



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÜYÜME GERİLİĞİ TANILI ÇOCUKLARDA ENDOKRİN
BOZUCULARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Vezir KORKMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GAZİANTEP

2023



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

**BÜYÜME GERİLİĞİ TANILI ÇOCUKLARDA ENDOKRİN
BOZUCULARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Vezir KORKMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

GAZİANTEP

2023

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI
BÜYÜME GERİLİĞİ TANILI HASTALARDA ENDOKRİN BOZUCULARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Vezir KORKMAZ

TARİH
14.08.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. Hakan Şevki EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(imza)
Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....
Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
2. Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN
3. Doç. Dr. Mehtap AKBALIK KARA

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen ve tez hazırlama sürecinde yanımda olup desteğini esirgemeyen başta değerli hocam Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN'a,

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet KESKİN başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Tez savunma jürisinde yer alarak görüş ve önerileri ile önemli katkılarda bulunan, Doç. Dr. Mehtap AKBALIK KARA hocama,

Hekimlik eğitimime büyük katkısı olan Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK hocama,

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım Uzm. Dr. Zeki ÇELEBİ, Uzm. Dr. Sait UÇAR ve Uzm. Dr. Ahmet BALIK başta olmak üzere tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma bölümü yan dal asistanları Uzm. Dr. Serpil ALBAYRAK ve Uzm. Dr. Ahmet YILDIRIM'a,

Tıbbi Biyokimya Anabilim dalından Doç. Dr. Elif İŞBİLEN ve Arş. Gör. Dr. Hasan ULUSAL'a

Tüm hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan sevgili annem ve babam, Azize ve Mehmet KORKMAZ'a

Ve son olarak en değerli varlığım eşim Dr. Tuğçe Dila BANKİR KORKMAZ'a

Sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Vezir KORKMAZ

GAZİANTEP-2023

II. ÖZET

BÜYÜME GERİLİĞİ TANILI ÇOCUKLARDA ENDOKRİN BOZUCULARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Vezir KORKMAZ

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN

Ağustos 2023, 118 sayfa

Bu çalışmamızdaki amaç endokrin bozuculardan ikisi olan Bisfenol A ve Genistein'in büyüme geriliğinin iki önemli alt grubu olan Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu ile arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamıza Temmuz 2021-Haziran 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran, Büyüme Hormonu Eksikliği tanısı konulan 40 hasta ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanısı konulan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastalardan alınan serum numuneleri ile Bisfenol A ve Genistein düzeyi çalışıldı.

Çalışmamıza katılan Büyüme Hormonu Eksikliği tanılı hastaların Bisfenol A düzeyleri 0.38 (0,0-4,58) ng/ml olup klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastalarda bu düzey 2,07 (0,01-8,7) ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında p değeri 0.001 olarak hesaplandı ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastalarda Büyüme Hormonu Eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Bisfenol A düzeyi yüksekliği saptandı. Hasta grupları kendi içinde kız ve erkek cinsiyeti olarak karşılaştırıldığında ise Büyüme Hormonu Eksikliği tanılı hastaların 17'si kız 23'ü erkek olarak saptandı. Kız çocuklarında Bisfenol A düzeyi 0,87 (0,0-4,58) ng/ml, erkek çocuklarında ise bu düzey 0,03 (0,0-4,51) ng/ml olarak saptanmış olup p değeri 0.024 olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hasta grubu 15 kız ve 25 erkek hasta çocuk içermekteydi. Kız çocuklarında Genistein düzeyi 45,67 (41,32-54,79) ng/ml, erkek çocuklarında bu düzey 41,51 (32,35-51,52) ng/ml olarak saptanmış olup p değeri <0.001 olarak hesaplandı ve kız çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Genistein düzeyi yüksekliği saptandı.

Sonuç olarak iki hasta grubu karşılaştırıldığında klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastalarda Büyüme Hormonu Eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Bisfenol A düzeyi yüksekliği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Hormonu Eksikliği, Klinik Kowarski Sendromu, Endokrin bozucular

III. ABSTRACT

INVESTIGATION OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH GROWTH RETARDATION

Dr. Vezir KORKMAZ

Recidency Thesis, Department of Pediatrics

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Murat KARAOĞLAN

August 2023, 118 Pages

The aim of this study is to examine the effects of endocrine disruptors on growth hormone deficiency and clinical Kowarski syndrome, which are two important subgroups of growth retardation.

A total of 80 patients included, which consist of 40 patients diagnosed with growth hormone deficiency and 40 patients diagnosed with clinical Kowarski syndrome, who admitted to Gaziantep University Şahinbey Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology polyclinic between June 2021 and June 2023. Genistein and Bisphenol A levels were studied with serum samples taken from the patients.

Bisphenol A levels of the patients diagnosed with growth hormone deficiency and with clinical Kowarski syndrome participating in our study were 0.38 (0.0-4.58) ng/ml and 2.07 (0.01-8.7) ng/ml respectively, the p value was calculated as 0.001 and bisphenol A levels significantly higher in patients with clinical Kowarski syndrome than patients with growth hormone deficiency. When the patient groups were compared in terms of gender, 17 female and 23 male patients diagnosed with growth hormone deficiency. Bisphenol A level was found to be 0.87 (0.0-4.58) ng/ml in girls and 0.03 (0.0-4.51) ng/ml in boys and the p value was calculated as 0.024, and there was a statistically significant difference between the two groups. The group diagnosed with clinical Kowarski syndrome included 15 girls and 25 boys. Genistein level was 45.67 (41.32-54.79) ng/ml in girls and 41.51 (32.35-51.52) ng/ml in boys, p value was calculated as <0.001 and girls have significantly higher levels of genistein than boys.

As a result, when the two patient groups were compared, a statistically significant elevation of Bisphenol A level was found in patients with clinical Kowarski syndrome.

Keywords: Growth Hormone Deficiency, Clinical Kowarski Syndrome, Endocrine disruptors

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. KISALTMALAR	ix
VI. TABLO LİSTESİ	xi
VII. ŞEKİL LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Normal Büyüme Seyri	2
2.2. Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler	3
2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi	3
2.4. Ölçümlerin Yorumlanması	4
2.4.1. Takvim Yaşı	4
2.4.2 Persentil (Yüzdelik) Eğrileri	4
2.4.3 Standart Deviasyon Skoru	7
2.5. Boy Kısaldığı	7
2.6. Boy Kısaldığına Yaklaşım	7
2.6.1. Öykü	8
2.6.2. Fizik Muayene	8
2.6.3. Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler	10
2.6.4 Tanı	11
2.6.4.1. Kullanılan Farmakolojik Büyüme Hormonu Uyarı Testleri	12
2.6.4.2. IGF1 Jenerasyon Testi	12
2.6.5. Tedavi	15
2.6.6. Büyüme Hormonunu Tedavisinin Komplikasyonları	15
2.6.7. Büyüme Hormonunu Tedavisinin Kontrendikasyonları	15

2.7. Boy Kısallıklarının Sınıflandırılması	16
2.7.1. İdiyopatik Boy Kısallıkları	16
2.7.1.1. Ailesel Boy Kısallığı	16
2.7.1.2. Konstitüsyonel Boy Kısallığı	17
2.7.2. Patolojik Boy Kısallıkları	18
2.7.2.1. Orantısız Boy Kısallıkları	18
2.7.2.2. Orantılı Boy Kısallıkları	19
2.7.2.3. Büyüme Hormonu Eksikliği	20
2.7.2.4. Kowarski Sendromu	21
2.8 Endokrin Bozucular	21
2.8.1 Doğal Endokrin Bozucular	22
2.8.2 Sentetik Endokrin Bozucular	22
2.8.3 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	24
2.8.4 Endokrin bozucular ve Puberte İlişkisi	28
2.8.5 Endokrin Bozucuların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri	29
2.8.6 Endokrin Bozucular ve Tiroid Çalışmaları	30
2.8.6.1 Poliklorlu Bifeniller	30
2.8.6.2 Polibrominli Difenil Eterler	31
2.8.6.3 Bisfenol A	32
2.8.6.4 Fitalatlar	33
2.8.6.5 Pestisitler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Hastaların Genel Özellikleri	35
3.2. Numunelerin Alınması ve Saklanması	36
3.3 Genistein Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensipleri	36
3.4 Bisfenol A Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensipleri	37
3.5. BH Uyarı Testleri	39
3.6. IGF-I Jenerasyon Testi	39
3.7. Çalışmaya Alınma Kriterleri	39
3.8. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	39
3.9. Tedavi Dozu ve Uygulama	40
3.10. Kontroller	41
3.11. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz	41

4. BULGULAR	41
5. TARTIşMA	92
6. SONUÇLAR	99
7. KAYNAKLAR.....	104



V. KISALTMALAR

AHB	: Ailesel Hedef Boy
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikor
BBH	: Bioinaktif Büyüme Hormonu
BH	: Büyüme Hormonu
BHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
BHND	: Büyüme Hormonu Nörosekretuar Disfonksiyon
BHR	: Büyüme Hormonu Reseptörü
BHRH	: Büyüme Hormonu Releasing Hormon
BHSR	: Büyüme Hormonu Sekretuar Reseptörü
BHST	: Büyüme Hormonu Stimülasyon Testi
BPA	: Bisfenol A
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CS	: Koryonik Somatomammotropin
CSHP-1	: Koryonik Somatomammotropin Geni-1
DBCP	: 1,2-dibromo-3kloropropan
DBP	: Dibütilfitalat
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan
DEHP	: Dietilheksil Fitalat
DES	: Dietilstilbesterol
DM	: DiabetesMellitus
EFW	: Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
FL	: Femur Length (Femur Boyu)
HHT	: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
HRP	: Horseradish Peroxidase
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
İBHE	: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

İBK	: İdiyopatik Boy Kısalığı
İUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
kKS	: Klinik Kowarski Sendromu
KY	: Kemik Yaşı
LH	:Luteinizan Hormon
MAP	: Mitojenle Aktive Olan Protein
MBP	: Monobütilfitalat
MEP	: Monoetilfitalat
MRI	: MagneticRezonanceImaging (Manyetik Rezonans Görünütüleme)
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NF-Kβ	: Nükleer Faktör-Kappa β
OCP	: Organoklorlü Pestisitler
OD	: Otozomal Dominant
O-DMA	: O-Desmethylangolensin
OP	: Oktifenol
ÖSB	: Öngörülen Son Boy
P	: Fosfor
PBDE	: Polibrominli Difenil eterler
PCB	: Poliklorürlü Bifeniller
PTH	: Parathormon
rhBH	: Rekombinant Büyüme Hormonu
SD	: Standart Deviasyon
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SGA	: Small For Gestational Age
SHOX	: Short Stature Homebox
SNV	: Single Nükleotid Varyant
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globülin
TCDD	: 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
XD	: X'e Bağlı Dominant
4-NP	: 4-nonilfenol

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Büyüme Hormonu Uyarı Testleri.....	12
Tablo 2.2 Boy Kısıklığı Tanı ve Tedavi Yaklaşımı.....	13
Tablo 2.3 Boy Kısıklıklarının Sınıflandırılması	16
Tablo 2.4 Ailesel Boy Kısıklığı İle Konstitüsyonel Boy Kısıklığı Karşılaştırılması.....	18
Tablo 2.5 Başlıca Endokrin Bozucular.....	23
Tablo 2.6 Endokrin Bozucuların Etkileri	23
Tablo 2.7 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemine Etkileri.....	25
Tablo 2.8 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerindeki Etki Mekanizması.....	26
Tablo 4.1 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Parametrelerin Dağılımı.....	41
Tablo 4.2 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Boy (Cm), Boy Sds Değerleri İle Tedavi Sonrası 1. Yıl Uzama (Cm) ve (Sds) Değerlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.3 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Kilo (Kg), Kilo Sds, Vki (Kg/M^2), Vki Sds Değerleri İle Tedavi Sonrası 1. Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması	44
Tablo 4.4 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Yanıtlı 8, Yanıtlı 10 Oranları İle L-Dopa-1, L-Dopa-2, Klondin-1, Klondin-2, Pik ve Jenerasyon Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	46
Tablo 4.5 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Igf-1, Igf-1 Sds Değerleri İle Igf-1 Tedavi Yılı, En Düşük ve En Yüksek Igf-1 Değerlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.6 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Tsh, T4 Değerlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.7 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların BisfenolA ve Genistein Değerlerinin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.8 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	51

Tablo 4.9 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin Pik, Değerleri İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Cinsiyete Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.10 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Cinsiyete Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.11 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastaların Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	56
Tablo 4.12 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastalarda L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin Pik Değerleri, Jenerasyon Artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 Yanıtı, Değerleri İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Cinsiyete Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.13 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Tanılı Hastalarda Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Cinsiyete Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.14 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Kız Hastaların Yaş, Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Puberteye Göre Karşılaştırılması	60
Tablo 4.15 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Kız Hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin Pik Değerleri İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.16. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Kız Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.17 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Erkek Hastaların Yaş, Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Puberteye Göre Karşılaştırılması	64
Tablo 4.18 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Erkek Hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin Pik Değerleri İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması	66
Tablo 4.19 Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Erkek Hastaların Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.20 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Kız Hastaların Yaş, Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Puberteye Göre Karşılaştırılması	69
Tablo 4.21 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Kız Hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin Pik Değerleri, Jenerasyon Artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 Yanıtı, Değerleri	

İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması	71
Tablo 4.22 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Kız Hastaların Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.23 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Erkek Hastaların Yaş, Tanı Yaşı, Boy (Cm), Boy (Sds), Kilo, Kilo (Sds), Vki, Vki (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı (Sds) ve Birinci Yıl Kilo Artışı Değerlerinin Puberteye Göre Karşılaştırılması	73
Tablo 4.24 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Erkek Hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L Dopa ve Klonidin Pik Değerleri, Jenerasyon Artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 Yanıtı Değerleri İle Igf-1 ve Igf-1 (Sds) Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması	75
Tablo 4.25 Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Erkek Bisfenol A ve Genistein Değerlerinin Puberteye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.26 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Tedavi Öncesi Igf-1 (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Uzama Hızı Farkı (Sds) Arasındaki Korelasyon.....	78
Tablo 4.27 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında 1.Yıl Igf-1 (Sds) Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Uzama Hızı Farkı (Sds) Arasındaki Korelasyon	79
Tablo 4.28 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Yaş İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1.Yıl Igf-1 (Sds) Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	79
Tablo 4.29 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Yaş İle Bisfenol A ve Genistein Değerleri Arasındaki Korelasyon	80
Tablo 4.30 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Bisfenol A ve Genistein Değerleri İle Tedavi Öncesi Boy (Sds), Tedavi Öncesi Kilo (Sds), Tö ve Ts Uzama Farkı Sds Değerleri Arasındaki Korelasyon	82
Tablo 4.31 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Bisfenol A ve Genistein Değerleri İle Tedavi Öncesi Igf-1 (Sds) ve Tedavi Sonrası 1. Yıl Igf-1 (Sds) Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	83
Tablo 4.32 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Bisfenol A ve Genistein Değerleri İle L-Dopa 1-2 ve Klonidin 1-2 Değerleri Arasındaki Korelasyon	85
Tablo 4.33 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Yaş İle L-Dopa 1-2 ve Klonidin 1-2 Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	86

Tablo 4.34 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Bisfenol A ve Genistein Değerleri İle Tedavi Öncesi ve Sonrası Vki (Sds) Değerleri Arasındaki Korelasyon	88
Tablo 4.35 Büyüme Hormonu Eksikliği ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarında İlaç Tedavi Dozu İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1 Yıl Uzama Hızı (Sds) ve Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Farkı Sds Arasındaki Korelasyon.....	89
Tablo 4.36 Bütün Hastalarda ve Hasta Gruplarında Büyüme Hızı Durumuna Göre (İyi/Kötü) Bisfenol A, Genistein Değerlerinin Karşılaştırılması.....	90



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 0-18 Yaş Türk Çocuklarının (Kız) Persentil Eğrileri	5
Şekil 2.2 0-18 Yaş Türk Çocuklarının (Erkek) Persentil Eğrileri	6
Şekil 3.1 Genistein-Renk yoğunluğu Eğrisi.....	37
Şekil 3.2 İkili Antikor Sandviç Yöntemi.....	38
Şekil 3.3 Bisfenol A konsantrasyon–emilim eğrisi.....	38
Şekil 4.1 Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Bisfenol A Düzeyleri.....	49
Şekil 4.2 Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Genistein Düzeyleri	50
Şekil 4.3 Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Cinsiyete Göre Bisfenol A Düzeyleri.....	54
Şekil 4.4 Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Cinsiyete Göre Genistein Düzeyleri	55
Şekil 4.5 Büyüme Hormonu Eksikliği Grubundaki Kız ve Erkek Hastalarda Puberteye Göre Bisfenol A Düzeyleri.....	67
Şekil 4.6 Büyüme Hormonu Eksikliği Grubundaki Kız ve Erkek Hastalarda Puberteye Göre Genistein Düzeyleri	68
Şekil 4.7 Klinik olarak Kowarski Sendromu Grubundaki Kız ve Erkek Hastalarda Puberteye Göre Bisfenol A Düzeyleri.....	76
Şekil 4.8 Klinik olarak Kowarski Sendromu Grubundaki Kız ve Erkek Hastalarda Puberteye Göre Genistein Düzeyleri	77
Şekil 4.9 Klinik olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Yaş İle Genistein Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	81
Şekil 4.10 Klinik olarak Kowarski Sendromu Hastalarında Genistein İle Tedavi Sonrası 1. Yıl Igf-1 (Sds) Değerleri Arasındaki Korelasyon	84
Şekil 4.11 Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Büyüme Hızı Durumuna Göre (İyi/Kötü) Bisfenol A Değerleri.....	91
Şekil 4.12. Büyüme Hormonu Eksikliği Ve Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Hastalarda Büyüme Hızı Durumuna Göre (İyi/Kötü) Genistein Değerleri.....	91

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin bozucular endokrin sistemin gelişimi ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedirler. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar (1,2).

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması ile vücut hacminin ve kütlesinin artmasıdır. Normal büyüme, çocukluk çağı ve adolesan döneminin önemli bir sağlık göstergesidir (3).

Boy kısalığı, boyun 3 persentil veya -2 SD'nin altında olması olarak tanımlanır (4,5). Endokrin bozucu maddeler ile endokrin sistem arasında birçok çalışma yapılmış olmasına karşın, endokrin bozucular ile büyüme geriliği, Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu (kKS) arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma büyüme geriliğinin önemli iki sebebi olan Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS tanısı alan hastalardan çalışılan endokrin bozucu olarak tanımlanan Bisfenol A ve Genistein düzeyi arasındaki ilişkiyi saptayarak büyüme geriliği etyolojisine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında kKS olan hasta grubunda Bisfenol A düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç endokrin bozucuların büyüme geriliği üzerinde önemli bir sebep olduğunu öngörmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Büyüme Seyri

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması ile vücut hacminin ve kütlesinin artmasıdır. Normal büyüme, çocukluk çağı ve adolesan döneminin önemli bir sağlık göstergesidir. Büyüme, düzenlenmesi birçok faktörün kontrolü altında olan karmaşık bir süreçtir. Sağlıklı çocuklarda bu karmaşık sürecin benzer şekilde işleyebilmesi için genetik faktörler, hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörler ile birçok dış ortam faktörü etkilidir (3,6).

Sağlıklı çocuk; hastalık belirtisi olmayan, aynı zamanda takvim yaşı ile uyumlu bir vücut gelişimi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zeka gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır. Olumsuz şartların en fazla etkilediği dönem, büyümenin en hızlı ve dış uyaranlara en duyarlı olduğu antenatal dönem ile süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemleridir. Bu yaşlarda karşılaşılan yetersiz beslenme, enfeksiyonlar gibi olumsuz durumlar, geri dönüşü olmayan bozukluklarla sonuçlanabilir. Bu sebeple bir toplumun çocuklarının büyüme ve gelişme durumu, o toplumun sosyoekonomik durumunun da güvenilir bir göstergesidir (7, 8).

Büyüme ve gelişme hızı, çocukluk dönemlerine göre farklılık gösterir. Antenatal dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemi olup, büyüme hızının pik yaptığı dönem antenatal dönemin 4. ayıdır, sonrasında büyüme hızı zamanla azalır. Kilo artışı da boy uzamasına benzer bir seyir izler ancak pik noktası daha geçtir (9).

Postnatal büyüme; süt çocukluğu, çocukluk ve puberte dönemi olmak üzere üç fazda incelenebilir. Süt çocukluğu dönemi; yaşamın ilk iki yılında boy uzaması çok hızlıdır ve bu hız giderek azalır. Bu dönemde çocuklar ilk altı ayda 16 cm, ikinci altı ayda 8 cm ve bir iki yaş arası ise yılda 12 cm uzarlar. Yıllık uzama hızı üçüncü yıl 9 cm, dördüncü yıl ise 7 cm civarında gerçekleşir. Dört yaşından pubertenin başlamasına kadar ise bu hız 4,5-6 cm civarındadır.

Pubertal dönemde, ise seks steroidleri ve büyüme hormonunun sinerjistik etkisi sonucu büyüme sıçraması gerçekleşir. Pik büyüme hızı yıllık ortalama 8-14 cm civarındadır. Büyüme sıçraması kız çocuklarında Tanner evre 2-3'de, erkek çocuklarda ise Tanner evre 4-5'de meydana gelir. Bu dönem kronolojik olarak ortalama kızlarda 12 yaşına, erkek çocuklarda 14 yaşına denk gelmektedir (6, 10).

Sekonder cinsiyet özelliklerinin oluşmaya başladığı pubertal dönemde büyüme hızı tekrar artmaktadır. Kızlarda puberte çoğunlukla meme gelişimi ile başlar, %10-20 oranında ilk olarak pubik kıllanma ile başlar. Erkeklerde ise testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması veya testis uzun eksen çapının 2,5 cm ve üzerine çıkması ergenliğin başlangıcını göstermektedir (11, 12). Kız çocuklarında 16 yaş, erkek çocuklarında ise 18 yaş civarında epifizlerin kapanmasıyla büyüme durur (12).

2.2. Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler

Normal büyüme; genetik, hormonal ve çevresel etkenlere göre değişkenlik göstermektedir. Genetik etkenler büyümenin her döneminde etkili olmakla birlikte, beslenme intrauterin yaşamdan başlayarak özellikle hayatın ilk yıllarında, daha sonra ise ergenlik döneminde hormonal faktörlerin rolü öne çıkmaktadır. Öte yandan kronik hastalıklar, radyasyon maruziyeti, travma, kullanılan ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi diğer çevresel etkenler de çocukluk döneminin tamamında büyümeyi negatif yönde etkileyebilmektedir (13).

2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin takibi, bebek ve çocuk izleminin en önemli bölümüdür. Normal büyümenin olmaması; beslenme problemlerine, hastalıklara veya gelişimsel bozukluklara sebep olabilmektedir (14). Normal büyümenin izlenebilmesi için birçok ortak parametre mevcuttur. İzlem her toplum için standardize edilmiş büyüme eğrilerine (boy, kilo, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi gibi) göre yapılır (15).

Çocuğun büyüme hızındaki farklılıkların doğru değerlendirilebilmesi için, büyüme takibi en az bir sene olmalıdır (16). Doğru bir ölçüm yapabilmek için en uygun yöntem ölçümü aynı kişilerin aynı cihazlar ile dikkatli bir şekilde yapmasıdır. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca parametreler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı, boy SDS, boy yaşı
- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, ağırlık SDS (standart deviasyon skoru), vücut kitle indeksi (VKİ)
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- Hedef boy

- Kemik yaşı (KY)
- Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- Pubertenin değerlendirilmesi

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

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

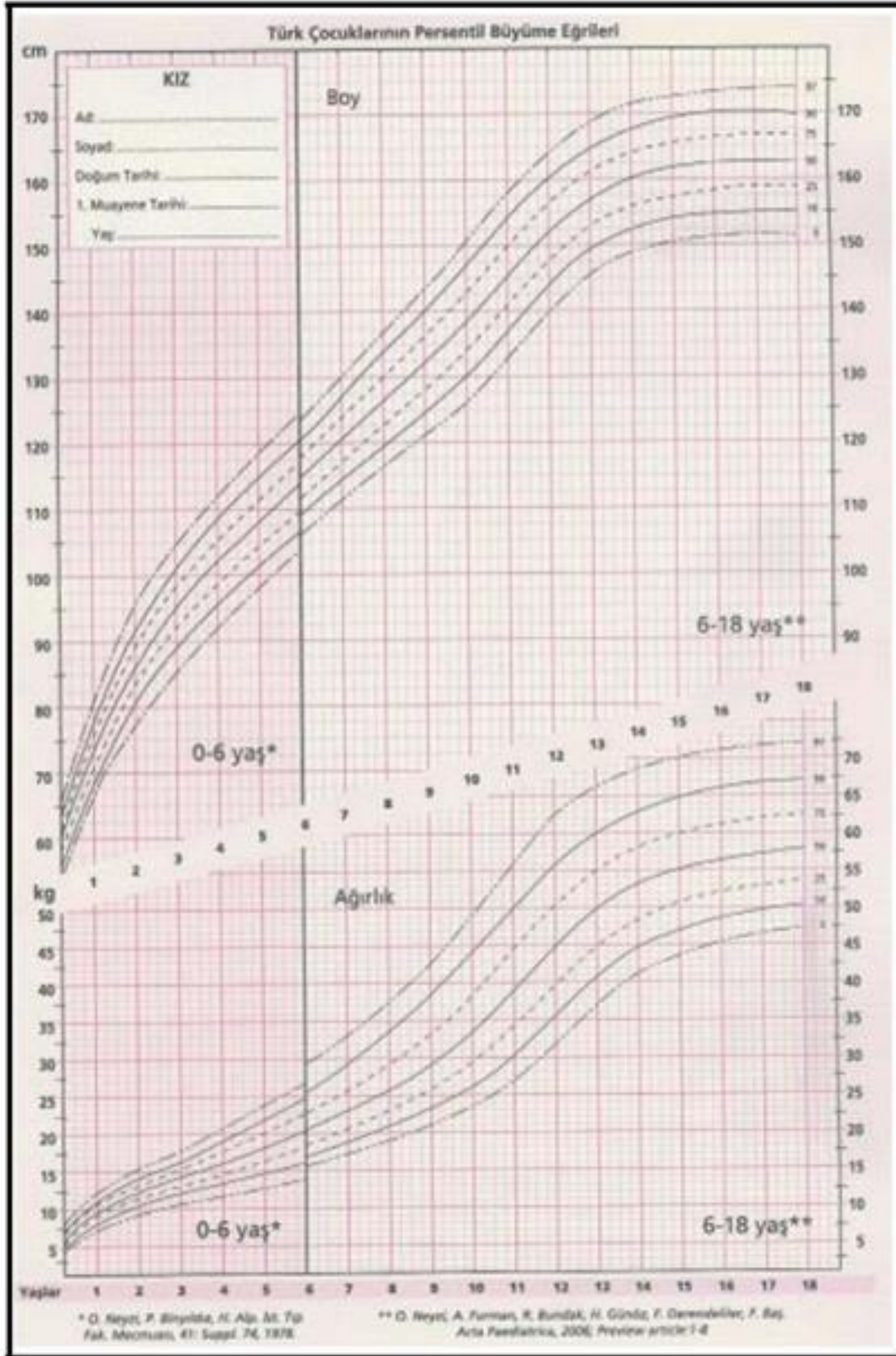
2.4. Ölçümlerin Yorumlanması

2.4.1. Takvim Yaşı

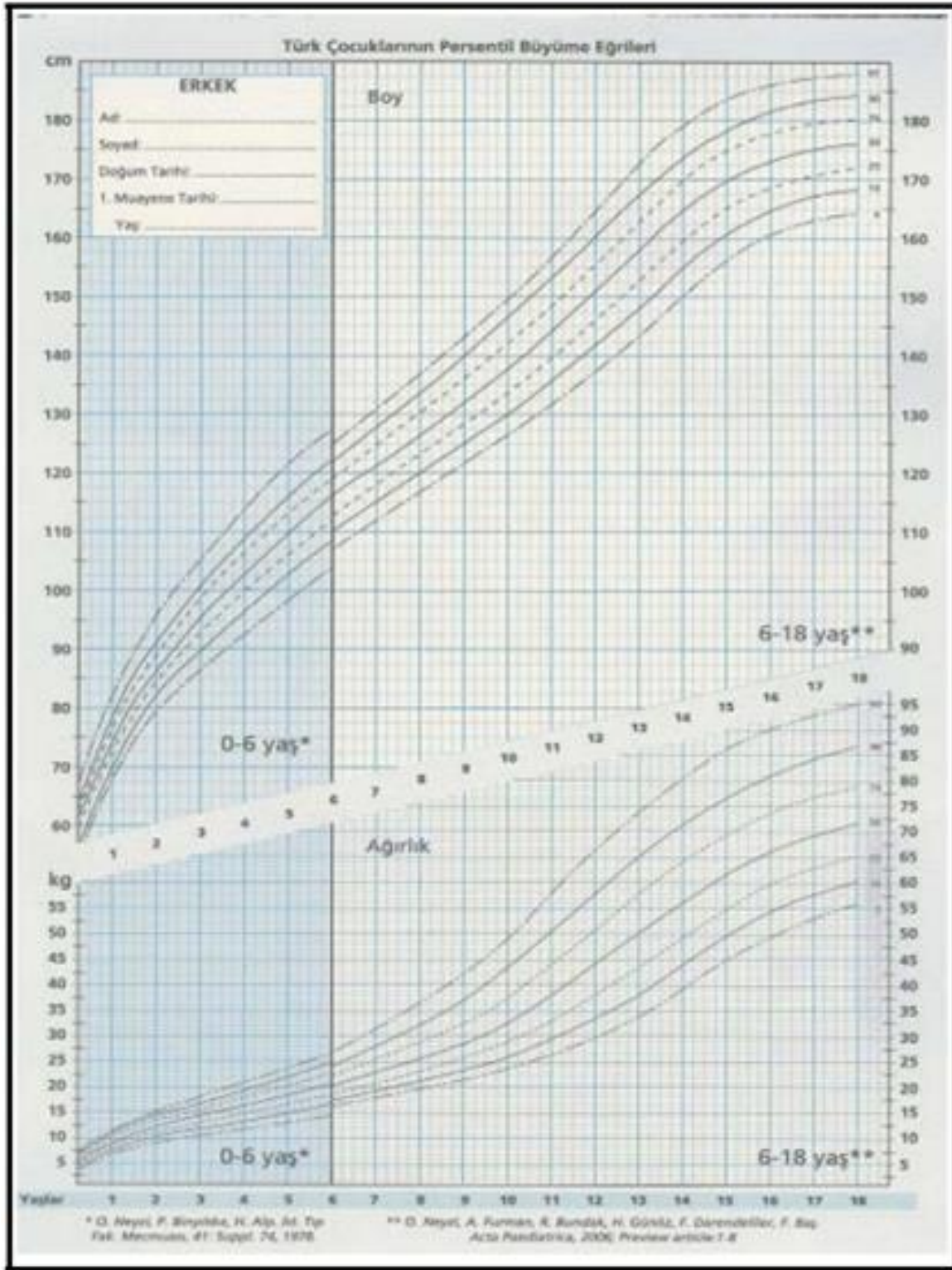
Boy kısalığı ile gelen her çocuğun doğum tarihinin bilinip kronolojik yaşının yıl ve ay olarak doğru hesaplanması gerekir. Ancak bu şekilde hesaplandığında çocuğun boyunun değerlendirmesi yapılabilir. Persentil eğrilerini kullanırken çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesaplanır (13, 17).

