



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**İZOLE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ
TEDAVİSİNDE KEMİK YAŞI İLERLEME HIZI,
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE FİNAL BOYA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emir EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**İZOLE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ
TEDAVİSİNDE KEMİK YAŞI İLERLEME HIZI,
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE FİNAL BOYA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emir EREN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nursel MURATOĞLU ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren ve tezin her aşamasında bana desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Nursel MURATOĞLU ŞAHİN'e en derin teşekkürlerimi sunarım. Onun bilgi birikimi ve sabrı, çalışmamın her aşamasında büyük rol oynadı. Hocam iyi ki varsınız...

Bu hayatımın en zorlu sürecinde, sabır ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan yeri geldiğinde benim dertlerimle benden çok dertlenen öncelikle sevgili eşim Dr. Deniz YAŞAR EREN'e, daha sonra annem Selvet EREN'e, babam İsmail EREN'e kardeşim Eslem EREN'e ve anneannem Müzeyyen Tikveşli'ye teşekkürlerimi sunuyorum. Manevi destekleri, bu yolculuğun en zor anlarında bana güç verdi. Onların sevgisi ve anlayışı bu yolculuğu benim için daha anlamlı kıldı. Eşimin destekleri olmasaydı başaramazdım...

Akademik hayatım daha başında iken bana ilham veren ve beni bu yola yönlendiren, zor zamanlarımda varlıkları ile güç veren ve destek olan Prof. Dr. Emel ÖRÜN'e, Prof. Dr. Nilden TUYGUN'a ve Prof. Dr. Şenay SAVAŞ EREDEVE'ye teşekkür etmek isterim. Onların hocalığı, rehberliği, beni bilimsel bakış açımı genişletmeye teşvik etti...

Tezimin zorlu sürecinde bana bu yolda yürümek için hem güç hem de imkân sağlayan öncelikle Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine ve Doç. Dr. Ayşe KAMAN'a teşekkür ederim. Ayrıca Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniğinden Uzm. Dr. Murat Yasin GENÇOĞLU, Uzm. Dr. Salih UYTUN'a ve Uzm. Dr. Gizem ÖZCAN'a çok teşekkür ederim. Umarım beni hep tezi ile ilgilenen biri olarak hatırlamazlar...

Tezimin istatistiksel analizi konusunda bana destek olan Prof. Dr. Ersoy CİVELEK hocama teşekkürlerimi sunarım. Katkıları, bu çalışmanın derinleşmesine olanak sağladı.

Ve tabi ki bu süreçte bana destek olan dostlarım Av. Kerem Ölmez, Dr. Ali EREN, Uzm. Ahseni Bilgin Firikçi ve Dr. Asena Sevdener GÜR ALBAYRAK'a teşekkür ederim...

Pediatric konusunda bana kendime güvenmeme vesile olan tüm Etlik Şehir Hastanesi Yenidoğan ekibine özellikle de Doç. Dr. Seda AYDOĞAN ve Doç. Dr. Hasan AKDUMAN'a ayrıca Etlik Şehir Hastanesi Acil Ekibine özellikle de Doç. Dr. Ali GÜNGÖR, Doç. Dr. Orkun AYDIN, Doç. Dr. Merve YARADILMIŞ ve Doç. Dr. Betül ÖZTÜRK'e bana kazandırdıkları tecrübeler için teşekkür ederim. Bugün pediatric konusunda kendime güveniyorsam sizlerin sayesinde...

Son olarak, Pediatric dendiğinde herkesin aklına Sami Ulus mutlaka gelir, ancak Sami Ulus dendiğinde benim aklıma gelen ve daha pediatric camiasında yenidoğan sürecinde iken bize kucak açan ve temelden eğitmeye başlayan Doç. Dr. Esmâ ALTINEL AÇOĞLU, Doç. Dr. Melahat Melek OĞUZ, Doç. Dr. Meltem İLERİ ve Doç. Dr. Emine POLAT ablalarıma sonsuz teşekkürler. Pediatric sürecim iyi ki Sami ULUS ile başladı...

Dr. Mehmet Emir EREN

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BÜYÜME VE BÜYÜMENİN SEYRİ	3
2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	4
2.2.1. Boy Uzunluğu Ölçümü.....	4
2.2.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi	5
2.2.3. Baş Çevresi.....	5
2.2.4. Büyüme Hızı	5
2.2.5. Kemik Yaşı.....	5
2.2.6. Hedef Boy	7
2.2.7. Final Boy ve Öngörülen Erişkin Boy	7
2.2.8. Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler.....	8
2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ, BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLİ ENDOKRİN VE GENETİK FAKTÖRLER.....	10
2.4. ANORMAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BÜYÜME GERİLİĞİ	11
2.4.1. Anamnez.....	12
2.4.2. Fizik Muayene.....	13
2.4.3. Laboratuvar Tetkikleri.....	13
2.4.4. Radyolojik Tetkikler ve KY Belirlenmesi	14
2.4.5. Genetik	15
2.5. BOY KISALIĞI	15
2.5.1. Boy Kısaliğının Nedenleri.....	15
2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ	19
2.6.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	20

2.6.2. Belirti ve Bulgular	21
2.6.3. Tanısal Değerlendirme Süreci	22
2.6.4. Tedavi ve Klinik İzlem Süreci	26
2.6.5. Büyüme Hormonu Komplikasyonları	29
2.6.6. Prognoz ve Uzun Vadeli İzlem	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMANIN PLANLANMASI	33
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	33
3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	33
3.4. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ	34
3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR	36
4.1. HASTALARIN TAKVİM YAŞLARI	36
4.2. HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI, NATAL ÖZELLİKLERİ VE ANNE-BABA BOYLARI	37
4.3. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BOY, VA VE VKİ DEĞERLERİ	38
4.4. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ PUBERTE EVRELERİ	42
4.5. HASTALARIN BHUT SONUÇLARI	44
4.6. HASTALARIN BAŞLANGIÇ BH DOZLARI	45
4.7. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ IGF-1 VE IGFBP3 DÜZEYLERİ	46
4.8. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BÜYÜME HIZI	48
4.9. HASTALARIN TEDAVİ SÜRELERİ, TEDAVİ SONLANDIRMA NEDENLERİ VE SON BOYLARI	50
4.10. HASTALARIN KY'LERİ	52
4.11. HASTALARIN YILLARA GÖRE ΔKY VE TEDAVİ SÜRESİNCE ΔKY	52
4.12. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİNDE PREPUBERTAL VE PUBERTAL OLMASININ DİĞER Parametrelere Etkisi	54
4.12.1. Hastaların Pubertal Durumlarına Göre Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Karşılaştırılması	54
4.12.2. TY ve KY'nin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması	55
4.12.3. Hastaların Tedavi Yıllarına Göre ΔKY Değişimlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması	57
4.12.4. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, Vücut Ağırlığı Ölçümlerinin ve VKİ değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması	58

4.12.5. BHUT'ların Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması	63
4.12.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1 Değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması.....	64
4.12.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Göre Karşılaştırılması.....	66
4.12.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması.....	68
4.12.9. Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının tedavi Başlama Zamanına Göre Karşılaştırılması.....	70
4.13. HASTALARIN İLK YIL Δ KY'LARININ DİĞER PARAMETRELERE ETKİSİ.....	71
4.13.1. Hastaların Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Tedavinin İlk Yılı Δ KY'na Göre Karşılaştırılması.....	71
4.13.2. Hastaların Tedavi Sürecindeki TY ve KY'lerinin Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	72
4.13.3. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, VA ve VKİ'lerinin Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	74
4.13.4. Hastaların tedavi Sürecindeki Pubertal Durumunun Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	80
4.13.5. BHUT'ların Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	82
4.13.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1'lerinin Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	82
4.13.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	84
4.13.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	86
4.13.9. Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	88
4.13.10. Hastaların Bir Önceki Yıla Göre KY Değişiminin (Yıllık Δ KY) Tedavinin İlk Yılı Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması	89
4.14. HASTALARIN TEDAVİ SÜRESİNCE Δ KY DİĞER PARAMETRELERE ETKİSİ.	90
4.14.1. Hastaların Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Tedavi Süresince Δ KYna Göre Karşılaştırılması	91
4.14.2. Hastaların Tedavi Sürecindeki TY ve KY'lerinin Tedavi Süresindeki Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	91
4.14.3. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, VA ve VKİ'lerinin Toplam Tedavi Süresindeki Δ KY'ye Göre Karşılaştırılması.....	93

4.14.4. Hastaların Tedavi Sürecindeki Puberte Evrelerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması	99
4.14.5. Hastaların BHUT'larının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması	101
4.14.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1 Değerlerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması	101
4.14.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması.....	103
4.14.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması	105
4.14.9. Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması	107
4.14.10. Hastaların Yıllara Göre ΔKY 'lerinin Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması... ..	108
4.15. TEDAVİ SONU BOY, FİNAL BOY VE ΔKY 'NİN DİĞER PARAMETRELERLE KORELASYONU	110
4.15.1. Doğum Ağırlığı, Anne, Baba ve Hedef Boyu ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	110
4.15.2. Tedavi Yıllarına Göre Takvim Yaşı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	111
4.15.3. Tedavi Yıllarına Göre Kemik Yaşı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	114
4.15.4. Tedavi Yıllarına Göre Boy ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	117
4.15.5. Tedavi Yıllarına Göre Boy SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon	119
4.15.6. Tedavi Yıllarına Göre VA ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY arasındaki Korelasyon.....	122
4.15.7. Tedavi Yıllarına Göre VA SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon	125
4.15.8. Tedavi Yıllarına Göre VKİ ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	127
4.15.9. Tedavi Yıllarına Göre VKİ SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon	129
4.15.11. Tedavi Yıllarına Göre IGF-1 ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon	132
4.15.12. Tedavi Yıllarına Göre IGF-1 SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon.....	135
4.15.13. Tedavi Yıllarına Göre IGFBP3 ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon	137

4.15.14. Tedavi Yıllarına Göre IGFBP3 SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon	140
4.15.15. Tedavi Yıllarına Göre BH Dozu ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon	142
4.15.16. Tedavi Yıllarına Göre Büyüme Hızı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon	143
4.15.17. Tedavi Yıllarına Göre Büyüme Hızı SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon	146
4.15.18. Tedavi Yıllarına Göre Kemik Yaşı İlerleme Oranı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon	148
4.16. Δ KY ETKİLİ PARAMETRELER İÇİN ÇOKLU REGRESYON ANALİZİ	150
5. TARTIŞMA	154
5.1. HASTALARININ TY'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	154
5.2. HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI, NATAL ÖZELLİKLERİ, ANNE-BABA BOYLARI VE HEDEF BOYLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	155
5.3. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BOY, VA, VKİ DEĞERLERİ VE SDS'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	157
5.4. HASTALARIN BHUT'LARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	158
5.5. HASTALARIN BAŞLANGIÇ BH DOZLARI	159
5.6. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ IGF-1, IGFBP3 DÜZEYLERİ VE SDS'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	159
5.7. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BÜYÜME HIZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	161
5.8. HASTALARIN TEDAVİ SÜRELERİ, TEDAVİ SONLANDIRMA NEDENLERİ VE FİNAL BOYLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	162
5.9. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ PUBERTAL DURUMLARI VE TEDAVİYE ETKİSİ.....	164
5.10. HASTALARIN KY'LERİ, Δ KY'LERİ VE BUNLAR İLE KORELASYON GÖSTEREN FAKTÖRLER	166
6. SONUÇLAR	172
KAYNAKLAR.....	182
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-1. Etik Onam Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalenfosfataz
BH	: Büyüme Hormonu
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
BHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormonu
BHUT	: Büyüme hormonu uyarı testleri
BY	: Boy Yaşı
CK	: Kreatinkinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1 (somatomedin)	: İnsülin Like Growth Faktör-1
IGFBP3	: İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı”Binding” Protein 3
İTT	: İnsülin Tolerans Testi
KY	: Kemik Yaşı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
rhBH	: Rekombinant Büyüme hormonu
SD	: Standart Deviasyon
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
TSH	: Tiroiduyarıcı”Stimülan” Hormon
TY	: Takvim Yaşı-Kronolojik Yaş
VA	: Vücut Ağırlığı
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization= DSÖ

TABLÖLAR

Tablo 1. Azalmış büyüme hızı ve boy kısalığının sık görünen sebepleri.....	16
Tablo 2. Hastaların tedavi sürecindeki takvim yaşları	36
Tablo 3. Hastaların cinsiyet dağılımı, natal özellikleri, anne baba boyları	37
Tablo 4. Hastaların tedavi sürecindeki boyları	38
Tablo 5. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS'leri	39
Tablo 6. Hastaların tedavi sürecindeki vücut ağırlıkları.....	40
Tablo 7. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'leri	40
Tablo 8. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'leri	41
Tablo 9. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS'leri	42
Tablo 10. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evreleri	43
Tablo 11. Hastaların L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçları	45
Tablo 12. Hastaların Tedavi Başlangıcı BH dozları.....	45
Tablo 13. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 düzeyleri.....	46
Tablo 14. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS'leri	47
Tablo 15. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 düzeyleri	47
Tablo 16. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS düzeyleri.....	48
Tablo 17. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı	49
Tablo 18. Tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'leri	50
Tablo 19. Hastaların tedavi süreleri, tedavi sonlandırma nedenleri ve son boyları...	51
Tablo 20. Hastaların tedavi sürecindeki kemik yaşları.....	52
Tablo 21. Hastaların ΔKY değerleri.....	53
Tablo 22. Hastaların ilk yıl ve tedavi süresince ΔKY hızlı olan ve olmayanlar	53
Tablo 23. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı ve anne baba boylarının pubertal durumlarına göre karşılaştırılması	55
Tablo 24. TY'lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması.....	56
Tablo 25. KY'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	56
Tablo 26. Hastaların tedavi yıllarına göre ΔKY değişimlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	57
Tablo 27. Boyların pubertal duruma göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 28. Boy SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	59
Tablo 29. VA'ların pubertal duruma göre karşılaştırılması	60
Tablo 30. VA SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	61

Tablo 31. VKİ'lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması	62
Tablo 32. VKİ SDS'lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması.....	63
Tablo 33. BHUT'ların pubertal duruma göre karşılaştırılması	63
Tablo 34. IGF-1 değerlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması.....	65
Tablo 35. IGF-1 SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	66
Tablo 36. IGFBP3 değerlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	66
Tablo 37. IGFBP3 SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	68
Tablo 38. Büyüme hızlarının pubertal duruma göre karşılaştırılması	69
Tablo 39. Büyüme hızı SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması	70
Tablo 40. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının pubertal duruma göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 41. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, anne baba boylarının ilk yıl Δ KY'ye göre karşılaştırılması	72
Tablo 42. Hastaların tedavi sürecindeki TY'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	73
Tablo 43. Hastaların tedavi sürecindeki KY'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	74
Tablo 44. Hastaların tedavi sürecindeki boylarının tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	75
Tablo 45. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	76
Tablo 46. Hastaların tedavi sürecindeki VA'larının tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	77
Tablo 47. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	78
Tablo 48. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	79
Tablo 49. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	80
Tablo 50. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evrelerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	81
Tablo 51. Hastaların L-Dopa, klonidin ve İTT değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	82
Tablo 52. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	83
Tablo 53. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	84

Tablo 54. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	85
Tablo 55. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	86
Tablo 56. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızlarının tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	87
Tablo 57. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	88
Tablo 58. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	89
Tablo 59. Hastaların tedavi yıllarına göre Δ KY'lerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması	90
Tablo 60. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı ve anne baba boylarının tedavinin süresince Δ KY'ye göre karşılaştırılması	91
Tablo 61. Hastaların tedavi sürecindeki TY'lerinin tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	92
Tablo 62. Hastaların tedavi sürecindeki KY'lerinin tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	93
Tablo 63. Hastaların tedavi sürecindeki boylarının toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	94
Tablo 64. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	95
Tablo 65. Hastaların tedavi sürecindeki VA'larının toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	96
Tablo 66. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	97
Tablo 67. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'lerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	98
Tablo 68. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması.....	99
Tablo 69. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evrelerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	100
Tablo 70. BHUT'ların toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması ..	101
Tablo 71. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 değerlerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	102
Tablo 72. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS değerlerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	103
Tablo 73. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 değerlerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması	104

Tablo 74. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS değerlerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması...	105
Tablo 75. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızlarının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması	106
Tablo 76. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması	107
Tablo 77. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması.....	108
Tablo 78. Hastaların yıllara göre ΔKY 'lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması	109
Tablo 79. Doğum ağırlığı, anne, baba ve hedef boy ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	111
Tablo 80. Tedavi yıllarına göre takvim yaşı ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon	113
Tablo 81. Tedavi yıllarına göre kemik yaşı ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	115
Tablo 82. Tedavi yıllarına göre boy ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	118
Tablo 83. Tedavi yıllarına göre boy SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	121
Tablo 84. Tedavi yıllarına göre VA ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	124
Tablo 85. Tedavi yıllarına göre VA SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	126
Tablo 86. Tedavi yıllarına göre VKİ ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	128
Tablo 87. Tedavi yıllarına göre VKİ SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	130
Tablo 88. L-dopa, klonidin ve İTT ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	132
Tablo 89. Tedavi yıllarına göre IGF-1 ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	133
Tablo 90. Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	135
Tablo 91. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	138
Tablo 92. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon	140
Tablo 93. Tedavi yıllarına göre BH dozu ile tedavi sonu boy ve final boy arasındaki korelasyon.....	143

Tablo 94. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon	144
Tablo 95. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon.....	147
Tablo 96. Tedavi yıllarına ΔKY ile tedavi sonu boy ve final boy arasındaki korelasyon	149
Tablo 97. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olması için risk faktörleri	152
Tablo 98. Tüm tedavi boyunca ΔKY 'nın > 1 olması için risk faktörleri.....	153



ŞEKİLLER

Şekil 1. Yıllara göre hasta sayıları ve ΔKY değişimi	54
Şekil 2. Tedavi yıllarına göre TY ve ΔKY değişimi.....	114
Şekil 3. Tedavi yıllarına göre Hasta sayıları KY ve ΔKY değişimi	116
Şekil 4. Tedavi yıllarına göre KY ve ΔKY değişimi	116
Şekil 5. Tedavi yıllarına göre Boy ve ΔKY değişimi	119
Şekil 6. Tedavi yıllarına göre Boy SDS ve ΔKY değişimi	122
Şekil 7. Tedavi yıllarına göre VKİ SDS ve ΔKY değişimi.....	131
Şekil 8. Tedavi yıllarına göre IGF-1 ve ΔKY değişimi	134
Şekil 9. Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS ve ΔKY değişimi.....	136
Şekil 10. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 ve ΔKY değişimi.....	139
Şekil 11. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS ve ΔKY değişimi	141
Şekil 12. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı ve ΔKY değişimi	145
Şekil 13. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS ve ΔKY değişimi.....	148

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaların, büyüme hormonu tedavisi sırasında kemik yaşı ilerleme hızı, ilişkili faktörler ve final boya etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji kliniğinde izole büyüme hormonu eksikliği (BHE) tedavisi görmüş olan 441 hasta arasından kriterlerimize uygun olan 319 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı ve tedavi sürecindeki klinik özellikleri araştırıldı. Kemik yaşı (KY) ilerlemesini değerlendirmek ΔKY değeri hesaplandı. $\Delta KY > 1$ olan grup KY hızlı ilerleyen grup olarak kabul edildi ve istatistikler bu gruplar üzerinden yapıldı. Final boy veya near final boya ulaşan 244 hasta üzerinden final boy analizleri yapıldı. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda tedavinin ilk yılında ortalama ΔKY 0,8 (0,5-1,1) idi. Hastaların %36,8'inde tedavinin ilk yılında $\Delta KY > 1$ olduğu, %51,9'unda ise tüm tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olduğu saptandı. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında ΔKY 'leri daha düşüktü ($p < 0,001$). Tüm tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastaların ise yıllara göre ΔKY ilerleme hızlarının sadece tedavinin 4. yılında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0,06$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun, tedavi öncesindeki takvim yaşlarının $\Delta KY \leq 1$ olan gruba göre daha düşük olduğu saptandı ($p = 0,008$). Tedavi başlangıcındaki Takvim Yaşı (TY) ile ilk yıl ΔKY arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$). Tedavi öncesi takvim yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ için riski 2,318 kat arttırdığı (OR = 2,318 % 95 güven aralığı 1,324 – 4,059, $p = 0,003$), tedavi öncesi kemik yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ olma ihtimalini yaklaşık %48 azalttığı bulundu (OR = 0,517 %95 güven aralığı = 0,326 – 0,819, $p = 0,005$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanlarda kızların oranı %48,2 iken ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanlarda kızların oranı %30,8 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,001$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun ortalama baba boyu ve hedef boyları daha kısa saptandı ($p = 0,029$, $p = 0,010$). Baba boy Standart Deviasyon Skoru

(SDS) ile ilk yıl ΔKY ile zayıf bir negatif korelasyon vardı ($p = 0,049$, $r = -0,110$). Hedef boy SDS ise tedavi süresince ΔKY ile zayıf olarak negatif korele idi ($p = 0,014$, $r = -0,138$). Çalışmamızda tedavinin birinci yılında prepubertal grupta KY ilerlemesinin daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,004$). Prepubertal grupta ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanların oranı %44,6, pubertal grupta ise %31,9 olarak saptandı ($p = 0,031$). Tedavinin dördüncü yılında pubertal grupta kemik yaşı ilerlemesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0,003$) ve tedavinin beşinci yılında ise $\Delta KY > 1$ olan gruptaki tüm hastaların pubertal olduğu tespit edildi ($p = 0,038$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun tedavi öncesindeki boy SDS değerleri ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,030$) ve yine ilk yıl ΔKY ile tedavi öncesi boy SDS arasında pozitif bir korelasyon ($p=0,027$, $r=0,124$) saptandı. İlk yıl ΔKY ile tedavi öncesindeki IGF-1 SDS, IGFBP-3 ve IGFBP-3 SDS değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,129$, $p = 0,021$, $r = -0,127$, $p = 0,024$). İlk yıl ΔKY ile ilk yıl IGF-1 SDS kazanımı ve ilk yıl IGFBP3 kazanımı arasında pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($r = 0,129$, $p = 0,021$, $r = 0,121$, $p = 0,031$). Ayrıca ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupta üçüncü ($p=0,024$) ve altıncı yıllarda ($p=0,027$) IGF-1 değerinin ve üçüncü yılda IGFBP3 değerlerinin daha yüksek olduğu ($p=0,029$), ancak iki grubun IGF-1 SDS ve IGFBP3 SDS'lerinin ise benzer olduğu saptandı. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun tedavi öncesinde büyüme hızının daha yüksek olduğu ($p = 0,033$), ancak tedavi öncesi büyüme hızı SDS'lerinin iki grupta benzer olduğu saptandı. Çalışmamızda, ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ ve ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupların final boy ve final boy SDS'si açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Yine aynı şekilde tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların final boy ve final boy SDS'si de farksız saptandı. Tekli regresyon analizinde kız cinsiyet (OR = 0.47, %95 güven aralığı = 0.293-0.751, $p = 0.002$), baba boyunun kısa olması (OR = 0.796, %95 güven aralığı = 0.65-0.975, $p = 0.028$), tedavi öncesi boy SDS'nin yüksek olmasının (OR = 0.898, %95 güven aralığı = 0.817-0.987, $p = 0.026$) ilk yıl hızlı kemik yaşı ilerleme olasılığını arttırdığı saptanırken çoklu regresyon analizinde sadece cinsiyet anlamlı bulunmuştur (OR = 0.27, %95 güven aralığı = 0.078-0.933, $p = 0.038$).

Sonuç: Çalışmamızda ilk defa, izole BHE tedavisinde TY ve KY ne kadar küçükse tedavi ile ilk yıl KY'nin hızlı ilerleme ihtimalinin daha fazla olduğu saptandı. Ancak tedavinin ilk yılında KY'de hızlı artış olan hastaların KY ilerlemesinin tüm

tedavi boyunca yüksek seyretmediği, sonraki yıllarda yavaşladığı, tam tersine tüm tedavi boyunca hızlı KY ilerlemesi görölen hastaların KY ilerlemesinin tedavinin 4. yılında belirgin olduğu saptandı. İlk yıl KY ilerlemesinin sıklıkla prepubertal grupta olduğu, ancak tedavinin ilerleyen yıllarında görölen KY ilerlemesinin pubertal grupta olduğu sonucuna varıldı. BH tedavisi ile ilk yılda ve tüm tedavi boyunca gözlenen KY'deki hızlı ilerlemenin final boya etkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu tedavisi, çocukluk çağı, izole büyüme hormonu eksikliği, kemik yaşı ilerlemesi, delta kemik yaşı, final boy, büyüme hızı.



ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate the bone age advancement rate, associated factors, and the impact on final height in patients diagnosed with isolated growth hormone deficiency who received growth hormone (GH) therapy at the Pediatric Endocrinology Clinic of SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 319 patients selected from 441 patients diagnosed with isolated growth hormone deficiency who presented with short stature complaints at our clinic. Inclusion criteria required that patients had received at least one year of therapy and had no chronic illnesses affecting growth and development. Data on patients' gender, birth weight, gestational age, pre-treatment ages, parental heights, physical examination findings, pubertal stages, laboratory results, and radiological evaluations (bone age) were examined to assess their response to treatment. The annual change in bone age (ΔKY) was calculated for this analysis. Patients were divided into two groups: $\Delta KY > 1$ as the group with rapid bone age advancement, and $\Delta KY \leq 1$ as the group with normal bone age advancement, with statistical analysis conducted on these groups. Final height analyses were conducted on 244 patients who had reached final or near-final height. Statistical analysis was performed using SPSS v.22, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results: In our study, the median ΔKY in the first year of treatment was 0.8 (0.5-1.1). It was determined that 36.8% of the patients had $\Delta KY > 1$ in the first year of treatment, and 51.9% had $\Delta KY > 1$ throughout the entire treatment period. The ΔKY of those with $\Delta KY > 1$ in the first year was lower in the second and third years of treatment ($p < 0.001$). It was observed that patients with $\Delta KY > 1$ throughout the treatment had significantly higher rates of ΔKY progression only in the fourth year of treatment ($p = 0.06$). It was found that the calendar ages of the group with $\Delta KY > 1$ in the first year were lower than those of the group with $\Delta KY \leq 1$ ($p = 0.008$). There was a negative correlation between the initial calendar age (CA) and ΔKY in the first year ($p \leq 0.001$, $r = -0.205$). Each one-unit increase in pre-treatment CA increased the risk

of $\Delta KY > 1$ by 2.318 times (OR = 2.318, 95% confidence interval: 1.324 – 4.059, $p = 0.003$), while each one-unit increase in pre-treatment bone age (BA) reduced the likelihood of $\Delta KY > 1$ by approximately 48% (OR = 0.517, 95% confidence interval: 0.326 – 0.819, $p = 0.005$). The percentage of girls in the group with $\Delta KY > 1$ in the first year was 48.2%, while in the group with $\Delta KY \leq 1$, it was 30.8%, and this difference was statistically significant ($p = 0.001$). The median paternal height and target height in the group with $\Delta KY > 1$ in the first year were significantly shorter ($p = 0.029$, $p = 0.010$). There was a weak negative correlation between paternal height standard deviation score (SDS) and ΔKY in the first year ($p = 0.049$, $r = -0.110$). Target height SDS was also weakly negatively correlated with ΔKY throughout the treatment ($p = 0.014$, $r = -0.138$). In our study, it was observed that the prepubertal group had higher KY progression in the first year of treatment ($p = 0.004$). The percentage of patients with $\Delta KY > 1$ in the first year was 44.6% in the prepubertal group, compared to 31.9% in the pubertal group ($p = 0.031$). In the fourth year of treatment, bone age progression was significantly higher in the pubertal group ($p = 0.003$), and by the fifth year of treatment, all patients with $\Delta KY > 1$ were in the pubertal group ($p = 0.038$). The height SDS values of the group with $\Delta KY > 1$ in the first year were significantly higher than those in the $\Delta KY \leq 1$ group ($p = 0.030$), and a positive correlation was found between pre-treatment height SDS and ΔKY in the first year ($p = 0.027$, $r = 0.124$). A negative correlation was found between ΔKY in the first year and pre-treatment IGF-1 SDS, IGFBP-3, and IGFBP-3 SDS values ($r = -0.129$, $p = 0.021$; $r = -0.127$, $p = 0.024$). A weak positive correlation was found between ΔKY in the first year and IGF-1 SDS gain and IGFBP3 gain in the first year ($r = 0.129$, $p = 0.021$; $r = 0.121$, $p = 0.031$). In addition, IGF-1 levels were higher in the group with $\Delta KY > 1$ in the third ($p = 0.024$) and sixth years ($p = 0.027$), as were IGFBP3 levels in the third year ($p = 0.029$), although the IGF-1 SDS and IGFBP-3 SDS levels of the two groups were similar. It was found that the pre-treatment growth rate was higher in the group with $\Delta KY > 1$ in the first year ($p = 0.033$), but the pre-treatment growth rate SDSs were similar in both groups. In our study, no significant difference was observed in final height and final height SDS between the groups with $\Delta KY \leq 1$ and $\Delta KY > 1$ in the first year. Similarly, no difference was found in final height and final height SDS between the groups with $\Delta KY \leq 1$ and $\Delta KY > 1$ throughout the entire treatment period.

In the univariate regression analysis, female gender (OR = 0.47, 95% confidence interval: 0.293-0.751, $p = 0.002$), shorter paternal height (OR = 0.796, 95% confidence interval: 0.65-0.975, $p = 0.028$), and higher pre-treatment height SDS (OR = 0.898, 95% confidence interval: 0.817-0.987, $p = 0.026$) were found to increase the likelihood of rapid bone age progression in the first year, while only gender remained significant in the multivariate regression analysis (OR = 0.27, 95% confidence interval: 0.078-0.933, $p = 0.038$).

Conclusion: In our study, it was found for the first time that the smaller the calendar age (CA) and bone age (BA) at the start of isolated GHD treatment, the higher the likelihood of rapid bone age progression (ΔKY) in the first year of treatment. However, patients who experienced rapid bone age progression in the first year did not maintain high bone age progression throughout the treatment, and their progression slowed in subsequent years. In contrast, patients who experienced rapid bone age progression throughout the entire treatment had significant progression in the fourth year of treatment. It was concluded that rapid bone age progression in the first year was more common in the prepubertal group, but bone age progression in the later years of treatment was observed in the pubertal group. The rapid progression of bone age observed in both the first year and throughout the entire treatment had no impact on final height.

Keywords: Growth hormone therapy, childhood, isolated growth hormone deficiency, bone age progression, delta bone age, final height, growth rate.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Büyüme ve boy uzaması, çocukluk döneminde dinamik ve takip edilmesi gereken önemli bir süreçtir (1-6).Çocukluk çağında sağlıklı büyümenin en önemli göstergelerinden biri boy uzamasıdır. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (2). Büyüme ve boy uzaması üzerinde genotip son derece etkili olsa da, cinsiyet, iklim, beslenme, kronik hastalık varlığı ve ruhsal sağlık gibi etmenlerden etkilenir (7-9). Boy uzaması ve normal büyümeden bahsedilirken üzerinde durulması gereken temel hormonal bez; hipofiz bezidir (5). Hipofiz bezinden, büyüme üzerinde esas etkili olan büyüme hormonu (BH) salgılanır (5). Pulsatil olarak salgılanan BH, etkilerini çeşitli dokulardan salgılanmasını uyardığı İnsülin Like Growth Faktör-1(IGF-1, somatomedin) üzerinden gösterir ve negatif feed-back yolu ile salınımı düzenlenir (5). IGF-1 düşüklüğü büyüme hormonu eksikliğini (BHE) göstermede indirekt bir yöntem olabilir ancak beslenme gibi başka faktörlerden etkilendiği de unutulmamalıdır (1, 2, 5). İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP3) yapımı BH tarafından düzenlenen bir başka protein olup beslenme durumundan etkilenmediği için BH sentezinin indirekt bir göstergesi olarak kullanılabilir (5, 7).

Boy kısalıklarının %80'i normal olup %20'si patolojiktir (10). Patolojik boy kısalıklarının%1-3'ünüBHE oluşturmaktadır (10). BHE 3500- 4000 canlı doğumda bir görülür (10, 11).BHE klasik olarak belirgin büyüme geriliği, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken yetersiz BH salgılanmasıyla karakterizedir (10, 12). BHE izole olabildiği gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile kombine de olabilir (10, 13-15). BHE olgularının tedavisinde rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen biyosentetik BH (rhBH) kullanılmaktadır (16, 17). BH tedavisi sonrası artan BH ve IGF-1 düzeyleri sonucu büyüme plaklarının gelişimi ile büyüme hızlanmakta ve kemik yaşı ilerlemektedir (10, 13, 14, 16). BH tedavisi ile kemik yaşında gözlenen ilerleme hızı bireysel olarak değişmektedir (16). BH tedavisi ile gözlenen kemik yaşı ilerlemesinin etkili faktörlerle ilgili sınırlı sayıda çalışma olup yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar,

BH dozu, süresi ve pubertenin kemik yaşı ilerlemesine etkili olduğu düşünülmektedir ancak BH tedavisi altında kemik yaşı ilerleme hızının final boya etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmada SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaların, büyüme hormonu tedavisi sırasında kemik yaşı ilerleme hızı, ilişkili faktörler ve final boya etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜME VE BÜYÜMENİN SEYRİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) büyümeyi şu şekilde tanımlar; “Büyüme: Organizmanın boyut, ağırlık veya hacim olarak artışını ifade eder.” İnsanlar için büyüme, doğumdan itibaren çocukluk, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde meydana gelen fiziksel değişiklikleri içerir. Büyüme, genellikle ölçüm ve değerlendirme yoluyla takip edilir ve bir kişinin yaşa ve cinsiyete göre normal büyüme eğrileri ile karşılaştırılır (1).

Çocukluk dönemi, büyüme açısından önemli bir evredir (2). Beslenme, genetik faktörler, sağlık durumu ve çevresel etkenler, çocuğun büyüme hızını etkileyen faktörler arasındadır ve her çocuğun büyüme hızı bireysel farklılıklar gösterebilir (3). Fiziksel büyüme, çocuğun boyunun ve kilosunun artmasıyla kendini gösterir (4). Yeni doğan döneminden itibaren hızlı bir büyüme süreci başlar ve ilk yıl boyunca büyük bir hızla devam eder (3). Sonraki yıllarda büyüme hızı yavaşlayarak devam eder ve büyüme hızı yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir (2-5, 9, 18-24):

- 0-1 yaş arası: Bu dönem, büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. İlk yılda genellikle ağırlıkları yaklaşık iki katına çıkar. Boyları ise doğumdan itibaren hızla artar. İlk 6 ayda bebekler genellikle ortalama 2,5 cm/ay uzarken, sonraki 6 ayda ortalama 1,5 cm/ay uzarlar. Bu dönemdeki uzama ağırlıklı olarak beslenmeden etkilenir (4, 7).
- 1-3 yaş arası: Bu dönemde büyüme hızı ilk bir yıla göre biraz yavaşlasa da yine oldukça hızlıdır. 1-3 yaş arasında çocuklar genellikle yılda yaklaşık 7-10 cm uzarlar. Bu süreçteki büyümeye BH ve beslenme birlikte etkilidir (7).
- 3 yaş – Adölesan öncesi dönem: Bu dönemde büyüme hızı ilk yıllara göre daha da yavaşlar ve stabil bir seyir alır. 3-6 yaş arasında çocuklar genellikle yılda yaklaşık 5 cm uzarlar (7). Temel olarak BH’nin etkili olduğu dönemdir.

- Adölesan dönem: Bu dönemde büyüme hızı cinsiyete, genetik faktörlere ve diğer etmenlere bağlı olarak büyük farklılıklar gösterebilir. Kızlarda ergenlik dönemi genellikle 8-13 yaşları arasında başlar. Erkeklerde ise ergenlik dönemi genellikle 9-14 yaşları arasında başlar. Ergenlik dönemi “bireysel özelliklere bağlı olarak” büyüme ivmesinin en fazla olduğu dönemdir. Ortalama olarak erkekler 25-30 cm, kızlar ise 20-25 cm uzar. Bu süreçte BH’nin etkisinin yanında cinsiyet hormonlarının da primer etkisi söz konusudur (7).

Büyüme hızı, bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebilir ve genetik, beslenme, sağlık durumu ve çevresel faktörler gibi birçok etkene bağlı olabilir. Bu nedenle, her çocuğun büyüme hızı biraz farklı olabilir (1).

2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büyüme, doğumdan itibaren takip edilmesi gereken bir süreçtir. Bu sürecin doğru yönetilmesi çocuklarda yaşa ve cinsiyete bağlı olarak belirli parametrelerinin izlenmesini gerektirir. Bu parametrelerin en önemlisi boy uzunluğu ve boy uzunluğunun zamana bağlı değişimi yani büyüme hızıdır (6).

2.2.1. Boy Uzunluğu Ölçümü

Boy uzunluğunu doğru değerlendirebilmek için doğru bir boy ölçümü yapmak çok önemlidir. Boy ölçümü için önerilen aletler milimetreye duyarlı "Harpender stadiometre" gibi aletlerdir. Ölçüm cihazında dikkate alınması gereken önemli bir nokta, başa temas eden düzlemin geniş olmasıdır. Bu sayede her ölçümde başın en tepe noktasından doğru bir ölçüm alınabilir. Ayrıca, boy ölçümündeki hataları en aza indirmek için, boy ölçümünün tercihen aynı kişi tarafından, günün aynı saatlerinde ve aynı boy ölçüm cihazı kullanılarak yapılması önemlidir. Standart uygulamaya göre, 2 yaşından küçük çocuklarda yatar durumda boy ölçümü yapılırken, 2 yaşından büyüklerde ise ayakta boy ölçümü gerçekleştirilir (10, 11, 13, 14, 21).

2.2.2. Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi

İki yaşından küçük çocuklar, kıyafetleri ve bezi çıkartılmış olarak hassas (10 gr'a kadar duyarlı) bebek terazilerinde tartılmalıdır. İki yaşından büyük çocuklar ise iç çamaşırı ile 100 gr'a kadar duyarlı terazilerde tartılması önerilir (2, 3).

Çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ Vücut ağırlığı (kg) / (boy uzunluğu)² (m²) formülü ile hesaplanır. VKİ, çocuğun ağırlığının boyuna göre uygun olup olmadığını gösterir. Eğer VKİ düşükse büyüme geriliği, malnutrisyon gibi durumlar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (18, 20-26).

2.2.3. Baş Çevresi

Esnek olmayan bir mezura ile arkada başın en çıkıntılı noktası olan oksiputtan ve önde alın hattı olan glabelladan geçirilerek baş çevresi ölçümü yapılır. Term bir bebeğin doğumda baş çevresinin ortalama 35 cm olması beklenir. İlk iki ayda ortalama 2 cm/ay, sonraki dört ayda ortalama 1 cm/ay sonraki altı ayda ise ortalama 0,5 cm/ay baş çevresi artışı beklenir (3, 21).

2.2.4. Büyüme Hızı

Büyüme hızı, çocuğun boyunun belli bir sürede veya rutin olarak bir yılda ne kadar arttığını ifade eden yıllık büyüme hızı veya belirli bir dönemdeki büyüme hızını içeren aylık, üç aylık, altı aylık veya yıllık büyüme hızı olarak değerlendirilebilir. Normal büyüme hızı, çocuğun yaşına ve cinsiyetine göre belirlenen referans aralıkları içinde olmalıdır (2, 3, 20).

2.2.5. Kemik Yaşı

Kemik Yaşı (KY), bir kişinin iskelet gelişimini gösteren bir ölçümdür. KY, radyolojik yöntemlerle belirlenir ve kişinin iskelet kemiklerinin olgunluğunu yansıtır (27). Normal büyümenin değerlendirilmesinde klinik şüphe durumunda veya büyüme plağıyla ilişkili sorunları değerlendirmek için el bileği grafisi çekilir (28, 29). Kemik

yaşının belirlenmesi için genellikle Greulich-Pyle veya Tanner-Whitehouse yöntemleri kullanılır (30). Bu yöntemler, sol el bileği ve sol el radyografisindeki kemiklerin olgunlaşma derecesini değerlendirerek çocuğun biyolojik yaşını belirler (31).

•Greulich-PyleYöntemi: Çocuklarda kemik yaşı tayini için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, çocuğun el bileği filmi kullanılarak kemiklerin olgunlaşma derecesi değerlendirilir (32). Kemiklerin olgunlaşma aşamaları, radyografik olarak belirlenen belirli özelliklere göre sınıflandırılır. Bu özellikler ulna ve Radius distali, karpal kemikler ve el parmak kemiklerinin matürasyonun değerlendirilmesi esasına dayanır. Değerlendirilen kemiklerin olgunlaşma seviyelerini standart bir referans kitaba göre karşılaştırarak çocuğun biyolojik yaşı belirlenir. Bu yöntem, çocuğun büyüme potansiyelini değerlendirmek ve büyüme geriliği gibi durumları teşhis etmek için kullanılır (32, 33). Pratik olması nedeniyle bu yöntem pediatriklerden tarafından sıklıkla tercih edilir (34).

•Tanner-WhitehouseYöntemi: Çocuklarda kemik yaşı tayini için kullanılan bir başka standartlaştırılmış yöntemdir. Bu yöntem, çocuğun el bilek kemiklerindeki olgunlaşma düzeyini değerlendirerek biyolojik yaşını belirler. Tanner-Whitehouse yöntemi, Greulich-Pyle yöntemine benzer şekilde radyografik görüntülerin karşılaştırılmasına dayanır. Ancak bu yöntemde, kemik olgunlaşma derecesini değerlendirmek için özel bir skorlama sistemi kullanır. El bilek kemiklerinin belirli özellikleri arasında kemik uçlarındaki olgunlaşma, radius ve ulnanın distal epifizinin, karpal ve metakarpal kemiklerin olgunluğu ile büyüme plaklarının değerlendirilmesi yer alır. Bu yöntem de büyüme ve gelişimdeki olası anormallikleri değerlendirmek için kullanılır fakat her bir kemik için ayrı bir skorlama sistemi olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır (32-35).

KY, çocuğun büyüme potansiyelini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (28, 29). Büyüme plağının kapanması, çocuğun büyüme potansiyelinin azaldığını gösterebilir ve hormonal ya da sistemik bir sorun olabileceğini düşündürebilir (8, 9, 22, 23).

2.2.6. Hedef Boy

Boy uzunluğu genetik faktörler ve ebeveyn boyları ile ilişkilidir. Hedef boy hesaplaması anne-baba boyunun ortalamasına cinsiyet göz önünde bulundurularak bir sabitin eklenmesi veya çıkarılması ile elde edilir. Erkekler ve kadınlar arasındaki boy farkı ortalama 13 cm'dir. Hedef boy hesaplarırken erkek çocuklar için annenin boyuna bu farkı eklemek; kız çocukları için babanın boyundan çıkarmak gerekir (2, 5).

◆ Erkekler: $[(\text{Anne boyu} + 13 \text{ cm}) + \text{Baba Boyu}]/2$

◆ Kızlar: $[\text{Anne boyu} + (\text{Baba Boyu} - 13 \text{ cm})]/2$

Ebeveyn boy uzunlukları göz ardı edildiğinde, özellikle çok uzun veya çok kısa ebeveynlere sahip çocuklarda büyüme bozukluklarının yanlış veya eksik teşhis konulması riski bulunmaktadır. Ailevi kısa boyluluk veya uzun boyluluk durumlarında, özel büyüme grafiklerinin kullanılması, çocuğun boyunun ebeveynlerin boy uzunluklarına göre beklendiğı gibi olup olmadığını belirlemekte yardımcı olabilir ve böylelikle büyüme bozukluklarının yanlış teşhis edilmesini önleyebilir (2, 13, 14).

2.2.7. Final Boy ve Öngörülen Erişkin Boy

Final boy, çocuğun büyüme plakları kapandıktan sonra erişeceği yetişkin boyunu ifade eder ve genellikle ergenlik döneminin sonlarına doğru tahmin edilir. Near final boy ise, çocuğun büyüme plakları tamamen kapanmadan hemen önceki boyunu belirtir ve genellikle büyümenin büyük ölçüde tamamlandığı, ancak hala minimal bir büyüme potansiyelinin bulunduğu dönemi kapsar. Bu iki ölçüm, büyüme sürecinin son aşamalarını değerlendirmek için kullanılır ve çocuğun boy ölçümleri, kemik yaşı ve büyüme hızının dikkatli bir analizi ile hesaplanır (10, 13, 16).

Öngörülen erişkin boy; kemik yaşı ve mevcut boy parametreleri kullanılarak büyüme tamamlandığında ve/veya epifiz plakları kapandığında hastanın ulaşabileceğı öngörülen boy uzunluğudur. Klinik pratikte öngörülen boy uzunluğunu hesaplamak için sık kullanılan yöntem Bayley-Pinneau yöntemidir. Bu yöntemde kemik yaşının ileri ve geri olmasına göre farklı katsayılar kullanılarak hesaplama yapılır ve yöntem sağlıklı bireylerde genelde doğru sonuçlar verir, ancak BHE gibi durumlarda

öngörülen erişkin boyu normal hatta hedef boyu göre daha ileri saptanabilmesine rağmen tedavi verilmezse hastanın bu boylara ulaşması mümkün değildir (34).

2.2.8. Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçütler

Boy, kilo, baş çevresi, VKİ, büyüme hızı, kemik yaşı gibi ölçütlerin normal değerlerinin saptanması için aynı yaştaki sağlıklı çocukların verilerine göre gruplandırılması esasına dayanan bazı yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları; persentil, standart deviasyon (SD) ile standart deviasyon skoru (SDS) ve büyüme eğrileridir (1, 2, 6, 23, 36).

2.2.8.1. Persentil ve Büyüme Eğrileri

Persentil, aynı yaş ve cinsiyette çocuklardan oluşan veri setinin küçükten büyüğe sıralandığında belirli bir yüzdeliğini temsil eden değerdir. 50. persentil değeri, büyüme eğrisinin ortasında yer alan değeri temsil eder ve çocuğun yaşına ve cinsiyetine göre beklenen ortalama değerdir. 10. persentil değeri ise, büyüme eğrisinin alt %10'luk dilimini temsil eder. Persentil değerleri, çocuğun büyüme gelişimini izlemek, büyüme problemlerini tespit etmek ve uygun tedavi planını oluşturmak için kullanılır. Bu değerler, çocuğun yaşına, cinsiyetine ve coğrafi faktörlere bağlı olarak değişir. Çocuğun büyümesini kendi etnik ve coğrafi grubuna uygun referans değerlerle değerlendirmek önemlidir (1-5, 9, 19, 20, 24, 37).

Büyüme eğrileri: Çocuğun yaşına ve cinsiyetine göre oluşturulan büyüme eğrileri, çocuğun boy, kilo, baş çevresi gibi büyüme parametrelerini değerlendirmek için kullanılır. Eğriler, sağlıklı çocuk popülasyonunun büyüme paternini ve ortalamalarını gösterir. Çocuğun büyüme değerleri bu eğrilerle karşılaştırılarak büyümenin normal olup olmadığı saptanır.

Dünya genelinde DSÖ'nün çizelgeleri kullanılırken Türkiye'de Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladığı büyüme eğrileri kullanılır (2-5, 9, 18-24, 37, 38).

Prof. Dr. Olcay Neyzi tarafından 1983 yılında oluşturulan ve 2008 yılında revize edilen bu eğriler, Türk çocuklarının yaş ve cinsiyete göre normal boy, kilo ve baş çevresi gibi büyüme parametrelerini içerir ve sağlıklı büyümeyi izlemek için

kullanılır. Ayrıca, Olcay Neyzi büyüme eğrileri, çocuklarda büyüme geriliği veya diğer büyüme problemlerinin erken tespiti ve tedavi sürecinde referans noktası olarak kullanılması açısından önemli bir rol oynar. Bu eğriler, çocukların büyüme potansiyelini değerlendirmek ve tedavinin etkinliğini takip etmek için kullanılan güvenilir bir araçtır kullanılır (2-5, 9, 18-24, 37, 38).

2.2.8.2. Standart Deviasyon Skoru

Standart Deviasyon Skoru (SDS), çocuklarda büyüme ve gelişme parametrelerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. Bu skor, bir çocuğun ölçülen değeri ile aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalama değerleri arasındaki farkı ifade eder. SDS, genellikle vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, VKİ gibi ölçümler için kullanılır ve şu şekilde hesaplanır (1, 22, 23):

$$SDS = \frac{\text{Ölçülen değer} - \text{Popülasyonun ortalama değeri}}{\text{Popülasyonun standart sapması}}$$

Bu formüle göre, çocuğun belirli bir ölçüm değeri, aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalama değeri ile karşılaştırılır ve bu değer standard sapma cinsinden ne kadar uzak olduğu belirlenir. Elde edilen SDS değeri, pozitif veya negatif olabilir. Pozitif bir SDS değeri, çocuğun ortalama değer üzerinde olduğunu, negatif bir SDS değeri ise ortalama değer altında olduğunu gösterir. Örneğin, bir çocuğun boy uzunluğunun SDS değeri +2 ise, bu çocuğun boyunun, aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalamasından iki standart sapma daha uzun olduğunu ifade eder. Aynı şekilde, bir çocuğun boy uzunluğunun SDS değeri -2 ise, bu çocuğun boyunun, aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalamasından iki standart sapma daha kısa olduğunu gösterir (2, 6, 21-23).

Pediyatrik SDS, çocukların büyüme ve gelişme sürecinin izlenmesi, büyüme bozukluklarının erken teşhisi ve tedavisi için önemli bir araçtır. Çocuğun büyüme değerleri, büyüme eğrileri ve standart sapma skorlarına göre karşılaştırılır ve normal aralıkta olup olmadığı değerlendirilir. Bu parametreler, çocuğun büyüme ve gelişimi hakkında bilgi sağlar, büyüme geriliği veya diğer büyüme problemlerinin tespit edilmesine yardımcı olur, bu sayede gerektiğinde uygun destek veya tedavi verilmesini sağlar (1).

Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği (ÇEDD) resmi internet sayfasından persentil ve SDS değerlerine ulaşılabilir (39).

2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ, BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLİ ENDOKRİN VE GENETİK FAKTÖRLER

Büyüme hormonu, hipofiz bezinin ön lobundan salgılanmaktadır. Protein yapısında olan BH, 191 amino asitten oluşan büyük bir peptid moleküldür. Hipofiz bezindeki somatotrop hücrelerinden salgılanır ve BH salınımı, hipotalamusun BH salgılatıcı hormonu (BHRH) ve BH salgısını inhibe edici hormon (somatostatin) tarafından düzenlenir (5). BH salınımı, sirkadiyen ritimdedir. Normalde, BH salınımı en yüksek seviyelerine genellikle uyku sırasında ve özellikle derin uyku evrelerinde (non-REM) ulaşır (5).

BH'nin sirkadiyen ritmi, biyolojik saatin diğer hormonal ve metabolik süreçlerle senkronize olmasını sağlayarak vücut fonksiyonlarının uyumlu bir şekilde çalışmasına katkıda bulunur (10). Bu nedenle, uyku düzeni ve sirkadiyen ritmin bozulması, büyüme hormonu salınımını ve büyüme ile ilişkili diğer fizyolojik süreçleri etkileyebilir (10).

BH büyüme, hücre yenilenmesi, doku onarımı ve metabolizmanın düzenlenmesi gibi fonksiyonlarda önemli bir rol oynar. BH'nin vücut üzerindeki etkileri öncelikle, büyümeyi doğrudan teşvik ederek hücresel çoğalmı ve doku büyümesini sağlar. Ayrıca, protein sentezini artırarak kas dokusu oluşumunu teşvik eder. Lipolizi artırarak serbest yağ asitlerinin salınımını sağlar ve karaciğerde glukoneogenez yoluyla glikoz sentezini uyarır (8, 40).

IGF-1, BH'nin ana hedef organlarından biri olan karaciğerde sentezlenir. Kandaki IGF-1 düzeyleri, BH aktivitesini yansıtan önemli bir göstergedir ve hücre çoğalması, farklılaşması ve büyüme için temel bir role sahiptir. Ayrıca, IGF-1 uzun kemiklerde epifiz plaklarının kapanmasını ve kemik büyümesini düzenler (10, 13, 16).

IGFBP3, IGF-1'e bağlanan ve karaciğerde BH'nin etkisiyle üretilen bir büyüme faktörüdür. IGFBP3, kandaki IGF-1'in çoğu ile kompleks oluşturarak

taşınmamasını sağlar ve dolaşımdaki IGF-1 seviyelerini düzenler. Ayrıca, IGF-1'in hücrelere ulaşımını, doku seviyelerini ve etkilerini düzenleyerek büyüme ve metabolizma üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (10, 16).

