

163563

TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği
Başhekim : Dr. Hüseyin Aldemir

BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. ERHAN YÜCE

YÖNLENDİREN :

Klinik Şefi Dr. S. ERDAL ADAL

İstanbul 2005

TEŐEKKÜR

Bana ve arkadaşlarıma her zaman önemli katkıları olan ve tüm çalışmalarımı gönülden destekleyen hastanemiz başhekimini Sayın Dr. Hüseyin ALDEMİR'e ,

Her zaman teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize değerli katkılarda bulunan Klinik Şefleri ; Dr. Hüseyin ALDEMİR, Dr. S. Erdal ADAL, Dr. Rengin ŐİRANECİ, Dr. Gönül AYDOĞAN, Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU, Klinik Şef Yardımcıları Dr. Aysel KIYAK, Dr. Sibel ÖZBEK ve tüm uzman doktorlara,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Klinik Şefi Dr. S. Erdal ADAL'a,

Çalışmamın başta istatistik olmak üzere her aşamasında yardımcı bulunan Dr. Hasan ÖNAL'a,

Tezimin yazılması esnasında çeviri ve bilgisayar için desteklerini aldığım arkadaşım Dr. Eyüp Sabri KELEŐ ve kuzenim Hayriye ÖZTÜRK'e,

Bütün hayatını çocuklarına adayan, en büyük hazinenin çocukları olduğunu düşünen, maddi manevi hiçbir yardımını esirgemeyen, herşeyimi borçlu olduğum sevgili annem Şeften YÜCE ve babam Salih YÜCE'ye,

Birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hastanemizin özveriyle çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline,

İçten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Erhan YÜCE

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
3- MATERYAL VE METODLAR.....	39
4- BULGULAR.....	46
5- TARTIŞMA.....	63
6- SONUÇLAR.....	73
7- ÖZET.....	76
8- KAYNAKLAR.....	78

KISALTMALAR

BH: Büyüme Hormonu

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

IUGR: İntrauterin Büyüme Geriliği

YBH: Yıllık Büyüme Hızı

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGF-2: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2

TGF: Transforming Büyüme Faktörü

FSH: Folikül Stimulan Hormon

SSS: Santral Sinir Sistemi

GnRH: Gonodotropin Salgılatıcı Hormon

LH: Luteinizan Hormon

PRL: Prolaktin

GHBP: Growth Hormon Bağlayıcı Protein

SS: Somatostatin

GHRH: Growth Hormon Salgılatıcı Hormon

Ca: Kalsiyum

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

VİP: Vazoaktif İntestinal Peptid

KBG: Konstitüsyonel Büyüme Gecikmesi

IGF-BP-3: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-Bağlayıcı Protein-3

FGFR: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü

PLH: Plasental Laktojen Hormon

TSH: Tirotropin (Thyrotropin releasing hormone)

T3: Tiriiodotironin

T4: Tiroksin

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

IBHE: İdiopatik İzole BH Eksikliği

KBHE: Kombine BH Eksikliği

SDS: Standart Deviasyon Skoru

ITT: İnsülin Tolerans Testi

ADH: Antidiüretik Hormon

KY: Kemik Yaşı

TY: Takvim Yaşı

BMI: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanmasını ifade eden bir terimdir (1).

Büyüme ve gelişme genetik faktörlerin yanısıra hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme, diğer bir çok iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimlerinin yer aldığı karmaşık bir süreç olup, hücre hiperplazisi, hipertrofisi ve hücre ölümünü programlayan apoptozise bağlıdır. Döllenmeden sonra dokuların gelişmesinde ilk adım hücrelerin bölünerek çoğalmasıdır (hiperplazi dönemi). Buna hücre boyutundaki artış (hipertrofi) eklenir. Hiperplazi dönemindeki patolojik etmenler DNA replikasyonunu bozduğu için kalıcı hasarlara yol açarlar. Hiperplazi, hiperplazi-hipertrofi ve tek başına hipertrofi dönemi tüm organlarda aynı zamanda olmaz. Bu dönemlerin süresi dokudan dokuya değişir (1).

Boy kısalıklarının %80'i normal olup, %20'si patolojiktir. Patolojik boy kısalıklarından %1-3'ünü Büyüme hormonu (BH) eksikliği oluşturmaktadır ve BH eksikliği, organik bir nedene bağlı olabileceği gibi çoğunlukla idiyopatiktir (2,3). Kısa boylu olgularda yapılan incelemelerde organik, infiltratif veya infeksiyöz bir hastalık yada travma gibi BH eksikliğine yol açan nedenler yoksa idiyopatik BH eksikliği olarak kabul edilir.

Büyüme hormonu (BH) eksikliği bulunan çocuklar 40 yılı aşkın süredir BH ile tedavi edilmektedirler. İnsan hipofiz bezinden elde edilen BH ilk kez 1958 yılında hipopituitarizmli bir çocuğun büyümesini sağlamak amacıyla kullanılmıştır (4). 1980'li yıllara kadar sınırlı endikasyonlarla yaklaşık, 27000 çocuk hastada insan BH kullanılmış, ancak 1985'te bir hastada Creutzfeld-Jakob hastalığının bildirilmesi ile hipofiz bezinden elde edilen BH kullanımı durdurulmuştur (5,6). Bunun yerine rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen, 191aminoasitli polipeptid yapısında biyosentetik BH kullanıma girmiştir (4).

Güvenli ve etkili olması nedeniyle BH kullanımının giderek yaygınlaşması, BH tedavisinin BH eksikliği olmayan ancak büyüme geriliğine yol açan, idiopatik büyüme geriliği, Turner sendromu; kronik böbrek yetmezliği (KBY), intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi diğer hastalıklar yanısıra metabolik etkilerinden dolayı erişkinlerde de kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak BH tedavisinin endikasyonları, tedaviye yanıtın önceden belirlenmesi, çeşitli hastalıklarda final boya etkisi, malignensili hastalarda kullanımı ve yan etkileri gibi birçok konuda hala tartışmalar devam etmektedir.

Çalışmanın amacı S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde 1996-2004 yılları arasında BH tedavisi başlanan 138 hasta ve izleminde tedavisi sonlandırılan 42 hastanın retrospektif analizini yaparak bu hastaların tanı dağılımı, tedavi öncesi ve sonrası püberte durumları, kranial MR görüntüleme bulguları, eşlik eden diğer hormon eksikliklerinin yüzdesi ve almış oldukları diğer ilaçlar, tedavinin başarısı {tedavi öncesi ve sonrası boy sds' leri arasındaki fark, tedavi öncesi ve BH tedavisi altında iken gözlenen Yıllık Büyüme Hızları (YBH)}, yan etkileri, BH tedavisi sonlandırılanların tedavi kesilme nedeni, kesilme yaşı (desimal yıl), BH alma süreleri (desimal yıl), cinsiyet durumuna göre tedavi sonrası YBH'ları, tedavi öncesi ve sonrası pübertal durumlarının karşılaştırılması, tedavi öncesi püberte durumunun BH tedavisi etkinliği üzerindeki rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Büyüme çocukluğun temel biyolojik karakteridir. Vücut hacmi ve kütesinin artması demektir (7).

Fiziksel büyümenin yetersizliği önemli bir hastalık işareti olabilir. Kısa boy büyümei ilgilendiren hipotiroidi, adrenal ve gonad gibi endokrin hastalığa bağlı olarak meydana gelebilir. Fakat çocuklukta görülen diğer bir çok hastalık şekilleri de büyümei olumsuz yönde etkileyebilir (8).