2.4.2 Persentil (Yüzdelik) Eğrileri

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan referans değerlerdir (7). Persentil eğrileri, farklı yaşlardan oluşan sağlıklı çocuk gruplarında çoğunlukla aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere bağlı kalarak yapılmış ölçümlerden uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak oluşturulmuş, yaşa göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı gösteren eğrilerdir (7, 8). Persentil eğrileri genellikle yaşa göre 3, 10, 25, 50, 75, 90 ve 97. Persentil (p) gösteren 8 eğriden oluşur. Standardı oluşturan sağlıklı çocuk grubunda aynı yaş ve cinsiyetten 100 normal çocuk olduğu varsayılırsa elde edilen boy ölçüm değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanırsa, alttan 3. çocuğun ölçüm değeri 3.p, 10. çocuğunki 10.p, 25. çocuğunki 25. p, ortanca (median) değer 50. p olacaktır. Yukarıdan aşağıya 3. en uzun boylu 97. p, 10. en uzun boylu 90. p, 25. en uzun boylu 75. p olacaktır (7, 13, 18).



Şekil 2.1 0-18 Yaş Türk Çocuklarının (kız) Persentil Eğrileri (19)



Şekil 2.2 0-18 Yaş Türk Çocuklarının (erkek) Persentil Eğrileri (19)

2.4.3 Standart Deviasyon Skoru

Standart deviasyon skoru, hastanın kilo veya boy ölçümünün toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir istatistik terimidir. Standart sapma (SD) ya da ortadan sapma kullanılan başka ifade biçimleridir. Ölçümlerin standart sapma olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyümenin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini sağlar. Küçük ölçüm farklılıklarının da ölçülüp belirlenebilmesi açısından, özellikle boy kısalığı sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde persentil eğrileri ile değerlendirilmesinden daha gibi güvenilir bir değerdir. Yaklaşık olarak -2 SD; 3. persentile, + 2 SD; 97. persentile denk gelir (7).

2.5. Boy Kısalığı

- Boyun 3 persentil veya -2 SD'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması ($<-0,8$ SD) ve persentil kaybetmesi (ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraklaması hariç)
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5 – 10 cm'den daha fazla fark)
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması (4,5).

2.6. Boy Kısalığına Yaklaşım

Boy kısalığının değerlendirilirken öncelikle ölçüm doğru yapılmalıdır. Değerlendirme yapılırken ölçümün yanlış yapılması ya da yanlış işaretleme sık karşılaşılan bir durumdur. Çocuklarda boy ölçümü yapılırken 2 yaşında kadar olan çocuklarda yatırılarak ölçüm yapılır. Hata payı olabileceği unutulmamalıdır (9). Uygun cetveller ile standart deviasyon hesaplanması ile boy kısalığı değerlendirilir. Standart deviasyonun -2'nin altında veya persentil değerinin 3'ün altında olması durumu boy kısalığı olarak değerlendirilir. Farklı ulusal kaynaklarda boy kısalığına yaklaşım değişmektedir. Boy SDS, boy SDS azalması ve hedef boy SDS boy SDS farkları gibi farklı ölçüm değerlerinin beraber değerlendirmesi boy kısalığının patolojik değerlerinin saptanma oranını artırır (20).

2.6.1. Öykü

Boy kısalığı nedenleri araştırılırken sistemlere yönelik ayrıntılı öykü alınması tanıda çok önemlidir. Gastrointestinal sisteme yönelik olarak; iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, rektal kanama gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Bu semptomların varlığı çölyak hastalığı veya enflamatuvar bağırsak hastalıklarını düşündürmelidir. Solunum sistemine yönelik olarak; astım reaktif hava yolu hastalıkları, tekrarlayan pnömoniler, kistik fibrozis ve immün yetmezlikleri akla getirir. Tekrarlayan enfeksiyonlar altta yatan immün yetmezlik düşündürürken, tekrarlayan otit, işitme kaybı, miringotomi tüp takılma öyküsü ise Turner sendromuna işaret edebilir. Artralji ve artrit varlığında sistemik enflamatuvar bağırsak hastalıkları araştırılmalıdır. Hastanın o ana kadar aldığı tüm ilaçlar sorgulanmalıdır. Uzamış glukokortikoid kullanımı boy kısalığına neden olabilir. Dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite nedeni ile yaygın olarak kullanılan stimülan ilaçlar geçici olarak büyümede yavaşlamaya neden olabilmektedirler.

Boy kısalığı nedenleri arasında endokrin hastalıklar az görülmekle birlikte spesifik tedavileri olmaları nedeni ile tan konulması önemlidir. Çoğunlukla endokrin nedenli boy kısalıklarında kemik yaşı geridir. Bu durumun istisnası puberte prekoks ve hipertiroididir. Uyuşukluk, letarji, soğuk intoleransı, kabızlık gibi semptomların varlığı hipotiroidiyi destekler. Gelişme geriliğine eşlik eden öğrenme güçlüğüne Noonan sendromu, Russel-Silver sendromu, psödohipoparatiroidiyi düşündürülebilir. Turner sendromlu çocuklarda sözsüz (matematik/geometri) öğrenme becerilerinde problemler sıktır. Edinilmiş hipotiroidi genellikle okul performansını etkiler. Gelişme geriliği; Down sendromu, Bloom sendromu ve PraderWilli sendromu gibi birçok genetik hastalıkla birlikte görülmektedir. Nöropsikolojik semptomlar; Cushing sendromlu hastaların en az yarısında görülmektedir (21).

2.6.2. Fizik Muayene

Boyun dikkatli ölçülmesi önemlidir. 2 yaşına kadar yatarak, daha sonrasında ise stadiometre ile ayakta boy ölçümü yapılır. Topuk, kalça ve skapula ölçüm tahtasına temasına dikkat edilmelidir. Mandibula kösesi yukarı doğru itilerek baş sabitlenir, topukların birleşik olmasına ve göz lateral komissüründen kulak kepçesinin üzerine doğru çizilen hayali çizginin yere paralel olmasına özen gösterilmelidir. Büyüme ile birlikte vücut oranlarında değişkenlik görülür. Doğumda baş büyük ve gövde uzunken, yaşla birlikte özellikle pubertede olmak üzere ekstremiteler uzar. Alt segmentin ölçülmesi ile alt ve üst vücut segmenti oranları hesaplanabilir. Çocuk ayakta dik olarak dururken simfizis pubisin üst sınırı ile yer arasındaki mesafe ölçülür.

Boydan alt segmentin çıkartılması ile üst segment bulunur. Bu veriler o toplum için hazırlanmış verilere göre değerlendirilmelidir. Üst segmentin alt segmente oranı (U/L) şu şekildedir:

Yenidoğan: 1.7,

3 yaş: 1.3,

9 yaş: 1.0

Kulaç uzunluğu da vücut oranlarını değerlendirmede kullanılır. Kulaç ile boy arasındaki fark (Kulaç uzunluğu- boy uzunluğu) yaşlara göre aşağıda belirtilen şekildedir:

Yenidoğan: -2.5 cm, 10-11 yaş: 0 cm, erişkin erkek +2 cm; erişkin kız +0.1 cm

- Kilo kaybı, az kilo alımı, boya göre kilonun daha az olması ve/veya gecikmiş puberte. Bu bulgular genellikle altta yatan kronik bir hastalığı, psikososyal sorunları veya malnütrisyonu işaret eder. Aksine endokrinolojik nedenlerle ortaya çıkan boy kısalıklarında genellikle boya göre ağırlık yüzdesi daha fazladır.

- Oral ülserler veya büyük anal fissür/fistüller, Crohn hastalığının sık gözlenen bulgularındandır.
- Boya göre artmış kilo Cushing sendromu, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, psödohipoparatiroidiyi düşündürmelidir.

- Dismorfik yüz bulguları

- Hipertelorizm, aşağı doğru meyilli gözler; Noonan sendromunu,

- Belirgin alın, üçgen yüz, ağız köşesinin aşağı doğru eğimli olması; Russell-Silver sendromunu,

- Midfasial hipoplazi ve frontal kabarılaşma; Akondroplaziyi,

- Orta hat defektleri; hipotalamo-hipofizer yetersizliği akla getirmelidir.

- Optik disk değerlendirilmesi: Papil ödem santral sinir sistemi tümörlerini gösterebilir. Optik sinirin hipoplazisi septo-optik displazi ve eşlik eden hipopitiütarizmi düşündürür.

- Boyun ve göğüs muayenesi

- Guatr; hipotiroidiye,

- Yele boyun ve ayrık meme başları; Turner sendromuna,

- Yele boyun ve pektus ekskavatum; Noonan sendromuna,

- Bufalo hörgücü Cushing sendromuna işaret eder.

- Ekstremitte muayenesi

- Kubitus valgus ve genu valgum; Turner sendromlu veya SHOX (Short Stature Homeobox) geni mutasyonlarında görülür.

- Madelung (çatal sırtı) deformitesi distal radius epifizinin fokal displazisi nedeni ile ulnanın belirginleşmesi ve bilek ağrısı ile karakterizedir ve sıklıkla Turner sendromlu veya Leri-Weill sendromu gibi SHOX mutasyonu olan çocuklarda görülür.

-Tıknaz vücut yapısı; sıklıkla Turner sendromu ve SHOX mutasyonlarında gözlenir.

-Gövdeye göre uzun ekstremiteler spondilo-epifizyel displaziye; gövdeye göre kısa ekstremiteler ise Akondroplaziye düşündürür.

- Deri: Atrofik cilt, erguvan rengi strialar, Cushing sendromu belirtileri olabilir.
- Gecikmiş veya hızlanmış puberte: Gecikmiş puberte konstitüsyonel olabileceği gibi Turner sendromu veya BH (büyüme hormonu) eksikliğine eşlik eden gonadotropin eksikliğini de düşündürmelidir. Hipotiroidili çocuklarda da genellikle puberte gecikmesi olur. Ancak TSH düzeyi uzun süre yüksek seyreden çocuklarda FSH (folikül stimulan hormon) reseptörü üzerinden gerçekleşen mekanizmalarla erken puberte de oluşabilir. Konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromunda erken puberte görülebilir. Mikropenis veya inmemiş testis hipotalamo-hipofizer yetersizliklerde görülebilir. Azalmış derin tendon refleksleri hipotiroidiye destekler (22).

2.6.3. Laboratuvar ve Radyolojik İncelemeler

Yıllık boy uzama hızı normal olan ve semptomu olmayan kısa boylu çocuklarda kemik yaşının değerlendirilmesi, öngörülen ve tahmini erişkin boyunun ailesel potansiyeli ile uyumlu olduğu durumlarda belli aralıklarla kontrole çağırılarak büyüme takibinin yapılması yeterlidir. Gastrointestinal semptomların ve 1. derece akrabalarda çölyak hastalığı varlığında çölyak hastalığı taranmalıdır.

Ciddi boy kısalığı (≤ -2.5 SD) olan, yıllık boy uzama hızı yetersiz olan, yaşa göre boy persentil eğrilerinde 2 major persentil kaybı olan çocuklar patolojik boy kısalıkları açısından araştırılmalıdır. Bu durumların varlığında;

- Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein düzeyi
- Elektrolit, serum kreatinin, bikarbonat, ALP (alkalen fosfataz), albümin düzeyleri
- Çölyak serolojik testleri (anti doku transglutaminaz IgA, IgG)
- TSH, serbest T4, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1), IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3) (IGFBP-3, IGF-1 düzeyine göre 10 yaşın altındaki çocuklarda büyüme hormonu eksikliği tanısı açısından daha duyarlıdır), IGF-1 ve IGFBP-3 için kullanılan kite ve o topluma özgü referans değerleri kullanılmalıdır.
- Karyotip tüm kız çocuklarında ve genital anomalisi olan erkek çocuklarda çalışılmalıdır.
- Puberte prekoks düşündüren bulguların varlığında FSH ve LH (luteinizan hormon) düzeyleri için testler yapılmalıdır.

- Büyüme hormonu uyarı testleri: Popülasyon bazında yapılan çalışmalarda boy kısalığı olan çocukların %2-3'ünde büyüme hormonu eksikliği saptanmıştır.

Pediyatrik Endokrinoloji kliniklerine başvuran kısa boylu hastaların ise yaklaşık %7-10'una BH eksikliği tanısı konulmaktadır. İdeal olarak BH salınımının en iyi test yöntemi spontan büyüme hormonunun değerlendirilmesi ise de bu yöntem gerek teknik zorluklar gerek standardizasyon problemleri ve gerekse maliyet nedeniyle rutin bir tanısal test olmaktan çok, bir araştırma yöntemi olarak kalmıştır. Yetersiz yıllık boy uzama hızı olan, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük olan, kemik yaşları geri olan çocuklara büyüme hormonu eksikliği açısından uyarılı testler yapılmalıdır. Ancak IGF-I ve IGFBP-3 düşüklüğünün BH eksikliği dışında malnütrisyon, konstitüsyonel büyüme geriliği, sistemik hastalık durumlarında da görülebileceği hatırlanmalıdır. Buna karşın IGF-I ve IGFBP-3 normal ise büyük ölçüde BHE (büyüme hormonu eksikliği) tanısından uzaklaşılır. Bunun istinası ise bazı BHE olan pubertedeki çocuklarda cinsiyet hormonlarının desteklemesi ile IGF-I ve IGFBP-3 çok düşük olmayabilir (23).

2.6.4 Tanı

Rastgele yapılan büyüme hormonu ölçümleri, eksikliği saptamak açısından tanısal bir değer taşımaz çünkü büyüme hormonu salgısı zirve değerler arasında çok düşük ölçülür. Bu yüzden ancak fizyolojik ve farmakolojik uyarı testleri ile uygun değerlendirme yapılabilir.

Egzersiz büyüme hormonu salınımını adrenerjik mekanizma ve diğer nörotransmitterler aracılığıyla uyarır. Yürüyüş bandı veya bisiklet ile standart egzersiz uygulanır. Bazal ve 20. dakikada büyüme hormonu düzeylerine bakılır. Egzersiz testi büyüme hormonu eksikliğinde düşük pozitif prediktif değeri nedeni ile ancak büyük çocuklarda tarama testi olarak kullanılabilir (24).

En az iki adet farmakolojik büyüme hormonu uyarı testi yapılması gerekmektedir. Bilinen santral sinir sistemi (SSS) hastalığı, radyoaktif ışın maruziyet öyküsü, çoklu hipofizer hormon eksiklikleri veya genetik bozukluklarda tek uyarı testi yapılabilir (25). Maksimum büyüme hormonu yanıtının iki uyarı testinde de 10 ng/ml'nin altında olması yetersiz cevap olarak kabul edilir. Bu hastalar izole BH eksikliği olarak sınıflandırılır (13, 25, 26). Yapılan uyarı testlerinden birine yanıt varsa hastalar nörosekretuar disfonksiyon veya biyoinaktif büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirilir.

2.6.4.1 Kullanılan Farmakolojik Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

Tablo 2.1 Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

UYARI	DOZ	ÖRNEKLER (dk)	ÖNERİLER/YAN ETKİLER
L-Dopa (PO)	<15 kg: 125 mg 15-30 kg:250 mg >30 kg:500 mg	0,60,90	Kusma
Klonidin (PO)	0.15 mg/m ²	0,30,60,90	Yorgunluk, Postural Hipotansyon
Arjinin (IV)	0.5 g/kg (max 30 g)	0,15,30,45,60	
İnsülin (IV)	0.05-0.1 U/kg	0,15,30,45,60,75,90,120	Hipoglisemi
Glukagon (IM)	0.03 mg/kg (max 1 mg)	0,30,60,90,120,150,180	Kusma

(Kaynak 27)

2.6.4.2 IGF-1 Jenerasyon Testi

Biyoinaktif büyüme hormonu veya büyüme hormonu duyarsızlığı düşünülen hastalarda kullanılan hormonal testtir. Bu testle BH uygulamasına serum IGF-1 düzeyi cevabı değerlendirilir (28). Uygulanan bu yöntemde BH 4 gün süreyle 30 µg/kg/gün dozunda derialtı yolu ile uygulanıp öncesinde ve 5. günde (son enjeksiyon uygulamasından 8-16 saat sonra) IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri ölçülür. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinde %20 artış gözleniyor ise biyoinaktif BH; artış gözlenmiyorsa BH direnci düşünülür (29). Enjeksiyonlar günün aynı saatinde yapılmalıdır. Yedi günlük protokolde ise 25-50 µg/kg/gün dozunda BH kullanılır, test öncesinde, 5. ve 8. günlerde IGF-1 ve IGFBP3 için kan alınarak yanıtları karşılaştırılır. İdiyopatik boy kısalığı olgularının %25'inde kısmi BH duyarsızlığı olabileceği düşünüldüğünden IGF-1 jenerasyon testi tanı amaçlı kullanılabilir. Verilen BH dozu, örnek alınma zamanı ve normal IGF-1 yanıtının sınır değerleri açısından büyük farklılıklar vardır. Teste özel bir hazırlık gerekmez. Teste bağlı yan etki bildirilmemiştir. BH duyarsızlığı tanısı Blum'un kriterlerinde; IGF-1 artışının <15 ng/ml; IGFBP3 artışının ise <400 ng/ml olarak kabul edilir (30,31).

Tablo 2.2 Boy Kısalığı Tanı ve Tedavi Yaklaşımı**1.Basamak: BH/IGF Eksikliği Risklerini Tanımlama**

Oksolojik Bulgular

- Ciddi boy kısalığı (SDS<-3)
- Ciddi büyüme yetersizliği (Yıllık büyüme hızı <-2 SDS), 12 ayın üzerinde
- Boy <-2 SDS, YBH <-1 SDS, 12 ayın üzerinde
- Boy <- 1.5 SDS, YBH <- 1,5 SDS. 2 yılın üzerinde
- BH eksikliği özelliklerinin olması

Risk Faktörleri

- Beyin tümörü, kranial radyasyon hikayesi veya gösterilmiş diğer organik pitiüter patolojiler
- MRI'da insidental pitiüter anomali
- Yukardakilerin herhangi birinin varlığı basamak 2'ye ilerleyiniz
- Eğer yukarıdakilerinden hiçbiri yoksa 6 ay içinde tekrar hastayı değerlendirin

2. Basamak: IGF/BH Eksikliği ve Diğer Hastalıkları Tarama

A. Laboratuvar: Kemik yaşı, tiroid fonksiyon testleri, karyotip (kız çocuklar için) ve nonendokrin testler, tespit edilen bir hastalık varsa tedavi ediniz.

B. IGF-1, IGFBP- 3 düzeyi

- Ortalamanın üzerinde ise klinik olarak izle ve 6 ay içinde 1. basamağa geri dönünüz
- Düşük ise 3. basamağı geçiniz. MRI anormalse, BH uyarı testleri isteğe bağlı olarak yapılabilir.
- Boy <-2.25 SDS de ise tarama testlerini dikkate almadan 3. basamağa geçiniz.

3. Basamak: BH Uyarı Testleri

Belirgin BH eksikliği riskleri varsa veya IGF- 1 çok düşükse bu basamak atlanabilir.

Aşağıdaki testlerden 2 tanesi yapılır.

- Klonidin
- Arjinin
- İnsulin
- Glukagon
- LevoDopa
- Propanolol

- Her iki testte BH <10 ng/ ml ise 4. basamağı ilerle

- BH > 15 ve BHBP düzeyi <-2 SDS ise IGF jenerasyon testi yap, anormalse IGF tedavisi verilebilir.

- BH > 10 ve Boy < -2.25 SDS idiopatik boy kısalığı nedeni ile BH tedavisi verilebilir.

(Basamak -5)

4. Basamak: Hipofizi Değerlendirme

- MRI
- Hipotalomohipofizer aks testleri (CRH, insülin tolerans test, düşük doz ACTH)
- Kortizol replasmanına gerek olup olmadığını araştırınız

5. Basamak: BH Tedavisi

- BH tedavisi başlayınız (BH duyarsızlığı varsa IGF tedavisi)
- Düzenli olarak büyüme parametrelerini ve IGF-1, IGF-BP3 'ü değerlendirin, (kompliyans, güvenlik için
- BH eksikliği olan olgularda BH tedavisi sonlandırılırken retest yapılmalıdır.

(Kaynak 32)

2.6.5. Tedavi

Büyüme hormonu tedavisi ilk olarak 1950'li yılların sonunda kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan enjekte edilebilen insan büyüme hormonunun kullanılmasıyla başladı. Ancak 1985 yılında prion hastalığı olan Cruzfelt-Jacob hastalığının görülmeye başlanmasıyla kullanımı yasaklandı. 1990'lı yılların başında rekombinant teknoloji ile üretilen BH, günümüzde de kullanılmaktadır. Uygulama, fizyolojik hormon salınımına uygun olması amacıyla akşam yatma saatinde, haftada 6-7 gün subkutan olarak yapılmaktadır. Dozu 25-35 µg/kg/gün'dür (33).

Tedavi ile büyüme hızı 3-4 cm/yıl'dan 10-12 cm/yıla çıkar. En belirgin uzama tedavinin ilk yılında izlenir. Puberte döneminde dozun %50-100 arttırılması ve büyüme tamamlanıncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında aralıklı olarak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir (34- 36).

2.6.6. Büyüme Hormonunu Tedavisinin Komplikasyonları

BH güvenli bir tedavidir ve komplikasyonları nadir olarak görülür. Rekombinant büyüme hormonu kullanılmasına rağmen yan etkilerle ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler: hipotiroidi, femur başı epifiz kayması, skolyoz, tip 2 DM, baş ağrısı, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümörserebri), maligniteler, rekürens neoplaziler, jinekomasti, melanositlerin büyümesidir. BH tedavisi alan olguların %25'inde laboratuvar olarak hipotiroidi gelişebilmektedir. Bu olgularda T4'ün T3'e periferik dönüşümü artmış, buna bağlı olarak serbest T4 düzeyleri düşmüştür. Bu nedenle serbest T4 ve TSH tedavi sırasında bakılmalıdır (37).

2.6.7. Büyüme Hormonunu Tedavisinin Kontrendikasyonları

Büyüme hormonu tedavisi, vücudun ağır strese maruz kaldığı durumlarda, aktif malignitelerde (yeni tanı almış ya da tekrarlamış olabilir) ve tedavisini takiben hastalıksız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Ayrıca çocuk hastalarda, epifizlerin kapanmasından sonra büyüme uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir (13, 38).

2.7. Boy Kısallıklarının Sınıflandırılması

Tablo 2.3 Boy Kısallıklarının Sınıflandırılması

İdiyopatik boy kısallıkları		Ailesel boy kısallığı
		Yapısal büyüme gelişme gecikmesi
Patolojik boy kısallıkları	Orantısız	İskelet displazileri
		Raşitizm
		Radyasyon etkisi
	Orantılı	İntrauterin büyüme geriliği
		Kromozom anomalileri
		Dismorfik sendromlar
		Malnütrisyon
		Kronik hastalılar
		Psikososyal nedenler
		Endokrin patolojiler

2.7.1. İdiyopatik Boy Kısallıkları

Son çalışmalara göre İBK tanımı bir dışlama tanımıdır. Hastanın boyu, içinde yaşadığı toplumda aynı yaş ve cinsiyet grubuna göre -2 SD'nin (3. persentil) altında ise ve bu kişinin ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden bulunamazsa "idiyopatik boy kısallığı" olarak tanımlanır. Bu terim, eskiden kullanılan "normalin varyantı boy kısallığı" veya "BH eksikliği olmayan boy kısallığı" terimlerinin yerine kullanılmaya başlanmıştır (39).

2.7.1.1. Ailesel Boy Kısallığı

Çocukta büyüme süreci ve erişilen hedef boy genetik olarak belirlenir. Bu nedenle hasta değerlendirilirken ebeveynlerin ve ailesinin boy özelliği ile birlikte değerlendirilmelidir (40). Ailesel boy kısallığı poligenik bir durum olup bu çocukların ya ebeveyni kısadır ya da ailesinde kısa boylu bireyler mevcuttur. Bu çocukların öngörülen son boyu (ÖSB) hedef boyuna uygundur. Doğum kiloları ve doğum boyları normaldir (41). 2-3 yaş arasında boy persentili çocukların sağlık durumu normal olduğu ve beslenmelerinde bir problem olmadığı halde büyüme hızları yavaşlayarak, 3. persentilin altına düşer. Takip eden yıllarda ise kendi yaşlarına uyan bir büyüme hızı göstererek, büyümeleri persentil eğrileri ile uyumlu gider. Bu çocuklarda boy

kısalığı -2,5 SD'nin altına inmez ve kiloları normaldir (42). Kemik yaşları takvim yaşı ile uygundur, ancak bazen biraz geri olabilir. Bu çocukların puberteye giriş yaşları normaldir. Ailesel boy kısalığı düşünüldüğünde hasta birey ile birlikte ailedeki kısa bireyin vücut oranlarına bakılması ve oturma yüksekliği ölçülmesi iskelet displazisi açısından önemlidir (43-44).

Genetik geçişli birçok organik hastalıklar, bunlardan; büyüme hormonu reseptör mutasyonuna bağlı büyüme hormonu direnci, büyüme hormonu gen delesyonları, PİT-1 gen mutasyonu, SHOX mutasyonu, psödohipoparatiroidi, doğumsal metabolik hastalıklar büyüme geriliğine yol açabilir (45,45). Etiyolojisi belli olan boy kısalıkları, ailesel boy kısalığı sınıflamasına dahil edilemez (47).

2.7.1.2. Konstitüsyonel Boy Kısalığı

Konstitüsyonel boy kısalığı çocukluk çağında büyüme hızı normal olan, boy kısalığı, normal erişkin boy, gecikmiş puberte başlangıcı ve pubertal boy sıçraması ile karakterize bir gelişim sürecidir. Bu grup çocuklar için geçici işlevsel bir hipopituitarizmden dolayı” tembel hipofiz” deyimini de kullanılmaktadır. Gecikmiş pubertenin en sık karşılaşılan nedenidir (13, 26, 48- 50). Bu çocukların doğum kiloları normal olup, doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde büyüme hızlarında azalma gözlenir (51). Yapısal boy kısalığı olan çocukların boylarının yaşa göre olması gerekenden 2 SDS düşük olmasına karşın, kemik yaşlarına(KY) göre düzeltilmiş boyları normal veya normale yakındır. Kemik yaşı, kronolojik yaşından ortalama 2 yıl geridir (13, 26, 48, 49). Nihai boy genellikle topluma göre normal boy aralığında olmakla birlikte anne-baba hedef boyunun genellikle alt kısmına ulaşır, az vakada nihai boy hedef boyu geçer (52-54).

Tablo 2.4 Ailesel Boy Kısallığı ile Konstitüsyonel Boy Kısallığı Karşılaştırılması

Özellik	Ailesel Boy Kısallığı	Konstitüsyonel Boy Kısallığı
Hedef boy	Kısa	Normal
Anne-baba puberte	Normal	Geç
Doğum boyu	Normal-alt sınırdadır	Normal
İlk 2 yaşta büyüme	Normal	Yavaş
2 yaş-4 yaş arası büyüme	Yavaş	Yavaş
4-yaş puberte başlangıcı	Normal	Normal/peripubertal yavaşlama
Puberte başlama yaşı	Normal	Geç
Pubertal büyüme hızı	Normal-alt sınırdadır	Pubertal sıçrama
Final boy	Kısa	Normal

(Kaynak 55)

2.7.2. Patolojik Boy Kısallıkları

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

2.7.2.1. Orantısız Boy Kısallıkları

- **İskelet displazileri**

İskelet sistemi, kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast ve kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Bu yapıların gelişim, büyüme ve devamlılığında görülen aksamalar oluşmasına iskelet displazileri denir. Günümüzde birçoğunda genetik analizle kesin tanı koyulabilmektedir (7).

- **Akondroplazi**

En sık görülen iskelet displazisi olup sıklığı 1/26.000'dir (16). Epifiz kırıkdağlarının gelişim kusuru sonucunda oluşan, özellikle üst kol ve uyluğun kısa olması ile karakterize otozomal dominant (O.D.) bir hastalıktır. Erişkin boyu 120-140 cm arasında değişir (1). Tedavi olarak temel yöntem kemik uzatma operasyonlarıdır. (7, 56, 57- 61).

- **Rickets**

Hipofosfatemik rickets X'e bağlı dominant (X.D.), O.D. veya otozomal resesif (O.R.) geçiş gösterir. Gelişme geriliği X.D. formunda görülür. (25, 56). Hipokalsemiyle ilişkili klinik bulgular görülür. Kanda P (fosfor) düşük olup, idrarla atılan P oranı artmıştır (56). Tanısal hipofosfatemisi (<3 mg/dl) 6. aydan sonra ortaya çıkar. Serum Ca (kalsiyum) normal veya hafif düşük, ALP yüksek, PTH (parathormon) ve 25OH-D vitamin düzeyleri normaldir. Aktif D vitamini ve P tedavisine yanıt verir.

- **Radyoaktif Işınlama**

Kraniyal radyoterapi sonucu BH eksikliği gelişebilir. Çocukluk çağı malignitelerinde kullanılan radyasyon dozlarında hipotalamus bozukluğu daha yaygındır (26). BH salınımını azaltmasının yanında, radyasyonun ergenlik döneminde spinal büyüme üzerine de etkisi olur ve lineer büyüme aşırı geri kalabilir (62).

2.7.2.2. Orantılı Boy Kısallıkları

Bu çocuklarda üst/alt oranı ve kulaç-boy farkı normaldir. Normalde üst/alt oranı doğumda 1,7, üç yaşında 1,3, yedi yaşında 1,0 veya 0,9'dur. Kulaç-boy farkı ise yedi yaşından önce 3 cm, 8-12 yaşları arasında 0 cm, 12 yaşından sonra kızlar için +1 cm, erkekler için +4 cm'dir. Orantılı boy kısallıkları prenatal ya da postnatal başlangıçlı olabilmektedir.

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

b) Postnatal başlangıçlı orantılı boy kısallığı nedenleri ise temel olarak beslenme bozukluğuna bağlı sebepler, kronik hastalıklar ve endokrin sebeplerdir (63- 68). Beslenme bozukluğuna bağlı sebepler arasında demir, çinko eksiklikleri gibi mikrobesein eksiklikleri, diyetin düşük kalorili olması, kwashiorkor, anoreksia nervosa gibi besin alımındaki bozukluklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibrozis gibi malabsorbsiyon ile sebepler yer almaktadır (67).

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

Boy kısalığının endokrinolojik nedenleri arasında başlıca hipotiroidi, izole büyüme hormonu eksikliği, çoklu hipofiz hormon eksikliği, reseptör ya da post reseptör düzeyinde büyüme hormonu direnci, büyüme hormonuna bağımlılık durumları, psödohipoparatiroidi, Cushing sendromu yer almaktadır (63- 67).

2.7.2.3 Büyüme Hormonu Eksikliği

Çocuklarda büyüme geriliği ve boy kısalığının önemli bir nedeni olan büyüme hormonu eksikliği (BHE), 1/3000 ila 1/5000 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (69, 70).

BHE olan hastaların klinik özellikleri, etiyolojiye, eksikliğin başladığı yaşa ve eksikliğin derecesine bağlı olmak üzere farklılık gösteren bir yapı gösterir. Doğumsal hormon eksikliği olanlar ile BHE edinsel olarak başlayanlar arasında büyüme özellikleri açısından büyük farklılıklar gözlenmektedir. Genelde idiyopatik hormon eksikliği organik nedenlerden daha sıktır (71, 72).

Hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, radyasyon, anatomik kusur vb.) olarak kesin bir neden bulunabilirken, çoğu vaka idiyopatik büyüme hormonu eksikliğidir (İBHE). Hipofiz MR görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerden sonra idiyopatik kabul edilen vakaların bir kısmında da yapısal kusurların bulunduğu anlaşılmıştır. Genetik tanı ölçütlerinin ilerlemesi önümüzdeki yıllarda etiyolojinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır (73).

Büyüme hormonu eksikliği olan konjenital olan hastaların genellikle doğum ağırlıkları normal sınırlar içerisinde. İlk 6 ay büyümeleri normal seyrindedir. Lineer büyümeleri daha sonra yavaşlar. Büyüme eğrisinden zamanla uzaklaşırlar. İki yaş civarında %50 'si 3. boy persentilinin altında kalır. Üç yaşından sonra büyüme hızı 5cm/yıl altında kalır. Karakteristik olarak vücut oranları yaşlarına uygundur. Yağlanma daha çok gövdede ve karında belirgindir. Yüz görünüşleri infantildir. Alın çıkık olup, sesleri tizdir. Süt dişi ve kalıcı dişlerin çıkışı gecikir.

Tırnak büyümesi yavaş, saç telleri incedir. Kemik yaşları daima geridir. KY geriliği, boy yaşı ile orantılıdır. Baş çevresi normaldir. Ön fontanel kapanması gecikebilir (73). Erken süt çocukluğu döneminde hipoglisemi atakları geçirebilirler. Buna bağlı zekâ geriliği, konvülsif ataklar hatta ölüm bile görülebilir. Hipoglisemi atakları 5 yaşından sonra kaybolur, ancak beslenmenin bozulması ya da ağır enfeksiyonlar nedeni ile tekrar edebilir. Genel sağlıkları

normal seyreder. İzole büyüme hormonu eksikliğinde (İBHE) tedaviye başlama yaşı gecikirse puberte de gecikir.

2.7.2.4 Kowarski Sendromu

Kowarski Sendromu ilk defa 1978 yılında Kowarski ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Anne babası akraba olmayan ve ailesinde boy kısalığı olmayan, aile içi şartları iyi, ağır boy kısalığı olan, üç yaşında iki erkek çocuk tespit edilmiştir. Her iki çocukta yapılan BH uyarı testlerine normal yanıt gözlenirken, serum IGF-I düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. Jenerasyon testinde artmış serum IGF-I düzeyleri ve BH tedavisine verilen yanıtın iyi olduğu bildirilerek Kowarski sendromu, biyoaktif büyüme hormonu (BBH) olarak isimlendirilmiştir. Kowarski ve ark yaptığı bu çalışmada iki hastada da BH biyolojik olarak inaktif bulunmuştur (74). İmmünolojik olarak saptanan, biyolojik olarak düşük saptanan BH, bazı hastalara bakılarak dolaşımdaki normal veya yüksek düzeyde BH ve patolojik olarak düşük IGF-I düzeylerinin saptanması ile tanımlanmıştır. Bu olgularda BH için yapılan radyoreseptör düzeyi, radyoimmunoassay yöntemindekine göre daha düşük düzeylerde tespit edilmiş ve rekombinant BH tedavisine olan yanıt İBHE’de görülen yanıtla benzer sonuçlar vermiştir (74).

2.8 Endokrin Bozucular

Endokrin bozucu maddeler endokrin sistemin gelişimi ve işlevinde değişikliklere neden olan, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedirler. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer alabilmektedirler (1,2). Bisfenol A, polikarbonat plastiklerinin içerisinde ve özellikle de yiyecek, içecek kaplarında ve dış malzemelerinde bulunan ve östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösteren bir endokrin bozucudur (1, 75). Genistein, zayıf bir östrojenik madde olup üreme sisteminde bazı patolojilere neden olmasıyla birlikte, aynı zamanda tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid patolojilerine de neden olabilmektedir (76).

2.8.1 Doğal Endokrin Bozucular

Yarı ömürleri kısa oldukları ve dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etkileri oluşturmayan bozuculardır. Bunlardan en iyi bilineni fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zayıf etki gösterirler ve günlük hayatta sık olarak tüketilen besinlerde (sarımsak, maydanoz, hububat, havuç, patates, vişne, elma ve kahve) bulunurlar. Ancak fitoöstrojenler, yoğun ve çok miktarlarda alınmaları sonucunda belirgin etkiye neden olurlar (2).

2.8.2 Sentetik Endokrin Bozucular

Endüstride, tarımda ve evde kullanılan değişik ürünlerin içinde bulunurlar (77, 78). Güçlü östrojenik etkisi olan “dietilstilbesterol” (DES) en çok tanınandır. DES, ilk defa 1938 yılında üretilmiş, Amerika ve Avrupa’da uzun yıllar boyunca toksemilerde, erken doğum tehdidinde ve fetal ölümlerin önlenmesinde kullanılmıştır. Ayrıca çalışmalarda, DES’e maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı ve DES’e intrauterin maruz kalan kızlarda serviks kanseri, overyan germ hücre kanseri, serviko-vajinal displazi ve vajinal clear-cell adenokarsinoması ile intrauterin maruz kalan erkeklerde minör ürogenital anomali ve testis kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle DES piyasadan kaldırılmıştır. (2, 79, 80)

Temizlik malzemeleri, fungusitler (mantar ilaçları), pestisitler (zararlı canlıları öldüren ilaçlar), herbisitler (yabani otları yok eden ilaçlar) ile boyalar, plastikler ve çözücüler gibi organik kimyasalların endokrin bozucu olma potansiyeli vardır. Bu maddelerin çoğunun yağda eriyerek yağ dokusunda birikerek veya yıkılıp zararsız hale getirilmeleri işlemi zor olduğu için vücutta uzun süre kalıp zararlı etkilerde bulunabilirler (2,80). Endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine etkileri incelendiğinde özellikle üreme sistemi ve tiroid fonksiyonlarını etkilemekle birlikte diğer birçok etkilerinin de olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2.6) (77, 78).

Tablo 2.5 Başlıca Endokrin Bozucular

Fitoöstrojenler	Diadzein, Genistein, Formononetin, Biokanin-A, Prunetin, Glisetein, Ekuol, Desmetilangolestin, Enterodiol, Matairesinol, Zearalanon
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorine bifeniller, Hekzaklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	BBDH (2,4-diklorofenoksi asetik asit(2,4-D), 4-Klorometoksi asetik asit, Klormekuat), Alaklor, Aldikarb, Amitrol, Atrazin, Benomil, Karbaril, Klordan, diklorodifeniltriokloroetan ve metabolitleri, Endosulfan, Etilparation, Heptaklor, Kepon, Ketokonazol, Lindan, Malation, Trifluralin, Vinklozolin, Metoksiklor
Fitalatlar	Di-etilheksil fitalat, Butil benzil fitalat, Di-n-butil fitalat, Di-n-fenil fitalat, Di-heksil fitalat, Di-propil fitalat, Dikloroheksil fitalat, Dietil fitalat
Ağır Metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kurşun, Civa
İlaçlar	Doğum kontrol hapları, Dietilstilbestrol, Simetidin
Diğerleri	Bisfenol A, B ve F, Etan dimetan, Sulfonat, Metanol, Benzofenol, N-butyl benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol

Tablo 2.6 Endokrin Bozucuların Etkileri

	Dişi	Erkek
Kanser	Kanser hücre çoğalmasının ve anjiogenezinin azalması (fitoöstrojenler), iyi ve kötü huylu kanserlerde azalma (soyalı ürünler) dışında endometrial hiperplazi, vajinal adenokarsinom, uterus kanseri, meme kanseri gelişme risk artışı	Testis kanseri riskinin artması, prostat kanseri gelişme riskinin artması veya azalması
Teratojenik etkileri	İskelet kalsifikasyonları, ventriküllerde genişleme, gebelerde yavru sıçan sayısının azalması, yaşayan yavru sıçan sayısının azalması, intrauterin ölüm, abortus, düşük doğum kilosu	
Tiroid fonksiyonları	Fetal tiroid hormon bozuklukları, tiroid hormonu konjugasyon bozukluğu, serum tiroksin seviyelerinde düşüklük	
Kardiyovasküler etkiler	Kolesterol düşüklüğü ve antioksidan etkiler (fitoöstrojenler), trombosit agregasyon bozuklukları	
Kemik	Kemik mineral dansitesi üzerine olumlu (fitoöstrojenler) ve olumsuz etkiler, epifizlerin erken ya da geç kapanması	
Diğer	Postnatal büyüme bozuklukları, vücut ağırlığı azlığı, erkek/kız yavru oranının bozulması	

Endokrin bozucuların zararlı etkileri açısından, yaşamın hangi döneminde maruz kalındığı önem taşımaktadır. Bu dönemlerin başında intrauterin dönem yer alır (81, 82). Örneğin çok toksik bir dioksin olan 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'ye, intrauterin maruz kalan erkek kemirgen hayvanların dış ve iç genital organlarının maskülizasyonunda, testislerin inmesinde, androjenlerin üretiminde ve spermatogenezde problemler yaşandığı tespit edilmiştir. Ancak TCDD'ye postnatal maruz kalınması halinde sadece spermatogenez ile somatik ve genital büyümenin olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır (2,83). Endokrin bozucuların oluşturacağı olumsuz etkide maruz kalınan doz ve etkilenme süresi de ortaya çıkacak etki için önemli faktörlerdendir. Etkilenme süresi uzadıkça veya doz arttıkça oluşabilecek olumsuz etki daha da şiddetli olabilmektedir (2). Endokrin bozucular, her zaman aynı etkiye neden olmamaktadır. Örneğin düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bir bozucu, yüksek dozda ise androjen reseptörlerine bağlanarak antiandrojenik etki gösterebilir (2). Endokrin bozucuların doz-cevap eğrisi her zaman doğrusal değildir. Unutulmaması gereken diğer bir nokta da endokrin bozucuların aynı anda birçok sistemleri etkileyebilmesidir. Örneğin soyada bulunan Genistein, zayıf bir östrojenik madde olup üreme sisteminde bazı patolojilere neden olmasıyla birlikte, aynı zamanda tiroid peroksidazı inhibe ederek tiroid patolojilerine de neden olabilmektedir (86).

2.8.3 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Endüstriyel kimyasal yan ürünler ile kontaminasyonun olduğu bölgelerde balık, kuş ve kabuklu deniz hayvanlarında fertilizasyonun azalması, ürogenital ve somatik anomalilerin artması bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Örneğin östrojenik etkili dikofol, diklorodifeniltri-kloro etan (DDT) ve onların yıkım ürünleri ile temas eden genç timsahlarda ve sıçanlarda yumurta sayısının azaldığı, ovaryumda anomalilerin oluştuğu, erkek timsahlarda anormal testis ve feminize genital gelişime neden olduğu tespit edilmiştir (2, 80).

Tablo 2.7 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemine Etkileri

Dişi - Kuşkulu genityalya - Hipoplastik ve atrofik uterus - Yenidoğanda hemorajik over - Ovaryumda folikül atrezisi - Uterus ve over ağırlığının artması - Premature telarş - Erken ve geç puberte - İnfertilite - Laktasyon - Erken menarş	Erkek - Kuşkulu genityalya - Hipospadias - İnmemiş testis - Ektopik testis - Testis atrofisi - Prostat ve v.seminalis atrofisi - Testis ve prostat ağırlığının azalması - Seminifer tübül atrofisi - Erken ve geç puberte - Sperm azlığı - Sperm morfoloji ve hareket bozuklukları - Jinekomasti - Leydig ve sertoli hücrelerinde atrofi - İnfertilite
--	---

Endokrin bozucular, gonadların intrauterin gelişiminden üreme fonksiyonlarına kadar her safhada etkileyerek, çok çeşitli bozukluklara neden olabilirler (Tablo 2.7). Özellikle intrauterin yaşamda endokrin bozuculara maruz kalınması, üreme organlarında ciddi ve geri dönüşümü olmayan patolojilere neden olabilir (1). Örneğin prostat dokusu ürogenital sinüsten dihidrotestosteron etkisiyle geliştiği için, bu dönemde östrojenik ya da antiandrojenik etkili bir endokrin bozucu maddeye maruz kalınması halinde prostat bezinin gelişimi kalıcı olarak bozabilir (84).

Yenidoğan dönemi, organizmanın endokrin bozuculara karşı en savunmasız olduğu dönemlerden biridir. Androjen etkili ilaç verilen yenidoğan sıçanlarda testis ağırlığının ve steroid üretiminin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir (85). Testis kanser riskinin artması ve sperm miktarının azalması ile endokrin bozucular arasında olası bir ilişkinin olduğu ifade edilmektedir. 1992 yılında yayınlanan bir meta analizde erkeklerde son 50 yılda sperm sayısının belirgin derecede azaldığı ve bunun nedeninin endokrin bozucular olabileceği ileri sürülmektedir (86). Hatta “testiküler disgenezi sendromu” olarak adlandırılan, testis kanseri, ürogenital anomaliler ve semen kalitesinin azalmasından oluşan bir klinik tablonun, intrauterin gelişim esnasında fetal testisin endokrin bozucular ile teması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (87). Ayrıca östrojenik ya da antiandrojenik endokrin bozucuların, erkeklerde testis ile prostat kanseri ve kadınlarda meme ile endometrium kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2,81).

Endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine etkileri incelendiğinde özellikle üreme sisteminde değişik mekanizmalarla birçok patolojiye yol açtığı gösterilmiştir (88, 89). Endokrin bozucuların çoğu, östrojenik etkili olmakla birlikte antiöstrojenik ve antiandrojenik etkili olan bozucular da bulunmaktadır. Ayrıca gonadotropin düzeylerini değiştirerek ya da sıklıkla reseptörlerini uyarak veya engelleyerek etki etmektedirler (Tablo 2.8) (1,2 77, 78, 89- 91).

Tablo 2.8 Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerindeki Etki Mekanizması

1. Östrojen Reseptörlerini Uyararak Etkileyenler Bisfenol A ve B, Dietilstilbestrol, Metoksiklor, Klordekon, Oksilfenol, Nonilfenol, Genistein, DDT ve metabolitleri
2. Androjen Reseptörlerini İnhibe Ederek Etkileyenler Vinklozin, Flutamid, DDT ve metabolitleri, Metoksiklor, Fenitroton, Prosimidon, Linuron
3. Steroid Hormon Sentezini İnhibe Edenler Fitalatlar, Trifeniltin, Fenarimol, Fadrozol, Ketokonazol, Finasterid, Endosulfan
4. Apoptozise Neden Olanlar Deltametrin, Oksilfenol, 1,2-dibromo-3kloropropan

Fitalatların ve ketokonazolün direk androjen sentezini inhibe ettiği, DES'un erkek sıçanlarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksını baskıladığı gösterilmiştir (79). Örneğin, bir organofosfor pestisid olan metil parationun sıçanlarda, serum LH ile östrodiol düzeylerini düşürdüğü, over ağırlığı ile overin içerdiği follikül sayısını azalttığı ancak uterus ağırlığını değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu maddenin etkisinin, beyinde ve/veya gonadlarda kolinerjik fonksiyonları bozarak olduğu bildirilmektedir (92). Başka bir endokrin bozucu olan Bisfenol-A'nın, dişi farelerde endometrium epitel hücrelerinin çoğalmasına, overlerde değişikliklere ve uterus ağırlığında artmaya neden olduğu gösterilmiştir (93). Kondo ve ark. (94), fitalat verilen prepubertal ve yetişkin erkek sıçanların testislerinde belirgin hasar olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, pestisidlerden 1,2-dibromo-3kloropropan (DBCP)'ın testislerde germinal epitelyumda atrofiye neden olduğu saptanmıştır (95). Bugün için sentetik endokrin bozuculardan bazılarının organlarda apoptotik etki yaptığı gösterilmiştir. Özellikle gonadlarda oluşan apoptotik hücre ölümünün en önemli nedenlerinden birinin oksidatif stres olduğu ileri sürülmektedir. Normal şartlarda antioksidan enzimler, organizmada oluşan reaktif oksijen radikallerini zararsız hale getirmektedir. Ancak, endokrin bozucuların çok değişik mekanizmalar ile antioksidan enzimleri inhibe ettiği ve ortamda reaktif oksijen radikallerinin artmasıyla apoptotik hücre ölümüne neden oldukları düşünülmektedir.

Nguyen ve ark. (96) nitrik oksidin DNA'da pürin ve pirimidinin deaminasyonuna neden olarak DNA zincirinde kırılma ve mutasyonlarda artışa neden olabildiğini saptamışlardır. Nitrik oksidin tetiklediği DNA hasarından sonra apoptozis sürecinin başladığı ileri sürülmektedir (97). Ayrıca nitrik oksit, oksidatif DNA hasarını uyarmakla birlikte DNA tamir mekanizmalarını inhibe ederek apoptozise neden olmaktadır (98). Apoptotik hücre ölümünde kalsiyum–kalmodulin bağımlı protein kinaz-fosfataz sistemi, kalsiyum bağımlı endonükleaz veya membran lipid peroksidasyonunun uyarılmasının da DNA kırılması ve hücre ölümüne neden olan mekanizmalar olabileceği ileri sürülmektedir (97). Organoklorin pestisid olan metoksiklor ile yapılan bir çalışmada, reaktif oksijen radikallerinin arttığı ve overlerde antral folliküllerin büyümesinde yavaşlama ve atrezinin nedeninin oksidatif stres olduğu ileri sürülmüştür (99). Literatürde de erkek üreme fonksiyonları ile ilgili çalışmalarda endokrin bozucuların özellikle testiküler dokularda apoptozise yol açtığı bildirilmektedir. Örneğin deltametrine maruz kalan sıçanlarda, testiküler apoptozis ve DNA hasarı gösterilmiştir (97). Oktifenolün, testiküler hücrelerde Ca^{+2} homeostazını bozarak erkek sıçanların üreme organlarında belirgin küçülme ve histolojik değişikliklere neden olduğu saptanmış, özellikle testis, epididimis, prostat ve seminal vezikülde apoptozis görülmüştür (100).

Bazı endokrin bozucuların ise hormonal aksı etkilemeden üreme organlarında apoptozise neden olarak gonad fonksiyonlarını bozdukları tespit edilmiştir. Bir insektisit olan deltametrine maruz kalan sıçanlarda da hormonal etkilenme olmadan testiküler dokularda apoptozisin olduğu tespit edilmiştir (97). Vinklozin, tarımda sebze ve meyvelerde kullanılan sistemik bir antimikotiktir ve vinklozinin metabolitleri antiandrojenik etki göstermektedir. Üzümcü ve ark (101) vinklozine maruz kalan erkek sıçanların testis dokusunda, dozla birlikte artan oranlarda apoptozis olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sıçanlardaki testosteron düzeyleri, kontrol grubundakilere oranla anlamlı farklı bulunmamıştır. Bisfenol-A, polikarbonat plastiklerinin içerisinde ve özellikle de yiyecek, içecek kaplarında ve diş malzemelerinde bulunan ve östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösteren bir maddedir (1, 102). İntrauterin Bisfenol-A'ya maruz kalan erkek farelerde prostat büyümesi, epididim ağırlığının azalması ve anogenital bozuklukların arttığı ve maruz kalan dişi farelerin overlerinde yumurta sayısının azaldığı tespit edilmiştir (93).

Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, Bisfenol-A'nın serumdaki düzeyi ile beta hücrelerinin glukoza aşırı duyarlılığı ve periferik insülin direnci arasında bir ilişki saptanmıştır. Düşük dozlarda Bisfenol-A'ya maruz kalan anne farelerden doğan dişi farelerin vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bisfenol-A ile metabolik sendrom ve obezite arasında bir ilişkinin olabileceği ileri sürülmektedir (103).

Metoksiklor, insektisit olarak kullanılmasına rağmen östrojenik etkileri nedeniyle erkek sıçanlarda üreme davranış ve fonksiyonlarını bozan bir maddedir (104). P-Nonilfenol, günlük yaşamda deterjanlarda, boyalarda, herbisitlerde, pestisitlerde ve kozmetik ürünlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Östrojenik etkileri nedeniyle bu maddenin, kemirgenlerde testis ve epididimisi olumsuz yönde etkileyerek üreme fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmektedir (105, 106).

Fitalatlar, evlerde ve hastanelerde kullanılan birçok malzemenin içinde bulunmaktadır. Swan ve ark. (107), erkek çocuklarda anogenital mesafe ile anne idrarındaki fitalat düzeyleri arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmektedirler. Bu nedenle fitalatlar, emzik ve oyuncakların içerisinden çıkarılmıştır. Fitalatların özellikle testiste sertoli hücrelerini etkiledikleri ve FSH 'nın sertoli hücrelerini uyarmalarını engelledikleri kabul edilmektedir (94). Fitalat verilen sıçanların testislerinde, germ hücre dejenerasyonu da saptanmıştır (108). Kondo ve ark (94), prepubertal ve yetişkin erkek sıçanlara fitalat verdiklerinde prepubertal sıçanların testislerinde daha belirgin hasarın oluştuğunu tespit etmişlerdir. Trifeniltin, kir çözücü olarak tarım ve endüstride kullanılan bir fungisittir ve buna maruz kalan dişi salyangozlarda, erkek seks karakterlerinin gelişmesinin trifeniltinin, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe etmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir (109). Poliklorine bifeniller ile kontamine pirinç yağı kullanan Tayvanlıların çocuklarında penis uzunluğunun, kontrol grubuna göre anlamlı derecede küçük olduğu tespit edilmiştir (110).

2.8.4 Endokrin Bozucular ve Puberte İlişkisi

Son yıllarda özellikle çevresel koşulların (beslenme tarzı gibi) etkisi ile pubertenin başlangıcı ve menarş yaşının erken yaşlara kaydığı gözlenmektedir. Ancak bunun dışında, bazı endokrin bozucuların pubertenin erkene kaymasında etkili olduğu da ileri sürülmektedir (88).

Yer cilasası ve onların çözücülleri ile temas halindeki iki kız çocukta, erken puberte tespit edilmiş ve temas engellendiğinde pubertenin durduğu vurgulanmıştır (111). Puerto Rico'da 1979 yılından itibaren prematür telarşlı çocukların sayısının ciddi derecede artması nedeniyle bakıldığında bu çocukların serum fitalat düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (112). Prepubertal jinekomastisi olan 3 çocuğun lavanta ve çay ağacı yağı içeren ürünlerden kullandığı ve bu ürünler kesildiğinde jinekomastinin kendiliğinden düzeldiği saptanmıştır (113). Endosulfan, tarımda kullanılan bir insektisittir. Hindistan'da endosulfana maruz kalan erkek çocuklarda puberte gecikmesi ve seks hormon sentezinde bozuklukların olduğu saptanmıştır (114).

2.8.5 Endokrin Bozucuların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının üretimi, depolanması ve salınımı, Hipotalamus- Hipofiz-Tiroid (HHT) aksı tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus, periferdeki tiroid hormon miktarına ve etkinliğine bağlı olarak Tirotropin salgılatıcı (releasing) Hormon (TRH) aracılığı ile hipofiz bezindeki tiotrop hücreleri uyarır ve Tiroid uyarıcı (stimulating) Hormon (TSH) salınımına neden olur. TSH, iyot emiliminden başlayarak tiroid hormonlarının üretim ve salınımını her aşamada kontrol eden temel hormondur. TSH uyarısı ile sentez edilen tiroid hormonları, kolloid içinde, tiroglobuline bağlı olarak depolanır ve ihtiyaç olduğunda yine TSH uyarısı ile kan dolaşımına verilir. Dolaşımda tiroid hormonları yeterli düzeye ulaştığında santral sinir sisteminde bulunan tiroid reseptörleri aracılığıyla, TRH üretimi ve dolaylı olarak TSH ve tiroid hormon sentezi azalır. Tiroid hormonları, genellikle tiroid hormonu bağlayıcı globulin, transtiretin veya albümin ile hedef dokulara taşınır. Tiroid follikül hücresinde sentezlenen temel hormon Tiroksin (T4)'dir. T4, deiyodinazlar aracılığı ile karaciğer ve böbrekte öncelikli olarak T3'e dönüştürülür. Serbest T3 (sT3), hedef dokularda tiroid hormonlarının aktif olan formudur. Tiroid hormonlarının %80 kadarı deiyodinasyon yolu ile, geri kalan %20'lik kısmı glukronidasyon, sulfasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon yolu ile metabolize olmaktadır.

Tiroid sistemini santral düzeyde etkileyen endokrin bozucu kimyasallar konusunda yeterli düzeyde kanıt bulunmamakla beraber, mevcut bilgiler tiroid hormon sentezinin bazı endokrin bozucuların etkisi ile TRH ve TSH üzerinden azaldığı yönündedir (Doğan,2021). Bu konuda üzerinde en çok çalışılan endokrin bozucular Poliklorlu Bifeniller (PCB), Polibrominli Difenil eterler (PBDE), Bisfenol A ve ftalatlardır. Benzer şekilde insektisit, herbisit ve fungusit olarak yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerden olan Karbamatların da TRH salınımını azaltarak TSH uyarısını baskıladığı bildirilmiştir (115).

2.8.6 Endokrin Bozucular ve Tiroid Çalışmaları

2.8.6.1 Poliklorlu Bifeniller

PCB'ler, çevresel kirleticilerin içinde en dayanıklı olan kimyasal grubu oluşturur. Olası sağlık ve çevresel risklerinden dolayı 1977 yılında yasaklanmakla birlikte, halen doğada bulunmaktadır. Besin zinciri aracılığı ile insan vücuduna geçmekte ve anne sütü ve kordon kanı dahil, birçok vücut sıvısında halen PCB'lere rastlanmaktadır. PCB'lerin hidroksillenmiş formları T4'e yapısal olarak çok benzer. PCB'lerin tiroid fonksiyonları üzerinde etkileri konusunda yapılan hayvan çalışmalarında serbest hormon düzeylerinde azalma izlenirken, PCB'ye maruziyet derecesine bağlı olarak tiroid bezinde histopatolojik değişiklikler de saptanmıştır (Yaman vd., 2015). Literatürde tartışmalı sonuçlar da olmakla birlikte genel olarak PCB'lerin, farklı mekanizmalarla TRH ve TSH salgılanmasını azalttığı, TSH reseptörü sayısını azalttığı ve böylece tiroid hormon düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (116).

Hayvan çalışmaları gözden geçirildiğinde; gebe sıçanlara oral yoldan uygulanan PCB türevi 4hidroksi-pentakloro-bifenil sonrasında oluşan metabolitlerinin, fetüsün karaciğer, beyin ve plazmasında biriktiği ve hem anne hem de fetus kanında total T4 seviyelerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada serbest T4 düzeyleri azalırken, TSH düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Fötal ön beyinde de benzer olarak T4 seviyeleri azalmış, T4'ün T3'e deiyodinasyonu artmıştır (Meerts vd., 2002). Bir başka çalışmada, farelere PCB77'nin oral olarak uygulanmasını takiben serbest tiroid hormonlarında düşme, TSH düzeylerinde yükselme görülmüş ayrıca fötal kompartmanlarda PCB metabolitlerinin biriktiği gözlenmiştir (117).

PCB'lerin tiroid üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan insan çalışmalarının birçoğunda, hayvan çalışmalarında olduğu gibi, çevresel PCB düzeylerinin tiroid hormon düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anne sütündeki PCB düzeyleri ile 2 hafta 3 ay arasındaki bebeklerin tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan iki farklı çalışmada, tiroid hormon düzeyleri ile PCB'ler arasında negatif ve anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Darnerud vd., 2010), (Koopman-Esseboom vd., 1994). Literatürde bu sonuçların aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Transplasental PBC ve heksaklorobenzen maruziyetini ölçmek amacıyla Kanada'da yapılan bir çalışmada, doğum esnasında umbilikal kordon kanı alınarak TSH, total T3, serbest T4 ve tiroid bağlayıcı globülin (TBG) ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonunda PCB ve heksaklorobenzen maruziyeti ile değerlendirilen tiroid parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (118). Bir kohort çalışmasında 232 sağlıklı annenin kan ve süt örneklerinde PCB analizi yapılmıştır. Gebe kadınların serumlarında ve kordon

serumunda TSH, total T4, total T3, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri ölçülmüş, ancak PCB türevlerine maruziyet ile bu parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Doğan bebeklerin 2 ve 18. aylardaki muayelerinde de nörolojik ve motor gelişimleri normal olarak değerlendirilmiştir (119).

2.8.6.2 Polibrominli Difenil Eterler

PBDE'ler plastik ve köpük malzemeler başta olmak üzere çeşitli endüstriyel ürünlerde kullanılan, alev geciktirici ve/veya önleyici kimyasallardır. Uzun yıllardır yaygın bir şekilde günlük hayatta temas ettiğimiz birçok madde içeriğinde bulunmaktadır. PCB'lerin insan vücudundaki azalan düzeylerinin aksine PBDE seviyeleri yıllar içinde önemli derecede artmıştır. PBDE'lerin molekül yapısı tiroid hormonlarına benzemektedir. Bununla birlikte PBDE'lerin tiroid hormon metabolizmasına etkisi tam olarak bilinmemektedir. In vitro çalışmalarda PBDE'lerin tiroid hormon reseptörüne bağlanarak T3-reseptör etkileşimini bozduğu, benzer taşıyıcı proteinlere bağlandığı, deiyodinaz enzim aktivitesini baskılayarak periferde sT4'ün sT3'e dönüşümünü azalttığı ve tiroid hormon metabolizmasını hızlandırdıkları bildirilmiştir (120).

Görüldüğü gibi PBDE'lerin etkisi tiroid hormonlarının ya da hormon etkisinin azalması yönündedir. Bununla birlikte insan çalışmalarında bu bulgular desteklenmemiştir. Yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Konu ile ilgili çalışmaların alındığı bir metaanalizde PBDE'lerin tiroid sistemine etkilerinin doz bağımlı olarak değişebileceği sonucuna varılmıştır (121). Tiroid bezinin hacim ölçümü, tiroid fonksiyonlarını belirlemek açısından önemli bir parametredir. PCB ile kontamine bir bölgede yaşayan yetişkinlerin ultrason ile tiroid hacminin ölçüldüğü bir çalışmada, PCB'ye maruz kalan yetişkinlerin tiroid bezinin, maruz kalmayanlara oranla anlamlı bir şekilde daha büyük olduğu gözlenmiştir (122). Sonuç olarak, PCB'lerin tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, Perinatal maruziyete dair çalışmaların sonuçları oldukça çelişkili olmakla birlikte gözlenen etki tiroid hormon düzeylerinin genellikle azalması yönündedir.