Sonuç olarak BH, IGF-1 ve IGFBP3 birlikte çalışarak vücut büyümesi ve doku gelişimi için kritik bir rol oynar. BH, karaciğerde IGF-1 üretimini uyarırken, IGF-1 ise hücrel büyüme ve metabolizmayı düzenler. IGFBP3 ise dolaşımdaki IGF-1 seviyelerini ayarlar ve hücrelere ulaşımını sağlar (5).

BH ve metabolitleri büyüme bozukluklarının tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. BHE çocuklarda büyüme geriliğine yol açabilirken, aşırı salgılanması akromegali veya gigantizm gibi durumlara neden olabilir. Bu nedenle büyüme hormonunun işlevleri ve düzenlenmesi, vücuttaki büyüme ve metabolik dengeyi kontrol etmek için kritik öneme sahiptir (5, 40).

2.4. ANORMAL BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BÜYÜME GERİLİĞİ

Anormal büyüme, bir çocuğun büyüme ve gelişme parametrelerinin beklenen normal aralıklardan sapması durumudur. Bu sapmalar, boy uzunluğunun ve büyüme hızının normalden farklı olmasını içerebilir. Anormal büyüme, genellikle büyüme eğrileri ve standart sapma skorları (SDS) kullanılarak değerlendirilir (2-5, 9, 37).

Anormal büyüme, konjenital ve perinatolojik durumlar, sistemik hastalıklar, endokrin bozukluklar, beslenme eksikliği, psikososyal durumlar, konstitüsyonel gecikme veya ailevi bozukluklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Doğumsal patolojik kısa boylulukta, bir bebek küçük veya normal boyda doğmuş olabilir, ancak büyüme zamanla yavaşlar. Nedenler arasında kromozom veya genetik anormallikler, perinatal enfeksiyon, aşırı prematürite ve teratojenler bulunmaktadır. Sistemik bir hastalık veya kronik inflamasyonun başlangıcında veya sonucunda lineer büyüme yavaşlaması, kilo değişiklikleri olabilir. Yüksek doz glukokortikoidler gibi ilaçlar da büyümeyi etkileyebilir (2, 13, 14).

Kısa boy ile büyüme geriliği, pediatrik açıdan farklı kavramlardır ve anormal büyümenin değerlendirilmesinde önemlidir (1). Bu kavramlar çocukların büyüme ve gelişme süreçlerinde farklı sorunları ifade eder. Kısa boy, bir çocuğun boyunun, aynı yaş ve cinsiyetteki çocukların ortalamasından belirgin şekilde kısa olması durumudur. Kısa boy genetik faktörler gibi nedenlerden kaynaklanabilir ve çocuğun büyüme hızı normal olabilir (6, 14). Öte yandan, büyüme geriliği, bir çocuğun beklenen büyüme hızının altında kalması ve büyüme eğrisinde takipte 2 majör persentil veya daha fazla aşağı düşme olarak tanımlanır (2). Bu, çocuğun boy uzunluğu veya kilosunun normal büyüme eğrilerinin gerisinde kalmasıyla karakterizedir. Büyüme geriliği, beslenme yetersizlikleri, kronik hastalıklar, hormonal bozukluklar, genetik sendromlar ve psikososyal faktörler gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Bu durumda, çocuğun büyüme hızı yavaşlar ve büyüme eğrisinde düşüş gözlemlenir. Büyüme geriliği olan çocukların, altta yatan nedenlerin belirlenmesi ve uygun tedavi planlarının oluşturulması için dikkatle değerlendirilmesi gerekir (18, 20-26).

Değerlendirme süreci; anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, radyolojik tetkikler ve izlemi içerir (2):

2.4.1. Anamnez

Çocuğun büyüme ve gelişim hikayesi detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Anamnezde ayrıca çocuğun beslenme alışkanlıkları, büyüme ve kilo alma hızı, aktivite düzeyi, uyku düzeni ve genel sağlık durumu gibi faktörler de değerlendirilir. Beslenme yetersizliği veya beslenme bozuklukları, büyüme problemlerine katkıda bulunabilir bu nedenle anamnezde detaylıca sorgulanmalıdır. Bir diğer anamnezde sorgulanması gereken de özgeçmiş ve aile öyküsüdür. Gebelik ve doğum öyküsü, aile öyküsü büyüme problemleri açısından önemlidir. Aile geçmişi büyüme değerlendirmesinde göz önünde bulundurulur. Ailede büyüme problemleri olan bireyler veya belirli genetik sendromlar, çocuğun büyüme paternini etkileyebilir. Benzer şekilde eşlik eden kronik hastalığın da yine büyüme üzerinde etkisi vardır (2-5, 9, 37).

2.4.2. Fizik Muayene

Çocuğun boy, kilosu, büyüme hızı, vücut oranları, aksiler ve pubik kıllanması, pubertal gelişimi ve diğer fiziksel özelliklerini değerlendirmeyi içerir. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında, çocukların boy ve ağırlık değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre çizilen standart büyüme eğrileriyle karşılaştırılması yer alır. Bu eğriler, çocuğun büyüme paternini belirlemeye ve anormal büyüme paternlerini belirlemeye yardımcı olur (2-5, 9, 37).

Büyüme eğrileri üzerinde değerlendirme yaparken bazı çocuklar için -2 SD patolojik kabul edilmeyebilir (2, 4, 5, 9, 20, 41). Bu hastalarda Anne-baba boy ortalaması, çocuğun etnik kökeni ve aile öyküsü çevresel faktörler ve genetik potansiyeli dikkate alınarak bunlara uygun şekilde küçük olanları patolojik olarak küçük olanlardan ayırt etmek son derece önemlidir (2-4, 9, 21).

Büyüme analizi, VKİ durumunun da göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Azalan VKİ ile birlikte kötü lineer büyüme, genellikle beslenme veya gastrointestinal bir sorunun işareti olabilirken, iyi veya sağlıklı bir VKİ düzeyinde kötü lineer büyüme hormonal bir durumu (hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, kortizol fazlalığı) düşündürülebilir (2, 13, 14).

Büyüme hızı büyümeyi değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir ve boy, kilo gibi büyüme hızı da büyüme eğrileri üzerinde değerlendirilir (2-5, 9, 37).

2.4.3. Laboratuvar Tetkikleri

Biyokimyasal testler, anormal büyümenin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar ve hasta öyküsü ile fizik muayeneye dayalı olarak etiyolojiye uygun olarak düzenlenir. İlk değerlendirme, tam kan sayımı (hemogram), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), kan gazı, elektrolitler (sodyum, potasyum), bazen kemik metabolizmasıyla ilişkili testler (kalsiyum, fosfor, D vitamini), tiroid uyarıcı hormon (TSH), tiroksin (t3-t4), çölyak paneli ve büyüme hormonu salgısının indirekt göstergeleri olan IGF-I ve IGFBP3'ü içerir (2-5, 9, 37, 38, 42-44). Anormal büyüme paternine eşlik eden pubertal değişiklikler bu durum ile ilişkili görülürse biyokimyasal testlere gonadotropinler

(FSH-LH) ve sex hormonlarının (östrojen ve testosteron) da eklenmesi gerekir (2, 4, 5, 9, 44). Bu testler, eğer varsa büyüme geriliğinin altında yatan hormonal, metabolik veya sistemik nedenleri değerlendirmeye yardımcı olur (2-5, 9, 37).

Normal IGF-1 değerleri BHE tanısını büyük oranda dışlatır, ancak IGF-1 düzeyinin düşük olması BHE tanısını kesin koydurmaz. IGF-1 düzeyleri, beslenme bozukluğu, hipotiroidi, kronik hastalıklara bağlı olarak da düşebilir. Metabolik tetkikler etiyolojik araştırmaya göre planlanabilir (2, 4, 5, 9, 19, 25, 41, 43, 44).

2.4.4. Radyolojik Tetkikler ve KY Belirlenmesi

Yetersiz veya hızlı büyüme, kısa veya uzun boy durumlarında kemik yaşının belirlenmesi için sol el-bilek grafisinden faydalanılabilir (2-5, 9, 19, 20, 24). Büyüme plağının kapanması, çocuğun büyüme potansiyelinin azaldığını gösterebilir ve hormonal ya da sistemik bir sorun olabileceğini düşündürebilir (8, 9, 28, 29).

Kemik matürasyonunu tanımlamak için kemik yaşı ile beraber bazı kavramlardan bahsetmek gerekir (2, 4, 5, 9, 19, 24, 36, 38, 42, 44):

Kronolojik Yaş-Takvim Yaşı (TY): Takvim yaşı, bir kişinin doğum tarihinden itibaren geçen süreyi ifade eder. Yani kişinin doğduğu tarihten itibaren geçen yıl, ay ve gün sayısıdır (2, 4, 5, 9, 19, 24, 36, 38, 42, 44).

Boy Yaşı (BY): Boy yaşı, bir çocuğun boyunun yaşına göre normal olarak beklenen değeri ifade eder. Çocuğun yaşına göre standart bir büyüme eğrisi kullanılarak hesaplanır. Örneğin, bir çocuğun boyu 8 yaşındaki büyüme eğrisinde 50 persentil olan çocuğun boyuna eşitse, bu çocuğun boy yaşı 8 olarak kabul edilir. Takvim yaşından bağımsızdır (2, 4, 5, 9, 19, 24, 36, 38, 42, 44).

Gecikmiş bir kemik yaşı ($KY < TY$), boy kısalığında telafi potansiyelini gösterebilir. İleri bir kemik yaşı ise ($KY > TY$) kemik gelişiminin hızlı olduğunu gösterir ve büyümenin erken durmasına neden olabilir. KY, pubertal gelişim aşaması ile iyi ilişkili olup, erken veya geç olgunlaşan ergenlerde yetişkin boyunu tahmin etmede yardımcı olabilir. Ailevi boy kısalığında $KY = TY$ 'dir, ancak BY den büyüktür. Yapısal Boy Kısalığında ise $TY > BY \geq KY$ 'dir. Boy kısalığına sebep olan durumlardan

büyüme hormonu eksikliğinde TY>KY>BY hipotiroidide ise TY>BY>KY beklenir (2, 4, 5, 9, 18-26, 36, 38, 42, 44).

2.4.5. Genetik

Kısa boy değerlendirmesinde Turner sendromunu dışlamak için karyotip analizi, Turner sendromuna spesifik fenotipik özelliklerin olmaması durumunda bile kadınlarda önemli bir bileşendir (2, 14). Anormal büyümenin değerlendirilmesinde, büyüme hormon eksikliklerinin genetik ayırıcı tanıları da akılda tutulmalıdır. İleri değerlendirmelerde genetik tetkiklere başvurulmaktadır (4, 44).

2.5. BOY KISALIĞI

Kısa boy, bir çocuğun aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuklarla karşılaştırıldığında tanımlama kriterlerine göre kısa olması durumudur (2).

Kısa boy olarak tanımlamak için,

- Boy uzunluğunun 2 SDS veya 3 persentil altında olması
- Boy uzunluğunun hedef boydan 1.5 SDS altında olması
- Büyüme hızının 25 persentil veya -0.8 SDS altında olması durumları değerlendirilir.

Bu 3 şarttan en az birinin olması durumunda boy kısalığı olarak tanımlanmaktadır (4, 38, 42). Yaş ve cinsiyete göre -3 SD altında olması ise ağır boy kısalığı olarak tanımlanır (4).

2.5.1. Boy Kısalığının Nedenleri

Çocukluk çağında boy kısalığına sebep olabilecek birçok neden bulunmaktadır. Ancak bunların çoğu normalin varyantıdır ve erişkin boyları normal seviyededir. Altta yatan kronik hastalıklar ve olası diğer nedenler dışlandıktan sonra kalan grubun büyük çoğunluğunu ailesel boy kısalığı ve yapısal (konstitüsyonel) boy

kısalığı oluşturur (13, 14). Bunun dışında endokrin sebepler ve nihayetinde büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı da önemli sebeplerden biridir (8). Tablo 1’de boy kısalığı ve azalmış büyüme hızının sık görülen nedenleri belirtilmiştir (2).

Tablo 1. Azalmış büyüme hızı ve boy kısalığının sık görülen sebepleri (2)

Normal Varyasyonlar:

Ailesel Boy Kısalığı

Yapısal boy kısalığı

Gecikmiş ergenlik

Beslenme ve Gastrointestinal Durumlar:

Nutrisyonel Eksiklik

Çölyak hastalığı

Enflamatuvar bağırsak hastalığı

Genetik Sendromlar:

Turner sendromu

Prader-Willi sendromu

22q delesyon sendromu

Trizomi 21

İskelet displazileri: akondroplazi, SHOX eksikliği, osteogenesis imperfecta

Endokrin Problemler:

Hipotiroidizm

Büyüme hormonu eksikliği

Kötü kontrollü diyabetes mellitus

Kötü kontrollü diabetes insipidus

Metabolik kemik hastalığı: raşitizm, hipofosfatasya

Psikososyal Nedenler

Renal Problemler

Renal tübüler asidoz

Nefrotik sendrom

İlaçlar:

Glukokortikoidler

Uygun olmayan seks steroid maruziyeti

Antiepileptik ilaçlar

2.5.1.1. Normal Varyantlar

Büyümedeki azalma her zaman anormal bir durumu işaret etmez. Çocuklarda boy kısalığının en sık iki nedeni ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığıdır.

Normalin varyantı olarak kabul edilir ve ileri araştırma gerekliliği özel durumlar haricinde yoktur (8).

2.5.1.1.1 Ailesel boy kısalığı

Ailesel boy kısalığı, genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Bu durumda çocuğun soy ağacında kısa boylu bireyler vardır. Ebeveynler normal boy aralığında olsa dahi, soy ağacındaki genetik yapı çocuğun boyunu etkileyebilir (4, 7-9).

Ailevi boy kısalığında ise, hem çocuk hem de ebeveyn(ler) küçüktür; büyüme, normal büyüme eğrilerine paralel veya hafif altında seyrederek (2, 4, 5, 9, 19, 20, 24, 36, 41). Ailesel boy kısalığında, kısa boya rağmen, çocuğun büyüme hızı ve gelişme parametreleri normal aralıklardadır. Tipik olarak, ailesel boy kısalığı olan çocuklarda diğer fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri de normaldir (4, 7-9). Kemik yaşının kronolojik yaş ile uyumlu olması, konstitüsyonel büyüme geriliğinden ayrımını sağlar (8, 9, 14).

Ailesel boy kısalığı tanısını koymak için diğer büyüme sorunları ve boy kısalığı nedenlerinin dışlanması önemlidir. Bunun için büyüme hormonu eksikliği, tiroid hastalıkları, genetik sendromlar gibi altta yatan nedenleri ekarte etmek için geniş bir değerlendirme yapmak gerekir (8, 9, 14). Bu çocukların büyüme ve gelişimi düzenli olarak izlenir ve genellikle bir tedavi gerektirmez. Nadir durumlarda, ailesel boy kısalığı olan çocuklar büyüme hormonu tedavisi gibi tedavilere ihtiyaç duyabilir (8, 9, 14).

2.5.1.1.2 Yapısal (Konstitüsyonel) boy kısalığı

Yapısal boy kısalığı genellikle çocukluk döneminde boy kısalığı olmasına rağmen normal sınırlarda yetişkin boyla karakterizedir. Genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar ve ailede diğer bireylerde de geç boy atma öyküsü sıklıkla olur. Bu durumda, çocuğun ebeveynleri genellikle normal boydadır (4, 14). Yapısal büyüme gecikmesinde, kilo ve boy, bebeklik döneminin sonuna doğru azalır, çocukluk döneminin ortasında normal büyüme eğrisine paralel seyrederek, bu dönemde büyüme hızı normal seyirde olup diğer fiziksel gelişim ve sağlık parametreleri de genellikle

normaldir. Büyüme hızı normal seyirde olup yaşlarına ve cinsiyetlerine uygun bir büyüme paterni gösterir. Diğer fiziksel gelişim ve sağlık parametreleri genellikle normaldir. Büyüme hızı ergenliğin sonlarına doğru normal yetişkin boyuna ulaşana kadar hızlanır (8, 9, 14).

Yapısal boy kısalığı tanısı koymadan önce diğer büyüme sorunları ve boy kısalığı nedenlerini dışlamak için detaylı bir değerlendirme yapmak gerekir. Bu değerlendirme, büyüme hormonu eksikliği, tiroid sorunları, genetik sendromlar veya beslenme bozuklukları gibi potansiyel altta yatan nedenleri ortaya çıkarmayı amaçlar (2, 8, 40). Yapısal boy kısalığı olan çocuklarda büyüme potansiyelini belirlemek için kemik yaşını değerlendirmek gerekir. Kemik yaşının kronolojik yaşından daha geri olması, çocuğun normal büyüme potansiyeline sahip olduğunu gösterebilir (8, 13, 14).

Yapısal boy kısalığı genellikle bir tedavi gerektirmez. Bu çocukların büyüme ve gelişimi düzenli olarak izlenir. Nadir durumlarda büyüme hormonu tedavisi gibi spesifik tedavi seçenekleri de değerlendirilebilir (5).

2.5.1.1.3 İdiopatik boy kısalığı

İdiopatik boy kısalığı, genellikle belirgin bir nedeni olmayan ve sıklıkla genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Bu durumda yaş ve cinsiyetlerine göre beklenen boy uzunluğunun altında kalabilirler (2, 5, 8, 40).

İdiopatik boy kısalığı olan çocuklarda büyüme potansiyelini değerlendirmek için genellikle diğer normalin varyantı olan boy kısalıklarında olduğu gibi kapsamlı bir inceleme gerekir. Boy kısalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra idiyopatik boy kısalığı düşünülmelidir. Başka bir deyişle bir dışlama tanısıdır (4, 9). Kemik yaşının, kronolojik yaşa göre geri olması, çocuğun büyüme potansiyel iolduğunu gösterebilir (4). İdiopatik boy kısalığı olan çocukların büyüme ve gelişimi düzenli olarak izlenir bazı durumlarda büyüme hormonu tedavisi verilebilir. Ancak çoğu durumda, idiyopatik boy kısalığı olan çocuklar için izlem ve destek tedavi yeterli olabilmektedir (8, 40).

2.5.1.2. Boy Kısalığının Endokrinolojik Nedenleri

Çocuklarda boy kısalığının altında yatan pek çok farklı sebep bulunmaktadır. Bu nedenlerden bazıları endokrinolojik kaynaklı olup, büyüme hormonu eksikliği ve tiroid problemleri gibi durumları içermektedir. Endokrinolojik nedenler, çocukların büyüme ve gelişim süreçlerini etkileyerek boy kısalığına yol açabilir (2, 4, 5, 7-9, 40, 44).

Büyüme Hormonu Eksikliği: Büyüme hormonu eksikliği, çocuklarda boy kısalığının en yaygın endokrinolojik nedenlerinden biridir. Bu durum, hipofiz bezi tarafından yeterli miktarda büyüme hormonu salgılanmaması sonucu ortaya çıkar (5, 8, 40).

Tiroid Problemleri: Tiroid hormonlarının eksikliği veya fazlalığı, büyüme ve gelişim üzerinde önemli etkilere sahiptir. Hipotiroidizm veya hipertiroidizm durumlarında büyüme sorunları ortaya çıkabilir (5, 8, 40).

Cushing Sendromu: Adrenal bezlerden kortizol hormonunun aşırı salgılanması sonucu oluşur. Bu durum, çocuklarda boy kısalığına ve kilo artışına neden olabilir (5, 8, 40).

Diğer endokrin nedenler: Laron Sendromu (Büyüme Hormonu Duyarsızlığı), hipopitüitarizm, puberte prekoks ve puberte tarda, hipofosfatemik rikets, pseudohipoparatiroidizm, çoklu hipofiz hormonu eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi, kronik böbrek yetmezliği, kötü kontrol edilen diabetes mellitus (5, 8, 40).

2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ

Çocuklarda büyüme hormonu eksikliği, büyüme ve gelişim süreçlerini etkileyen önemli bir durumdur. Bu eksiklik, hipotalamus ve hipofiz bezindeki problemler veya genetik nedenlerle ortaya çıkabilir (7).

2.6.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Büyüme hormonu eksikliği, çocukluk çağında görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir, yaygınlığı genellikle 4.000-10.000 canlı doğumda bir olarak tahmin edilmektedir (10, 11). Büyüme hormonu eksikliği genellikle hipotalamus-hipofiz aksındaki anormalliklerden kaynaklanır. Hipotalamus, BHRH ve somatostatin gibi önemli hormonları salgılar. Hipofiz bezinde ise BH üretilir ve salgılanır (5).

Büyüme hormonu eksikliği, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (2, 8, 40):

1. Konjenital Nedenler:

- (a) Genetik Bozukluklar: GH1 veya GHRHR genlerindeki mutasyonlar büyüme hormonu eksikliğine yol açar (2, 8, 40). POU1F1 ve PROP1 genleri ise büyüme hormonu sentezi ile ilgili yollar üzerinden büyüme hormonu eksikliğine (BHE) yol açar (10). Biyoaktif büyüme hormonu sendromu olarak bilinen Kowarski Sendromu da yine BH yolağı üzerinde son organda etkili bir genetik bozukluktur (10).
- (b) Konjenital Anomaliler: Hipotalamus veya hipofiz bezinin doğuştan gelen anomalileri GH üretimini etkileyebilir (2, 8, 10, 40).

2. Edinsel Nedenler:

- (a) Hipotalamik-Hipofizer Tümörler: Hipotalamus veya hipofiz bezindeki tümörler, bası etkisiyle BH üretimini baskılayabilir (8).
- (b) Hipofiz Adenomları: Hipofiz bezinde oluşan iyi huylu tümörler BH salgısını baskılayabilir veya dengesizleştirebilir (8).
- (c) Hipofiz Apopleksi: Hipofiz bezindeki ani kanama veya enfarktüs BH üretimini durdurabilir (8).
- (d) Kemoterapi: Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları hipofiz bezine zarar vererek BH üretimini engelleyebilir (10).

- (e) Steroidler: Uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı büyüme hormonu eksikliğine neden olabilir (10).
- (f) İntrakranial Enfeksiyonlar: Tüberküloz menenjit ve sarkoidoz gibi bazı enfeksiyonlar hipofiz bezine zarar verebilir (2, 8, 10, 40).
- (g) Hipofizer Sarkoidoz: Sarkoidoz gibi nadir sistemik hastalıklar hipofiz bezini etkileyebilir (2, 8, 10, 40).
- (h) Hipofizer Histiositoz: Histiositik hastalıklar hipofiz bezini tutarak büyüme hormonu eksikliğine neden olabilir (2, 8, 10, 40).

3. İdiyopatik Nedenler:

- (a) İdiyopatik: Büyüme hormonu eksikliği olan çocukların önemli bir kısmında belirgin bir neden bulunamaz ve bu durum idiyopatik olarak sınıflandırılır (2, 8, 10, 40).

2.6.2. Belirti ve Bulgular

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda belirti ve bulgular genellikle yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişebilir ve çocuğun büyüme ve gelişim sürecindeki etkileriyle ilişkilidir (10, 12, 41).

Belirti ve bulgular (10, 13, 14):

- Boy kısalığı: En belirgin belirti genellikle boy kısalığıdır. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar, yaşlarına göre daha kısadılar ve büyüme eğrilerinde geri kalabilirler (10, 13, 14).
- Yavaş büyüme hızı: Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar genellikle normal büyüme hızından daha yavaş büyürler. Bu nedenle takipte persentil kaybı gözlenir (10, 13, 14).

- Gecikmiş pubertal gelişim: Ergenlik, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda normalden daha geç başlayabilir veya yetersiz olabilir (10, 13, 14).
- Yetersiz kas kütlesi ve kuvveti: Büyüme hormonu, kas gelişimi ve kütlesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Eksikliği olan çocuklar yetersiz kas kütlesine ve kas gücüne sahip olabilirler (10, 13, 14).
- Yorgunluk: Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar genellikle halsizlik, yorgunluk problemi yaşayabilirler (10, 13, 14).
- Vücut bileşenlerindeki değişiklikler: Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda vücut yağ oranı artabilir, kas kütlesi azalabilir (10, 13, 14).
- Hipoglisemi ve hipoglisemiye bağlı semptomlar: Özellikle ağır büyüme hormonu eksikliği olan küçük çocuklar bazen hipoglisemi ve buna bağlı açlık, terleme, titreme gibi hipoglisemi semptomları yaşayabilirler (10, 13, 14).
- Duygusal ve davranışsal değişiklikler: Bazı çocuklarda büyüme hormonu eksikliği, duygusal durumlarda değişikliklere veya davranışsal sorunlara neden olabilir (10, 13, 14).

2.6.3. Tanısal Değerlendirme Süreci

Büyüme hormonu eksikliği tanısı ve değerlendirmesi, çocuk endokrinolojisi uzmanları tarafından yapılır ve belirli kriterlerle belirlenir. BHE tanısı koyabilmek için öncelikle tanının akla gelmesi gerekmektedir, klinisyen için bu durumlar şu şekilde özetlenebilir (44, 45):

- Boy <-2 SDS ve son bir yıldaki büyüme hızı <-1 SDS olması ya da 2 yaş üstü çocuklarda boy SDS'de 0,5'den fazla gerileme saptanması,
- Boy SDS- hedef boy SDS $<-1,5$ olması,

- Boy kısalığı olmayan çocuklarda son bir yıl içinde büyüme hızının -2 SDS altında ve son iki yıl içinde de -1,5 SDS altında kalması
- İntrakraniyal lezyon bulgularının olması
- Çoğul hipofiz hormon eksikliği bulgularının olması
- BHE'nin yenidoğan dönemine özgü semptom ve bulgularının olması

2.6.3.1. Anamnez, Fizik Muayene ve Takip

Anamnez ve fizik muayene: Çocuğun büyüme öyküsü detaylı bir şekilde alınır. Ailede boy kısalığı öyküsü veya diğer endokrinolojik hastalıkların varlığı da dikkate alınır. Fizik muayene, boy ölçümü, vücut oranları ve pubertal gelişim değerlendirilir (5, 8, 10, 13, 14, 16, 40, 46).Aşağıdaki kriterlere sahip hastaların BHE açısından araştırılması önerilmektedir (17, 44):

- Boy SDS -2 altında olması,
- Hedef boy SDS'den belirgin kayıp olması,
- Boy SDS'inin yılda 0,3 SDS kaybı ve bunun süt çocukluğunda normal sayılan hedef boy persentiline yerleşme veya prepubertal dip/puberte gecikmesi ile açıklanamaması,
- Boya bakılmaksızın; çok küçük çocuklarda hipoglisemi, orta hat defektleri, yeni gelişmiş BHE kliniği olması.

Takip süreci: En az 6 ay büyüme hızı izlemi gerekir. İzlem süresince yıllık büyüme hızı; 0-2 yaş aralığında 10 cm'nin altında, 2-4 yaş aralığında 7 cm'nin altında, 4 yaş-ergenlik döneminde 5 cm'nin altında olması gerekir. Büyümeyi engelleyen ek hastalığın tanımlanmaması gerekir (17, 41, 44).

2.6.3.2. Kemik Yaşı Tayini

Büyüme hormonu eksikliği tanısında kemik yaşı tayini, çocuğun iskelet gelişiminin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşır. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda kemik yaşı genellikle kronolojik yaştan geri kalır, bu da büyüme hızının yavaş olduğunu ve iskelet olgunlaşmasının geciktiğini gösterir (27-30, 35).

Kemik yaşı geriliğinde, büyüme hormonu eksikliğinin yanı sıra diğer hormonsal bozukluklar, beslenme yetersizlikleri veya kronik hastalıklar gibi altta yatan nedenlerin de araştırılması gerektirir. Bu nedenle, kemik yaşı tayini, büyüme geriliği olan çocuklarda kapsamlı bir değerlendirme sürecinin önemli bir parçasıdır (28, 29, 35).

Tedavi sürecinde kemik yaşı, çocuğun büyüme hızının normalleşip normalleşmediğini izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılır. Ayrıca, kemik yaşı çocuğun ergenlik dönemine ne zaman gireceğini tahmin etmek için de kritik bir veridir, çünkü ergenlik dönemi büyüme hızının arttığı ve kemik olgunlaşmasının hızlandığı bir dönemdir (27-30, 35).

2.6.3.3. Biyokimyasal Testler

BHE tanısında biyokimyasal testler önemli bir rol oynamaktadır, ancak tanının konulmasında tek başına yeterli değildirler. BHE tanısı, klinik gözlemler, görüntüleme ve biyokimyasal test verilerinin sentezlenmesiyle konulan klinik bir tanıdır. Bu nedenle, laboratuvar testleri tek başına BHE tanısı koymak için yeterli değildir ve diğer klinik verilerle birlikte değerlendirilmelidir (47).

Büyüme hormonu eksikliğinde kullanılan spesifik laboratuvar testleri ve özellikleri şöyle özetlenebilir:

IGF-1 ve IGFBP3, BHE tanısında sık kullanılan testlerdendir. Bu testler değerlendirilirken kullanılan yöntem ile referans değerin yönteminin aynı olmasına dikkat edilmelidir. Aksi durumda çalışılan kit için belirlenmiş normal değerler kullanılabilir (12, 16).

Malnutrisyon ve hipotiroidi gibi IGF-1 ve IGFBP3 değerlerinde azalmaya yol açan nedenler dışlandıktan sonra, IGF-1 ve IGFBP3 değerlerinin yaş ve cinsiyet için - 2 SD altında olması BHE'yi düşündürebilir ve uyarı testleri planlanabilir (15).

IGF-1 ve IGFBP3, -2 SD üzerinde ise yıllık büyüme hızı izlenmeli ve klinik bulgular ile büyüme hormonu uyarı testleri (BHUT) ile tanı desteklenmelidir (17, 41, 44).

Üç yaşından küçük çocuklarda BHE tanısında IGFBP3 değerlerinin kullanımı önerilmektedir (17, 44).

IGF-1 seviyesi > 0 SDS ise BHE büyük olasılıkla dışlanmaktadır (17, 44).

2.6.3.4. Büyüme Hormonu Ölçümü ve Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

Boy kısalığında uyarılmış BH ölçümü, tanı ve tedavi sürecinde önemli bir yere sahiptir. Ancak biyolojik sıvılarda BH ölçümünde kullanılan yöntemler ve laboratuvarlar arasındaki farklılıklar, normal ve anormal ayırımında sorunlara yol açabilmektedir. BH, çeşitli ticari kitlerle ölçülmektedir ancak bu hususta özellikle monoklonal yöntemler öncelikle tercih edilmelidir (17, 41, 44, 48).

Testler arası değişkenlik ve yanlış pozitiflik riski göz önüne alındığında, idiyopatik BHE tanısı için iki provokasyon testinin uygulanması önerilir. Ancak kraniyal patoloji, radyoterapi veya çoklu hipofizer hormon eksikliği gibi BHE açısından risk altında olan çocuklarda tek bir pozitif test yeterlidir. BHUT, ötiroid durumda olan hastalarda bir gece açlık sonrası standart prosedüre göre uygulanır. Tanı koymak için iki farmakolojik uyarı testine yetersiz yanıt gereklidir. Kullanılan yöntemler arasında glukagon, insülin, arjinin, klonidin, L-dopa ve BH-salgılatıcı peptid (BHRH testi) bulunmaktadır. İnsülin tolerans testi (İTT), ağır hipoglisemi riski nedeniyle deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. BHRH testi, hipotalamik veya hipofiz kaynaklı BHE tanısını atlayabileceği için çocuklarda önerilmemektedir (17, 41, 44, 48).

Yeterli yanıt alınan bir hastada BHE dışlanabilir, ancak risk faktörü taşıyan hastalarda BHE gelişebileceği için BHUT gerekli durumlarda tekrarlanabilir. Ayrıca,

hipotalamus hasarı olan durumlarda hatalı normal sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalıdır. Vücut kitle indeksi yüksek olan çocuklarda uyarı testindeki BH yanıtlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir, ancak bu durumla ilişkili BHE sınırları henüz belirlenmemiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde bu faktörler dikkate alınmalıdır (12).

BHUT değerlendirilmesinde klinik olarak şiddetle BHE düşünülen hastalarda tepe BH seviyesinin <3 ng/mL olması durumunda ağır BHE tanısı konulur. Türkiye'deki merkezlerde yaygın olarak immunochemi-luminescentassay yöntemi kullanıldığı için, BHE tanısı için sınır değerin 7 ng/mL olarak alınması önerilmektedir. Merkezin kullandığı yöntem ve bu yöntemin referans aralıkları da değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilebilir (44).

2.6.3.5. Kraniyal Görüntüleme

BHE tanısında olası etiyolojik sebepleri saptamak ve doğru tanı koymak için hipofiz ve hipotalamus bölgesinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile incelenmesi büyük önem taşır. BHE tanısı alan her hastaya kraniyal görüntüleme yapılması önerilmektedir. Görüntüleme sonucu, izole BHE olan çocuklarda %40 oranında sellar/parasellar anormal görünüm saptanırken, çoklu hipofizer hormon eksikliği olanlarda bu oran %91,4'e çıkmaktadır. Beyin MRG, özellikle yeni doğanlarda orta hat defekti, mikrofalus ve tekrarlayan hipoglisemi gibi bulguları olan bebeklerde değerlidir. Yeni doğan dönemi sonrası, beyin tümörü veya nörolojik hastalık şüphesi yoksa hipotalamus-hipofiz bölgesinin MRG'si yeterli olabilir. Pubertede hipofiz boyutunun arttığı bilinmeli ve MRG yorumlanırken bu durum göz önüne alınmalıdır (17, 41, 44).

2.6.4. Tedavi ve Klinik İzlem Süreci

Büyüme hormonu eksikliği olan çocukların tedavi ve izlem süreci ivedilikle planlanmalıdır. Doğru tanı ve değerlendirme ile uygun tedavi sonrasında hastanın, yaşlıları ile arasında olan boy farkını azaltmak mümkündür. Tedavi hedef erişkin boya ulaşmasını sağlamak için elzemdir. Tedavi planı, çocuğun yaşı, büyüme durumu,

büyüme hormonu eksikliği seviyesi ve diğer bireysel faktörlere bağlı olarak belirlenir (16).

2.6.4.1. Tedavi Başlangıcı

Tedavi sentetik büyüme hormonu (somatotropin) enjeksiyonlarıyla gerçekleştirilir. Rekombinant büyüme hormonu (rhBH) fizyolojik olan pulsatil salınımı taklit etmek ve çocuğun büyüme hızını artırmak için her akşam deri altına (subcutan-sc) yapılır. Önerilen BH dozu çocukluk döneminde 0,18-0,30 mg/kg/haftadır. Ergenlik döneminde daha yüksek dozlar verilebilir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için üç ayda bir boy ölçümü ve 6-12 ayda bir laboratuvar testleri (Hemogram, Biyokimya, HbA1c, IGF-1, IGFBP3) yapılır (16).

2.6.4.2. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve rhBH Dozu Ayarlanması

BHE etkinliği, tedavinin ilk yılının sonunda yaşa göre büyüme hızı eğrilerine göre değerlendirilmelidir. Boy uzaması yetersiz olan hastalarda, tanı doğruluğundan şüphe yoksa ve tedaviye uyum iyi ve ek bir komorbidite bulunmuyorsa, IGF-1 düzeyleri dikkate alınarak tedavi dozu maksimum seviyeye çıkarılabilir. IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri her 6 ayda bir kontrol edilmelidir. İlk yıl, büyüme hızının en fazla +2.5 SDS, ikinci yıldan itibaren ise +2 SDS ile sınırlı kalması hedeflenmelidir (17, 41, 44).

IGF-1 düzeyi ve büyüme hızı beklenenin altında hastalarda ilk yapılması gereken tedaviye uyumun detaylıca sorgulanmasıdır. Tedaviye uyumda bir sorun yoksa büyüme hormonu dozu %20 artırılmalıdır. Ancak, büyüme yanıtı iyi olan hastalarda IGF-1 düzeyi düşük olsa bile doz değişikliği yapmaya gerek yoktur. Bu süreç, tedavinin etkinliğini ve hastanın büyüme potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için kritik öneme sahiptir (17, 41, 44).

2.6.4.3. Klinik ve Laboratuvar İzlem

Büyüme hormonu tedavisi sırasında, çocukların gelişimi düzenli olarak izlenmelidir. Bu kapsamda, her 3-6 ayda bir boy ve ağırlık ölçümü yapılmalı, klinik

bulgular değerlendirilmelidir. Ayrıca, büyüme hızı ve boy SDS hesaplanmalı, spinal radyasyon almış veya skolyoza yatkın hastalarda vücut oranları daha yakından izlenmelidir. IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri, en az yılda bir kez kontrol edilmelidir. Tedavi süresince hastanın ötroid olması önemlidir. Bu nedenle tiroit fonksiyon testlerinin takibinde en az yılda bir yapılmalıdır. Yan etkilerin izlenmesi için fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkikleri düzenlenmelidir (17, 41, 44, 47).

Tedavi süreci boyunca, büyüme hızı, kemik yaşı ve diğer büyüme parametreleri periyodik olarak izlenmeli, gerekli durumlarda tedavi planı gözden geçirilmelidir. Tedavi sonlandırma kriterleri arasında büyüme hızının 2 cm/yıl'ın altında olması (SGK'ya göre 4 cm/yıl), kemik yaşı, epifiz hatlarının kapanması ve hastanın yeteri kadar uzadığına kanaat getirilmesi bulunmaktadır. Bu kriterlerden herhangi biri gerçekleştiğinde tedavi sonlandırılma endikasyonu doğar (17, 41, 44, 46).

Büyüme hormonu eksikliği olan çocukların tedavi ve izlem süreçleri, doğru tanı, değerlendirme ve tedavi sayesinde yaşlıları ile olan boy farkını en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Tedavi hedefi, çocuğun hedef boyuna uygun erişkin boyuna ulaşmasını sağlamak ve büyüme potansiyelini en üst düzeye çıkarmaktır (17, 41, 44).

2.6.4.4. Tedavi Süresi

Tedavi süresi, çocuğun büyüme potansiyeline, büyüme hormonu eksikliği düzeyine ve tedaviye yanıtına bağlı olarak değişebilir (17, 41, 44). rhBH tedavisi bazı durumlarda uzun yıllar devam edebilmektedir. Tedavinin etkinliği, çocuğun büyüme eğrisindeki değişimler ve laboratuvar test sonuçlarıyla izlenir. Tedaviye maksimum cevap genellikle ilk 1 yılda olur. Tedavinin ilk yılında genelde bu çocukların büyüme hızı yaşlılarına göre 95p üzerindedir. Tedavinin devam etmesi ile büyüme hızı yavaşlama eğilimine girer (17, 41, 44). Büyüme hızı 25p altına düştüğü zaman doz arttırılması gündeme gelir ancak doz arttırılmadan önce tedaviye uyum mutlaka gözden geçirilmelidir (16). Tedavi süresi boyunca, çocuğun büyüme hızı, vücut ağırlığı, kemik yaşı ve diğer büyüme parametreleri düzenli olarak izlenir (44, 45).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve gerekirse tedavi planının ayarlanması için periyodik değerlendirme ve testler yapılır (16).

2.6.4.5. Tedavinin Sonlandırılması

Tedavinin sonlandırılması, çocuğun büyüme potansiyeli ve büyüme hormonu eksikliği düzeyine bağlı olarak belirlenir. Tedavi sonlandırılma kriterleri, güncel endokrin kaynaklarındaki önerilere ek olarak, ülkemizde çoğu hastanın ilaca erişimi SGK aracılığıyla olduğu için SGK kriterleri ile birlikte aşağıda verilmiştir (8, 16, 40, 46):

- Hastanın yeteri kadar uzadığına kanaat edilmesi (Genel kıstas hedef boya ulaşılmasıdır. Ülkemizde SGK kapsamında kızlar için 157cm, erkekler için 168 cm olarak belirlenmiştir.)
- Epifiz hatlarının kapanması
- Yıllık uzama hızının 2,5 cm altında olması (Ülkemizde SGK'nın belirlediği 4cm/yıl altındaki değerlerde ilaç ödeme kapsamında değildir.)
- Kemik yaşının kızlarda 14 erkeklerde 16 yaşı geçmesidir.

Yukarıdaki kriterlerin herhangi biri varlığında tedavi sonlandırılır (Tedavi sonlandırmada bilimsel güncel bilgiler referans alınmaktadır SGK ödeme kapsamına girmeyen durumlarda ilacın maliyeti nedeniyle aile isteği ile ilacın kesildiği durumlar olabilmektedir. rhBH tedavisi sonlandırıldıktan sonra, çocuğun büyüme ve gelişiminin izlenmesine devam edilir. BHE olan çocukların yetişkinlik dönemi ve sonrasında da izlenmesi gereklidir (5, 40, 46).

2.6.5. Büyüme Hormonu Komplikasyonları

rhBH genellikle iyi tolere edilen ve güvenli bir tedavidir, ancak nadiren komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Komplikasyonlar genellikle nadir görülür ve çoğunlukla tedavinin faydaları risklerden daha ağır basar. Tedavi süreci boyunca olası

komplikasyonlar ve yan etkiler hakkında ailelerin bilgilendirilmesi önemlidir (40). Büyüme hormonu tedavisinin olası komplikasyonları şu şekildedir (5, 16, 40):

- Hipotiroidizm: rhBH tedavisi, hipotiroidizme neden olabilir veya var olan hipotiroidizmi kötüleştirebilir. Bu nedenle, tedavi sırasında tiroid hormon düzeyleri düzenli olarak kontrol edilir ve gerektiğinde tiroid hormonu tedavisi verilir (5, 16, 40).
- Adrenal yetmezlik: rhBH tedavisi altında adrenal yetmezlik riski vardır ve tanısı konulmaz ise fatal sonuçlanabilir. rhBH tedavisi alan her hastada belirli aralıklarla adrenal fonksiyonların gözden geçirilmesi önerilir (5, 16, 40).
- Glukoz intoleransı ve diyabet riski: rhBH tedavisi alan bazı çocuklarda glukoz metabolizması etkilenebilir ve glukoz intoleransı gelişebilir. Nadir durumlarda, tedavi diyabet gelişimine neden olabilir. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında özellikle glukoz, insülin ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri değerlendirilmelidir (7).
- İskelet Problemleri: rhBH tedavisi, bazı çocuklarda skolyoz ve femur başı epifiz kayması riskini artırabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında düzenli olarak omurga, femur ve postür değerlendirmeleri yapılır (5, 16, 40).
- İntrakraniyal hipertansiyon: İntrakraniyal hipertansiyon genellikle tedavinin başlamasından veya doz artışından kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Çoğu vakada rhBH tedavisinin kesilmesiyle kendiliğinden düzelir (5, 16, 40).
- Jinekomasti: rhBH kullanan erkek çocuklarında risk minimal artmıştır.
- Sistemik Hipertansiyon: rhBH tedavisi alan bazı çocuklarda kan basıncı yükselmesi (hipertansiyon) gelişebilir hastalar bu açıdan izlenmelidir (5, 16, 40).
- Retinopati: Diyabetik olmayan hastalarda, rhBH tedavisi sonrasında proliferatif retinopati geliştiği bildirilmiştir. rhBH tedavisi kesildikten sonra

retinal bulguların gerilemesi, rhBH tedavisinin vaskülarizasyon üzerine etkisini desteklediğini düşündürmektedir. rhBH tedavisi başlanacak hastalara tedavi öncesi ve tedavi sırasında göz dibi muayenesi yapılmalıdır (5, 16, 40).

- Lokal ve/veya sistemik reaksiyonlar: Nadir durumlarda, büyüme hormonu enjeksiyonlarına karşı alerjik reaksiyonlar veya enjeksiyon bölgesinde ağrı veya tahriş gibi lokal reaksiyonlar oluşabilir. Bu durumlar genellikle hafiftir ve tedavi edilebilir (5, 16, 40).

Tarihsel olarak ilk büyüme hormonu replasması kadavraların hipofiz özütlerinden yapılmaktaydı ve bu enjeksiyonlar sonuncunda Creutzfeld-Jakob hastalığı ve BH karşı antikor gelişimi söz konusu olmaktadır. Ancak rhBH tedavisini ile bu yan etkilerin önüne geçilmiştir(40).

rhBH tedavisinin malignite riskini arttığı yönünde tartışmalı yayınlar mevcuttur. Benzer şekilde, rhBH tedavisi sonrasında inme ve kardiyovasküler olay riskinin arttığını iddia eden yayınlar olmuştur. Ancak bu iki yan etkiye ilişkin yeterli kanıt yoktur. rhBH tedavisinin uzun dönem risklerinin halen araştırılmakta olduğu konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Düşük veya yüksek risk grubundaki hastalar kendi içinde değerlendirilmelidir (17, 41, 44).

2.6.6. Prognoz ve Uzun Vadeli İzlem

BHE olan çocukların prognozu ve uzun vadeli etkileri, erken tanı ve uygun tedaviyle önemli ölçüde iyileştirilebilir. Tedaviye erken başlanması genellikle daha iyi sonuçlar sağlar ve çocuğun hedef boyuna daha yakın bir şekilde büyümesine olanak tanır. Çocukların büyüme hızı artar, kemik gelişimi teşvik edilir ve büyüme potansiyelleri artırılır. Uzun süreli tedavi sonuçları genellikle olumlu olmakla birlikte, tedavi süresi ve uyum önemlidir (10, 44, 45). İdeal olarak, rhBH tedavisi başlanan çocuklar, normal ya da normale yakın boyda yetişkinler olma olasılığına sahiptir (10, 13, 14, 16).

BHE tedavi edilmemişse veya tedavi geç başlatılmışsa, yetişkin boyu olumsuz etkilenebilir. Bu durumda, boy kısalığı devam edebilir ve bazı yetişkinlerde cücelik (dwarfizm) gelişebilir. Bununla birlikte, rhBH tedavisi sayesinde, bu olumsuz etkiler büyük ölçüde azaltılabilir (16).

Tedavi sonlandırıldıktan sonra, BHE olan bireylerin yaşam kalitesi genellikle iyidir. Bununla birlikte, bazı hastalarda tedavi sonrası izlem gerekebilir ve düzenli kontroller önemlidir. Uzun vadeli etkilerin izlenmesi ve gerektiğinde destekleyici önlemlerin alınması, BHE olan bireylerin sağlıklı ve üretken bir yaşam sürmelerine yardımcı olabilir (16).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMANIN PLANLANMASI

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Aralık 2009-Mayıs 2018 tarihleri arasında boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan 441 hasta arasından kriterlerimize uygun olan 319 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara büyüme hormonu eksikliği tanısı konmadan önce en az 6 ay uzama hızları takip edildi ve bu uzama hızı ÇEDD yardımı ile uygun aralıkta olanlar Olcay Neyzi SDS'lerine göre, uygun aralıkta olmayanlar Kelly SDS'lerine göre değerlendirildi. Uzama hızı düşük olan hastaların BH uyarı testlerine yanıtları L-Dopa, klonidin ve İTT testlerinden ikisinin uygulanması ile değerlendirildi. BH uyarı testlerinde 10 ng/dl'nin altı BHE açısından anlamlı kabul edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Bu araştırmaya 01.01.2009-31.12.2019 tarihleri arasında SBU Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Kliniğinde izole büyüme hormon eksikliği tanısıyla büyüme hormon tedavisi başlanmış, en az 1 yıl tedavi alan ve düzenli takibi olan tüm hastalar dahil edildi.

3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Seçilen gruptaki hastaların dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1) SGA doğum öyküsü olanlar
- 2) Sendromik bulgusu olanlar
- 3) Eşlik eden başka hormon eksikliği ya da büyüme gelişmeyi etkileyecek başka hastalığı olanlar
- 4) Büyüme hormonu dışında sürekli ilaç kullananlar

- 5) Düzenli takibi olmayanlar
- 6) Büyüme hormonu tedavisini düzensiz kullananlar
- 7) Bir yıldan daha kısa süreyle takibi olanlar
- 8) Büyüme hormonu alım süresi toplamda 1 yıldan az olanlar (tam 1 yıl olanlar dahil edilmiştir.)

Yukarıdaki kriterlerden en az 1 tanesini karşılayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Hastaların klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal tetkikleri, radyolojik görüntülemeleri, tedavileri ve ilaç dozları retrospektif olarak dosya taraması ile elde edildi.

Hastaların doğum zamanı (prematür,matür), doğum ağırlığı(gr), cinsiyet, TY, KY, boy, boy SDS, VA, VA SDS, VKİ, VKİ SDS, büyüme hızı, büyüme hızı SDS, pubertal evre (tanner I,II,III,IV,V), baba boy, baba boy SDS, anne boy, anne boy SDS, BHUT (bazal L-dopa, pik L-dopa, bazal klonidin, pik klonidin, bazal İTT, pik İTT), IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP3, IGFBP3 SDS, BH dozu ve bu değerlerin tedavi yıllarına göre değişimi değerlendirildi.

Kemik yaşı ilerlemesini değerlendirmek için bu yıllardaki ΔKY ve tedavi süresince ΔKY aşağıdaki formüllerle hesaplandı:

$$\text{İlk yıl } \Delta KY = (\text{Tedavinin 1. Yılında KY}) - (\text{Tedavi öncesindeki KY})$$

$$\text{İkinci yıl } \Delta KY = (\text{Tedavinin 2. Yılındaki KY}) - (\text{Tedavinin 1. Yılındaki KY})$$

$$\text{Tedavi süresince } \Delta KY = (\text{Tedavi sonu KY} - \text{Tedavi öncesindeki KY}) / \text{Tedavi süresi (yıl)}$$

İlk yıl ΔKY ve Tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olanlar KY hızlı ilerlemiş olarak kabul edildi. İlk yıl ΔKY ve Tedavi süresince yıllık ΔKY ortalaması ≤ 1 olanlar ise normal olarak kabul edildi.

KY'nin kızlarda 16, erkeklerde 17 olması ya da boy uzamasının durduğu boy final boy olarak kabul edildi. KY'nin kızlarda 14, erkeklerde 15 yaş olması ya da yıllık büyüme hızının ≤ 2 cm olması ise near final boy olarak kabul edildi ve bu hastaların öngörülen son boyları hesaplandı. Çalışmamızda hastaların final boy ile ilgili yapılan istatistiksel analizler, tüm hasta grubunda değil, yalnızca final boy ve near final boya ulaşan hastaların öngörülen son boyları üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler IBM SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde (%), oran, ortanca, çeyrekler arası aralık, ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Veriler değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren gruplarda One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Normal dağılan parametrelerin iki grup arasında karşılaştırmasında Student t test, normal dağılmayanlarda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde belirlendi.

4. BULGULAR

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğine Aralık 2009-Mayıs 2018 tarihleri arasında boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan 441 hasta arasından kriterlerimize uygun olan 319 hasta çalışmaya alındı. Retrospektif olarak değerlendirilen 319 hastanın 318'i Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı olup 1 tanesi yabancı uyruklu (Suriye) idi. Çalışmaya alınma kriterleri doğrultusunda tüm hastalar tedavilerinin 1. yılını tamamlamışlardı. 2. yılında tedavisi devam eden 307 hasta, 3. yılda tedavisi devam eden 199 hasta, 4. yılda tedavisi devam eden 99 hasta, 5. yılda tedavisi devam eden 59 hasta, 6. yılda tedavisi devam eden 27 hasta, 7. yılda tedavisi devam eden 9 hasta, 8. yılda tedavisi devam eden 4 hasta, 9. yılda tedavisi devam eden 4 hasta ve 10. yılda tedavisi devam eden 2 hasta bulunmaktaydı. Bu 2 hastanın 10. yılda tedavisi tamamlanmıştı.

