic acid and genetic structures, serum tissue concentrations. *Endocr Rev*. 1989; 10: 68-91.

64. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation*. 1985; 29; 3: 195-198.
65. Stallings-Mann ML, Ludwiczak RL, Klinger KW, Rottman F. Alternative splicing of exon 3 of the human growth hormone receptor is the result of an unusual genetic polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93; 22: 12394-12399.
66. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V et al. Liverderived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96; 12: 7088-7092.
67. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96; 13: 7324-7329.
68. Behringer RR, Lewin TM, Quaife CJ, Palmiter RD, Brinster RL, D'Ercole AJ. Expression of insulin-like growth factor I stimulates normal somatic growth in growth hormone-deficient transgenic mice. *Endocrinology*. 1990; 127; 3: 1033-1040.
69. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19; 1: 55-79.
70. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol*. 1991; 260: 736-742.
71. Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB, Kelly JM, Thomason M, Umpleby AM et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38; 4: 427-431.
72. Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF- I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest*. 1996; 97; 5: 1319-1328.
73. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in

patients with acquired growth hormone deficiency. A doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996; 98;12: 2706-2713.

74. Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 1981; 67; 5: 1361-1369.

75. Goldberg AL. Protein turnover in skeletal muscle. I. Protein catabolism during work-induced hypertrophy and growth induced with growth hormone. *J Biol Chem* 1969; 244; 12: 3217-3222.

76. Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, ed. *Pediatric Endocrinology*.

77. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253; 8: 2769-2776.

78. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure on human insulin- like growth factor II. *FEBS Lett.* 1978; 89: 283.

79. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science.* 1981; 212: 1279-1281.

80. Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol.* 1989;123; 1: 3-9.

81. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996; 335; 18: 1363-1367.

82. NCBI. Databases: Online Mendelian Inheritance in Man. Insulin-like growth factor I.

83. Werner H, Adamo M, Roberts CT Jr, LeRoith D. Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam Horm.* 1994; 48: 1-58.

84. Kaplan SA and Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4529-4535.

85. Tarım ve ark. Büyüme Hormonu Eksikliği, *Güncel Pediatri* 2010; 8: 36-38.

86. Scarth J. Modulation of the growth hormone-insulin like growth factor axis by pharmaceutical, nutraceutical and environmental xenobiotics: an emerging role of xenobiotic- metabolizing enzymes and transcription factors regulating their expressions. *Xenobiotica* 2006; 36: 119

87. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989; 96-117.

88. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res.* 2007;68; 2: 1-120.

89. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82; 2: 531-535.

90. 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; 2: 89-110

91. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB Jr. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. A Clinical Research Center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81; 3: 1063-1068.

92. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996; 45; 2: 64-66.

93. Wit JM. Idiopathic Short Stature: Reflections on Its Definition and Spontaneous Growth. *Horm Res.* 2007; 67; 1: 50-57.

94. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth

hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007; 68; 2: 53-62.

95. Cohen P. Controversy in clinical endocrinology: problems with reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91; 11: 4235-4236.

96. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds) *Endocrinology & Metabolism* (4 th ed). New York: MacGrawHill, Inc, 2001: 1265-1316

97. Gaylinn BD, Nass R, Toogood AA and Thormer MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL(eds) *Endocrinology* (4 thed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001: 405-426

98. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR(eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9 th ed). Philadelphia: WB. Saunders Co 1998: 1427-1505

99. Rosenfield RL, Cuttler L. Somatic growth and maturation In: DeGroot LJ and Jameson JL(eds) *New York: (4 th ed) vol 1 Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2001: 477-500*

100. Shohat M, Rimoin DL. The Skeletal dysplasias In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology.* (3 rd ed). New York: Marcel Dekker Inc. 1996: 131-147

101. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9; 2: 171-180.

102. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008; 25; 10: 951-978

103. Ester WA, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22; 3: 415-431.

104. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22; 3: 525-537.
105. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İkinci baskı. Nobel, 2007: 1103-1119
106. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *TEM* 2000; 11; 6: 227-230
107. Grigelioniene G, Eklof O, Ivarsson SA, Westphal O, Neumeyer L, Kedra D, Dumanski J, Hagenas L. Mutations in short stature homeobox containing gene (SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. *Hum Genet* 2000; 107: 145-49.
108. Zinn AR, Wei F, Zhang L, et al. Complete SHOX deficiency causes langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 2002; 110: 158-163.
109. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19; 9: 1609-1615.
110. Moseley CT, Orenstein MD, Phillips JA III. GH gene deletions and IGHD type IA. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002; 3: 339-346.
111. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eble A, Besson A, Vuissoz JM et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90; 4: 2089-2096.
112. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertson-Wikland WK, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91; 6: 2047-2054
113. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daudhaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47: 461-464.

114. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; 334: 432-436.
115. Binder G, Benz MR, Elmlinger M, Pflaum C-D, Strasburger CJ, Ranke MB. Reduced hGH bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 89-95.
116. Besson A, Salemi S, Deladoey J, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90; 5: 2493-2499.
117. Rosenfeld RG. Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? In: Serono Symposia International, A Current Review of Pediatric Endocrinology Course Book. Seattle, Washington: Serono Symposia International Inc. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 2003: 17-24.
118. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone-a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 1966; 2; 2: 152-155.
119. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86; 20: 8083-8087.
120. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967; 276; 23: 1271-1278
121. Ranke MB, Wolfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106; 43: 703-709
122. Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U. Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr.* 1990;116:561.