2.8.6.3 Bisfenol A

BPA sentetik bir bileşik olup, dayanıklı plastik üretmek için kullanılmaktadır. Gıda kutularının yüzey kaplamalarında, diğer gıda paketlenme malzemelerinde, biberonlarda, oyuncaklarda, diğer plastik ürünlerde yaygın olarak bulunur. Yaygın kullanılan bu maddeye genel maruz kalma oral yolla olmaktadır. BPA'nın bilinen östrojenik etkileri olduğu için daha çok üriner sistem etkileri konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte az sayıdaki çalışmalarda tiroid fonksiyonları da değerlendirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında BPA ve tiroid hormonları arasındaki ilişki konusunda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Erişkin sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda BPA maruziyeti ile tiroide bazı etkilerin gözlemlendiği bildirilmekle birlikte, hiçbir etkinin gözlenmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Birkaç çalışmada BPA'nın tiroid reseptörlerine zayıf bağlar ile bağlanarak T3 antagonisti gibi davrandığı ve tiroid reseptörleri aracılı transkripsiyonel aktiviteyi inhibe edebildiği belirtilmiştir (123, 124, 125). Yine bazı in vitro çalışmalarda BPA'nın iyot geri alımını inhibe ettiği, tiroid peroksidaz enzim aktivitesini azalttığı, dokularda tiroid reseptör ve deiyodinaz enzim ekspresyonlarını azalttığı ve tiroid hormonları ile benzer taşıyıcı proteinler için yarıştığı bildirilmiştir (126).

İnsanlarda BPA maruziyeti, genellikle idrar BPA konsantrasyonları ile değerlendirilmektedir. Bu bazı nedenlerle sınırlayıcı bir durumdur. BPA'nın yarılanma ömrü kısadır, dokularda birikmez ve hızla itrah edilir. Bu nedenle spot idrarda bakılan tek bir BPA ölçümü, genel BPA maruziyetini gösteremez. Sağlıklı bir değerlendirme için tekrarlanan BPA ölçümlerine ihtiyaç vardır. Fakat çalışmalarda seri ölçümlerin yapılması da maliyetli ve güçtür. Belki de bu nedenlerle yapılan insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada serum BPA düzeylerinin Tiroid Peroksidaz antikor (Anti TPO) pozitifliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (127). İdrar BPA düzeyleri ile tiroid otoimmünitesi ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmada üriner BPA düzeyleri yüksek sT3 ve düşük TSH ile ilişkili bulunmuştur (128). Bazı çalışmalarda gebe kadınların üriner BPH düzeyleri ile çocuklarının TSH düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiş (129, 130) buna karşın kord kanı örnekleri ile BPA maruziyetinin değerlendirildiği çalışmalarda tiroid fonksiyonlarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (131, 132). Bu çalışma sonuçlarına göre BPA'nın tiroid fonksiyonlarına etkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

2.8.6.4 Fitalatlar

Fitalatlar plastiklerin içeriğinde bulunur. Bu malzemeleri daha hafif, esnek ve dayanıklı hale getirirler. Vücutta birikim yapmazlar ancak oral yoldan kolayca vücuda girebilirler. Erkek sıçanlarla yapılan bir çalışmada oral olarak dibütil ftalat (DBP)'a maruziyetin T3 ve T4 seviyelerini doz bağımlı olarak azalttığı bildirilmiştir (133).

İnsan çalışmaları gözden geçirildiğinde; 76 gebe kadın ile yapılan bir çalışmada, monobütilfitalat (MBP), monoetil ftalat (MEP) ve MEHP düzeyleri ile serbest ve total tiroid hormonları arasında anlamlı negatif korelasyon bildirilmiştir (134). Bu çalışmada gebelerde ftalat türevlerine maruziyetin tiroid aktivitesini değiştirebileceği; ancak mekanizmasının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Yine 408 erkek üzerinde yapılan bir başka çalışmada DEHP ve MEHP maruziyeti ile serbest T4 ve total T3 arasında negatif ve doğrusal olmayan bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, total T3 seviyelerindeki değişimin de MEHP kaynaklı olduğu belirtilmiş, DEHP'e ait oksidatif metabolitlerin de bu değişimde rol alabileceği vurgulanmıştır (135).

Amerika'da Ulusal Sağlık ve Beslenme İzleme Araştırması (NHANES) 2007-2008 kapsamında 20 yaş üstü 1346 yetişkin ve 12-19 yaş arası 329 adölesanın idrar ftalat ve BPA düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonunda, erişkinlerin total T4, total T3 ve tiroglobulin düzeyleri ile idrar DEHP metabolitleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. En belirgin ve en tutarlı ilişkiler total T4 ile oksidatif DEHP metabolitleri arasında saptanmış ve total T4'te doz bağımlı azalmalar gözlenmiştir (136). Literatürde bu sonuçlarla uyumlu olmayan klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Dietil ftalat (DEP), DBP ve bütil parabenin topikal uygulanmasından sonra tiroid üzerindeki olası etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, 26 sağlıklı erkek gönüllü 2 hafta boyunca belli konsantrasyonlarda bu maddeleri içeren topikal preparatları kullanmıştır. Çalışmanın sonunda, T4, total T4 ve TSH düzeylerinde gözlenen değişikliklerin, ftalat maruziyeti ile ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir (137). Fitalatların tiroid üzerine etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmaların kesin bir sonuca ulaşılmadığı ve güçlü kanıt değeri taşımadığı, bununla birlikte, genel olarak ftalatların etkisinin tiroid hormon düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu söylenebilir.

2.8.6.5 Pestisitler

Pestisitler, tarım ilaçları olarak bilinen kimyasallardır. Sentetik inorganik pestisitlerin yerini zaman içinde sentetik organik pestisitler almıştır. Bugüne kadar organoklorlu pestisitler (OCP), organofosfatlar, karbamatlar başta olmak üzere çeşitli başlıklar altında 300'e yakın pestisit tanımlanmış olup bunların yaklaşık üçte birinin tiroid fonksiyonlarını bozduğu konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Pestisitler HHT aksına herhangi bir aşamada etki edebilir. Organoklorlu pestisitler yapısal olarak tiroid hormonlarına benzerler. Bu yapısal benzerlikten dolayı tiroid reseptörlerine bağlandıkları bildirilmiştir (138). Epidemiyolojik çalışmaların birçoğunda tiroid hormon düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bu etkilerini taşıyıcı protein etkileşimi, karaciğerde tiroid metabolizmasında artış, TSH ve TR postreseptör inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdikleri bildirilmiştir (139).

Organofosfatların asetilkolinesteraz inhibitör etkileri vardır. Bir grubu yasaklanmış olsa da halen tarım ilacı olarak kullanımları vardır. Tarım işçilerini kapsayan prospektif bir çalışmada organofosfatların meme, over, lenfoma gibi kanserler yanında tiroid kanseri için de risk yarattığı bildirilmiştir (140). Çeşitli çalışmalarda organofosfatların tirotrop hücrelerde tiroid hormonlarının yapımını baskıladıkları gösterilmekle birlikte fizyopatolojiyi aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Temmuz 2021- Haziran 2023 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS tanısı alan olgulardan alınan serum Bisfenol A ve Genistein düzeyi ile hastaların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları arasındaki ilişkiyi prospektif yöntemle değerlendirilerek literatüre katkıda bulunmak amacı ile yapıldı. Çalışma için, Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 07.07.2021 tarih ve 2021/210 karar numarasıyla onay alınmıştır.

3.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların başvuru anında özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, fizik muayene bulguları, boy ve kilo ölçümleri, vücut kitle indeksi, anne-baba boyu, aile hedef boyu, kemik yaşı, puberte evreleri, laboratuvar testi sonuçları, kullandıkları ilaç dozları kaydedildi. Hastaların özgeçmiş ve soy geçmiş öyküleri ayrıntılı olarak değerlendirilerek gebelik, perinatal ve postnatal döneme ait sorunlar, çocuğun doğum ağırlığı ve boyu, boy kısalığının fark edildiği dönem, tedavi öncesi ve 1.yıl büyüme hızı geçirilmiş hastalık, kaza ve ameliyatlar, kullandığı ilaçlar ve dozları, iştah durumu ve başka şikâyetleri olup olmadığı sorgulandı. Çocukların poliklinik kontrolleri sırasında boyları 0,1 cm'ye duyarlı ve duvara monte edilmiş Harpenden stadiometresi ile ağırlıkları da elektronik hassas tartı ile ölçülerek kaydedildi. Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalandı. Çalışmamızda tüm oksolojik veriler SDS değeri belirlenerek istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Ailevi hedef boy (AHB) kız ve erkek hastalar için (anne boyu+baba boyu $\pm 13/2$) formülü ile hesaplandı. KY tanı öncesi, tanı anında ve tedavi başladıktan sonra yılda bir kez olmak üzere sol el bilek grafisi çekilerek belirlendi. Hastaların grafilerine bakılarak, Greulich-Pyle radyoloji atlası kullanılarak değerlendirildi. Hastaların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi. Kız çocuklarında meme gelişimi Tanner evrelemesine göre T2, erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü 4 ml olanlarda puberte başlamış olarak kabul edildi. Testis volümü 4-10 cc ise evre 2, 10-15 cc ise evre 3, 15-25 cc ise evre 4, 25 cc üzerinde ise evre 5 olarak tanımlandı. Hastaların tam kan sayımı, idrar incelemeleri, kan biyokimyası (kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz), tiroid fonksiyon testleri, IGF-I düzeyi, doku transglutaminaz antikoru, hormon uyarı testleri,

jenerasyon testi ve radyolojik tetkikler gibi büyüme geriliğine ilişkin tüm tetkikler incelenerek kaydedildi.

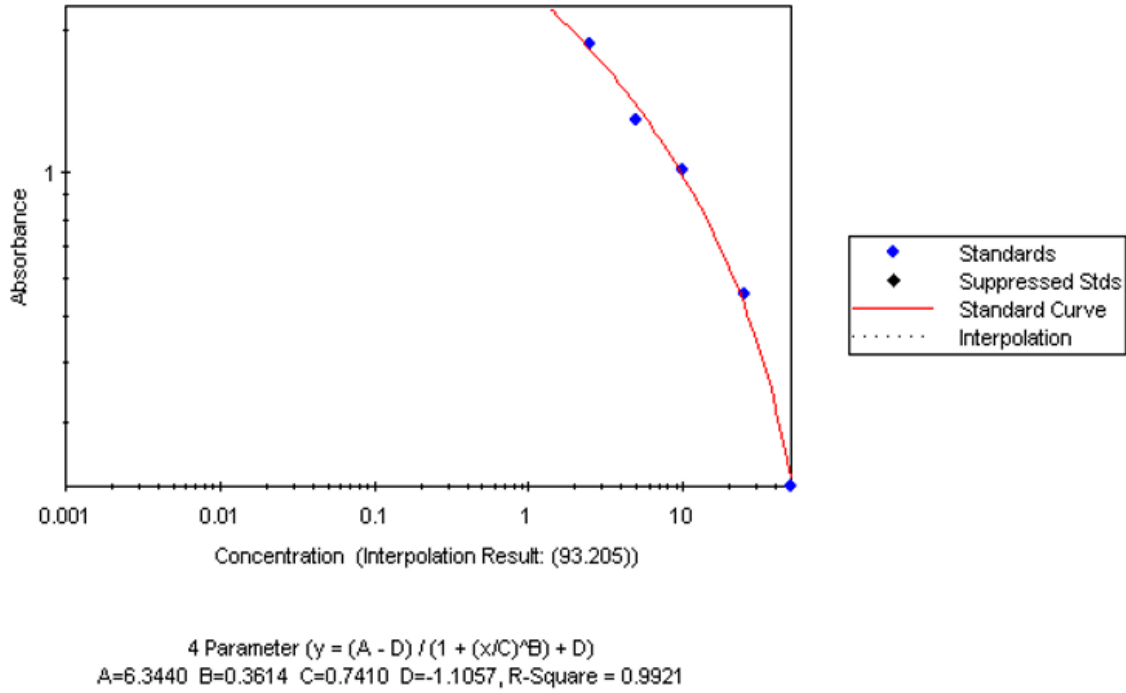
3.2. Numunelerin Alınması ve Saklanması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS tanısı alan olgulardan alınan serum numuneleri hastanemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında 4000G'de 10 dakika santrifüj edilerek – 80 °C'de muhafaza edildi. Numuneler hastanemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında, temin edilen Human Genistein ELİSA kit ve Human Bisfenol A ELİSA kitleri ile çalışıldı. Bu çalışmada Genistein ve Bisfenol A düzeyleri ELİSA yöntemi kullanılarak saptandı.

3.3 Genistein Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensipleri

Çalışma için ayrılmış örneklerin ve kit reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde Human Genistein (MyBioSource, Katalog No: MBS7273487, ABD) düzeyi Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemi kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü.

Genistein Elisa kiti, poliklonal anti-genistein antikoru ve Genistein-HRP arasındaki yarışmalı enzim immünoassay yöntemini kullanmaktadır. Örnekler önceden Genistein-HRP ile kaplanmış bir plaka üzerinde bir saat bekletilir. İnkübasyon süresi sonunda örnekler beş kere yıkanır. Enzim substrat reaksiyonu mavi renkli bir kompleks oluşturur. Son olarak durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulur. Bu kompleksi sarı renge dönüştürür. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak 450nm dalga ile ölçülür. Renk yoğunluğu Genistein yoğunluğuyla ters orantılıdır. Çünkü örneklerdeki Genistein ve Genistein-HRP anti-Genistein'in bağlayıcı bölgesi için yarışmaktadırlar. Bağlayıcı bölgeler sınırlı sayıda olduğu için, örneklerdeki Genistein oranı arttıkça Genistein-HRP için bağlanacak bölge sayısı azalmaktadır. Genistein konsantrasyonu ile renk yoğunluğu standart eğride verilmiştir, örneklerdeki Genistein oranı bu eğri üzerinden hesaplanmıştır (bkz: Şekil 3.1).

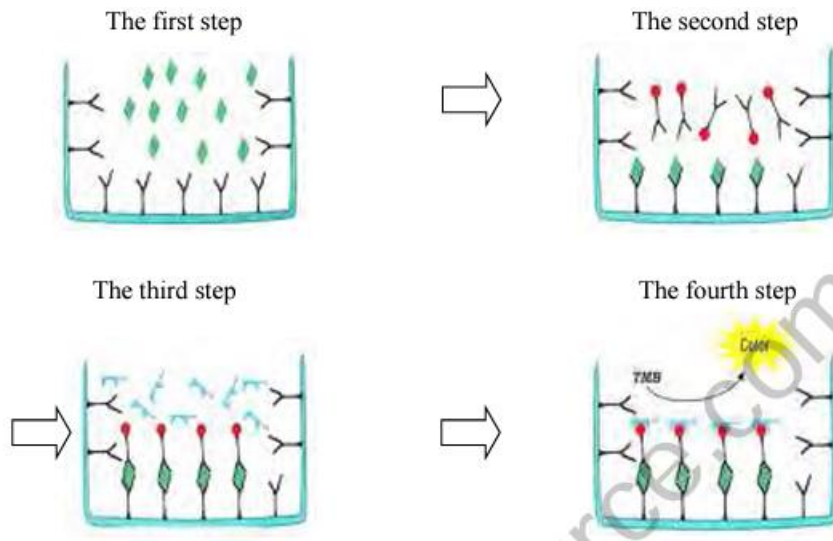


Şekil 3.1 Genistein-Renk yoğunluğu eğrisi

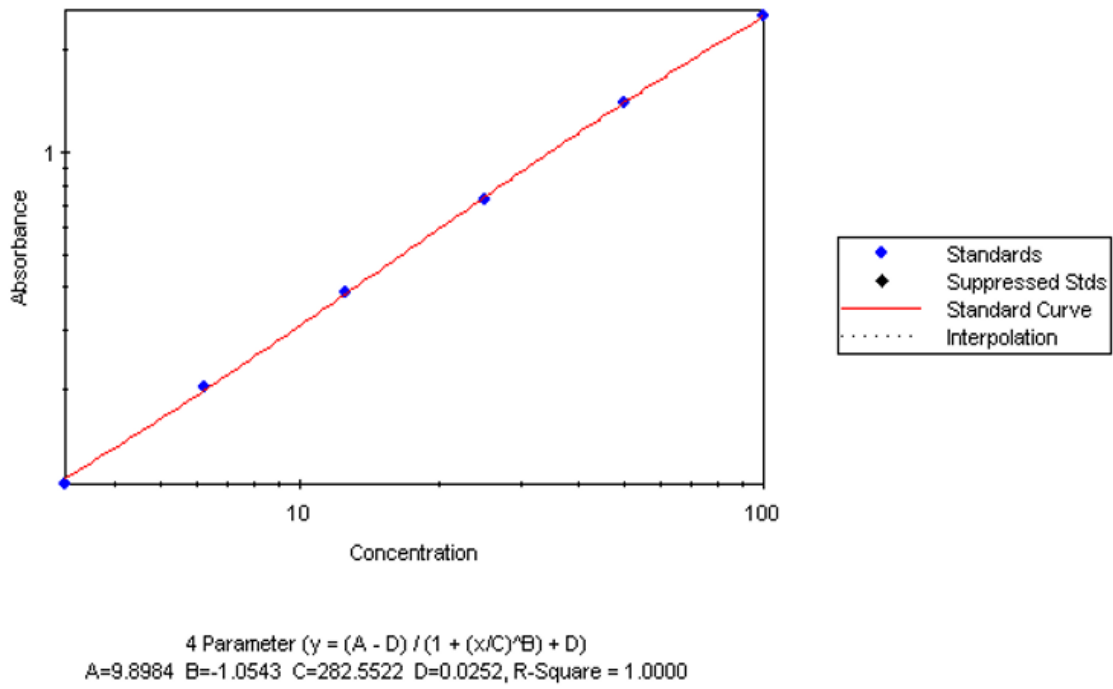
3.4 Bisfenol A Düzeyinin Çalışılması ve Çalışma Prensibi

Çalışma için ayrılmış örneklerin ve kit reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde Human Bisphenol A (MyBioSource, Katalog No: MBS269957, ABD) düzeyi Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immunosorbent yöntem) yöntemi kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit ikili antikor sandviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

İkili antikor sandviç tekniği, analiz edilecek numunenin yakalayıcı antikorla ve ölçücü antikorlar tanımlanabilecek iki olası epitopu olması özelliğine dayanır. Plaka antikorla kaplanır ve sonrasında yıkanır böylece plakaya yapışmayan antikorlar ve diğer ara maddeler plakaya yapışmamış olur. Sonrasında numune eklenir, bunun sonucunda analiz edilecek madde, kendine spesifik antikorlara yapışarak antikor-antijen kompleksi oluşturur ve immobilize olur. Plaka tekrar yıkanır böylece antikorlara bağlanmamış antijenler ortamdan uzaklaştırılır. Analiz edilecek maddeye spesifik biotin ile bağlı antikor ortama eklenir ve antikor-antijen-antikor kompleksi oluşturulur. Plaka tekrardan yıkanarak temizlenir. Sonrasında HRP ve avidin ortama eklenerek biotin bağlı antikorlara yapışması sağlanır. Son olarak HRP substratı eklenir ve örnek konsantrasyonu renk değişimine göre hesaplanır (Bkz: Şekil 3.2 ve Şekil 3.3).



Şekil 3.2 İkili antikor sandviç yöntemi



Şekil 3.3 Bisfenol A konsantrasyon–emilim eğrisi

3.5. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

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

3.6. IGF-I Jenerasyon Testi

Bazal ya da BH uyarı testleri sonucu BH düzeyi ≥ 10 ng/ml bulunan olgulara IGF-I jenerasyon testi yapıldı. Bunun için hastaya 4 gün boyunca art arda BH 30 mcg/kg/gün dozda subkutan olarak uygulandı. BH uygulanmadan önce ve test sonunda hastadan IGF-I düzeylerini tayin etmek için sabah aç karnına kan numuneleri alındı. IGF-1 Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 düzeylerinde en az %20 artış bulunan hastalara kKS tanısı konuldu (141-143).

3.7. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Büyümeyi geriliğine sebep olacak başka bir hastalığı olmayanlar
2. Bazal ya da BH uyarı testlerine cevabın ≥ 10 ng/ml olanlar
3. Bu tanıma uygun BH tedavisi endikasyonu konulan hastalar
4. IGF-I jenerasyon testine %20 ve üzerinde IGF-I yüzde artışı olanlar

3.8. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Boy kısalığına neden olabilecek başka bir organik hastalığı olanlar
2. Büyüme hormonu provokasyon testlerin her ikisine de BH cevabın -2 SDS olanlar
3. IGF-I jenerasyon testi % 20'nin altında yüzde artışı olanlar
4. Boy SDS > -2 SDS olanlar
5. Ailesel boy kısalığı olanlar
6. İdiyopatik boy kısalığı
7. Yapısal Boy kısalığı

3.9. Tedavi Dozu ve Uygulama

Hastalara ülkemizde farklı müstahzar isimlerde piyasada bulunan rhBH35 mcg/kg/gün dozunda gece uyumadan yarım saat önce cilt altı enjeksiyonlar şeklinde günlük uygulandı. İlacın prospektüs bilgilerine uygun saklama koşullarında muhafaza edilmesi önerildi.

3.10. Kontroller

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

3.11. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyduğu durumlarda gruplar arası analizlerde Student's T Testi, uymadığı durumlarda ise Mann Whitney U Testi, grup içi analizlerde Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki Kare Testi veya Fisher'in Kesin Testi ile yapıldı. Ölçekler arası doğrusal ilişki Spearman's rho Korelasyon Testi kullanılarak yapılmıştır. Analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak ele alındı.

4. BULGULAR

BH eksikliği olan hastaların yaş ortalaması $12,52 \pm 2,64$ yıl iken, kKS olan hastalarda yaş ortalaması $10,70 \pm 2,58$ yıl idi, aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0.011$). Tanı yaşı ortalamaları ise BH eksikliği olan hastalarda $10,70 \pm 2,73$ yıl iken, kKS olan hastalarda $9,55 \pm 3,55$ yıl şeklinde idi ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.109$). Cinsiyete bakıldığında her iki hastalık grubunda da benzer şekilde erkek çocukların ağırlıkta olduğu belirlendi (BH eksikliğinde %57,5, kKS 'de %62,5; $p=0.648$). kKS olan 3 hastada ek tanımlar bulunduğu (1 hastada Biotidinaz Eksikliği, 2 hastada Epilepsi) belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların sosyo-demografik ve klinik parametrelerin dağılımı

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	p
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	12,52±2,64	10,70±3,58	0.011*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	10,70±2,73	9,55±3,55	0.109*
Cinsiyet (n,%)			
Kız	17 (%42,5)	15 (%37,5)	0.648**
Erkek	23 (%57,5)	25 (%62,5)	
Ek tanı			
Var	0 (%0,0)	3 (%7,5)	0.241***
Yok	40 (%100,0)	37 (%92,5)	

* Student's T Testi

** Ki-kare Testi

*** Fisher'in Kesin Testi

kKS olan hastalarda tedavi öncesi boy (cm) ve boy (SDS) değerlerinin, BH eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.038$ ve $p=0.037$), tedavi sonrası boy (cm) değerlerinin kKS hastalarında yine düşük seviyelerde olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0.053$), buna karşın boy (SDS) değerlerinin kKS hastalarında BH eksikliği olan hastalara göre anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu saptandı ($p=0.014$).

Tedavi öncesi sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; hem BH eksikliği olan hasta grubunda hem de kKS olan hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm) ve boy (SDS) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (BH grubu için sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$; kKS grubu için sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.012$). Hasta grupları arasında tedavi sonrası 1. yıl uzama (cm) ve (SDS) değerlerinin anlamlı farklar yaratmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.573$, $p=0.172$). kKS grubunda tedavi ile en son boy değerlerinin anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu ($p=0.009$), buna karşın BH tedavi başlama dozlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.003$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Büyüme hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanımlı hastaların boy (cm), boy SDS değerleri ile tedavi sonrası 1. yıl uzama (cm) ve (SDS) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Boy (cm) (tedavi öncesi)	130,1 (100,6-157)	126,05 (76,5-153,3)	0.038*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	137,6 (108,7-161,4)	133,4 (81,0-158,7)	0.053*
	$p<0.001^{**}$	$p<0.001^{**}$	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,55 (-4,03- -2)	-2,76 (-5,37- 3,03)	0.037*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,17 (-3,79- 2,45)	-2,61 (-5,61- -1,32)	0.014*
	$p<0.001^{**}$	$p=0.012^{**}$	
Tedavi sonrası 1. yıl uzama (cm)	7,45 (2,4-12,4)	7,2 (4,5-12,5)	0.573*

Tedavi sonrası 1. yıl uzama (SDS)	1,30 (-2,2-3,45)	0,76 (-1,81-3,91)	0.172*
Tedaviden önce uzama (cm)	2,8 (0-4)	2,3 (0,8-4,8)	0.143*
Tedaviden önce uzama (SDS)	-1,9 (-3,62- 0,84)	-2,35 (-4,63- 4,90)	0.073*
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	3,03 (-0,17-5,68)	2,97 (-3,23-7,42)	0.878*
Tedavi ile en son boy	141,4 (112,8-161,4)	135,4 (81,0-158,7)	0.009*
Son boy tedavinin kaçınıcı yılı	1,5 (1-2)	1 (1-2)	<0.001
BH tedavi başlangıç dozu mcg/kg	35 (32-40)	37 (31-40)	0.003*

* Mann Whitney U Testi

** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

kKS olan hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl kilo (kg) ve kilo (SDS) değerlerinin, BH eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla p=0.009, p=0.008, p=0.018 ve p=0.015). Bununla birlikte hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası VKİ (kg/m²) değerlerinin kKS hastalarında yine anlamlı derecede düşük seviyelerde olduğu (sırasıyla p=0.047 ve p=0.047), ancak tedavi öncesi VKİ (SDS) değerlerinin ve de tedavi sonrası VKİ (SDS) değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklar yaratmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.074 ve p=0.250).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; hem BH eksikliği olan hasta grubunda hem de kKS olan hastalarda tedavi sonrası 1. yıl kilo (kg) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001), ancak benzer artışın kilo SDS değerlerinde bulunmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.840 ve p=0.917). Bununla birlikte tedavi sonrası 1. yıl VKİ

(kg/m²) değerleri her iki grupta da tedavi öncesine göre anlamlı artışlar göstermediği (sırasıyla p=0.304 ve p=0.350), ancak VKİ (SDS) değerlerindeki değişimin her iki grupta da anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0.010 ve p=0.034). Hasta grupları arasında Tedavi sonrası 1 yıl kilo artışı değerlerinin anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür (p=0.378) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların kilo (kg), kilo SDS, VKİ (kg/m²), VKİ SDS değerleri ile tedavi sonrası 1. yıl kilo artışı değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	27,45 (15,6-67,4)	23,65 (10,0-40,4)	0.009*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	31,10 (18,4-69,0)	26,5 (11,8-47,0)	0.008*
	p<0.001**	p<0.001**	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,83 (-4,67 – 0,65)	-2,32 (-5,56- 1,98)	0.018*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,83 (-3,51 – -0,08)	-2,28 (-6,30- -0,58)	0.015*
	p=0.840**	p=0.917**	
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	16,04 (13,7 – 27,34)	15,43 (12,5 – 21,67)	0.047*
VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	16,52 (13,75 – 28,04)	15,96 (11,6 – 20,01)	0.047*
	p=0.304**	p=0.350**	

VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,64 (-3,56 – 1,44)	-0,94 (-4,36- 1,60)	0.074*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,66 (-3,21 – 1,88)	-1,10 (-4,57- 2,07)	0.250*
	<i>p=0.010**</i>	<i>p=0.034**</i>	
Tedavi sonrası 1. yıl kilo artışı	3,35 (-0,8-8,6)	3,0 (-0,1-8,0)	0.378*
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

kKS olan hastalarda L-Dopa seviyeleri 8 ve üzerinde olanların oranı %15 iken, 10 ve üzerinde olanların oranı %82,5 seviyesinde idi. L-Dopa-1 ve 2 seviyeleri BH eksikliği olan hastalarda sırasıyla 1,53 (0,03-7,63) ve 2,17 (0,02-6,05) iken, kKS hastalarında sırasıyla 10,52 (0,07-20,46) ve 7,25 (0,83-18,39) idi. Klonidin-1 ve 2 seviyeleri ise BH eksikliği olan hastalarda sırasıyla 3,59 (0,06-7,75) ve 2,61 (0,05-7,25) iken, kKS hastalarında sırasıyla 11,01 (7,14-24,57) ve 7,92 (3,71-12,08) idi. kKS olan hastalarda Jenerasyon-1.gün, 5.gün ve artış değerlerinin 87,1 (28,7 – 184), 155 (54 – 373) ve 65,85 (15,29 – 216,1) olduğu belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların Yanıtlı 8, Yanıtlı 10 oranları ile L-Dopa-1, L-Dopa-2, Klondin-1, Klondin-2, PİK ve Jenerasyon değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)
	N, %	N, %
Yanıtlı 8 (n,%)	-	6 (%15,0)
Yanıtlı 10 (n,%)	-	33 (%82,5)
	Median (min-maks)	Median (min-maks)
L-DOPA-1	1,53 (0,03-7,63)	10,52 (0,07-20,46)
L-DOPA-2	2,17 (0,02-6,05)	7,25 (0,83-18,39)
KLONDİN-1	3,59 (0,06-7,75)	11,01 (7,14-24,57)
KLONDİN-2	2,61 (0,05-7,25)	7,92 (3,71-12,08)
PİK	4,51 (0,73 – 7,75)	11,92 (9,07 – 24,57)
JENERASYON- 1.GÜN	-	87,1 (28,7 – 184)
JENERASYON- 5.GÜN	-	155 (54 – 373)
JENERASYON- ARTIŞ	-	65,85 (15,29 – 216,1)

kKS olan hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl IGF ve IGF-1 (SDS) değerlerinin, BH eksikliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.005$ ve $p=0.014$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; hem BH eksikliği olan hasta grubunda hem de kKS olan hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF değerlerinin anlamlı şekilde arttığı

(sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Bununla birlikte tedavi IGF tedavi yılı, en düşük ve en yüksek IGF değerlerinin BH eksikliği olan hastalarda kKS hastalarına göre anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların IGF-1, IGF-1 SDS değerleri ile IGF-1 tedavi yılı, en düşük ve en yüksek IGF-1 değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
IGF-1 (tedavi öncesi)	142 (55,9-271)	88,4 (28,7-184)	0.001*
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	219,5 (58,7-444)	141 (34,8-302)	<0.001*
	$p<0.001^{**}$	$p<0.001^{**}$	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-1,03 (-2,36 – 2,30)	-1,39 (-3,37- -0,26)	0.005*
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,36 (-2,59 – 3,5)	-0,94 (-2,97- 2,56)	0.014*
	$p=0.001^{**}$	$p<0.001^{**}$	
IGF-1 tedavi yılı	1,5 (0,5-2)	1,0 (0-2,0)	<0.001*
En düşük IGF-1	137 (55,9-271)	81,2 (18,7-184)	<0.001*
En yüksek IGF-1	281 (109-596)	159,5 (54-373)	<0.001*

* Mann Whitney U Testi

** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl TSH ve T4 değerlerinin, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığı saptandı (sırasıyla $p=0.392$, $p=0.634$, $p=0.130$ ve $p=0.939$). Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; BH eksikliği olan hasta grubunda tedavi sonrası 1. yıl TSH ve T4 değerlerinin tedavi öncesine göre düşük düzeylerde olduğu (sadece T4 için anlamlı $p=0.010$, TSH için $p=0.096$ kKS olan hastalarda ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl TSH ve T4 değerlerinin anlamlı fark yaratmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.721$ ve $p=0.727$). Bununla birlikte Bisfenol A değerlerinin BH eksikliği olan hastalarda kKS hastalarına göre anlamlı şekilde düşük çıktığı belirlenmiştir ($p=0.001$). Genistein düzeyleri hasta grupları arasında anlamlı fark yaratmamıştır ($p=0.754$) (Tablo 4.6- 4.7).