4.1. HASTALARIN TAKVİM YAŞLARI

Hastaların tedaviye başlama TY'leri 5,52 ile 16,59 yıl arasında değişmekteydi. Ortanca tedaviye başlama TY 12,55 (11,51- 14) yıl idi. Tedavinin son yılındaki TY ortanca 15,68 (14,74- 16,7) idi. Ortanca tedavi süresi 2,8 (2- 3,93) yıl, en uzun süre tedavi süresi 10,42 yıl idi. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların tedavi sürecindeki takvim yaşları

Tedavi yılları	TY [ortanca (%25-%75) (yıl)]
Tedavi öncesi (n=319)	12,55(11,51- 14)
1. yıl (n=319)	13,56(12,47- 15)
2. yıl (n=307)	14,42(13,47- 15,83)
3. yıl (n=199)	14,79(13,94- 16,03)
4. yıl (n=99)	15,17(13,69- 16,1)
5. yıl (n=59)	15,17(14,2- 16,31)
6. yıl (n=27)	15,01(12,77- 16,19)
7. yıl (n=9)	13,76(12,96- 13,81)
8. yıl (n=4)	14,65(14,195- 14,82) yıl
9. yıl (n=4)	15,63(15,33- 15,87) yıl
10. yıl (n=2)	16,38(16- 16,76)
Tedavinin son yılı (n=319)	15,68(14,74- 16,7)

TY: Takvim yaşı

4.2. HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI, NATAL ÖZELLİKLERİ VE ANNE-BABA BOYLARI

Çalışmaya alınan hastaların 199'u (%62,4) erkek, 120'si (%37,6) kızdı. Çalışma kapsamına alınan 319 hastanın 255'i term (%79,9), 64'ü preterm (%20,1) idi. Prematüre hastalardan biri ikiz eşi idi. Kanıtlı SGA olan hastalar çalışma dışında bırakıldı, ortalama doğum ağırlığı $2958,92 \pm 528,60$ gr, ortanca, 3000 gr (2800- 3250) [ortanca (%25-%75 Aralık)] idi. Doğum ağırlığı en düşük 750 gr, en yüksek 4500 gr idi.

Hastaların baba boy SDS'si -1,61 (-2,14- -0,91), anne boy SDS'si ise -1,38 (-2,23- -0,87) idi. Ortalama hedef boy $162,36 \pm 7,73$ cm; ortalama hedef boy SDS -1,51 $\pm$ 0,83 olarak saptandı. Hedef boy SDS ortancası ise -1,49(-2,06- -0,99) olarak bulundu. Hedef boy en düşük 141 cm (-3,76 SDS), en yüksek 177,15 cm (0,15 SDS) idi. Sonuçlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların cinsiyet dağılımı, natal özellikleri, anne baba boyları

Doğum ağırlığı [ortanca(%25-%75)] (gr)		3000(2800- 3250)
Doğum zamanı (n=319)		
	Term n(%)	255(79,9)
	Preterm n(%)	64(20,1)
Cinsiyet (n=319)		
	Kız n(%)	120(37,6)
	Erkek n(%)	199(62,4)
Baba boy (cm) [ortanca(%25-%75)]		166(162,7- 170,5)
Baba boy SDS [ortanca(%25-%75)]		-1,61(-2,14- -0,91)
Anne boy (cm) [ortanca(%25-%75)]		155(150- 158,3)
Anne boy SDS [ortanca(%25-%75)]		-1,38(-2,23- -0,87)
Hedef boy (cm) [ortanca(%25-%75)]		164,25(156,1- 168,35)
Hedef boy SDS [ortanca(%25-%75)]		-1,49(-2,06- -0,99)

SDS: Standart deviasyon skoru

4.3. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BOY, VA VE VKİ DEĞERLERİ

Hastalarda tedavi öncesindeki ortalama boyları 135,5 (128- 141,9) cm, ortalama boy 135,5±10,08 cm, en kısa boy 90,00 cm, iken en uzun boy 156,8 cm idi.

Hastaların tedavinin birinci yılındaki ortalama boyları 143,9 (136,1- 150,1) cm, tedavi sonundaki ortalama boyları 156,3 (151,4- 164) cm idi. Tedavi süresince boy kazanımı ortalama 19,7 (15,1- 28) cm olarak saptandı. Sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir. Takipte 115 hasta final boya ulaştı, 129 hasta near final boya ulaştı.

Tablo 4. Hastaların tedavi sürecindeki boyları

Tedavi yılları	Boy [ortalama (%25-%75) (cm)]
Tedavi öncesi (n=319)	135,5(128- 141,9)
1. yıl (n=319)	143,9(136,1- 150,1)
2. yıl (n=307)	150(142,5- 155,9)
3. yıl (n=199)	151,9(145- 159,3)
4. yıl (n=99)	153,2(147- 161,6)
5. yıl (n=59)	155,8(150,2- 162,2)
6. yıl (n=27)	156,5(143,4- 165,2)
7. yıl (n=9)	150,5(148,9- 153,3)
8. yıl (n=4)	155,75(153,4- 158,55)
9. yıl (n=4)	162,6(160,7- 164,9)
10. yıl (n=2)	166,35(164,3- 168,4)
Son yıl (n=319)	156,3(151,4- 164)
İlk yıl boy uzaması (n=319)	8,6(7,3- 9,8)
Tedavi süresince boy uzaması (n=319)	19,7(15,1- 28)

Tedavi öncesinde ortalama boy SDS'si -2,97 (-3,42- -2,66), ortalama boy SDS ise -3,07±0,58 idi. En düşük boy SDS -5,0, en yüksek boy SDS ise -2,07 idi. Tedavinin birinci yılındaki ortalama boy SDS'si -2,45 (-2,92- -2,13), tedavi sonundaki ortalama boy SDS'si -1,69 (-2,12- -1,39) ortalama boy SDS ise -1,82±0,67 olarak bulunmuştur. İlk yıl ortalama boy SDS kazanımı 0,5(0,26- 0,79) bulunmuştur. Tedavi süresince ortalama boy SDS kazanımı 1,28 (0,85- 1,64) olarak bulunmuştur. Tedavi sonu final ve near final boya ulaşan 244 hastanın ortalama final boy SDS'si -1,52(-2,0- -1,08) idi. Sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS'leri

Tedavi yılları	Boy SDS [ortanca (%25-%75) (cm)]
Tedavi öncesi (n=319)	-2,97(-3,42- -2,66)
1. yıl (n=319)	-2,45(-2,92- -2,13)
2. yıl (n=307)	-2,09(-2,55- -1,67)
3. yıl (n=199)	-1,87(-2,32- -1,56)
4. yıl (n=99)	-1,84(-2,24- -1,44)
5. yıl (n=59)	-1,67(-2,02- -1,45)
6. yıl (n=27)	-1,59(-2,08- -1,25)
7. yıl (n=9)	-1,56(-1,68- -1,36)
8. yıl (n=4)	-1,46(-1,795- -1,34)
9. yıl (n=4)	-1,43(-1,555- -1,18)
10. yıl (n=2)	-1,17(-1,38- -0,96)
Son yıl (n=319)	-1,69(-2,12- -1,39)
İlk yıl boy SDS kazanımı (n=319)	0,5(0,26- 0,79)
Tedavi süresince boy SDS kazanımı (n=319)	1,28(0,85- 1,64)

SDS: Standart deviasyon skoru

Hastaların tedavi öncesindeki ağırlıkları ve ağırlık SDS'leri değerlendirildi. En düşük ağırlık 13,4 kg, en düşük ağırlık SDS'si -5,48, en yüksek ağırlık 68,5 kg, en yüksek ağırlık SDS'si 2,62 SDS olarak saptandı. Tedavi öncesinde ortalanca ağırlık 30,9 (26- 36) kg, ortalanca ağırlık SDS'si -2,32 (-2,95- -1,73) olarak saptandı. Tedavinin 1. yıldaki ortalanca vücut ağırlığı 36,25 (30,35- 43) kg, tedavi sonundaki ortalanca vücut ağırlığı 48 (42,85- 54) kg, tedavi süresince ortalanca vücut ağırlığı farkı 15,1 (11,2- 21,75) kg bulunmuştur. Hastaların tedavi başındaki ortalanca vücut ağırlığı SDS'si -2,32 (-2,95- -1,73), tedavinin 1. yılındaki ortalanca vücut ağırlığı SDS'si -2,19 (-2,83- -1,5), tedavi sonundaki ortalanca vücut ağırlığı SDS'si -1,76 (-2,45- -0,98) olarak bulunmuştur. Tedavi boyunca ortalanca vücut ağırlığı SDS farkı 0,56 (0,12- 1,05) olarak ölçülmüştür. Sonuçlar Tablo 6 ve Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların tedavi sürecindeki vücut ağırlıkları

Tedavi yılları	VA [ortanca (%25-%75) (kg)]
Tedavi öncesi (n=319)	30,9(26- 36)
1. yıl (n=319)	36,25(30,35- 43)
2. yıl (n=307)	42(34,25- 47,4)
3. yıl (n=199)	44,3(37,9- 50,2)
4. yıl (n=99)	45,3(38,6- 51,3)
5. yıl (n=59)	46,9(40,6- 54,5)
6. yıl (n=27)	46,2(36,5- 55)
7. yıl (n=9)	40,5(38- 42,35)
8. yıl (n=4)	43,3(39,85- 55,95)
9. yıl (n=4)	46,725(45,05- 62,15)
10. yıl (n=2)	68,1(48,6- 87,6)
Son yıl (n=319)	48(42,85- 54)
Tedavinin ilk yılında VA kazanımı (n=319)	5(3,5- 6,8)
Tedavi süresince VA kazanımı (n=319)	15,1(11,2- 21,75)

Tablo 7. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'leri

Tedavi yılları	VA SDS [ortanca (%25-%75)]
Tedavi öncesi (n=319)	-2,32(-2,95- -1,73)
1. yıl (n=319)	-2,19(-2,83- -1,5)
2. yıl (n=307)	-1,93(-2,69- -1,3)
3. yıl (n=199)	-1,77(-2,54- -1,1)
4. yıl (n=99)	-1,74(-2,31- -1,09)
5. yıl (n=59)	-1,66(-2,27- -0,98)
6. yıl (n=27)	-1,72(-1,99- -1,11)
7. yıl (n=9)	-1,85(-1,94- -1,17)
8. yıl (n=4)	-1,855(-2,36- -0,395)
9. yıl (n=4)	-0,565(-2,34- 24,73)
10. yıl (n=2)	-0,35(-2,45- 1,75)
Son yıl (n=319)	-1,76(-2,45- -0,98)
Tedavinin ilk yılındaki VA SDS kazanımı (n=319)	0,14(-0,1- 0,41)
Tedavi süresince VA SDS kazanımı (n=319)	0,56(0,12- 1,05)

SDS: Standart deviasyon skoru, VA: Vücut Ağırlığı

Vücut kitle indeksine bakıldığında VKİ tedavinin başında 16,83(15,55- 18,54), tedavinin 1. yılında 17,36(16- 19,38) ve tedavi sonunda 19,38(17,89- 21,52) olarak bulunmuştur. Tedavi sonu ve tedavi başı VKİ farkı 2,23(1,08- 3,25) olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'leri

Tedavi yılları	VKİ [ortanca (%25-%75) kg/m ²]
Tedavi öncesi (n=319)	16,83(15,55- 18,54)
1. yıl (n=319)	17,36(16- 19,38)
2. yıl (n=307)	18,26(16,59- 19,97)
3. yıl (n=199)	18,79(17,2- 20,63)
4. yıl (n=99)	18,68(16,99- 20,23)
5. yıl (n=59)	19,18(17,1- 20,47)
6. yıl (n=27)	19,05(16,36- 20,85)
7. yıl (n=9)	17,4(16,35- 18,02)
8. yıl (n=4)	17,22(16,42- 23,19)
9. yıl (n=4)	17,18(17,04- 23,69)
10. yıl (n=2)	24,795(17,14- 32,45)
Son yıl (n=319)	19,38(17,89- 21,52)
Tedavinin ilk yılındaki VKİ kazanımı (n=319)	0,52(-0,1- 1,09)
Tedavi süresince VKİ kazanımı (n=319)	2,23(1,08- 3,25)

Tedavi süresindeki VKİ SDS'leri değerlendirildiğinde tedavi başında ortalama VKİ SDS -0,97 (-1,61- -0,2), tedavinin 1 yılında ortalama VKİ SDS -1,03 (-1,7- -0,33) ve tedavi sonunda ortalama VKİ SDS -0,87 (-1,65- 0,01) olarak bulunulmuştur. Tedavi süresince ortalama VKİ SDS değişimi 0,08 (-0,45- 0,51) olarak belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS'leri

Tedavi Yılları	VKİ SDS [ortanca (%25-%75)]
Tedavi öncesi (n=319)	-0,97(-1,61- -0,2)
1. yıl (n=319)	-1,03(-1,7- -0,33)
2. yıl (n=307)	-0,95(-1,71- -0,26)
3. yıl (n=199)	-0,9(-1,63- -0,12)
4. yıl (n=99)	-0,92(-1,59- -0,12)
5. yıl (n=59)	-0,76(-1,53- -0,25)
6. yıl (n=27)	-0,94(-1,57- -0,13)
7. yıl (n=9)	-1,2(-1,47- -0,42)
8. yıl (n=4)	-1,495(-1,915- 0,305)
9. yıl (n=4)	-2,025(-2,055- 0,04)
10. yıl (n=2)	-0,03(-2,43- 2,37)
Son yıl (n=319)	-0,87(-1,65- 0,01)
Tedavinin ilk yılında VKİ SDS değişimi (n=319)	-0,1(-0,41- 0,18)
Tedavinin süresince VKİ SDS değişimi (n=319)	0,08(-0,45- 0,51)

SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

4.4. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ PUBERTE EVRELERİ

Tedavi öncesinde hastaların 121'inin (%37,9) puberte evresi 1, 115'inin (%36,1) puberte evresi 2, 60'ının (%18,8) puberte evresi 3, 20'sinin (%6,3) puberte evresi 4 ve 3'ünün (%0,9) puberte evresi 5'ti. Büyüme hormonu tedavisi başlama zamanında hastaların 121 (%37,9)'i prepubertal, 198 (%62,1)'i pubertaldi. Tedavinin 1. yılında 68 (%21,3) hastanın puberte evresi 1, 73 (%22,9) hastanın evre 2, 86 (%27) hastanın evre 3, 78 (%24,5) hastanın evre 4 ve 14 (%4,4) hastanın evre 5 bulundu. Tedavi sonunda puberte evresi 1 olan 6 (%1,9), 2 olan 13 (4,1), 3 olan 29 (9,1), 4 olan 125 (39,2) ve puberte evresi 5 olan 146 (%45,8) hasta vardı.

Tedavi sonundaki puberte gruplarına bakıldığında 6 (%1,9) hastanın prepubertal 300 (%94) hastanın pubertal olduğu görüldü. Sonuçlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evreleri

Tedavi öncesi (n=319)		Değer (%)
	Evre 1	121(37,9)
	Evre 2	115(36,1)
	Evre 3	60(18,8)
	Evre 4	20(6,3)
	Evre 5	3(0,9)
Tedavinin 1. yılı (n=319)		
	Evre 1	68(21,3)
	Evre 2	73(22,9)
	Evre 3	86(27)
	Evre 4	78(24,5)
	Evre 5	14(4,4)
Tedavinin 2. yılı (n=246)		
	Evre 1	33(10,7)
	Evre 2	48(15,6)
	Evre 3	46(15)
	Evre 4	119(38,8)
	Evre 5	61(19,9)
Tedavinin 3. yılı (n=199)		
	Evre 1	15(7,5)
	Evre 2	26(13,1)
	Evre 3	31(15,6)
	Evre 4	65(32,7)
	Evre 5	62(31,2)
Tedavinin 4. yılı (n=99)		
	Evre 1	10(10,1)
	Evre 2	11(11,1)
	Evre 3	14(14,1)
	Evre 4	34(34,3)
	Evre 5	30(30,3)
Tedavinin 5. yılı (n=59)		
	Evre 1	2(3,4)
	Evre 2	11(18,6)
	Evre 3	5(8,5)
	Evre 4	15(25,4)

	Evre 5	26(44,1)
Tedavinin 6. yılı (n=27)		
	Evre 1	1(3,7)
	Evre 2	6(22,2)
	Evre 3	4(14,8)
	Evre 4	7(25,9)
	Evre 5	9(33,3)
Tedavinin 7. yılı (n=9)		
	Evre 1	1(11,1)
	Evre 2	1(11,1)
	Evre 3	3(33,3)
	Evre 4	3(33,3)
	Evre 5	1(11,1)
Tedavinin 8. yılı (n=4)		
	Evre 2	1(25)
	Evre 3	1(25)
	Evre 4	2(50)
Tedavinin 9. yılı (n=4)		
	Evre 2	1(25)
	Evre 4	1(25)
	Evre 5	2(50)
Tedavinin 10. yılı (n=2)		
	Evre 4	1(50)
	Evre 5	1(50)
Tedavinin Bitimi (n=319)		
	Evre 1	6(1,9)
	Evre 2	13(4,1)
	Evre 3	29(9,1)
	Evre 4	125(39,2)
	Evre 5	146(45,8)

4.5. HASTALARIN BHUT SONUÇLARI

Toplam 319 hastadan 312'sine (%97,8) L-dopa testi, 260'ına (%81,50) ITT, 71'ine ise (%22,25) klonidin testi yapıldı. Hastaların ortanca bazal L-Dopa değeri

0,298 (0,11- 0,9975), ortalanca pik L-Dopa değeri 3,755 (1,86- 6,115) olarak bulundu. Hastaların ortalanca bazal klonidin değeri 0,5 (0,2- 1,63) ve ortalanca pik klonidin değeri 4,125 (1,8- 6,35) olarak bulundu. Hastaların ortalanca bazal İTT değeri 0,182 (0,082- 0,7405), ortalanca pik İTT 1,63 (0,569- 3,63) idi. Sonuçlar Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçları

Test	Laboratuvar sonucu[ortalanca (%25-%75) (ng/ml)]
Bazal L-dopa (n=312)	0,298(0,11- 0,9975)
Pik L-dopa (n=312)	3,755(1,86- 6,115)
Bazal İTT (n=260)	0,182(0,082- 0,7405)
Pik İTT (n=260)	1,63(0,569- 3,63)
Bazal klonidin (n=71)	0,5(0,2- 1,63)
Pik klonidin (n=71)	4,125(1,8- 6,35)

İTT: insülin tolerans testi

4.6. HASTALARIN BAŞLANGIÇ BH DOZLARI

Prepubertal hastalara 0,2-0,23 mg/kg/hafta dozunda, pubertesi ileri olan, kemik epifizleri kapanmaya yakın olan hastalara ise 0,25-0,3 mg/kg/hafta dozda BH tedavisi başlanmıştır. Sonuç olarak hastaların 220'sine (%69) 0,20 mg/kg/hafta dozunda, 70'ine (%21,9) 0,25 mg/kg/hafta dozunda, 16'sına (%5) 0,23 mg/kg/hafta, 11'ine (%3,4) 0,30 mg/kg/hafta dozunda, 1'er hastaya da (%0,3) 0,18 ve 0,35 mg/kg/hf dozunda başlanmıştır. Çalışmamızdaki BH dozu ortalanca 0,2(0,2-0,25) mg/kg/hafta şeklinde sonuçlanmıştır. Sonuçlar Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların Tedavi Başlangıcı BH dozları

BH dozları (mg/kg/hafta)	Tedavi öncesindeki hastalar (n=319)
0,18	1 (%0,3)
0,20	220 (%69)
0,23	16 (%5)
0,25	70 (%21,9)
0,30	11 (%3,4)
0,35	1 (%0,3)

BH: Büyüme hormonu

4.7. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ IGF-1 VE IGFBP3 DÜZEYLERİ

Tedavinin birinci yılı IGF-1 sonuçları değerlendirildiğinde ilk yıl ortanca IGF-1 değeri 354 (233,4- 474) ng/ml tedavi sonundaki ortanca IGF-1 değeri 419,5 (339- 548,3) ng/ml olarak bulundu. Tedavinin ilk yılındaki IGF-1 artışı ortanca 187 (103,5- 314) ng/ml, tedavi süresince IGF-1 artışı ortanca 276 (179- 385,8) ng/ml olarak bulundu. Sonuçlar Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 düzeyleri

Tedavi yılları	IGF-1 [ortanca (%25-%75) (ng/ml)]
Tedavi öncesi (n=319)	145(96,4- 195)
1. yıl (n=319)	354(233,4- 474)
2. yıl (n=307)	400(305- 516)
3. yıl (n=199)	412(302- 541)
4. yıl (n=99)	418(289- 508)
5. yıl (n=59)	359(274- 515)
6. yıl (n=27)	391(256- 519)
7. yıl (n=9)	314(289- 373)
8. yıl (n=4)	276,5(226,5- 334)
9. yıl (n=4)	317,5(299- 374,5)
10. yıl (n=2)	323,5(316- 331)
Son yıl (n=319)	419,5(339- 548,3)
Tedavinin ilk yılında IGF-1 artışı (n=319)	187(103,5- 314)

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1

IGF-1 SDS'lere bakıldığında tedavi öncesi ortanca IGF-1 SDS'si -1,09 (-1,52- -0,62), birinci yıl ortanca IGF-1 SDS'si 0,51 (-0,27- 1,62) ve tedavi sonu ortanca IGF-1 SDS'si 0,48 (-0,26- 1,63) bulundu. Tedavinin ilk yılında ortanca IGF-1 SDS artışı 1,67 (0,84- 2,77), tedavi süresince ortanca IGF-1 SDS artışı 1,63 (0,78- 2,81) bulundu. Sonuçlar Tablo 14'te özetlenmiştir

Tablo 14. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS'leri

Tedavi yılları	IGF-1 SDS [ortanca (%25-%75)]
Tedavi öncesi (n=319)	-1,09(-1,52- -0,62)
1. yıl (n=319)	0,51(-0,27- 1,62)
2. yıl (n=307)	0,72(-0,13- 1,77)
3. yıl (n=199)	0,84(-0,17- 1,93)
4. yıl (n=99)	0,98(-0,39- 1,81)
5. yıl (n=59)	0,4(-0,24- 1,48)
6. yıl (n=27)	0,825(0,09- 1,52)
7. yıl (n=9)	0,31(0,01- 2,44)
8. yıl (n=4)	-0,105(-0,23- 0,535)
9. yıl (n=4)	-0,17(-0,855- 0,49)
10. yıl (n=2)	-0,875(-0,94- -0,81)
Son yıl (n=319)	0,48(-0,26- 1,63)
Tedavinin ilk yılında IGF-1 SDS artışı (n=319)	1,67(0,84- 2,77)

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi öncesindeki ortanca IGFBP3 değeri 4110 (3280- 4810) ng/ml, 1. yıl IGFBP3 ortanca değeri 5490 (4610- 6420) ng/ml, tedavi sonu ortanca IGFBP3 değeri 6280 (5520- 7100) ng/ml bulundu. Tedavinin ilk yılı ortanca IGFBP3 artışı 1370 (690- 2010) ng/ml, tedavi süresince ortanca IGFBP3 artışı 2190 (1380- 3100) ng/ml olarak bulundu. Sonuçlar Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 düzeyleri

Tedavi yılları	IGFBP3 [ortanca (%25-%75) (ng/ml)]
Tedavi öncesi (n=319)	4110(3280- 4810)
1. yıl (n=319)	5490(4610- 6420)
2. yıl (n=307)	5830(5080- 6820)
3. yıl (n=199)	6150(5350- 7020)
4. yıl (n=99)	6320(5320- 7310)
5. yıl (n=59)	5980(5390- 6730)
6. yıl (n=27)	6490(5930- 6890)
7. yıl (n=9)	7040(5640- 7090)
8. yıl (n=4)	5400(4575- 6100)
9. yıl (n=4)	6080(5360- 6735)
10. yıl (n=2)	5745(4200- 7290)
Son yıl (n=319)	6280(5520- 7100)
Tedavinin ilk yılında IGFBP3 artışı (n=319)	1370(690- 2010)

IGFBP3: İnsülin-Like Growth Factor Binding Protein 3

IGFBP3 SDS değerlerine bakıldığında, tedavi öncesi ortalama IGFBP3 SDS değeri -0,62 (-1,12- -0,18), tedavinin 1. yıl ortalama IGFBP3 SDS değeri 0,03 (-0,4- 0,73) ve tedavi sonu IGFBP3 SDS ortalama değeri 0,26 (-0,24- 0,89) olarak bulundu. Tedavinin ilk yılındaki ortalama IGFBP3 SDS artışı 0,74 (0,27- 1,24), tedavi süresince ortalama IGFBP3 SDS artışı 0,91 (0,44- 1,48) olarak bulundu. Sonuçlar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS düzeyleri

Tedavi yılları	IGFBP3 SDS [ortalama (%25-%75)]
Tedavi öncesi (n=319)	-0,62(-1,12- -0,18)
1. yıl (n=319)	0,03(-0,4- 0,73)
2. yıl (n=307)	0,21(-0,31- 0,87)
3. yıl (n=199)	0,42(-0,21- 0,9)
4. yıl (n=99)	0,5(-0,06- 1,19)
5. yıl (n=59)	0,285(-0,24- 0,85)
6. yıl (n=27)	0,47(0,25- 1,02)
7. yıl (n=9)	1,03(0,3- 1,43)
8. yıl (n=4)	-0,13(-0,51- 0,35)
9. yıl (n=4)	0,005(-0,23- 0,525)
10. yıl (n=2)	-0,355(-1,42- 0,71)
Son yıl (n=319)	0,26(-0,24- 0,89)
Tedavinin ilk yılı IGFBP3 SDS artışı (n=319)	0,74(0,27- 1,24)

IGFBP3: İnsülin-Like Growth Faktör Binding Protein 3, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.8. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BÜYÜME HIZI

Hastaların büyüme hızına bakıldığında tedavi öncesi ortalama büyüme hızı 3,9 (3,1- 4,8) cm/yıl, tedavinin birinci yılında ortalama büyüme hızı 8,6 (7,3- 9,67) cm/yıl ve tedavi sonunda ortalama büyüme hızı 5,54 (3,66- 7,6) cm/yıl olarak bulunmuştur. Tedavi ile büyüme hızı artışı tedavinin ilk yılında ortalama 4,57 (2,98- 6,15) cm/yıl ve tedavi süresince ortalama büyüme hızı değişimi 1,58 (-0,46- 3,97) cm/yıl olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı

Tedavi Yılları	Büyüme hızı [ortanca (%25-%75) (cm/yıl)]
Tedavi öncesi (n=319)	3,9(3,1- 4,8)
1. yıl (n=319)	8,6(7,3- 9,67)
2. yıl (n=307)	6,89(5,78- 8,3)
3. yıl (n=199)	6,26(4,71- 7,8)
4. yıl (n=99)	6,2(5,3- 7,95)
5. yıl (n=59)	5,44(3,75- 7,24)
6. yıl (n=27)	6,3(4,32- 7,82)
7. yıl (n=9)	6,9(6,57- 7,37)
8. yıl (n=4)	7,06(5,61- 8,775)
9. yıl (n=4)	5,605(5,36- 7,435)
10. yıl (n=2)	5,71(5,7- 5,72)
Son yıl (n=319)	5,54(3,66- 7,6)
Tedavinin ilk yılında büyüme hızı artışı	4,57(2,98- 6,15)

Hastaların büyüme hızı SDS'leri değerlendirildiğinde tedavi öncesinde ortalama büyüme hızı SDS -1,11(-1,87- -0,24), tedavinin birinci yılında ortalama büyüme hızı SDS 1,63(0,8- 2,25) ve tedavi sonunda ortalama büyüme hızı SDS 1,5(0,75- 2,46) olarak bulunmuştur. Tedavinin ilk yılındaki ortalama büyüme hızı SDS artışı 2,46(1,71- 3,37) SDS ve tedavi süresince ortalama büyüme hızı SDS artışı 2,8(1,7- 3,7) SDS olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'leri

Tedavi yılları	Büyüme hızı SDS [ortanca (%25-%75)]
Tedavi öncesi (n=319)	-1,11(-1,87- -0,24)
1. yıl (n=319)	1,63(0,8- 2,25)
2. yıl (n=307)	1,39(0,61- 2,15)
3. yıl (n=199)	1,145(0,33- 2,03)
4. yıl (n=99)	0,99(0,47- 1,67)
5. yıl (n=59)	0,79(-0,21- 1,54)
6. yıl (n=27)	0,97(-0,33- 1,77)
7. yıl (n=9)	0,09(-0,27- 0,75)
8. yıl (n=4)	0,24(-0,3- 0,95)
9. yıl (n=4)	0,695(0,3- 1,335)
10. yıl (n=2)	1,41(1,07- 1,75)
Son yıl (n=319)	1,5(0,75- 2,46)
Tedavinin ilk yılında büyüme hızı SDS artışı	2,46(1,71- 3,37)

SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.9. HASTALARIN TEDAVİ SÜRELERİ, TEDAVİ SONLANDIRMA NEDENLERİ VE SON BOYLARI

Tedavi alan tüm hastalara bakıldığında ortalanca tedavi süresi 2,82 (2- 3,85) yıl idi. Tedavi alan tüm hastalarda (n=319) tedavi sonu ortalanca boy 156,3(151,4- 164) cm, erkeklerde tedavi sonu ortalanca boy 162,9 (156,5- 165) cm, kızlarda tedavi sonu ortalanca boy 151,75 (149,7- 154,7) cm idi.

Final boya ulaşan tüm hastaların (n=244) ortalanca final boyu 161,05 cm (155,02- 166,87) olarak hesaplandı. Cinsiyetlere göre incelendiğinde, final boya ulaşan kızların (n=106) ortalanca final boyu 155,0 cm (152,4- 158,0), erkeklerin ise (n=138) ortalanca final boyu 165,0 cm (160,3- 169,5) idi. Kız ve erkekler arasındaki final boy açısından yapılan analiz sonucunda $p = 0,002$ olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu.

Final boy SDS değerlerine bakıldığında, tüm hastaların ortanca final boy SDS değeri -1,52 (%10-90: -2,04- -1,06) olarak bulundu. Kızlarda (n=106) ortanca final boy SDS değeri -1,46 (%10-90: -1,76- -0,93) iken, erkeklerde (n=138) ortanca final boy SDS değeri -1,56 (%10-90: -2,11- -1,21) olarak hesaplandı. Kız ve erkekler arasında final boy SDS açısından yapılan analiz sonucunda p = 0,057 olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tedavinin sonlandırma nedenlerine bakıldığında 107 (%33,5) hastada boyun SGK limitine ulaşması, 123 (%38,6) hastada epifizlerin kapanması veya uzama hızının düşmesi, 81 (25,4) hastada hasta isteği ve 8 hastada (%2,5) komplikasyon veya diğer sebepler ile tedavinin sonlandırıldığı görüldü. Sonuçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Hastaların tedavi süreleri, tedavi sonlandırma nedenleri ve son boyları

Tedavi süresi (yıl) (n=319)	2,82(2- 3,85)
Tedavi sonlandırılması nedeni (n=319)	
Boyun SGK limitine ulaşması (%)	107(33,5)
Epifizlerin kapanması veya uzama hızının düşmesi (%)	123(38,6)
Hasta isteği/takibi bırakma (%)	81(25,4)
Komplikasyon/diğer (%)	8(2,5)
Tedavi sonu boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=319)	156,3(151,4- 164)
Tedavi sonu boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=319)	-1,69(-2,12- -1,39)
Final boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=244)	161,05(155,02- 166,87)
Final boy [ortanca (%25-%75)] SDS (n=244)	-1,52(-2,00- -1,08)
Erkek Final boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=138)	166,3(162,77- 168,52)
Erkek Final boy [ortanca (%25-%75)] SDS (n=138)	-1,56 (-2,11- -1,21)
Kız Final boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=106)	154,95(152,75- 157,62,5)
Kız Final boy [ortanca (%25-%75)] SDS (n=106)	-1,46(-1,76- -0,93)

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Hastalar tedavi esnasında gelişen ve tedavi komplikasyonu/yan etkisi sayılabilecek ve tedavi seyrini etkileyecek hastalıklar açısından değerlendirildi. 5 hastada takipte geçici kreatin kinaz (CK) yüksekliği gelişti. 9 hastada insülin direnci gelişti; 1 hastanın ilacı kendi isteğiyle kesildi, 3 hastanın dozu azaltıldı, 5 hastanın

diyet ile insülin direnci regüle oldu ve doz değişikliği yapılmadı. 10 hastada IGF-1 yüksekliği saptanarak doz düşürüldü. Bir hastada geçici ALP yüksekliği görüldü.

4.10. HASTALARIN KY'LERİ

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama kemik yaşları 10,5 (8,83- 12) yaş, 1. yıldaki ortalama kemik yaşları 12 (10- 13) yaş, tedavi sonundaki ortalama kemik yaşları 15 (14- 16) yaş idi. Sonuçlar Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. Hastaların tedavi sürecindeki kemik yaşları

Tedavi yılları	KY [ortalama (%25-%75) (yıl)]
Tedavi öncesi (n=319)	10,5(8,83- 12)
1. yıl (n=319)	12(10- 13)
2. yıl (n=307)	13(11,5- 14)
3. yıl (n=199)	14(12,5- 15)
4. yıl (n=99)	13,5(13- 15)
5. yıl (n=59)	14(13- 16)
6. yıl (n=27)	14(11,5- 15)
7. yıl (n=9)	13(12,6- 14)
8. yıl (n=4)	13,25(13- 13,5)
9. yıl (n=4)	15,25(15- 15,75)
10. yıl (n=2)	16(16- 16)
Son yıl (n=319)	15(14- 16)

KY: Kemik yaşı

4.11. HASTALARIN YILLARA GÖRE Δ KY VE TEDAVİ SÜRESİNCE Δ KY

Tedavinin ilk yılı ortalama Δ KY 0,8 (0,5-1,1) idi. Tedavinin ilk yılında Δ KY $\leq$ 1 olan hasta sayısı 201 (%63,2) iken Δ KY>1 olan 118(%36,8) hasta vardı. Tüm tedavi boyunca ise Δ KY $\leq$ 1 olan 153 (%48,1) hasta varken Δ KY>1 olan 166 (%51,9) hasta mevcuttu. Sonuçlar Tablo 21 ve Tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Hastaların ΔKY değerleri

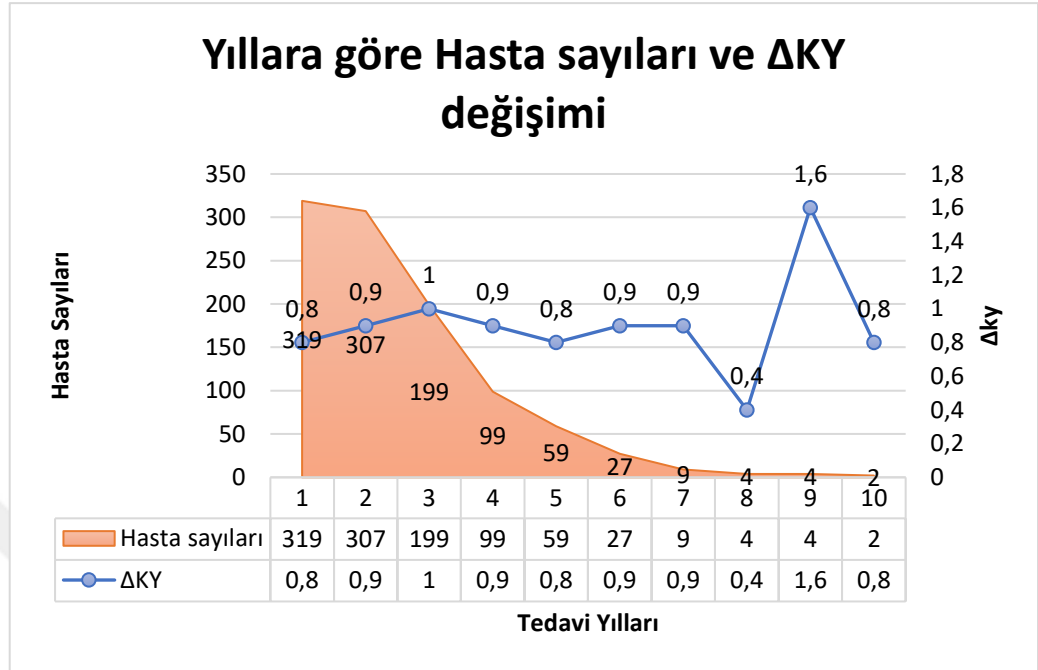
Tedavi yılları	ΔKY [ortanca (%25-%75)]
1. yıl (n=319)	0,8(0,5-1,1)
2. yıl (n=307)	0,9(0,6-1,3)
3. yıl (n=199)	1(0,6-1,3)
4. yıl (n=99)	0,9(0,6-1,3)
5. yıl (n=59)	0,8(0,6-1,4)
6. yıl (n=27)	0,9(0,6-1,6)
7. yıl (n=9)	0,9(0,8-1,5)
8. yıl (n=4)	0,4(0,3-0,6)
9. yıl (n=4)	1,6(1,5-1,8)
10. yıl (n=2)	0,8(0,8-0,8)

KY: Kemik yaşı, TY: Takvim Yaşı

Tablo 22. Hastaların ilk yıl ve tedavi süresince ΔKY hızlı olan ve olmayanlar

İlk yıl ΔKY (n=319)		
	≤ 1	202(63,2)
	> 1	117(36,8)
Tedavi süresince ΔKY (n=319)		
	≤ 1	154(48,1)
	> 1	165(51,9)

Şekil 1’de yıllara göre Hasta sayıları ve ΔKY değişimi görülmektedir.



Şekil 1. Yıllara göre Hasta sayıları ve ΔKY değişimi

4.12. HASTALARIN TEDAVİ ÖNCESİNDE PREPUBERTAL VE PUBERTAL OLMASININ DİĞER PARAMETRELERE ETKİSİ

Tedavi başında prepubertal 121 hasta, pubertal 198 hasta vardı. Analizler bu hastalar üzerinde yapıldı.

4.12.1. Hastaların Pubertal Durumlarına Göre Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı, anne ve baba boy ve boy SDS’leri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Sonuçlar Tablo 23’te özetlenmiştir.

Tablo 23. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı ve anne baba boylarının pubertal durumlarına göre karşılaştırılması

	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Doğum ağırlığı [ortanca (%25- %75)] (kg)	3000(2750- 3210)	3000(2800- 3250)	0,613
Doğum zamanı (n=319)			1,000
Term (%)	97(80,2)	158(79,8)	
Preterm (%)	24(19,8)	40(20,2)	
Cinsiyet (n=319)			0,189
Kız	40(33,1)	80(40,4)	
Erkek	81(66,9)	118(59,6)	
Baba boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=319)	165,1(160- 170,3)	166(163- 170,5)	0,217
Baba boy SDS [ortanca (%25- %75)] (n=319)	-1,7(-2,5- -1)	-1,6(-2,1- -0,9)	0,221
Anne boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=319)	155(150- 157,3)	155(150,2- 158,6)	0,466
Anne boy SDS [ortanca (%25- %75)] (n=319)	-1,5(-2,2- -1)	-1,4(-2,2- -0,8)	0,349
Hedef boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=319)	164(158- 167,5)	164,3(155,8- 168,9)	0,989
Hedef boy SDS [ortanca (%25- %75)] (n=319)	-1,6(-2,2- -1)	-1,4(-1,9- -0,9)	0,151

SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.12.2. TY ve KY'nin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal ve pubertal olan hastaların TY'leri karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında pubertal olanlarda TY birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü yılda ve tedavi sonunda istatistiksel anlamlı olarak yükseldi ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24. TY'lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre TY'ler [ortanca (%25-%75) (yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	11,3(10- 12,1)	13,3(12,4- 14,7)	<0,001
1. yıl (n=319)	12,2(11- 13,1)	14,3(13,4- 15,7)	<0,001
2. yıl (n=307)	13,2(11,8- 14,1)	15,1(14,3- 16,4)	<0,001
3. yıl (n=199)	14,1(12,6- 14,9)	15,8(14,8- 16,8)	<0,001
4. yıl (n=99)	14,5(13,5- 15,7)	16,4(15,7- 17,4)	<0,001
5 yıl (n=59)	15,1(14,2- 16,2)	16,7(16,4- 17)	0,072
6. yıl(n=27)	15(12,8- 16,2)	(-)	-
7. yıl (n=9)	13,8(13- 13,8)	(-)	-
8. yıl (n=4)	14,7(14,2- 14,8)	(-)	-
9. yıl (n=4)	15,6(15,3- 15,9)	(-)	-
10. yıl (n=2)	16,4(16- 16,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	15,2(14,5- 16,2)	16(14,8- 17)	<0,001

TY: Takvim Yaşı

Tedavi öncesinde prepubertal ve pubertal olan hastaların KY'leri karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve sonuncu yıllarında KY'ler pubertal olanlarda istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ($p < 0,001$). Ayrıca tedavi süresince KY değişimi pubertal olanlarda az olarak bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25. KY'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre KY'ler [ortanca (%25-%75) (yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	8(7- 9,5)	11,5(10- 12,5)	<0,001
1. yıl (n=319)	10(8- 11)	12,5(12- 13)	<0,001
2. yıl (n=307)	11(10- 12,8)	14(13- 15)	<0,001
3. yıl (n=199)	12,5(11- 13,5)	15(14- 16)	<0,001
4. yıl (n=99)	13(12- 14)	16(15- 16)	<0,001
5 yıl (n=59)	14(13- 15)	15,5(15- 16)	0,204
6. yıl (n=27)	14(11,5- 15)	(-)	-
7. yıl (n=9)	13(12,6- 14)	(-)	-
8. yıl (n=4)	13,3(13- 13,5)	(-)	-
9. yıl (n=4)	15,3(15- 15,8)	(-)	-
10. yıl (n=2)	16(16- 16)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	14(14- 15,5)	15(14- 16)	0,006
Tedavi süresince KY değişimi (n=319)	6,2(4,2- 8)	3,5(2,5- 4,7)	<0,001

KY: Kemik Yaşı

4.12.3. Hastaların Tedavi Yıllarına Göre ΔKY Değişimlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların tedavi yıllarına göre ΔKY'ları tedavi başlama zamanına göre karşılaştırıldığında tedavinin birinci yılında prepubertal grupta yüksek olduğu ($p = 0,004$) ve dördüncü yılında pubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu ($p = 0,003$), diğer yıllarda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu. Tedavi süresince KY kazanımı prepubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak pubertal gruptan fazla idi ($p < 0,001$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olma sıklığı puberte öncesi tedaviye başlananlarda %44,6 iken puberte sonrası tedaviye başlananlarda %32 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0,023$). Tedavi süresince ΔKY prepubertal ve pubertallerde istatistiksel olarak farklı değildi. Sonuçlar Tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26. Hastaların tedavi yıllarına göre ΔKY değişimlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre ΔKY değişimi [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
1. yıl (n=319) [İlk yıl ΔKY]	0,9(0,6- 1,4)	0,8(0,5- 1)	0,004
2. yıl (n=307)	1(0,6- 1,3)	0,9(0,5- 1,3)	0,582
3. yıl (n=199)	0,9(0,6- 1,2)	1(0,6- 1,6)	0,081
4. yıl (n=99)	0,8(0,6- 1,1)	1,2(0,9- 1,5)	0,003
5 yıl (n=59)	0,8(0,6- 1,4)	1,8(1,7- 1,8)	0,059
6. yıl (n=27)	0,9(0,6- 1,6)	(-)	-
7. yıl (n=9)	0,9(0,8- 1,5)	(-)	-
8. yıl (n=4)	0,4(0,3- 0,6)	(-)	-
9. yıl (n=4)	1,6(1,5- 1,8)	(-)	-
10. yıl (n=2)	0,8(0,8- 0,8)	(-)	-
Tedavinin ilk yılı ΔKY (n=319)	1(1- 2)	1(0,5- 1,5)	0,011
Tedavi süresince KY kazanımı	4,1(3- 5,3)	2,1(1,8- 2,9)	<0,001
Tedavi süresince ΔKY	1(0,9- 1,1)	1(0,9- 1,1)	0,911
ΔKY'nin gruplara göre sayısal dağılımı (%)			
İlk Yıl ΔKY (n=318)			0,023
≤1	67(55,4)	134(68)	
>1	54(44,6)	63(32)	
Tedavi süresince ΔKY (n=318)			0,680
≤1	60(49,6)	93(47,2)	
>1	61(50,4)	104(52,8)	

KY: Kemik Yaşı

4.12.4. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, Vücut Ağırlığı Ölçümlerinin ve VKİ Değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal ve pubertal olan hastaların boyları karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarında pubertal olanlarda fazla bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonunda ölçülen boy, gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p = 0,056$). Tedavinin ilk yılı boy kazanımı istatistiksel anlamlı olarak pubertal grupta fazla bulundu ($p < 0,001$). Tedavi süresince boy kazanımı istatistiksel anlamlı olarak prepubertal grupta fazla bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 27’de özetlenmiştir.

Tablo 27. Boyların pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve Tedavi yıllarına göre Boylar [ortanca (%25-%75)(cm)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	125,2(120,7- 131,5)	138,8(134,2- 144,4)	<0,001
1. yıl (n=319)	134(128,7- 140,1)	148,1(143,2- 153,6)	<0,001
2. yıl (n=307)	140,4(134,6- 146,6)	154,2(149,7- 159,6)	<0,001
3. yıl (n=199)	146,4(139,8- 151,8)	157,9(152,6- 163,5)	<0,001
4. yıl (n=99)	151,6(145,8- 158)	161,7(156- 164,6)	<0,001
5 yıl (n=59)	155,8(150,2- 161,6)	158,2(152,3- 164,1)	0,675
6. yıl (n=27)	156,5(143,4- 165,2)	(-)	-
7. yıl (n=9)	150,5(148,9- 153,3)	(-)	-
8. yıl (n=4)	155,8(153,4- 158,6)	(-)	-
9. yıl (n=4)	162,6(160,7- 164,9)	(-)	-
10. yıl (n=2)	166,4(164,3- 168,4)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	154,7(150,3- 163,4)	157,4(151,7- 164,1)	0,056
	Gruplara ve sürelerle göre boy kazanımları [ortanca (%25-%75) (cm)]		
İlk yıl (n=319)	7,9(7- 9)	8,9(7,5- 10,1)	<0,001
Tedavi süresince (n=319)	29(19,5- 35,6)	17,6(13,5- 21,7)	<0,001

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların boy SDS’leri karşılaştırıldığında pubertal grupta tedavinin ikinci ($p < 0,001$) ve üçüncü ($p = 0,001$) yıllarında boy SDS’leri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Tedavi

sonunda ölçülen boy SDS'leri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p = 0,414$). Tedavinin ilk yılı boy SDS kazanımı istatistiksel anlamlı olarak pubertal grupta fazla bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 28. Boy SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve Tedavi yıllarına göre Boy SDS'leri [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-2,9(-3,3- -2,6)	-3(-3,5- -2,7)	0,098
1. yıl (n=319)	-2,5(-2,9- -2,2)	-2,5(-2,9- -2,1)	0,413
2. yıl (n=307)	-2,2(-2,7- -1,9)	-2(-2,4- -1,5)	<0,001
3. yıl (n=199)	-2(-2,6- -1,6)	-1,8(-2,1- -1,4)	0,001
4. yıl (n=99)	-1,9(-2,3- -1,4)	-1,8(-2,2- -1,6)	0,974
5 yıl (n=59)	-1,7(-2- -1,5)	-2,5(-3,6- -1,5)	0,402
6. yıl (n=27)	-1,6(-2,1- -1,3)	(-)	-
7. yıl (n=9)	-1,6(-1,7- -1,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	-1,5(-1,8- -1,3)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-1,4(-1,6- -1,2)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-1,2(-1,4- -1)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-1,7(-2,2- -1,4)	-1,7(-2,1- -1,4)	0,414
	Gruplara ve sürelerle göre Boy SDS kazanımları [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,4(0,2- 0,6)	0,6(0,3- 0,9)	<0,001
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,2(0,8- 1,7)	1,3(0,9- 1,6)	0,582

SDS: Standart Deviasyon Skoru,

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında ($p < 0,001$), birinci ($p < 0,001$), ikinci ($p < 0,001$), üçüncü ($p < 0,001$), dördüncü ($p < 0,001$), ve son yılda ($p = 0,003$) VA'lar pubertal grupta daha fazla bulundu. Tedavin ilk yılı VA kazanımı istatistiksel anlamlı şekilde pubertal grupta fazla bulundu ($p < 0,001$). Tedavi süresince VA kazanımı istatistiksel anlamlı şekilde prepubertal grupta fazla bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 29'da özetlenmiştir.

Tablo 29. VA'ların pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA'lar [ortanca (%25-%75) (kg)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	25,2(22,5- 28,3)	34,1(30,6- 39,3)	<0,001
1. yıl (n=319)	29,3(26,6- 33)	40,2(36- 45,7)	<0,001
2. yıl (n=307)	33,7(29,7- 38,3)	45,2(41,7- 51,4)	<0,001
3. yıl (n=199)	39,1(33,4- 43,9)	49,5(45,2- 54,3)	<0,001
4. yıl (n=99)	43(36,4- 48,7)	53,8(47,9- 61,1)	<0,001
5 yıl (n=59)	46,9(40,6- 54)	51,2(44- 58,4)	0,438
6. yıl (n=27)	46,2(36,5- 55)	(-)	-
7. yıl (n=9)	40,5(38- 42,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	43,3(39,9- 56)	(-)	-
9. yıl (n=4)	46,7(45,1- 62,2)	(-)	-
10. yıl (n=2)	68,1(48,6- 87,6)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	46,4(40,2- 52,6)	48,7(44- 54,5)	0,003
	Gruplara ve sürelerle göre VA kazanımı [ortanca (%25-%75) (kg)]		
İlk yıl (n=319)	4(2,9- 5,1)	5,9(4,4- 7,5)	<0,001
Tüm tedavi süresince (n=319)	20,6(14,6- 26,8)	13,5(10,6- 16,9)	<0,001

VA: Vücut Ağırlığı

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların vücut ağırlıkları SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 30'da özetlenmiştir.

Tablo 30. VA SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-2,3(-2,8- -1,8)	-2,4(-3,1- -1,7)	0,338
1. yıl (n=319)	-2(-2,8- -1,5)	-2,3(-2,9- -1,5)	0,617
2. yıl (n=307)	-2(-2,8- -1,3)	-1,9(-2,7- -1,3)	0,524
3. yıl (n=199)	-1,9(-2,6- -1,1)	-1,7(-2,4- -1,1)	0,226
4. yıl (n=99)	-1,8(-2,3- -1,2)	-1,6(-2,5- -0,7)	0,573
5 yıl (n=59)	-1,7(-2,3- -1)	-2,2(-3,4- -1)	0,675
6. yıl (n=27)	-1,7(-2- -1,1)	(-)	-
7. yıl (n=9)	-1,9(-1,9- -1,2)	(-)	-
8. yıl (n=4)	-1,9(-2,4- -0,4)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-0,6(-2,3- 24,7)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,4(-2,5- 1,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-1,8(-2,4- -1)	-1,8(-2,5- -1)	0,953
	Gruplara ve sürelerle göre VA SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,2(-0,1- 0,4)	0,1(-0,1- 0,5)	0,238
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,4(0- 1)	0,6(0,2- 1,1)	0,142

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VA: Vücut ağırlığı

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların VKİ'leri karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında ($p < 0,001$), birinci ($p < 0,001$), ikinci ($p < 0,001$), üçüncü ($p < 0,001$), dördüncü ($p = 0,001$) yıllarında ve tedavi sonunda ($p = 0,012$) ölçülen VKİ'leri gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak pubertal grupta fazla bulundu. Tedavinin ilk yılı VKİ kazanımı istatistiksel anlamlı olarak pubertal grupta fazla bulunurken ($p = 0,023$) tedavi süresince VKİ kazanımı prepubertal grupta istatistiksel anlamlı fazla bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 31'de özetlenmiştir.

Tablo 31. VKİ’lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ [ortanca (%25-%75) (kg/m ²)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	15,9(15,2- 17,1)	17,5(16,2- 19,5)	<0,001
1. yıl (n=319)	16,2(15,4- 17,4)	18,3(16,8- 19,9)	<0,001
2. yıl (n=307)	17,1(15,8- 18,5)	19,1(17,8- 20,8)	<0,001
3. yıl (n=199)	17,8(16,5- 19,6)	19,6(18,4- 21,2)	<0,001
4. yıl (n=99)	18,4(16,8- 19,6)	19,9(18,9- 22,3)	0,001
5 yıl (n=59)	19,2(17,1- 20,4)	20,3(19- 21,7)	0,426
6. yıl (n=27)	19,1(16,4- 20,9)	(-)	-
7. yıl (n=9)	17,4(16,4- 18)	(-)	-
8. yıl (n=4)	17,2(16,4- 23,2)	(-)	-
9. yıl (n=4)	17,2(17- 23,7)	(-)	-
10. yıl (n=2)	24,8(17,1- 32,5)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	18,7(17,3- 20,8)	19,5(18,3- 21,6)	0,012
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ kazanımı [ortanca (%25-%75) (kg/m ²)]		
İlk yıl (n=319)	0,4(-0,1- 0,9)	0,6(0- 1,3)	0,023
Tüm tedavi süresince (n=319)	3(1,7- 4,1)	1,8(0,7- 2,8)	<0,001

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların VKİ SDS’leri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 32’de özetlenmiştir.