Kısa boyluluk sadece bir hastalık işareti değildir. İleride kısa boyluluğun kendisi de bazı sorunlar yaratabilir. Bu nedenle büyüme hastalıkları ile ilgilenen bütün doktorlar büyüme bozukluğunun duyarlı bir problem olduğunu bilmeli, ona göre yardım etmelidir. Boy kısalığında erken tedavi çok önemli olup epifizler kapanmadan tedaviye başlanmalıdır (8).

BÜYÜME VE GELİŞME FİZYOLOJİSİ

Tek hücre olarak hayata başlayan insan yavrusu haftalar, aylar ve yıllar boyunca büyür, gelişir; birçok kompleks becerileri yapabilen, düşünme ve düşüncelerini ifade edebilme yeteneği olan, kişilik sahibi bir yetişkin şeklini alır. Büyüme ve gelişme farklı kavramlardır.

Büyüme, organizmada hücre sayısının ve hücrelerin büyüklüğünün artması ile ilgili olup vücut doku ve organlarının uzunluk ve ağırlık yönünden ölçülebilen artışını, gelişme ise büyüyen bir organizmanın dokularının yapısında ve biyokimyasal bileşiminde oluşan değişiklikler sonucu olgunlaşmasının ve biyolojik fonksiyonlarının farklılaşmasını ifade eder. Büyüme ve gelişme konsepsiyonla başlayan ve püberte sonunda epifizlerin kapanması ile diğer gelişimsel sonuçlarının ortaya çıkmasına kadar devam eden kompleks olaylar zinciridir. Büyüme ve gelişmenin temposu belirli dönemlerde hızlanma ve yavaşlamalar gösterir. Prenatal

dönemdeki gelişmenin maternal etkilerin dominantlığı, doğumdan sonra yerini infantın kendi genetik, nütrisyonel ve hormonal konumuna bırakır.

Buna göre büyüme intrauterin (fetal), doğum-püberte arası ve pubertal büyüme olarak üç dönemde tamamlanmaktadır (8).

1-İntrauterin Büyüme: Üç evreye ayrılabilir. İlk evreyi 1-16. gestasyonel hafta arasındaki aktif mitozun olduğu sellüler hiperplazi evresi oluşturur; gebeliğin 16. haftasında embriyonun boyu 14 cm, ağırlığı ise 200 gr civarındadır.

Gestasyonun 16-32 haftalık bölümü olan sellüler hiperplazi ve hipertrofi adını alan 2.evrede mitoz hızı yavaşlarken hücrelerin hacminde artış görülür; 32 haftalık fetus 30 cm boyunda ve 2100 gr ağırlığındadır. Fetal büyümenin üçüncü ve son evresi olan sellüler hipertrofi evresi 32.hafta ile doğum arasındaki evreyi içerir; bu evrede büyüme, hücre sayısının artışından çok hacim artışına bağlıdır (9).

İntrauterin büyüme fetal, maternal ve plasental faktörlerin etkisi altındadır. İntrauterin büyümede etkili fetal büyüme faktörler; fibroblast büyüme faktör, insülin benzeri büyüme faktör (IGF-I) , epidermal büyüme faktör, nerve büyüme faktör, transforming büyüme faktör (TGF), interferon, interlökin, platelet derivesi büyüme faktör ve inhibin'dir.Büyüme faktörler daha çok gebeliğin ilk haftalarında önemli rol oynarlar ve hücre proliferasyonunu sağlarlar (10).

Bu peptid yapıdaki büyüme faktörler yanısıra fetal ve plasental hormonları içeren endokrin faktörlerin de önemli katkısı olduğu anlaşılmıştır (11).

Miadında ve normal şartlarda sonlanan gebelikle dünyaya gelen çocuklarda ortalama boy 50 cm, baş çevresi 35 cm; göğüs çevresi 33 cm, ortalama ağırlık ise erkeklerde 3500 gr, kızlarda 3150 gr'dır (8).

2-Doğum-Püberte Arasında Büyüme: Bu dönemde büyüme değişik vücut bölümlerini ilgilendirir.

Boy Büyümesi: Doğumdan 2 yaşına kadar boy hızlı bir artış gösterir. Yapılan çalışmalar 2 yaşındaki boy uzunluğu ile son erişkin boy arasında önemli korelasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır (8).

Daha sonra; belirli bir hızla puberteye kadar boy uzaması devam eder. Yenidoğanda ortalama 50 cm olan boy, üçer aylık dilimlerde 10,7,5,3 cm'lik artış göstererek birinci yılın sonunda yaklaşık olarak 75 cm'ye yani doğum boyunun 1,5 katına ulaşır. Hayatın 12-24 ayları arasında artış 10-12 cm, 2-4 yaş arasında yıllık artış 7 cm, 4 yaş-puberte arasında ise 5-6 cm'dir (12,13).

Böylece 4 yaşında doğum boyunun 2 katına, 13 yaşında ise 3 katına ulaşılmış olmaktadır. 2-12 yaş arasında boy şu formülle hesaplanabilir: $(6 \times \text{yaş}) + 77$

Vücut Ağırlığı: Hayatın ilk haftasında % 6-10 arasında azalır. Daha sonra 0-6 ay arasında haftada 140-200 gr, 6-12 ay arasında ise haftada 85-140 gr ağırlık artışı gözlenir. Vücut ağırlığı 5 aylıkta doğum ağırlığının 2 katına, 1 yaşında ise 3 katına yükselir. Bir yaşından sonra pubertal döneme kadar yıllık ağırlık artış oranı 2-3 kg'dır. Ortalama olarak ağırlık şu formüllerle bulunabilir: 3-12 aylıkta; $(\text{ay}+9)/2$, 1-6 yaşta; $(\text{yaş} \times 2)+8$, 6-12 yaşta; $(\text{yaş} \times 7)/2 - 5$

Baş Çevresi: Doğumda matür bebeklerde ortalama 34-35 cm olan baş çevresi hayatın ilk 6 ayında ayda 1.5 cm, ikinci 6 ayında ise ayda 0.5 cm artar. 1 yaşında 46 cm, 3 yaşında 50 cm ve 15 yaşında erişkin değer olan 55 cm'ye ulaşan baş çevresi ilk 12 aya kadar şu formülle hesaplanabilir: $(\text{boy}/2 + 9.5) \pm 2.5$

Göğüs çevresi: Doğumda baş çevresinden 1.5-2 cm küçük olan göğüs çevresi, 6-12 ay arasında baş çevresine yetişir ve sonra daha öne geçer. Baş çevresi yenidoğanda ortalama 33 cm, 12 aylıkta 47 cm, 2 yaşında 50 cm, 5 yaşında ise 55 cm'dir

Karın Çevresi: 3 yaşına kadar ölçülür. İlk 12 ayda göğüs çevresine eşittir.