123. Kelnar CJ, Albertsson-Wikland K, Hintz RL. Should we treat children with idiopathic short stature? *Horm Res.* 1999; 52: 150.
124. Cowell CT, Loke KY, Baxter RC. The response of the insulin-like growth factor binding protein 3 complex to growth hormone. *Clin Pediatr Endocrinol.* 1993; 2: 45.
125. Saggese G, Ranke MB, Saenger P. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: Towards a consensus, Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. *Horm Res.* 1998; 50: 320.
126. Cohen P, Rosenfeld RG. For the American Norditropin Trial Group. Dose response effects of growth hormone on auxological and biochemical parameters in GH deficient children. *Endocrinol Metab.* 1997; 4S: 59.
127. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007; 59; 5: 500-516.
128. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-255: 226-233.
129. Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol.* 2004; 3; 1: 53-66.
130. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 27-52.
131. Festen DA, Van Toorenbergen A, Duivenvoorden HJ et al. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1549-1554.
132. Takala J, Ruukonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 785-792.
133. Loche S, Casini MR, Ubertaini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28; 2: 193-198.

134. Travaglini P, Buzi F, Meazza C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in short children with reduced GH bioactivity. *Horm Res* 2006, 66: 189-194.
135. Valenta LJ, Sigel MB, Lesniak MA, et al. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. *N Engl J Med* 1985, 312: 214-217.
136. Popii V, Baumann G: Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chim Acta* 2004, 350: 1-16.
137. Brook CGD and Hindmarsh PC. Tests in pediatric endocrinology and normal values. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 482.
138. Brook CGD and Brown RS. IGF-I generation test. In: Brook CGD and Brown RS eds. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. 1th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2008; 220.
139. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38: 9-13.
140. Tanaka T. Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Gunnarsson R, eds. *Progress in Growth Hormone Therapy—5 years of KIGS*. Mannheim, J & J Verlag, 1994. 112–128
141. Tanner JM, White House RH, Takaishi M. Standard from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. *Arch Dis Child* 41: 613
142. Vanderschueren-Lodeweyckx M. Who is treated with Growth Hormone today? *Acta Paediatr Scand*. 1990;370:107-113.
143. Cohen P, Germak J, Rogol A.D, Weng W, Kappelgaard A.M, Rosenfeld R.G, on behalf of the American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: Evidence from an IGF-based dosing study of short children. *JCEM*. 2010;95; 5: 2089-2098.

144. Carel E.C, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002; 325: 70.
145. Cutfield W, Lindberg A, Wikland K.A, Chatelain P, Ranke M.B, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatrica*. 1999; 88: 72-75.
146. Pagani S, Meazza C, Laarej K, Cantoni F, Bozzola M. Efficacy of long term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J. Endocrinol. Invest*. 2011;34: 366-369.
147. Stawerska R, Smyczynska J, Czkwianianc E, Hilczer M, Lewinski A. High concentration of ghrelin in children with growth hormone deficiency and neurosecretory dysfunction. *Neuroendocrinol Lett* 2012;33; 3: 331-339.
148. Kör Y, Keskin M. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Olgularda Tedaviye Birinci Yıl Tepkilerinin Değerlendirilmesi. *Acta Endo (Buc)* 2016, 12; 4: 443-449.
149. Federico G, Cianfarani S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74: 145-148.
150. Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology*. 2011; 93: 259-264.
151. Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price DA, Reiter EO 2005 Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0 –3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1966 –1971.
152. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Prediction of longterm response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4212-4218.

153. Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland K et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997; 48: 62-71.
154. Coste J, Letrait M, Carel JC et al. Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315: 708-713.
155. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri*. 2012;10; 3: 74-79.
156. Darendeliler F, et al., Turner Sendromunda büyüme hormonu tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye KIGS verileri (Pfizer Uluslararası büyüme veritabanı) veritabanı analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi*, 2005. 5: 21-26.
157. Binay C, et al., Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Hormone & IGF Research*, 2015. 25; 6: 294-297.
158. Vuralli, D, et al., Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research*, 2017. 34: 31-37.
159. Darendeliler F, et al. Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005. 18; 10:949-954
160. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3990-3993.
161. Smoczyńska J, Stawarska R, Lewiński A, Hilczer M. Do IGF-I concentrations better reflect growth hormone (GH) action in children with short stature than the results of GH stimulating tests? Evidence from the simultaneous assessment of thyroid function. *Thyroid Res*. 2011; 4: 6.

162. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9; 1: 1-10.
163. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95; 3: 1229-1237.
164. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1024–1027.
165. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1174–1183.
166. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, et al. Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:230-240.
167. 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. *J Pediatr.* 2003;143:415-421.
168. Raymond L, Hintz, M.D., Kenneth M. et al. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1999; 340: 502-507.
169. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 172-181.
170. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76: 42–46.

171. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;83;4: 268-279.

172. Kurtoğlu S, Akın M, Akın L. Büyüme Hormonunun Metabolik ve Yaşam Kalitesine Etkileri. *Turkish J Pediatr Dis.* 2013; 3: 156-161.

173. Darendeliler F. Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Çocuk Dergisi.* 2009;9: 158-166