Tablo 4.6 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların TSH, T4 değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
TSH (tedavi öncesi)	2,05 (0,79-4,11)	2,29 (0,65-5,25)	0.392*
TSH (tedavi sonrası 1. yıl)	1,64 (0,9-4,04)	1,94 (0,88-5,3)	0.634*
	0.096**	0.721**	
T4 (tedavi öncesi)	0,99 (0,68-1,48)	0,93 (0,73-1,30)	0.130*
T4 (tedavi sonrası 1. yıl)	0,92 (0,64-1,29)	0,95 (0,67-1,12)	0.939*
	0.010*	0.727**	
En düşük TSH	1,37 (0,48-4,11)	1,59 (0,09-5,25)	0.050*
En yüksek T4	0,82 (0,62-1,29)	0,87 (0,88-1,25)	0.283*

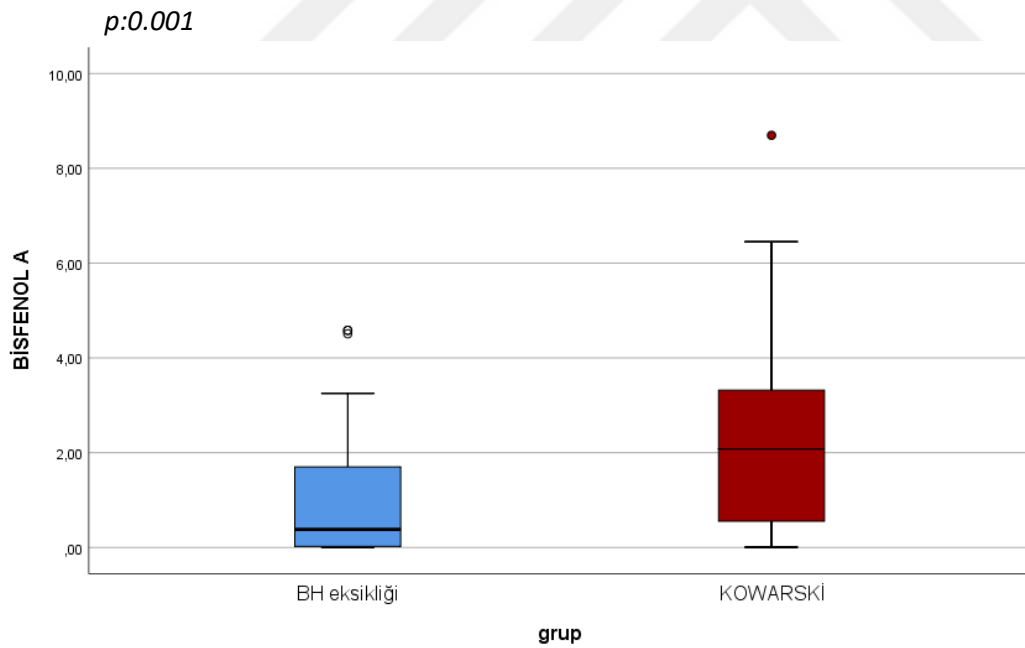
* Mann Whitney U Testi

** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

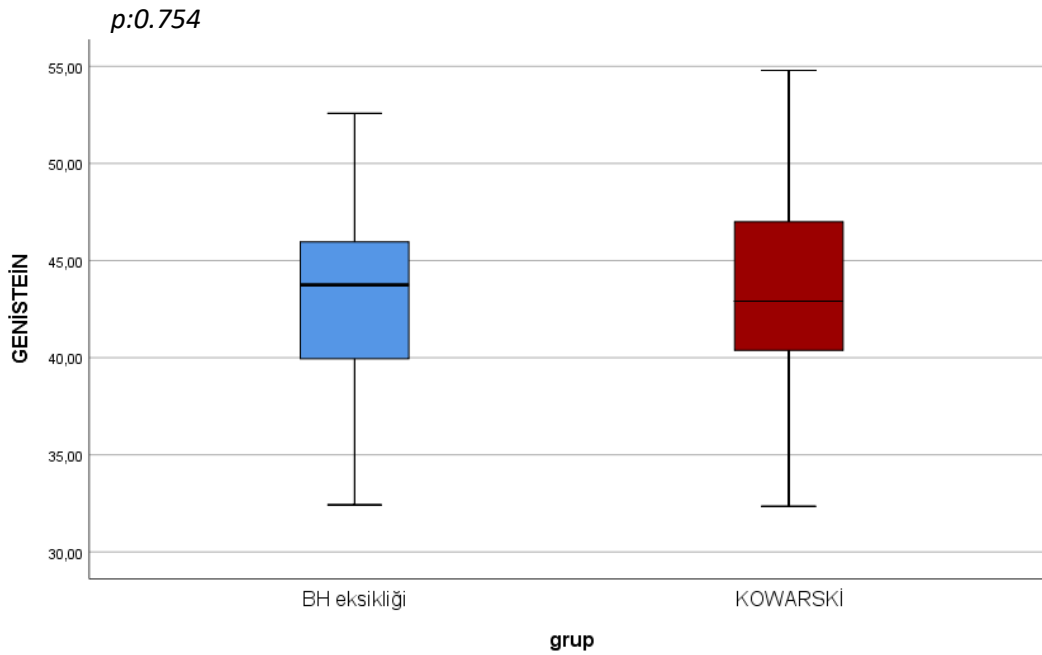
Tablo 4.7 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların Bisfenol A ve Genistein değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	BH eksikliği (n=40)	Kowarski (n=40)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
BİSFENOL-A (ng/ml)	0,38 (0,0-4,58)	2,07 (0,01-8,7)	0.001*
GENİSTEİN (ng/ml)	43,73 (32,42-52,58)	42,90 (32,35-54,79)	0.754*

* Mann Whitney U Testi



Şekil 4.1 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda Bisfenol A düzeyleri



Şekil 4.2 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda Genistein düzeyleri

CİNSİYETE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Değerlendirilmesi

BH eksikliği olan kız ve erkek hastaların yaş ve tanı yaşı ortalamaları arasındaki farklar anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.857$ ve $p=0.828$). Tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm), boy (SDS) kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin kız ve erkek hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem kızlarda hem de erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm) ve boy (SDS) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (kızlar için sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.022$; erkekler için sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.001$). Hem kızlarda hem de erkeklerde tedavi sonrası 1.yıl kilo (kg) değerlerinin tedavi öncesi döneme göre anlamlı şekilde arttığı (kızlar için $p<0.001$; erkekler için $p<0.001$), ancak bu artışın kilo (SDS) değerlerinde görülmediği belirlendi (kızlar için $p=0.218$; erkekler için $p=0.201$). Bununla birlikte erkeklerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ (kg/m^2) değerleri ile VKİ (SDS) değerlerinin anlamlı farklar yaratmadığı (sırasıyla $p=0.132$ ve $p=0.548$), kızlarda ise sadece VKİ (SDS) değerlerinin anlamlı bir fark yarattığı belirlendi (sırasıyla $p=0.687$ ve $p=0.004$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Büyüme Hormonu Eksikliği olan hastaların tanı yaşı, Boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız (n=17)	Erkek (n=23)	p
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	12,41±2,29	12,60±2,91	0.819*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	10,58±2,39	10,78±3,01	0.828*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	132,1 (101-145)	129,8 (100,6-153,3)	0.787*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	139,8 (109,5-149)	136,4 (108,4-161,4)	0.626*
	p<0.001**	p<0.001**	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,59 (-3,98- -2,05)	-2,52 (-4,03- -2,0)	0.533*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,04 (-3,79- -2,45)	-2,17 (-3,59- -1,15)	0.705*
	p=0.022**	p=0.001**	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	2,78 (0.90-5,68)	3,09 (-0,17-5,46)	0.935*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	29,3 (16,0-46,5)	27,3 (15,6-67,4)	0.871*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	33,0 (19,2-51,7)	31,0 (18,4-69,0)	0.665*
	p<0.001**	p<0.001**	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-2,15 (-3,16 – 0,08)	-1,6 (-4,67 – 0,65)	0.481*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,15 (-3,49 – -0,22)	-1,48 (-3,51- -0,08)	0.090*
	p=0.218**	p=0.201**	
1. yıl kilo artışı	3,2 (-0,8 – 6,7)	3,5 (1,0 – 8,6)	0.448*
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	15,88 (13,94 – 22,12)	16,20 (13,70 – 27,34)	0.828*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	16,37 (13,75 – 23,76)	17,40 (14,50 – 28,04)	0.254*
	<i>p</i> =0.687**	<i>p</i> =0.132**	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,82 (-1,89 – 1,37)	-0,40 (-3,56- 1,44)	0.705*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,34 (-2,61 – 1,01)	-0,42 (-3,21- 1,88)	0.242*
	<i>p</i> =0.004**	<i>p</i> =0.548**	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

BH eksikliği olan kız ve erkek hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin pik ve Genistein değerleri arasındaki fark anlamlı olmamakla birlikte ($p>0.05$), Bisfenol A düzeylerinin kızlarda erkeklerde göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.024$). Erkek hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl IGF değerlerinin kızlara göre düşük seviyelerde olduğu (sadece tedavi sonrasında anlamlı $p=0.008$), yine benzer şekilde Bisfenol A düzeylerinin de kızlarda erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.024$). IGF-1(SDS) hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl değerlerinin kız ve erkek hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.481$ ve $p=0.386$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem kızlarda hem de erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 değerlerinin tedavi öncesine göre (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.001$), IGF (SDS) değerlerinin ise sadece kızlarda anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p=0.001$) (Tablo 4.9- 4.10).

Tablo 4.9 Büyüme Hormonu Eksikliği olan hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin pik, Bisfenol A ve Genistein değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin cinsiyete göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

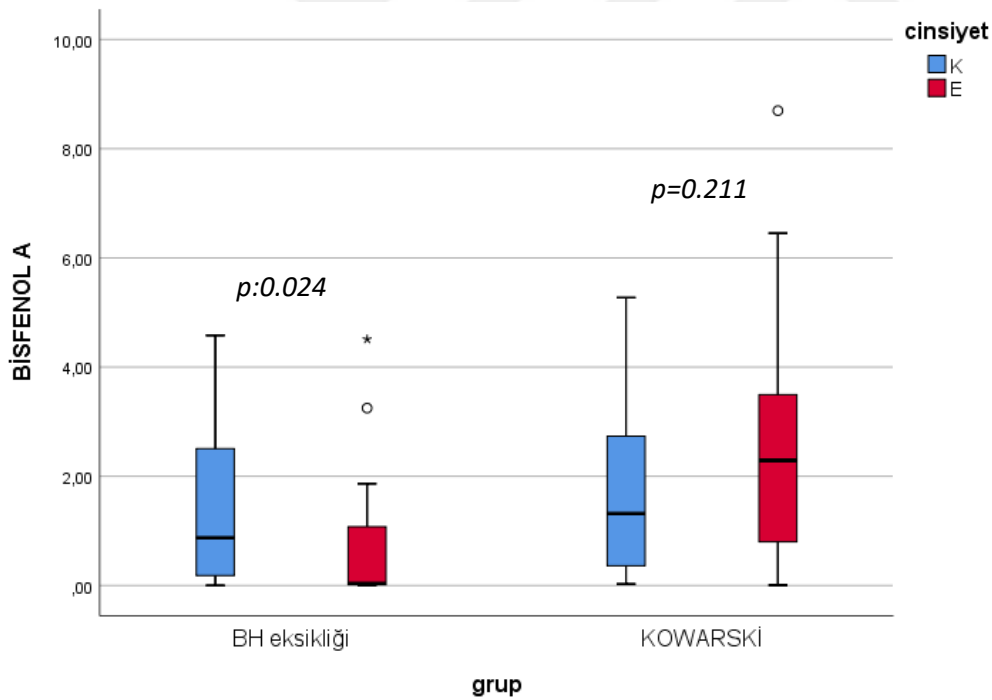
	Kız (n=17)	Erkek (n=23)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
L-DOPA-1	2,02 (0,08-5,60)	0,78 (0,03-7,63)	0.727*
L-DOPA-2	2,17 (0,76-4,21)	2,06 (0,02-6,05)	0.934*
KLONDİN-1	3,98 (0,58-7,75)	3,45 (0,6-7,66)	0.401*
KLONDİN-2	3,49 (0,19-7,04)	2,30 (0,05-7,25)	0.290*
PİK	4,49 (1,53 – 7,75)	4,53 (0,73 – 7,66)	0.766*
IGF-1 (tedavi öncesi)	165 (68,8-225)	115 (55,9-271)	0.075*
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	264 (149-444)	183 (58,7-390)	0.008*
	<i>p</i> <0.001**	<i>p</i> =0.001**	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-1,02 (-2,17 – 2,30)	-1,04 (-2,36- 1,20)	0.481*
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	0,11 (-1,45 – 2,53)	-0,42 (-2,59- 3,5)	0.386*
	<i>p</i> =0.001**	<i>p</i> =0.051**	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

Tablo 4.10 Büyüme Hormonu Eksikliği olan hastaların Bisfenol A ve Genistein değerlerinin cinsiyete göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

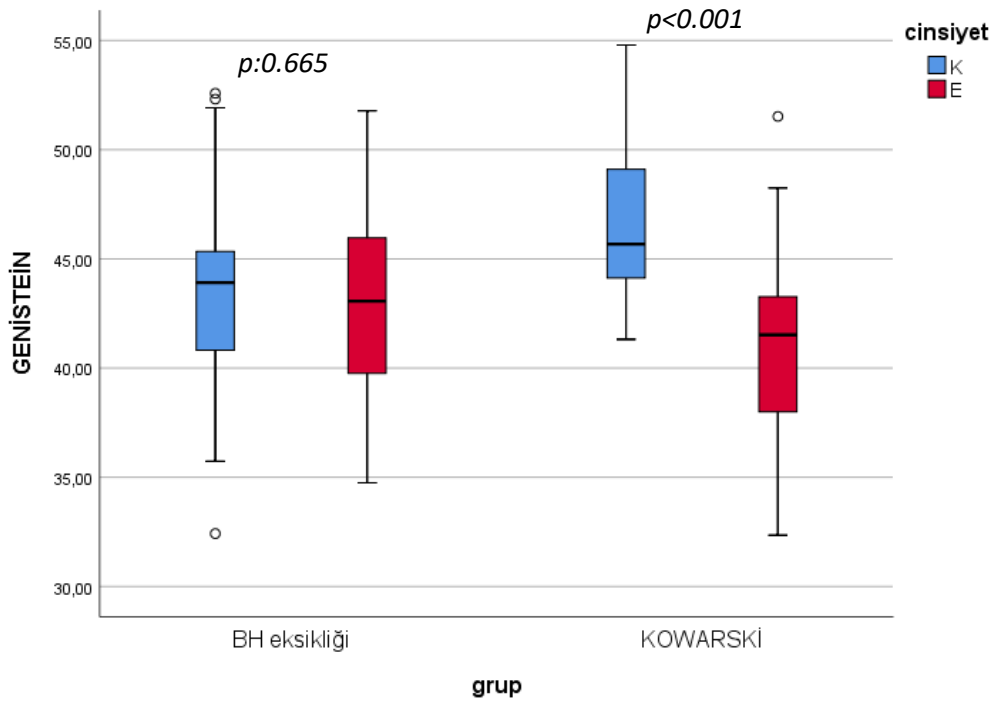
	Kız (n=17)	Erkek (n=23)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Bisfenol A (ng/ml)	0,87 (0,0-4,58)	0,03 (0,0-4,51)	0.024*
Genistein (ng/ml)	43,91 (32,42-52,58)	43,06 (34,75-51,78)	0.665*

* Mann Whitney U Testi

** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi



Şekil 4.3 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda cinsiyete göre Bisfenol A düzeyleri



Şekil 4.4 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda cinsiyete göre Genistein düzeyleri

Klinik Olarak Kowarski Sendromu Hastalarının Değerlendirilmesi

kKS olan kız hastaların yaş ve tanı yaşlarının erkek hastalara göre anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.010$ ve $p=0.018$). Tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm) ve kilo değerlerinin erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.004$, $p=0.014$ ve $p=0.006$), buna karşın boy (SDS) kilo (SDS), VKİ ve VKİ (SDS) değerlerinin kız ve erkek hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem kızlarda hem de erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı (kızlar için $p=0.001$; erkekler için $p<0.001$), boy (SDS) değerlerinde ise anlamlı bir fark olmadığı (kızlar için $p=0.078$; erkekler için $p=0.067$) tespit edilmiştir. Benzer şekilde hem kızlarda hem de erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl kilo (kg) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı (kızlar için $p=0.001$; erkekler için $p<0.001$), kilo (SDS), VKİ (kg/m^2) ve VKİ (SDS) değerlerinde ise anlamlı farklar meydana gelmediği tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastaların tanı yaşı, boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız (n=15)	Erkek (n=25)	<i>p</i>
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	9,00±2,85	11,72±3,63	0.018*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	7,73±2,60	10,64±3,63	0.010*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	112,7 (83,2-129)	130,8 (76,5-153,3)	0.004*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	120,2 (92,5-137,8)	138,0 (81,0-158,7)	0.004*
	<i>p=0.001**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,80 (-4,03- -2,03)	-2,62 (-5,37- 3,03)	0.825*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,62 (-3,87- 1,39)	-2,61 (-5,61- -1,32)	0.847*
	<i>p=0.078**</i>	<i>p=0.067**</i>	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	3,44 (1,98-7,42)	2,85 (-3,23-5,65)	0.156*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	21,5 (10,0-31,0)	28,0 (10,7-40,4)	0.014*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	22,6 (11,8-35,0)	31,0 (12,6-47,0)	0.006*
	<i>p=0.001**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,78 (-3,69 – 1,98)	-2,53 (-5,56 – 0,36)	0.100*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,92 (-4,26 – -0,87)	-2,49 (-6,30- -0,58)	0.156*
	<i>p=0.910**</i>	<i>p=0.943**</i>	
Birinci yıl kilo artışı	2,8 (-0,1 – 5,35)	3,0 (1,5 – 8,0)	0.233*
VKİ (kg/m ²) (tedavi öncesi)	14,83 (12,49 – 18,63)	15,46 (12,63 – 21,67)	0.332*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	15,93 (11,59 – 18,51)	16,01 (13,40 – 20,01)	0.406*
	$p=0.733^{**}$	$p=0.367^{**}$	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,57 (-2,63 – 0,48)	-1,44 (-4,36- 1,60)	0.100*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,51 (-4,47 – 0,24)	-1,47 (-4,57- 2,07)	0.074*
	$p=0.320^{**}$	$p=0.055^{**}$	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

kKS olan hastalarda L-Dopa seviyeleri 8 ve 10'un üzerinde bulunma oranları kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır (sırasıyla $p=0.654$ ve $p=0.329$). L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve klonidin pik değerleri, jenerasyon artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 yanıtı, Bisfenol A, Genistein değerleri ile İGF-1 ve İGF-1 (SDS) değerlerinin cinsiyete göre anlamlı bir fark ortaya koymazken ($p>0.05$) Genistein değerlerinin kızlarda [45,67 (41,32-54,79)] erkeklere göre [41,51 (32,35-51,52)] anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p<0.001$). kKS olan hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin, kız ve erkek hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.699$, $p=0.619$, $p=0.088$ ve $p=0.267$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem kız hasta grubunda hem de erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.027$ ve $p<0.001$) (Tablo 4.12- 4.13).

Tablo 4.12 Klinik olarak Kowarski Sendromu tanımlı hastalarda L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin pik değerleri, jenerasyon artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 yanıtı, Bisfenol A, Genistein değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin cinsiyete göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Kız (n=15)	Erkek (n=25)	P
Yanıtı 8 (n,%)	3 (%20)	3 (%12,0)	0.654*
Yanıtı 10 (n,%)	4 (%26,7)	11 (%44,0)	0.329*
L-DOPA-1	10,96 (0,42-20,46)	10,40 (0,07-19,65)	0.432**
L-DOPA-2	7,25 (0,83-18,39)	7,45 (0,98-15,45)	0.809**
KLONDİN-1	10,55 (7,23-24,57)	11,86 (7,14-19,27)	0.884**
KLONDİN-2	9,21 (3,71-7,07)	7,92 (4,69-12,08)	0.961**
PİK	12,17 (9,07 – 24,57)	11,91 (9,21 – 19,65)	0.721**
JENERASYON-ARTIŞ	65,43 (23,38 – 89,74)	71,22 (15,29 – 216,1)	0.352**
IGF-1 (tedavi öncesi)	94 (28,7-184)	88,6 (34,2-170)	0.699**
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	140,5 (34,8-275)	142 (51,8-302)	0.619**
	p=0.002***	p<0.001***	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-1,13 (-3,37 – 0,26)	-1,78 (-2,91- -0,47)	0.088**
IGF (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,71 (-2,92 – 2,21)	-1,03 (-2,68- 2,56)	0.267**
	p=0.027***	p<0.001***	

* Fisher'in Kesin Testi

** Mann Whitney U Testi

*** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Tablo 4.13 Klinik olarak Kowarski Sendromu tanılı hastalarda Bisfenol A ve Genistein değerlerinin cinsiyete göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Kız (n=15)	Erkek (n=25)	P
Bisfenol A (ng/ml)	1,31 (0,03-5,27)	2,29 (0,01-8,7)	0.211**
Genistein (ng/ml)	45,67 (41,32-54,79)	41,51 (32,35-51,52)	p<0.001**

** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

PUBERTEYE GÖRE KARŞILAŞTIRMALAR

Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Kız Hastaların Değerlendirilmesi

BH eksikliği olan kız hastalar puberteye girme durumlarına göre karşılaştırıldığında; yaş ve tanı yaşı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$). Puberte dönemine girmiş olan kız hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm) ve kilo (kg) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.015$, $p=0.049$ ve $p=0.015$), buna karşın boy (SDS), kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin ise puberte dönemine girmiş olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; Puberte dönemine girmiş olan kız hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm), 1. yıl boy (SDS) ve 1. yıl kilo (kg) ve 1. yıl VKİ (SDS) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.041$, $p=0.001$ ve $p=0.006$). Pre-puberte döneminde olan hastalarda anlamlı farklar gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Büyüme Hormonu Eksikliği olan kız hastaların yaş, tanı yaşı, boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin puberteye göre karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=2)	Puberte (n=15)	<i>p</i>
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	8,00±1,41	13,00±1,64	0.001*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	6,00±1,41	11,20±1,74	0.001*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	106,5 (101-112,1)	132,1 (115,5-145,0)	0.015*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	113,4 (109,5-117,3)	140,4 (123,8-149,0)	0.015*
	<i>p</i> =0.180**	<i>p</i> <0.001**	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,65 (-2,67- -2,64)	-2,57 (-3,98- 2,05)	0.441*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,26 (-2,49- 2,03)	-2,04 (-3,79- 2,45)	0.618*
	<i>p</i> =0.180**	<i>p</i> =0.041**	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	3,79 (1,91-5,68)	2,78 (0,90-4,00)	0.721*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	19,1 (16,0-22,2)	30,2 (18,6-46,5)	0.049*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	20,3 (19,2-21,4)	33,2 (22,0-51,7)	0.015*
	<i>p</i> =0.655**	<i>p</i> =0.001**	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,19 (-1,55 – 0,83)	-2,28 (-3,16 – 0,08)	0.132*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,35 (-1,73 – -0,97)	-2,29 (-3,49- -0,22)	0.235*
	<i>p</i> =0.655**	<i>p</i> =0.182**	
1. yıl kilo artışı	1,2 (-0,8 – 3,2)	3,2 (1,6 – 6,7)	0.294*
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	16,67 (15,68 – 17,67)	15,88 (13,94 – 22,12)	1.000*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	15,78 (15,55 – 16,01)	16,38 (13,75 – 23,76)	0.618*
	<i>p=0.655**</i>	<i>p=0.820**</i>	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	0,45 (0,11 – 0,80)	-0,85 (-1,89 – 1,37)	0.235*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,08 (-0,40 – 0,24)	-1,40 (-2,61- 1,01)	0.235*
	<i>p=0.655**</i>	<i>p=0.006**</i>	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

BH eksikliği olan kız hastalarda; L-Dopa 1 seviyelerinin pre-puberte, L-Dopa 2 ve Klonidin 1-2 seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.088$, $p=0.659$, $p=1.000$, $p=0.176$). Yine benzer şekilde Genistein seviyelerinin pre-puberte, Bisfenol A seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.721$ ve $p=0.294$). Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 ve IGF-1(SDS) değerlerinin puberte döneminde olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.176$, $p=0.059$, $p=0.529$ ve $p=0.059$) (Tablo 4.15- 4.16).

Tedavi öncesi sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem prepuberte hem de puberte dönemindeki hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin tedavi öncesine göre yüksek olduğu, farkların sadece puberte dönemi için istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.180$, $p=0.180$, $p=0.001$ ve $p=0.004$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Büyüme Hormonu Eksikliği olan kız hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin pik değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=2)	Puberte (n=15)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
L-DOPA-1	4,32 (4,21-4,45)	1,74 (0,08-5,07)	0.088*
L-DOPA-2	1,73 (1,30-2,18)	2,23 (0,76-4,21)	0.659*
KLONDİN-1	3,96 (3,47-4,45)	3,98 (0,6-7,75)	1.000*
KLONDİN-2	1,64 (1,26-2,03)	3,63 (0,19-7,04)	0.176*
PİK	4,45 (4,45– 4,45)	5,07 (1,53 – 7,75)	0.618*
IGF-1 (tedavi öncesi)	114,9 (68,8-161)	175 (87,7-225)	0.176*
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	173 (149-197)	290 (171-444)	0.059*
	<i>p=0.180**</i>	<i>p=0.001**</i>	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-0,03 (-1,30 – 1,36)	-1,02 (-2,17- 2,30)	0.529*
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	1,90 (1,38 – 2,43)	-0,34 (-1,45- 2,53)	0.059*
	<i>p=0.180**</i>	<i>p=0.004**</i>	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

Tablo 4.16 Büyüme Hormonu Eksikliği olan kız Bisfenol A ve Genistein değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=2)	Puberte (n=15)	<i>p</i>
	Median (min- maks)	(min- Median (min-maks)	
Bisfenol A (ng/ml)	0,32 (0,0-0,61)	1,28 (0,0-4,58)	0.294*
Genistein (ng/ml)	45,49 (42,75-48,25)	43,91 (32,42-52,58)	0.721*
* Mann Whitney U Testi			

Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

BH eksikliği olan erkek hastalar puberteye girme durumlarına göre karşılaştırıldığında; yaş ve tanı yaşı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Puberte dönemine girmiş olan erkek hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm) ve kilo (kg) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$), buna karşın boy (SDS), kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile birinci yıl kilo artışı değerlerinin ise puberte dönemine girmiş olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) değerlerinin prepuberte dönemindeki erkek hastalarda, pubertedeki erkek hastalara göre anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi [5,35 (4,16-5,46) vs 2,68 (-0,17-4,54), $p<0.001$].

Tedavi öncesi sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; Puberte dönemine girmiş olan erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm), 1. yıl boy (SDS) ve 1. yıl kilo (kg) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.006$, $p<0.001$). Prepuberte döneminde olan hastalarda anlamlı farklar gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Büyüme Hormonu Eksikliği olan erkek hastaların yaş, tanı yaşı, boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin puberteye göre karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=4)	Puberte (n=19)	p
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	8,00±0,81	13,57±2,14	<0.001*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	6,00±0,81	11,78±2,20	<0.001*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	107,0 (100,6-113)	130,3 (117,0-157,0)	<0.001*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	115,6 (108,7-121,8)	137,2 (123,7-161,4)	<0.001*
	<i>p=0.068**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,08 (-3,37- -2,05)	-2,55 (-4,03- 2,0)	0.366*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,47 (-2,67- 1,15)	-2,19 (-3,59- -1,40)	0.081*
	<i>p=0.068**</i>	<i>p=0.006**</i>	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	5,35 (4,16-5,46)	2,68 (-0,17-4,54)	<0.001*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	16,8 (15,6-20,0)	28,0 (20,0-67,4)	<0.001*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	20,4 (18,4-23,5)	32,5 (27,0-69,0)	<0.001*
	<i>p=0.066**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,73 (-2,32 – 1,13)	-1,6 (-4,67 – 0,65)	0.907*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,87 (-1,74 – -0,58)	-1,83 (-3,51- -0,08)	0.324*
	<i>p=0.068**</i>	<i>p=0.778**</i>	
1. yıl kilo artışı	3,2 (2,8 – 3,5)	3,7 (1,0 – 8,6)	0.557*
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	15,12 (14,56 – 15,66)	17,61 (13,70 – 27,34)	0.081*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	15,45 (15,18 – 15,84)	18,17 (14,49 – 28,04)	0.138*
	$p=0.068^{**}$	$p=0.205^{**}$	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,25 (-0,75 – 0,01)	-0,61 (-3,56- 1,44)	0.969*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,26 (-0,42 – -0,11)	-0,56 (-3,21- 1,88)	0.667*
	$p=0.715^{**}$	$p=0.420^{**}$	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

BH eksikliği olan erkek hastalarda; L-Dopa 1, Klonidin 1-2 seviyelerinin prepuberte, L-Dopa 2 seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.965$, $p=0.138$, $p=0.286$ ve $p=0.410$). Yine benzer şekilde Bisfenol A seviyelerinin prepuberte, Genistein seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkların anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.725$ ve $p=0.054$).Tedavi öncesi IGF-1 seviyelerinin puberte dönemindeki hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.012$), hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yılIGF-1(SDS) değerlerinin puberte döneminde olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=1.000$ ve $p=0.188$) (Tablo 4.18- 4.19).

Tedavi öncesi sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem prepuberte hem de puberte dönemindeki hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin tedavi öncesine göre yüksek olduğu, farkların sadece puberte dönemi IGF-1 değerleri için istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.144$, $p=0.144$, $p=0.170$ ve $p=0.002$) (Tablo 4.18).