Kulaç Uzunluğu: Büyüme bozukluklarının orantılı (proporsiyone) veya orantısız (disproporsiyone) olup olmadıklarının değerlendirilmesinde, (kulaç-boy uzunluğu)

değeri kullanılır. Bu değer normalde ilk 7 yaşta (-3), 8-12 yaşta (0), daha büyük yaşta yani adolesan dönemde erkeklerde (+4) kızlarda ise (+1)'dir

Üst Segment/Alt Segment Oranı: Büyüme bozukluklarının proporsiyone olup olmadığı hakkında fikir edinilmesini sağlar. Bu oran yenidoğan bebekte 1.7, 3 yaşında 1.3, 7 yaşında 1, pübertede ise 1'in altındadır

Oturma yüksekliği: Çocuk doksan derece olarak hazırlanmış ölçüm tahtasına oturtulur. Baş ile oturduğu nokta ölçülür. Oturma yüksekliği özellikle spinal büyümeyi takipte ve spinal irradiasyon ile diğer hastalıkların takibinde kullanılır. Yenidoğanda oturma yüksekliği boyun %72'si, 2 yaşında %60'ı, 3 yaşında %57'si ve 10 yaşında %52'si kadardır

Orta Kol Çevresi: Orta kol çevresi yenidoğanda 10.5 cm iken 1 yaşında 16.5 cm olur. Daha sonra 1-5 yaş arasında aşırı bir artış göstermeyip 5 yaşında 17.5 cm olur. 1-5 yaşları arasında kısmen sabit kalması malnütrisyon taraması için güvenilir bir kriter olmasını sağlamıştır. Bu dönemde orta kol çevresinin 12.5 cm'den az olması malnütrisyonu gösterir (14).

Deri Kıvrım Kalınlığı: Deri altı yağ dokusunun ölçümü çocuktaki kalorik rezervlerin belirlenmesini sağlar. Triseps deri kıvrım kalınlığı en çok kullanılan kriterdir. Subskapüler, biceps ve suprailiak bölgeden de ölçümler yapılabilir. Toplum için hazırlanmış olan cetvellere bakılarak persentil değeri bulunur. Ortalama değer %90-%110 olup, %90'nın altı malnütrisyonu, %110'nun üstü obeziteyi gösterir (12).

3-Pübertal Büyüme: Püberte, fiziksel, emosyonel ve sosyal büyümenin olduğu dönemdir. Pübertenin başlangıcı iskelet matürasyonunun tamamlandığı yaş olup, kronolojik yaştan çok kemik yaşı ile koreledir ve bu yaş kızlarda 10, erkeklerde 11'dir. Erkek çocuğun büyüme atağı 14 yaş civarındadır ve erkek çocuk büyüme atağı bu sırada sonlanmakta olan kız çocuğun önüne geçmektedir. Bu büyüme atağındaki fark, erkeklerin kızlara nazaran final boylarının daha fazla olmasını açıklamaktadır. Tanner, seksüel matürasyonun ardarda meydana gelen fiziksel değişikliklerini sınıflandırarak tablo haline getirmiştir (12).

Erkeklerdeki pübertenin ilk işareti testislerin büyümesi olup, longitudinal çap 2.5 cm'nin hacmi de 4 ml'nin üstüne çıkar. Bu büyüme FSH'nun seminifer tübüller üzerine olan stimülasyonu sonucudur. Testiküler genişlik longitudinal veya horizontal çapları ölçülebilir veya orşimetre ile hacmi tahmin edilebilir (15-17).

Tanner erkeklerdeki genital evrelendirmeyi testis çapına göre şu şekilde yapmıştır: Testisin Longitudinal çapı; Stage I, 1.5 cm'nin altı ; Stage II, 2.5 cm; Stage III, 3 cm; Stage IV, 4 cm; Stage V, 5 cm ve üstü. Stage II'deki genital gelişim penisin büyümesi, uzaması ve skrotal derinin incilmesi ile de karakterizedir (15-17)

Pubarş (pubik kıllanma), genellikle testis büyümesinin ikinci yılında başlar ve genellikle başlangıçtan 3 yıl sonra tamamlanır. Aksiller kıllanma genital gelişimin III. evresi boyunca görülmeye başlar ve genital gelişimin IV. evresinde büyüme atağı ile birlikte pik yapar. Fasial kıllanmanın başlangıcı stage IV-V'de olup ortalama 15 yaşır. Ses kalınlaşması ve subareolar jinekomasti sıklıkla püberte ortasında görülür, ses değişikliği stage IV'de tamamlanır (15-17) .

Spermatogenez stage III'de başlar. 9.4 cm'i bulan yıllık boy uzama hızı adolesandaki ataktan sonra yavaşlar, 12-16 yaşları arasında ortalama 27.5 cm'lik boy artışı olur. Kemik yaşı 15 olunca son boyun %95'i, 18 yaşında %98.5'i kazanılır. Son duruma sıklıkla spermatogenez başlangıcından sonraki 3 yıl içinde erişilir (15-17).

Genellikle kızlarda pübertenin ilk başlangıç işareti göğüs büyümesi (Telarş) olup başlangıcından 4 yıl sonra tamamlanır. Pubarş genellikle göğüs gelişmesinden sonra başlar. Kızların %10'unda ise pubarş telarştan daha önce olur. Pubarş, genellikle başlangıçtan 2.5 yıl sonra tamamlanır(15-17).

Kızlarda adolesandaki büyüme atağı Tanner'in meme gelişim III. evresi ile birlikte dir. Yıllık büyüme hızı 8.3 cm'dir. Püberte döneminde toplam 20.5 cm'lik boy uzaması görülür. Kemik yaşı 13 olunca son boyun %95'i, 16 olunca da %98.5'u kazanılmış olur. Menarş, genellikle kızların %60'ında meme gelişiminin IV. evresinde, telarştan, 2-5 yıl

sonra meydana gelir. 1-2 yıl sonra ovulatuvar menstrüal sikluslar gelişir, büyüme hızı yavaşlar ve erişkin duruma genellikle menarştan sonraki 2 yıl içinde erişilir (15-17).

BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çocukta sağlık durumunu bozan iç ve dış etmenler büyüme de bozarlar. Kişinin genetik olarak belirlenen kütleyle ulaşabilmesi; beslenme, doku oksijenlenmesi, ortam pH'sı, kemik yapısı, genetik ve hormonal faktörler gibi bir çok etkene bağlıdır.

İntrauterin büyümede prenatal ve genetik faktörler daha etkili olurken; özellikle büyümenin hızlı olduğu ilk iki yaşta yeterli ve dengeli beslenme en önemli faktör olarak göze çarpmaktadır (18).

Püberte öncesi ve sonrası dönemde ise endokrin faktörler büyük önem kazanmaktadırlar (19,20). Tiroid hormonları hem püberte öncesi, hem de püberte dönemi sonrası büyüme de önemli etkiye sahiptir ve büyüme kıkırdaklarını direkt etkileyerek kemik matürasyonunu sağlar. Seks steroidleri ise püberte başladıktan sonra hem BH salgısını artırarak hem de büyüme kıkırdaklarını etkileyerek lineer büyümeye katkı yapmaktadırlar. BH ise yine püberte öncesi ve sonrası dönemde etki göstererek, erişkin boya ulaşmada en önemli hormon olarak dikkati çekmektedir (21).

BÜYÜMENİN ENDOKRİNOLOJİSİ

İntrauterin dönemde büyümeye etkili endokrin faktörler içinde en önemli olanı insülinidir. İnsülinin fetal büyüme üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak açık değildir. İntrauterin büyüme geriliğinde, plasental insülin reseptörlerinin sayısı muhtemelen azalmıştır. İnsülin fetal glukozun, oksijen tüketiminin ve lipogenezin artışı ile orantılı olarak salınırken aminoasitler salınım üzerine etkili değildir.