Tablo 32. VKİ SDS'lerin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-0,9(-1,6- -0,2)	-1(-1,6- -0,2)	0,532
1. yıl (n=319)	-1(-1,7- -0,4)	-1,1(-1,7- -0,2)	0,741
2. yıl (n=307)	-0,9(-1,7- -0,3)	-1(-1,7- -0,2)	0,535
3. yıl (n=199)	-1(-1,7- -0,2)	-0,8(-1,5- -0,1)	0,388
4. yıl (n=99)	-0,9(-1,6- -0,4)	-0,6(-1,4- 0,2)	0,310
5 yıl (n=59)	-0,8(-1,5- -0,3)	-0,8(-1,5- -0,2)	0,900
6. yıl (n=27)	-0,9(-1,6- -0,1)	(-)	-
7. yıl (n=9)	-1,2(-1,5- -0,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	-1,5(-1,9- 0,3)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-2(-2,1- 0)	(-)	-
10. yıl (n=2)	0(-2,4- 2,4)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-0,8(-1,9- -0,1)	-0,9(-1,5- 0)	0,461
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	-0,2(-0,5- 0,1)	0(-0,3- 0,3)	0,017
Tüm tedavi süresince (n=319)	0(-0,6- 0,5)	0,1(-0,4- 0,5)	0,113

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.12.5. BHUT'ların Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçları karşılaştırıldığında ortanca bazal L-Dopa değeri puberte öncesinde 0,5 (0,2- 1,2), puberte sonrasında 0,2 (0,1- 0,6) olup pubertallarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Diğer laboratuvar testleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 33'te özetlenmiştir.

Tablo 33. BHUT’ların pubertal duruma göre karşılaştırılması

Test adı	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Bazal L-dopa [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=312)	0,5(0,2- 1,2)	0,2(0,1- 0,6)	<0,001
Pik L-dopa [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=312)	4(2,3- 6,3)	3,6(1,6- 6)	0,142
Bazal İTT [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=260)	0,2(0,1- 0,8)	0,2(0,1- 0,7)	0,510
Pik İTT [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=260)	1,4(0,7- 2,9)	1,7(0,5- 4)	0,774
Bazal klonidin [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=71)	0,6(0,2- 1,2)	0,5(0,2- 1,7)	0,991
Pik klonidin [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=71)	4,2(1,8- 6,6)	3,8(1,9- 5,6)	0,557

İTT: İnsülin Tolerans Testi

4.12.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1 Değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların IGF-1 değerleri karşılaştırıldığında tedavinin başında ($p < 0,001$), birinci ($p < 0,001$), ikinci ($p < 0,001$) üçüncü ($p = 0,034$), beşinci ($p = 0,049$) ve son yıllarında ($p = 0,009$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak pubertal grupta yüksek bulundu. Tedavinin ilk yılı IGF-1 değişimi istatistiksel anlamlı olarak pubertal grupta daha yüksekti ($p < 0,001$).Tüm tedavi süresince IGF-1 değişimi gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklı değildi. Sonuçlar Tablo 34’te özetlenmiştir.

Tablo 34. IGF-1 değerlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 [ortanca (%25-%75) (ng/ml)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	104(79- 148)	173(127- 218)	<0,001
1. yıl (n=319)	247(165- 332)	410,3(318- 525)	<0,001
2. yıl (n=307)	332(224,5- 444)	432(351- 569)	<0,001
3. yıl (n=199)	395,5(257,5- 544,5)	421(351- 530)	0,034
4. yıl (n=99)	396,5(272,5- 499)	460(335- 561)	0,119
5 yıl (n=59)	358(274- 503)	667,5(543- 792)	0,049
6. yıl (n=27)	391(256- 519)	(-)	-
7. yıl (n=9)	314(289- 373)	(-)	-
8. yıl (n=4)	276,5(226,5- 334)	(-)	-
9. yıl (n=4)	317,5(299- 374,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	323,5(316- 331)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	399(315- 519)	430(354- 561)	0,009
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 kazanımı [ortanca (%25-%75) (ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	134(86,4- 212,7)	238,5(130- 375)	<0,001
Tüm tedavi süresince (n=319)	305,8(200,3- 383)	257(177- 385,8)	0,195

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların IGF-1 SDS değerleri karşılaştırıldığında tedavi süresince gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 35'te özetlenmiştir.

Tablo 35. IGF-1 SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,3(-1,6- -0,7)	-1,1(-1,5- -0,6)	0,098
1. yıl (n=319)	0,3(-0,5- 1,5)	0,6(-0,1- 1,7)	0,210
2. yıl (n=307)	0,9(-0,1- 1,9)	0,6(-0,1- 1,6)	0,314
3. yıl (n=199)	1,1(-0,1- 2,2)	0,7(-0,2- 1,7)	0,111
4. yıl (n=99)	1,1(-0,4- 1,8)	0,6(-0,7- 1,4)	0,568
5 yıl (n=59)	0,4(-0,2- 1,2)	3,4(0,9- 6)	0,094
6. yıl (n=27)	0,8(0,1- 1,5)	(-)	-
7. yıl (n=9)	0,3(0- 2,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	-0,1(-0,2- 0,5)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-0,2(-0,9- 0,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,9(-0,9- -0,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	0,2(-0,3- 1,5)	0,6(-0,2- 1,8)	0,142
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	1,8(0,8- 2,7)	1,7(0,9- 2,8)	0,902
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,5(0,8- 2,8)	1,7(0,8- 2,8)	0,610

IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.12.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Pubertal Durumlarına Göre Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastalarla pubertal olan hastaların IGFBP3 değerleri karşılaştırıldığında pubertal grupta tedavinin başında ($p < 0,001$), birinci ($p < 0,001$) ve ikinci ($p < 0,001$) yıllarında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olarak bulundu. Tedavi süresince IGFBP3 değişimi istatistiksel anlamlı şekilde prepubertal grupta yüksek bulundu ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 36'da özetlenmiştir.

Tablo 36. IGFBP3 değerlerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi ncesi (n=319)	3410(2800- 4110)	4485(3790- 5010)	<0,001
1. yıl (n=319)	4800(4152- 5610)	5785(5010- 6690)	<0,001
2. yıl (n=307)	5510(4780- 6420)	6050(5300- 7000)	<0,001
3. yıl (n=199)	6075(5065- 6795)	6375(5490- 7220)	0,058
4. yıl (n=99)	6320(5315- 7250)	6440(5490- 7390)	0,895
5 yıl (n=59)	5940(5390- 6700)	6950(6250- 7650)	0,241
6. yıl (n=27)	6490(5930- 6890)	(-)	-
7. yıl (n=9)	7040(5640- 7090)	(-)	-
8. yıl (n=4)	5400(4575- 6100)	(-)	-
9. yıl (n=4)	6080(5360- 6735)	(-)	-
10. yıl (n=2)	5745(4200- 7290)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	6370(5640- 7280)	6240(5510- 7060)	0,330
	Gruplara ve srelere göre IGFBP3 kazanımı [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	1340(690- 2030)	1395(680- 1970)	0,922
Tüm tedavi süresince (n=319)	2840(2060- 3740)	1785(1130- 2650)	<0,001

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein

Hastaların IGFBP3 SDS'leri Tedavi öncesinde prepubertal veya pubertal olmalarına göre karşılaştırıldığında tedavi süresince gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tüm tedavi süresince IGFBP3 kazanımı istatistiksel anlamlı olarak prepubertal grupta fazla bulundu (p = 0,003). Sonuçlar Tablo 37'de özetlenmiştir.

Tablo 37. IGFBP3 SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-0,7(-1,3- -0,3)	-0,6(-1- -0,2)	0,151
1. yıl (n=319)	0(-0,5- 0,7)	0(-0,4- 0,7)	0,687
2. yıl (n=307)	0,3(-0,2- 0,8)	0,2(-0,3- 0,9)	0,363
3. yıl (n=199)	0,5(-0,1- 1)	0,3(-0,3- 0,9)	0,159
4. yıl (n=99)	0,6(0- 1,2)	0,2(-0,2- 1)	0,086
5 yıl (n=59)	0,3(-0,2- 0,8)	0,5(0- 1)	0,639
6. yıl (n=27)	0,5(0,3- 1)	(-)	-
7. yıl (n=9)	1(0,3- 1,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	-0,1(-0,5- 0,4)	(-)	-
9. yıl (n=4)	0(-0,2- 0,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,4(-1,4- 0,7)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	0,4(-0,2- 1)	0,2(-0,3- 0,9)	0,123
	Gruplara ve sürelerle göre IGFBP3 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,8(0,3- 1,4)	0,7(0,3- 1,2)	0,343
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,2(0,6- 1,8)	0,8(0,4- 1,4)	0,003

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.12.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Pubertal Durumlarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların büyüme hızları pubertal durumlarına göre karşılaştırıldığında ilk yıl pubertal grupta yüksek iken ($p < 0,001$), üçüncü ($p = 0,006$) ve dördüncü ($p < 0,001$) yılda prepubertal grupta yüksek bulundu. Tedavin ilk yılı büyüme hızı değişimi istatistiksel anlamlı şekilde pubertal grupta yüksek bulundu ($p = 0,014$). Tedavi sonunda ölçülen büyüme hızları gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 38'de özetlenmiştir.

Tablo 38. Büyüme hızlarının pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı [ortanca (%25-%75)(cm/yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	3,9(3,1- 4,3)	3,9(3- 5,1)	0,100
1. yıl (n=319)	8,1(6,8- 8,9)	9(7,8- 10,1)	<0,001
2. yıl (n=307)	6,7(5,9- 7,6)	7,2(5,7- 8,9)	0,126
3. yıl (n=199)	6,5(5,2- 7,9)	5,5(3,5- 7,5)	0,006
4. yıl (n=99)	6,5(5,8- 8,2)	4,2(3- 5,8)	<0,001
5 yıl (n=59)	5,4(3,8- 7,2)	6,5(6- 7)	0,426
6. yıl (n=27)	6,3(4,3- 7,8)	(-)	-
7. yıl (n=9)	6,9(6,6- 7,4)	(-)	-
8. yıl (n=4)	7,1(5,6- 8,8)	(-)	-
9. yıl (n=4)	5,6(5,4- 7,4)	(-)	-
10. yıl (n=2)	5,7(5,7- 5,7)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	5,4(3,5- 7,3)	5,6(3,7- 7,9)	0,388
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı kazanımı [ortanca (%25-%75)(cm/yıl)]		
İlk yıl (n=319)	4,3(2,6- 5,6)	4,8(3,3- 6,5)	0,014
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,6(0- 3,7)	1,6(-0,5- 4)	0,880

Hastaların büyüme hızları SDS'leri pubertal durumlarına göre karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcında ($p < 0,001$), birinci ($p < 0,001$), ikinci ($p < 0,001$), üçüncü ($p < 0,001$), dördüncü yıllarında ($p = 0,04$) ve tedavi sonunda ($p < 0,001$) pubertal grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Tedavinin ilk yılı büyüme hızı SDS kazanımı prepubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,030$). Sonuçlar Tablo 39'da özetlenmiştir.

Tablo 39. Büyüme hızı SDS'lerinin pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,6(-2,2- -0,9)	-0,7(-1,5- 0,1)	<0,001
1. yıl (n=319)	1,3(0,5- 2,1)	1,8(1,1- 2,3)	<0,001
2. yıl (n=307)	0,6(-0,2- 1,4)	1,7(1,2- 2,4)	<0,001
3. yıl (n=199)	0,7(-0,1- 1,5)	1,5(0,7- 2,5)	<0,001
4. yıl (n=99)	0,9(0,4- 1,6)	1,3(0,9- 2,5)	0,040
5 yıl (n=59)	0,7(-0,2- 1,5)	2,2(1,3- 3)	0,143
6. yıl (n=27)	1(-0,3- 1,8)	(-)	-
7. yıl (n=9)	0,1(-0,3- 0,8)	(-)	-
8. yıl (n=4)	0,2(-0,3- 1)	(-)	-
9. yıl (n=4)	0,7(0,3- 1,3)	(-)	-
10. yıl (n=2)	1,4(1,1- 1,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	1,2(0,1- 1,9)	1,9(1- 2,7)	<0,001
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	2,7(1,7- 4)	2,4(1,7- 3,1)	0,030
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,9(1,8- 3,8)	2,6(1,6- 3,6)	0,315

SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.12.9 Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının Tedavi Başlama Zamanına Göre Karşılaştırılması

Tedavi öncesinde prepubertal olan hastaların ortalama tedavi süreleri 4 (3- 5,3) yıl iken, pubertal olanların ortalama tedavi süreleri 2,1 (1,8- 3) yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Tedavi sonu boy ile final boy ve tedavi sonlandırma nedenleri gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 40'da özetlenmiştir.

Tablo 40. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının pubertal duruma göre karşılaştırılması

	Tedavi öncesinde prepubertal olanlar	Tedavi öncesinde pubertal olanlar	p
Tedavi süresi [ortanca (%25-%75)] (yıl)	4(3- 5,3)	2,1(1,8- 3)	<0,001
Tedavi sonlandırılması nedeni (n=319)			0,598
Boyun SGK limitine ulaşması (%)	37(30,6)	70(35,4)	
Epifizlerin kapanması veya uzama hızının düşmesi (%)	48(39,7)	75(37,9)	
Hasta isteği/takibi bırakma (%)	35(28,9)	46(23,2)	
Komplikasyon/diğer (%)	1(0,8)	7(3,5)	
Tedavi sonu boy [ortanca (%25- %75)] (cm) (n=319)	154,7(150,3- 163,4)	157,4(151,7- 164,1)	0,061
Tedavi sonu boy SDS [ortanca (%25- %75)] (n=319)	-1,7(-2,2- -1,4)	-1,7(-2,1- -1,4)	0,433
Final boy [ortanca (%25-%75)] (cm) (n=244)	162,3(156,6- 167,4)	160,8(154,6- 166,7)	0,233
Final boy SDS [ortanca (%25-%75)] SDS (n=244)	-1,5(-2,0- -1,1)	-1,6(-1,9- -1,1)	0,515

SDS: Standart Deviasyon Skoru, SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

4.13. HASTALARIN İLK YIL ΔKY'LARININ DİĞER PARAMETRELERE ETKİSİ

Bu kısımda ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan 202 hasta ve $\Delta KY > 1$ olan 117 hasta üzerinden çeşitli parametreler karşılaştırılmıştır.

4.13.1. Hastaların Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Tedavinin İlk Yılı ΔKY'na Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda, Çalışmamızda, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanlarda kızların oranı %48,2 iken ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanlarda kızların oranı %30,8 ile iken, olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). Benzer şekilde ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanların ortalama baba boyu daha kısa 165(161- 170) cm ve ortalama baba boy

SDS'si daha küçüktü (-1,8(-2,3- -1)SDS) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Baba boy p = 0,029, baba boy SDS p = 0,028). Hedef boyya bakıldığında İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanların ortanca hedef boyu 165 (157,6- 169) cm, ilk yıl $\Delta KY > 1$ grupta 161,5 (155,5- 167,5) cm olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,010). İki grubun hedef boy SDS'leri farklı değildi. Sonuçlar Tablo 41'de özetlenmiştir.

Tablo 41. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, anne baba boylarının ilk yıl ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Doğum ağırlığı [ortanca (%25-%75)] (gr) (n=319)	3000(2750- 3200)	3000(2900- 3210)	0,198
Prematürite (n=319)			0,377
Term (%)	158(78,1)	97(82,9)	
Preterm (%)	44(21,9)	20(17,1)	
Cinsiyet (n=318)*			0,001
Kız (%)	62(30,8)	57(48,7)	
Erkek (%)	139(69,2)	60(51,3)	
Baba boy [ortanca (%25-%75)] (cm)	167(163- 171,1)	165(161- 170)	0,029
Baba boy SDS [ortanca (%25-%75)]	-1,4(-2,1- -0,8)	-1,8(-2,3- -1)	0,028
Anne boy [ortanca (%25-%75)] (cm)	155(150- 157,6)	155(151- 159)	0,303
Anne boy SDS [ortanca (%25-%75)]	-1,5(-2,2- -1)	-1,4(-2,1- -0,8)	0,181
Hedef boy [ortanca (%25-%75)] (cm)	165(157,6- 169)	161,5(155,5- 167,5)	0,010
Hedef boy SDS [ortanca (%25-%75)]	-1,6(-1,9- -0,9)	-1,4(-2,2- -1)	0,453

KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY: Takvim yaşı

4.13.2. Hastaların Tedavi Sürecindeki TY ve KY'lerinin Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların TY'leri karşılaştırıldığında tedavinin başında (p = 0,008), birinci yılında (p = 0,019) ve ikinci yılında (p = 0,002) $\Delta KY > 1$ olanların TY'lerinin istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu bulundu diğer yıllarda anlamlı fark yoktu. Sonuçlar Tablo 42'de özetlenmiştir.

Tablo 42. Hastaların tedavi sürecindeki TY'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre TY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	12,8(11,8- 14,3)	12,2(11,3- 13,2)	0,008
1. yıl (n=319)	13,8(12,7- 15,3)	13,3(12,3- 14,3)	0,019
2. yıl (n=307)	14,7(13,7- 16,2)	14(13,2- 15)	0,002
3. yıl (n=199)	15(13,7- 16,4)	14,7(14,1- 15,8)	0,196
4. yıl (n=99)	15,1(13,2- 16)	15,4(14,2- 16,1)	0,194
5 yıl (n=59)	15(13,6- 16,5)	15,2(14,8- 16,3)	0,440
6. yıl (n=27)	14,7(12,8- 15,9)	15,5(15- 16,2)	0,238
7. yıl (n=9)	13,6(12,9- 14,3)	13,8(13,8- 13,8)	0,558
8. yıl (n=4)	14,7(14,2- 14,8)	(-)	-
9. yıl (n=4)	15,6(15,3- 15,9)	(-)	-
10. yıl (n=2)	16,4(16- 16,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	15,8(14,8- 17)	15,3(14,5- 16,3)	0,310
	Gruplara ve sürelerle göre TY kazanımı [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi süresi (n=319)	2,7(2- 3,8)	2,9(2- 4,1)	0,225

KY: Kemik yaşı, TY: Takvim Yaşı

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların KY'leri karşılaştırıldığında tedavinin başında $\Delta KY > 1$ olanların KY'lerinin istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu ($p = 0,001$), diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 43'te özetlenmiştir.

Tablo 43. Hastaların tedavi sürecindeki KY'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre KY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	11(9- 12)	10(8- 11)	0,001
1. yıl (n=319)	12(10- 13)	12(11- 13)	0,277
2. yıl (n=307)	13(11,5- 14,5)	13(11,5- 13,5)	0,065
3. yıl (n=199)	14(12,5- 15)	14(12- 14)	0,118
4. yıl (n=99)	13,5(11,5- 15)	13,5(13- 15)	0,363
5 yıl (n=59)	14(12- 16)	14(13,8- 15)	0,370
6. yıl (n=27)	14(11- 15)	15(14- 16)	0,059
7. yıl (n=9)	13(12,3- 14,3)	14(14- 14)	0,433
8. yıl (n=4)	13,3(13- 13,5)	(-)	-
9. yıl (n=4)	15,3(15- 15,8)	(-)	-
10. yıl (n=2)	16(16- 16)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	15(14- 16)	14(14- 15)	0,310
	Gruplara ve sürelerle göre KY kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi süresince KY kazanımı (n=319)	4(3- 6)	4,5(3- 6,2)	0,330

KY: Kemik yaşı, TY: Takvim Yaşı

4.13.3. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, VA ve VKİ'lerinin Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların boyları karşılaştırıldığında tedavinin başında ($p = 0,030$), ikinci ($p = 0,013$), dördüncü ($p = 0,020$), beşinci ($p = 0,024$) ve altıncı yıllarda ($p = 0,037$) boylarda anlamlı fark olduğu bulundu. Tedavi başında, ikinci yılda $\Delta KY > 1$ olanların boyları daha kısa iken, dördüncü beşinci ve altıncı yılda boyları istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Tedavi sonunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı boy farkı yoktu. Sonuçlar Tablo 44'te özetlenmiştir.

Tablo 44. Hastaların tedavi sürecindeki boylarının tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre boy [ortanca (%25-%75) (cm)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	136,1(129,1- 143,1)	133(127,8- 138,8)	0,030
1. yıl (n=319)	145,4(136,4- 151,1)	141,5(136,1- 148,4)	0,084
2. yıl (n=307)	151,3(142,5- 158,2)	147,9(142,2- 153,3)	0,013
3. yıl (n=199)	152,5(144,6- 160,7)	151,4(146,7- 156,9)	0,687
4. yıl (n=99)	151,5(143- 160,8)	156,6(151,6- 162,6)	0,020
5 yıl (n=59)	152,8(147,8- 161,1)	160,4(153,8- 163,6)	0,024
6. yıl (n=27)	151,3(143- 163,8)	162,9(151,6- 165,8)	0,037
7. yıl (n=9)	149,7(147,5- 152,8)	159,8(159,8- 159,8)	0,120
8. yıl (n=4)	155,8(153,4- 158,6)	(-)	-
9. yıl (n=4)	162,6(160,7- 164,9)	(-)	-
10. yıl (n=2)	166,4(164,3- 168,4)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	157,4(151,5- 164)	154,9(151- 163,4)	0,100
	Gruplara ve sürelerle göre boy kazanımı [ortanca (%25-%75) (cm)]		
İlk yıl (n=319)	8,5(7,2- 9,8)	8,8(7,4- 9,8)	0,150
Tüm tedavi süresince (n=319)	19,3(15,4- 26,8)	21,2(15- 28,4)	0,463

KY: Kemik Yaşı

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların boy SDS'leri karşılaştırıldığında tedavinin başında anlamlı olarak $\Delta KY > 1$ olanların boy SDS'lerinin daha yüksek olduğu diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu ($p = 0,030$). Sonuçlar Tablo 45'te özetlenmiştir.

Tablo 45. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre boy SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-3(-3,4- -2,7)	-2,8(-3,4- -2,6)	0,030
1. yıl (n=319)	-2,5(-2,9- -2,2)	-2,4(-2,9- -2)	0,279
2. yıl (n=307)	-2,1(-2,6- -1,7)	-2,1(-2,7- -1,7)	0,928
3. yıl (n=199)	-1,9(-2,3- -1,6)	-1,9(-2,3- -1,5)	0,481
4. yıl (n=99)	-1,8(-2,3- -1,4)	-1,9(-2,2- -1,4)	0,520
5 yıl (n=59)	-1,7(-2- -1,5)	-1,6(-2- -1,4)	0,115
6. yıl (n=27)	-1,6(-1,8- -1,5)	-1,3(-2,1- -1,2)	0,451
7. yıl (n=9)	-1,6(-1,8- -1,4)	-0,5(-0,5- -0,5)	0,243
8. yıl (n=4)	-1,5(-1,8- -1,3)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-1,4(-1,6- -1,2)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-1,2(-1,4- -1)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-1,7(-2,1- -1,4)	-1,7(-2,2- -1,3)	0,150
	Gruplara ve sürelerle göre boy SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,5(0,3- 0,8)	0,5(0,2- 0,7)	0,170
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,3(0,9- 1,7)	1,2(0,9- 1,6)	0,325

KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların VA'ları karşılaştırıldığında tedavinin dört ($p = 0,005$), beş ($p = 0,022$) ve altıncı ($p = 0,035$) yıllarında $\Delta KY > 1$ olanların anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Sonuçlar Tablo 46'da özetlenmiştir.

Tablo 46. Hastaların tedavi sürecindeki VA'larının tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA [ortanca (%25-%75) (kg)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	31,5(26- 37)	30(26- 33,3)	0,121
1. yıl (n=319)	36,9(30- 43,3)	35,4(30,4- 39,7)	0,179
2. yıl (n=307)	43(33,9- 48,9)	39,6(35- 45,2)	0,102
3. yıl (n=199)	44,6(36,5- 49,9)	44,3(39,3- 51,5)	0,218
4. yıl (n=99)	42,2(35,7- 48,2)	48,2(42,8- 53,2)	0,005
5 yıl (n=59)	45(35- 49,4)	53,7(42,4- 57)	0,022
6. yıl (n=27)	43,5(36- 51,2)	54,9(45- 57,7)	0,035
7. yıl (n=9)	39,9(37,1- 43,2)	40,5(40,5- 40,5)	1,000
8. yıl (n=4)	43,3(39,9- 56)	(-)	-
9. yıl (n=4)	46,7(45,1- 62,2)	(-)	-
10. yıl (n=2)	68,1(48,6- 87,6)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	48(43,5- 53,9)	47,9(41,7- 54,2)	0,100
	Gruplara ve sürelerle göre VA kazanımı [ortanca (%25-%75) (kg)]		
İlk yıl (n=319)	5(3,1- 7)	5(3,9- 6,6)	0,150
Tüm tedavi süresince (n=319)	14,9(11,3- 20,6)	16,7(11,2- 23,7)	0,164

KY: Kemik yaşı, VA: Vücut Ağırlığı

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların VA SDS'leri karşılaştırıldığında tedavinin 3. yılında istatistiksel olarak anlamlı şekilde $\Delta KY > 1$ olanlarda düşük olduğu ($p = 0,020$) diğer yıllarda ise anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 47'de özetlenmiştir.

Tablo 47. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-2,3(-3- -1,8)	-2,3(-2,8- -1,6)	0,183
1. yıl (n=319)	-2,2(-2,8- -1,5)	-2,2(-2,8- -1,5)	0,598
2. yıl (n=307)	-2(-2,7- -1,4)	-1,9(-2,8- -1,3)	0,929
3. yıl (n=199)	-1,9(-2,6- -1,3)	-1,6(-2,3- -0,8)	0,020
4. yıl (n=99)	-1,7(-2,4- -1,1)	-1,7(-2,3- -0,9)	0,447
5 yıl (n=59)	-1,9(-2,3- -1,2)	-1,4(-2,2- -0,7)	0,308
6. yıl (n=27)	-1,8(-2,2- -1,3)	-1,4(-1,7- -0,5)	0,088
7. yıl (n=9)	-1,9(-2,1- -0,9)	-1,6(-1,6- -1,6)	0,699
8. yıl (n=4)	-1,9(-2,4- -0,4)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-0,6(-2,3- 24,7)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,4(-2,5- 1,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-1,8(-2,5- -1)	-1,7(-2,4- -1)	0,580
	Gruplara ve sürelerle göre VA SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,2(-0,1- 0,4)	0,1(-0,2- 0,4)	0,380
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,6(0,1- 1)	0,6(0,1- 1,1)	0,925

KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, VA: Vücut Ağırlığı,

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların VKİ'lerinin karşılaştırıldığında tedavinin üçünü(p = 0,011) ve dördüncü(p = 0,046) yıllarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde $\Delta KY > 1$ olanların VKİ'lerinin yüksek olduğu, diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu. Tedavi sürecindeki VKİ kazanımı $\Delta KY > 1$ grubunda anlamlı şekilde yüksekti (p = 0,011). Sonuçlar Tablo 48'de özetlenmiştir.

Tablo 48. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ [ortanca (%25-%75)(kg/m ²)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	16,9(15,6- 18,8)	16,8(15,6- 18,1)	0,588
1. yıl (n=319)	17,6(16- 19,4)	17,3(16- 19,4)	0,892
2. yıl (n=307)	18,4(16,7- 20)	18,1(16,6- 19,8)	0,658
3. yıl (n=199)	18,5(16,8- 19,9)	19,6(17,7- 21,5)	0,011
4. yıl (n=99)	18,5(16,7- 19,7)	19,2(17,9- 21,6)	0,046
5 yıl (n=59)	18,7(16,9- 20,3)	20,1(17,7- 21,2)	0,076
6. yıl (n=27)	17,7(16,2- 20,2)	20,6(18,5- 22,1)	0,071
7. yıl (n=9)	17,6(16,6- 18,3)	15,9(15,9- 15,9)	0,245
8. yıl (n=4)	17,2(16,4- 23,2)	(-)	-
9. yıl (n=4)	17,2(17- 23,7)	(-)	-
10. yıl (n=2)	24,8(17,1- 32,5)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	19,3(17,9- 21)	19,6(17,9- 21,6)	0,500
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ kazanımı [ortanca (%25-%75)(kg/m ²)]		
İlk yıl (n=319)	0,5(-0,1- 1,1)	0,6(0,1- 1,2)	0,600
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,1(0,9- 3)	2,6(1,3- 3,7)	0,011

KY: Kemik yaşı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi,

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların VKİ SDS'leri karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü yılında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde $\Delta KY > 1$ olanlarda daha yüksekti (p = 0,010), diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 49'da özetlenmiştir.

Tablo 49. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1(-1,7- -0,2)	-1(-1,5- -0,2)	0,597
1. yıl (n=319)	-1,1(-1,7- -0,4)	-1(-1,6- -0,2)	0,591
2. yıl (n=307)	-1(-1,7- -0,3)	-0,9(-1,7- -0,2)	0,750
3. yıl (n=199)	-1(-1,7- -0,5)	-0,6(-1,4- 0,2)	0,010
4. yıl (n=99)	-0,9(-1,4- -0,4)	-0,8(-1,7- 0,1)	0,516
5 yıl (n=59)	-0,9(-1,5- -0,4)	-0,7(-1,5- -0,2)	0,331
6. yıl (n=27)	-1,1(-1,6- -0,5)	-0,3(-1,3- 0)	0,145
7. yıl (n=9)	-1,3(-1,5- -0,5)	1,8(1,8- 1,8)	0,121
8. yıl (n=4)	-1,5(-1,9- 0,3)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-2(-2,1- 0)	(-)	-
10. yıl (n=2)	0(-2,4- 2,4)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	-0,9(-1,7- -0,1)	-0,7(-1,6- 0,1)	0,310
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ SDS değişimi [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	-0,1(-0,4- 0,1)	-0,1(-0,4- 0,2)	0,320
Tüm tedavi süresince (n=319)	0(-0,4- 0,4)	0,2(-0,5- 0,7)	0,071

KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi,

4.13.4. Hastaların Tedavi Sürecindeki Pubertal Durumunun Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki pubertal duruma göre karşılaştırıldığında prepubertallerde $\Delta KY > 1$ olanların oranı %44,6 iken pubertallerde $\Delta KY > 1$ olanların oranı %31,9 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,031). Tedavinin 5. Yılında ise istatistiksel anlamlı olarak pubertal grubun %100 olduğu (p = 0,038) bulundu. Sonuçlar Tablo 50'de özetlenmiştir.

Tablo 50. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evrelerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

Tedavi yılına göre puberte evreleri		İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=318)				0,031
	Prepubertal	67(33,33)	54(46,2)	
	Pubertal	134(66,67)	63(53,8)	
1. yıl (n=318)				0,281
	Prepubertal	41(20,4)	27(23,1)	
	Pubertal	160(79,6)	90(76,9)	
2. yıl (n=306)				0,208
	Prepubertal	24(12,1)	9(8,3)	
	Pubertal	174(87,9)	99(91,7)	
3. yıl (n=199)				0,120
	Prepubertal	13(10,8)	2(2,5)	
	Pubertal	107(89,2)	77 (97,5)	
4. yıl (n=99)				0,061
	Prepubertal	8(13,8)	2(4,9)	
	Pubertal	50(86,2)	39(95,1)	
5. yıl (n=59)				0,038
	Prepubertal	2(5,7)	0(0)	
	Pubertal	33(94,3)	24(100,0)	
6. yıl (n=27)				0,247
	Prepubertal	1(5,9)	0(0)	
	Pubertal	16(94,1)	10(100)	
7. yıl (n=9)				0,492
	Prepubertal	1(12,5)	0(0)	
	Pubertal	7(87,5)	1(1000)	
8. yıl (n=4)				-
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	4(100)	0(0)	
9. yıl (n=4)				-
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	4(100)	0(0)	
10. yıl (n=2)				-
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	2(100)	0(0)	
Tedavinin bitiminde puberte evreleri (n=318)				0,180
	Prepubertal	4(2)	2(1,7)	
	Pubertal	197(98)	115(98,3)	

KY: Kemik Yaşı

4.13.5. BHUT'ların Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki bazal L-Dopa, pik L-Dopa, bazal klonidin, pik klonidin, bazal İTT ve pik İTT gibi laboratuvar sonuçlarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 51'de özetlenmiştir.

Tablo 51. Hastaların L-Dopa, klonidin ve İTT değerlerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Bazal L-dopa [ortanca (%25-%75)] (ng/ml) (n=312)	0,3(0,1- 1)	0,3(0,1- 0,9)	0,647
Pik L-dopa [ortanca (%25-%75)] (ng/ml) (n=312)	3,7(2- 6,1)	4(1,8- 5,9)	0,525
Bazal İTT [ortanca (%25-%75)] (n=260)	0,2(0,1- 0,7)	0,2(0,1- 0,8)	0,849
Pik İTT [ortanca (%25-%75)] (ng/ml) (n=260)	1,4(0,6- 3,5)	1,6(0,5- 4)	0,750
Bazal klonidin [ortanca (%25-%75)] (ng/ml) (n=71)	0,6(0,2- 1,7)	0,5(0,1- 1,2)	0,394
Pik klonidin [ortanca (%25-%75)] (ng/ml) (n=71)	3,4(1,8- 5,6)	5,1(2,9- 6,4)	0,111

İTT: İnsülin Tolerans Testi, KY: Kemik Yaşı

4.13.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1'lerinin Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması sonucunda tedavinin üçüncü ($p = 0,024$) ve altıncı ($p = 0,027$) yıllarında $\Delta KY > 1$ olanlarda IGF-1 değerinin istatistiksel anlamlı fazla olduğu ancak diğer yıllarda fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 52'de özetlenmiştir.

Tablo 52. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
Tedavi yılları	İlk yıl Δ KY ≤ 1	İlk yıl Δ KY > 1	p
Tedavi öncesi (n=319)	148(92,4- 201)	140(98,9- 178)	0,250
1. yıl (n=319)	358(218- 480)	346(257- 446)	0,957
2. yıl (n=307)	394(307- 517)	400,5(304,5- 508)	0,682
3. yıl (n=199)	401(274- 535)	420(353- 558)	0,024
4. yıl (n=99)	421(235- 561)	417(333- 471)	0,815
5 yıl (n=59)	320(240- 510)	384(335- 516,5)	0,160
6. yıl (n=27)	359(241- 392)	456,5(399- 603)	0,027
7. yıl (n=9)	314,5(257- 388,5)	302(302- 302)	0,699
8. yıl (n=4)	276,5(226,5- 334)	(-)	-
9. yıl (n=4)	317,5(299- 374,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	323,5(316- 331)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	421(327- 554)	417(358- 525)	0,153
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 kazanımı [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	177(92,9- 329,2)	193(116- 279)	0,170
Tüm tedavi süresince (n=319)	269(175- 393)	279(193- 376)	0,503

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1, KY: Kemik Yaşı

İlk yıl Δ KY ≤ 1 ile İlk yıl Δ KY > 1 olanların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS'leri karşılaştırıldığında ise tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 53'te özetlenmiştir.

Tablo 53. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,1(-1,6- -0,6)	-1,1(-1,5- -0,7)	0,763
1. yıl (n=319)	0,4(-0,2- 1,4)	0,6(-0,3- 1,8)	0,422
2. yıl (n=307)	0,8(-0,2- 1,8)	0,7(-0,1- 1,7)	0,754
3. yıl (n=199)	0,7(-0,2- 1,9)	1,1(-0,1- 2)	0,442
4. yıl (n=99)	1,1(-0,6- 2)	0,6(-0,1- 1,6)	0,486
5 yıl (n=59)	0,4(-0,4- 1,6)	0,4(-0,2- 0,9)	0,805
6. yıl (n=27)	0,7(0- 1,6)	1,3(0,3- 1,5)	0,712
7. yıl (n=9)	0,6(-0,2- 2,9)	0,2(0,2- 0,2)	0,699
8. yıl (n=4)	-0,1(-0,2- 0,5)	(-)	-
9. yıl (n=4)	-0,2(-0,9- 0,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,9(-0,9- -0,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	0,6(-0,4- 1,8)	0,4(-0,2- 1,4)	0,256
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	1,5(0,8- 2,7)	1,7(0,9- 2,9)	0,128
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,9(0,8- 3)	1,5(0,9- 2,5)	0,507

ΔKY : Kemik yaşı değişimi, IGF-1 SDS: İnsulin-like Growth Factor-1 standart deviasyon skoru

4.13.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki IGFBP3 değerleri karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü yılında $\Delta KY > 1$ olanlarda anlamlı fazla olduğu bulundu ($p = 0,029$). Diğer yıllarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar Tablo 54'te özetlenmiştir.

Tablo 54. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 değerlerinin tedavinin ilk yılı Δ KY'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
Tedavi yılları	İlk yıl Δ KY ≤ 1	İlk yıl Δ KY > 1	P
Tedavi öncesi (n=319)	4120(3190- 4870)	4040(3410- 4720)	0,970
1. yıl (n=319)	5400(4550- 6350)	5600(4740- 6450)	0,179
2. yıl (n=307)	5830(5080- 6850)	5850(5115- 6805)	0,660
3. yıl (n=199)	5930(5160- 6950)	6390(5530- 7110)	0,029
4. yıl (n=99)	6095(5190- 6980)	6630(5510- 7650)	0,111
5 yıl (n=59)	5930(5220- 6480)	6145(5750- 7430)	0,177
6. yıl (n=27)	6330(5560- 6810)	6650(6160- 7780)	0,114
7. yıl (n=9)	7055(5850- 7490)	5640(5640- 5640)	0,439
8. yıl (n=4)	5400(4575- 6100)	(-)	-
9. yıl (n=4)	6080(5360- 6735)	(-)	-
10. yıl (n=2)	5745(4200- 7290)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	6180(5490- 7040)	6410(5630- 7230)	0,250
	Gruplara ve sürelerle göre IGFBP3 kazanımı [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	1330(680- 1920)	1460(760- 2190)	0,278
Tüm tedavi süresince (n=319)	2180(1380- 3000)	2300(1450- 3320)	0,227

IGFBP3: İnsülinlike Growth Factor Binding Protein-3, KY: Kemik Yaşı

İlk yıl Δ KY ≤ 1 ile İlk yıl Δ KY > 1 olanların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS'lerinin gruplar arasında tedavinin hiçbir yılında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 55'te özetlenmiştir.

Tablo 55. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS değerlerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-0,6(-1,1- -0,2)	-0,6(-1,1- -0,2)	0,749
1. yıl (n=319)	0(-0,4- 0,6)	0,2(-0,4- 0,9)	0,103
2. yıl (n=307)	0,2(-0,3- 0,8)	0,3(-0,3- 0,9)	0,505
3. yıl (n=199)	0,4(-0,3- 0,9)	0,6(-0,1- 1)	0,125
4. yıl (n=99)	0,5(-0,1- 1,2)	0,6(-0,1- 1,2)	0,683
5 yıl (n=59)	0,3(-0,3- 0,7)	0,2(-0,1- 1)	0,613
6. yıl (n=27)	0,5(0,3- 0,8)	0,7(0,3- 1,4)	0,422
7. yıl (n=9)	1,1(0,4- 1,6)	0,3(0,3- 0,3)	0,439
8. yıl (n=4)	-0,1(-0,5- 0,4)	(-)	-
9. yıl (n=4)	0(-0,2- 0,5)	(-)	-
10. yıl (n=2)	-0,4(-1,4- 0,7)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	0,2(-0,3- 0,8)	0,3(-0,1- 1)	0,251
	Gruplara ve sürelerle göre IGFBP3 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,7(0,3- 1,1)	0,9(0,3- 1,4)	0,318
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,9(0,4- 1,4)	1(0,4- 1,7)	0,194

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-3, KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.13.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki büyüme hızları karşılaştırıldığında sadece tedavi başında $\Delta KY > 1$ grubunda anlamlı yüksek olduğu ($p = 0,033$), diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu. Tedavi süresince ortalama büyüme hızı kazanımı $\Delta KY > 1$ olan grupta anlamlı düşük olarak bulundu ($p = 0,008$). Sonuçlar Tablo 56'da özetlenmiştir.

Tablo 56. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızlarının tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı [ortanca (%25-%75) (cm/yıl)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	3,7(3- 4,7)	4,1(3,3- 4,9)	0,033
1. yıl (n=319)	8,6(7,4- 9,8)	8,6(7,2- 9,5)	0,358
2. yıl (n=307)	6,9(5,7- 8,3)	7(5,8- 8,3)	0,899
3. yıl (n=199)	6,3(4,9- 7,9)	6,3(4,3- 7,7)	0,557
4. yıl (n=99)	6(5,2- 7,7)	6,7(5,7- 8,1)	0,182
5 yıl (n=59)	5,4(4,6- 7)	5,7(3,3- 7,8)	0,823
6. yıl (n=27)	6,3(5,2- 7,4)	6(4- 8)	0,821
7. yıl (n=9)	6,8(6,3- 7,4)	10,8(10,8- 10,8)	0,121
8. yıl (n=4)	7,1(5,6- 8,8)	(-)	-
9. yıl (n=4)	5,6(5,4- 7,4)	(-)	-
10. yıl (n=2)	5,7(5,7- 5,7)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	5,7(4,1- 7,9)	5,3(3,2- 7,3)	0,237
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı kazanımı [ortanca (%25-%75) (cm/yıl)]		
İlk yıl (n=319)	4,7(3,2- 6,4)	4,3(2,7- 5,7)	0,328
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,05(0,1- 4,3)	1,05(1,3- 3,5)	0,008

KY: Kemik Yaşı

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki Büyüme hızı SDS'lerine bakıldığında gruplar arasında yıllara göre anlamlı fark olmadığı bulundu. Tedavi süresince ortanca büyüme hızı SDS kazanımı $\Delta KY > 1$ grubunda anlamlı düşük bulundu (p = 0,022). Sonuçlar Tablo 57'de özetlenmiştir.

Tablo 57. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,2(-1,9- -0,2)	-1(-1,8- -0,3)	0,567
1. yıl (n=319)	1,7(0,9- 2,3)	1,5(0,8- 2,2)	0,124
2. yıl (n=307)	1,4(0,8- 2,2)	1,3(0,4- 2,1)	0,066
3. yıl (n=199)	1,3(0,4- 2,1)	0,9(0,2- 2)	0,243
4. yıl (n=99)	0,9(0,3- 1,6)	1,1(0,7- 1,7)	0,265
5 yıl (n=59)	0,6(-0,3- 1,7)	1(0,2- 1,5)	0,563
6. yıl (n=27)	0,8(-0,2- 1,2)	1,3(-0,5- 1,9)	0,651
7. yıl (n=9)	0,4(-0,4- 0,6)	1,4(1,4- 1,4)	0,121
8. yıl (n=4)	0,2(-0,3- 1)	(-)	-
9. yıl (n=4)	0,7(0,3- 1,3)	(-)	-
10. yıl (n=2)	1,4(1,1- 1,8)	(-)	-
Tedavi sonu (n=319)	1,7(0,9- 2,6)	1,4(0,6- 2,2)	0,090
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	2,6(1,8- 3,4)	2,4(1,6- 3,4)	0,085
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,9(1,8- 3,8)	2,3(1,2- 3,6)	0,022

KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.13.9. Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi sürecindeki tedavi süreleri, tedavi sonu boy, tedavi sonu boy SDS'si, final boy ve final boy SDS'si karşılaştırıldığında istatistiksel farklı değildi. Ayrıca tedavinin sonlandırılma nedenleri de gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 58'de özetlenmiştir.

Tablo 58. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
Tedavi süresi [ortanca (%25-%75)(yıl)] (n=319)	2,7(2- 3,7)	3(2- 4)	0,168
Tedavi sonlandırılması nedeni (n=318)			0,746
Boyun SGK limitine ulaşması	69(%34,3)	38(%32,5)	
Epifizlerin kapanması veya uzama hızının düşmesi	71(%35,3)	51(%43,6)	
Hasta isteği/takibi bırakma	57(%28,4)	24(%20,5)	
Komplikasyon/diğer	4(%2)	4(%3,4)	
Tedavi sonu boy [ortanca (%25-%75)(cm)] (n=319)	157,4(151,5- 164)	154,9(151- 163,4)	0,252
Tedavi sonu boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=319)	-1,7(-2,1- -1,4)	-1,7(-2,2- -1,4)	0,605
Final boy [ortanca (%25-%75)(cm)] (n=244)	162,5(155,5- 166,9)	159,0(154,5- 166,7)	0,237
Final boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=244)	-1,6(-2,0- -1,2)	-1,4(-1,9- -1,0)	0,129

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, SGK: Sosyal Güvenlik kurumu

4.13.10. Hastaların Bir Önceki Yıla Göre KY Değişiminin (Yıllık ΔKY) Tedavinin İlk Yılı ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavi yıllarına göre ΔKY 'ları karşılaştırıldığında tedavinin birinci yılında $\Delta KY > 1$ grubunda anlamlı yüksek iken ($p < 0,001$) ikinci ve üçüncü yıllarında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 59'da özetlenmiştir.

Tablo 59. Hastaların tedavi yıllarına göre ΔKY 'lerinin tedavinin ilk yılı ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

		Gruplara ve bir önceki tedavi yılına göre ΔKY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları		İlk yıl $\Delta KY \leq 1$	İlk yıl $\Delta KY > 1$	p
1. yıl (n=319) [İlk yıl ΔKY]		0,6(0,4- 0,8)	1,4(1,1- 1,6)	<0,001
2. yıl (n=307)		1,1(0,8- 1,4)	0,6(0,4- 1)	<0,001
3. yıl (n=199)		1,2(0,8- 1,6)	0,7(0,4- 1)	<0,001
4. yıl (n=99)		0,9(0,7- 1,3)	0,8(0,6- 1,4)	0,484
5 yıl (n=59)		1,1(0,6- 1,5)	0,8(0,5- 1,3)	0,552
6. yıl (n=27)		0,8(0,7- 1,6)	1,3(0,6- 1,5)	0,763
7. yıl (n=9)		0,8(0,7- 1,5)	2,6(2,6- 2,6)	0,245
8. yıl (n=4)		0,4(0,3- 0,6)	(-)	-
9. yıl (n=4)		1,6(1,5- 1,8)	(-)	-
10. yıl (n=2)		0,8(0,8- 0,8)	(-)	-
Tedavi süresince KY kazanımı		2,7(2- 3,8)	2,9(2- 4,1)	0,225
Tedavi süresince ΔKY		1,01(0,95- 1,05)	1,01(0,96- 1,04)	0,532
		ΔKY 'nin gruplara göre sayısal dağılımı (%)		
Tedavi süresince ΔKY (n=318)				0,691
	≤ 1	95(47,3)	58(49,6)	
	> 1	106(52,7)	59(50,4)	

KY: Kemik Yaşı

4.14. HASTALARIN TEDAVİ SÜRESİNCE ΔKY DİĞER PARAMETRELERE ETKİSİ

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ olan 153 hasta ve tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan 165 hasta üzerinden çalışma yapılmıştır.

4.14.1. Hastaların Cinsiyet, Doğum Zamanı, Doğum Ağırlığı ve Anne Baba Boylarının Tedavi Süresince ΔKY na Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında doğum ağırlığı, doğum zamanı, cinsiyet, anne ve baba boy ve hedef boy ile bu boyların SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 60'da özetlenmiştir.

Tablo 60. Hastaların cinsiyet, doğum zamanı, doğum ağırlığı ve anne baba boylarının tedavinin süresince ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

		Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Doğum ağırlığı [ortanca (%25-%75) (kg)] (n=319)		3000(2800- 3250)	3000(2750- 3200)	0,471
Doğum zamanı (n=318)				0,180
	Term (%)	127(%83)	127(%77)	
	Preterm (%)	26(%17)	38(%23)	
Cinsiyet (n=318)				0,686
	Kız (%)	59(%38,6)	60(%36,4)	
	Erkek (%)	94(%61,4)	105(%63,6)	
Baba boy [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=319)		165,7(162- 171)	166(163- 170)	0,736
Baba boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=319)		-1,6(-2,2- -0,8)	-1,6(-2,1- -1)	0,617
Anne boy [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=319)		155(150,2- 160)	155(150,2- 157,4)	0,112
Anne boy SDS [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=319)		-1,4(-2,2- -0,7)	-1,4(-2,2- -1,1)	0,143
Hedef boy [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=319)		164,3(156,5- 169,5)	163,5(156- 167,8)	0,312
Hedef boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=319)		-1,4(-1,9- -0,9)	-1,6(-2,1- -1,1)	0,112

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.14.2. Hastaların Tedavi Sürecindeki TY ve KY'lerinin Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında TY'lerin tedavinin hiçbir yılında farklı olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 61'de özetlenmiştir.

Tablo 61. Hastaların tedavi sürecindeki TY'lerinin tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve bir önceki tedavi yılına göre TY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	12,5(11,6- 13,8)	12,6(11,5- 14)	0,702
1. yıl (n=319)	13,5(12,5- 14,8)	13,6(12,5- 15)	0,638
2. yıl (n=307)	14,4(13,5- 15,8)	14,4(13,5- 15,9)	0,792
3. yıl (n=199)	14,8(13,7- 15,8)	15(14- 16,3)	0,387
4. yıl (n=99)	15,3(13,8- 15,9)	15,2(13,7- 16,1)	0,891
5 yıl (n=59)	15,3(14,2- 16,4)	15(14,4- 16,2)	0,567
6. yıl (n=27)	15,1(13,3- 16,3)	14,7(12,8- 15,9)	0,622
7. yıl (n=9)	13,8(12,9- 14,9)	13,6(13,2- 13,8)	0,711
8. yıl (n=4)	13,9(13,9- 13,9)	14,8(14,5- 14,8)	0,180
9. yıl (n=4)	15,1(15,1- 15,1)	15,7(15,6- 16,1)	0,180
10. yıl (n=2)	16(16- 16)	16,8(16,8- 16,8)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	15,7(14,8- 16,8)	15,7(14,7- 16,6)	0,878
	Gruplara ve sürelerle göre TY kazanımı [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi süresi	2,8(2- 4,1)	2,8(2- 3,8)	0,714

KY: Kemik Yaşı, TY: Takvim Yaşı,

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında KY'lerin tedavinin hiçbir yılında farklı olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 62'de özetlenmiştir.

Tablo 62. Hastaların tedavi sürecindeki KY'lerinin tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve bir önceki tedavi yılına göre KY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	10,5(8,8- 12)	10(8,8- 12)	0,944
1. yıl (n=319)	12(10- 13)	12(10- 13)	0,955
2. yıl (n=307)	13(11,5- 14)	13(11,5- 14)	0,738
3. yıl (n=199)	13,5(12- 15)	14(12,5- 15)	0,229
4. yıl (n=99)	13,5(12,5- 15)	14(13- 15)	0,558
5 yıl (n=59)	14(13- 15)	14(13- 16)	0,853
6. yıl (n=27)	14,5(13,5- 15)	14(11- 16)	0,861
7. yıl (n=9)	14(13,5- 15)	12,8(12,3- 13)	0,107
8. yıl (n=4)	13(13- 13)	13,5(13- 13,5)	0,317
9. yıl (n=4)	15(15- 15)	15,5(15- 16)	0,346
10. yıl (n=2)	16(16- 16)	16(16- 16)	1,000
Tedavi sonu (n=319)	15(14- 16)	15(14- 16)	0,559
	Gruplara ve sürelerle göre KY kazanımı [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
İlk yıl (n=319)	1(1- 2)	1(1- 2)	0,696
Tüm tedavi süresince (n=319)	4,2(3- 6)	4(3- 6)	0,851

KY: Kemik Yaşı

4.14.3. Hastaların Tedavi Sürecindeki Boy, VA ve VKİ'lerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında tedavi süresince olan boy uzunlukları, tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 63'te özetlenmiştir.

Tablo 63. Hastaların tedavi sürecindeki boylarının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre boy [ortanca (%25-%75)(cm)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	134,2(128,5- 140,9)	135,7(127,8- 141,9)	0,802
1. yıl (n=319)	142,8(135,3- 150,5)	144,9(136,6- 150)	0,861
2. yıl (n=307)	149,8(141,9- 156,5)	150,4(143- 155,8)	0,880
3. yıl (n=199)	150,8(145,8- 157,9)	154,4(144,8- 160)	0,230
4. yıl (n=99)	152,2(146,8- 159,7)	153,4(147,9- 162,6)	0,439
5 yıl (n=59)	154,6(150,2- 161,6)	156,1(152,4- 162,9)	0,725
6. yıl (n=27)	160,3(147- 165,2)	152,5(143- 164)	0,748
7. yıl (n=9)	153,3(152,2- 159)	148,9(146,6- 149,7)	0,085
8. yıl (n=4)	152,4(152,4- 152,4)	157,1(154,4- 160)	0,180
9. yıl (n=4)	159(159- 159)	162,8(162,4- 167)	0,180
10. yıl (n=2)	164,3(164,3- 164,3)	168,4(168,4- 168,4)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	157,7(151,5- 164,5)	156,3(151- 163,7)	0,517
	Gruplara ve sürelerle göre boy kazanımı [ortanca (%25-%75)(cm)]		
İlk yıl (n=319)	8,7(7,3- 9,8)	8,5(7,3- 9,8)	0,991
Tüm tedavi süresince (n=319)	19,7(15- 28,3)	19,7(15,2- 27,1)	0,598

KY: Kemik Yaşı

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında boy SDS'leri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 64'te özetlenmiştir.