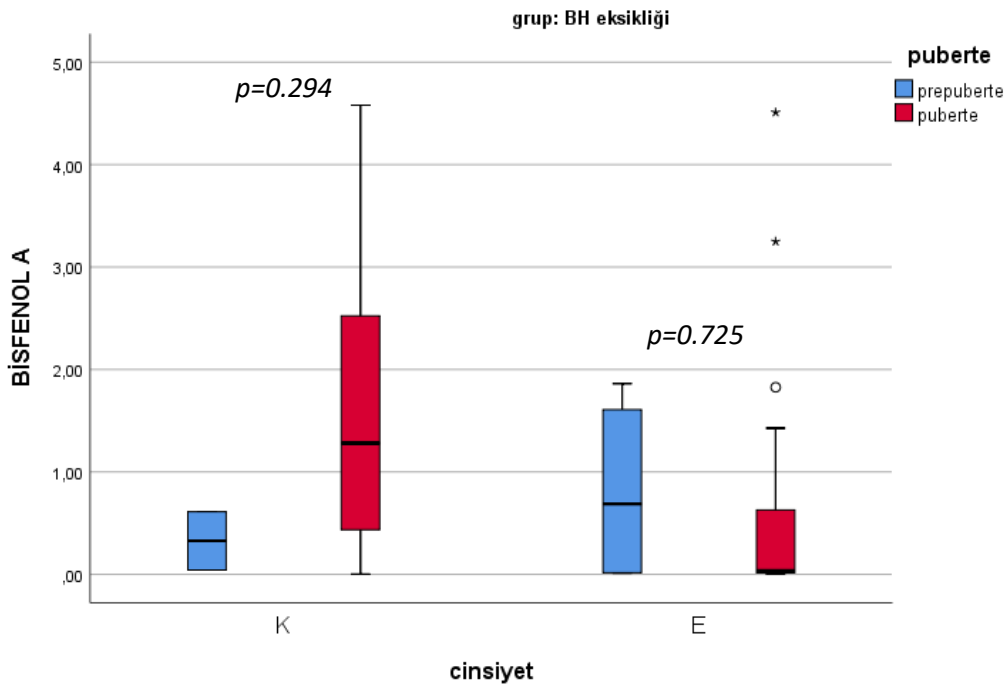
Tablo 4.18 Büyüme Hormonu Eksikliği olan erkek hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve Klonidin pik değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=4)	Puberte (n=19)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
L-DOPA-1	1,34 (0,20-3,38)	0,78 (0,03-7,63)	0.965*
L-DOPA-2	1,35 (0,13-2,83)	2,39 (0,02-6,05)	0.410*
KLONDİN-1	6,05 (2,03-6,76)	2,30 (0,06-7,66)	0.138*
KLONDİN-2	3,95 (0,91-7,25)	2,10 (0,05-6,20)	0.286*
PİK	6,72 (2,03-7,25)	5,07 (1,53 – 7,75)	0.250*
IGF-1 (tedavi öncesi)	68,7 (55,9-104)	126 (65,6-271)	0.012*
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	150,5 (58,7-183)	203 (85,8-390)	0.162*
	<i>p=0.144**</i>	<i>p=0.002**</i>	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-0,13 (-1,63 – -0,36)	-1,04 (-2,36- 1,20)	1.000*
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	1,26 (-1,76 – 3,50)	-0,47 (-2,59- 1,73)	0.188*
	<i>p=0.144**</i>	<i>p=0.170**</i>	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

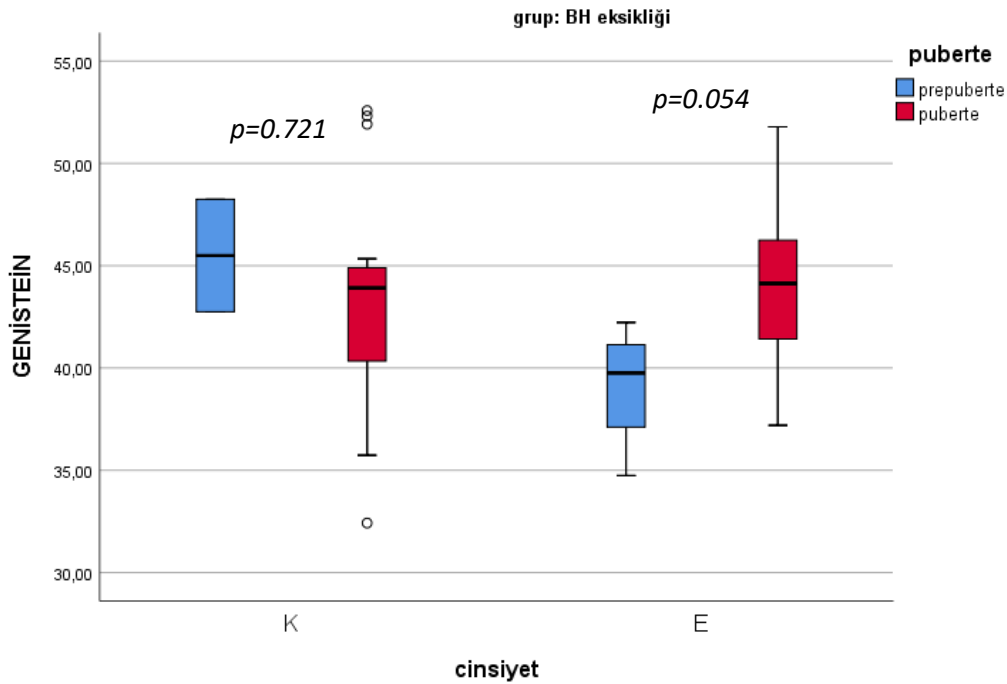
Tablo 4.19 Büyüme Hormonu Eksikliği olan erkek hastaların Bisfenol A ve Genistein değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=4)	Puberte (n=19)	<i>p</i>
	Median (min- maks)	(min- Median (min-maks)	
Bisfenol A (ng/ml)	0,68 (0,01-1,86)	0,03 (0,0-4,51)	0.725*
Genistein (ng/ml)	39,75 (34,75-42,23)	44,12 (37,19-51,78)	0.054*

* Mann Whitney U Testi



Şekil 4.5 Büyüme Hormonu Eksikliği grubundaki kız ve erkek hastalarda puberteye göre Bisfenol A düzeyleri



Şekil 4.6 Büyüme Hormonu Eksikliği grubundaki kız ve erkek hastalarda puberteye göre Genistein düzeyleri

Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Kız Hastaların Değerlendirilmesi

kKS olan kız hastalar puberteye girme durumlarına göre karşılaştırıldığında; yaş ve tanı yaşı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Puberte dönemine girmiş olan kız hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm) ve kilo (kg) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p=0.008$), buna karşın boy (SDS), kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile birinci yıl kilo artışı değerlerinin ise puberte dönemine girmiş olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) değerlerinin prepuberte dönemindeki erkek hastalarda, pubertedeki erkek hastalara göre anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi [3,56 (2,46-7,42) vs 2,89 (1,98-3,48), $p=0.036$].

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem puberte dönemine girmiş olan hem de prepuberte döneminde olan kız hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm) ve 1. yıl kilo (kg) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (prepuberte için sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.001$; puberte için $p=0.028$ ve $p=0.046$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan kız hastaların yaş, tanı yaşı, boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin puberteye göre karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=9)	Puberte (n=6)	<i>p</i>
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	7,11±1,83	11,83±1,16	<0.001*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	6,11±2,02	10,16±0,75	<0.001*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	104,8 (83,2-121,8)	125,5 (119,2-129,0)	0.002*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	110,0 (92,5-128,7)	133,7 (123,8-137,8)	0.002*
	<i>p</i>=0.008**	<i>p</i>=0.028**	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-2,80 (-4,03- -2,03)	-2,74 (-3,55- 2,08)	0.607*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,83 (-3,87- 1,39)	-2,46 (-3,09- -1,99)	0.776*
	<i>p</i>=0.139**	<i>p</i>=0.600**	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	3,56 (2,46-7,42)	2,89 (1,98-3,48)	0.036*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	15,8 (10,0-22,0)	24,0 (22,1-31,0)	<0.001*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	18,0 (11,8-26,5)	26,5 (22,0-35,0)	0.008*
	<i>p</i>=0.001**	<i>p</i>=0.046**	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,78 (-3,69 – 1,98)	-1,71 (-3,09 – -0,81)	0.864*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,82 (-3,14 – -0,87)	-2,07 (-4,26- -1,08)	0.607*
	<i>p</i>=0.515**	<i>p</i>=0.249**	
1. yıl kilo artışı	2,8 (1,8 – 5,3)	2,8 (-0,1 – 4,0)	0.864*
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	14,80 (12,49 – 17,14)	16,51 (13,34 – 18,63)	0.224*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	15,42 (13,41 – 16,69)	16,50 (11,59 – 18,51)	0.328*
	$p=0.214^{**}$	$p=0.173^{**}$	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,64 (-2,63 – 0,48)	-0,36 (-2,43- 0,34)	0.864*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,28 (-1,55 – 0,24)	-0,70 (-4,47- -0,06)	0.181*
	$p=0.594^{**}$	$p=0.058^{**}$	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

kKS olan kız hastalarda; jenerasyon artışı seviyelerinin prepuberte döneminde olan hastalarda, puberte döneminde olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0.005$). Yine benzer şekilde Genistein seviyelerinin prepuberte, Bisfenol A seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda anlamlı şekilde daha yüksek düzeylerde olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 ve IGF-1(SDS) değerlerinin puberte döneminde olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p <0.001$, $p=0.012$, $p=0.003$, $p=0.776$) (Tablo 4.21- 4.22).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise; prepuberte dönemindeki kız hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, bu anlamlılığın puberte dönemi görülmediği tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.008$, $p=0.116$ ve $p=0.600$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan kız hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve klonidin pik değerleri, jenerasyon artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 yanıtı, Bisfenol A, Genistein değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=9)	Puberte (n=6)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Yanlı 8 (n,%)	2 (%22,2)	1 (%16,7)	1.000*
Yanlı 10 (n,%)	1 (%11,1)	3 (%50,0)	0.235*
L-DOPA-1	10,96 (0,78-20,29)	10,48 (0,42-20,46)	0.864**
L-DOPA-2	7,22 (1,20-9,83)	8,67 (0,83-18,39)	0.224**
KLONDİN-1	10,10 (9,07-24,57)	11,01 (7,23-14,23)	1.000**
KLONDİN-2	7,74 (3,71-10,69)	10,88 (5,90-11,07)	0.400**
PİK	14,23 (9,07-24,57)	11,62 (9,33 - 20,46)	0.864**
JENERASYON-ARTIŞ	70,21 (45,54 – 89,74)	36,31 (23,38 – 65,85)	0.005**
IGF-1 (tedavi öncesi)	65,3 (28,7-101)	152,5 (123-184)	<0.001**
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	117 (34,8-185)	178 (132-275)	0.012**
	<i>p</i>=0.008***	<i>p</i>=0.116***	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-1,4 (-3,37 – -0,77)	-0,66 (-1,04 - -0,26)	0.003**
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,71 (-2,97 – 2,21)	-0,72 (-0,96 – -0,50)	0.776**
	<i>p</i>=0.008***	<i>p</i>=0.600***	

* Fisher'in Kesin Testi

** Mann Whitney U Testi

*** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Tablo 4.22 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan kız hastaların Bisfenol A ve Genistein değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=9)	Puberte (n=6)	p
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Bisfenol A (ng/ml)	0,64 (0,22-5,27)	2,36 (0,03-3,21)	0.607**
Genistein (ng/ml)	48,73 (45,34-54,79)	43,75 (41,32-45,23)	<0.001**
** Mann Whitney U Testi			

Klinik Olarak Kowarski Sendromu Olan Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

kKS olan erkek hastalar puberteye girme durumlarına göre karşılaştırıldığında; yaş ve tanı yaşı ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Puberte dönemine girmiş olan erkek hastalarda tedavi öncesi ve sonrası (1. yıl) boy (cm), kilo (kg) ve değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu (sırasıyla $p<0.00$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$), 1. yıl kilo (SDS) VKİ ve VKİ (SDS) değerlerinin ise pre-puberte dönemindeki erkek hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek seviyelerde olduğu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.029$ ve $p=0.044$), buna karşın tedavi öncesi ve sonrası boy (SDS), kilo (SDS), değerleri ile Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin ise puberte dönemine girmiş olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem puberte dönemine girmiş olan hem de prepuberte döneminde olan erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl boy (cm) ve 1. yıl kilo (kg) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (prepuberte için sırasıyla $p=0.018$ ve $p=0.018$; puberte için $p<0.001$ ve $p<0.001$). Prepuberte döneminde olan erkek hastalarda 1. yıl boy (SDS) ve kilo (SDS) değerlerinin de anlamlı şekilde artmış olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.018$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan erkek hastaların yaş, tanı yaşı, boy (cm), boy (SDS), kilo, kilo (SDS), VKİ, VKİ (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS) ve birinci yıl kilo artışı değerlerinin puberteye göre karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=7)	Puberte (n=18)	<i>p</i>
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	6,57±1,90	13,72±1,48	<0.001*
Tanı yaşı (yıl) (Ort±Ss)	5,57±2,14	12,61±1,53	<0.001*
Boy (cm) (tedavi öncesi)	103,0 (76,5-119)	134,0 (125,5-153,3)	<0.001*
Boy (cm) (tedavi sonrası 1. yıl)	112,0 (81,0-129)	141,5 (131,6-158,7)	<0.001*
	<i>p=0.018**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Boy (SDS) (tedavi öncesi)	-3,33 (-5,37- -2,23)	-2,55 (-4,99- 3,03)	0.534*
Boy (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-2,61 (-5,61- 1,32)	-2,61 (-5,15- -1,46)	0.534*
	<i>p=0.043**</i>	<i>p=0.420**</i>	
Tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı (SDS)	4,11 (-3,23-5,65)	2,75 (0,80-4,02)	0.244*
Kilo (kg) (tedavi öncesi)	16,0 (10,7-21,4)	29,0 (22,0-40,4)	<0.001*
Kilo (kg) (tedavi sonrası 1. yıl)	19,0 (12,6-26,7)	32,6 (25,0-47,0)	<0.001*
	<i>p=0.018**</i>	<i>p<0.001**</i>	
Kilo (SDS) (tedavi öncesi)	-1,97 (-3,25 – -1,61)	-2,72 (-5,56 – -0,36)	0.357*
Kilo (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-1,43 (-3,0 – -1,0)	-3,0 (-6,3- -0,58)	0.025*
	<i>p=0.018**</i>	<i>p=0.054**</i>	
1. yıl kilo artışı	2,2 (1,5 – 5,3)	3,8 (1,8 – 8,0)	0.141*
VKİ (kg/m²) (tedavi öncesi)	15,27 (14,01 – 18,28)	15,76 (12,63 – 21,67)	0.836*

VKİ (kg/m²) (tedavi sonrası 1. yıl)	15,71 (13,42 – 19,20)	16,17 (13,40 – 20,01)	0.701*
	$p=0.735^{**}$	$p=0.420^{**}$	
VKİ (SDS) (tedavi öncesi)	-0,23 (-2,39 – 1,60)	-1,53 (-4,36- 1,01)	0.029*
VKİ (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,29 (-2,25 – 2,0)	-1,77 (-4,57- 2,07)	0.044*
	$p=0.236^{**}$	$p=0.093^{**}$	
* Mann Whitney U Testi			
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi			

kKS olan erkek hastalarda; puberte dönemindeki erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF ve IGF (SDS) değerlerinin tedavi öncesine göre daha yüksek olduğu, ancak bu yüksekliğin sadece IGF değerleri açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.008$ ve $p=0.003$, $p=0.495$ ve $p=0.220$).

Tedavi öncesi-sonrası grup içi değerlendirmelerde ise hem prepuberte hem de puberte dönemine girmiş olan erkek hastalarda tedavi sonrası 1. yıl IGF ve IGF (SDS) değerlerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0.018$, $p=0.028$, $p<0.001$ ve $p=0.004$). (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan erkek hastaların L-Dopa 1-2, Klonidin 1-2, L-Dopa ve klonidin pik değerleri, jenerasyon artışı, L-Dopa ve Klonidin 8-10 yanıtı değerleri ile IGF-1 ve IGF-1 (SDS) değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

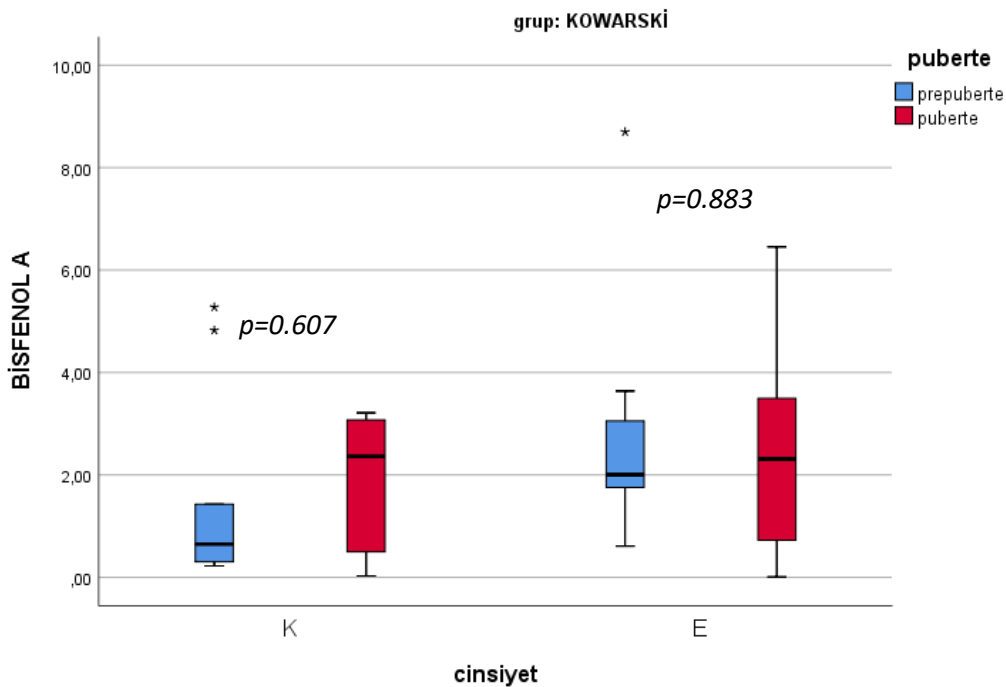
	Pre-puberte (n=9)	Puberte (n=6)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Yanıtı 8 (n,%)	0 (%0,0)	3 (%16,7)	0.534*
Yanıtı 10 (n,%)	5 (%71,4)	6 (%33,3)	0.177*
L-DOPA-1	10,52 (2,89-19,65)	10,28 (0,07-17,15)	0.576**
L-DOPA-2	4,88 (1,09-15,45)	8,65 (0,98-15,20)	0.383**
KLONDİN-1	11,86 (10,82-19,27)	10,71 (7,14-18,02)	0.497**
KLONDİN-2	7,92 (5,99-12,08)	7,80 (4,69-11,93)	0.776**
PİK	11,83 (10,53–19,65)	11,92 (9,21 – 18,02)	0.383**
JENERASYON-ARTIŞ	72,18 (22,28 – 136,29)	70,27 (15,29 – 216,1)	0.901**
IGF-1 (tedavi öncesi)	48,5 (34,2-82,6)	117,0 (82,1-170)	<0.001**
IGF-1 (tedavi sonrası 1. yıl)	82 (51,8-162)	156 (86,6-302)	0.003**
	<i>p=0.018***</i>	<i>p<0.001***</i>	
IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	-1,83 (-2,69 – -0,82)	-1,56 (-2,91 - -0,47)	0.495**
IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	-0,84 (-2,17 – 2,56)	-1,12 (-2,68 – 1,30)	0.220**
	<i>p=0.028***</i>	<i>p=0.004***</i>	
* Fisher'in Kesin Testi			
** Mann Whitney U Testi			

*** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

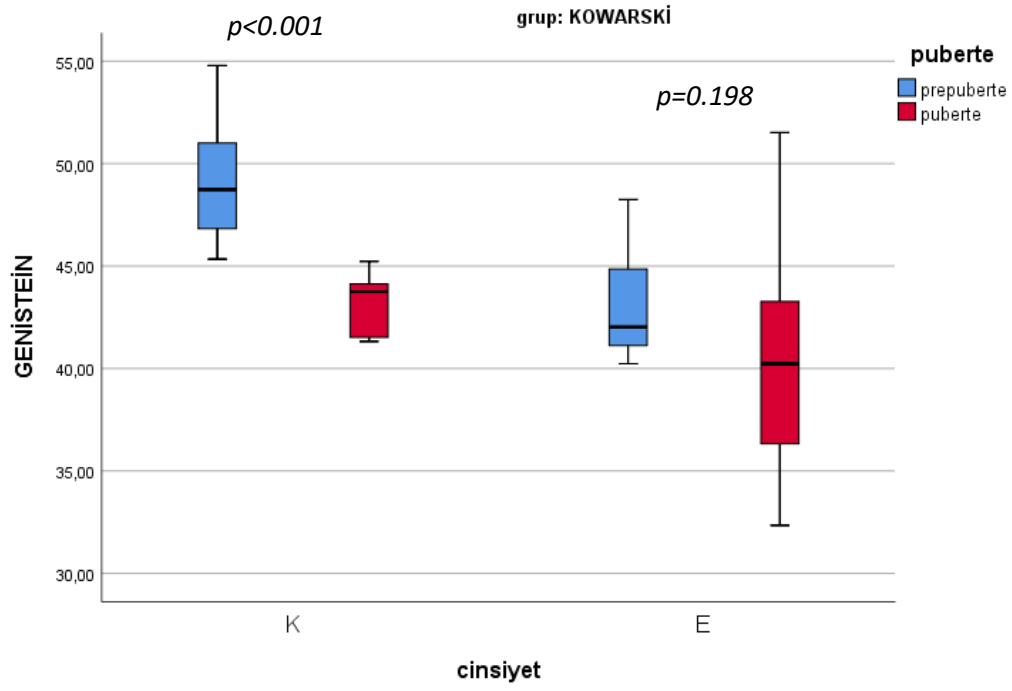
Tablo 4.25 Klinik olarak Kowarski Sendromu olan erkek Bisfenol A ve Genistein değerlerinin puberteye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Pre-puberte (n=9)	Puberte (n=6)	<i>p</i>
	Median (min-maks)	Median (min-maks)	
Bisfenol A (ng/ml)	2,06 (0,61-8,70)	2,31 (0,01-6,45)	0.883**
Genistein (ng/ml)	42,02 (40,24-48,25)	40,23 (32,35-51,52)	0.198**

** Mann Whitney U Testi



Şekil 4.7 Klinik olarak Kowarski Sendromu grubundaki kız ve erkek hastalarda puberteye göre Bisfenol A düzeyleri



Şekil 4.8 Klinik olarak Kowarski Sendormu grubundaki kız ve erkek hastalarda puberteye göre Genistein düzeyleri

KORELASYON ANALİZLERİ

1-Tedavi öncesi Igf-1 SDS ile 1. Yıl büyüme hızı SDS arasındaki korelasyon

2- 1.yıl Igf-1SDS ile 1.yıl büyüme hızı SDS arasındaki korelasyon

3- Tedavi öncesi Igf-1 SDS ve 1.yıl Igf-1SDS değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama hızı farkı SDS arasındaki korelasyon

BH eksikliği ve kKS hastalarında tedavi öncesi IGF (SDS) ve 1.yıl IGF (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama hızı farkı (SDS) arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi (Tablo 4.26 ve Tablo 4.27).

Tablo 4.26 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında tedavi öncesi IGF-1 (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama hızı farkı (SDS) arasındaki korelasyon

			IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)
BH eksikliği	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	-0.065
		p	0.689
		N	40
KOWARSKI	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	-0.102
		p	0.532
		N	40
* Spearman'srho korelasyon analizi			

Tablo 4.27 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında 1.yıl IGF-1 (SDS) değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama hızı farkı (SDS) arasındaki korelasyon

			IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)
BH eksikliği	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	0.142
		p	0.381
		N	40
KOWARSKI	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	0.218
		p	0.176
		N	40
* Spearman's rho korelasyon analizi			

4-Hastaların yaşı ile tedavi öncesi ve 1.yıl Igf-1SDS değeri arasındaki korelasyon

BH eksikliği hastalarında yaş ile tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasında **negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=-0.433$, $p=0.005$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında yaş ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasındaki korelasyon

			Yaş
BH eksikliği	IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	r (korelasyon katsayısı)	-0.303
		p	0.058
		N	40
	IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	r (korelasyon katsayısı)	-0.433*
		p	0.005
		N	40
KOWARSKI	IGF-1 (SDS) (tedavi öncesi)	r (korelasyon katsayısı)	0.030

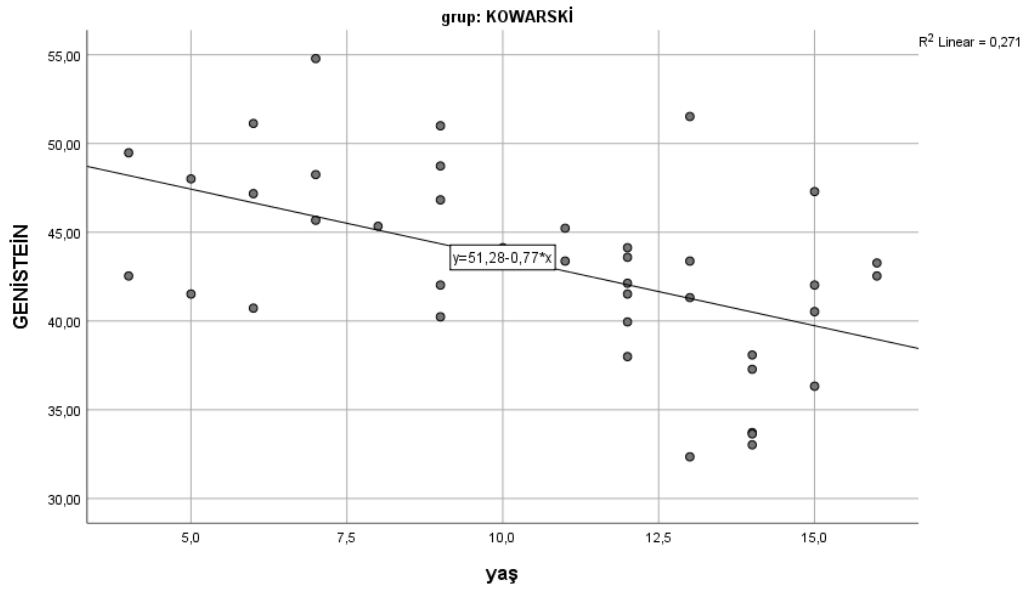
		<i>p</i>	0.854
		N	40
	IGF-1 (SDS) (tedavi sonrası 1. yıl)	r (korelasyon katsayısı)	-0.264
		<i>p</i>	0.100
		N	40
* Spearman's rho korelasyon analizi			

5- Yaş ile Bisfenol A ve Genistein değerleri arasındaki korelasyon

kKS hastalarında yaş ile Genistein değerleri arasında **negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=-0.513$, $p=0.001$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında yaş ile Bisfenol A ve Genistein değerleri arasındaki korelasyon

			Yaş
BH eksikliği	Bisfenol A	r (korelasyon katsayısı)	-0.183
		p	0.259
		N	40
	Genistein	r (korelasyon katsayısı)	-0.103
		p	0.525
		N	40
KOWARSKI	Bisfenol A	r (korelasyon katsayısı)	0.116
		p	0.477
		N	40
	Genistein	r (korelasyon katsayısı)	-0.513*
		p	0.001
		N	40
* Spearman's rho korelasyon analizi			



Şekil 4.9 Klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında yaş ile Genistein değerleri arasındaki korelasyon

6- Bisfenol A ve Genistein ile tedavi öncesi boy, kilo SDS ve tedavi öncesi uzama hızı SDS ve tedavi sonrası uzama hızı SDS farkı korelasyonu

BH eksikliği ve kKS hastalarında Bisfenol A ve Genistein değerleri ile Tedavi öncesi boy (SDS), Tedavi öncesi kilo (SDS), tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı SDS değerleri arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi (Tablo 4.30).

Tablo 4.30 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında Bisfenol A ve Genistein değerleri ile Tedavi öncesi boy (SDS), Tedavi öncesi kilo (SDS), tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı SDS değerleri arasındaki korelasyon

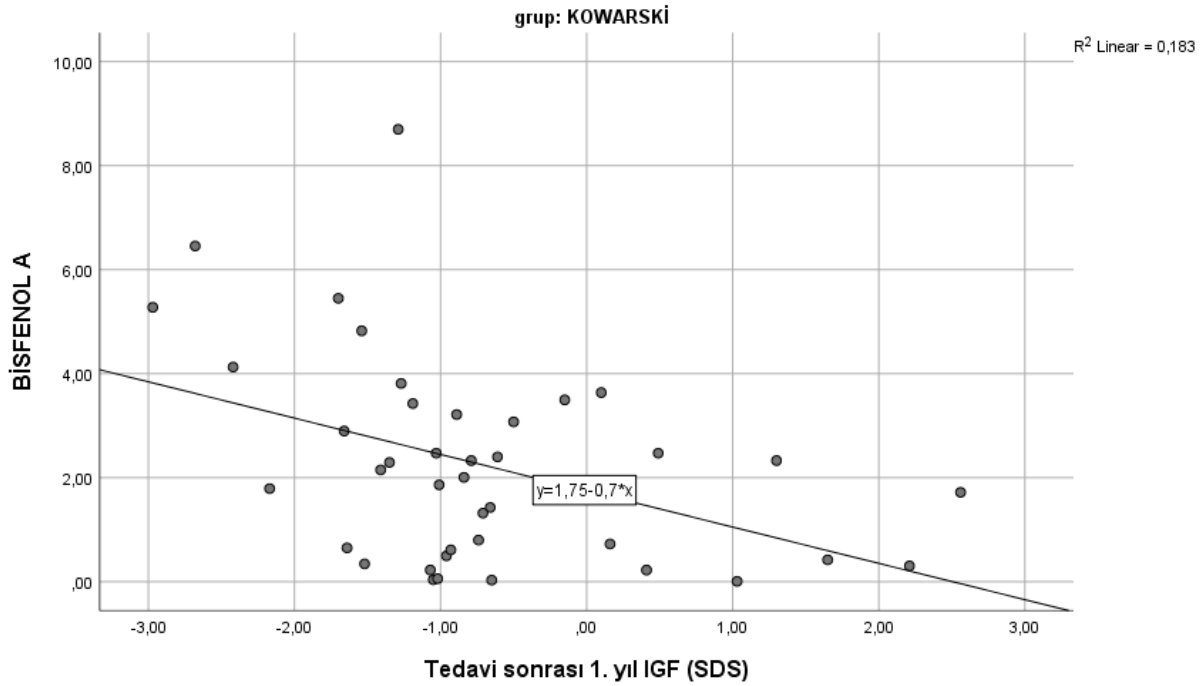
			Bisfenol A	Genistein
BH eksikliği	Tedavi öncesi boy (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	0.220	0.006
		p	0.172	0.971
		N	40	40
	Tedavi öncesi kilo (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.020	-0.045
		p	0.903	0.783
		N	40	40
	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	0.009	0.082
		p	0.956	0.613
		N	40	40
KOWARSKİ	Bisfenol A	r (korelasyon katsayısı)	0.016	-0.192
		p	0.921	0.236
		N	40	40
	Genistein	r (korelasyon katsayısı)	-0.045	0.234
		p	0.781	0.146
		N	40	40
	Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	0.163	0.279
		p	0.314	0.081
		N	40	40
* Spearman's rho korelasyon analizi				

7- Bisfenol A ve Genistein ile tedavi öncesi Igf-1sds ve 1 yıl Igf-1SDS korelasyonu

kKS hastalarında Bisfenol A değerleri ile tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasında **negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=-0.406$, $p=0.009$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31 Büyüme HormonuEksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında Bisfenol A ve Genistein değerleri ile Tedavi öncesi IGF-1 (SDS) ve tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasındaki korelasyon

			Bisfenol A	Genistein
BH eksikliği	Tedavi öncesi IGF-1 (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	0.089	0.010
		p	0.587	0.953
		N	40	40
	Tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	0.205	0.092
		p	0.205	0.574
		N	40	40
KOWARSKİ	Tedavi öncesi IGF-1 (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.311	0.062
		p	0.050	0.705
		N	40	40
	Tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.406*	0.151
		p	0.009	0.352
		N	40	40
* Spearman's rho korelasyon analizi				



Şekil 4.10 Klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında Genistein ile Tedavi sonrası 1. yıl IGF (SDS) değerleri arasındaki korelasyon

8- L-Dopa ve Klonidin testlerinin pik değeri ile Bisfenol A ve Genistein korelasyonu

BH eksikliği hastalarında Bisfenol A değerleri ile Klonidin 1 değerleri arasında **pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.363$, $p=0.022$).