Fetal büyümenin regülasyonunda fetal IGF'lerin (IGF-I ve IGF-II) direkt etkisi olduğuna dair kanıt olmamasına rağmen İnsulin, fetal IGF-I'in sentez ve salınımını arttırmakta, muhtemelen de IGF-I reseptörlerine bağlanmaktadır (11).

Plasentadan geçmeyen, hücre replikasyonu ile diferansiyasyonunu düzenleyen IGF-I peptidleri fetal büyümeye katkıda bulunurlar. Fetal büyüme (ağırlık ve boy) ile serum IGF-I seviyesi arasında pozitif korelasyon vardır (11).

Büyüme üzerinde etkili ikinci fetal endokrin faktör BH'dur. İntrauterin serum BH değeri 100ng/dl gibi yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmasına rağmen prenatal büyümede çok önemli rolü yoktur. Ne hipofizer aplazi ne de konjenital hipopituitarizm doğum ağırlığının azalması ile ilgili değildir. BH'nun postnatal büyüme üzerindeki etkisi 6. aydan itibaren başlar (11).

Büyüme üzerinde etkili üçüncü hormon, human plasental laktogendir (hPL, chorionic somatomammotropin, CSH-1). Human plasental laktogen'in somatotrop etkisi BH'nundan daha azdır. Tiroid hormonu büyüme etkili dördüncü hormondur. Bazı türlerde hipotiroidi fetal büyüme geriliğine yol açarken, insanlarda böyle olmadığı gibi doğum ağırlığı artmış da olabilir. Daha önceleri maternal tiroid hormonlarının plasentadan geçmediği düşünülüyordu. Muhtemelen fetal büyümeyi sağlayacak kadar tiroid hormonu plasentadan geçmekte ve daha çok nöronal gelişmeyi düzenlemektedir (11).

Püberte Dönemi: Her iki cinste de adolesandaki büyüme atağı BH ve IGF-I'in salınımının artmasına eşlik eder. Pübertenin başlangıcı ile santral sinir sisteminin (SSS) gonadotropin-releasing hormon (GnRH) üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar, böylece hipotalamustan GnRH salınmaya başlar. GnRH hipofiz üzerine etki ederek gonadotropinlerin yani luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH)'un sentez ve salınımını sağlar. Pubertede en erken ölçülebilen değer, uykuda frekans ve amplitüdü pik yapmış olan LH'dur. Geç püberteye kadar LH daha sık pik yaparak günde 2 saatte bire ulaşır. Gonadotropinlerin sekresyonu seks steroidlerinin, yani erkeklerde testosteron ve kızlarda estradiol'ün artmasına yol açar. Testosteron ve estrogen pübertede BH puls amplitüdünü değiştirir ve belki de adrenal androjenler de aynı etkiyi yapmaktadır. Androjenlerin BH salgılanmasının doğal pulsatilliğini belirlemede en önemli faktör olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (22,23).

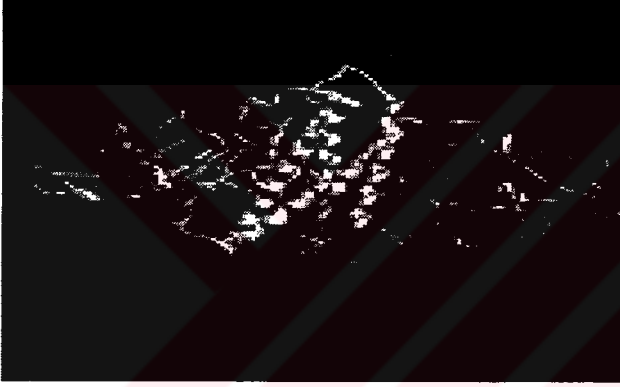
Çocukluk Dönemi: Çocukluk döneminde büyüme ve gelişmeyi etkileyen iki esas hormondan BH, özellikle boy büyümesini etkilerken tiroid hormonu gelişme ve olgunlaşmayı sağlamaktadır. BH, IGF'ler aracılığı ile etkisini gösterir. Orta çocukluk dönemindeki büyüme BH pulse amplitüdü ile modüle edilmiş bir süreçtir. BH

salgılanmasının fizyolojik etkilerini araştırmak için 24 saatlik profillerin kullanılması ile büyüme ve BH salgılanması arasındaki ilişkinin önemi hakkındaki bilgilerimiz artmıştır (24)

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonunun normal lineer büyüme için gerekli olması, adını ve keşfini şekillendirmiş ve BH izolasyonundan sonraki 40 senede yapılan araştırmaların ana odağı haline gelmesine neden olmuştur (25).

Şekil 1. Büyüme hormon moleküler yapısı



Biyokimya ve fizyolojisi: İnsan büyüme hormonu (BH), 191 amino asitten oluşan, molekül içi iki disülfid bağı bulunan, 22 kd moleküler ağırlıklı tek zincirli peptid hormonudur. BH'yi kodlayan ve GH-1 geni olarak adlandırılan gen, 17. kromozomun uzun kolunda bulunmakta ve buradaki GH gen ailesinin bir üyesini oluşturmaktadır (GH gen ailesi 5' ucundan 3' ucuna doğru sırasıyla GH-1, CSHP-1, CSH1, GH-2 ve CSH2 genlerinden oluşur). GH-1 geni sadece hipofizde somatotrop hücrelerde ifade edilmektedir (25,26).

Plazma yarı ömrü 20 ila 30.dakika arasında bildirilen BH, dolaşımında birden çok formda bulunur. BH'nin dolaşımındaki formlarının heterojenitesi posttranskripsiyonal ve deaminasyon, asetilasyon, fosforilasyon gibi posttraslasyonel olaylardan kaynaklanır. BH formlarının bir kısmı proteoliz ile oluşan izomerler, bir kısmı ise monomerlerin birleşmesiyle oluşan polimerik ağır formlardır. Dolaşımında en fazla bulunan BH formu 22 Kd ağırlığında ve % 75 oranındadır. Dolaşımındaki BH havuzuna katkıda bulunan 20

Kd ağırlığındaki ikinci BH formu ise % 5-10 oranında bulunmaktadır. Moleküler formların her birinin renal klirensi farklıdır. BH salgılanmasını sağlayan uyarının büyüklüğü, süresi ve mekanizması, cinsiyet, yaş ve patolojik durumlar BH formlarının oranlarında değişiklik yaratmamaktadır.

İnsan adenohipofizinde , somatotroplarda üretilen ve sentezlenen 5 ile 11 mg BH bulunmakta ve hipofizin ağırlığının % 4-10'unu oluşturmaktadır. BH'yi salgılayan somatotrop hücreleri, ön hipofizdeki hormon üreten hücrelerin % 50'sini oluşturmakta ve yan bölgelerde bulunmaktadır. Somatotropların sayısı, morfolojik özellikleri ile immunoreaktiviteleri yaş ve hastalık durumları ile değişmemektedir (27).

BH reseptörü

BH'nun bağlandığı BH reseptörü 638 amino asit içerir ve 70 kd ağırlığındadır. Geni 5. kromozomda lokalize olup PRL, interlökin, eritropoetin, interferon ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörle homoloji gösterir (28). Karaciğer ve yağ dokusu en fazla BH reseptörü mRNA ifadesine sahiptir. BH reseptörü üç bölümden oluşur: hormon bağlayıcı hücre dışı bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik bölüm. BH molekülünün BH reseptörü için iki bağlayıcı bölgesi vardır. Reseptörüne bağlanan BH, daha sonra bir hücre içi tirozin kinaz olan Janus kinaz (JAK2) ve transkripsiyon faktörlerinden STAT ailesini uyararak etki eder (29).