Tablo 64. Hastaların tedavi sürecindeki boy SDS’lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY ’ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-3(-3,4- -2,7)	-2,9(-3,4- -2,6)	0,565
1. yıl (n=319)	-2,5(-2,9- -2,1)	-2,5(-3- -2,1)	0,589
2. yıl (n=307)	-2,1(-2,5- -1,6)	-2,1(-2,6- -1,7)	0,573
3. yıl (n=199)	-2(-2,4- -1,6)	-1,9(-2,3- -1,6)	0,352
4. yıl (n=99)	-1,9(-2,3- -1,5)	-1,7(-2,1- -1,4)	0,240
5 yıl (n=59)	-1,7(-2- -1,5)	-1,7(-1,9- -1,5)	0,714
6. yıl (n=27)	-1,5(-2- -1,2)	-1,7(-2,1- -1,4)	0,554
7. yıl (n=9)	-1,4(-1,5- -0,5)	-1,7(-1,8- -1,6)	0,140
8. yıl (n=4)	-1,5(-1,5- -1,5)	-1,4(-2,1- -1,3)	0,655
9. yıl (n=4)	-1,6(-1,6- -1,6)	-1,4(-1,5- -1)	0,180
10. yıl (n=2)	-1,4(-1,4- -1,4)	-1(-1- -1)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	-1,7(-2,1- -1,4)	-1,7(-2,2- -1,4)	0,612
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,5(0,3- 0,8)	0,5(0,2- 0,7)	0,417
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,4(0,9- 1,6)	1,2(0,8- 1,6)	0,306

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında VA’ları tedavinin yedinci yılında gruplar arasında anlamlı farklı olduğu ($p = 0,014$) ve $\Delta KY > 1$ olanlarda düşük olduğu görüldü. Diğer tedavi yıllarında fark yoktu. Sonuçlar Tablo 65’te özetlenmiştir.

Tablo 65. Hastaların tedavi sürecindeki VA'larının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA [ortanca (%25-%75) (kg)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	30,9(26- 37)	30,8(25,9- 35)	0,780
1. yıl (n=319)	36(30,4- 43,3)	36,5(30,4- 42,1)	0,983
2. yıl (n=307)	42,1(34,8- 47,7)	41,9(34,1- 47,2)	0,734
3. yıl (n=199)	44,2(38,6- 50)	44,6(37,9- 50,2)	0,911
4. yıl (n=99)	44,4(36,2- 51)	45,6(40,2- 51,3)	0,458
5 yıl (n=59)	44,3(39- 53,7)	48,6(43,1- 54,8)	0,317
6. yıl (n=27)	46,2(39,7- 54,2)	51,2(33,6- 55)	1,000
7. yıl (n=9)	42,4(41- 44)	37,1(35,4- 38,4)	0,014
8. yıl (n=4)	66,9(66,9- 66,9)	41,6(38,1- 45)	0,180
9. yıl (n=4)	76(76- 76)	45,2(45- 48,3)	0,180
10. yıl (n=2)	87,6(87,6- 87,6)	48,6(48,6- 48,6)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	48,3(43,7- 54,2)	47,9(41,9- 54)	0,324
	Gruplara ve sürelerle göre VA kazanımı [ortanca (%25-%75) (kg)]		
İlk yıl (n=319)	5(3,1- 7)	5(3,8- 6,5)	0,679
Tüm tedavi süresince (n=319)	15,7(11,9- 22,4)	14,5(11- 20,7)	0,241

KY: Kemik Yaşı, VA: Vücut Ağırlığı

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında VA SDS'lerinin tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. Sonuçlar Tablo 66'da özetlenmiştir.

Tablo 66. Hastaların tedavi sürecindeki VA SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VA SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-2,3(-2,9- -1,7)	-2,3(-3,1- -1,8)	0,603
1. yıl (n=319)	-2,2(-2,7- -1,6)	-2,2(-2,9- -1,4)	0,545
2. yıl (n=307)	-1,8(-2,6- -1,3)	-2,1(-2,8- -1,3)	0,204
3. yıl (n=199)	-1,8(-2,4- -1,1)	-1,8(-2,6- -1)	0,601
4. yıl (n=99)	-1,7(-2,5- -1,2)	-1,7(-2,3- -0,9)	0,594
5 yıl (n=59)	-1,9(-2,3- -1)	-1,6(-2- -1,2)	0,262
6. yıl (n=27)	-1,7(-2,2- -1,1)	-1,7(-1,8- -1)	0,587
7. yıl (n=9)	-1,6(-1,9- -0,6)	-1,9(-2,1- -1,5)	0,462
8. yıl (n=4)	1(1- 1)	-2(-2,8- -1,8)	0,180
9. yıl (n=4)	1,2(1,2- 1,2)	-2,3(-2,4- 48,3)	0,655
10. yıl (n=2)	1,8(1,8- 1,8)	-2,5(-2,5- -2,5)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	-1,7(-2,3- -1)	-1,8(-2,6- -1)	0,254
	Gruplara ve sürelerle göre VA SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,2(-0,1- 0,4)	0,1(-0,1- 0,4)	0,733
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,6(0,1- 1,1)	0,6(0,1- 1)	0,587

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, VA: Vücut Ağırlığı,

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında VKİ'leri tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı farklı değildi. Sonuçlar Tablo 67'de özetlenmiştir.

Tablo 67. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ'lerinin toplam tedavi süresindeki Δ KY'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ [ortanca (%25-%75))(kg/m ²)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince Δ KY $\leq$ 1	Tedavi süresince Δ KY $>$ 1	p
Tedavi öncesi (n=319)	17(15,6- 18,8)	16,8(15,5- 18,1)	0,424
1. yıl (n=319)	17,5(16,2- 19,4)	17,3(16- 19,3)	0,756
2. yıl (n=307)	18,2(16,8- 20,1)	18,3(16,3- 19,8)	0,414
3. yıl (n=199)	18,9(17,2- 20,6)	18,8(17,3- 20,7)	0,997
4. yıl (n=99)	18,9(16,8- 19,8)	18,6(17,6- 20,8)	0,563
5 yıl (n=59)	19(16,9- 20,1)	19,4(17,8- 20,7)	0,265
6. yıl (n=27)	18,5(16,6- 21,3)	19,2(16,4- 20,9)	1,000
7. yıl (n=9)	17,7(17,4- 18)	16,6(16- 17,7)	0,327
8. yıl (n=4)	28,8(28,8- 28,8)	16,9(16- 17,6)	0,180
9. yıl (n=4)	30,1(30,1- 30,1)	17(17- 17,3)	0,157
10. yıl (n=2)	32,5(32,5- 32,5)	17,1(17,1- 17,1)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	19,5(18- 21,5)	19,1(17,7- 21,2)	0,245
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ kazanımı [ortanca (%25-%75))(kg/m ²)]		
İlk yıl (n=319)	0,5(-0,1- 1,1)	0,5(0,1- 1)	0,675
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,3(1,2- 3,4)	2,1(1- 3,1)	0,345

KY: Kemik Yaşı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Benzer şekilde VKİ SDS değerleri de tüm tedavi süresince gruplar arasında farklı değildi. Sonuçlar Tablo 68'de özetlenmiştir.

Tablo 68. Hastaların tedavi sürecindeki VKİ SDS’lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY ’ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre VKİ SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-0,9(-1,6- -0,2)	-1,1(-1,7- -0,2)	0,262
1. yıl (n=319)	-1(-1,6- -0,4)	-1,1(-1,8- -0,3)	0,549
2. yıl (n=307)	-0,9(-1,6- -0,2)	-1(-1,8- -0,3)	0,306
3. yıl (n=199)	-0,8(-1,5- -0,2)	-1(-1,7- -0,1)	0,488
4. yıl (n=99)	-0,9(-1,7- -0,3)	-0,9(-1,6- 0)	0,750
5 yıl (n=59)	-0,8(-1,6- -0,3)	-0,8(-1,2- -0,2)	0,336
6. yıl (n=27)	-1(-1,9- -0,1)	-0,9(-1,3- -0,1)	0,767
7. yıl (n=9)	-0,7(-1,2- 1,5)	-1,4(-1,7- -0,9)	0,221
8. yıl (n=4)	2(2- 2)	-1,6(-2,2- -1,4)	0,180
9. yıl (n=4)	2,1(2,1- 2,1)	-2,1(-2,1- -2)	0,180
10. yıl (n=2)	2,4(2,4- 2,4)	-2,4(-2,4- -2,4)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	-0,7(-1,5- 0)	-1(-1,9- -0,1)	0,193
	Gruplara ve sürelerle göre VKİ SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	-0,1(-0,4- 0,2)	-0,1(-0,3- 0,2)	0,575
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,1(-0,4- 0,6)	0,1(-0,5- 0,4)	0,503

KY: Kemik Yaşı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.14.4. Hastaların Tedavi Sürecindeki Puberte Evrelerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY ’ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince puberte evreleri, tüm tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile $\Delta KY > 1$ olanlara göre karşılaştırıldığında tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 69’da özetlenmiştir.

Tablo 69. Hastaların tedavi sürecindeki puberte evrelerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

		Gruplara ve tedavi yıllarına göre hastaların pubertal durumları (%)		
Tedavi yıllarına göre puberte evreleri		Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=318)				0,618
	Prepubertal	60(39,2)	61(37)	
	Pubertal	93(60,8)	104(63)	
1. yıl (n=318)				0,849
	Prepubertal	34(22,2)	34(20,6)	
	Pubertal	119(77,8)	131(79,4)	
2. yıl (n=306)				0,728
	Prepubertal	19(12,8)	14(8,9)	
	Pubertal	129(87,2)	144(91,1)	
3. yıl (n=199)				0,565
	Prepubertal	9(9,6)	6(5,7)	
	Pubertal	85(90,4)	99(94,3)	
4. yıl (n=99)				0,746
	Prepubertal	6(11,5)	4(8,5)	
	Pubertal	46(88,5)	43(91,5)	
5. yıl (n=59)				0,665
	Prepubertal	1(3)	1(3,8)	
	Pubertal	49(97)	25(96,2)	
6. yıl (n=27)				0,982
	Prepubertal	1(6,3)	0(0)	
	Pubertal	15(93,7)	11(100)	
7. yıl (n=9)				0,620
	Prepubertal	1(20)	0(0)	
	Pubertal	4(80)	4(100)	
8. yıl (n=4)				0,132
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	1(100)	3(100)	
9. yıl (n=4)				0,102
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	1(100)	3(100)	
10. yıl (n=2)				1,000
	Prepubertal	0(0)	0(0)	
	Pubertal	1(100)	1(100)	
Son yıl (n=318)				0,679
	Prepubertal	4(2,6)	2(1,2)	
	Pubertal	149(97,4)	163(98,8)	

KY: Kemik Yaşı

4.14.5. Hastaların BHUT'larının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında bazal ve pik L-Dopa, bazal ve pik klonidin değerleri, bazal ve pik İTT değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuçlar Tablo 70'te özetlenmiştir.

Tablo 70. BHUT'ların toplam tedavi süresindeki ΔKY'ye göre karşılaştırılması

	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	P
Bazal L-dopa [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=312)	0,3(0,1- 0,8)	0,3(0,1- 1,1)	0,238
Pik L-dopa [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=312)	3,6(1,8- 6,1)	4,2(1,9- 6,1)	0,474
Bazal İTT [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=260)	0,2(0,1- 0,7)	0,2(0,1- 0,8)	0,201
Pik İTT [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=260)	1,4(0,5- 2,9)	1,8(0,6- 4)	0,089
Bazal klonidin [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=71)	0,5(0,1- 1,6)	0,6(0,2- 1,6)	0,210
Pik klonidin [ortanca (%25-%75)(ng/ml)] (n=71)	4,3(1,8- 6,4)	3,8(1,8- 6,3)	0,711

İTT: İnsülin Tolerans Testi, KY: Kemik Yaşı

4.14.6. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGF-1 Değerlerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında tedavi süresince IGF-1 değerleri hiçbir tedavi yılında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Benzer şekilde IGF-1 SDS değerleri arasında da tedavinin hiçbir yılında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuçlar Tablo 71 ve Tablo 72'de özetlenmiştir.

Tablo 71. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 değerlerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	144(96,8- 198)	148(95- 195)	0,758
1. yıl (n=319)	329(218- 444)	366(247- 486)	0,195
2. yıl (n=307)	400(304,5- 511,5)	396(310- 517)	0,901
3. yıl (n=199)	414(307- 529)	412(302- 550)	0,574
4. yıl (n=99)	423(295,5- 509,5)	417(287- 493)	0,690
5 yıl (n=59)	370(282- 520)	357,5(274- 503)	0,720
6. yıl (n=27)	388,5(333- 545)	399(241- 519)	0,657
7. yıl (n=9)	314(302- 373)	270(204- 359,5)	0,462
8. yıl (n=4)	187(187- 187)	287(266- 381)	0,180
9. yıl (n=4)	325(325- 325)	310(288- 424)	0,655
10. yıl (n=2)	316(316- 316)	331(331- 331)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	421(340- 554)	418(339- 532)	0,644
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 kazanımı [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	163(92,9- 279)	193(118- 314)	0,175
Tüm tedavi süresince (n=319)	283(189- 396)	268(177- 373)	0,521

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1, KY: Kemik Yaşı

Tablo 72. Hastaların tedavi sürecindeki IGF-1 SDS değerlerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,1(-1,6- -0,6)	-1,1(-1,5- -0,6)	0,692
1. yıl (n=319)	0,3(-0,5- 1,5)	0,6(-0,1- 1,7)	0,102
2. yıl (n=307)	0,6(-0,1- 1,8)	0,8(-0,1- 1,8)	0,753
3. yıl (n=199)	0,5(-0,2- 1,8)	1,1(-0,2- 2,2)	0,190
4. yıl (n=99)	1,1(-0,2- 2)	0,6(-0,4- 1,6)	0,325
5 yıl (n=59)	0,4(-0,3- 0,9)	0,7(-0,1- 1,6)	0,482
6. yıl (n=27)	0,4(0,1- 2,1)	1,3(0,7- 1,5)	0,874
7. yıl (n=9)	0,8(0,2- 2,4)	-0,1(-0,6- 1,9)	0,327
8. yıl (n=4)	-0,2(-0,2- -0,2)	0(-0,3- 1,1)	0,655
9. yıl (n=4)	0,4(0,4- 0,4)	-0,7(-1- 0,6)	0,655
10. yıl (n=2)	-0,9(-0,9- -0,9)	-0,8(-0,8- -0,8)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	0,3(-0,2- 1,6)	0,5(-0,3- 1,6)	0,791
	Gruplara ve sürelerle göre IGF-1 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	1,5(0,6- 2,8)	1,7(1- 2,8)	0,233
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,6(0,8- 2,8)	1,6(0,8- 2,7)	0,914

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1, KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.14.7. Hastaların Tedavi Sürecindeki IGFBP3 Değerlerinin Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında tedavi süresince IGFBP3 değerleri, hiçbir tedavi yılında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Benzer şekilde IGFBP3 SDS değerleri arasında da tedavinin hiçbir yılında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sonuçlar Tablo 73 ve Tablo 74'te özetlenmiştir.

Tablo 73. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 değerlerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	3920(3190- 4870)	4180(3390- 4730)	0,397
1. yıl (n=319)	5340(4650- 6350)	5600(4560- 6440)	0,276
2. yıl (n=307)	5768(5000- 6780)	5910(5140- 6830)	0,275
3. yıl (n=199)	6100(5340- 6840)	6230(5400- 7230)	0,340
4. yıl (n=99)	6170(5360- 7170)	6500(5200- 7940)	0,375
5 yıl (n=59)	5940(5590- 6510)	6010(5220- 7280)	0,567
6. yıl (n=27)	6510(5980- 6810)	6490(5550- 7540)	0,921
7. yıl (n=9)	6370(5640- 7090)	7055(6185- 7480)	0,806
8. yıl (n=4)	3970(3970- 3970)	5620(5180- 6580)	0,180
9. yıl (n=4)	4850(4850- 4850)	6290(5870- 7180)	0,180
10. yıl (n=2)	4200(4200- 4200)	7290(7290- 7290)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	6230(5520- 6970)	6300(5550- 7280)	0,326
	Gruplara ve sürelerle göre IGFBP3 kazanımı [ortanca (%25-%75)(ng/ml)]		
İlk yıl (n=319)	1419(680- 2060)	1330(760- 1970)	0,963
Tüm tedavi süresince (n=319)	2180(1400- 3070)	2210(1380- 3140)	0,906

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-3, KY: Kemik Yaşı

Tablo 74. Hastaların tedavi sürecindeki IGFBP3 SDS değerlerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-0,7(-1,2- -0,2)	-0,6(-1,1- -0,2)	0,534
1. yıl (n=319)	0(-0,4- 0,7)	0,1(-0,4- 0,7)	0,439
2. yıl (n=307)	0,2(-0,3- 0,8)	0,2(-0,3- 0,9)	0,561
3. yıl (n=199)	0,3(-0,3- 0,8)	0,5(-0,2- 1)	0,182
4. yıl (n=99)	0,5(-0,1- 1,1)	0,7(0- 1,2)	0,364
5 yıl (n=59)	0,2(-0,3- 0,7)	0,4(-0,1- 0,9)	0,342
6. yıl (n=27)	0,5(0,2- 0,8)	0,6(0,3- 1,3)	0,622
7. yıl (n=9)	0,8(0,3- 1)	1,3(0,7- 1,6)	0,462
8. yıl (n=4)	-0,7(-0,7- -0,7)	0(-0,3- 0,7)	0,180
9. yıl (n=4)	-0,2(-0,2- -0,2)	0,2(-0,3- 0,9)	0,655
10. yıl (n=2)	-1,4(-1,4- -1,4)	0,7(0,7- 0,7)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	0,2(-0,2- 0,8)	0,3(-0,2- 1)	0,339
	Gruplara ve sürelerle göre IGFBP3 SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	0,8(0,3- 1,3)	0,7(0,3- 1,2)	0,935
Tüm tedavi süresince (n=319)	0,9(0,4- 1,5)	0,9(0,4- 1,5)	0,756

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-3, KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.14.8. Hastaların Tedavi Sürecindeki Büyüme Hızlarının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında tedavi yıllarına göre büyüme hızları tedavinin hiçbir yılında istatistiksel olarak farklı değildi. Sonuçlar Tablo 75'te özetlenmiştir.

Tablo 75. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızlarının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı [ortanca (%25-%75) (cm/yıl)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	3,9(3- 4,8)	3,8(3,1- 4,7)	0,946
1. yıl (n=319)	8,6(7,5- 9,6)	8,6(7,2- 9,7)	0,609
2. yıl (n=307)	6,9(5,6- 8,3)	6,9(6- 8,3)	0,518
3. yıl (n=199)	6,5(4,9- 7,6)	6(4,5- 8)	0,847
4. yıl (n=99)	6(5,4- 7,5)	6,6(5,2- 8,6)	0,245
5 yıl (n=59)	5,6(3,8- 6,9)	5,2(3,9- 7,5)	0,819
6. yıl (n=27)	6,5(4,6- 8,2)	5,9(4,3- 6,9)	0,675
7. yıl (n=9)	7,4(6,6- 9,7)	6,4(5,7- 7,1)	0,221
8. yıl (n=4)	6,1(6,1- 6,1)	8,1(5,2- 9,5)	0,655
9. yıl (n=4)	5,6(5,6- 5,6)	5,6(5,1- 9,2)	0,655
10. yıl (n=2)	5,7(5,7- 5,7)	5,7(5,7- 5,7)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	5,7(3,7- 7,6)	5,4(3,7- 7,9)	0,890
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı kazanımı [ortanca (%25-%75) (cm/yıl)]		
İlk yıl (n=319)	4,7(3,3- 6,1)	4,4(2,7- 6,2)	0,473
Tüm tedavi süresince (n=319)	1,6(-0,5- 3,9)	1,6(-0,3- 4)	0,827

KY: Kemik Yaşı

Benzer şekilde büyüme hızı SDS değerleri karşılaştırıldığında da gruplar arasında hiçbir tedavi yılında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 76'da özetlenmiştir.

Tablo 76. Hastaların tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Gruplara ve tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS [ortanca (%25-%75)]		
Tedavi yılları	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi öncesi (n=319)	-1,2(-1,9- -0,4)	-1,1(-1,8- -0,2)	0,467
1. yıl (n=319)	1,6(0,8- 2,2)	1,7(0,9- 2,3)	0,847
2. yıl (n=307)	1,4(0,5- 2,1)	1,4(0,7- 2,2)	0,674
3. yıl (n=199)	1,1(0,3- 1,8)	1,2(0,4- 2,2)	0,340
4. yıl (n=99)	1(0,2- 1,6)	1,1(0,6- 1,9)	0,400
5 yıl (n=59)	0,8(-0,1- 1,5)	0,7(-0,3- 1,4)	0,536
6. yıl (n=27)	1,2(0,6- 1,9)	0,3(-0,6- 1)	0,068
7. yıl (n=9)	0,8(0,4- 1)	-0,3(-0,7- 0)	0,050
8. yıl (n=4)	-0,4(-0,4- -0,4)	0,7(-0,2- 1,3)	0,180
9. yıl (n=4)	0,2(0,2- 0,2)	0,9(0,5- 1,7)	0,180
10. yıl (n=2)	1,1(1,1- 1,1)	1,8(1,8- 1,8)	0,317
Tedavi sonu (n=319)	1,4(0,7- 2,5)	1,6(0,8- 2,5)	0,667
	Gruplara ve sürelerle göre büyüme hızı SDS kazanımı [ortanca (%25-%75)]		
İlk yıl (n=319)	2,5(1,8- 3,4)	2,4(1,7- 3,3)	0,533
Tüm tedavi süresince (n=319)	2,6(1,8- 3,8)	2,9(1,6- 3,6)	0,933

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.14.9. Hastaların Tedavi Süresi, Tedavi Sonlandırma Nedeni ve Son Boylarının Toplam Tedavi Süresindeki ΔKY 'ye Göre Karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında tedavi süreleri, tedavi sonu boy, tedavi sonu boy SDS, final boy ve final boy SDS'leri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Sonuçlar Tablo 77'de özetlenmiştir.

Tablo 77. Hastaların tedavi süresi, tedavi sonlandırma nedeni ve son boylarının toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

	Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
Tedavi süresi [ortanca (%25-%75) (yıl)] (n=319)	2,9(2- 4,1)	2,8(2- 3,5)	0,110
Tedavi sonlandırılması nedeni (n=319)			0,404
Boyun SGK limitine ulaşması (%)	52(34)	55(33,3)	
Epifizlerin kapanması ve uzama hızının düşmesi (%)	63(41,2)	59(35,8)	
Hasta isteği/takibi bırakma (%)	35(22,9)	46(27,9)	
Komplikasyon/diğer (%)	3(2)	5(3)	
Tedavi sonu boy [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=319)	157,7(151,5- 164,5)	156,3(151- 163,7)	0,492
Tedavi sonu boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=319)	-1,7(-2,1- -1,4)	-1,7(-2,1- -1,4)	0,528
Final boy (cm) [ortanca (%25-%75) (cm)] (n=244)	162,0(154,6-167,3)	160,5(156,0- 166,8)	0,939
Final boy SDS [ortanca (%25-%75)] (n=244)	-1,5(-1,9- -1,0)	-1,5(-2,1- -1,1)	0,664

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

4.14.10. Hastaların yıllara göre ΔKY 'lerinin tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastaların yıllara göre ΔKY 'leri karşılaştırıldığında Tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olanlarda sadece tedavinin 4. yılında ΔKY daha yüksek bulundu. Sonuçlar Tablo 78'de özetlenmiştir.

Tablo 78. Hastaların yıllara göre ΔKY 'lerinin toplam tedavi süresindeki ΔKY 'ye göre karşılaştırılması

		Gruplara ve bir önceki tedavi yılına göre ΔKY [ortanca (%25-%75)(yıl)]		
Tedavi yılları		Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$	Tedavi süresince $\Delta KY > 1$	p
1. yıl (n=319) [İlk yıl ΔKY]		1,5(1,2- 1,8)	1,5(1,2- 1,9)	0,202
2. yıl (n=307)		0,9(0,6- 1,2)	0,8(0,5- 1,1)	0,464
3. yıl (n=199)		1(0,7- 1,3)	0,9(0,5- 1,3)	0,158
4. yıl (n=99)		0,8(0,5- 1,2)	1(0,7- 1,4)	0,006
5 yıl (n=59)		0,9(0,7- 1,1)	0,9(0,6- 1,5)	0,763
6. yıl (n=27)		0,7(0,6- 1,4)	1,1(0,6- 1,4)	0,620
7. yıl (n=9)		1,1(0,7- 1,5)	0,8(0,6- 1,9)	0,863
8. yıl (n=4)		0,8(0,5- 2,6)	1,1(0,8- 1,5)	0,806
9. yıl (n=4)		0,8(0,8- 0,8)	0,4(0,3- 0,4)	0,180
10. yıl (n=2)		1,7(1,7- 1,7)	1,6(1,4- 1,8)	0,655
Tedavi süresince KY kazanımı		0,8(0,8- 0,8)	0,8(0,8- 0,8)	0,317
Tedavi süresince KY kazanımı		2,8(2- 4,1)	2,8(2- 3,8)	0,714
		ΔKY 'nin gruplara göre sayısal dağılımı (%)		
Tedavi süresince ΔKY (n=318)				0,691
	≤ 1	95(62,1)	106(64,2)	
	> 1	58(37,9)	59(35,8)	
		Tedavi başındaki pubertal durumun gruplara göre sayısal dağılımı (%)		
Tedavi öncesinde (n=319)				0,680
	Prepubertal	60(39,2)	61(37)	
	Pubertal	93(60,8)	104(63)	

KY: Kemik Yaşı, TY: Takvim Yaşı

4.15. TEDAVİ SONU BOY, FİNAL BOY VE ΔKY’NIN DİĞER PARAMETRELERLE KORELASYONU

4.15.1. Doğum Ağırlığı, Anne, Baba ve Hedef Boyu İle Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Doğum ağırlığı ile tedavi sonu boy($p = 0,016$, $r = 0,134$) tedavi sonu boy SDS($p = 0,003$, $r = 0,168$) , final boy ($p = 0,034$, $r = 0,119$) ve final boy SDS($p = 0,003$, $r = 0,169$) arasında zayıf ama anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu.

Baba boyu, tedavi sonu boy SDS ($p = 0,002$, $r = 0,172$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,272$) ile pozitif olarak anlamlı şekilde korele idi ancak korelasyon zayıftı. Baba boy SDS değeri, tedavi sonu boy($p = 0,019$, $r = 0,131$), tedavi sonu boy SDS($p = 0,001$, $r = 0,184$) final boy($p = 0,029$, $r = 0,14$) ve final boy SDS($p \leq 0,001$, $r = 0,266$) ile pozitif, anlamlı fakat zayıf bir korelasyon içeriyordu. Baba boy SDS ile ilk yıl ΔKY ile negatif, anlamlı fakat zayıf bir korelasyon vardı ($p = 0,049$, $r = -0,110$).

Anne boyunun ve anne boyu SDS ile diğer parametreler arasında korelasyonu bulunmadı.

Hedef boy, tedavi sonu boy ($p \leq 0,001$, $r = 0,488$) ile pozitif orta düzey korele ve final boy ($p \leq 0,001$, $r = 0,673$) ile pozitif güçlü düzeyde korele idi. Hedef boy SDS, tedavi sonu boy SDS ($p = 0,003$, $r = 0,166$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,25$) değeri ile pozitif anlamlı şekilde, tedavi süresince ΔKY ($p = 0,014$, $r = -0,138$) ile negatif anlamlı korele idi ancak tüm bu korelasyonların gücü zayıftı. Sonuçlar Tablo 79'da özetlenmiştir.

Tablo 79. Doğum ağırlığı, anne, baba ve hedef boy ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Doğum ağırlığı	r	0,134	0,168	0,055	0,038	0,119	0,169
	p	0,016	0,003	0,331	0,497	0,034	0,003
	n	319	319	319	317	244	244
Baba boy	r	0,102	0,172	-0,106	-0,076	0,114	0,272
	p	0,070	0,002	0,060	0,174	0,075	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
Baba boy SDS	r	0,131	0,184	-0,110	-0,081	0,14	0,266
	p	0,019	0,001	0,049	0,149	0,029	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
Anne boy	r	0,066	0,103	0,051	-0,102	0,049	0,099
	p	0,242	0,067	0,366	0,069	0,443	0,124
	n	319	319	318	318	244	244
Anne boy SDS	r	0,014	0,084	0,064	-0,084	0,025	0,123
	p	0,801	0,134	0,257	0,133	0,703	0,055
	n	319	319	318	318	244	244
Hedef boy	r	0,488	0,030	-0,125	-0,067	0,673	0,044
	p	<0,001	0,588	0,026	0,234	<0,001	0,492
	n	319	319	318	318	244	244
Hedef boy SDS	r	0,097	0,166	-0,034	-0,138	0,12	0,25
	p	0,085	0,003	0,541	0,014	0,062	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244

Δ KY: Kemik yaşı değişimi, Δ KY: Tedavi süresince kemik yaşı değişiminin tedavi süresine oranı, KY: Kemik yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.15.2. Tedavi Yıllarına Göre Takvim Yaşı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

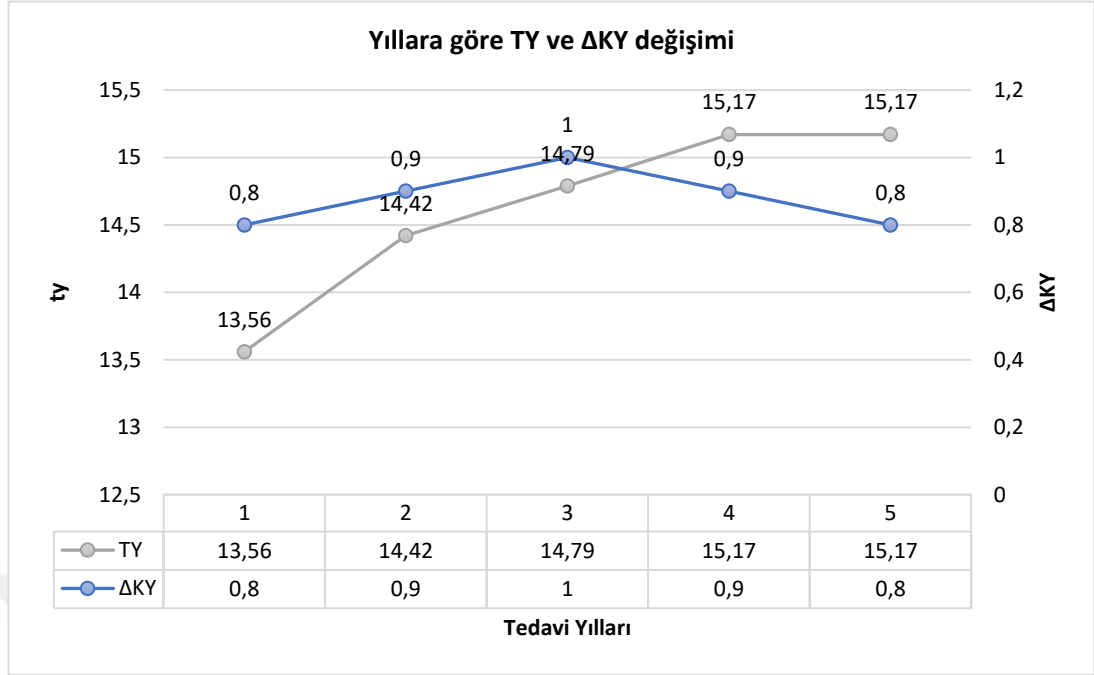
Tedavi öncesindeki TY'nin tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon gösterdiği ($p \leq 0,001$, $r = 0,382$), final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki olduğu ($p \leq 0,001$, $r = 0,253$), ilk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunduğu ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$) belirlenmiştir.

Birinci yıl TY'nin tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edilmiş ($p \leq 0,001$, $r = 0,375$) ve final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmış ($p \leq 0,001$, $r = 0,263$) ve ilk yıl ΔKY ile negatif düşük bir korelasyon saptanmıştır ($p \leq 0,001$, $r = -0,181$) . İkinci yıl TY'nin tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlenmiş ($p \leq 0,001$, $r = 0,386$), final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuş ($p = 0,001$, $r = 0,244$), ilk yıl ΔKY ile negatif düşük korelasyon saptanmıştır ($p \leq 0,001$, $r = -0,181$). Üçüncü yıl TY'nin tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuş ($p \leq 0,001$, $r = 0,382$), final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p = 0,008$, $r = 0,210$). Dördüncü yılda ise tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p = 0,001$, $r = 0,323$), Tedavi sonu boy SDS ile düşük negatif korelasyon saptanmıştır ($p = 0,037$, $r = -0,210$). 5. yıl TY ile tedavi sonu boy SDS arasında negatif zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($p = 0,030$, $r = -0,210$) Tedavi sonu TY analizinde, tedavi sonu boy ile güçlü pozitif bir korelasyon ($p \leq 0,001$, $r = 0,752$) ve final boy ile güçlü pozitif bir ilişki ($p \leq 0,001$, $r = 0,606$) olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar Tablo 80'de özetlenmiştir.

Tablo 80. Tedavi yıllarına göre takvim yaşı ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre TY		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,382	-0,072	-0,205	0,023	0,253	0,038
	p	<0,001	0,200	<0,001	0,684	<0,001	0,553
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,375	-0,079	-0,181	0,031	0,263	0,045
	p	<0,001	0,157	<0,001	0,579	<0,001	0,482
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,386	-0,066	-0,218	0,014	0,244	0,041
	p	<0,001	0,248	<0,001	0,801	<0,001	0,531
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,382	-0,098	-0,111	0,046	0,21	0,046
	p	<0,001	0,170	0,119	0,516	0,008	0,564
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,323	-0,210	0,107	-0,069	0,162	0,024
	p	0,001	0,037	0,290	0,500	0,148	0,835
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,204	-0,283	0,094	-0,160	0,062	-0,023
	p	0,122	0,030	0,480	0,225	0,678	0,876
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,308	-0,203	0,252	-0,071	0,018	-0,009
	p	0,119	0,309	0,205	0,723	0,945	0,971
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	0,151	-0,370	0,126	-0,151	-0,522	-0,522
	p	0,698	0,327	0,747	0,698	0,288	0,288
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	0,800	1,000	-0,200	0,200	0,8	0,8
	p	0,200	1,000	0,800	0,800	0,2	0,2
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,600	0,800	-0,400	0,400	0,6	0,6
	p	0,400	0,200	0,600	0,600	0,4	0,4
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	0,400	0,200	0,600	0,600	0,4	0,4
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,752	0,039	-0,144	-0,002	0,606	-0,006
	p	<0,001	0,483	0,010	0,976	<0,001	0,931
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY: Takvim yaşı



Şekil 2. Tedavi yıllarına göre TY ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 2), yıllara göre TY ve Δ KY'nin değişimi görülmektedir.

4.15.3. Tedavi Yıllarına Göre Kemik Yaşı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

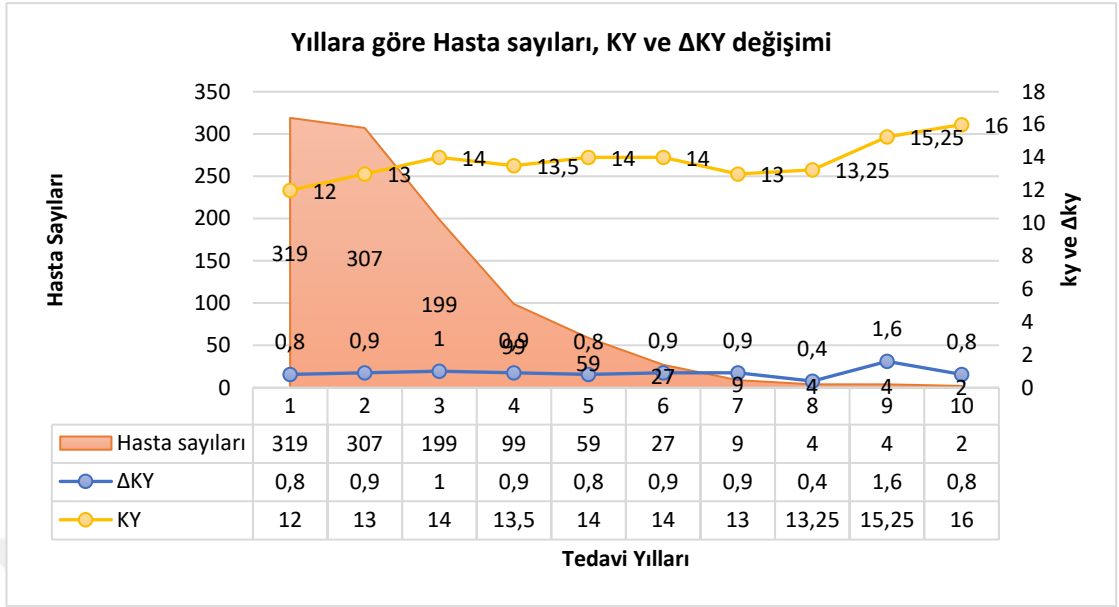
Tedavi öncesindeki KY ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu ($p < 0,001$, $r = 0,249$), ilk yıl Δ KY ile ise zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunduğu ($p < 0,001$, $r = -0,252$) gözlemlenmiştir. Ayrıca, 1. yıl KY ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğu ($p < 0,001$, $r = 0,22$), tedavi sonu boy SDS ile ise zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunduğu ($p = 0,044$, $r = -0,113$) saptanmıştır. 2. yıl KY ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,016$, $r = 0,137$), ilk yıl Δ KY ile negatif düşük bir korelasyon ($p = 0,002$, $r = -0,177$) bulunmuştur. 3. yıl KY ile tedavi sonu boy arasında pozitif bir ilişki ($p = 0,031$, $r = 0,153$) ve ilk yıl Δ KY ile negatif bir ilişki ($p = 0,016$, $r = -0,171$) gözlenmiştir. 5. yıl KY ile tedavi sonu boy SDS arasında zayıf negatif bir ilişki olduğu ($p = 0,035$, $r = -0,275$) ve final boy SD ile negatif bir korelasyon ($p = 0,007$, $r = -0,388$) olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tedavi sonu KY'nin tedavi sonu boy ile güçlü pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,564$) ve final boy ile güçlü bir ilişki ($p < 0,001$, $r = 0,353$)

gösterdiği gözlemlenmiştir. İlk yıl Δ KY ile tedavi sonu boy arasında negatif zayıf bir korelasyon ($p = 0,016$, $r = -0,134$) olduğu bulunmuştur. Son olarak, tedavi süresince KY kazanımı ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,023$, $r = 0,127$), final boy ile ise pozitif bir ilişki ($p = 0,039$, $r = 0,132$) gözlemlenmiştir. Sonuçlar Tablo 81'de özetlenmiştir.

Tablo 81. Tedavi yıllarına göre kemik yaşı ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

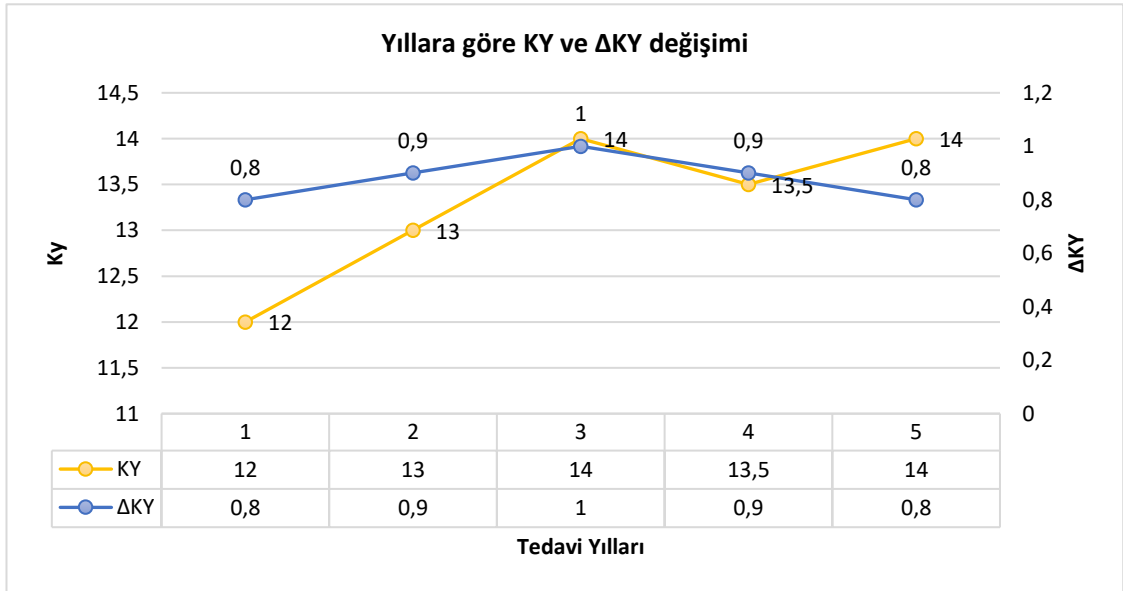
Tedavi yıllarına göre KY		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,249	-0,091	-0,252	0,020	0,09	-0,065
	p	<0,001	0,107	<0,001	0,725	0,16	0,312
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,220	-0,113	0,046	0,033	0,059	-0,088
	p	<0,001	0,044	0,416	0,562	0,358	0,173
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,137	-0,108	-0,177	0,038	-0,042	-0,058
	p	0,016	0,059	0,002	0,508	0,516	0,374
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,153	-0,112	-0,171	0,053	-0,038	-0,07
	p	0,031	0,114	0,016	0,458	0,636	0,379
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,183	-0,197	0,045	0,052	-0,009	-0,14
	p	0,070	0,051	0,656	0,612	0,936	0,214
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	-0,042	-0,275	0,008	0,085	-0,232	-0,388
	p	0,755	0,035	0,950	0,522	0,117	0,007
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,286	-0,082	0,317	0,078	-0,001	-0,045
	p	0,148	0,685	0,107	0,701	0,997	0,859
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,253	-0,025	0,025	-0,684	-0,765	-0,765
	p	0,511	0,948	0,948	0,042	0,076	0,076
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,447	0,000	-0,894	0,894	-0,447	-0,447
	p	0,553	1,000	0,106	0,106	0,553	0,553
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,632	-0,105	-0,949	0,949	-0,632	-0,632
	p	0,368	0,895	0,051	0,051	0,368	0,368
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	-0,253	-0,025	0,025	-0,253	-0,025	0,025
	p	0,511	0,948	0,948	0,511	0,948	0,948
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,564	0,019	-0,284	0,055	0,353	-0,31
	p	<0,001	0,734	<0,001	0,328	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl KY kazanımı	r	-0,134	-0,014	0,833	0,067	-0,112	0,001
	p	0,016	0,808	<0,001	0,233	0,08	0,992
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince KY kazanımı	r	0,127	0,098	0,059	0,001	0,132	-0,13
	p	0,023	0,080	0,295	0,981	0,039	0,043
	n	319	319	318	318	244	244

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru



Şekil 3. Tedavi yıllarına göre Hasta sayıları KY ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 3), hasta sayısı, KY ve Δ KY'nin tedavi yıllarına göre değişimi incelenmektedir.



Şekil 4. Tedavi yıllarına göre KY ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 4), KY ve Δ KY'nin tedavi yıllarına göre değişimi gösterilmektedir.

4.15.4. Tedavi Yıllarına Göre Boy ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde, boy ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,423$), ilk yıl Δ KY ile ise zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p = 0,002$, $r = -0,173$). Tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Birinci yılda, boy ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$, $r = 0,412$). İlk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuş ($p = 0,01$, $r = -0,144$), ancak tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Boy kazanımı açısından değerlendirildiğinde, birinci yılda tedavi sonu boy SDS ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p = 0,003$, $r = 0,163$).

İkinci yılda, tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0,001$, $r = 0,497$), ilk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon devam etmiştir ($p = 0,003$, $r = -0,167$). Tedavi süresince Δ KY ile ise bu yılda da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Üçüncü yılda, tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,001$, $r = 0,546$). İlk yıl Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamış, tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Dördüncü yılda, tedavi sonu boy ile güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,576$) bulunmuş, ilk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,053$, $r = 0,195$), ancak tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Beşinci yılda, tedavi sonu boy ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir ($p < 0,001$, $r = 0,572$). İlk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmış ($p = 0,057$, $r = 0,249$), tedavi süresince Δ KY ile ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Altıncı yılda, tedavi sonu boy ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p = 0,019$, $r = 0,448$), ancak ilk yıl Δ KY ve tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

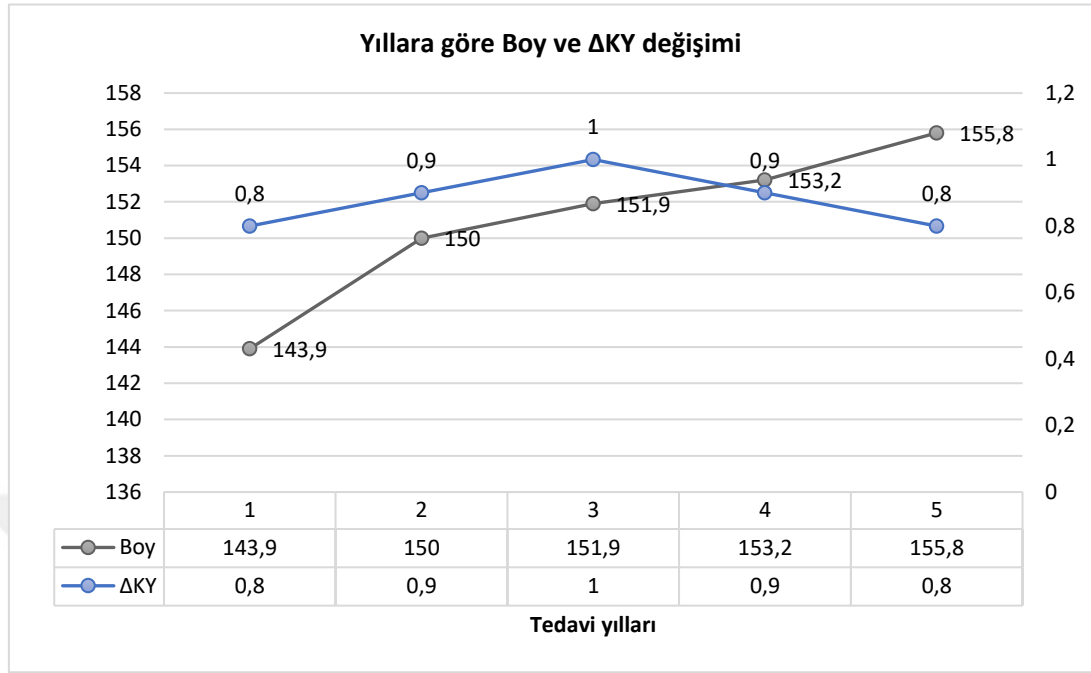
İlk yıl boy kazanımı açısından değerlendirildiğinde, birinci yılda boy kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$, $r = 0,197$). Ayrıca, tedavi süresince boy kazanımı ile tedavi sonu boy arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$, $r = 0,37$), tedavi sonu boy SDS ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$, $r = 0,291$). Sonuçlar Tablo 82'de özetlenmiştir.

Tablo 82. Tedavi yıllarına göre boy ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre boy		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,423	0,136	-0,173	0,042	0,31	0,227
	p	<0,001	0,015	0,002	0,455	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,412	0,163	-0,144	0,035	0,307	0,255
	p	<0,001	0,003	0,010	0,538	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,497	0,217	-0,167	0,003	0,367	0,287
	p	<0,001	<0,001	0,003	0,963	<0,001	<0,001
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,546	0,213	-0,064	0,089	0,431	0,289
	p	<0,001	0,003	0,372	0,210	<0,001	<0,001
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,576	0,146	0,195	0,079	0,493	0,253
	p	<0,001	0,150	0,053	0,436	<0,001	0,023
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,572	0,159	0,249	0,070	0,524	0,307
	p	<0,001	0,229	0,057	0,598	<0,001	0,036
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,448	0,162	0,368	-0,059	0,296	0,327
	p	0,019	0,421	0,059	0,771	0,233	0,185
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,142	0,234	0,335	-0,753	-0,58	-0,58
	p	0,715	0,544	0,379	0,019	0,228	0,228
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	0,000	0,400	-0,800	0,800	0	0
	p	1,000	0,600	0,200	0,200	1	1
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,000	0,400	-0,800	0,800	0	0
	p	1,000	0,600	0,200	0,200	1	1
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	1,000	0,600	0,200	0,200	1	1
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	1,000	0,533	-0,069	-0,021	0,931	0,418
	p	<0,001	<0,001	0,220	0,710	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl Boy kazanımı	r	0,073	0,197	0,097	-0,007	0,034	0,208
	p	0,196	<0,001	0,083	0,905	0,593	0,001
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince Boy kazanımı	r	0,370	0,291	0,092	-0,047	0,356	0,056
	p	<0,001	<0,001	0,100	0,407	<0,001	0,381
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre Boy ve ΔKY değişimi grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Tedavi yıllarına göre Boy ve ΔKY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 5), boy yıllara göre hep artış göstermesine rağmen, yıldan yıla boy artış miktarının farklı olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar genellikle ΔKY ile korelasyon göstermektedir. Örneğin, 1. yıldan 2. yıla geçişte ΔKY 0,8'den 0,9'a çıkarken boyda belirgin bir artış gözlemlenmiş ve 143,9 cm'den 150 cm'ye yükselmiştir. Aynı şekilde, 2. yıldan 3. yıla ΔKY 'nin 1'e yükselmesiyle boy 151,9 cm'ye kadar çıkmıştır. Ancak, ΔKY 'nin 4. ve 5. yıllarda gerilemesiyle birlikte boy uzama hızı da azalmış ve boy artışı daha sınırlı kalmıştır.

4.15.5. Tedavi Yıllarına Göre Boy SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,196$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir pozitif korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,431$) saptanmıştır. Aynı zamanda, ilk yıl ΔKY ile boy SDS arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,027$, $r = 0,124$) bulunmuştur. Ancak tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Birinci yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,002$, $r = 0,173$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü pozitif bir ilişki ($p < 0,001$, $r = 0,566$) saptanmıştır. Tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İkinci yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,239$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,679$) bulunmuştur. Ancak ilk yıl ΔKY ve tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Üçüncü yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,301$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,708$) saptanmıştır. Tedavi süresince ΔKY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,166$, $r = 0,099$).

Dördüncü yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında güçlü düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,409$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,731$) bulunmuştur. Tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Beşinci yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,471$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,836$) saptanmıştır. ΔKY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Altıncı yılda, boy SDS ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,005$, $r = 0,521$) ve tedavi sonu boy SDS ile güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,867$) saptanmıştır. Tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tedavi sonu itibarıyla, boy SDS ile final boy arasında güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,537$) ve tedavi sonu boy SDS ile final boy SDS arasında da güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,992$) saptanmıştır.