BH eksikliği hastalarında Bisfenol A değerleri ile Klonidin 2 değerleri arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.502$, $p=0.001$) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında Bisfenol A ve Genistein değerleri ile L-Dopa 1-2 ve Klonidin 1-2 değerleri arasındaki korelasyon

			Bisfenol A	Genistein
BH eksikliği	L-Dopa 1	r (korelasyon katsayısı)	0.105	0.323
		p	0.549	0.058
		N	35	35
	L-Dopa 2	r (korelasyon katsayısı)	-0.122	-0.153
		p	0.485	0.382
		N	35	35
	Klonidin 1	r (korelasyon katsayısı)	0.363*	-0.176
		p	0.022	0.277
		N	40	40
	Klonidin 2	r (korelasyon katsayısı)	0.502*	-0.001
		p	0.001	0.996
		N	40	40
	PIK	r (korelasyon katsayısı)	0.277	-0.120
		p	0.084	0.459
		N	40	40
KOWARSKI	L-Dopa 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.034	-0.029
		p	0.839	0.860
		N	39	39
	L-Dopa 2	r (korelasyon katsayısı)	0.025	-0.174
		p	0.878	0.291
		N	39	39
	Klonidin 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.061	-0.091

		<i>p</i>	0.815	0.729
		N	17	17
	Klonidin 2	r (korelasyon katsayısı)	0.309	0.225
		<i>p</i>	0.228	0.384
		N	17	17
	PİK	r (korelasyon katsayısı)	-0.087	-0.018
		<i>p</i>	0.598	0.915
		N	39	39
	* Spearman's rho korelasyon analizi			

9-Yaş ile L-Dopa ve Klonidin 1-2 testlerinin korelasyonu

BH eksikliği ve kKS hastalarında yaş ile L-Dopa 1-2 ve Klonidin 1-2 değerleri arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi (Tablo 4.33).

Tablo 4.33 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında yaş ile L-dopa 1-2 ve Klonidin 1-2 değerleri arasındaki korelasyon

			Yaş
BH eksikliği	L-Dopa 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.101
		<i>p</i>	0.562
		N	35
	L-Dopa 2	r (korelasyon katsayısı)	0.063
		<i>p</i>	0.718
		N	35
	Klonidin 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.201
		<i>p</i>	0.214
		N	40

KOWARSKI	Klonidin 2	r (korelasyon katsayısı)	-0.161
		p	0.320
		N	40
	L-Dopa 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.286
		p	0.078
		N	39
	L-Dopa 2	r (korelasyon katsayısı)	0.040
		p	.810
		N	39
Klonidin 1	r (korelasyon katsayısı)	-0.185	
	p	0.476	
	N	17	
Klonidin 2	r (korelasyon katsayısı)	0.048	
	p	0.854	
	N	17	
* Spearman's rho korelasyon analizi			

10- Bisfenol A ve Genistein ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ korelasyonu

kKS hastalarında Genistein değerleri ile Tedavi öncesi VKİ (SDS) değerleri arasında **pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.328$, $p=0.039$).

kKS hastalarında Genistein değerleri ile Tedavi sonrası 1. yıl VKİ (SDS) değerleri arasında **pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon** olduğu saptandı ($r=0.482$, $p=0.002$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında Bisfenol A ve Genistein değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ (SDS) değerleri arasındaki korelasyon

			Bisfenol A	Genistein
BH eksikliği	Tedavi öncesi VKİ (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.068	-0.103
		p	0.679	0.528
		N	40	40
	Tedavi sonrası 1. yıl VKİ (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.102	-0.101
		p	0.533	0.537
		N	40	40
KOWARSKİ	Tedavi öncesi VKİ (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.138	0.328*
		p	0.395	0.039
		N	40	40
	Tedavi sonrası 1. yıl VKİ (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.176	0.482*
		p	0.277	0.002
		N	40	40
* Spearman's rho korelasyon analizi				

11-İlaç tedavi dozu ile 1.yıl uzama hızı SDS arasındaki korelasyon

12- İlaç tedavi dozu ile tedavi öncesi uzama hızı SDS ve tedavi sonrası uzama hızı SDS farkı korelasyonu

BH eksikliği ve kKS hastalarında ilaç tedavi dozu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 yıl uzama hızı (SDS) ve tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı SDS arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmedi (Tablo 4.35).

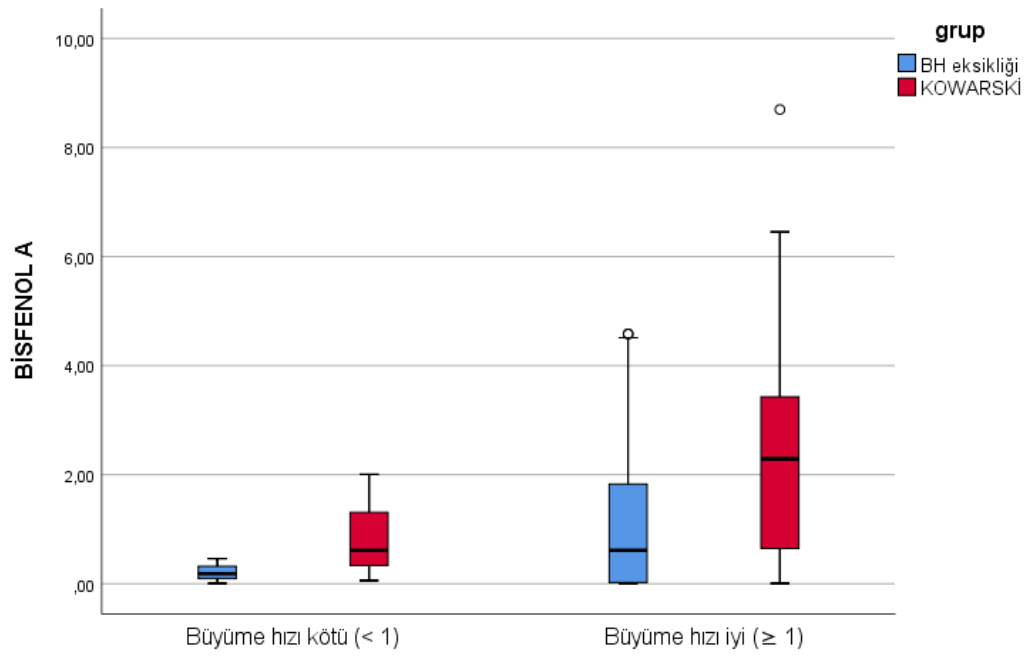
Tablo 4.35 Büyüme Hormonu Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu hastalarında ilaç tedavi dozu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 yıl uzama hızı (SDS) ve tedavi öncesi ve sonrası uzama farkı SDS arasındaki korelasyon

			İlaç tedavi dozu
BH eksikliği	Tedavi öncesi uzama hızı (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	0.225
		p	0.164
		N	40
	Tedavi sonrası 1.yıl uzama hızı (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.129
		p	0.427
		N	40
	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	-0.220
		p	0.172
		N	40
KOWARSKİ	Tedavi öncesi uzama hızı (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	-0.172
		p	0.288
		N	40
	Tedavi sonrası 1.yıl uzama hızı (SDS)	r (korelasyon katsayısı)	0.065
		p	0.691
		N	40
	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uzama farkı SDS	r (korelasyon katsayısı)	0.131
		p	0.422
		N	40
* Spearman's rho korelasyon analizi			

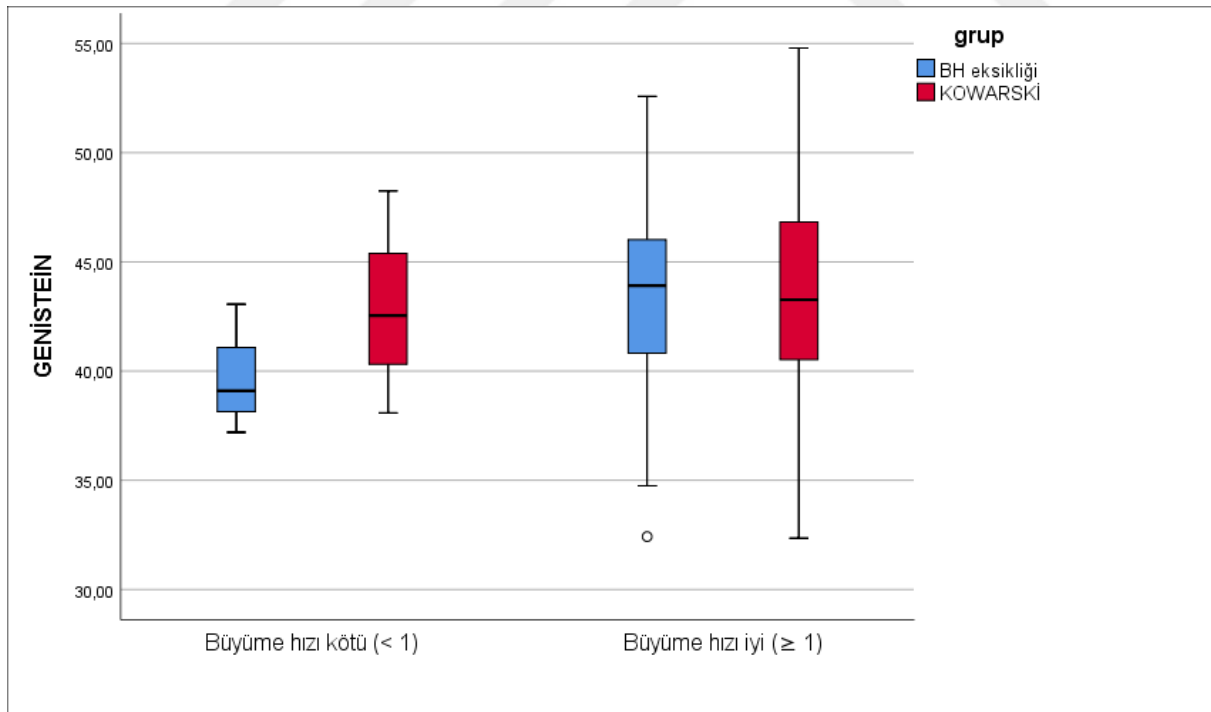
Bisfenol A düzeylerinin büyüme hızı iyi (≥ 1) olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.001$). (Tablo 4.36).

Tablo 4.36 Bütün hastalarda ve hasta gruplarında büyüme hızı durumuna göre (iyi/kötü) Bisfenol A, Genistein değerlerinin karşılaştırılması

	BÜTÜN HASTALAR			<i>p</i>
	Büyüme hızı kötü (SDS< 1) (n=6)	Büyüme hızı iyi (SDS$\geq$ 1) (n=74)		
	Median (min-maks)	Median (min-maks)		
Bisfenol A (ng/ml)	0,32 (0,01-2,01)	1,33 (0,0-8,70)		0.001*
Genistein (ng/ml)	40,81 (37,19-48,25)	43,48 (32,35-54,79)		0.754*
BH EKSİKLİĞİ				
	Büyüme hızı kötü (SDS< 1) (n=3)	Büyüme hızı iyi (SDS$\geq$ 1) (n=37)		
Bisfenol A (ng/ml)	0,18 (0,01-0,46)	0,61 (0,0-4,58)		0.346*
Genistein (ng/ml)	39,09 (37,19-43,06)	43,91 (32,42-52,58)		0.130*
KOWARSKİ SENDROMU				
	Büyüme hızı kötü (SDS< 1) (n=3)	Büyüme hızı iyi (SDS$\geq$ 1) (n=37)		
Bisfenol A (ng/ml)	0,61 (0,06-2,01)	2,29 (0,01-8,70)		0.192*
Genistein (ng/ml)	42,53 (38,08-48,25)	43,27 (32,35-54,79)		1.000*
* Mann Whitney U Testi				



Şekil 4.11 BH Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda büyüme hızı durumuna göre (iyi/kötü) Bisfenol A değerleri



Şekil 4.12 BH Eksikliği ve klinik olarak Kowarski Sendromu olan hastalarda büyüme hızı durumuna göre (iyi/kötü) Genistein değerleri

5-TARTIŞMA

Bisfenol A (BPA), birçok tüketici ürününde (örneğin su şişeleri, su boruları, oyuncaklar vb.) bulunan polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde dünya çapında yaygın olarak kullanılan sentetik bir bileşiktir. (144, 145). BPA'nın çevrede her yerde bulunması ve bilinen toksikolojik etkileri nedeniyle (146), özellikle çevresel maruziyetlere karşı daha savunmasız olan çocuklar düşünüldüğünde, BPA'nın çocukların sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine ilişkin artan endişeler bulunmaktadır (147). Fenolik bileşikler izoflavonlar, stilben, kumestan ve lignan olan Fitoöstrojenler ise, bitkilerden elde edilen ve yapısal olarak 17 β -estradiol benzeyen östrojen benzeri bileşiklerdir. En çok çalışılan İzoflavon formundaki ana fitoöstrojenler, soya fasulyesinde bulunan genistein, daidzein, glisitin, formononetin ve biochanin A'dır. Sağlık etkileri vermek için gereken izoflavon miktarı yaklaşık 40-70 mg/gün veya ortalama 50 mg/gün'dür. Asya toplumunda ortalama izoflavon tüketimi daha yüksek iken (günde 15-50 mg), batı ülkelerinde çok daha az (günde sadece 2 mg civarı) seviyelerdedir (148). Çalışmamız kapsamında önemli iki endokrin bozucunun (BPA ve Genistein), Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS olan hastalarda serum düzeyleri incelenmiş olup, özellikle bu alandaki güncel literatür ile tartışılması amaçlamıştır.

BPA'ya maruz kalma ile boy uzaması arasındaki ilişkinin ardındaki gerçek belirsizliğini korusa da BPA'nın çeşitli hormon fonksiyonlarını etkilediği ve boy uzamasını potansiyel olarak bozabileceği gösterilmiştir. Örneğin BPA, bir östrojen agonisti veya antagonisti olarak hareket etmek için östrojen reseptörleri ile etkileşime girebilir. BPA ayrıca doğrudan androjen reseptörlerine bağlanabilir ve muhtemel bir antiandrojeniktir, endojen androjen etkisini bloke eder. Hayvan çalışmaları ayrıca BPA'nın BH transkripsiyonunu ve salınımını indükleyebildiğini (149) ve IGF-I konsantrasyonunu değiştirebildiğini göstermiştir (150). Hem seks steroidleri hem de BH/IGF I eksenini uzunlamasına büyüme ve iskelet olgunlaşmasının düzenlenmesinde önemli roller oynar (151, 152). In-utero yüksek BPA dozlarına maruz kalma (gebeliğin 1 ila 20. günleri arasında 1000 mg/kg/gün) ratlarda kemik döngüsünü ve iskelet gelişimini olumsuz etkilerken (153), düşük dozlarda gelişimsel BPA maruziyeti (gebeliğin 11. gününden doğum sonrası 12. gününe kadar 10 μ g/kg/gün)'nin erkek farelerde femur uzunluğunu arttırdığı bildirilmiştir (154). Hayvan çalışmalarında çevreyle ilişkili BPA maruziyeti genellikle toksikolojik düzeyden çok daha düşük olmasına rağmen (155), önceki çalışmalar çevresel BPA maruziyetinin pubertal gelişim (156, 157) dahil olmak üzere insan sağlığı sonuçları üzerindeki olumsuz etkilerini bildirmiştir (158). Ek olarak, fetal büyümeyi değerlendiren epidemiyolojik bir çalışma, doğum öncesi çevresel BPA'ya maruz kalmanın, femur uzunluğu SD skorunun 20. haftada 12. haftaya

göre düşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Hamilelik sırasında BPA'ya maruz kalmanın, 12 ila 20. haftalar arasında femur boyu (FL) ve tahmini fetal ağırlık (EFW) ile negatif olarak ilişkili olduğu, maternal idrar BPA konsantrasyonunun her iki katına çıkışında bu durumun SD skorlarında (yüzde) azalmaya neden olduğu belirtilmiştir [sırasıyla-%4.26 (%95 CI: -7.91,-%0.65) ve -%3.84 (%95 CI: -7.93, %0.30)]. (169). Wang Z. ve ark.nın üç okuldan 9-18 yaşları arasındaki toplam 754 çocuk üzerinde yaptıkları boylamsal bir takip çalışmasında, okul çağındaki çocuklarda BPA'ya maruz kalma ile boy uzaması arasındaki ilişki incelenmiş ve erkeklerde idrar BPA'sının boy Z skoru ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, BPA'ya maruz kalma durumunun peripubertal erkek çocuklar arasında büyümeyi baskıladığı gözlemlenmiştir (147). Chou ve ark. maternal serum BPA'sı yüksek olan erkek bebeklerin (kızlarda değil), düşük doğum ağırlığı (OR= 2.65, %95GA= 1.43-3.47) ve SGA (OR=1.93, %95GA=1.44-2.56) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (160). Söz konusu çalışma kapsamında erkeklerde idrar BPA'sı ile baskılanmış boy uzaması arasında anlamlı ilişkiler bulunurken, kızlarda böyle bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmalar, maternal idrar BPA konsantrasyonlarının erkeklerde fetal büyüme ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu, ancak kızlarda olmadığını bildirmektedir (159, 161). Diğer birçok çalışma da BPA'nın etkilerinde cinsiyet farklılıkları olduğunu bildirmiştir (162- 164).

Öncelikle çalışmamızda büyüme hormonu eksikliği ve kKS olan hastalar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. BH eksikliği olan hastalardaki 1 yıllık büyüme hızı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kız hastalarda erkeklere göre daha düşük düzeylerde seyrettiği, bu kız hastalarda BPA değerlerinin anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu saptanmış (Genistein düzeylerinde fark yok), kKS olan hastalarda ise tam tersi 1 yıllık büyüme büyüme hızı değerlerinin (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) erkeklerde kızlara göre daha düşük düzeylerde seyrettiği, erkek hastalarda BPA değerlerinin anlamlı olmasa da daha yüksek düzeylerde olduğu (Genistein düzeyleri kızlarda anlamlı şekilde yüksek) belirlenmiştir. Hem insan hem de hayvan popülasyonlarında, östrojenik endokrin bozucu kimyasallara yanıtın bireyler arasında değişken olduğu bilinmektedir ve endojen seks hormonlarının bir rol oynamış olması mümkündür (165), bu da en azından BPA'nın cinsiyete özgü etkilerini açıklayabilir.

Endokrin bozucular, hem adipoz doku veya adrenal bezler gibi hedef organlar üzerinde hem de merkezi olarak hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini üzerinde hareket ederek pubertal zamanı bozabilen hormonal olarak aktif maddelerdir (166). Yapılan çalışmalar da bu bilgiyi doğrular niteliktedir (167). Erken puberteye giren kızlarda bisfenol A (BPA), oktilfenol (OP), 4-nonilfenol (4-NP)'ün rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada; kan

serumlarında BPA, OP ve 4-NP'ye rastlananların oranının (sırasıyla %40,9, %33,6 ve %24.5), normal kızlara göre (sırasıyla %2, %5 ve %3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu ($p < 0.01$), ayrıca daha yüksek BPA düzeylerinin uterus ve over hacmi ile de pozitif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (168). Yine Tiwan'da yapılan başka bir çalışmada; erken puberte grubunda ayarlanmış-BPA konsantrasyonu ortanca değerlerinin, kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu [$1,44$ 'e karşılık $0,59 \mu\text{g/g}$ kreatinin (Cr): $p < 0,05$], yine aşırı kilolu/obez erken puberteye giren kızlarda ortanca BPA konsantrasyonunun normal pubertal aşırı kilolu/obez kızlardan daha yüksek olduğu ($1,74$ 'e karşı $0,59 \mu\text{g/g}$ Cr: $p < 0,05$), ancak erken ve normal puberteye sahip normal kilolu kızlarda aynı eğilim olsa da ($0,83$ 'e karşı $0,49 \mu\text{g/g}$ Cr: $p = 0,09$), bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (169). Çalışmamızda puberte dönemine göre yapılan ileri analiz sonuçları; BH eksikliği olan kız hastaların BPA düzeylerinin puberte döneminde prepuberte döneminde göre daha yüksek olduğu ve büyüme hızının bu dönemde daha düşük düzeylerde olduğu, puberte dönemindeki erkek hastalarda ise BPA düşük iken Genistein düzeylerinin anlamlı denilebilecek düzeyde yüksek, büyüme hızlarının ise anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu göstermiştir. Yine KKS olan kız hastalarda Genistein seviyelerinin pre-puberte, BPA seviyelerinin ise puberte döneminde olanlarda anlamlı şekilde daha yüksek düzeylerde olduğu, büyüme hızlarının puberte döneminde anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu, erkek hastalarda ise Genistein seviyelerinin pre-puberte, BPA seviyelerinin puberte döneminde olanlarda daha yüksek, büyüme hızlarının yine puberte döneminde olanlarda düşük düzeylerde olduğu ancak farkların anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu durum literatürde belirtildiğinin aksine büyüme hızlarının sadece BPA düzeyleri ile ilgili olmayıp, Genistein düzeylerinin artmasıyla da ilişkili olabileceğini, puberte döneminde olan kız ve erkek hastaların daha geniş bir seride daha farklı tipte endokrin bozucu düzeylerinin birlikte incelenmesi gerektiğini, aynı hastalığın farklı laboratuvar ve klinik özellikleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Fitoöstrojenler, endojen estradiol çok benzeyen ve östrojenin alfa ve beta reseptörlerine bağlanabilen yapılara sahiptir (170, 171). Alfa ve beta östrojen reseptörleri farklı işlevlere sahiptir. Alfa östrojen reseptörleri hücre proliferasyonunda görev yaparken, beta reseptörleri hücre apoptozundan sorumludur (170). Reseptör liganda bağlandıktan sonra, sitoplazmadan hücre çekirdeğine hareket eder, DNA transkripsiyon sürecini veya RNA'yı kontrol eden alanı bağlar ve etkiler, bu da belirli genlerin ekspresyonunu etkiler (170, 172). Bu nedenle, fitoöstrojenler, globuline bağlanan ve aromatazı inhibe eden seks hormonlarının indüksiyonu da dahil olmak üzere östrojen tarafından etkilenen tüm süreçleri düzenlemek için potansiyel etkilere

sahiptir (172). Fitoöstrojenler ayrıca östrojen reseptörlerinden geçmeden biyolojik etkilere sahiptir. Fitoöstrojenler, seratonerjik reseptörleri, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) reseptörleri 1'i, serbest radikal bağlanmayı, DNA metilasyonunun indüklenmesini aktive edebilir, tirozin kinazları, siklik adenosin monofosfatı (cAMP), fosfatidilinositol-3 kinaz/Akt ve mitojenle aktive olan proteini (MAP) etkileyebilir. Kinazlar, nükleer faktör-kappa β (NF-K β) faktörünün transkripsiyonu, histon modifikasyonu ve RNA ekspresyonu ve hücre döngüsü ve apoptozda hücre içi düzenleyici olarak görev yapar (200). Bu yetenek, fitoöstrojenlerin antioksidan, antiproliferatif, antimutajenik ve antianjiyojenik bir role sahip olmasına neden olur ve sağlığı ve uzun ömürlülüğü artırabilir (170, 172, 173). Öte yandan daha önceki çalışmalar, BPA'nın östrojenik ve anti androjenik etkileri yoluyla ergenlik gelişimini bozabileceğini bildirmiştir (146, 156, 157). Yeni yapılan bir çalışmada BPA'nın pubertal dönemde longitudinal kemik büyümesi üzerine olumsuz etkileri olduğu, erkeklerde idrar BPA düzeyi ile boy uzaması arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir (147). Bu durumun muhtemel sebeplerinden birisi bozulmuş IGF salınımı olabilir. Nitekim çalışmamızda BH eksikliği olan prepuberte dönemindeki kız hastalarda puberte dönemindekilere göre Genistein düzeylerinin daha yüksek, IGF düzeylerinin ise daha düşük olduğu, prepuberte dönemindeki erkek hastalarda ise puberte dönemindekilere göre BPA düzeylerinin daha yüksek, IGF düzeylerinin ise daha düşük olduğu, her iki cinsiyette de tedavi öncesi IGF düzeylerinin 1 yıllık tedavi sonrası yükseldiği görülse de prepubertal hastalardaki IGF yükselişinin puberte dönemindeki gibi anlamlı olmamasına endokrin bozucularla ilişkili bir sürecin eşlik etmiş olabileceği düşünülebilir. Yine immünoreaktif büyüme hormonunun yüksek serum konsantrasyonları, düşük serum IGF-I konsantrasyonları ve ekzojen büyüme hormonunun uygulanmasından sonra hem serum IGF-I' de hem de lineer büyümede artış ile karakterize edilen kKS'de moleküler mekanizma tam olarak bilinmese de çalışmamız kapsamında özellikle kız hastalarda 1 yıllık tedaviye rağmen anlamlı bir artış göstermemiş olması, yüksek BPA düzeylerinin bu mekanizmada bir işlev bozukluğuna yol açmış olabileceğini düşündürebilir (174). Bu konuda daha net bir yorum yapabilmek için ileri analizlerdeki hasta sayımız yeterli düzeyde değildir. Puberte öncesi dönemi de kapsayıcı nitelikte uygun bir örnek büyüklüğünde longitudinal çalışmalar planlanmalıdır.

Tedavisiz kalan BH eksikliği olgularında özellikle santral yağ kütlelerinin arttığı, yağsız vücut kitlesinin ise azaldığı, BH tedavisi ile çocuklarda santral yağ dokusu azaldığı, kas kitlesinin arttığı, boy uzama ve ağırlık kazanma ile birlikte pozitif nitrojen dengesinin sağlandığı bildirilmektedir (175). Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında hem BH eksikliği hem de kKS hastalarında uygulanan tedavilerin genel olarak

literatürde belirtildiği şekilde boy, kilo, VKİ ve IGF düzeylerinde iyileşmeler sağlandığı, sadece BH eksikliği olan prepubertal kızlarda VKİ düzeylerinin azaldığı, bu durumun temel olarak endokrin bozucularla olan muhtemel ilişkisi irdelenmelidir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiroid hormon fonksiyonlarının, BPA tarafından bozulabildiğini göstermektedir (176). Meeker ve Ferguson (177), bir NHANES popülasyonunda, üriner BPA'nın toplam T4 ile ters ilişkili olduğunu ve TSH ile ters bir ilişkiye dair bazı kanıtlar olduğunu ortaya koymuştur. Wang ve ark. (178), daha yüksek üriner BPA'nın, daha yüksek T3 ve ayrıca daha düşük TSH ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulsalar da BPA ve T4 arasında bir ilişki ortaya koyamamıştır. Ayrıca yazarlar, tiroid fonksiyonu artmış (hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi) olan bireylerin, normal (ötiroid) ve düşük tiroid fonksiyonuna (hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi) sahip bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek BPA'ya sahip olduğunu bulmuşlardır ki, bu da daha yüksek BPA'nın artmış tiroid fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar yetişkin kişilerde yürütülen kesitsel nitelikte çalışmalar olduğundan BPA maruziyeti ile tiroid fonksiyonu arasındaki nedensel ilişkileri doğrulayamamakla birlikte BPA'nın, daha yüksek vücut ağırlığına ve VKİ'ye sahip ve tiroid fonksiyonu artmış olan kişilerde yükselmiş olduğunu göstermektedir. Artan tiroid aktivitesi daha düşük vücut ağırlığına yol açabilse de vücut ağırlığı, tiroid fonksiyonu ve BPA arasında ne tür etkileşimler olduğu ve muhtemelen geri bildirim döngülerini içeren daha karmaşık veya dolaylı metabolik mekanizmaların söz konusu olup olmadığı çok açık değildir (179). Tiroid fonksiyonlarının gelişim sırasında bozulma olasılığını değerlendirmek için yenidoğanlarda yapılan prospektif bir çalışmada Brucker-Davis ve ark. anneleri ve sağlıklı yeni doğan erkek çocuklarını incelemiş, yenidoğanlarda maternal BPA ve TSH arasında hafif bir negatif korelasyon olduğunu, bunun da gelişim sırasında BPA'ya maruz kalmaya bağlı tiroid fonksiyonunda azalma eğilimine işaret ettiğini bildirmiştir (180). Yenidoğanlarda gestasyonel BPA'ya maruz kalmayla ilgili daha yakın tarihli bir çalışmada daha güçlü bir ilişki bulunmuştur. Chevrier ve ark., CHAMACOS kohortunda anne-çocuk çiftlerini izlemiş, daha yüksek maternal idrar BPA konsantrasyonlarının, daha düşük maternal T4 ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, ayrıca maternal BPA'nın, kızlarda değil, ama erkeklerde neonatal TSH ile negatif ilişkili olduğunu belirtmiştir. Erkek çocuklar arasında, özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde alınan BPA ölçümleri ile ilişkinin daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir (181). Bu insan çalışmaları, BPA maruziyetine yanıt olarak bazı hormonların yükseldiği (T3) ve bazılarının düştüğü (T4 ve TSH) ortaya koyması nedeniyle, bu bilgiler BPA'nın tiroid fonksiyonu üzerindeki etkilerinin karmaşık olabileceğini göstermektedir. Zaten BPA ve halojenli türevlerinin tiroid reseptörü ile hem

agonistik hem de antagonistik etkileşimlere sahip olabileceği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (182, 183, 184). Çalışmamızda hem BH eksikliği hastalarında hem de BPA düzeyleri >2 median değere sahip olan kKS hastalarında tedavi öncesi ve sonrası dönemde anormal TSH ve T4 seviyelerine rastlanmamıştır. Literatürde halen farklılığı devam eden bu konunun aydınlatılmasına yönelik olarak hastalık özelinde izlem çalışmalarına devam edilmelidir.