BH bağlayıcı proteini (Growth hormone binding protein=GHBP)

BH bağlayıcı proteini (GHBP), BH'ye yüksek özgüllük ve afiniteyle, düşük kapasiteyle bağlanır. Dolaşımdaki BH'nun yalnızca % 45'i GHBP'ye bağlı bulunmaktadır. GHBP, BH reseptörünün hücre dışı bölgesi ile yapı olarak aynı olup yaklaşık 55 kd ağırlığındadır. GHBP, glomerüler filtrasyonu engellemek yoluyla BH'nun dolaşımdaki yarı ömrünü uzatmakta ve reseptörüne bağlanmasını düzenlemektedir. GHBP düzeyleri genellikle BH reseptör düzeylerini ve aktivitesini yansıtmakta olup BH'na direnç durumlarında sıklıkla düşük düzeyde bulunur.

Yenidoğanda GHBP düzeyleri oldukça düşükken, çocukluk boyunca artar ve puberte ile erişkin dönemde plato oluşturur. GHBP düzeyi diabetes mellitus, beslenme bozukluğu, hipotiroidi ve kronik karaciğer hastalığında azalmış; obezite, aşırı beslenme, gebeliğin erken dönemleri ve östrojen tedavisinde ise artmış olarak saptanır (27).

BH salınımı

BH günde yaklaşık dört ile sekiz kez pulsatil olarak salgılanmaktadır. Serum BH düzeyleri pulsar arasındaki 0,04 ng/ml'den azdır. BH'nun büyük bir kısmı gece sırasında derin uykunun başlangıcından sonraki birkaç saat içinde, uykunun yavaş dalga evrelerinde (evre 3 ve 4) salgılanmaktadır. BH fetal serumda ilk trimestrin sonlarına doğru saptanabilir. Gebeliğin ortalarında doruk düzeye (150 ng/ml) ulaşan BH, neonatal dönemde 25-35 ng/ml seviyelerine iner, çocukluk ve erken puberte evrelerine dek düşmeye devam eder ve yaklaşık 5-7 pg/dl düzeylerinde bulunur.

Püberte döneminde pulsaların sayısından ziyade amplitüdlerindeki artma sonucu BH'nun 24 saatlik salgılanması doruk düzeye ulaşmaktadır (27) .

BH salınımının düzenlenmesi

Hipofizin somatotrop hücrelerinden BH salınımı iki hipotalamik hormon tarafından düzenlenmektedir. Growth hormon relaising hormon (GHRH) ve somatostatin (SS) veya inhibe edici hormon. BH'nun siklik ve pulsatil salınımından bu iki hormon sorumludur. GHRH BH'nun sentezini uyarırken, somatostatin pulsatil salınımından zamanlama ve amplitüdünden sorumludur. GHRH, 44 amino asit içeren ve BH salgılatıcı etkisini ise proteolizi sonucu oluşan 40 ve 37 aminoasitli peptidleri ile gösteren bir peptittir. GHRH'nin BH sentezi üzerindeki etkisi transkripsiyon düzeyindedir. GHRH hücre membran düzeyindeki reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz enzimini uyarmakta ve hücre içi kalsiyum (Ca) konsantrasyonlarını arttırarak BH salınımının artmasına neden olmaktadır (25,30)

Somatostatin, 14 amino asitli bir peptid olup, BH pulsalarının amplitüdünü ve zamanlarını etkilemektedir. SS, reseptörüne bağlanarak GHRH ile aktive olmuş adenilat siklaz aktivitesini bloke etmekte ve kalsiyum düzeylerinin azalmasına yol açarak BH salınımını baskılamaktadır (25,30)

GHRH salınımının artması ve SS salınımının azalmasının aynı anda meydana gelmesi ile BH'nun pulsatil salınımının oluştuğu düşünülmektedir. Bir BH pulsu ancak maksimal GHRH ve minimal somatostatin sekresyonu gerçekleştiğinde beklenir. İn

vitro koşullarda, somatotroplar SS ve GHRH'ya maruz bırakıldıklarında SS'nin etkisinin GHRH'dan daha baskın olduğu gözlenmektedir. İki hipotalamik faktör olan GHRH ve somatostatin özel nöronların fonksiyonu, kompleks bir nörotransmitter ağı ile düzenlenmektedir. Serotonin, histamin, nörepinefrin, dopamin, asetilkolin, ̳-aminobutirik asit, tiotropin-realisig hormon (TRH), vazoaktif intestinal peptid (VIP), gastrin, nörotensin, substans P, kalsitonin, nöropeptid Y, vazopresin ve kortikotropin realisig hormon (CRH) gibi pek çok nörotransmitterin bu düzenlemede rol aldığı düşünölmektedir. BH salınımını arginin ve lösin gibi amino asitler, stres, uyku, kanama, açlık, hipoglisemi ve egzersiz de etkiler. Hipotalamusta bulunan bir peptid olan galanin BH salınımını arttırmaktadır (27).

BH sentez ve salınımı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in hipofiz ve hipotalamus düzeyinde, negatif geri bildirim etkisi ile düzenlenmektedir. IGF-1'in BH gen transkripsiyonunu ve BH salınımını kendi reseptörlerine bağlanarak baskıladığı düşünölmektedir (27). Ayrıca BH bizzat hipotalamusa etki ederek kendi salınımını düzenlemektedir. Östrojenler, androjenler, tiroid hormonları ve glukokortikoid gibi hormonlar da BH salınımını etkilemektedir. Bu hormonların etki mekanizmalarının hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde olduğu düşünölmektedir. Püberte döneminde cins steroidlerinin artması ile, BH puls amplitünde artış saptanmış ve bu etkinin cins steroidlerinin, somatotropların GHRH'ya cevabının arttırması, GHRH salınımının miktarındaki veya SS'nin baskılayıcı etkisinde meydana getirdiği değişikliklere bağlı olabileceği öne sürölmüştür (31). Tiroid hormonlarından özellikle triiodotironin (T3) BH'na özgü mRNA konsantrasyonunu arttırmaktadır (32). Hipotiroidili olgularda spontan BH salınımı azalmıştır. Ayrıca BH salınımının değerlendirilmesinde kullanılan BH uyarı testlerindeki BH düzeyi düşük saptanmaktadır (33). Bu nedenle BH uyarı testleri uygulanmadan önce serum tiroid hormonlarının düzeylerine mutlaka bakılmalıdır. Glukokortikoid fazlalığı olan durumlarda BH salınımı azalır. BH salınımını uyaran sentetik heksapeptidlere BH sekretogogları adı verilmiştir. Bu peptidler BH salınımı uyarak BH'nun GHRH'ye cevabını arttırmakta ve aynı zamanda hipotalamik ve hipofizer bölgelerindeki GHRH reseptörlerine etki etmektedir. Yine, hipotalamik bir peptid ve sekretin-glukagon-VIP ailesinin bir üyesi olan PACAP (pituitary adenilat cyclase-activating peptide)'nin de

BH' nu arttırdığı gösterilmiştir (34). Somatotrop, laktotrop, tirotropların gelişiminden sorumlu olan Pit-1 de BH salgılanmasına etki eden bir faktördür (26).