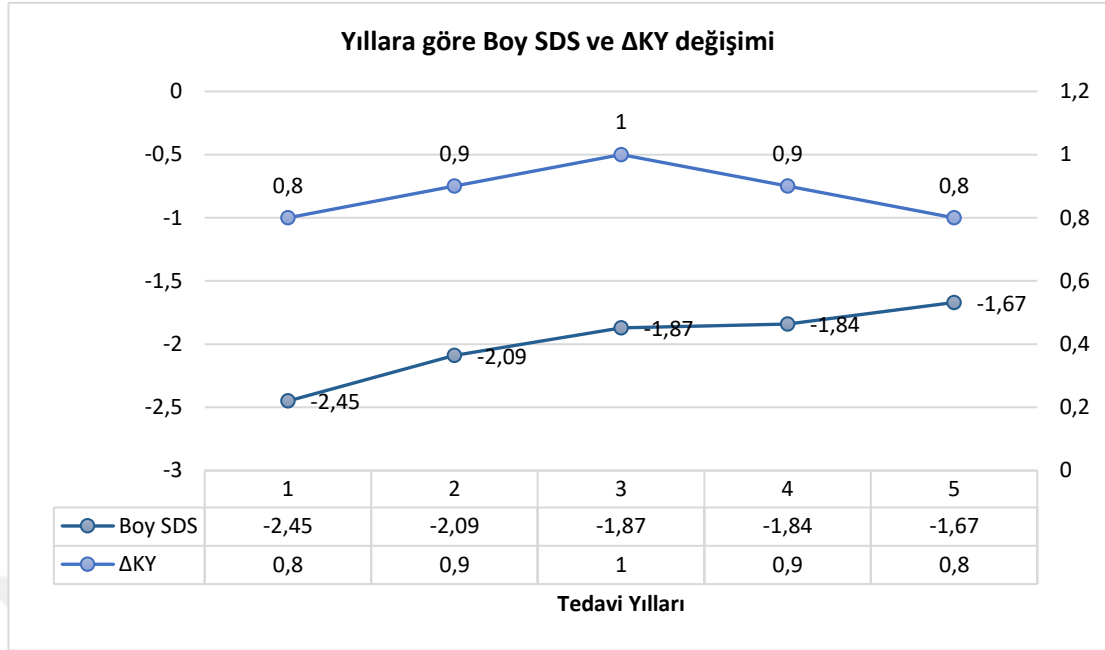
İlk yıl boy SDS kazanımında, tedavi sonu boy SDS ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,27$) tespit edilmiştir. Tedavi süresince boy SDS

kazanımı ise, tedavi sonu boy SDS ile orta düzeyde pozitif bir ilişki göstermiştir ($p < 0,001$, $r = 0,61$). Sonuçlar Tablo 83'te özetlenmiştir.

Tablo 83. Tedavi yıllarına göre boy SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre boy SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,196	0,431	0,124	0,077	0,31	0,332
	p	<0,001	<0,001	0,027	0,170	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,173	0,566	0,086	0,006	0,245	0,488
	p	0,002	<0,001	0,124	0,914	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,239	0,679	0,012	-0,004	0,192	0,581
	p	<0,001	<0,001	0,834	0,949	0,003	<0,001
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,301	0,708	-0,001	0,099	0,255	0,572
	p	<0,001	<0,001	0,986	0,166	0,001	<0,001
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,409	0,731	-0,005	0,167	0,44	0,446
	p	<0,001	<0,001	0,957	0,099	<0,001	<0,001
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,471	0,836	0,066	0,057	0,494	0,625
	p	<0,001	<0,001	0,620	0,668	<0,001	<0,001
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,521	0,867	0,049	-0,144	0,759	0,781
	p	0,005	<0,001	0,806	0,474	<0,001	<0,001
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,226	0,569	0,360	-0,552	0,029	0,029
	p	0,559	0,110	0,342	0,123	0,957	0,957
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,200	-0,600	0,600	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,800	0,400	0,400	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,000	0,400	-0,800	0,800	0	0
	p	1,000	0,600	0,200	0,200	1	1
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	0,600	0,800	0,400	0,400	0,800	0,400
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,537	0,992	0,027	-0,038	0,463	0,87
	p	<0,001	<0,001	0,629	0,500	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl Boy SDS kazanımı	r	0,023	0,270	-0,005	-0,046	-0,035	0,269
	p	0,678	<0,001	0,932	0,415	0,591	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince Boy SDS kazanımı	r	0,383	0,610	-0,058	-0,108	0,226	0,578
	p	<0,001	<0,001	0,304	0,055	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru



Şekil 6. Tedavi yıllarına göre Boy SDS ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 6), boy SDS ve Δ KY'nin tedavi yıllarına göre değişimi incelendiğinde, ilk 3 yıl boyunca Δ KY ve boy SDS arasında belirgin bir korelasyon olduğu görülmektedir. Özellikle Δ KY'nin 3. yılda 1'e yükseldiği dönemde boy SDS'de de -2,45'ten -1,87'ye kadar belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak, 4. ve 5. yıllarda Δ KY'nin düşüş eğiliminde olmasına rağmen boy SDS'deki iyileşme devam etmiştir.

4.15.6. Tedavi Yıllarına Göre VA ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde, VA ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,285$) ve final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,019$, $r = 0,15$) bulunmaktadır. İlk yıl Δ KY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Birinci yılda, VA ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,254$) saptanmış olup, tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İkinci yılda, VA ile tedavi sonu boy SDS arasında zayıf düzeyde bir korelasyon ($p = 0,072$, $r = 0,103$) ve final boy ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,042$, $r = 0,132$) gözlenmiştir. İlk yıl ΔKY ve tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Üçüncü yılda, VA ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p < 0,001$, $r = 0,285$) tespit edilmiştir. İlk yıl ΔKY ve tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Dördüncü yılda, VA ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, ilk yıl ΔKY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,007$, $r = 0,269$) ve tedavi süresince ΔKY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,007$, $r = 0,154$) bulunmuştur.

Beşinci yılda, VA ile tedavi sonu boy arasında zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,014$, $r = 0,319$) ve ilk yıl ΔKY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,029$, $r = 0,284$) gözlenmiştir. Tedavi süresince ΔKY ile de zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,029$, $r = 0,284$) bulunmuştur.

Altıncı yılda, VA ile ilk yıl ΔKY arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,049$, $r = 0,383$) gözlenmiştir.

Tedavi sonunda, VA ile tedavi sonu boy arasında güçlü bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,591$) ve final boy ile güçlü bir ilişki ($p < 0,001$, $r = 0,461$) gözlenmiştir.

Tedavi süresince VA kazanımı ise, tedavi sonu boy SDS ile orta düzeyde pozitif bir korelasyon göstermiştir ($p < 0,001$, $r = 0,237$). Sonuçlar Tablo 84'te özetlenmiştir.

Tablo 84. Tedavi yıllarına göre VA ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre VA		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,285	0,065	-0,101	0,019	0,15	0,089
	p	<0,001	0,249	0,071	0,739	0,019	0,167
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,254	0,070	-0,092	0,019	0,107	0,083
	p	<0,001	0,215	0,101	0,733	0,095	0,196
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,292	0,103	-0,090	-0,006	0,132	0,12
	p	<0,001	0,072	0,116	0,913	0,042	0,065
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,285	0,069	0,067	0,027	0,143	0,107
	p	<0,001	0,331	0,347	0,709	0,071	0,181
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,379	0,000	0,269	0,154	0,296	0,108
	p	<0,001	0,997	0,007	0,129	0,007	0,339
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,319	-0,045	0,284	0,284	0,2	0,035
	p	0,014	0,734	0,029	0,029	0,178	0,817
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,195	-0,084	0,383	0,201	-0,034	0,021
	p	0,331	0,678	0,049	0,314	0,893	0,935
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,333	-0,350	0,283	-0,600	-0,486	-0,486
	p	0,381	0,356	0,460	0,088	0,329	0,329
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,800	0,400	-0,400	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,400	-0,800	0,400	-0,400	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	-1,000	-1,000	1,000	-1,000	-1	-1
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,591	0,262	0,011	-0,007	0,461	0,093
	p	<0,001	<0,001	0,838	0,897	<0,001	0,149
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl VA kazanımı	r	0,048	0,092	0,009	0,000	-0,061	0,078
	p	0,397	0,099	0,874	0,994	0,342	0,224
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince VA kazanımı	r	0,328	0,237	0,123	-0,060	0,262	0,019
	p	<0,001	<0,001	0,028	0,288	<0,001	0,765
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VA: Vücut Ağırlığı

4.15.7. Tedavi Yıllarına Göre VA SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında zayıf pozitif bir korelasyon ($p = 0,011$, $r = 0,142$) ve ilk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,038$, $r = 0,116$) bulunmaktadır. Tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İlk yıl, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir korelasyon ($p = 0,003$, $r = 0,164$) gözlenmiştir, ancak ilk yıl Δ KY ve tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

İkinci yılda, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,233$) ve final boy ile anlamlı bir ilişki ($p = 0,042$, $r = 0,132$) bulunmaktadır. İlk yıl Δ KY ve tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Üçüncü yılda, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir korelasyon ($p = 0,002$, $r = 0,221$) ve ilk yıl Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,016$, $r = 0,17$) tespit edilmiştir. Tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Dördüncü yılda, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki ($p = 0,01$, $r = 0,259$) ve tedavi süresince Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir ilişki ($p = 0,035$, $r = 0,213$) bulunmaktadır. İlk yıl Δ KY ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Beşinci yılda, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir korelasyon ($p = 0,038$, $r = 0,271$) ve tedavi süresince Δ KY ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,005$, $r = 0,358$) saptanmıştır. İlk yıl Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Altıncı yılda, VA SDS ile ilk yıl Δ KY arasında anlamlı bir ilişki ($p = 0,049$, $r = 0,288$) gözlenmiştir. Tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Tedavi sonunda, VA SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,243$) gözlenmiş, ancak ΔKY ile herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 85'te özetlenmiştir.

Tablo 85. Tedavi yıllarına göre VA SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre VA SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,038	0,142	0,116	0,020	0,027	0,021
	p	0,495	0,011	0,038	0,717	0,673	0,743
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	-0,049	0,164	0,084	-0,010	-0,006	0,006
	p	0,380	0,003	0,137	0,866	0,931	0,929
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,012	0,233	0,062	-0,038	0,026	0,079
	p	0,830	<0,001	0,280	0,503	0,696	0,229
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	-0,030	0,221	0,170	0,025	0,016	0,105
	p	0,669	0,002	0,016	0,722	0,843	0,19
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,068	0,259	0,138	0,213	0,21	0,091
	p	0,501	0,010	0,174	0,035	0,059	0,418
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,178	0,271	0,136	0,358	0,253	0,124
	p	0,178	0,038	0,305	0,005	0,086	0,405
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	-0,088	0,049	0,288	0,304	-0,024	0,115
	p	0,663	0,808	0,145	0,124	0,926	0,651
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,383	0,200	0,050	-0,050	-0,029	-0,029
	p	0,308	0,606	0,898	0,898	0,957	0,957
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,800	0,400	-0,400	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,200	-0,400	0,000	0,000	-0,2	-0,2
	p	0,800	0,600	1,000	1,000	0,8	0,8
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	-1,000	-1,000	1,000	-1,000	-1	-1
	p	0,800	0,600	1,000	1,000	0,8	0,8
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,043	0,260	0,080	-0,028	0,041	0,116
	p	0,444	<0,001	0,155	0,624	0,525	0,071
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl VA SDS kazanımı	r	0,018	0,127	-0,035	-0,048	-0,011	0,012
	p	0,742	0,024	0,538	0,393	0,863	0,851
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince VA SDS kazanımı	r	0,126	0,243	0,019	-0,027	0,018	0,17
	p	0,025	<0,001	0,740	0,631	0,786	0,008
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.15.8. Tedavi Yıllarına Göre VKİ ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde, VKİ ile ilgili anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sürecinin ilk yılında da anlamlı bir ilişki saptanmamış, VKİ ve ilgili parametreler arasında zayıf korelasyonlar gözlenmiştir. Ancak, üçüncü yıl itibarıyla, ilk yıl Δ KY ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiş ($p = 0,012$, $r = 0,177$), bu da zayıf pozitif bir korelasyonu işaret etmiştir. Dördüncü yılda VKİ ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiş ($p = 0,026$, $r = 0,223$), bu da zayıf pozitif bir korelasyon olarak değerlendirilmiştir.

Beşinci yıla gelindiğinde, tedavi süresince Δ KY ile anlamlı bir pozitif ilişki tespit edilmiştir ($p = 0,01$, $r = 0,334$), bu ilişki orta düzeyde bir korelasyon olarak kabul edilebilir. Altıncı yılda da tedavi süresince Δ KY ile ilişkili bir pozitif korelasyon gözlenmiş ($p = 0,058$, $r = 0,369$), ancak bu ilişki sınırda anlamlılık göstermektedir. Tedavi sonu analizlerde ise anlamlı bir korelasyon bulunmamış, VKİ ile ilgili herhangi bir güçlü ilişki ortaya konamamıştır. İlk yıl VKİ kazanımı ile final boy arasında ise anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p = 0,005$, $r = -0,179$), bu durum VKİ'nin final boy üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi süresince VKİ kazanımı ile ilk yıl Δ KY arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuş ($p = 0,005$, $r = 0,158$), bu da kemik yaşı ilerlemesiyle VKİ artışı arasında orta düzeyde bir korelasyonu göstermektedir.

Sonuç olarak, tedavi sürecinde VKİ ile ilgili korelasyonların zayıf ya da orta düzeyde olduğu, ancak tedavi süresince Δ KY ile olan ilişkilerin daha belirgin olduğu görülmektedir. Sonuçlar Tablo 86'da özetlenmiştir.

Tablo 86. Tedavi yıllarına göre VKİ ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre VKİ		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,063	-0,039	-0,013	0,002	-0,03	-0,091
	p	0,262	0,490	0,823	0,978	0,636	0,155
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,022	-0,070	-0,008	0,017	-0,098	-0,122
	p	0,699	0,215	0,892	0,766	0,126	0,058
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,028	-0,048	-0,008	-0,014	-0,092	-0,071
	p	0,629	0,401	0,895	0,805	0,158	0,275
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	-0,053	-0,094	0,177	0,033	-0,154	-0,088
	p	0,459	0,187	0,012	0,642	0,052	0,269
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,052	-0,153	0,223	0,158	-0,017	-0,073
	p	0,609	0,131	0,026	0,118	0,878	0,514
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,050	-0,155	0,246	0,334	-0,015	-0,087
	p	0,710	0,242	0,060	0,010	0,922	0,559
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	-0,039	-0,250	0,369	0,272	-0,245	-0,103
	p	0,848	0,208	0,058	0,170	0,328	0,683
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,483	-0,583	-0,233	0,000	-0,543	-0,543
	p	0,187	0,099	0,546	1,000	0,266	0,266
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,800	0,400	-0,400	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,105	-0,632	0,632	-0,632	-0,105	-0,105
	p	0,895	0,368	0,368	0,368	0,895	0,895
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	-1,000	-1,000	1,000	-1,000	-1	-1
	p	0,895	0,368	0,368	0,368	0,895	0,895
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,061	-0,024	0,057	-0,014	-0,074	-0,159
	p	0,277	0,674	0,314	0,804	0,248	0,013
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl VKİ kazanımı	r	-0,104	-0,057	0,033	0,007	-0,179	-0,082
	p	0,063	0,314	0,560	0,898	0,005	0,205
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince VKİ kazanımı	r	-0,052	-0,007	0,158	-0,035	-0,097	-0,109
	p	0,359	0,896	0,005	0,538	0,13	0,089
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.15.9. Tedavi Yıllarına Göre VKİ SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde VKİ SDS ile parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İlk yılda ise VKİ SDS ile final boy ve final boy SDS arasında zayıf, ancak anlamlı bir negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p = 0,016$, $r = -0,154$; $p = 0,008$, $r = -0,169$). İkinci yıl itibarıyla, VKİ SDS ile final boy arasında yine zayıf bir negatif korelasyon saptanmıştır ($p = 0,032$, $r = -0,139$).

Üçüncü yılda ise tedavi süresince VKİ SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur ($p = 0,003$, $r = 0,209$), bu korelasyon orta düzeyde güçlü bir ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca, final boy SDS ile de zayıf bir negatif ilişki gözlenmiştir ($p = 0,024$, $r = -0,179$). Dördüncü yılda herhangi bir anlamlı ilişki bulunmazken, beşinci yılda tedavi süresince VKİ SDS ile anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır ($p = 0,005$, $r = 0,36$).

Altıncı yılda ise VKİ SDS ile final boy arasında orta düzeyde güçlü bir negatif ilişki bulunmuştur ($p = 0,119$, $r = -0,381$). Tedavinin sonunda, VKİ SDS ile final boy arasında anlamlı bir negatif ilişki tespit edilmiştir ($p = 0,001$, $r = -0,212$). Ayrıca tedavi süresince VKİ SDS kazanımı ile final boy SDS arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$, $r = -0,226$).

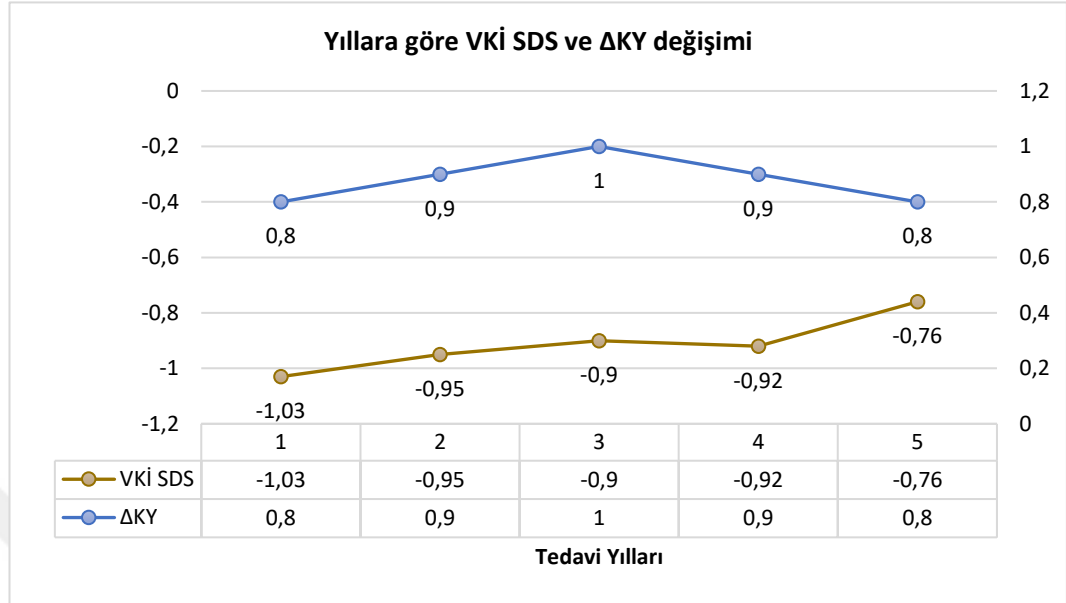
Bu sonuçlar, tedavi süresince VKİ SDS'nin boy üzerindeki etkisinin genellikle negatif yönde olduğunu göstermektedir ve bu negatif ilişki tedavi süresince giderek belirginleşmiştir. Sonuçlar Tablo 87'de özetlenmiştir.

Tablo 87. Tedavi yıllarına göre VKİ SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre VKİ SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,101	0,023	0,078	-0,019	-0,087	-0,113
	p	0,071	0,687	0,165	0,733	0,177	0,078
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	-0,143	-0,019	0,074	-0,006	-0,154	-0,169
	p	0,010	0,742	0,186	0,909	0,016	0,008
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	-0,131	0,001	0,068	-0,022	-0,139	-0,112
	p	0,022	0,988	0,234	0,696	0,032	0,086
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	-0,190	0,000	0,209	-0,001	-0,179	-0,11
	p	0,007	0,997	0,003	0,985	0,024	0,168
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	-0,123	-0,016	0,123	0,169	-0,048	-0,086
	p	0,226	0,872	0,223	0,094	0,669	0,444
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	-0,037	-0,010	0,153	0,360	0,007	-0,083
	p	0,784	0,941	0,248	0,005	0,963	0,581
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	-0,288	-0,233	0,228	0,323	-0,381	-0,234
	p	0,145	0,242	0,252	0,100	0,119	0,349
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,500	0,067	0,250	-0,117	-0,314	-0,314
	p	0,170	0,865	0,516	0,765	0,544	0,544
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,800	0,400	-0,400	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,600	-0,800	0,400	-0,400	-0,6	-0,6
	p	0,400	0,200	0,600	0,600	0,4	0,4
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	-1,000	-1,000	1,000	-1,000	-1	-1
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	-0,172	-0,032	0,111	-0,024	-0,212	-0,162
	p	0,002	0,572	0,048	0,665	0,001	0,011
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl VKİ SDS kazanımı	r	-0,062	-0,037	0,016	0,009	-0,125	-0,09
	p	0,268	0,511	0,781	0,867	0,05	0,162
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince VKİ SDS kazanımı	r	-0,150	-0,080	0,105	0,000	-0,226	-0,112
	p	0,007	0,153	0,061	0,994	<0,001	0,081
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tedavi yıllarına göre VKİ ve Δ KY değişimi Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Tedavi yıllarına göre VKİ SDS ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 7), VKİ SDS ve Δ KY’nin yıllar içindeki değişimi gösterilmektedir.

4.15.10. L-dopa, Klonidin, İTT ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Bazal L-dopa seviyeleri ile tedavi sonu boy ($r = -0,161$, $p = 0,004$) ve tedavi sonu boy SDS ($r = -0,107$, $p = 0,06$) arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmaktadır. Bu, bazal L-dopa seviyelerinin düşük olduğu durumlarda, tedavi sonu boy ve boy SDS’nin daha düşük olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, tedavi süresince Δ KY ile bazal L-dopa arasında anlamlı olmayan bir pozitif ilişki ($r = 0,078$, $p = 0,169$) bulunmuştur.

Pik L-dopa seviyelerinde ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bazal İTT seviyeleri ile parametreler arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, ancak tedavi süresince Δ KY ile pozitif bir eğilim gözlenmiştir ($r = 0,091$, $p = 0,145$). Pik İTT

düzeylerinde de tedavi süresince ΔKY ile zayıf bir pozitif ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,115$, $p = 0,064$), bu sonuç anlamlılık sınırında yer almaktadır.

Bazal ve pik klonidin düzeyleri ile parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Sonuçlar Tablo 88'de özetlenmiştir.

Tablo 88. L-dopa, klonidin ve İTT ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Bazal L-dopa	r	-0,161	-0,107	0,043	0,078	-0,084	-0,118
	p	0,004	0,060	0,447	0,169	0,196	0,068
	n	312	312	311	311	239	239
Pik L-dopa	r	-0,088	-0,103	-0,033	0,090	0,017	-0,013
	p	0,121	0,070	0,566	0,111	0,79	0,847
	n	312	312	311	311	239	239
Bazal İTT	r	-0,044	-0,042	-0,035	0,091	-0,031	-0,119
	p	0,475	0,497	0,579	0,145	0,664	0,094
	n	260	260	259	259	201	201
Pik İTT	r	-0,095	-0,040	0,007	0,115	-0,101	-0,087
	p	0,126	0,519	0,907	0,064	0,156	0,223
	n	259	259	258	258	200	200
Bazal klonidin	r	0,027	0,071	-0,171	0,100	0,055	0,078
	p	0,821	0,558	0,154	0,407	0,693	0,576
	n	71	71	71	71	54	54
Pik klonidin	r	-0,114	0,028	0,160	-0,036	-0,023	0,127
	p	0,348	0,817	0,187	0,769	0,872	0,363
	n	70	70	70	70	53	53

İTT: İnsülin Tolerans Testi

4.15.11. Tedavi yıllarına göre IGF-1 ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesinde IGF-1 düzeyleri ile tedavi sonu boy ($r = 0,104$, $p = 0,064$) ve final boy ($r = -0,055$, $p = 0,391$) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İlk yıl IGF-1 düzeyleri ile final boy arasında zayıf bir negatif korelasyon ($r = -0,18$, $p = 0,005$) bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, 2. yıl IGF-1 düzeyleri ile final boy arasında anlamlı negatif bir ilişki ($r = -0,191$, $p = 0,003$) saptanmıştır. 4. yıl verileri incelendiğinde, IGF-1 ile tedavi süresince ΔKY ($r = -0,224$, $p = 0,044$) arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu, tedavi süresince IGF-1 düzeylerinin kemik yaşı ilerlemesiyle ters orantılı olarak azaldığını gösterebilir.

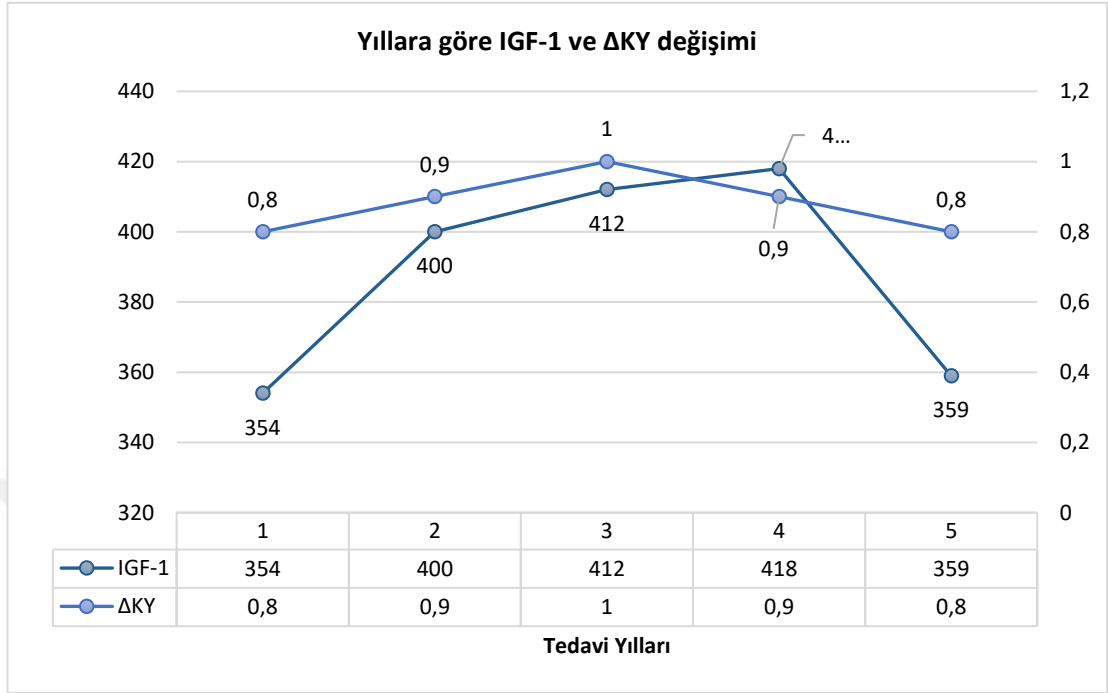
7.yıl verilerinde ise IGF-1 ile tedavi sonu boy ($r = -0,817$, $p = 0,007$) ve final boy ($r = -0,829$, $p = 0,042$) arasında güçlü negatif korelasyonlar mevcuttur, ancak bu yıl içerisindeki hasta sayısının azlığı dikkate alınmalıdır. Tedavi süresince IGF-1 kazanımı ile parametreler arasında anlamlı ilişkiler bulunmamıştır, ancak final boy ile IGF-1 artışı arasında ($r = -0,147$, $p = 0,021$) zayıf bir negatif ilişki görülmektedir. Sonuçlar Tablo 89'da özetlenmiştir.

Tablo 89. Tedavi yıllarına göre IGF-1 ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre IGF-1		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,104	0,033	-0,102	-0,003	-0,055	0,08
	p	0,064	0,556	0,069	0,954	0,391	0,215
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,014	0,026	-0,033	0,018	-0,18	0,035
	p	0,799	0,638	0,554	0,747	0,005	0,589
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,030	-0,008	0,015	-0,006	-0,191	-0,031
	p	0,605	0,889	0,790	0,915	0,003	0,639
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,052	-0,012	0,080	0,012	-0,073	0,048
	p	0,468	0,864	0,260	0,872	0,359	0,549
	n	198	198	198	198	158	158
4. yıl	r	-0,032	-0,151	-0,090	-0,030	-0,224	-0,09
	p	0,753	0,135	0,375	0,771	0,044	0,426
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,051	-0,203	0,032	0,001	-0,073	-0,003
	p	0,702	0,123	0,810	0,995	0,623	0,984
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	-0,091	-0,227	0,302	-0,017	-0,183	-0,007
	p	0,653	0,256	0,126	0,931	0,468	0,977
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,817	-0,450	-0,617	0,017	-0,829	-0,829
	p	0,007	0,224	0,077	0,966	0,042	0,042
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	0,200	-1,000	1,000	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,800	0,600	0,800	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,800	0,400	0,800	-0,800	0,8	0,8
	p	0,200	0,600	0,200	0,200	0,2	0,2
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	0,600	0,800	0,600	0,800	0,600	0,800
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,049	0,071	-0,102	0,103	-0,136	0,052
	p	0,379	0,205	0,071	0,067	0,034	0,421
	n	319	319	317	317	244	244
İlk yıl IGF-1 kazanımı	r	-0,013	0,017	-0,091	0,068	-0,147	0,005
	p	0,814	0,763	0,106	0,225	0,021	0,939
	n	319	319	317	317	244	244
Tedavi süresince IGF-1 kazanımı	r	0,019	0,064	-0,036	0,085	-0,092	0,009
	p	0,730	0,254	0,528	0,133	0,153	0,888
	n	319	319	317	317	244	244

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1 SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre IGF-1 ve Δ KY değişimi Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tedavi yıllarına göre IGF-1 ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 8), IGF-1 ve Δ KY’nin yıllar içindeki değişimi birlikte incelendiğinde, her iki parametrenin de ilk 3 yıl boyunca düzenli bir artış gösterdiği ve bu dönemde aralarında belirgin bir paralellik olduğu görülmektedir. IGF-1’in 3. yılda 418 seviyesine ulaşması ve Δ KY’nin aynı dönemde 1’e çıkması, tedavi sürecinin başında kemik yaşı ilerlemesi ile IGF-1 artışı arasındaki korelasyonun güçlü olduğunu düşündürülebilir. Tedavi ile hem IGF-1 hem de Δ KY artışı, büyümenin biyolojik ve biyokimyasal açıdan desteklendiğini göstermektedir. Ancak, 4. ve 5. yıllarda Δ KY’nin 0,9 ve 0,8 seviyelerine gerilemesiyle birlikte IGF-1 seviyesinde de 359’a kadar bir düşüş gözlemlenmektedir. Bu düşüş, kemik yaşı ilerlemesi hızındaki azalmayla birlikte IGF-1 seviyelerinin de tedavinin ileri aşamalarında azalmaya başladığını işaret edebilir.

4.15.12. Tedavi Yıllarına Göre IGF-1 SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesindeki IGF-1 SDS düzeyleri ile ilk yıl Δ KY arasında zayıf negatif bir korelasyon bulunmaktadır ($r = -0,129$, $p = 0,021$). Ancak, tedavi sonu boy, final boy ve diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İlk yıl IGF-1 SDS kazanımı, ilk yıl Δ KY ile pozitif zayıf bir korelasyona sahiptir ($r = 0,129$, $p = 0,021$), ancak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Tedavi süresince IGF-1 SDS kazanımı ile parametreler arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. 7. yıl verilerinde IGF-1 SDS ile tedavi sonu boy ($r = -0,717$, $p = 0,03$) ve final boy ($r = -0,771$, $p = 0,072$) arasında güçlü negatif korelasyonlar mevcuttur, ancak bu yılki hasta sayısının az olması dikkate alınmalıdır. Sonuçlar Tablo 90'da özetlenmiştir.

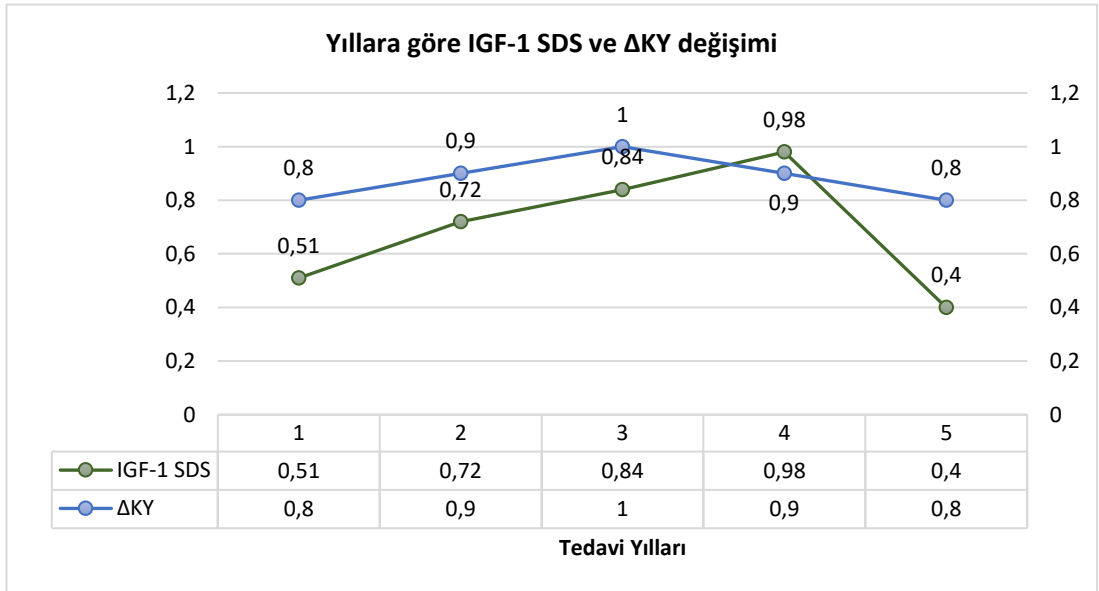
Tablo 90. Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,077	0,041	-0,129	-0,033	-0,123	0,011
	p	0,167	0,465	0,021	0,560	0,054	0,865
	n	319	319	317	317	244	244
1. yıl	r	0,010	0,055	0,038	0,013	-0,014	-0,026
	p	0,858	0,331	0,497	0,819	0,834	0,691
	n	319	319	317	317	244	244
2. yıl	r	0,070	0,013	0,086	-0,048	0,015	-0,122
	p	0,220	0,814	0,132	0,401	0,818	0,06
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,088	0,026	0,089	0,009	0,125	0,02
	p	0,219	0,717	0,217	0,897	0,119	0,801
	n	197	197	196	196	157	157
4. yıl	r	-0,063	-0,024	-0,124	-0,074	-0,147	-0,12
	p	0,533	0,815	0,222	0,465	0,189	0,284
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,020	-0,015	0,014	-0,007	0,022	-0,023
	p	0,878	0,910	0,914	0,958	0,883	0,88
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	-0,080	0,090	0,094	0,146	0,039	0,082
	p	0,698	0,663	0,646	0,475	0,881	0,755
	n	26	26	26	26	17	17
7. yıl	r	-0,717	-0,550	-0,083	-0,083	-0,771	-0,771
	p	0,030	0,125	0,831	0,831	0,072	0,072

	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,800	-0,400	-0,800	-0,800	-0,8	-0,8
	p	0,200	0,600	0,200	0,200	0,200	0,200
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,400	0,200	0,400	0,400	0,4	0,4
	p	0,600	0,800	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	1,000	1,000	1	1
	p	0,600	0,800	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	-0,034	-0,011	-0,033	0,045	-0,096	-0,01
	p	0,549	0,841	0,557	0,424	0,135	0,877
	n	319	319	317	317	244	244
İlk yıl IGF-1 SDS kazanımı	r	0,062	0,038	0,129	0,031	0,064	-0,045
	p	0,266	0,500	0,021	0,588	0,32	0,485
	n	319	319	317	317	244	244
Tedavi süresince IGF-1 SDS kazanımı	r	0,011	-0,031	0,049	0,052	-0,02	-0,026
	p	0,851	0,586	0,384	0,361	0,759	0,683
	n	319	319	317	317	244	244

IGF-1: İnsülin-like Growth Factor-1, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS ve Δ KY değişimi Şekil 9’da gösterilmiştir



Şekil 9. Tedavi yıllarına göre IGF-1 SDS ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 9), IGF-1 SDS ve Δ KY'nin tedavi yıllarına göre değişimi gösterilmektedir. IGF-1 SDS, Tedavi öncesinde 0,51 seviyesindeyken, tedavinin ilk 4 yılında sürekli bir artış göstererek 0,98 seviyesine ulaşmıştır. Ancak 5. yılda bu değer 0,4 seviyesine düşmüştür.

Δ KY de benzer bir eğilim göstermiş ve 1 seviyesine kadar yükseldikten sonra 5. yılda 0,8 seviyesine gerilemiştir. IGF-1 SDS'nin artışı ile Δ KY arasındaki ilişki, özellikle ilk 4 yıl boyunca oldukça paralel seyretmiştir.

4.15.13. Tedavi Yıllarına Göre IGFBP3 ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

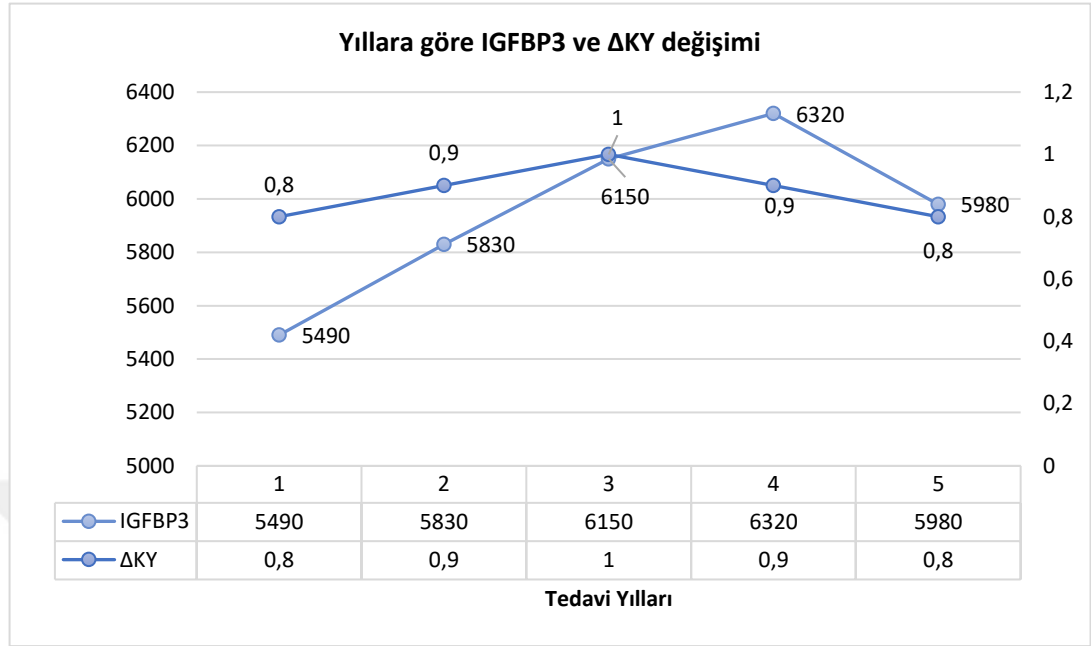
Tedavi öncesindeki IGFBP3 ile ilk yıl Δ KY arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r = -0,127$, $p = 0,024$) gözlenmiştir, ancak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İlk yıl IGFBP3 kazanımı ile ilk yıl Δ KY ($r = 0,121$, $p = 0,031$) ve tedavi süresince Δ KY ($r = 0,114$, $p = 0,042$) arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Tedavi süresince IGFBP3 kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,205$, $p < 0,001$) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Diğer yıllarda ve parametrelerde anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Sonuçlar Tablo 91'de özetlenmiştir.

Tablo 91. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre IGFBP3		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,068	-0,003	-0,127	0,000	-0,059	0,048
	p	0,226	0,964	0,024	0,999	0,355	0,456
	n	319	319	317	317	244	244
1. yıl	r	0,068	0,077	0,004	0,109	-0,029	0,097
	p	0,225	0,171	0,942	0,052	0,647	0,129
	n	319	319	317	317	244	244
2. yıl	r	0,061	0,049	0,009	0,080	-0,038	0,055
	p	0,286	0,393	0,869	0,163	0,565	0,402
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,043	0,009	-0,068	0,015	-0,042	0,038
	p	0,551	0,895	0,344	0,830	0,598	0,633
	N	198	198	197	197	158	158
4. yıl	r	0,015	0,010	-0,131	-0,047	-0,075	0,002
	p	0,881	0,919	0,197	0,646	0,504	0,987
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	-0,125	-0,361	-0,239	-0,255	-0,189	-0,222
	p	0,347	0,005	0,068	0,051	0,204	0,134
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,124	-0,043	-0,115	-0,210	0,018	-0,111
	p	0,537	0,831	0,568	0,294	0,945	0,662
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,217	-0,450	-0,517	-0,517	-0,714	-0,714
	p	0,576	0,224	0,154	0,154	0,111	0,111
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,200	0,400	-0,200	-0,200	-0,2	-0,2
	p	0,800	0,600	0,800	0,800	0,8	0,8
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,400	0,800	0,400	0,400	0,4	0,4
	p	0,600	0,200	0,600	0,600	0,6	0,6
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	1,000	1,000	1	1
	p	0,800	0,600	0,800	0,800	0,8	0,8
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,101	0,091	0,103	0,085	0,074	0,06
	p	0,072	0,107	0,068	0,129	0,25	0,348
	n	319	319	317	317	244	244
İlk yıl IGFBP3 kazanımı	r	0,028	0,090	0,121	0,114	0,041	0,081
	p	0,620	0,107	0,031	0,042	0,523	0,21
	n	319	319	317	317	244	244
Tedavi süresince IGFBP3 kazanımı	r	0,048	0,085	0,205	0,074	0,119	-0,005
	p	0,398	0,131	<0,001	0,189	0,063	0,932
	n	319	319	317	317	244	244

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-3, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre IGFBP3 ve Δ KY değişimi Şekil 10'da gösterilmiştir



Şekil 10. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil-10), IGFBP3 ve Δ KY'nin yıllar içindeki değişimi incelenmektedir. IGFBP3, Tedavi öncesinde 5490 seviyesindeyken, 3. yıla kadar düzenli bir artış göstermiş ve 6150 seviyesine ulaşmıştır. 4. yılda 6320'ye yükselse de, 5. yılda 5980'e düşerek hafif bir gerileme göstermiştir. Benzer bir şekilde, Δ KY de 3. yılda en yüksek seviyesi olan 1'e ulaşmış, ancak 4. ve 5. yıllarda gerileyerek sırasıyla 0,9 ve 0,8 seviyelerine düşmüştür. İlk 3 yıl boyunca IGFBP3 ve Δ KY arasında dikkat çekici bir paralellik görülmektedir.

IGF-1 ve IGF-1 SDS grafikleri (Şekil 8 ve Şekil 9) ile karşılaştırıldığında, IGFBP3 ve IGF-1'in Tedavi öncesinde benzer bir artış trendi izlediği fark edilmektedir. IGF-1 de 3. yıla kadar yükselmiş, ardından 5. yılda düşüş göstermiştir. IGF-1 SDS grafiği ise IGF-1 ile benzer şekilde ilk 4 yıl boyunca artış gösterirken, 5. yılda belirgin bir düşüş yaşamıştır.

4.15.14. Tedavi Yıllarına Göre IGFBP3 SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesindeki IGFBP3 SDS ile ilk yıl ΔKY arasında anlamlı negatif bir korelasyon ($r = -0,134$, $p = 0,017$) bulunmuştur. Ayrıca, ilk yıl IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,121$, $p = 0,031$) ve ilk yıl ΔKY ($r = 0,121$, $p = 0,031$) arasında pozitif anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Tedavi süresince IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,157$, $p = 0,005$) arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçlar Tablo 92'de özetlenmiştir.

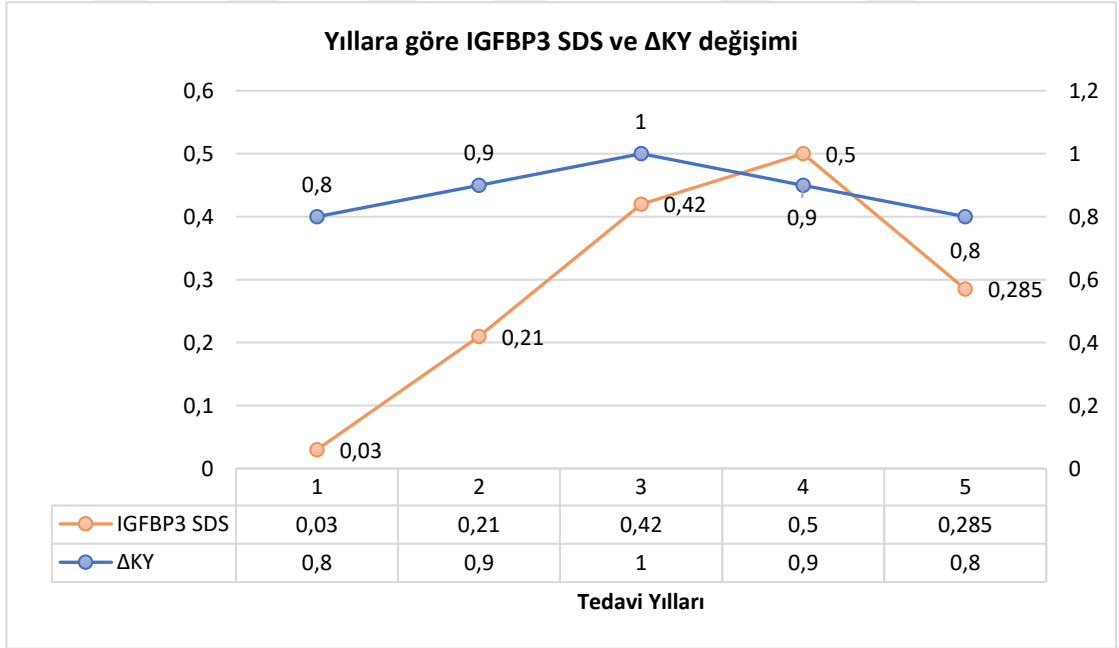
Tablo 92. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,080	0,002	-0,134	-0,063	-0,094	0
	p	0,152	0,972	0,017	0,262	0,144	1
	n	319	319	317	317	244	244
1. yıl	r	-0,067	0,116	0,005	0,052	-0,075	0,055
	p	0,233	0,039	0,924	0,358	0,244	0,396
	n	319	319	317	317	244	244
2. yıl	r	-0,052	0,067	0,022	0,029	-0,067	-0,004
	p	0,363	0,240	0,707	0,613	0,308	0,953
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	-0,026	0,047	-0,010	-0,011	-0,017	-0,003
	p	0,714	0,511	0,888	0,882	0,833	0,967
	n	197	197	196	196	157	157
4. yıl	r	-0,065	0,167	0,016	0,023	-0,032	-0,021
	p	0,522	0,098	0,875	0,823	0,775	0,853
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	-0,188	-0,181	-0,106	-0,130	-0,167	-0,203
	p	0,158	0,173	0,428	0,331	0,268	0,176
	n	58	58	58	58	46	46
6. yıl	r	-0,021	0,088	0,066	-0,044	-0,022	-0,151
	p	0,917	0,663	0,745	0,826	0,932	0,55
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	-0,350	-0,483	-0,317	-0,317	-0,486	-0,486
	p	0,356	0,187	0,406	0,406	0,329	0,329
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,200	0,400	-0,200	-0,200	-0,2	-0,2
	p	0,800	0,600	0,800	0,800	0,8	0,8

	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,200	0,400	0,200	0,200	0,2	0,2
	p	0,800	0,600	0,800	0,800	0,8	0,8
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	1,000	1,000	1	1
	p	0,800	0,600	0,800	0,800	0,8	0,8
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	-0,049	0,059	0,041	0,048	-0,007	0,032
	p	0,380	0,295	0,467	0,393	0,908	0,614
	n	319	319	317	317	244	244
İlk yıl IGFBP3 kazanımı	r	0,020	0,121	0,121	0,106	0,021	0,064
	p	0,716	0,031	0,031	0,059	0,739	0,319
	n	319	319	317	317	244	244
Tedavi süresince IGFBP3 kazanımı	r	0,013	0,056	0,157	0,092	0,073	0,019
	p	0,816	0,317	0,005	0,101	0,257	0,762
	n	319	319	317	317	244	244

IGFBP3: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-3, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS ve Δ KY değişimi Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Tedavi yıllarına göre IGFBP3 SDS ve Δ KY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil-11), IGFBP3 SDS ve Δ KY'nin tedavi yıllarına göre değişimi gösterilmektedir. IGFBP3 SDS, Tedavi öncesinde 0,03 seviyesindeyken, 4. yıla kadar sürekli bir artış göstererek 0,5 seviyesine ulaşmıştır. Ancak 5. yılda belirgin bir düşüş göstererek 0,285 seviyesine gerilemiştir. Δ KY ise ilk 3 yıl boyunca artış göstererek 1 seviyesine ulaşmış, 4. ve 5. yıllarda ise sırasıyla 0,9 ve 0,8 seviyelerine gerilemiştir. IGFBP3 SDS ve Δ KY arasındaki bu paralel artış, özellikle ilk 4 yılda belirgin bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. IGFBP3 SDS'nin 4. yıldaki zirve seviyesine ulaşmasıyla Δ KY'nin de 1 seviyesinde olduğu gözlemlenmektedir. Ancak 5. yılda her iki parametrede de düşüş gözlemlenmiştir.

4.15.15. Tedavi Yıllarına Göre BH dozu ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve Δ KY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesindeki BH dozu ile tedavi sonu boy arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r = -0,113$, $p = 0,044$) saptanmıştır. İlk yıl Δ KY ile anlamlı negatif bir ilişki ($r = -0,102$, $p = 0,069$) görülürken, diğer yıllar boyunca anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. 3. yılda BH dozu ile tedavi sonu boy arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0,14$, $p = 0,049$) saptanmış olup, bu ilişki diğer yıllarda anlamlı bulunmamıştır. 7. yılda BH dozu ile tedavi sonu boy SDS arasında güçlü bir pozitif ilişki ($r = 0,775$, $p = 0,014$) gözlemlenmiştir, fakat bu yıl diğer parametreler ile ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 93'te özetlenmiştir.

Tablo 93. Tedavi yıllarına göre BH dozu ile tedavi sonu boy ve final boy arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına göre BH dozu		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,113	0,024	-0,102	-0,003	-0,094	0
	p	0,044	0,663	0,069	0,954	0,144	1
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	-0,021	0,036	-0,033	0,018	-0,075	0,055
	p	0,714	0,520	0,554	0,747	0,244	0,396
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,102	0,064	0,015	-0,006	-0,067	-0,004
	p	0,075	0,265	0,790	0,915	0,308	0,953
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,140	0,019	0,080	0,012	-0,017	-0,003
	p	0,049	0,790	0,260	0,872	0,833	0,967
	n	199	199	198	198	157	157
4. yıl	r	0,082	0,060	-0,090	-0,030	-0,032	-0,021
	p	0,421	0,555	0,375	0,771	0,775	0,853
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,117	0,150	0,032	0,001	-0,167	-0,203
	p	0,376	0,257	0,810	0,995	0,268	0,176
	n	59	59	59	59	46	46
6. yıl	r	-0,091	0,044	0,302	-0,017	-0,022	-0,151
	p	0,653	0,828	0,126	0,931	0,932	0,55
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	0,387	0,775	-0,617	0,017	-0,486	-0,486
	p	0,303	0,014	0,077	0,966	0,329	0,329
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	0,894	0,894	-1,000	1,000	-0,2	-0,2
	p	0,106	0,106	0,600	0,800	0,8	0,8
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,632	0,316	0,800	-0,800	0,2	0,2
	p	0,368	0,684	0,200	0,200	0,8	0,8
	n	4	4	4	4	4	4

IGFBP3: İnsülin-like growth factor binding protein-3, SDS: Standart Deviasyon Skoru

4.15.16. Tedavi Yıllarına Göre Büyüme Hızı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesindeki büyüme hızı ile tedavi sonu boy arasında anlamlı bir negatif korelasyon ($r = -0,134$, $p = 0,017$) bulunmuş olup, final boy ile de negatif bir ilişki ($r = -0,141$, $p = 0,027$) saptanmıştır. İlk yıl büyüme hızı ile tedavi sonu boy SDS

arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,227$, $p < 0,001$) ve final boy SDS ile pozitif bir ilişki ($r = 0,212$, $p = 0,001$) gözlenmiştir. Ayrıca, ikinci yıldan itibaren büyüme hızında artış ile tedavi sonu boy ve boy SDS değerleri arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiş olup, üçüncü yılda tedavi sonu boy ile güçlü bir ilişki ($r = 0,427$, $p < 0,001$) ve final boy ile anlamlı bir ilişki ($r = 0,482$, $p < 0,001$) saptanmıştır.

İlk yıl büyüme hızı kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki ($r = 0,208$, $p < 0,001$) ve tedavi süresince büyüme hızı kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,238$, $p < 0,001$) görülmüştür. Sonuçlar Tablo 94'te özetlenmiştir.