Çalışmamızın birkaç potansiyel kısıtlılığı vardır. Birinci husus, üzerinde çalışılan hastalık gruplarındaki BPA ve Genisteine maruziyet kaynakları farklı olup toplumu temsil etmeyebilir. Özellikle diyet paternleri ve gıda alımının çeşit, miktar ve yoğunluğu başta olmak üzere, potansiyel karıştırıcı unsurlar olarak çok çeşitli çocuk ve ebeveyn özellikleri hakkında bilgi toplama imkânı bulunamamıştır. Sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması, toplumdaki normal popülasyonun endokrin bozuculara maruziyeti ile büyüme hormonu eksikliği/işlev bozukluğu bulunan hasta popülasyonu ile karşılaştırma yapma imkânını kısıtlamıştır. Bu kısıtlılık, projedeki süre yetersizliğinin yanı sıra proje bütçesinin yeterli düzeyde olmaması ile ilişkilidir. Ek bir husus, pubertal büyümeyi değiştiren faktörlere maruz kalmanın tek kritik belirteci peripubertal dönem olmamasıdır. Daha erken yaşlardaki (örneğin anne karnında) maruziyet de geç pubertal gelişime katkıda bulunabilir. Diğer kritik dönemlerde BPA maruziyetine ilişkin bilgi eksikliği, erken yaşam evrelerinde BPA ve Genistein gibi endokrin bozuculara maruziyetin pubertal büyüme hızı üzerindeki etkisini dışlamayı zorlaştırır (185). Örneğin menarş yaşı verilerinin prospektif olarak toplandığı ALSPAC kohortundan popülasyona dayalı yuvalandırılmış (nested) bir vaka-kontrol çalışmasında; menarş yaşı daha erken olan ve olmayan kızların anneleri arasında hamilelik sırasında fitoöstrojenlere maruz kalma durumu karşılaştırılmış, bir lignan parçalanma ürünü olan O-Desmethylangolensin (O-DMA) düzeylerinin menarş yaşı <11.5 olan kızlarda [14 (5.7-43.8)], menarş yaşı ≥ 11.5 olan kızlara göre [11.7 (3.4-31.5)] anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.006$), genistein düzeylerinde ise bu şekilde bir anlamlılık görülmediği belirlenmiştir [sırasıyla 60.2 (26.6-157.6) ve 65.1 (27.2-162.7); $p=0.58$] (186). Bu çalışmadaki gibi intrauterin dönemdeki maruziyetleri de içerecek şekilde uzun süreli takiplerle yapılan izlem (kohort) çalışmalarına daha fazla gereksinim olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, çalışmamız intrauterin dönemden itibaren etkilenimleri içermemesi nedeniyle takip süresinin nispeten yetersiz kalması, peripubertal dönemde endokrin bozuculara maruziyetin büyüme hızını hangi mekanizmalarla değiştireceğini inceleme yeteneğini sınırlamıştır. Ayrıca cinsiyete ve puberteye özel ileri analizler hasta sayısını oldukça sınırlamış olsa da yine de temel düzeyde bir veri elde edilmesini sağlamıştır. Bulgularımızı netleştirmek için uzun vadeli longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Longitudinal çalışma dizaynı, aynı hastaların belirli bir zaman boyunca gözlemlenerek, muhtemel hastalık etkenlerinin hastalar üzerindeki etkisini ve fizyopatolojik değişimleri ortaya koyması bakımından değerli bilgiler sunar. Bu bakımdan neden-sonuç ilişkisinin en zayıf olarak ortaya konulabildiği kesitsel çalışmalardan üstündür.

Çalışmamızın güçlü yönü ise; tedavi öncesi ve sonrası 1 yıllık dönemi içeren bir takip çalışması tasarımına sahip olmasıdır. İki ziyarette çocukların boy ölçümlerinin yanı sıra kilo, VKİ değerleri ile hastaların IGF, T4, TSH gibi hormon profilini de takip ettiğimiz bu çalışma, yalnızca BPA ve Genistein maruziyeti ile büyüme hızı arasındaki ilişkiyi değil, aynı zamanda tedavi uygulanan izlem süresince puberte döneminde potansiyel olarak meydana gelen ilişkileri de inceleme imkânı sağlamıştır. Çalışmamızın serum sonuçları olması maruziyetin kan düzeylerini ortaya koyması bakımından daha stabil sonuçlar üretse de nispeten daha güvenilir sonuçlar üreten kütle spektrometresi yöntemi yerine ELİSA yöntemiyle çalışılmış olması ve ayrıca anlık/24 saat idrar sonuçlarıyla da desteklenmemiş olması bir kısıtlılık olarak görülebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Temmuz 2021-Haziran 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine boy kısalığı şikayeti ile başvuran Tablo 2.2 de belirtilen Boy Kısalığı Tanı ve Tedavi Yaklaşımı algoritmasına göre, Büyüme Hormonu Eksikliği tanısı konulan 40 hasta ve kKS tanısı konulan 40 hasta olmak üzere toplam 80 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Tanı alan hastaların boy kısalığına neden olacak ek bir kronik hastalığı bulunmamakta idi.

1. Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaların yaş ortalaması $12,52(\pm 2,64)$ iken kKS tanılı hastaların yaş ortalaması $10,70(\pm 3,58)$ her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ($p:0.011$).
2. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde 17 hasta kız (%42.5), 23 hasta erkek (%57.5) olarak saptandı; bu sayı kKS tanılı hastalarda ise 15 kız hasta (%37.5), 25 erkek hasta (%62.5) idi.
3. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anında boy ortalaması $130.1(100,6-157)$ cm, kKS tanılı hastaların boy ortalaması $126,05 (76,5-153,3)$ cm olup her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ($p:0.038$).
4. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki boy ortalaması $130,1 (100,6-157)$ cm olup tedavinin 1.yılında boy ortalaması $137,6 (108,7-161,4)$ cm olarak saptandı, tanı anındaki boy ve tedavinin 1.yılındaki boy ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.001$).
5. kKS tanılı hastaların tanı anındaki boy ortalaması $126,05 (76,5-153,3)$ cm olup tedavinin 1.yılında boy ortalaması $133,4 (81,0-158,7)$ cm olarak saptandı, tanı anındaki boy ve tedavinin 1.yılındaki boy ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.001$).
6. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması $-2,55 (-4,03- -2)$ SDS, kKS tanılı hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması $-2,76 (-5,37- 3,03)$ SDS olarak saptandı, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.037$).
7. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tedavinin 1.yılında boy SDS ortalaması $-2,17 (-3,79- 2,45)$ SDS, kKS tanılı hastaların tedavinin 1.yılında boy SDS ortalaması $-2,61 (-5,61- -$

1,32) SDS olarak saptandı, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.014$).

8. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması -2,55 (-4,03- -2) SDS, tedavinin 1.yılında boy SDS ortalaması -2,17 (-3,79- 2,45) SDS olarak saptanmış olup tanı anındaki boy SDS ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki boy SDS ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

9. kKS tanılı hastaların tanı anındaki boy SDS ortalaması -2,76 (-5,37- 3,03) SDS, tedavinin 1.yılında boy SDS ortalaması -2,61 (-5,61- -1,32) SDS olarak saptanmış olup tanı anındaki boy SDS ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki boy SDS ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.012$).

10. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 ortalaması 142 (55,9-271), kKS tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 ortalaması 88,4 (28,7-184) olarak saptandı, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.001$).

11. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 ortalaması 142 (55,9-271), tedavinin 1.yılında IGF-1 ortalaması 219,5 (58,7-444) olarak saptanmış olup tanı anındaki IGF-1 ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki IGF-1 ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

12. kKS tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 ortalaması 88,4 (28,7-184)), tedavinin 1.yılında IGF-1 ortalaması 141 (34,8-302) olarak saptanmış olup tanı anındaki IGF-1 ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki IGF-1 ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

13. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 SDS değeri ortalaması -1,03 (-2,36 – 2,30) SDS, kKS tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 SDS ortalaması -1,39 (-3,37- -0,26) SDS olarak saptandı, her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.005$).

14. Büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 SDS ortalaması -1,03 (-2,36 – 2,30) SDS, tedavinin 1.yılında IGF-1 SDS ortalaması -0,36 (-2,59 – 3,5) SDS olarak saptanmış olup tanı anındaki IGF-1 SDS ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki IGF-1 SDS ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.001$).

15. kKS tanılı hastaların tanı anındaki IGF-1 SDS ortalaması -1,39 (-3,37- -0,26) SDS, tedavinin 1.yılında IGF-1 SDS ortalaması -0,94 (-2,97- 2,56) SDS olarak saptanmış olup tanı anındaki IGF-

1 SDS ortalaması değeri ile tedavinin 1.yılındaki IGF-1 SDS ortalaması değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

16. Büyüme hormonu tanıli hastaların Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,38 (0,0-4,58) ng/ml olarak saptanmış olup kKS tanıli hastalarda Bisfenol A düzeyi ortalaması 2,07 (0,01-8,7) ng/ml olarak saptandı ve her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.01$).

17. Büyüme hormonu tanıli hastaların Genistein ortalaması 43,73 (32,42-52,58) ng/ml olarak saptanmış olup kKS tanıli hastalarda Genistein düzeyi ortalaması 42,90 (32,35-54,79) ng/ml olarak saptandı ve her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0.754$).

18. Büyüme hormonu eksikliği tanıli hastalar kendi içinde cinsiyet ayrımına göre karşılaştırıldığında kız hastaların Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,87 (0,0-4,58) ng/ml olarak saptandı, erkek hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,03 (0,0-4,51) ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.024$).

19. Büyüme hormonu eksikliği tanıli hastalar kendi içinde cinsiyet ayrımına göre karşılaştırıldığında kız hastaların Genistein düzeyi ortalaması 43,91 (32,42-52,58) ng/ml olarak saptandı, erkek hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 43,06 (34,75-51,78) ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0.665$).

20. kKS tanıli hastalar kendi içinde cinsiyet ayrımına göre karşılaştırıldığında kız hastaların Bisfenol A düzeyi ortalaması 1,31 (0,03-5,27) ng/ml olarak saptandı, erkek hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 2,29 (0,01-8,7) ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0.211$).

21. kKS tanıli hastalar kendi içinde cinsiyet ayrımına göre karşılaştırıldığında kız hastaların Genistein düzeyi ortalaması 45,67 (41,32-54,79) ng/ml olarak saptandı, erkek hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 41,51 (32,35-51,52) ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

22. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında Büyüme Hormonu Eksikliği tanıli prepubertal kız hastalarda Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,32 (0,0-0,61) ng/ml olarak saptandı, pubertal kız hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 1,28 (0,0-4,58) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0.294$).

23. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında Büyüme Hormonu Eksikliği tanıli prepubertal kız hastalarda Genistein düzeyi ortalaması 45,49 (42,75-48,25) ng/ml olarak

saptandı, pubertal kız hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 43,91 (32,42-52,58) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.721).

24. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında Büyüme Hormonu Eksikliği tanılı prepubertal erkek hastalarda Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,68 (0,01-1,86) ng/ml olarak saptandı, pubertal erkek hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,03 (0,0-4,51) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.725).

25. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında Büyüme Hormonu Eksikliği tanılı prepubertal erkek hastalarda Genistein düzeyi ortalaması 39,75 (34,75-42,23) ng/ml olarak saptandı, pubertal erkek hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 44,12 (37,19-51,78) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.054).

26. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında kKS tanılı prepubertal kız hastalarda Bisfenol A düzeyi ortalaması 0,64 (0,22-5,27) ng/ml olarak saptandı, pubertal kız hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 2,36 (0,03-3,21) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.607).

27. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında kKS tanılı prepubertal kız hastalarda Genistein düzeyi ortalaması 48,73 (45,34-54,79) ng/ml olarak saptandı, pubertal kız hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 43,75 (41,32-45,23) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001).

28. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında kKS tanılı prepubertal erkek hastalarda Bisfenol A düzeyi ortalaması 2,06 (0,61-8,70) ng/ml olarak saptandı, pubertal erkek hastalarda ise Bisfenol A düzeyi ortalaması 2,31 (0,01-6,45) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.883).

29. Hastalar puberte ve cinsiyet durumuna göre kıyaslandığında kKS tanılı prepubertal erkek hastalarda Genistein düzeyi ortalaması 42,02 (40,24-48,25) ng/ml olarak saptandı, pubertal erkek hastalarda ise Genistein düzeyi ortalaması 40,23 (32,35-51,52) ng/ml olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0.198).

30. BH eksikliği hastalarında yaş ile tedavi sonrası 1.yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.433$, $p=0.005$).

31. kKS hastalarında yaş ile Genistein değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.513$, $p=0.001$).

32. kKS hastalarında Bisfenol A değerleri ile tedavi sonrası 1. yıl IGF-1 (SDS) değerleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.406$, $p=0.009$).

33. kKS hastalarında Genistein değerleri ile Tedavi öncesi VKİ (SDS) değerleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.328$, $p=0.039$).

Bu çalışmanın sonucunda, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda, Büyüme Hormonu Eksikliği ve kKS hastalıklarının patofizyolojisinde endokrin bozucuların rol oynadığı görülse de bu etkilerin tam olarak aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir.



7-KAYNAKLAR

1. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. Environ Health Perspect 1999; 107: 613-8.
2. Lee MM. Endocrine Disrupters. A Current Review of Pediatric Endocrinology 2007; 109-18.
3. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 1, Büyümenin Endokrinolojisi, Sayfa 3905.
4. Günöz H. Büyüme bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji. Editörler Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003;1:43-62,66-135.
5. Parkin JM. The short child. In: Brook CGD, eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;96-117.
6. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3909
7. Neyzi O, Ertuğrul T. Büyüme-Gelişme ve Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T, editors. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. 89-149 p.
8. Bundak R, Neyzi O. Normal Büyüme. In: Cinaz P ve ark, editor. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 21-41.
9. Cinaz P, Darendeliler F. Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2014; 978-605-335-011-8.
10. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3910
11. Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone deficient prepubertal children during growth hormone therapy. Metabolism. 2001;50:537-47.
12. Bundak R NO. Büyüme-Gelişme, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2010;89- 113.
13. Salı E. Büyüme Hormonu Eksikliği Saptanan Çocuk Hastalarda, Büyüme Hormonu Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
14. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 115-123.

15. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 95-114.
16. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Günöz H, Darendeliler F, Saka N. et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long-term measurements. Acta Paediatrica 1993; 82: 239-244.
17. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Normal Büyüme. In: Bundak R, editor. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003. p. 39- 64
18. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children. Arch Dis Child. 1965;41:613- 35.
19. Neyzi, O. (2002). Türk çocuklarında antropometrik araştırmalar . Antropoloji , (14) , 217-218
20. Gunoz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N, Bas F, et al. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. J Clin Res Paediatr Endocrinol. 2014; 6: 28-33.
21. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3917
22. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3917-20
23. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3920-22
24. Cole TJ, Hindmarsh PC and Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Arch Dis Child. 2004; 89: 1024-7.
25. Reiter EO. Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph Pediatri. 2. 22 ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 2012-7.
26. Neyzi O, Ertuğrul T. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları. Pediatri. 19. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 1507-25.
27. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri,2017, Bölüm 2, Boy Kısıtlılığına Yaklaşım, Sayfa 3922
28. Bereket A, Turan S. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 ölçümü. In: Yordam N, Alikaşifoğlu A, Bideci A. Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara, Güneş Kitapevi, 2006:23-48.
29. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The national cooperative growth study. J Paediatr 1995, 127: 244-50.

30. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB (ed). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Third edition, Tübingen, Karger, 2003:107-129.
31. Blum WF, Cotteril AM, Postel-Vinay MC, Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solution and pitfalls. *Acta Paediatr* 1994, 399(Suppl):117-124.
32. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri, 2017, Bölüm 2, Boy Kısalığına Yaklaşım, Sayfa 3921
33. Johansson JO, Oscarsson J, Bjarnason R and Bengtsson BA. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis. *Metabolism*. 1996; 45:362-9.
34. Oscarsson J, Ottosson M, Johansson JO, Wiklund O, Marin P, Bjorntorp P, et al. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults. II. Effects on serum lipoproteins and lipoprotein and hepatic lipase activity. *Metabolism*. 1996; 45: 370-7.
35. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B and Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 352-7.
36. Ross J, Czernichow P, Biller BM, Colao A, Reiter E, Kiess W, et al. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics*. 2010; 125: e906- 18.
37. Sato T Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J. Clin Endocrinol Met* 1977; 45 (2):324-329.
38. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999;341:785-92.
39. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res*. 2007;68; 2: 1-120.
40. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co 1998: 1427-1505.
41. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism* (4th ed). New York: McGrawHill, Inc, 2001: 1265-1316.
42. Clayton P. E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) *Endocrinology and Diabetes* Oxford: Oxford University Press, 2002: 1001- 1008.

43. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Health, Care and Development*.
44. Bundak R. Normal Büyüme. İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji* 1st ed. Ankara: *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1; 2003: 39-64.
45. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. *Arch Dis Child*. 1993, 69: 361-5.
46. Brook GGD, Hindmarsh PC, Healy MJR. A better way to detect growth failure. *Br Med J*. 1986, 293: 1186.
47. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Säwendahl L, Van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Horm Res Paediatr*. 2011, 76: 1-9.
48. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 1103-8.
49. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:43-50.
50. Cervantes C, Lifshitz F. Tubular bone alterations in familial short stature. *Hum Biol*. 1988;60:151-65.
51. Horner JM, Thorsson AV, Hintz RL. Growth deceleration pattern in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatrics*. 1978;62:529-34.
52. Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. *Arch Dis Child*. 1990;65:1109-12.
53. LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. *Pediatrics*. 1991;87:82-7. 80
54. Ranke MB, Grauer ML, Kistner K, Blum WF, Wollmann HA. Spontaneous adult height in idiopathic short stature. *Horm Res*. 1995;44:152-57.
55. Yurdakök Pediatri, Cilt 4, Editör Murat Yurdakök, Güneş Tıp Kitap Evleri, 2017, Bölüm 2, Boy Kısalığına Yaklaşım, Sayfa 3911
56. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Cinaz P ve ark, editor. *Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 43-88.
57. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4210-7.

58. Savarırayan R, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;16(3):547–60.
59. MacGillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA, editors. *Endocrinology & Metabolism*. 4 ed. New York: McGrawHill; 2001. p. 1265-316.
60. Rosenfield RL, Cuttler L. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2001. p. 477-500.
61. RG REaR. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD FD, Kronenberg HM, and Larsen PR, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1998. p. 1427-505.
62. Reiter EO. Büyüme Geriliğine Yol Açan Endokrin Nedenler. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. *Rudolph Pediatri*. 2. 22 ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 2017-21
63. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93: 4210-7. 92.
64. Laurie HS, Irons M. On behalf of the American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med* 2009, 11: 465– 470
65. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders-an overview. *Aust Fam Physician* 2005, 34: 731-7.
66. Taback SP, Dean HJ, Elliott E. Management of short stature. *West J Med*. 2002, 176: 169-72.
67. Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Ped Endo*. 2009, 1: 157–163
68. Craig D, Fayter D, Stirk L, Crott R. Growth monitoring for short stature: update of a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2011, 15: 1-64.
69. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J & Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics*. 1994; 125: 29–35.
70. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, Saka N ve ark. Büyüme hormonu eksikliği etiyolojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi*. 2004; 4(3):141-8.

71. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J P, Heinrichs C et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986–2001. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151: 67–72.
72. Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 17-36.
73. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008; 11: 115-20.
74. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daudhaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47: 461-464.
75. vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 239-60.
76. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1087-96.
77. Kelce WR, Wilson EM. Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 39-61.
78. Metzler M, Pfeiffer E. Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compounds. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p.63-80.
79. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995; 122: 778-88.
80. Solomon GM, Schettler T. Environment and health. 6. Endocrine disruption and potential human health implications. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2000; 1116: 1467-74.
81. Gray LE Jr, Wilson VS, Stoker T Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl* 2006; 29: 96-104
82. Weuve J, Sánchez BN, Calafat AM Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1424-31.

- 83.** Ishihara K, Warita K, Tanida T, Sugawara T, Kitagawa H, Hoshi N. Does et al. paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin (TCDD) affect the sex ratio of offspring? *J Vet Med Sci* 2007; 69: 347-52.
- 84.** Cunha GR, Alarid ET, Turner T, Donjacour AA, Boutin EL, Foster BA. et al. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl* 1992; 13: 465-75.
- 85.** Kuwada M, Kawashima R, Nakamura K, Kojima H, Hasumi H, Maki J. et al. Study of neonatal exposure to androgenic endocrine disruptors, testosterone and dihydrotestosterone by normal-phase HPLC. *Biomed Chromatogr* 2006; 20: 1237-41.
- 86.** Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-13.
- 87.** Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77-90.
- 88.** Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr* 2006; 58: 247-54
- 89.** McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 63-75.
- 90.** Dötsch J, Dörr HG, Wildt L. Exposure to Endogenous Estrogens During Lifetime. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 81-99.
- 91.** Ward WE, Thompson LU. Dietary Estrogens of Plant and Fungal Origin: Occurrence and Exposure. In: Metzler M (ed). *The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. p. 101-28.
- 92.** Dhondup P, Kaliwal BB. Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by the administration of methyl parathion in hemicastrated albino rats. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 77-84
- 93.** Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 25: 254-5.
- 94.** Kondo T, Shono T, Suita S. Age-specific effect of phthalate ester on testicular development in rats. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1290-3.
- 95.** Potashnik G, Ben Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 1978; 30: 444-7.

- 96.** Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3030-4.
- 97.** El-Gohary M, Awara WM, Nassar S, Hawas S. Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor. *Toxicology* 1999; 132: 1-8.
- 98.** Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? *Nitric Oxide* 1997; 1: 107-20.
- 99.** Gupta RK, Miller KP, Babus JK, Flaws JA. Methoxychlor inhibits growth and induces atresia of antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicol Sci* 2006; 93: 382-9.
- 100.** Boockfor FR, Blake CA. Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod* 1997; 57: 267-77.
- 101.** Uzumcu M, Suzuki H, Skinner MK. Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 765-74.
- 102.** vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 239-60.
- 103.** Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 106-12.
- 104.** Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 37-47.
- 105.** de Jager C, Bornman MS, Oosthuizen JM. The effect of p-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. *Andrologia* 1999; 31: 107-13.
- 106.** de Jager C, Bornman MS, van der Horst G. The effect of p-nonylphenol, an environmental toxicant with oestrogenic properties, on fertility potential in adult male rats. *Andrologia* 1999; 31: 99-106.
- 107.** Swan SH, Main KM, Liu F et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-61.

- 108.** Zhou Y, Fukuoka M, Tanaka A. Mechanisms of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 3. Changes in the activity of some enzymes in the Sertoli and germ cells, and in the levels of metal ions. *J Appl Toxicol* 1990; 10: 447-53.
- 109.** Golub M, Doherty J. Triphenyltin as a potential human endocrine disruptor. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2004; 7: 281-95.
- 110.** Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, Hsu MM. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 153-8.
- 111.** www.endopedonline.com.ar/img/n4/REPORT%206th%20PUBERTY%20Ing.pdf.
- 112.** Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900.
- 113.** Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *Engl J Med* 2007; 356: 479-85
- 114.** Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1958-62.
- 115.** Laisi A, Tuominen R, Männistö P, Savolainen K, & Mattila J. (1985). The effect of maneb, zineb, and ethylenethiourea on the humoral activity of the pituitary-thyroid axis in rat. *Archives of Toxicology*. 8:253-58.
- 116.** Liu C, Ha M, Cui Y, Wang C, Yan M, Fu W, et al. (2012). JNK pathway decreases thyroid hormones via TRH receptor: A novel mechanism for disturbance of thyroid hormone homeostasis by pcB153. *Toxicology*. 302(1):68-76.
- 117.** Darnerud, P., Morse, D., Klasson-Wehler, E., Brouwer, A. (1996) Binding of a 3, 3', 4, 4'-tetrachlorobiphenyl (cb-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice. *Toxicology*, 106(1):105-114.
- 118.** Dallaire R., Dewailly E., Ayotte P., Muckle G., Laliberté C., Bruneau, S. (2008). Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns from two remote coastal regions in Guebec, Canada. *Environmental Research*, 108(3):387-392.
- 119.** Wilhelm M., Wittsiepe J., Lemm F., Ranft U., Krämer U., Fürst P. et al. (2008) The Duisburg birth cohort study: Influence of the prenatal exposure to pcdd/fs and dioxin-like pcbs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutation Research*. 65(1): 83-92.

- 120.** Fini JB, Le Mevel S, Turque N, Palmier K, Zalko D, Cravedi JP, et al. (2007). An in vivo multi wellbased fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. *Environmental Science and Technology*. 41(16): 5908-14.
- 121.** Zhao X, Wang H, li J, shan z, Teng W, Teng X. et al. (2015) The correlation between Polybrominated diphenyl ethers (pBDEs) and thyroid hormones in the general population: A metaanalysis. *Plos One*. 10(5): e0126989.
- 122.** Langer P., Tajtáková , M. Petrík, J., Chovancová J., Drobná B., Jursa S., et. al. (2003). Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *Journal Of Occupational And Environmental Medicine*, 45(5):526-532.
- 123.** Freitas J., Cano P., Craig-Veit C. , Goodson M.L., David Furlow J.,Murk A.J. et al. (2011) Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 25(1):257-266.
- 124.** Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T. , Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., et. al. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol a as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11):5185-5190.
- 125.** Sun H., Shen O.-X., Wang X.-R., Zhou L., Zhen S.-Chen, et al. X.-D (2009). Anti-thyroid hormone activity of bisphenol a, tetrabromobisphenol a and tetrachlorobisphenol a in an improved reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*.23(5):950-954.
- 126.** Kim MJ, Park YJ. (2019). Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism*. 34(4):340-8.
- 127.** Chailurkit IO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. (2016) The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 13(11):1153.
- 128.** Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. (2013). Urinary bisphenol a concentration and thyroid function in chinese adults. *Epidemiology*. 24(2):295-302.
- 129.** Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, et al. (2013) Maternal urinary bisphenol a during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspective*. 121(1):138-44.
- 130.** Romano ME, Webster GM, Vuong AM, Thomas Zoeller R, Chen A, Hoofnagle AN, et al. (2015) Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: The HOME study. *Environmental Research*. 138:453-60.

- 131.** Minatoya M, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Itoh S, Yamamoto J, et al. (2017) Cord blood bisphenol a levels and reproductive and thyroid hormone levels of neonates: The Hokkaido study on environment and children's health. *Epidemiology*. 28 Suppl 1:s3-s9.
- 132.** Şanlıdag B, Dalkan C, Yetkin O, Bahçeciler N. (2018). Evaluation of dose dependent maternal exposure to bisphenol a on thyroid functions in newborns. *Journal of Clinical Medicine*. 7(6):119.
- 133.** O'Connor J.C., Frame S.R., Ladics G.S. (2002). Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. *Toxicological Sciences*, 69(1):92-108.
- 134.** Huang, P.C., Kuo, P.L., Guo, Y.L., Liao, et al. (2007). Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human Reproduction*. 22(10): 2715-2722
- 135.** Meeker, J.D., Calafat A.M., Hauser R. (2007). Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspectives*, 115(7), 1029.
- 136.** Meeker J.D., Ferguson K.K. (2011) Relationship between urinary phthalate and bisphenol a concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental health perspectives*, 119(10):1396.
- 137.** Janjua N.R., Mortensen G.K., Andersson A.M., Kongshoj B., Skakkebaek N.E., Wulf, H.C. et al. (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environmental Science and Technology*. 41(15): 5564-5570
- 138.** Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Yaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. et al (2006). The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: A study from northern Thailand. *Environment International*. 32(4):554-559.
- 139.** Doğan D. (2021). Endokrin Bozucular ve Tiroid. *Çocuk Endokrinolojisi (Özel Sayı)*. Türkiye Klinikleri. p.34-43
- 140.** Lerro C.C., Koutros S, Andreotti G, Friesen M.C., Alavanja M.C., Blair A. et al. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health study. *Occupational and Environmental Medicine*. 72(10):736-44
- 141.** Ester W.A., Hokken-Koelega A.C. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22; 3: 415-431.

- 142.** Brook CGD and Hindmarsh PC. Tests in pediatric endocrinology and normal values. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 482
- 143.** Brook CGD and Brown RS. IGF-I generation test. In: Brook CGD and Brown RS eds. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. 1th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2008; 220.
- 144.** Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53: 386–402.
- 145.** Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007; 24:139–77
- 146.** Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environ Health Persp*. 2014; 122:775–86
- 147.** Wang Z, Liang H, Tu X, Yuan W, Zhou Z, Jin L. et al Bisphenol A and pubertal height growth in school-aged children. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(1):109-117.
- 148.** Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 14;7(3):495-499.
- 149.** Dang VH, Nguyen TH, Lee GS, Choi KC, Jeung EB. In vitro exposure to xenoestrogens induces growth hormone transcription and release via estrogen receptor-dependent pathways in rat pituitary GH3 cells. *Steroids*. 2009;74:707–14.
- 150.** Ramirez MC, Bourguignon NS, Bonaventura MM, Lux-Lantos V, Libertun C, Becu-Villalobos D. et al Neonatal xenoestrogen exposure alters growth hormone-dependent liver proteins and genes in adult female rats. *Toxicol Lett*. 2012;213:325–31.
- 151.** Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:4–15.
- 152.** Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev / Am Acad Pediatr*. 2011;32:223–9.
- 153.** Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. et al Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci*. 2001;69:2611–25.
- 154.** Pelch KE, Carleton SM, Phillips CL, Nagel SC. Developmental exposure to xenoestrogens at low doses alters femur length and tensile strength in adult mice. *Biol Reprod*. 2011;86:69.

- 155.** EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials E, Flavourings and Processing Aids). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. *EFSA J.* 2015;13:3978, 23pp.
- 156.** Wang Z, Li D, Miao M, Liang H, Chen J, Zhou Z, et al. Urine bisphenol A and pubertal development in boys. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220:43–50.
- 157.** Miao M, Wang Z, Liu X, Liang H, Zhou Z, Tan H, et al. Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study. *Environ Health: A Glob Access Sci Source.* 2017;16:80.
- 158.** Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013;42:132–55.
- 159.** Casas M, Valvi D, Ballesteros-gomez A, Gascon M, Fernández MF, Garciaesteban R, et al. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-sabadell cohort. *Environ Health Persp.* 2016;124: 521–8.
- 160.** Chou WC, Chen JL, Lin CF, Chen YC, Shih FC, Chuang CY. et al. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ Health.* 2011 Nov 3;10:94.
- 161.** Lee BE, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Chang N, et al. Pre natal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children’s Environmental Health) study. *Int J Hyg & Environ Health.* 2014;217:328–34.
- 162.** Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et al. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school age children. *PLoS One.* 2013;8:e65399.
- 163.** Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Die trich KN, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics.* 2011;128:873–82. 38.
- 164.** Xu X, Tian D, Hong X, Chen L, Xie L. Sex-specific influence of exposure to bisphenol-A between adolescence and young adulthood on mouse behaviors. *Neuropharmacology.* 2011;61:565–73.
- 165.** Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999;401:763–4.
- 166.** Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):78-91.

- 167.** Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):1044.
- 168.** Qiao L, Zheng L, Cai D. [Study on the levels of the bisphenol A, octylphenol, 4-nonylphenol in serum of precocious girls]. *Wei Sheng Yan Jiu (J Hyg Res)* 2010;39:9–12.
- 169.** Supornsilchai V, Jantararat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. et al Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(11):1233-1239.
- 170.** Rietjens IM, Sotoca AM, Vervoort J, Louisse J. Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks. *Molecular nutrition & food research*. 2013; 57(1):100-13.
- 171.** Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014; 90:13-29.
- 172.** Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *European journal of pharmacology*. 2014; 741:230-6.
- 173.** Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012; 355(2):192-200.
- 174.** Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:461-4.
- 175.** Kurtoglu S., Akın MA., Akın L. Büyüme Hormonunun Metabolik ve Yaşam Kalitesine Etkileri *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013;3:156-161.
- 176.** Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology* 2013;42:132–155.
- 177.** Meeker JD, Ferguson KK. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect* 2011;119:1396–402.
- 178.** Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. Urinary Bisphenol A concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology* 2013;24:295–302.
- 179.** Mansourian AR. A review on hyperthyroidism: thyrotoxicosis under surveillance. *Pak J Biol Sci* 2010;13:1066–76.

- 180.** Brucker-Davis F, Ferrari P, Boda-Buccino M, Wagner-Mahler K, Pacini P, Gal J, et al. Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and inutero xenobiotics exposure. *Thyroid* 2011;21:1133–41.
- 181.** Chevrier J, Gunier RB, Bradman A, Holland NT, Calafat AM, Eskenazi B, et al. Maternal urinary Bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2013;121:138–44.
- 182.** Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5185–90.
- 183.** Heimeier RA, Das B, Buchholz DR, Shi YB. The xenoestrogen bisphenol A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 2009;150:2964–73.
- 184.** Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: new studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Mol Cell Endocrinol* 2005;242:10–5.]
- 185.** Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*. 2009;30:75–95.
- 186.** Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, Rybak ME, Northstone K, Marcus M. et al. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Res*. 2017;155:287-293.