Tablo 1: BH salınmasını etkileyen faktörler

BH Salınımının Düzenlenmesi		
Etken	Arttırır	Azaltır
Nörojenik	Uygunun 3. ve 4. Evreleri	REM uykusu
	Stres (Travma, cerrahi, enflamasyon, psikojenik)	Emosyonel yoksunluk
	α -adrenerjik agonistleri	α -adrenerjik antogonistleri
	β -adrenerjik antagonistleri	β -adrenerjik agonistleri
	Dopamin agonistleri	
	Asetilkolin agonistleri	Asetilkolin antagonistleri
Metabolik	Hipoglisemi	Hiperglisemi
	Açlık	Tokluk
	Düşük serbest yağ asidi düzeyleri	Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri
	Aminoasitler	
	Kontrolsüz diabetes mellitus	Obezite
	Üreme	
Hörmonal	Hepatik siroz	
	GHRH	Somatostatin
	Düşük IGF-1 düzeyleri	Yüksek IGF-1 düzeyleri
	Östrojen	Düşük TH düzeyleri
	Glukagon	Yüksek glukokortikoid düzeyleri
	AVP (arginin vazopresin)	

BH'nun Fizyolojik Etkileri: BH'nun iskelet büyümesi üzerindeki majör etkilerinin yanısıra yağ doku (adipositler) ve çizgili kaslar üzerinde karakteristik orta derecede metabolik etkileri bulunmaktadır. BH anabolik olup, kas hücrelerinde protein sentezini arttırmaktadır. Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine katabolik etkili olup kas hücrelerinde protein sentezini arttırmaktadır (35).

Karbonhidrat ve Yağ Metabolizması: Kısa dönemde BH uygulanması akut ve geçici derecedeki hipoglisemi ile sonuçlanan insülin benzeri etki yaratmaktadır. Buna insülin salınım süpresyonu ve azalmış glukagon sekresyonu eşlik etmektedir. İnsülinin uyardığı hipoglisemi ve spontan hipoglisemi, BH sekresyonunu hipotalamik seviyede arttıran en kuvvetli faktördür. Yinede plazma glukoz seviyelerini arttırmada BH metabolik etkilerinin kısa zamanlı yolu göstermektedir ki; glukoz seviyelerini akut regülasyonunda BH önemli bir faktördür. Artmış BH seviyelerinin uzun dönemli etkisi, plazma glukoz konsantrasyonunu arttırmaktadır (35).

Büyüme ve Protein Metabolizması: BH'nun büyümeyi uyarıcı etkisi, en iyi şekilde BH eksikliği olan hastaların yeterli bir süre BH tedavisi almasıyla gösterilmiştir. Büyüme kelimesi artmış protein sentezi ve üriner nitrojen ekskresyonunun ölçülmesi ile ortaya konabilen nitrojen retansiyonu anlamına gelmektedir. BH uygulaması nitrojen retansiyonunu arttırmaktadır. BH'una bağımlı protein sentezi mekanizması, invitro olarak hayvan dokularında incelenmiş ve cAMP'ye bağlı olduğu saptanmıştır. BH'nun büyümeyi arttıran ve hücre differasyonunu sağlayan etkileri IGF ve /veya diğer henüz tam olarak bilinmeyen faktörlerin üretimi yoluyla olmaktadır (36).

Mineral Metabolizması: BH'nun plazma sodyum, potasyum, kalsiyum ve diğer mineraller üzerindeki etkisi birçok metabolik denge çalışmalarında rapor edilmiştir. Büyümenin eşlik ettiği intraselüler madde artışı nedeniyle fazla miktarda potasyum ve fosfat retansiyonu olmaktadır. Sodyum retansiyonu potasyum retansiyonundan daha azdır. BH yetersizliği olan hastalarda eksojen BH ile tedaviden sonra serum fosfat seviyesi yükselmektedir. Fakat Ca düzeyi etkilenmemektedir. İdrarla Ca kaybı artmasına rağmen aynı zamanda barsakta Ca absorpsiyonu artmaktadır. Buna rağmen BH tedavisi esnasında arasıra negatif Ca dengesi oluşabilir. İnvivo ve invitro deneyler BH'nun Ca üzerine olan etkisi tam olarak aydınlatamamıştır (37).

Organ Büyümesi: BH, lineer büyüme üzerindeki etkisi dışında aynı zamanda iç organların büyüklük ve diferansiyasyonlarını da etkilemektedir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile ilgili araştırmalar iç organların sadece büyüklüğünü değil aynı zamanda fonksiyonel kapasitelerini de arttırdığını göstermiştir. BH'nun insan hücrelerinin büyümesi üzerine olan etkisi ve özellikle iskelet kası üzerine olan etkisi incelenmiştir. BH yetersizliği olan çocuklarda kas hücrelerinin total sayısının belirgin şekilde daha az olduğu gösterilmiştir. BH tedavisi sonucunda kas hücrelerinin hem sayısında hem de büyüklüğünde artış olmaktadır (35).

SOMATOMEDİNLER/İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ

BH'nun büyümeyi arttırıcı etkisinin hücreler üzerine olan direk etkisinden kaynaklanmadığı, onun uyarılarına sekonder maddeler aracılığıyla sağladığı gösterilmiştir. Yapıları insan proinsülin molekülüne yakın benzerlik gösteren ve serum konsantrasyonları BH'na bağımlı olan bu maddeler 2 adet polipeptid olup 1972'de DauBHaday tarafından BH (somatotropin) aktivitesi ile olan ilişkilerinden dolayı somatomedin olarak adlandırılmışlardır (38).

Somatomedin C veya IGF-I büyük oranda BH'una bağımlı, IGF-II BH'na daha az bağımlı tek zincirli polipeptidlerdir (34). IGF-I, BH'nun büyüme üzerine olan arttırıcı etkisinden, IGF-II ise BH'nun diğer metabolik aktivitelerinden sorumludur. Bunların fizyolojik etkilerinin hedef hücrenin tabiatına ve gelişme sürecine göre değişmesi muhtemeldir. Diğer klasik hormonların aksine IGF'ler birçok organ ve dokuda üretilmekte ve etkilerini üretildikleri hücrelerin yakınında bulunan hücrelere (parakrin) ya direkt olarak kendilerini üreten hücrelere (otokrin) ya da üretildikleri yerlerden daha uzak yerlerde (endokrin) etki gösterebilmektedirler (39).

Farklı durumlarda değişik etki mekanizmalarının devreye girmesi muhtemeldir. IGF'ler klasik olarak birincil olarak karaciğerde sentezlenirler. IGF-I sentezi birçok organda BH tarafından düzenlenebilmektedir (40). IGF'ler BH salınımının feedback kontrolünde rol oynamaktadır, ancak bu sistemik IGF-I seviyesinden ziyade hipotalamo-hipofizer aksla ilgili lokal üretimle ilişkilidir (41).

Dolaşımdaki IGF Üzerine Etkili Faktörler: BH'ı, BH benzeri hormonlar, beslenme, insülin, tiroksin ve steroid gibi birçok faktör dolaşımdaki IGF üzerinde etkilidir(42).

IGF'lerin Etkileri: IGF'lerin mitojenik ve diferansiyasyon yapıcı etkileri vardır.. Mitojenik etkiler, IGF'lerin yaygın bir şekilde DNA sentezine ve/veya hücrel çöğalmayı uyarıcı etkisidir (36).