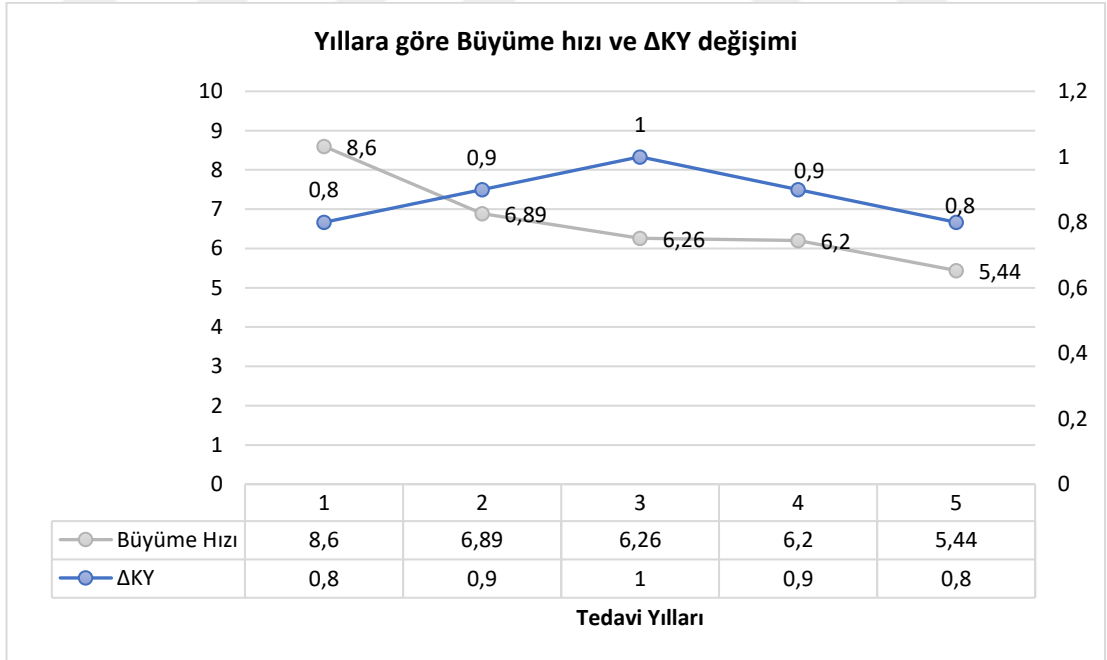
Tablo 94. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı ile tedavi sonu boy, final boy ve ΔKY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına Büyüme hızı		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl ΔKY	Tedavi süresince ΔKY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	-0,134	-0,058	0,103	0,021	-0,141	-0,075
	p	0,017	0,304	0,067	0,713	0,027	0,242
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,102	0,227	-0,019	-0,046	0,028	0,212
	p	0,068	<0,001	0,733	0,418	0,659	0,001
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,329	0,204	-0,029	0,013	0,307	0,132
	p	<0,001	<0,001	0,616	0,819	<0,001	0,043
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,427	0,306	-0,032	0,057	0,482	0,211
	p	<0,001	<0,001	0,658	0,420	<0,001	0,008
	n	199	199	199	199	159	159
4. yıl	r	0,333	0,269	0,058	0,209	0,39	0,205
	p	0,001	0,007	0,566	0,038	<0,001	0,067
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,307	0,202	0,004	-0,025	0,39	0,322
	p	0,018	0,126	0,976	0,849	0,007	0,027
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,136	0,306	0,091	-0,146	0,395	0,356
	p	0,499	0,121	0,651	0,469	0,104	0,147
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	0,267	0,150	0,533	-0,383	-0,2	-0,2
	p	0,488	0,700	0,139	0,308	0,704	0,704
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,400	-0,200	-0,600	0,600	-0,4	-0,4
	p	0,600	0,800	0,400	0,400	0,6	0,6

	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,800	0,400	0,800	-0,800	0,8	0,8
	p	0,200	0,600	0,200	0,200	0,2	0,2
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	0,600	0,800	0,400	0,400	0,6	0,6
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,353	0,265	-0,092	-0,014	0,513	0,38
	p	<0,001	<0,001	0,101	0,798	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl büyüme hızı kazanımı	r	0,155	0,208	-0,080	-0,062	0,104	0,202
	p	0,006	<0,001	0,153	0,267	0,105	0,002
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince büyüme hızı kazanımı	r	0,326	0,238	-0,125	-0,025	0,459	0,339
	p	<0,001	<0,001	0,026	0,656	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre büyüme hızı ve ΔKY değişimi Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı ve ΔKY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil 12.), büyüme hızı ve kemik yaşı ilerleme hızı (ΔKY) arasındaki ters korelasyon dikkat çekmektedir. Büyüme hızı tedavinin ilk yılında 8,6 cm/yıl iken, tedavi yılları ilerledikçe azalarak 5. yılda 5,44 cm/yıl seviyesine düşmüştür. Aynı zamanda, ΔKY 'nin ilk yıllarda artış göstermesi ve 3. yılda 1 seviyesine ulaşması, büyüme hızındaki azalmanın kemik yaşı ilerlemesi ile ters orantılı olabileceğini düşündürmektedir.

4.15.17. Tedavi Yıllarına Göre Büyüme Hızı SDS ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

Tedavi öncesindeki büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy ve final boy arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, 1. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki ($r = 0,247$, $p < 0,001$) ve final boy SDS ile de anlamlı bir ilişki ($r = 0,209$, $p = 0,001$) saptanmıştır. 2. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy ve boy SDS değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuş olup ($r = 0,171$, $p = 0,003$ ve $r = 0,162$, $p = 0,004$), final boy ile de anlamlı bir ilişki ($r = 0,224$, $p = 0,001$) gözlenmiştir. 3. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,206$, $p = 0,004$) ve final boy SDS arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,309$, $p < 0,001$) vardır.

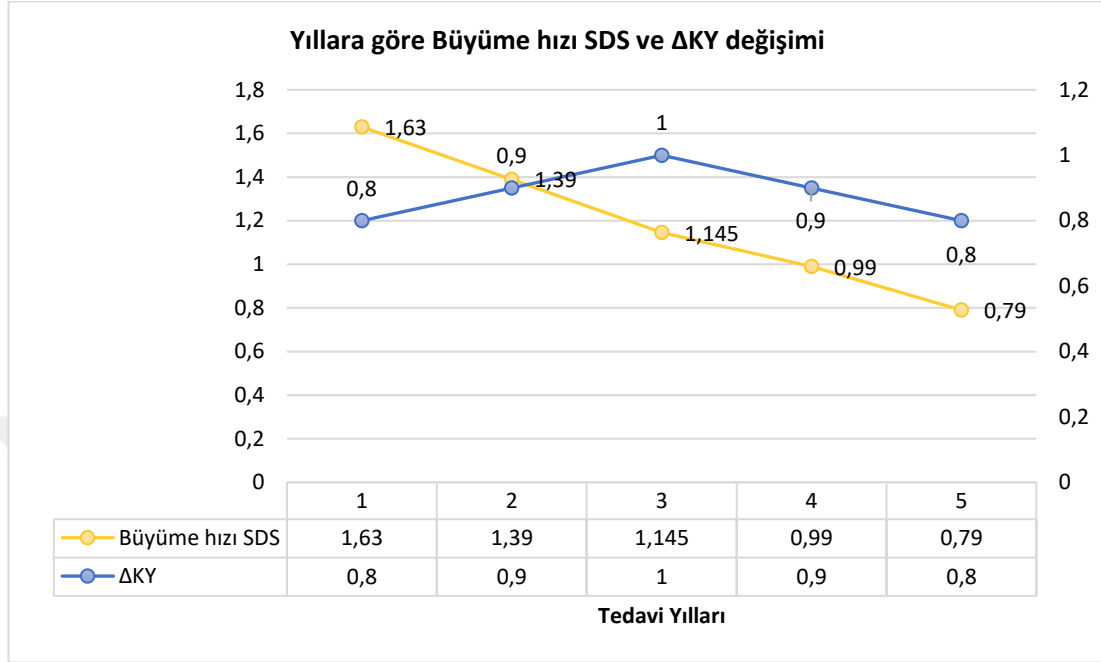
İlk yıl büyüme hızı SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki ($r = 0,236$, $p < 0,001$) bulunmuş olup, tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında da anlamlı pozitif bir ilişki ($r = 0,253$, $p < 0,001$) gözlenmiştir. Ayrıca, tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı final boy ile anlamlı pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,334$, $p < 0,001$). Sonuçlar Tablo 95'te özetlenmiştir.

Tablo 95. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy, final boy ve Δ KY arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına Büyüme hızı SDS		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	İlk yıl Δ KY	Tedavi süresince Δ KY	Final boy	Final boy SDS
Tedavi öncesi	r	0,020	-0,071	-0,003	0,060	-0,059	0,032
	p	0,715	0,203	0,953	0,288	0,358	0,624
	n	319	319	318	318	244	244
1. yıl	r	0,033	0,247	-0,084	0,011	-0,047	0,209
	p	0,554	<0,001	0,134	0,850	0,461	0,001
	n	319	319	318	318	244	244
2. yıl	r	0,171	0,162	-0,155	-0,006	0,002	0,224
	p	0,003	0,004	0,006	0,918	0,979	0,001
	n	307	307	306	306	236	236
3. yıl	r	0,277	0,206	-0,161	0,070	0,146	0,309
	p	<0,001	0,004	0,024	0,327	0,068	<0,001
	n	198	198	198	198	158	158
4. yıl	r	0,184	-0,003	-0,003	-0,014	-0,001	0,205
	p	0,069	0,976	0,976	0,892	0,991	0,066
	n	99	99	99	99	81	81
5. yıl	r	0,144	-0,108	0,056	-0,233	-0,044	0,225
	p	0,276	0,417	0,673	0,076	0,771	0,129
	n	59	59	59	59	47	47
6. yıl	r	0,060	-0,176	0,142	-0,390	-0,148	0,029
	p	0,765	0,381	0,481	0,044	0,559	0,909
	n	27	27	27	27	18	18
7. yıl	r	0,117	-0,033	0,583	-0,533	-0,6	-0,6
	p	0,765	0,932	0,099	0,139	0,208	0,208
	n	9	9	9	9	6	6
8. yıl	r	0,000	0,400	-0,800	0,800	0	0
	p	1,000	0,600	0,200	0,200	1	1
	n	4	4	4	4	4	4
9. yıl	r	0,800	1,000	-0,200	0,200	0,8	0,8
	p	0,200	0,200	0,800	0,800	0,2	0,2
	n	4	4	4	4	4	4
10. yıl	r	1,000	1,000	-1,000	1,000	1	1
	p	0,200	0,200	0,800	0,800	0,800	0,800
	n	2	2	2	2	2	2
Tedavinin sonu	r	0,457	0,241	-0,156	-0,030	0,358	0,388
	p	<0,001	<0,001	0,005	0,591	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244
İlk yıl büyüme hızı SDS kazanımı	r	0,019	0,236	-0,041	-0,053	0,011	0,141
	p	0,739	<0,001	0,468	0,343	0,862	0,028
	n	319	319	318	318	244	244
Tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı	r	0,375	0,253	-0,128	-0,062	0,334	0,281
	p	<0,001	<0,001	0,023	0,267	<0,001	<0,001
	n	319	319	318	318	244	244

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS ve ΔKY değişimi Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Tedavi yıllarına göre büyüme hızı SDS ve ΔKY değişimi

Yukarıdaki grafikte (Şekil-13), büyüme hızı SDS ve ΔKY 'nin tedavi yıllarına göre değişimi gösterilmektedir. Büyüme hızı SDS, Tedavi öncesinde 1,63 seviyesindeyken, yıllar içinde düzenli bir azalma göstererek 5. yılda 0,79 seviyesine kadar düşmüştür. Buna karşılık, ΔKY ise ilk 3 yıl boyunca artış göstermiş, 1 seviyesine ulaştıktan sonra 4. ve 5. yıllarda sırasıyla 0,9 ve 0,8 seviyelerine gerilemiştir.

4.15.18. Tedavi Yıllarına Göre Kemik Yaşı İlerleme Oranı ile Tedavi Sonu Boy, Final Boy ve ΔKY Arasındaki Korelasyon

İlk yıl ΔKY ile tedavi sonu boy ($r = -0,07$, $p = 0,211$) ve final boy ($r = -0,075$, $p = 0,244$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca, ilk yıl ΔKY ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,021$, $p = 0,715$) ve final boy SDS ($r = 0,055$, $p = 0,396$) arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

İkinci yıl ΔKY ile tedavi sonu boy ($r = -0,03$, $p = 0,604$) ve final boy ($r = -0,067$, $p = 0,308$) arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Üçüncü yıl ΔKY ile tedavi sonu

boy ($r = 0,143$, $p = 0,044$) arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmiştir, ancak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dördüncü ve beşinci yıllarda ΔKY ile tedavi sonu ve final boylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Altıncı yıl ΔKY ile tedavi sonu boy ($r = 0,37$, $p = 0,058$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmaya yakındır, ancak diğer parametrelerle ilişkiler anlamlı değildir.

Sonuç olarak, ΔKY tedavi süresince genel olarak tedavi sonu ve final boy parametreleriyle anlamlı bir ilişki göstermemektedir. Sonuçlar Tablo 96'da özetlenmiştir.

Tablo 96. Tedavi yıllarına ΔKY ile tedavi sonu boy ve final boy arasındaki korelasyon

Tedavi yıllarına ΔKY		Tedavi sonu boy	Tedavi sonu boy SDS	Final boy	Final boy SDS
1. yıl	r	-0,070	0,021	-0,075	0,055
	p	0,211	0,715	0,244	0,396
	n	318	318	244	244
2. yıl	r	-0,030	0,004	-0,067	-0,004
	p	0,604	0,950	0,308	0,953
	n	306	306	236	236
3. yıl	r	0,143	0,041	-0,017	-0,003
	p	0,044	0,565	0,833	0,967
	n	199	199	157	157
4. yıl	r	0,053	0,089	-0,032	-0,021
	p	0,605	0,384	0,775	0,853
	n	99	99	81	81
5. yıl	r	-0,015	0,026	-0,167	-0,203
	p	0,912	0,847	0,268	0,176
	n	59	59	46	46
6. yıl	r	0,370	0,241	-0,022	-0,151
	p	0,058	0,225	0,932	0,55
	n	27	27	18	18
7. yıl	r	0,433	0,083	-0,486	-0,486
	p	0,244	0,831	0,329	0,329
	n	9	9	6	6
8. yıl	r	-0,800	-1,000	-0,2	-0,2
	p	0,200	0,433	0,8	0,8
	n	4	4	4	4
9. yıl	r	-0,800	-0,600	0,2	0,2
	p	0,200	0,400	0,8	0,8
	n	4	4	4	4
10. yıl	r	-1,000	-1,000	0,8	0,8
	p	0,912	0,847	0,2	0,2
	n	2	2	4	4
Tedavi süresince ΔKY	r	-0,024	-0,041	-0,059	0,032
	p	0,667	0,466	0,358	0,624
	n	318	318	244	244

KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru,

4.16. ΔKY ETKİLİ PARAMETRELER İÇİN ÇOKLU REGRESYON ANALİZİ

Tedavinin ilk yılı KY ilerleme oranının 1'den büyük olması için risk faktörleri analizi yapıldı. Bu analizde öncelikle muhtemel risk faktörleri ile tek tek, tekli lojistik regresyon yapıldı. Bu analiz sonucunda p değeri 0,25'ten küçük olan değişkenler (tabloda koyu renkle gösteriliyor) çoklu regresyon analizine konuldu. Çoklu regresyon analizine doğum ağırlığı, anne boy SDS, baba boy SDS, pik klonidin değeri, Tedavi öncesi takvim yaşı, Tedavi öncesi kemik yaşı, Tedavi öncesi boy ve VA SDS değeri, Tedavi öncesinde puberte evresi ve büyüme hormonu dozu konuldu. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olmasını etkileyen risk faktörlerinin tekli ve çoklu lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre, Tedavi öncesi yaşı ve kemik yaşı önemli belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Tekli lojistik regresyon analizine göre, baba boy SDS'si ile $\Delta KY > 1$ arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur (OR = 0,796, p = 0,028). Bu sonuç, baba boyunun yüksek olmasının ilk yıl kemik yaşı ilerlemesinin > 1 olma olasılığını azalttığını göstermektedir. Tedavi başlangıç kemik yaşı da önemli bir faktördür; kemik yaşı daha düşük olan hastalarda $\Delta KY > 1$ olma olasılığı daha yüksektir (OR = 0,898, p = 0,026). Ayrıca, pubertal durumda olmak prepubertal duruma göre $\Delta KY > 1$ olma olasılığını anlamlı şekilde azaltmaktadır (OR = 0,583, p = 0,024). Bu bulgular, özellikle pubertal olmayan çocukların ΔKY 'de daha yüksek bir artış gösterebileceğini işaret etmektedir. Tedavi başlangıç boy SDS'si anlamlıya yakın bir ilişki gösterse de (p = 0,052), bu sonuçlar ilk yıl kemik yaşı artışının boy parametreleriyle ilişkisinin sınırlı olduğunu düşündürülebilir.

Çoklu lojistik regresyon analizine baktığımızda, tedavi başlangıç yaşı ve kemik yaşı yine kritik faktörler olarak öne çıkmaktadır. Tedavi başlangıç yaşı arttıkça $\Delta KY > 1$ olma olasılığı da artmaktadır (OR = 2,318, p = 0,003), bu da büyüme hormonu tedavisine daha geç başlayan çocukların ilk yıl içinde daha fazla kemik yaşı ilerlemesi gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, tedavi başlangıç kemik yaşı daha düşük olan hastalarda $\Delta KY > 1$ olma olasılığı anlamlı şekilde daha yüksektir (OR = 0,517, p = 0,005). İlginç bir bulgu olarak, anne boy SDS'si de çoklu analizde anlamlıya yakın bir ilişki göstermektedir (OR = 1,92, p = 0,051), bu da annenin

boyunun ilk yıl kemik yaşı ilerlemesi üzerinde bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, $\Delta KY > 1$ olması için en önemli faktörlerin tedavi başlangıç yaşı ve kemik yaşı olduğu görülmektedir. Baba boyu ve pubertal durum gibi diğer faktörler de bu süreçte etkili olabilir. Bu bulgular, kemik yaşı ilerlemesini öngörmede bu klinik parametrelerin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu modele göre yapılan çoklu regresyon sonucunda sadece Tedavi öncesi takvim yaşı ve Tedavi öncesi kemik yaşının ilk yıl kemik ilerleme oranının birden büyük olmasını anlamlı olarak etkilediği bulundu. Tedavi başlangıcındaki Takvim Yaşı (TY) ile ilk yıl ΔKY arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$). Tedavi öncesi takvim yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ için riski 2,318 kat arttırdığı (OR = 2,318 % 95 güven aralığı 1,324 – 4,059, $p = 0,003$), tedavi öncesi kemik yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ olması için koruyucu bir faktör olduğu ve $\Delta KY > 1$ olma ihtimalini yaklaşık %48 azalttığı bulundu (OR = 0,517 %95 güven aralığı = 0,326 – 0,819, $p = 0,005$). Tekli regresyon analizinde kız cinsiyet (OR = 0.47, %95 güven aralığı = 0.293-0.751, $p = 0.002$), baba boyunun kısa olması (OR = 0.796, %95 güven aralığı = 0.65-0.975, $p = 0.028$), tedavi öncesi boy SDS'nin yüksek olmasının (OR = 0.898, %95 güven aralığı = 0.817-0.987, $p = 0.026$) ilk yıl hızlı kemik yaşı ilerleme olasılığını arttırdığı saptanırken çoklu regresyon analizinde sadece cinsiyet anlamlı bulunmuştur (OR = 0.27, %95 güven aralığı = 0.078-0.933, $p = 0.038$). BH tedavisi ile ilk yılda ve tüm tedavi boyunca gözlenen KY'deki hızlı ilerlemenin final boya etkisinin olmadığı saptandı. Sonuçlar Tablo 97'de özetlenmiştir.

Tüm tedavi boyunca yıllık KY ilerleme oranının 1'den büyük olması için risk faktörlerini belirlemek amacıyla logistik regresyon analiziz yapıldı. Bu analizde öncelikle muhtemel risk faktörleri ile tek tek, tekli lojistik regresyon yapıldı. Bu analiz sonucunda p değeri 0,25'ten küçük olan değişkenler (tabloda koyu renkle gösteriliyor) çoklu regresyon analizine konuldu. Çoklu regresyon analizine doğum ağırlığı, doğum zamanı, anne boy SDS, hedef boy SDS, bazal L-Dopa, bazal IST, pik IST ve Tedavi öncesi VKİ SDS konuldu. Bu modele göre yapılan çoklu regresyon sonucunda tüm tedavi boyunca yıllık KY ilerleme oranını etkileyen anlamlı bir değişken bulunmadı. Sonuçlar Tablo 98'de özetlenmiştir.

Tablo 97. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olması için risk faktörleri

	Tekli logistik regresyon				Çoklu logistik regresyon			
	OR	%95 Güven aralığı		p	OR	%95 Güven aralığı		p
Cinsiyet	0,470	0,293	0,751	0,002	0,270	0,078	0,933	0,038
Doğum ağırlığı	1,000	1,000	1,001	0,196				
Prematürite	0,736	0,409	1,322	0,305				
Anne boy SDS	1,151	0,911	1,454	0,238	1,920	0,997	3,700	0,051
Baba boy SDS	0,796	0,650	0,975	0,028				
Hedef boy SDS	0,883	0,673	1,160	0,371				
Bazal L-dopa	1,031	0,873	1,218	0,720				
Pik L-dopa	0,967	0,884	1,057	0,456				
Bazal ITT	0,914	0,758	1,102	0,348				
Pik ITT	1,020	0,914	1,139	0,718				
Bazal klonidin	1,103	0,790	1,540	0,565				
Pik klonidin	1,147	0,966	1,363	0,117				
Tedavi Başlangıç TY	0,912	0,817	1,017	0,099	2,318	1,324	4,059	0,003
Tedavi başlangıç KY	0,898	0,817	0,987	0,026	0,517	0,326	0,819	0,005
Tedavi başlangıç boy SDS	1,503	0,997	2,266	0,052				
Tedavi başlangıç VA SDS	1,155	0,934	1,428	0,183				
Tedavi başlangıç VKİ SDS	1,014	0,829	1,240	0,894				
Tedavi öncesinde prepubertal veya pubertal	0,583	0,366	0,931	0,024				
İlk yıl Büyüme hızı kazanımı	0,911	0,828	1,002	0,055				
İlk yıl Büyüme hızı SDS kazanımı	0,879	0,752	1,028	0,106				
Tedavi öncesinde IGF-1SDS	1,015	0,757	1,361	0,920				
Tedavi başlangıcında IGFBP3 SDS	0,963	0,691	1,344	0,826				
Tedavi başlangıcında BH dozu	220,722	0,060	808437,226	0,197				

BH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1, IGFBP3: İnsülin-like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3 ITT: İnsülin Tolerans Testi, KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY: Takvim yaşı, VA: Vücut Ağırlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 98. Tüm tedavi boyunca ΔKY 'nın >1 olması için risk faktörleri

	Tekli logistik regresyon					Çoklu logistik regresyon		
	OR	%95 Güven aralığı		p		OR	%95 Güven aralığı	p
Cinsiyet	1,098	0,697	1,730	0,686				
Doğum ağırlığı	1,000	0,999	1,000	0,190				
Prematürite	1,462	0,838	2,549	0,181				
Anne boy SDS	0,837	0,667	1,049	0,123				
Hedef boy SDS	0,811	0,621	1,059	0,124				
Bazal Ldopa	1,112	0,939	1,316	0,220				
Pik L-dopa	1,030	0,945	1,122	0,503				
Bazal ITT	1,148	0,961	1,371	0,127				
Pik ITT	1,103	0,989	1,230	0,078				
Bazal klonidin	1,121	0,799	1,573	0,510				
Pik klonidin	0,964	0,817	1,139	0,669				
Tedavi başlama TY	1,021	0,918	1,134	0,705				
Tedavi başlama KY	1,009	0,921	1,105	0,850				
Tedavi başlama boy SDS	0,968	0,665	1,407	0,863				
Tedavi başlama VA SDS	0,930	0,758	1,140	0,482				
Tedavi başlama VKİ SDS	0,877	0,721	1,067	0,190				
Tedavi başında prepubertal veya pubertal olması	1,100	0,699	1,730	0,680				
İlk yıl Büyüme hızı kazanımı	0,990	0,908	1,079	0,815				
İlk yıl Büyüme hızı SDS kazanımı	0,944	0,821	1,086	0,420				
Tedavi başında IGF-1 SDS	1,070	0,806	1,420	0,639				
Tedavi başında IGFBP3 SDS	1,157	0,838	1,597	0,376				
Tedavi başında BH dozu	44,096	0,013	151367,991	0,362				

BH: Büyüme Hormonu, IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1, IGFBP3: İnsülin-like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3 ITT: İnsülin Tolerans Testi, KY: Kemik Yaşı, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY: Takvim yaşı, VA: Vücut Ağırlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

Boy kısalığı, yaş ve cinsiyete göre boy uzunluğunun 3. persentilin veya -2 SDS'nin altında olması durumudur. Boy kısalığı ile başvuran vakaların yaklaşık %70-80'ini genetik/ailevi kısalık ve boy uzamasındaki yapısal gecikmeden oluşan normal varyantlar oluştururken, %20-30'unu patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır. Patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünde BHE saptanmaktadır (10). Hastaların yaklaşık %25'inde altta yatan neden bulunabilirken, geri kalan %75'lik kısım izole BHE olarak değerlendirilir (16).

BHE, olan çocuklarda rhBH tedavisi kullanılmaktadır. Tedavi yanıtıyla ilişkili faktörler arasında cinsiyet, doğum ağırlığı, prematüre veya term doğum, tedavi öncesi yaş, ebeveyn boy uzunlukları, fizik muayene bulguları, puberte evreleri, laboratuvar sonuçları ve radyolojik değerlendirmeler (KY) yer almaktadır. Bu faktörler, büyüme hormonu tedavi etkinliğini ve final boya ulaşma olasılığını belirlemede önemli rol oynar (10, 16, 22).

Çalışmamızda, kliniğimize boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan, izole BHE tanısı alan ve rhBH tedavisi başlanan olguları topladık. Hastalarımızın özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, tanı ve izlemdeki klinik bulguları, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçlarını değerlendirip, büyüme hormonu tedavisi sırasında kemik yaşı ilerleme hızına ve final boy üzerine ilişkili faktörleri saptamaya çalıştık.

5.1. HASTALARININ TY'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda BH tedavisi alan 319 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedaviye başlama takvim yaşları ortanca 12,55 (11,51- 14) yıl idi. Tedavinin son yılındaki takvim yaşları ortanca (%25-75) 15,68 (14,74- 16,7) idi. BH tedavisine başlama yaşı açısından literatür incelendiğinde farklı sonuçlar mevcuttur. Kang ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanan makalede, Güney Kore'den alınan hastaların ortalama tedaviye başlama yaşı 7.80 ± 2.77 yıldır (49). E Vallejo-Bolaños ve arkadaşları tarafından İspanya'da yapılan bir çalışmada ortalama takvim yaşı $12,6 \pm 2,7$ yıl olarak bildirilmiştir (50). Feyza Darendeliler ve arkadaşları tarafından yapılan çok

uluslu çok merkezli bir çalışmada izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alanların ortalama ve %10-90 dilimlik verileri incelendiğinde; tedaviye başlama TY 8,9 (4,3 – 13,4) olarak raporlanmış (51). Nwosu ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı çalışmada ise 71 hastanın tedavi başında TY ortalaması $9,9 \pm 3,8$ yıl, tedavi sonunda ise TY ortalaması $15,1 \pm 3$ olarak saptanmış (52). Adnan Al Shaikh ve arkadaşları tarafından Mısır’da yapılan bir çalışmada ise hastaların tedavi başında ortalama yaşı $10,84 \pm 4,73$ yıl, tedavi sonunda ortalama yaş $14,96 \pm 4,24$ yıldır (53). Rivera-Hernández Aleida ve arkadaşlarının Meksika’da yapılan çalışmasında 50 hastanın tedavi başındaki ortalama yaşı $10,3 \pm 2$, tedavi sonu tüm hastaların ortalama yaşı $14,8 \pm 1,2$ olarak bildirilmiş (43). J.H. Brämsswig ve arkadaşlarının Almanya’da yaptığı çalışmada final boya ulaşan 46 hastanın tedavi başındaki ortalama yaşı $12,95 \pm 2,13$ yıldır (54). A. Gjokopulli ve ekibinin Arnavutluk’ta yaptığı çalışmada büyüme hormonu tedavisi gören 83 hastanın yaş ortalaması tedavi öncesinde $13,34 \pm 2,6$ yıl olarak bildirilmiştir (55). Severi ve ekibinin İtalya’da yaptığı bir çalışmaya 138 hasta dahil edilmiş, tedavi öncesinde hastaların ortalama yaşı $10,4 \pm 2,1$ yıl olarak belirlenmiştir (56). Antonella Lonero ve ekibinin İtalya’da gerçekleştirdiği çalışmaya toplamda 1051 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların ortalama takvim yaşı tedavi öncesinde $11,0 \pm 2,1$ yıl olarak belirlenmiştir (57). Hintz ve ekibinin yaptığı çalışmada ise çocukların yaş ortalaması 5.5 ± 1.8 yıl olarak kaydedilmiştir (58). Saggese ve ekibi, 43 hastadan izole BHE nedeniyle tedavi alan 32 çocuğun tedavi başlangıcındaki TY ortalama değeri 11.7 ± 2.7 yıl olarak belirlenmiştir (59).

5.2. HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI, NATAL ÖZELLİKLERİ, ANNE-BABA BOYLARI VE HEDEF BOYLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastaların 199’u (%62,4) erkek, 120’si (%37,6) kızdı. Çalışmamızdaki erkek baskın dağılım literatürdeki birçok çalışmayla uyumludur. Kang ve arkadaşlarının Güney Kore’de yaptığı çalışmada erkek oranı %60,2, kız oranı %39,8 olarak bildirilmiştir (49). Benzer şekilde, E Vallejo-Bolaños ve arkadaşlarının İspanya’daki araştırmasında hastaların %64’ü erkek, %36’sı kızdı (50). Feyza Darendeliler ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında, %71,71 erkek ve %28,29 kız

oranı belirlenmiştir (51). ABD'deki Nwosu ve arkadaşlarının çalışmasında ise erkek oranı %70,42, kız oranı %29,58 olarak rapor edilmiştir (52). A. Gjipopulli'nin Arnavutluk'ta yaptığı çalışmada erkek oranı %77,1, kız oranı %22,9 olarak belirlenmiştir (55).

Çalışmamızda hastaların 255'i term (%79,9), 64'ü preterm (%20,1) idi. Ortanca doğum ağırlığı 3000 gr (2800- 3250) idi. Literatürde doğum ağırlığı ve term/preterm dağılımları çeşitli çalışmalarda farklı oranlar verilmiştir. Örneğin, Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında, kızların ortanca doğum ağırlığı 3000 gr, erkeklerin ise 3250 gr olarak bildirilmiştir (60). Rivera-Hernández Aleida ve arkadaşlarının çalışmasında da ortalama doğum ağırlığı 3,1 kg olarak bildirilmiştir (43). Bu değerler, çalışmamızdaki ortanca doğum ağırlığı olan 3000 gr (2800-3250) ile uyumludur. Bizim çalışmamızda ise preterm oranı %20,1 olarak saptandı. Roberto Lanes ve ekibinin çalışmasında ise preterm doğum oranı %12 olarak bildirilmiştir (61).

Çalışmamızda kızların hedef boyu 155,47(150,73-159,68), hedef boy SDS'si -1,47(-2,14- -0,88), erkeklerin hedef boyu 166,85(163,78- 169,75), hedef boy SDS'si -1,49(-1,94- -1,04) idi. Çalışmamızdaki hedef boy ve hedef boy SDS değerlerimizi literatürde yer alan çalışmalardaki verilerle karşılaştırdığımızda, Thomas Reinehr'in çalışmasında erkeklerin ortanca hedef boyu 171,4 cm, kızlarınki ise 157,2 cm olarak rapor edilmiştir (60). Rivera-Hernández Aleida'nın çalışmasında erkeklerin ortalama hedef boyu 165,7 cm, kızların ise 153,9 cm olarak bildirilmiştir (43). Ayrıca, Antonella Lonero ve ekibinin İtalya'da gerçekleştirdiği çalışmada ortanca hedef boy SDS değeri -1,09 (%25-75) olarak belirtilmiştir (57). Bizim çalışmadan farklı olarak J.H. Brämswig ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmada ise ortalama hedef boy SDS'si $-0,8 \pm 1,02$ olarak rapor edilmiştir (54). Hedef boyda görülen bu farklılıklar ırksal ve genetik faktörlerle açıklanabilir.

5.3. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BOY, VA, VKİ DEĞERLERİ VE SDS'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bizim çalışmamızda ilk yıl ortanca boy kazanımı 8,6(7,3- 9,8) ilk yıl ortanca boy SDS kazanımı ise 0,5(0,26- 0,79) bulunmuştur. Kang ve arkadaşlarının Güney Kore'de yaptığı çalışmada ise birinci yıl sonunda ortalama boy kazanımı 7,4 cm olarak bildirilmiş ve bu kazanç literatürdeki diğer çalışmalara ve bizim çalışmamıza göre daha düşüktür (49), ancak bu düşüklük çalışmanın Asya toplumunda yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Gou ve arkadaşlarının Çin'in Sichuan eyaletindeki Chengdu Kadın ve Çocuk Merkez Hastanesi'ndeki çalışmasında, büyüme hormonu tedavisi uygulanan hastalarda ilk yıl ortalama $9 \pm 3,0$ cm'lik bir boy kazanımı rapor edilmiştir (62). Yine benzer şekilde Bryant ve arkadaşlarının ABD'de gerçekleştirdiği çalışmasında, ilk yıl boy kazanım verisi 8,3 cm olarak belirtilmiştir (63). Feyza Darendeliler ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında da ilk yıl boy SDS kazanımı 0,5 SDS olup (51), bu kazanç bizim bulgularımız ile uyumludur. Högler ve arkadaşlarının çalışmasında ise Avustralya'nın Sydney şehrinde yapılmış olup İlk yıl boy SDS kazanımı $0,75 \pm 0,27$ SDS olarak kaydedilmiştir (64).

Çalışmamızda tedavi süresince hastaların ortanca boy kazanımı 19,7 cm ortanca boy SDS kazanımı 1,28 SDS olarak saptanmıştır. Literatürde bu konuda farklı boy kazanımları rapor edilmiştir. Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla uyumlu olarak hastaların tedavi süresince ortalama boy kazanımı 18,5 cm olarak saptanmıştır (60). Nwosu ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı çalışmada tedavi sonunda ortalama boy SDS kazanımı 1,29 SDS olarak bildirilmiştir (52) ve bu değer çalışmamızdaki sonuçla çok uyumludur. Severi ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada, tedavi süresince boy kazanımı ortalama 16,3 cm, boy SDS kazanımı ortalama 0,8 SDS olup (56), bu değerler bizim çalışmamızdaki ortanca değerlerden biraz daha düşüktür. Adnan Al Shaikh ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama boy kazanımı 21,08 cm, boy SDS kazanımı ise 2,22 SDS olarak çalışmamızdan daha yüksek saptanmıştır (53). A. Gjicopulli ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavi süresince boy SDS kazanımı ortalama 2,41 olarak saptanmıştır (55). De Zegher ve ekibinin çalışmasında, tedavi süresince boy SDS kazanımı 2,7 olarak rapor edilmiştir (65). Rivera-Hernández Aleida ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavi süresince

ortalama boy kazanımı 28,7 cm olup (43), çalışmamızdan daha yüksektir. Ancak bu çalışmada ortalama tedavi süresi bizim çalışmamızdan daha uzundur ve bu fazla boy kazanımı fazla tedavi süresi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastaların tedavi süresince ortanca VKİ SDS kazanımı 0,08 olup tedavi ile VKİ SDS’de değişiklik saptanmamıştır. Literatürde VKİ SDS kazanımı üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Adnan Al Shaikh ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde VKİ SDS kazanımı 0,3 olarak bildirilmiştir (53). Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavi süresince VKİ SDS kazanımı -0,11 olarak bulunmuştur (60). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla uyumlu olarak tedavi süresince VKİ SDS’de önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamızın aksine Nwosu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi ile VKİ SDS’nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde 0,3 SDS’den 0,64 SDS’ye arttığı gözlenmiştir (52).

5.4. HASTALARIN BHUT’LARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda BHUT kapsamında hastaların %97,8’ine L-dopa, %81,5’ine ITT, %22,25’ine klonidin testi uygulanmıştır. Bu testler sonucunda, L-dopa testi için ortanca BH zirve seviyesi 3,755 ng/ml, ITT için 1,63 ng/ml, klonidin testi için ise 4,125 ng/ml olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmaların birçoğunda BHUT pik yanıtları ayrıntılı rapor edilmemiştir (66-69). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Saartje Straetemans ve ekibinin çalışmasında, ortanca BH zirve değeri 3,9 µg/L olarak rapor edilmiştir (70). Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların BH zirve seviyeleri kızlarda ortanca 6,8 ng/ml, erkeklerde 6,3 ng/ml olarak belirlenmiş (60) olup çalışmamızdan daha yüksektir. Benzer şekilde, Antonella Lonero ve arkadaşlarının çalışmasında BH zirve seviyesi ortanca 6,0 ng/ml olarak bulunmuştur (57).

5.5. HASTALARIN BAŞLANGIÇ BH DOZLARI

Çalışmamızda, prepubertal hastalara 0,2-0,23 mg/kg/hafta dozunda, pubertal ve kemik epifizleri kapanmaya yakın olan hastalara ise 0,25-0,3 mg/kg/hafta dozda BH tedavisi başlanmıştır. Hastaların %69'una 0,20 mg/kg/hafta dozunda, %21,9'una 0,25 mg/kg/hafta dozunda, %5'ine 0,23 mg/kg/hafta dozunda, %3,4'üne ise 0,30 mg/kg/hafta dozunda BH tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızdaki ortalanca BH başlangıç dozu 0,2(0,2-0,25) mg/kg/haftadır. Literatürde, Antonella Lonero ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamızla uyumlu olarak ortalanca BH dozu 0,21 mg/kg/haftadır (57). Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye başlama BH dozu 26,0 µg/kg/gün - 27,8 µg/kg/gün (0,18-0,19 mg/kg/hafta) olup (60) bizim çalışmamızdaki tedavi dozundan daha düşüktür. Rivera-Hernández Aleida'nın çalışmasında ise ortalanca BH dozu 33 µg/kg/gün (0.231 mg/kg/hafta) olup (43) çalışmamızdaki dozlardan biraz daha yüksektir.

Çalışmamızda hastaların tedavilerinin bireyselleştirilmesi ve BH tedavisinden maksimum fayda amacıyla epifiz kapanmasına yakın olan hastalara daha yüksek dozlar uygulanmıştır (0,25-0,3 mg/kg/hafta) ve literatürde de bu yaklaşım desteklenmektedir. Örneğin, Ranke ve arkadaşlarının çalışmasında pubertal dönemdeki BH dozlarının daha yüksek olduğu 0,30 mg/kg/hafta seviyesine ulaştığı bildirilmiştir (69).

5.6. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ IGF-1, IGFBP3 DÜZEYLERİ VE SDS'LERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda, büyüme hormonu tedavisi alan hastalarda IGF-1 ve IGF-1 SDS düzeyleri önemli bir artış göstermiştir. Tedavi öncesinde IGF-1 değeri 145 ng/ml iken, tedavinin ilk yılındaki IGF-1'de ortalanca 187(103,5- 314) ng/ml artış olmuştur ve ilk yıl ortalanca IGF-1 değeri 354(233,4- 474) ng/ml bulunmuştur. Tedavi sonunda ise bu ortalanca değer 419,5 (339- 548,3) ng/ml'ye yükselmiştir. Tedavi öncesi ortalanca IGF-1 SDS değeri -1,09 (-1,52- -0,62) olarak bulunmuş, ilk yıl ortalanca IGF-1 SDS artışı 1,67(0,84- 2,77) olup ortalanca IGF-1 SDS değeri 0,51(-0,27- 1,62) SDS'ye yükselmiştir. Tedavi sonunda ise ortalanca 0,48 (-0,26- 1,63) SDS olarak saptanmıştır.

Kang ve arkadaşlarının Güney Kore’de yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde tedavi öncesinde IGF-1 SDS ortalaması $-0,89 \pm 0,90$ iken, BH tedavisinin ilk yılında bu değer belirgin şekilde artmıştır ve 3 yıllık tedavi sonrasında IGF-1 SDS ortalaması $0,43 \pm 1,21$ olmuştur (49). Yine çalışmamıza benzer şekilde Nwosu ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi öncesi IGF-1 değeri $194,1 \pm 144,3$ ng/ml iken, tedavi sonunda bu değer $402,7 \pm 200,1$ ng/ml’ye yükselmiş ve IGF-1 SDS $-0,92 \pm 1,4$ ’ten $0,36 \pm 1,47$ ’ye çıkmıştır (52). Swolin-Eide ve ekibinin çalışmasında ise IGF-1 SDS başlangıçta -1.10 iken 1 yıllık tedavi sonrası bu değer 1.19 ’a yükselmiştir (71).

Çalışmamızda tedavi öncesinde ortalama IGFBP3 değeri $4110(3280- 4810)$ ng/ml iken, Tedavinin ilk yılı IGFBP3 artışı $1370(690- 2010)$ ng/ml olmuş ve ilk yıl IGFBP3 değeri $5490(4610- 6420)$ ng/ml’ye ulaşmıştır. Tedavi sonunda ise bu değer $6280(5520- 7100)$ ng/ml’ye ulaşmıştır. Tedavi öncesinde IGFBP3 SDS ortalama değeri $-0,62(-1,12- -0,18)$ iken, tedavinin ilk yılındaki IGFBP3 SDS artışı $0,74(0,27- 1,24)$ olmuş ve ilk yılın sonunda IGFBP3 SDS $0,03(-0,4- 0,73)$ ’e yükselmiş, tedavi sonunda ise bu değer $0,26(-0,24- 0,89)$ ’ya yükselmiştir. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde IGFBP3 SDS tedavi öncesi $-0,29 \pm 1,76$ olarak rapor edilmiş ve BH tedavisi sonrasında (49)bu değer $0,67 \pm 2,09$ ’a yükselmiştir (49). Swolin-Eide ve ekibinin çalışmasında ise tedavi öncesi IGFBP3 SDS değeri 0.10 iken, 1 yıllık tedavi sonrasında bu değer 1.63 ’e yükselmiştir (71).

Çalışmamızda ilk yıl IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,121, p = 0,031$) ve tedavi süresince IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,157, p = 0,005$) arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Literatürde de Lundberg’in çalışmasında ilk yıl IGFBP3 kazanımı ile tedavi süresince pubertal boy kazanımı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.20, p = 0.044$)(72).

5.7. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ BÜYÜME HIZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ortalama büyüme hızı 3,9 cm/yıl olarak saptanırken, tedavinin birinci yılında büyüme hızı 8,6 cm/yıl'a ulaşmış, tedavinin ilk yılında büyüme hızı artışı ortalama 4,57 (2,98- 6,15) cm/yıldır. Tedavinin 2. yılında büyüme hızı 6,9 cm/yıl, 3. yılında 6,3 cm/yıl ve tedavi sonunda büyüme hızı ortalama 5,54 cm/yıl olarak belirlenmiştir. Rivera-Hernández ve arkadaşlarının Meksika'da yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde 1 yıllık tedavi sonunda büyüme hızı 9 cm/yıl olup, tedavi süresince bu hız kademeli olarak azalmış ve üçüncü yılda 7 cm/yıl olarak rapor edilmiştir(43). Holcombe ve ekibinin çalışmasında pubertal çocuklarda büyüme hızının tedavi öncesinde 3,0 cm/yıl iken, tedaviyle birlikte ilk yılda 8,4 cm/yıl'a yükseldiği bildirilmiştir (73). Roberto Lanes ve arkadaşlarının çalışmasında ise tedavi öncesinde büyüme hızı 4,7 cm/yıl iken, 1 yıllık tedavi sonunda 9,1 cm/yıl'a yükselmiş ve 2. yılda 6,3 cm/yıl'a düşmüştür (61).

Çalışmamızda büyüme hızı SDS değerleri, tedavi öncesi ortalama -1,11(-1,87- -0,24), olarak saptanırken, tedavinin ilk yılında 2,46(1,71- 3,37) SDS artış göstererek birinci yılda ortalama büyüme hızı SDS değeri 1,63(0,8- 2,25)'e ulaşmıştır. Frisch ve arkadaşlarının çalışmasında büyüme hızı SDS değerleri tedavi öncesinde -2,5 iken, 1 yıllık tedavi sonrasında 1,8 SDS'ye yükselmiştir (74). Hintz ve ekibinin çalışmasında ise büyüme hızı SDS, tedavi öncesinde -3,0 SDS olarak bildirilirken, 1 yıllık tedavi sonrasında 2,5 SDS'ye yükselmiştir (58). Cohen ve arkadaşları ABD'deki çok merkezli çalışmasında, büyüme hızı SDS 1 yıllık tedavi sonunda 1,41 SDS'ye yükselmiştir (75) . Colmenares ve arkadaşlarının Venezüella'daki çalışmasında 2 yıllık tedavi sonrasında büyüme hızı SDS 2,4'e ulaşmıştır (76). Bryant ve arkadaşlarının, İngiltere'deki Southampton Üniversitesi Wessex Sağlık Araştırmaları ve Geliştirme Enstitüsü tarafından yürütülen çalışmasında 1 yıllık tedavi sonrasında büyüme hızı SDS 2,48 olarak saptanmıştır (63), ancak bu çalışmada izole büyüme hormonu eksikliği hastaları dışında idiyopatik boy kısalığı hastalarının da dahil edilmiş olması sonucu etkilemiş olabilir. Jung ve arkadaşlarının Almanya'daki çalışmasında 1 yıllık tedavi sonrasında büyüme hızı SDS ortalama 1,36 olarak

saptanmıştır (77). Kristöm ve arkadaşlarının İsveç’te yaptığı çalışmada 1 yıllık tedavi sonrasında büyüme hızı SDS 1,31 olarak saptanmıştır (78).

5.8. HASTALARIN TEDAVİ SÜRELERİ, TEDAVİ SONLANDIRMA NEDENLERİ VE FİNAL BOYLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda tedavi alan hastalarda ortanca tedavi süresi 2,82 yıl olarak belirlenmiştir. Kang ve arkadaşlarının Güney Kore’de yapılan çalışmasında hastalar 3 yıl boyunca tedavi almışken (49), Vallejo-Bolaños ve arkadaşlarının İspanya’ da yaptığı çalışmasında ortalama tedavi süresi 2,5 yıl olarak belirlenmiştir (50). Bu çalışmalardaki tedavi süreleri çalışmamızla benzer olmakla birlikte literatürde daha uzun tedavi sürelerine sahip çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Nwosu ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı çalışmada ortalama tedavi süresi 5,5 yıl iken (52), Adnan Al Shaikh ve arkadaşlarının Mısır’daki çalışmasında 5 yıldan fazla tedavi alan hastalar %29 olarak rapor edilmiştir (53). Benzer şekilde, Thomas Reinehr ve meslektaşlarının çok uluslu çalışmasında ortanca tedavi süresi kızlar için 5,4 yıl, erkekler için 6,1 yıl olarak belirlenmiştir (60). Çalışmamızda tedavi süresinin daha kısa olmasının nedenlerinden biri, ülkemizdeki SGK tarafından belirlenen boy limitine ulaşan hastalarda tedavinin sonlandırılmak durumunda kalınmasıdır.

Çalışmamızda ortanca final boy kızlarda 155,0 cm, erkeklerde ise 165,0 cm olarak saptandı. Roberto Lanes ve ekibinin Venezüella’da yaptığı çalışmasında ise erkeklerde final boy ortalaması 171,5 cm, kızlarda 157,8 cm olarak rapor edilmiştir (61). Ranke ve iş arkadaşlarının yaptığı çalışmada BHE tanılı erkeklerde final boy ortanca değeri 170,0, BHE tanılı kızlarda ise final boy ortanca değeri 171.3 olarak kaydedilmiştir (69). Hintz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkeklerin final boy ortalaması 168,2, kızların final boy ortalaması 157,9 cm idi (58). Literatüre göre çalışmamızdaki final boyun daha düşük kalması genetik ve çevresel etmenlerin yanı sıra SGK tedavi kesim kriterlerinden kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların tedavi öncesinde ortanca boy SDS’si -2,97 (-3,42- -2,66) kızlarda ortanca final boy SDS değeri -1,46 (-1,76- -0,93) iken, erkeklerde ortanca final boy SDS değeri -1,56 (-2,11- -1,21), tüm hastaların final boy

SDS'si -1,52(-2,00- -1,08) olarak saptandı. Kız ve erkekler arasında final boy SDS açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0,057$). Antonella Lonero ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başındaki boy SDS'si -2,43 ortanca tedavi süresi 4,9 yıl ve final boy SDS değerleri ortanca -1,08 olarak rapor edilmiştir (57). Çalışmamızda tedavi başlama yaşının daha büyük ve buna bağlı tedavi süresinin daha kısa olması, daha düşük final boy SDS'sine neden olmuş olabilir. Ayrıca, çalışmamızda hastaların boyunun SGK limitine ulaşması nedeniyle tedavi sonlandırılması da final boy SDS'nin daha düşük olmasına katkıda bulunmuş olabilir. E Vallejo-Bolaños ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmada ise ortanca final boy çalışmamıza benzer şekilde 160,2 cm olarak rapor edilmiş (50). Bu çalışmada hastaların ortalama tedavi süresi 2,5 yıl olarak rapor edilmiştir ve bizim çalışmamızdaki ortanca tedavi süresi (2,82 yıl) ile uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir. Nwosu ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları çalışmada ortalama tedavi süresi çalışmamızdan daha uzun olmasına rağmen ($5,5 \pm 2,6$ yıl) ortalama final boy 163 cm ile çalışmamıza benzerdir(52). Antonella Lonero ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada, ortanca tedavi süresi 4,9 yıl ve ortanca final boy SDS -1,08 (%25-75: -1,64, -0,50) olarak rapor edilmiştir (57). Lonero çalışmasında Tedavi sonlandırma nedenleri olarak büyüme hızının 2 cm/yıl'ın altına düşmesi veya epifizlerin kapanması belirtilmişken (57), bizim çalışmamızda en sık tedavi sonlandırma nedenlerimiz epifiz kapanması ve SGK limitlerine ulaşmadır.

Çalışmamızda final boyla ilişkili parametrelere bakıldığında; tedavi öncesi büyüme hızı SDS ile final boy arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, 1. 2. ve 3. yıl büyüme hızı SDS ile final boy SDS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,209$, $p = 0,001$ $r = 0,224$, $p = 0,001$ $r = 0,309$, $p < 0,001$). Ayrıca, tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı final boy ile anlamlı pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,334$, $p < 0,001$). Rivera-Hernández'in çalışmasında tedavinin ilk yılında boy kazanımı final boy ile ilişkilendirilmiştir (43). Joss ve arkadaşlarının çalışmasında ilk yıl büyüme hızı ile final boy arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (79). Demiral ve arkadaşlarının çalışmasında ilk yıl boyunca Δ boy SDS'nin (ilk yılın başı ile sonu arasındaki boy değişimi) hem final boy SDS hem de genel boy değişiminde (tedavi sonu boy- tedavi öncesi boy) en güçlü belirleyici faktör olduğunu bulmuştur (80).

Çalışmamızda final boy ile hedef boy arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,673$, $p \leq 0,001$). Ayrıca final boy SDS ile baba boyu pozitif korele saptandı ($p \leq 0,001$, $r = 0,272$). Baba boy SDS değeri, final boy ($p = 0,029$, $r = 0,14$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,266$) ile pozitif zayıf korele saptandı. Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında final boy SDS ile hedef boy ($r = 0.74$, $p < 0.001$) ve final boy SDS ile baba boyu arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir (60). Gjokopulli ve ekibinin çalışmasında, final boy ile ilişkili anlamlı parametreler arasında hedef boy SDS ($r = 0.294$, $p < 0.0001$), tedavi öncesindeki boy SDS ($r = 0.445$, $p < 0.00002$) ve tedavi süresi ($r = 0.411$, $p < 0.0001$) yer almaktadır (55). Frisch ve arkadaşlarının Viyana çalışmasında, final boyun hedef boy ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (74). Pen-Hua Su ve arkadaşlarının 2011 yılında Tayvan'da yaptığı, ebeveyn boyunun çocukların nihai boyuna etkisini inceleyen çalışmada, babanın boyunun erkek çocukların nihai boyuna en çok katkı sağladığı, annenin boyunun ise kız çocukların boyu üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (81). Kang Ki Yeon ve arkadaşlarının 2012 yılında yapılan Kore'deki çalışmasında erkek çocukların ikincil cinsel özellikler gelişmeden önce babanın boyu ile tahmini yetişkin boyu arasındaki ilişki zayıf, ikincil cinsel özellikler geliştikten sonra babanın boyu ile tahmini yetişkin boyu arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Kız çocuklarda ise babanın boyu genellikle anneninkinden daha az etkili bulunmuş, ancak kızlar adet gördükten sonra babanın boyunun nihai boy üzerindeki etkisi artmıştır (82). Bizim çalışmamızda popülasyonunun erkek ağırlıklı olması nedeniyle sadece baba boyunun final boyda etkili olduğu sonucu elde edilmiş olabilir.