IGF'lere cevap verdiği gösterilen hücreler fibroblastlar, hepatositler, kas hücreleri ve mezankimal hücrelerdir. IGF-I'in etkisi IGF-II'den daha güçlüdür. Diferansiyasyon (farklılaşma) yapıcı etki; IGF'ler ayrıca görünürde mitozla alakalı olmayan daha başka birçok olayı da uyarıcı etkiye sahip görünmektedirler. Bunların kıkırdak üzerindeki proteoglikan sentezi uyarılması gibi metabolik etkileri ve glikoz taşınması, oksidasyon ve lipogenez gibi insülin benzeri etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir (36).

IGF'lerin Etki Mekanizmaları: Yaygın olarak incelenmemiş olmasına rağmen IGF-I'in sitolojik protein kinazları uyarabileceği düşünülmektedir (43).

IGF Ölçümlerinin Kısa Boyun Değerlendirilmesinde Kullanımı: RIA ile serum IGF-I seviyesi, tahmini olarak çocuklarda BH salınımı değerlendirilmesine yardımcı olabilir (44). IGF-I verileri yalnızca hastaların yaş, puberte ve beslenmeyle ilgili durumu ve BH eksikliği dışında kalan ve büyüme bozukluğuna sebep olan etkenler değerlendirilerek hesaba katıldığında doğru bir şekilde yorumlanabilir. Serum IGF-I düzeyi yaşa ve pubertal duruma bağlıdır ve kızlarda normal değerler biraz daha yüksek olmak üzere cinsiyete bağlıdır. Muhtemelen IGF-I seviyeleri kronolojik yaşla değil tercihen kemik yaşı ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir (45).

Çünkü kemik yaşı gelişme durumu indeksini ortaya koymaktadır. Düşük IGF-I seviyesi BH eksikliği olarak değerlendirilmemelidir. Primer BH eksikliği dışında kalan ve büyüme bozukluğuna yol açan birçok etken de düşük serum IGF-I ile seyredebilir. Manütrisyon, beslenme bozukluğu ile sonuçlanan kronik hastalıklar ve hipotiroidizm de düşük serum IGF-I'in sebepleri arasında araştırılmalıdır. BH eksikliği olarak

değerlendirilen çocukların az bir kısmında (yaklaşık %15) serum IGF-I normal sınırlardadır (46).

Ağır BH eksikliğinin normal serum IGF-I seviyeleriyle seyrettiği birçok klinik durum vardır. Çok sayıda çalışma, IGF-I'in, BH eksikliği taramasında değerli olduğunu göstermektedir. Moore ve arkadaşları 143 kısa boylu çocukta IGF-I ölçmüşler ve bunların arasında IGF-I değerleri 0.5 Ü/ml'den düşük bulunanların BH durumunu incelediklerinde %50'sinde BH eksikliği ile uyumlu bulgular saptamışlardır(44). IGF-I ölçümünün BH tedavisine muhtemel büyüme cevabını değerlendirmek için kullanılması öne sürülmüştür (47).

Ancak, IGF-I birçok dokuda sentezlendiğinden serum konsantrasyonlarının ölçülmesi IGF-I'in BH'na olan cevabını tam olarak göstermeyebilmektedir. Ek olarak BH, IGF bağlayıcı proteinleri IGF-I'i etkilediği oranda etkileyebilir (47).

KISA BOYLU ÇOCUKLAR

Normal ve anormal boy arasında kesin bir sınır yoktur. Bu nedenle kısa çocuk tanımlamasını yapmak subjektiftir. Ana kural olarak genellikle, yaş cinse bağlı olarak toplumdaki boyların 3. persentilin altı olması boy kısalığını düşündürür. Bu tanımlama topluma, coğrafyaya, ırka ve zamana göre değişir (48).

Afrikadakilerin uzun ekstremiteli, Çinli'lerin kısa bacaklı olması buna örnek gösterilebilir. Kısacası çocukların boyları farklı toplumlarda çevreye bağlı olarak gelişir. Bundan dolayı bir ülkede ya da ırksal bir grupta bu amaçla yapılan çalışma, daha geniş bir alanda yapılan çalışmadan daha duyarlıdır. Sağlıklı çok sayıda çocuğun ölçümünden standart büyüme çizelgeleri elde edilir. Örneğin, Tanner ve arkadaşları tarafından yapılmış olan büyüme çizelgeleri bugün İngiltere'de en uygun standart olarak kullanılmaktadır (49). Amerika'da National Center for Health Statistics (NCHS) tarafından yapılan standartlar Dünya Sağlık Örgütü tarafından da benimsenmiş ve referans olarak sunulmuştur (50).

Türkiye’de ise Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladığı persentil tablosu kullanılmaktadır (51). Toplum çalışmasında ; 3. persentil çizgisinin altında 3 standart deviasyonu gösterme açısından ek bir çizgi oluşturulabilir. (3. persentil yaklaşık 1.9 standart deviasyonludur). Çocuğun boyu ile ebeveynlerin boyu arasındaki ilişkiyi göstermek için, tahmin edilen boyun beklenen boya olan oranı saptanmalıdır. Beklenen veya hedeflenen boy şu formülle hesaplanabilir:

Erkek çocuk son boy: $\frac{(\text{Annenin boyu} + \text{Babanın boyu}) + 13}{2}$

2

Kız çocuk son boy: $\frac{(\text{Annenin boyu} + \text{Babanın boyu}) - 13}{2}$

2

Normal çocukların %5 kadarı, anne ve babanın persentil değerlerinin orta noktasından yani ortalama persentil değerinden 9 cm’e kadar ek bir uzama gösterebilirler (37). Çocuğun tahmin edilen boyu, çocuğun mevcut boyu, yaşı ve kemik yaşından yararlanılarak Tanner ve Bayley ve Pinneau’nun metodları kullanılarak da saptanabilir. Tahmin edilen boy beklenen boydan 10 cm’den daha düşükse bunun aile için anormal olduğu söylenebilir (49,52).

BOY KISALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme bozukluğu olduğunu söylemek için aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması gereklidir.

- * Boyunun 3 persantilin altında olması,
- * Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25 persentil veya -0.8 SDS) ve persentil kaybetmesi,
- * Öngörülen boyunun, hedef boy sınırlarının altında kalması (± 5 cm),
- * Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz ileri olması,

Tablo II. Boy kısalıklarının sınıflandırılması

A) Normalin varyantı kısalıklar

Genetik boy kısalığı

Konstitusyonel büyüme gelişme gecikmesi.

B) Patolojik boy kısalıkları

Orantısız boy kısalıkları

İskelet displazileri

Rezistan rahitisler .

Işınlamalar

Orantılı boy kısalıkları

Intrauterin büyüme geriliği

Kromozom anomalileri

Dismorfik sendromlar

Endokrin patolojiler

Malnutrisyon

Kronik hastalıklar

Sevgi yoksunluğu

NORMALİN VARYASYONU OLAN BOY KISALIKLARI:

GENETİK (AİLEVİ) BOY KISALIGI (GBK)

Çocukta büyüme özellikleri ve erişilen nihai boy genetik olarak belirlenir ve poligenetik bir geçiş gösterir. Bu nedenle ebeveynin ve ailesinin boy özelliği çocuğun büyümesini değerlendirmede önemlidir. Genetik boy kısalığı olan çocukların ebeveyni veya ailesinde kısa boylular olup, çocuğun ön görülen boyu hedef boyuna uygundur. Genel sağlıkları iyidir. Doğum kiloları ve doğum boyları normaldir. İlk 2-3 yaş içinde büyüme hızları yavaşlar ve 3. persantilin altına düşerler. Boy kısalığı -2.5 SD' yi pek aşmaz. Bu büyüme yavaşlaması, kendi genetik büyüme çizgisine bağlı olup, daha sonraki yıllarda yaştlarına uyan bir büyüme temposu gösterirler ve büyümeleri

persentil eğrilerine paralel gider. Tartıları normaldir. Kemik yaşları kronolojik yaşlarına uygundur. Bazen biraz geri olabilir. Puberteye girme zamanı yaşlıları gibidir, biraz erken de olabilir. Genetik boy kısalığı bir nedenden çok temelde birçok etiyolojik nedene bağlı oluşabilir.