5.9. HASTALARIN TEDAVİ SÜRECİNDEKİ PUBERTAL DURUMLARI VE TEDAVİYE ETKİSİ

Çalışmamızda BH tedavisi başlangıcında hastaların %37,9'u prepubertal, %62,1'i pubertaldi. Bu oran literatürdeki çeşitli çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Kang ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi başında hastaların %98'i prepubertaldir (49). Thomas Reinehr ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında tüm hastalar prepubertal olarak değerlendirilmiştir (60). Antonella Lonero ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %78,7'sinin prepubertal olduğu

belirtilmiştir (57). Holcombe ve ekibinin Lilly Araştırma Laboratuvarları, Indianapolis eyaleti, ABD’de yapılan çalışmasında, tedavi başında pubertal olan çocukların oranı %29,12 olarak belirtilmiştir (73). Ülkemizde tedaviye başlama yaşının ve pubertallerin oranının daha yüksek olması sosyoekonomik nedenlerle hastaneye daha geç başvurudan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda pubertal hastalarda tedavinin ilk yılında daha fazla büyüme hızı kazanımı 4,8(3,3- 6,5) cm görüldü bu değer prepubertal hastalarda 4,3(2,6- 5,6) cm idi. Pubertal grupta ilk yıl boy uzaması artışı istatistiksel anlamlı olarak yüksekken ($p = 0,014$) diğer yıllar benzerdi ($p = 0,880$). Holcombe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da pubertal çocuklarda hızlı büyüme temposunun ilerleyen yıllarda yavaşladığı belirtilmiştir (73).

Çalışmamızda pubertal grupta tedavi öncesinde IGF-1 ve IGFBP3 değerlerinin prepubertal gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0,001$), ilk yılın sonunda da bu farkın devam ettiği ($p < 0,001$, $p < 0,001$) görülmüştür. Ancak prepubertal ve pubertal hastaların tedavi öncesindeki ve tedavi sırasındaki boy SDS, IGF-1 SDS, IGFBP3 SDS, final boy ve final Boy SDS’leri benzer saptandı. Yang ve arkadaşlarının çalışmasında prepubertal çocuklarda IGF-1 ve IGFBP3 değişimlerinin tedavi boyunca daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Gjicopulli ve ekibi tarafından yapılan çalışmada da prepubertal dönemde başlanan tedavinin nihai boy üzerine daha olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (55). Sánchez Malo ve arkadaşlarının çalışmasında, tedaviye prepubertal dönemde başlayan hastaların final boylarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (83). Prepubertal dönemde tedaviye başlayan çocukların final boyu başlangıçtaki boylarına göre 1.38 standart sapma daha fazla olurken, pubertal dönemde tedaviye başlayan çocuklarda bu fark 1.0 standart sapma olmuştur ($p = 0.001$). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki yıllık tedavi sonunda, prepubertal çocukların boy kazanımı +1.24 SDS iken, genel hasta popülasyonunda bu artış +0.97 SDS olmuştur (84).

5.10. HASTALARIN KY'LERİ, ΔKY'LERİ VE BUNLAR İLE KORELASYON GÖSTEREN FAKTÖRLER

Çalışmamızda BH tedavisi alan hastaların tedavi başındaki ortalama kemik yaşları 10,5 (8,83-12) yıl, tedavinin 1. yılındaki ortalama kemik yaşları 12 (10-13) yıl ve tedavi sonundaki ortalama kemik yaşları 15 (14-16) yıl olarak saptanmıştır. Darendeliler ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında, izole BHE tanısı alan hastalarda tedavi başlangıcındaki KY 6,0 (2,3-11), tedavi sonundaki KY ise 7,5 (3-12) olarak raporlanmıştır. Nwosu ve arkadaşlarının ABD'deki çalışmasında, tedavi başındaki KY ortalaması $8,57 \pm 3,83$ yıl, tedavi sonundaki KY ortalaması ise $13,41 \pm 2,83$ yıl olarak rapor edilmiştir (52). J.H. Brämswig ve arkadaşlarının Almanya'da yaptıkları bir çalışmada ise tedavi başında KY ortalaması $12,95 \pm 2,13$ yıl olarak saptanmıştır (54).

Çalışmamızda tedavinin ilk yılında ortalama ΔKY 0,8 (0,5-1,1) olarak saptanmıştır. Darendeliler ve arkadaşlarının çok uluslu çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde yıllık KY ilerlemesi 1,0 (0,3-2,1) olarak saptanmıştır(51). Benzer şekilde De Zegher ve ekibinin çalışmasında da KY ilerlemesi 6 yıllık bir tedavi sürecinde 7.1 ± 0.1 yıl şeklinde saptanmış ve yıllık yaklaşık KY ilerlemesi ise 1,1-1,2 yıl civarında bulunmuştur (65). Patryka'nın 2018 de yaptığı çalışmada, BHE olan çocuklarda ortalama 11 aylık tedavi ile KY'da 22,5 aylık (1,9 yıl/11 ay) ilerleme olduğu tespit edilmiştir (85). Kang ve arkadaşlarının çalışmasında birinci yıl KY ilerlemesi $1,21 \pm 0,82$ yıl olarak bildirilmiş olup, bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur (49). Ancak bu çalışmaya izole büyüme hormonu eksikliği hastaları yanında idiyopatik boy kısalığı hastalarının da dahil edilmesi, tüm hastaların prepubertal ve yaş ortalamalarının 8.14 ± 2.97 yıl,ve tedavi dozunun daha yüksek olması (0.33 ± 0.16 mg/kg/hafta) daha hızlı KY ilerlemesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, tedavinin ilk yılında %63,2 hastada $\Delta KY \leq 1$ iken, %36,8 hastada $\Delta KY > 1$ olarak bulunmuştur. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ olanların oranı %48,1 iken, $\Delta KY > 1$ olan hasta oranı %51,9'du. Literatürde izole BHE olan hastaların BH tedavisi sırasında kemik yaşı ilerleme hızına göre hastaların sınıflandığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilk defa izole BHE nedeniyle BH tedavisi

olan hastaların %36,8'inde tedavinin ilk yılında $\Delta KY > 1$ olduğu, %51,9'unda ise tüm tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olduğu rapor edilmiş oldu.

Çalışmamızda, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun, tedavi öncesindeki takvim yaşlarının $\Delta KY \leq 1$ olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,008$). Tedavi başlangıcındaki TY'nin ilk yıl ΔKY ile zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunduğu ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$) belirlenmiştir. Tedavi başlangıcındaki Takvim Yaşı (TY) ile ilk yıl ΔKY arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$). Tedavi öncesi takvim yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ için riski 2,318 kat arttırdığı ($OR = 2,318$ % 95 güven aralığı 1,324 – 4,059, $p = 0,003$), tedavi öncesi kemik yaşındaki her bir birimlik artışın $\Delta KY > 1$ olma olması için koruyucu faktör olduğu $\Delta KY > 1$ olma ihtimalini yaklaşık %48 azalttığı bulundu ($OR = 0,517$ %95 güven aralığı = 0,326 – 0,819, $p = 0,005$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında ΔKY 'leri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,001$). Literatüre baktığımızda Hochberg ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada 65 erkek GH eksikliği olan hastaların yaşı büyüdükçe, kemik yaşı ilerlemesi hızlanmış ve 3 yıl boyunca kemik yaşı/kronolojik yaş oranı 1.35'ten 1.7'ye kadar artış göstermiştir ($p < 0.001$)(86). Severi ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı çalışmada, Tedaviye geç yaşta başlanan pubertal çocuklarda kemik yaşı ilerlemesinin daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir (56). Bashar Mustafa'nın çalışmasında KY ilerlemesinin 1, 2. ve 3. yılda benzer seyrettiği saptanmıştır. Ancak hasta grubunda büyüme hormonu eksikliği hastaları dışında idiyopatik boy kısalığı hastaları da mevcuttur (88). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine takvim yaşı küçük olanların tedavinin ilk yılında kemik yaşının daha hızlı ilerlediği ancak bunun daha sonraki yıllarda devam etmediği saptandı. Literatürde sadece izole BHE hastalarının tedavisi sırasında ilk yıl hızlı KY ilerlemesi olan hastaların takipteki KY ilerleme seyrini araştıran herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu açıdan literatürde bir ilk olup ilk yıl hızlı KY ilerlemesi görülen hastaların tedavinin 2. ve 3. yılında KY ilerlemesinin yavaşladığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda tüm tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastaların yıllara göre ΔKY ilerleme hızlarının sadece tedavinin 4. yılında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0,06$). Literatürde, izole BHE olan hastaların tedavi süresince ΔKY hızlı ilerleyenlere dair bir veri de bulunmamaktadır. Bulmuş olduğumuz bu sonuçlar tedavinin ilk yılında KY'da hızlı

artış olan hastaların KY ilerlemesinin tüm tedavi boyunca yüksek seyretmediği ve sonraki yıllarda yavaşladığı, tam tersine tüm tedavi boyunca hızlı KY ilerlemesi görülen hastaların KY ilerlemesinin tedavinin 4. yılında belirgin olduğu saptandı. Tedavinin 4. yılında hastaların %90'ının pubertal olduğu dikkate alındığında pubertal dönemde KY ilerlemesinin hızlanmasının tedavinin ilk yılında görülen KY ilerlemesinden daha belirgin olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanlarda kızların oranı %48,2 iken ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanlarda kızların oranı %30,8 olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). Yapılan tekli ve çoklu regresyon analizinin sonucunda kız cinsiyetin KY'de hızlı ilerleme ihtimalini 3.7 kat arttırdığı bulundu. Literatürde, izole BHE olan hastaların tedavinin ilk yılında ΔKY hızlı ilerleyenlerde cinsiyet dağılımına dair herhangi bir veri bulunmamakta olup çalışmamızın verileri literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun ortanca baba boyu ve hedef boyları daha kısa saptandı ($p = 0,029$, $p = 0,010$). Baba boy SDS ile ilk yıl ΔKY ile zayıf bir negatif korelasyon vardı ($p = 0,049$, $r = -0,110$). Hedef boy SDS ise tedavi süresince ΔKY ile zayıf olarak negatif korele idi ($p = 0,014$, $r = -0,138$). Yapılan regresyon analizinde baba boy SDS'si ile $\Delta KY > 1$ arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur ($OR = 0,796$, $p = 0,028$). Bu sonuç, baba boyunun yüksek olmasının ilk yıl hızlı kemik yaşı ilerleme olasılığını azalttığını göstermektedir. Ancak çoklu logistik regresyon analizinde ilk yıl ΔKY ile baba boy ve hedef boy arasında bir korelasyon saptanmadı. Literatürde de BHE tedavisinde ΔKY ile baba boyu ve hedef boy ilişkisine dair herhangi bir veri yoktur.

Çalışmamızda tedavinin birinci yılında prepubertal grupta KY ilerlemesinin daha yüksek olduğu, tedavi öncesi prepubertal olanların ilk yıl ΔKY 0,9(0,6- 1,4) tedavi öncesi pubertal olanların ilk yıl ΔKY 0,8(0,5- 1) ve aralarındaki fark anlamlı ($p = 0,004$), prepubertal grupta ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanların oranı %44,6, pubertal grupta ise %31,9 olarak saptandı ($p = 0,031$). Yapılan regresyon analizinde pubertal durumda olmanın prepubertal duruma göre ilk yıl $\Delta KY > 1$ olma olasılığını anlamlı şekilde azalttığı ($OR = 0,583$, $p = 0,024$) bulundu. Tedavinin dördüncü yılında pubertal grupta kemik yaşı ilerlemesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0,003$) gözlenmiştir.

Tedavinin beşinci yılında ise $\Delta KY > 1$ olan gruptaki tüm hastaların pubertal olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,038$). Literatüre baktığımızda Hochberg ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada 65 erkek GH eksikliği olan hastalarda yaş büyüdükçe, kemik yaşı ilerlemesi hızlanmış ve pubertal gelişim ile kemik yaşı ilerlemesi arasındaki pozitif korelasyon saptanmıştır (86). Birnbacher ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınlanan çalışmasında kemik yaşı ilerlemesinin GH tedavisi boyunca hızlandığı ve puberte sürecinde bu ilerlemenin daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. GH tedavisinin ilk yılı boyunca, kemik yaşı ilerlemesi 0.9 yıl/yıl iken, puberte döneminde bu hız 1.2 yıl/yıl'a kadar yükselmiştir(87). Literatürde BH tedavisi sırasında pubertal ve prepubertal grupların KY ilerlemesi ile ilgili veriye rastlanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler değerlendirildiğinde ilk yıl KY ilerlemesinin sıklıkla prepubertal grupta olduğu, ancak tedavinin ilerleyen yıllarında görülen KY ilerlemesinin pubertal grupta olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızda ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun tedavi öncesindeki boy SDS değerleri ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,030$) ve yine ilk yıl ΔKY ile tedavi öncesi boy SDS arasında zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon ($p = 0,027$, $r = 0,124$) saptandı. Literatürde izole BHE tedavisinde kemik yaşı ilerleme hızı ile tedavi öncesi boy SDS ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamız bunu araştıran ilk çalışma olup tedavi öncesi boy SDS değeri azaldıkça KY'nin hızlı ilerleme ihtimalinin de azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda, ilk yıl ve tüm tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupların tanıdaki L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçlarının farksız olduğu saptandı. Literatürde izole BHE tedavisinde kemik yaşı ilerleme hızı ile tanıdaki pik BH düzeylerinin ilişkisine dair veri yoktur. Bulduğumuz bu sonuç izole BHE tedavisinde KY ilerlemesine hastanın endojen BH üretim miktarının etkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilk yıl ΔKY ile tedavi öncesindeki IGF-1 SDS, IGFBP3 ve IGFBP3 SDS değerleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0,129$, $p = 0,021$, $r = -0,127$, $p = 0,024$). Literatürde izole BHE tedavisinde kemik yaşı ilerleme hızı ile tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP3 ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Çalışmamız

bunu araştıran ilk çalışma olup tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP3 değerleri azaldıkça hızlı KY ilerleme ihtimalinin de arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilk yıl ΔKY ile ilk yıl IGF-1 SDS kazanımı ve ilk yıl IGFBP3 kazanımı arasında pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($r = 0,129$, $p = 0,021$, $r = 0,121$, $p = 0,031$). Ayrıca ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupta üçüncü ($p = 0,024$) ve altıncı yıllarda ($p = 0,027$) IGF-1 değerinin ve üçüncü yılda IGFBP3 değerlerinin daha yüksek olduğu ($p = 0,029$), ancak iki grubun IGF-1 SDS ve IGFBP3 SDS'lerinin ise benzer olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda tedavinin dördüncü yılında pubertal grupta kemik yaşı ilerlemesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p = 0,003$) ve tedavinin beşinci yılında ise $\Delta KY > 1$ olan grupta hastaların hepsinin pubertal olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,038$). Literatürde izole BHE tedavisinde kemik yaşı ilerleme hızı ile tedavi sırasındaki IGF-1 ve IGFBP3 ilişkisine dair veriler çok kısıtlıdır. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında IGF-1 SDS'nin büyüme hormonu tedavisinin ilk yılında belirgin şekilde arttığı ve bu artışın KY üzerinde etkili olabileceği düşünülmüş, ancak bu çalışmada IGF-1 seviyelerindeki artışın kemik yaşı ilerlemesi ile doğrudan bir korelasyon göstermediği saptanmıştır(49). İlk yıl büyüme hormonu tedavisi sonrası, IGF-1 SDS'deki belirgin artışın kemik yaşı ilerlemesini etkileyebileceği düşünülse de, IGF-1 SDS değişimleri ve KY ilerlemesi arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (49).

Çalışmamızda, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun tedavi öncesinde büyüme hızının daha yüksek olduğu ($p = 0,033$), ancak tedavi öncesi büyüme hızı SDS'lerinin iki grupta benzer olduğu ve her iki grubun tedavi sürecindeki büyüme hızı SDS'leri farksız olduğu saptandı. Literatürde izole BHE tedavisinde tedavi öncesi büyüme hızı ile ilk yıl kemik yaşı ilerleme hızı ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Darendeliler ve ark. (2005) çalışmasında kemik yaşı ilerlemesinin tedavideki büyüme hızı ile anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur (51). Çalışmamızda ilk yılda ağırlıklı olarak prepubertallerde hızlı KY ilerlemesi görüldüğü için prepubertal hastaların büyüme hızlarının pubertallere göre rakamsal olarak daha düşük olmasının iki grup arasında büyüme hızının farklı, büyüme hızı SDS'sinin benzer çıkmasına sebep olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ ve ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupların final boy ve final boy SDS'si açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yine aynı şekilde tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların final boy ve final boy SDS'si de farksız saptanmıştır. İlk yıl ΔKY ile final boy ve final boy SDS arasında pozitif korelasyon saptanmadı ($r = -0,075$, $p = 0,244$, $r = 0,055$, $p = 0,396$). Literatürde izole BHE tedavisinde kemik yaşı ilerleme hızının final boy etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu bulgular BH tedavisi ile ilk yılda ve tüm tedavi boyunca gözlenen KY'deki hızlı ilerlemenin final boy etkisinin olmadığını düşündürmektedir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Boy Kısaldığı nedeniyle ile takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi başlanan 5 ile 18 yaş aralığında, Takvim yaşı, Kemik Yaşı, Boy, kilo, vki sayısal değerleri ve SDS'leri, puberte evreleri, anne-baba boyları ve SDS'leri, hedef boyları ve SDS'leri, BHUT (L-dopa, IST, Klonidin "3 testten 2'si şeklinde") IGF-1, IGFBP3 değerleri ve SDS'leri ile Final Boy ve KY arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmaya boy kısaldığı ve büyüme hormonu eksikliği nedeniyle takip edilen 319 hasta dahil edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmamızda BH tedavisi alan 319 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortanca tedaviye başlama yaşı (%20-75) 12,55 (11,51- 14) yıl idi.
2. Çalışmamızda İlk yıl boy kazanımı 8,6 (7,3-9,8) cm iken, tedavi süresince toplam boy kazanımı ortanca olarak 19,7 (15,1-28) cm olarak tespit edilmiştir İlk yıl ortanca boy SDS kazanımı 0,5 (0,26-0,79), tedavi süresince ise ortanca boy SDS kazanımı 1,28 (0,85-1,64) olarak bulunmuştur. Tedavi sonuna gelindiğinde, final ve near final boy'a ulaşan 244 hastanın ortanca final boy SDS'si -1,52 (-2,0 - -1,08) olarak belirlenmiştir.
3. Tedavi süresince VKİ SDS'de ortanca değişim 0,08 (-0,45-0,51) olarak kaydedilmiştir.
4. Büyüme hormonu tedavisine başlandığında hastaların %37,9'u prepubertal (121 hasta) ve %62,1'i pubertal döneminde (198 hasta) bulunmaktaydı.
5. Tedavinin ilk yılı boyunca IGF-1 artışı ortanca olarak 187 (103,5-314) ng/ml olarak tespit edilmiştir. IGF-1 SDS değerleri incelendiğinde, Tedavi öncesinde ortanca IGF-1 SDS'si -1,09 (-1,52 - -0,62), birinci yıl sonunda 0,51 (-0,27-1,62), tedavi sonunda ise 0,48 (-0,26-1,63) olarak bulunmuştur. Tedavinin ilk yılında ortanca IGF-1 SDS artışı 1,67 (0,84-2,77), tedavi süresince ise 1,63 (0,78-2,81) olarak belirlenmiştir.
6. Tedavinin ilk yılında IGFBP3 artışı ortanca olarak 1370 (690-2010) ng/ml olarak kaydedilmiştir. Tedavi öncesindeki ortanca IGFBP3 SDS değeri -0,62

(-1,12- -0,18), tedavinin birinci yılında 0,03 (-0,4-0,73) olmuştur. İlk yılda ortanca IGFBP3 SDS artışı 0,74 (0,27-1,24), tedavi süresince ise 0,91 (0,44-1,48) olarak belirlenmiştir.

7. Tedavi öncesi hastaların ortanca büyüme hızı 3,9 (3,1-4,8) cm/yıl iken, tedavinin birinci yılında ortanca büyüme hızı 8,6 (7,3-9,67) cm/yıl olarak saptanmıştır. Tedavi ile büyüme hızı artışı, tedavinin ilk yılında ortanca 4,57 (2,98-6,15) cm/yıl olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesinde hastaların ortanca büyüme hızı SDS değeri -1,11 (-1,87 - -0,24) iken, tedavinin birinci yılı sonunda ortanca büyüme hızı SDS değeri 1,63 (0,8-2,25) olarak saptanmıştır. İlk yıldaki ortanca büyüme hızı SDS artışı 2,46 (1,71-3,37) SDS, tedavi süresince ortanca büyüme hızı SDS artışı ise 2,8 (1,7-3,7) SDS olarak tespit edilmiştir.
8. Tedavinin ilk yılında ortanca ΔKY 0,8 (0,5-1,1) idi. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan hasta sayısı 201 (%63,2) iken, $\Delta KY > 1$ olan hasta sayısı 118 (%36,8) idi. Tedavi süresince ise $\Delta KY \leq 1$ olan hasta sayısı 153 (%48,1), $\Delta KY > 1$ olan hasta sayısı 166 (%51,9) olarak belirlenmiştir.
9. Kız ve erkekler arasındaki final boy karşılaştırmasında, kızların (n=106) ortanca final boyu 155,0 cm (152,4-158,0), erkeklerin ise (n=138) 165,0 cm (160,3-169,5) olarak bulunmuştur. Kız ve erkekler arasında final boy açısından yapılan analizde $p = 0,002$ olup, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Kızlarda ortanca final boy SDS değeri -1,46 (%10-90: -1,76 - -0,93), erkeklerde ise -1,56 (%10-90: -2,11 - -1,21) olup, final boy SDS açısından yapılan analizde $p = 0,057$ olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
10. Hastaların tedavi yıllarına göre ΔKY 'ları pubertal durumlarına göre karşılaştırıldığında tedavinin birinci yılında prepubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu ($p = 0,004$) ve dördüncü yılında pubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu ($p = 0,003$) saptandı. Tedavi süresince KY kazanımı prepubertal grupta istatistiksel anlamlı olarak pubertal gruptan fazla idi ($p < 0,001$). İlk yıl $\Delta KY > 1$ olma sıklığı puberte öncesi tedaviye başlananlarda %44,6 iken puberte sonrası tedaviye başlananlarda %32

idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p = 0,023$). Tedavi süresince ΔKY prepubertal ve pubertallerde istatistiksel olarak farklı değildi.

11. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanlarda erkeklerin oranı %69,2 iken ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanlarda erkeklerin oranı %51,3 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,001$). Benzer şekilde ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanların ortalama baba boyu daha kısa 165(161- 170) cm ve ortalama baba boy SDS'si -1,8(-2,3- -1) SDS ile daha küçüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Baba boy $p = 0,029$, baba boy SDS $p = 0,028$). Hedef boya bakıldığında İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanların ortalama hedef boyu 165 (157,6- 169) cm, ilk yıl $\Delta KY > 1$ grupta 161,5 (155,5- 167,5) cm olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,010$). Hedef boyları arasında istatistiksel fark olmasına rağmen iki grubun hedef boy SDS'leri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p = 0,453$).
12. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanların tedavi öncesinde TY, $\Delta KY > 1$ olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,008$) yani tedaviye geç başlayanlarda kemik yaşı daha hızlı ilerlemiştir, ancak diğer yıllarda anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, Tedavi öncesinde $\Delta KY > 1$ olan grubun KY değerleri $\Delta KY \leq 1$ grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p = 0,001$) yani tedavi başında KY değeri daha düşük olanlarda KY daha hızlı ilerlemiştir, diğer yıllarda ise anlamlı fark saptanmamıştır.
13. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ grubu ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ grubunun yıllara göre ΔKY 'leri karşılaştırıldığında, ilk yıl $\Delta KY > 1$ grubunun ikinci ve üçüncü yıllarda KY ilerlemesi anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$.) Yani ilk yıl KY hızlı ilerleyen grubun 2. ve 3. yıllarda bu KY hızlı ilerleyişi yavaşlamıştır.
14. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan hastalar karşılaştırıldığında ise TY ve KY açısından tedavi öncesinde ve tedavi süresinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
15. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile tedavi süresince $\Delta KY > 1$ olan hastaların yıllara göre ΔKY 'leri karşılaştırıldığında sadece tedavinin 4. yılında $\Delta KY > 1$ olan grupta daha yüksek bir KY ilerlemesi gözlenmiştir.

16. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanlarda erkek oranı %69,2 iken, $\Delta KY > 1$ olanlarda erkek oranı %51,3 olarak tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,001$). Benzer şekilde ilk yıl $\Delta KY > 1$ olanların ortalama baba boyu daha kısa 165(161- 170) cm ve ortalama baba boy SDS'si daha küçüktü (-1,8(-2,3- -1)SDS) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Baba boy $p = 0,029$, baba boy SDS $p = 0,028$). Hedef boya bakıldığında İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olanların ortalama hedef boyu 165 (157,6- 169) cm, ilk yıl $\Delta KY > 1$ grupta 161,5 (155,5- 167,5) cm olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,010$). İki grubun hedef boy SDS'leri farklı değildi.
17. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanların boy SDS'leri karşılaştırıldığında tedavi öncesinde anlamlı olarak $\Delta KY > 1$ olanların boy SDS'lerinin daha yüksek olduğu diğer yıllarda anlamlı fark olmadığı bulundu($p = 0,030$).
18. Tedavi yıllarına göre ΔKY 'ların pubertal durumlarına göre karşılaştırılmasında, tedavinin birinci yılında prepubertal grupta ΔKY ilerlemesinin daha yüksek olduğu ($p = 0,004$), dördüncü yılda ise pubertal grupta ΔKY ilerlemesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,003$). Ayrıca, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olma sıklığı puberte öncesi tedaviye başlananlarda %44,6 iken, puberte sonrası tedaviye başlananlarda %32 olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,023$). Ancak, tedavi süresince ΔKY prepubertal ve pubertal gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.
19. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ile İlk yıl $\Delta KY > 1$ olanlar tedavi öncesindeki pubertal duruma göre karşılaştırıldığında, prepubertal grupta $\Delta KY > 1$ olanların oranı %44,6 iken, pubertal grupta %31,9 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p = 0,031$). Tedavinin beşinci yılında ise istatistiksel anlamlı olarak ilk yıl $\Delta KY > 1$ grupta pubertallerin %100 çoğunlukta olduğu hiç prepubertal hasta olmadığı bulunmuştur ($p = 0,038$). Tüm tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ile $\Delta KY > 1$ olanların pubertal olma oranlarının tedavinin hiçbir yılında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

20. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olanların ise doğum ağırlığı, doğum zamanı, cinsiyet, anne ve baba boyları, hedef boy ve bu değerlerin SDS'leri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.
21. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olan grubun boy SDS değerleri, İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan gruptan tedavi öncesinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,030$), ancak diğer yıllarda fark bulunmamıştır.
22. Tedavinin üçüncü yılında VKİ SDS açısından ilk yıl $\Delta KY > 1$ grubunun ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,010$), diğer yıllarda fark bulunmamıştır.
23. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan gruplarda ise Boy SDS ve VKİ SDS değerleri açısından da gruplar arasında tedavi boyunca hiçbir yıl istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.
24. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçları açısından gruplar arasında bazal ve pik değerler bakımından fark bulunmamıştır, aynı şekilde tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların L-Dopa, klonidin ve İTT test sonuçları açısından da gruplar arasında bazal ve pik değerler bakımından fark bulunmamıştır.
25. Tedavi süresince IGF-1 değerlerine bakıldığında, üçüncü ($p = 0,024$) ve altıncı yıllarda ($p = 0,027$) ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupta ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ olan gruba göre IGF-1 değerlerinin daha yüksek olduğu, ancak diğer yıllarda anlamlı fark bulunmadığı gözlenmiştir. IGF-1 SDS değerleri açısından tedavi süresince ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan gruplar arasında hiçbir yıl istatistiksel fark bulunmamıştır.
26. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların ise IGF-1 ve IGF-1 SDS değerleri de hiçbir yıl gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.
27. Üçüncü yıl itibarıyla IGFBP3 değerleri ilk yıl $\Delta KY > 1$ olan grupta ilk yıl $\Delta KY \leq 1$ gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ($p = 0,029$), diğer yıllarda anlamlı fark gözlenmemiştir. IGFBP3 SDS'leri açısından ise gruplar arasında tedavi süresince istatistiksel fark bulunmamıştır .

28. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan gruplarında da benzer şekilde, IGFBP3 ve IGFBP3 SDS değerleri açısından da gruplar arasında fark saptanmamıştır.
29. Büyüme hızı karşılaştırmalarında, Tedavi öncesinde $\Delta KY > 1$ grubunun büyüme hızı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ($p = 0,033$), ancak diğer yıllarda anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi süresince ortalama büyüme hızı $\Delta KY > 1$ olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,008$). Büyüme hızı SDS değerleri açısından ise gruplar arasında yıllara göre anlamlı fark bulunmamış, ancak tedavi süresince $\Delta KY > 1$ grubunun ortalama büyüme hızı SDS kazanımı daha düşük bulunmuştur ($p = 0,022$).
30. Tedavi süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların ise büyüme hızı ve büyüme hızı SDS değerleri tedavi süresince gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.
31. İlk yıl $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların tedavi sonunda boy, boy SDS'si, final boy ve final boy SDS'si arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.
32. Tedavi Süresince $\Delta KY \leq 1$ ve $\Delta KY > 1$ olan grupların tedavi sonunda boy, boy SDS'si, final boy ve final boy SDS'si arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.
33. Doğum ağırlığı ile tedavi sonu boy ($p = 0,016$, $r = 0,134$), tedavi sonu boy SDS ($p = 0,003$, $r = 0,168$), final boy ($p = 0,034$, $r = 0,119$) ve final boy SDS ($p = 0,003$, $r = 0,169$) arasında zayıf, ancak anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. Baba boyu, tedavi sonu boy SDS ($p = 0,002$, $r = 0,172$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,272$) ile zayıf pozitif korelasyon göstermiştir. Baba boy SDS değeri de tedavi sonu boy ($p = 0,019$, $r = 0,131$), tedavi sonu boy SDS ($p = 0,001$, $r = 0,184$), final boy ($p = 0,029$, $r = 0,14$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,266$) ile pozitif, anlamlı fakat zayıf korelasyonlar içermektedir. Ayrıca, baba boy SDS ile ilk yıl ΔKY arasında negatif zayıf korelasyon ($p = 0,049$, $r = -0,110$) saptanmıştır. Anne boyu ve SDS değerleri ise diğer parametrelerle korele bulunmamıştır. Hedef boy, final boy ($p \leq 0,001$, $r = 0,673$) ile güçlü pozitif bir korelasyon göstermiştir. Hedef boy SDS, tedavi sonu boy SDS ($p = 0,003$, $r = 0,166$) ve final boy SDS ($p \leq 0,001$, $r = 0,25$) ile zayıf pozitif

korelasyon gösterirken, tedavi süresince ΔKY ($p = 0,014$, $r = -0,138$) ile zayıf negatif korelasyon göstermiştir.

34. Tedavi başındaki TY ile final boy arasında zayıf pozitif korelasyon ($p \leq 0,001$, $r = 0,253$) bulunmuş, ilk yıl ΔKY ile final boy arasında ise zayıf negatif korelasyon ($p \leq 0,001$, $r = -0,205$) tespit edilmiştir.
35. Tedavi öncesindeki KY ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,249$) ve ilk yıl ΔKY ile zayıf negatif korelasyon ($p < 0,001$, $r = -0,252$) gözlemlenmiştir. Ayrıca, ilk yıl ΔKY ile tedavi sonu boy arasında zayıf negatif bir korelasyon ($p = 0,016$, $r = -0,134$) bulunmuş, tedavi süresince KY kazanımı ile final boy arasında pozitif bir ilişki ($p = 0,039$, $r = 0,132$) saptanmıştır. Tedavi yıllarına göre boy ve ΔKY grafiğinde boy yıllara göre hep artış göstermesine rağmen, yıldan yıla boy artış miktarının farklı olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar genellikle ΔKY grafiği ile korelasyon göstermektedir.
36. Tedavi öncesinde boy ile tedavi sonu boy arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,423$), ilk yıl ΔKY ile ise zayıf negatif bir korelasyon ($p = 0,002$, $r = -0,173$) bulunmuştur. Tedavi süresince ΔKY ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
37. Tedavi öncesindeki boy SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında güçlü pozitif bir korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,431$), ilk yıl ΔKY ile boy SDS arasında ise zayıf pozitif korelasyon ($p = 0,027$, $r = 0,124$) saptanmıştır.
38. Bazal L-dopa seviyeleri ile tedavi sonu boy ($r = -0,161$, $p = 0,004$) ve tedavi sonu boy SDS ($r = -0,107$, $p = 0,06$) arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmaktadır. Bu sonuç bize bazal L-dopa seviyelerinin düşük olduğu durumlarda, tedavi sonu boy ve boy SDS'nin daha düşük olabileceğini göstermektedir.
39. Tedavi öncesinde IGF-1 düzeyleri ile tedavi sonu boy ($r = 0,104$, $p = 0,064$) ve final boy ($r = -0,055$, $p = 0,391$) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İlk yıl IGF-1 düzeyleri ile final boy arasında zayıf bir negatif korelasyon ($r = -0,18$, $p = 0,005$), 2. yıl IGF-1 düzeyleri ile final boy arasında ise anlamlı negatif bir ilişki ($r = -0,191$, $p = 0,003$) saptanmıştır. 4. yılda, IGF-1 ile tedavi süresince

ΔKY ($r = -0,224$, $p = 0,044$) arasında anlamlı negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. 7. yıl verilerinde IGF-1 ile tedavi sonu boy ($r = -0,817$, $p = 0,007$) ve final boy ($r = -0,829$, $p = 0,042$) arasında güçlü negatif korelasyonlar mevcuttur, ancak hasta sayısının azlığı dikkate alınmalıdır. Tedavi süresince IGF-1 kazanımı ile parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, ancak final boy ile IGF-1 artışı arasında zayıf bir negatif ilişki ($r = -0,147$, $p = 0,021$) tespit edilmiştir. Tedavi öncesindeki IGF-1 SDS düzeyleri ile ilk yıl ΔKY arasında zayıf negatif bir korelasyon bulunmaktadır ($r = -0,129$, $p = 0,021$). Ancak, tedavi sonu boy, final boy ve diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İlk yıl IGF-1 SDS kazanımı, ilk yıl ΔKY ile pozitif zayıf bir korelasyona sahiptir ($r = 0,129$, $p = 0,021$).

40. Tedavi öncesindeki IGFBP3 ile ilk yıl ΔKY arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r = -0,127$, $p = 0,024$) gözlenmiştir, ancak diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İlk yıl IGFBP3 kazanımı ile ilk yıl ΔKY ($r = 0,121$, $p = 0,031$) ve tedavi süresince ΔKY ($r = 0,114$, $p = 0,042$) arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Tedavi süresince IGFBP3 kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,205$, $p < 0,001$) arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Diğer yıllarda ve parametrelerde anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Tedavi öncesindeki IGFBP3 SDS ile ilk yıl ΔKY arasında anlamlı negatif bir korelasyon ($r = -0,134$, $p = 0,017$) bulunmuştur. Ayrıca, ilk yıl IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,121$, $p = 0,031$) ve ilk yıl ΔKY ($r = 0,121$, $p = 0,031$) arasında pozitif anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Tedavi süresince IGFBP3 SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,157$, $p = 0,005$) arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur.
41. Tedavi başlangıcındaki BH dozu ile tedavi sonu boy arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r = -0,113$, $p = 0,044$) saptanmıştır. İlk yıl ΔKY ile anlamlı negatif bir ilişki ($r = -0,102$, $p = 0,069$) görülürken, diğer yıllar boyunca anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
42. Tedavi öncesindeki büyüme hızı ile tedavi sonu boy arasında anlamlı bir negatif korelasyon ($r = -0,134$, $p = 0,017$) bulunmuş olup, final boy ile de negatif bir ilişki ($r = -0,141$, $p = 0,027$) saptanmıştır. İlk yıl büyüme hızı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,227$, $p <$

0,001) ve final boy SDS ile pozitif bir ilişki ($r = 0,212$, $p = 0,001$) gözlenmiştir. Ayrıca, ikinci yıldan itibaren büyüme hızında artış ile tedavi sonu boy ve boy SDS değerleri arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiş olup, üçüncü yılda tedavi sonu boy ile güçlü bir ilişki ($r = 0,427$, $p < 0,001$) ve final boy ile anlamlı bir ilişki ($r = 0,482$, $p < 0,001$) saptanmıştır. İlk yıl büyüme hızı kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki ($r = 0,208$, $p < 0,001$) ve tedavi süresince büyüme hızı kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,238$, $p < 0,001$) görülmüştür.

43. Tedavi öncesindeki büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy ve final boy arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, 1. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy SDS arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki ($r = 0,247$, $p < 0,001$) ve final boy SDS ile de anlamlı bir ilişki ($r = 0,209$, $p = 0,001$) saptanmıştır. 2. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy ve boy SDS değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuş olup ($r = 0,171$, $p = 0,003$ ve $r = 0,162$, $p = 0,004$), final boy ile de anlamlı bir ilişki ($r = 0,224$, $p = 0,001$) gözlenmiştir. 3. yıl büyüme hızı SDS ile tedavi sonu boy SDS ($r = 0,206$, $p = 0,004$) ve final boy SDS arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r = 0,309$, $p < 0,001$) vardır. İlk yıl büyüme hızı SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında anlamlı bir ilişki ($r = 0,236$, $p < 0,001$) bulunmuş olup, tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı ile tedavi sonu boy SDS arasında da anlamlı pozitif bir ilişki ($r = 0,253$, $p < 0,001$) gözlenmiştir. Ayrıca, tedavi süresince büyüme hızı SDS kazanımı final boy ile anlamlı pozitif bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,334$, $p < 0,001$).

44. İlk yıl $\Delta KY > 1$ olmasını etkileyen risk faktörleri incelendiğinde, Tekli lojistik regresyon analizine göre : Baba boy SDS'si ile $\Delta KY > 1$ arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuş olup, baba boyunun yüksek olması ilk yıl kemik yaşı ilerlemesinin >1 olma olasılığını azaltmaktadır ($OR = 0,796$, $p = 0,028$). Tedavi başlangıç kemik yaşı da önemli bir faktör olarak ortaya çıkmış, kemik yaşı daha düşük olan hastalarda $\Delta KY > 1$ olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur ($OR = 0,898$, $p = 0,026$). Pubertal olmak prepubertal duruma göre $\Delta KY > 1$ olma olasılığını anlamlı şekilde azaltmaktadır ($OR = 0,583$, $p = 0,024$). Tedavi başlangıç yaşı arttıkça $\Delta KY > 1$ olma olasılığı da anlamlı şekilde

artmakta olup, büyüme hormonu tedavisine daha geç başlayan çocuklarda ilk yıl içinde daha fazla kemik yaşı ilerlemesi gözlenmiştir (OR = 2,318, p = 0,003). Tedavi başlangıç kemik yaşı daha düşük olan hastalarda ise $\Delta KY > 1$ olma olasılığı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (OR = 0,517, p = 0,005). Çoklu regresyon analizine göre yalnızca tedavi öncesindeki TY ve KY, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olmasını anlamlı şekilde etkilemiştir. Tedavi öncesi TY'deki her bir birimlik artış, ilk yıl $\Delta KY > 1$ olması için riski 2,318 kat artırırken, tedavi öncesindeki KY'deki her bir birimlik büyüme, bu riskin 0,5 kat azalttığı bulunmuştur.

45. Tekli regresyon analizinde kız cinsiyet (OR = 0.47, %95 güven aralığı = 0.293-0.751, p = 0.002), baba boyunun kısa olması (OR = 0.796, %95 güven aralığı = 0.65-0.975, p = 0.028), tedavi öncesi boy SDS'nin yüksek olmasının (OR = 0.898, %95 güven aralığı = 0.817-0.987, p = 0.026) ilk yıl hızlı kemik yaşı ilerleme olasılığını arttırdığı saptanırken çoklu regresyon analizinde sadece cinsiyet anlamlı bulunmuştur (OR = 0.27, %95 güven aralığı = 0.078-0.933, p = 0.038). BH tedavisi ile ilk yılda ve tüm tedavi boyunca gözlenen KY'deki hızlı ilerlemenin final boya etkisinin olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

1. WHO. World Health Organization The Growth Chart A tool for use in infant and child health care Geneva 1978. 1978.
2. Kelly VBaA. Assessment of Growth. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed. Copyright © 2020 Elsevier Inc.2020. p. 151-7.
3. Gülbin Gökçay UB. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.
4. Şükran DARCAN Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK SÖ. Çocuk Endokrin Hastalıklar. In: Kansoy S, editor. Ege Çocuk Vakfı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İzmir: Ege Çocuk Vakfı Meta Basım 2017. p. 355-413.
5. Reiter EO. Ön Hipofiz Bezinin Bozuklukları. In: Rudolph CD, editor. Rudolph Pediatri. 2. 22 ed: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013.
6. Normal growth patterns in infants and prepubertal children [Internet]. UpToDate. 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/normal-growth-patterns-in-infants-and-prepubertal-children>.
7. Günöz H. Normal Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. In: Prof. Dr. Rüveyde Bundak PDON, editor. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevi2014. p. 19-77.
8. Ali O. Boy Kısalığı. Nelson Pediatrik Semptoma Dayalı Tanı. Copyright © 2020 Elsevier Inc.2019. p. 791-810.
9. Merve ŞAKAR VNB. Boy Kısalığı. In: Akelma Z, editor. Dr Sami Ulus Pediatri. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2021. p. 569-73.
10. Diagnosis of growth hormone deficiency in children [Internet]. UpToDate. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-growth-hormone-deficiency-in-children>.
11. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. Arch Dis Child. 1977;52(3):197-208.
12. Dastamani MTDaA. Growth Hormone Deficiency in Children. DeGroot's Endocrinology. Eighth Edition ed: Elsevier; 2023. p. 278-304.
13. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature [Internet]. UpToDate. 2024. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-children-and-adolescents-with-short-stature>.

14. Causes of short stature [Internet]. UpToDate. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature>.
15. Felner BCPaEI. Hypopituitarism. Nelson Textbook of Pediatrics. Twenty Second Edition ed2024. p. 3364-337.
16. Treatment of growth hormone deficiency in children [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-growth-hormone-deficiency-in-children>.
17. Ho KK, Participants GHDCW. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.
18. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. Eur J Pediatr. 2007;166(6):595-600.
19. Gönç EN. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2015;58:80-5.
20. Gunoz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N, Bas F, Neyzi O. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(1):28-33.
21. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, Bas F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(4):280-93.
22. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr. 2006;95(12):1635-41.
23. Neyzi O, Saka HN, Kurtoglu S. Anthropometric studies on the Turkish population--a historical review. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(1):1-12.
24. Neyzi O., Günöz H., Furman A., Bundak R., Gökçay G., Darendeliler F., F. B. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14

25. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Growth hormone treatment in short children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(3):313-8.
26. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):194-8.
27. Al-Khater KM, Hegazi TM, Al-Thani HF, Al-Muhanna HT, Al-Hamad BW, Alhuraysi SM, et al. Time of appearance of ossification centers in carpal bones. A radiological retrospective study on Saudi children. *Saudi Med J.* 2020;41(9):938-46.
28. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice - part 2. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):10-6.
29. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Savendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):1-9.
30. Manzoor Mughal A, Hassan N, Ahmed A. Bone age assessment methods: a critical review. *Pak J Med Sci.* 2014;30(1):211-5.
31. Bunch PM, Altes TA, McIlhenny J, Patrie J, Gaskin CM. Skeletal development of the hand and wrist: digital bone age companion-a suitable alternative to the Greulich and Pyle atlas for bone age assessment? *Skeletal Radiol.* 2017;46(6):785-93.
32. Atilla Kaplan HY. Comparison of the Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse Methods for the Detection of Bone Age. *The Bulletin of Legal Medicine.* 2019.
33. Tanner-Whitehouse method [Internet]. 2021. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/tanner-whitehouse-method>.
34. F. D, Aycan Z. Normal Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet: İstanbul Tıp Kitabevi*; 2021. p. 131-317.
35. Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24(4):143-52.
36. CDC. CDC Growth Charts 2024 [Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/growthchart_faq.htm].
37. Tülay Erkan TK, Mehmet Satar, Emin Ünüvar. *Türk Pediatri Kurumu Pediatriinin Esasları: İstanbul Tıp Kitabevleri*; 2017.
38. SALI DE. Büyüme hormonu eksikliği saptanan çocuk hastalarda, büyüme hormonu tedavisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]; T.C. Uludağ Üniversitesi tip fakültesi; 2012.

39. ÇEDD ÇEVDD. Childmetrics [Available from: <https://www.ceddcozum.com>.
40. John S. PARKS EIF. Hipotalamus ve Pitüiter Bez Hastalıkları. Nelson Pediatri. 2. 19 ed. Copyright © 2020 Elsevier Inc.2015. p. 1876-81.
41. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(6):737-47.
42. YILMAZ DÖ. İzole büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların büyüme hormonu tedavisine yanıtları [Uzmanlık tezi]. Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilimdalı: Düzce üniversitesi tıp fakültesi; 2015.
43. Rivera-Hernandez A, Sanchez-Garcia F, Zurita-Cruz J, Balcazar-Hernandez L. [Somatropin and final height in Mexican paediatric population with growth hormone deficiency]. Andes Pediatr. 2022;93(4):496-503.
44. Darcan Ş. BOY KISALIĞI VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ UZLAŞILARI 2024 2024 [Available from: <https://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/8lokAmrTUA Vztq oPCqt.pdf>.
45. H. Nurçin Saka TA. ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİNDE UZLAŞI. istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
46. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ [Internet]. 2020. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/06/20200616M1-1.pdf>.
47. Winter WE. Laboratory evaluation of short stature in children Handbook of Diagnostic Endocrinology. Third Edition ed2021. p. 497-541.
48. Widek T, Genet P, Ehammer T, Schwark T, Urschler M, Scheurer E. Bone age estimation with the Greulich-Pyle atlas using 3T MR images of hand and wrist. Forensic Sci Int. 2021;319:110654.
49. Kang MJ, Kim EY, Shim YS, Jeong HR, Lee HJ, Yang S, Hwang IT. Factors affecting bone age maturation during 3 years of growth hormone treatment in patients with idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature: Analysis of data from the LG growth study. Medicine (Baltimore). 2019;98(14):e14962.
50. Vallejo-Bolanos E, Espana-Lopez AJ, Munoz-Hoyos A, Fernandez-Garcia JM. The relationship between bone age, chronological age and dental age in children with isolated growth hormone deficiency. Int J Paediatr Dent. 1999;9(3):201-6.

51. Darendeliler F, Ranke MB, Bakker B, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, et al. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res.* 2005;63(1):40-7.
52. Nwosu BU, Jasmin G, Parajuli S, Rogol AD, Wallace EC, Lee AF. Long-term GH Therapy Does Not Advance Skeletal Maturation in Children and Adolescents. *J Endocr Soc.* 2021;5(5):bvab036.
53. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020;91(1):29-40.
54. Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1995;43(4):126-8.
55. Gjokopulli A, Grimci L, Kollcaku L, Tomori S, Cullufi P, Hoxha P, Ylli Z. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency treated with Growth Hormone: Albanian experience. *Curr Health Sci J.* 2015;41(1):22-8.
56. Severi F. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1995;43(4):138-40.
57. Lonero A, Giotta M, Guerrini G, Calcaterra V, Galazzi E, Iughetti L, et al. Isolated childhood growth hormone deficiency: a 30-year experience on final height and a new prediction model. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(9):1709-17.
58. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;46(4-5):208-14.
59. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3077-83.
60. Reinehr T, Carlsson M, Chrysis D, Camacho-Hubner C. Adult height prediction by bone age determination in children with isolated growth hormone deficiency. *Endocr Connect.* 2020;9(5):370-8.
61. Lanes R. Growth velocity, final height and bone mineral metabolism of short children treated long term with growth hormone. *Curr Pharm Biotechnol.* 2000;1(1):33-46.

62. Gou P, Cheng X, Leng J, Su N. A Real-World Study of Recombinant Human Growth Hormone in the Treatment of Idiopathic Short Stature and Growth Hormone Deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:113-24.
63. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD004440.
64. Hogler W, Briody J, Moore B, Lu PW, Cowell CT. Effect of growth hormone therapy and puberty on bone and body composition in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency. *Bone*. 2005;37(5):642-50.
65. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2816-21.
66. Hibi I, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term growth hormone treatment. Committee for Treatment of Growth Hormone Deficient Children, Growth Science Foundation, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120(4):409-15.
67. Yang T, Zha W, Liang X, Xu Q, Guo TT, He X, et al. Effect of different doses of recombinant human growth hormone therapy on children with growth hormone deficiency: a retrospective observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6162-9.
68. Valle D, Bartolotta E, Caruso M, De Sanctis C, Falorni A, Saggese G, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in pre-pubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(6):e126-30.
69. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(6):423-32.
70. Straetmans S, Rooman R, De Schepper J. Is a Two-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment a Better Predictor of Poor Adult Height Outcome Than a First-Year Growth Response in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:678094.
71. Swolin-Eide D, Andersson B, Hellgren G, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Variation of bone acquisition during growth hormone treatment in children can be

explained by proteomic biomarkers, bone formation markers, body composition and nutritional factors. *Bone*. 2018;116:144-53.

72. Lundberg E, Kristrom B, Jonsson B, Albertsson-Wikland K, study g. Growth hormone (GH) dose-dependent IGF-I response relates to pubertal height gain. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:84.
73. Holcombe JH, Conforti PM, Wong AC, Thompson RG, Draper MW. Biosynthetic human growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990;367:44-8.
74. Frisch H, Birnbacher R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment. *Horm Res*. 1995;43(4):132-4.
75. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, American Norditropin Study G. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2089-98.
76. Colmenares A, Gonzalez L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):651-7.
77. 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):951-78.
78. Kristrom B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):483-90.
79. Joss E, Zuppinger K, Schwarz HP, Roten H. Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy. *Pediatr Res*. 1983;17(8):676-9.
80. Demiral M, Unal E, Baysal B, Baran RT, Demirbilek H, Ozbek MN. Evaluation of the Final Adult Height and Its Determinants in Patients with Growth Hormone Deficiency: A Single-centre Experience from the South-Eastern Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(3):295-302.

81. Su PH, Wang SL, Chen JY. Gender differences of final height contributed by parents' height among healthy individuals. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(4):183-9.
82. Kang KY, Han, Jae Kyung, Kim, Yun Hee. The Study on Correlationship between Parent's Height and Adult Height Prediction according to TW3 Method. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine* [Internet]. 2012 Aug 31;26(3):46–54. Available from: <https://doi.org/10.7778/JPKM.2012.26.3.046>.
83. Sanchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernandez Tejedor C, Garcia Ventura M, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun JI, de Arriba Munoz A. Growth hormone deficit: Influence of puberty on the response to treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(3):221-9.
84. Lee PA, Savendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):22.
85. Partyka M, Chalas R, Dunin-Wilczynska I, Drohomyska M, Klatka M. Influence of growth hormone therapy on selected dental and skeletal system parameters. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(1):60-5.
86. Hochberg Z, Leiberman E, Landau H, Koren R, Zadik Z. Age as a determinant of the impact of growth hormone therapy on predicted adult height. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):331-5.
87. Birnbacher R, Riedl S, Frisch H. Long-term treatment in children with hypopituitarism: pubertal development and final height. *Horm Res*. 1998;49(2):80-5.
88. Mustafa BS, Ali & Mahmood, Mohammed. COMPARISON OF BONE MATURATION RESPONSE TO TREATMENT WITH SHORT AND LONG-TERM GROWTH HORMONE THERAPY IN SHORT-STATURE PEDIATRIC PATIENTS. *Georgian medical news*. 27-30. . 2022.