Genetik boy kısalığı düşünülüğünde vücut oranlarına bakılmalıdır. Hipokondroplazi otozomal dominant geçişli olup ailevi boy kısalığı ile karıştırılabilir. Böyle bir durumda oturma yüksekliği ölçümü önem taşır. Çocuğun boyunu değerlendirirken anne- baba boyunu dikkate almak önemli ise de kısa boylu her ebeveyn de kısalığın nedeni genetik olmayabilir. Onların geçirilmiş hastalıklar veya ilaç kullanımı öyküsünün olup olmadığı da sorgulanmalıdır.

Genetik geçişli bir çok organik hastalık, büyüme geriliğine yol açabilir. Büyüme hormonu reseptör mutasyonuna bağlı büyüme hormonu direnci, büyüme hormonu gen delesyonları, PİT-1 gen mutasyonu, psödohipoparatiroidi, doğumsal metabolik hastalıklar bu bağlamda sayılabilir.

Genetik boy kısalığında tedavi gerekmez. Daha uzun boy beklentisi olan çocuk ve ailesinin istemi ile, seçilmiş olgularda büyüme hormonu kullanımı (kendi olanakları ile) denenebilir. Tedaviye yanıt altta yatan etiyolojik nedene göre değişkendir. Büyüme hormonu ile büyüme hızı arttırılabilirse de büyüme hormonu tedavisinin nihai boyu arttırdığı netleşmemiştir (53-59).

KONSTITÜSYONEL BÜYÜME GECİKMESİ (KBG)

Konstitüsyonel gecikme, biyolojik olgunlaşma temposunda görülen fizyolojik bir yavaşlamadır. Yavaş büyüme doğumdan sonra 3-6'cı aylarda başlar, tartı ve boy artışında yavaşlama 2-3 yaşlarına kadar sürer, daha sonra büyüme temposu yavaş normal sınırlarda devam eder. İlk yıllarda ailevi boy kısalığında görülen persentil kaybı konstitüsyonel büyüme gecikmesi için de geçerlidir. Ancak bunlarda boy kaybı yanında tartı kaybı da vardır. Genetik kısalıkta tartı alımı boya uyumlu hatta fazla iken konstitüsyonel büyüme gecikmesinde tartı alımı boya göre daima azdır. Bu büyüme şekli çocukluk çağı boyunca devam eder.

10-14 yaşlarına kadar alt persantil çizgisine paralel giden büyüme eğrisi, bu yaşlarda persantil egrisinden tekrar uzaklaşmaya başlar. Bunun nedeni bu yaşlar arasında normal çocuklarda başlayan pübortal büyüme hızlanmasıdır. Bu dönemde büyüme hormonu sekresyonunda bir azalmanın olduğu birçok olguda gösterilmiştir. Bu azalmanın biyolojik ve geçici bir özellik mi, yoksa püberte yaşında artması gereken ve büyüme hormonu üzerine uyarıcı etkisi olan cins steroidlerinin bu çocuklarda henüz yetersiz olmasının bir sonucu mu olduğu tam belli değildir. Ancak KBG olgularının çoğunda kalıcı büyüme hormonu veya başka bir hormon eksikliği gösterilmemiştir. Gece büyüme hormonu salgısı normaldir ve cins steroidi verildikten sonra yapılan büyüme hormonu uyarı testine yanıt normaldir. IGF-1. IGF-BP3 değerleri iskelet yaşlarına göre normal veya hafifçe düşüktür.

KBG olgularında kemik yaşı daima geridir, bu gerilik 2-4 yıl arasında değişir. Erişkin boy değeri hedef boy sınırlarına ulaşır. Ancak çocukların bir çoğu genetik potansiyelinin alt yarı sınırları içinde kalırlar Ağır KBG olgularının erişkin boyuna ulaşması bazı olgularda 20-21 yaşını bulur traş olmaları 20 yaşında veya daha geç olur.

KBG olgularının vücut oranları bozulmuştur. Bu bozulma muhtemelen püberte gecikmesine bağlı gövde büyümesindeki yetersizliğe bağlı olup oturma yükseklikleri azalmıştır. Oturma yüksekliği/boy oranındaki azalma püberte sonrasında da devam eder. Öyküde, ailede benzer büyüme temposuna % 60-90 olguda rastlanır.

Çocuklara yaklaşım, yaşına göre özellik gösterir. Ondört yaş öncesinde fizik muayene ve öykü ile KBG düşünülen çocuğun kemik yaşının saptanması tanıyı doğrulamak açısından önem taşır. Ayrıca kan sayımı FT4, TSH ile tiroid profili, sedimantasyon, üre, idrar tahlili ve anti endomisium IgA antikoruna bakılarak, hipotiroidi, kronik böbrek veya inflamatuvar barsak hastalığı olup olmadığı araştırılır.

Tetkikler normale beslenme önerileri yapılır, 6 ay ara ile büyüme izlemine alınır. Ondört yaşına gelen çocukların çoğunda püberte başlar. Yaşı ilerlediği halde pübertesini başlamayan çocukta hipofizer yetersizlik ve hipogonadizm ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavi olarak 3-6 ay süre ile düşük doz androjen (kızlarda estrogen) uygulanabilir. Androjen tedavi olarak 75-100 mg uzun etkili testosteron (testosteron enantat veya sipionat) bir ay ara ile ve 3-6 ay süre ile veya kilo başına 0,05-0,1 mg, oksandrolon 6 ay süre ile verilebilir (oksandrolon aromatize olmayan ve zayıf androjenik etkisi olan bir anabolizandır). Tedavi başında ve sonunda kemik yaşı kontrolü esastır. Kronolojik yaşı 10 yaşın altındaki bir çocuğa androjen tedavi yapılmamalıdır. Erken tedavi kemik

yaşının hızlı ilerlemesine ve erişkin boyunun kısa kalmasına neden olabilir. Testosteron tedavisi için prepubertal veya Tanner evre 2 yi aşmamış olması (sabah testosteron < 1ng/ml) gerekir.

Konstitüsyonel gecikme, esas olarak erkek çocukların bir sorunudur, kız çocuklarında daha az görülür. Kızlarda püberte belirtileri 13 yaşına kadar başlamaz meme gelişimi başladıktan sonra ise menarşın görülmesi 4.5 yıla kadar uzayabilir. Kız çocuklarda Turner dahil çeşitli nedenlere bağlı gonadal yetersizlikler, androjen duyarsızlığı, anoreksiya nervoza v.b. ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Erken tedavi kemik yaşının hızlı ilerlemesine ve erişkin boyunun kısa kalmasına neden olabilir.

Anabolik steroidler dışında bu çocuklarda propranolol, klonidin, L- dopa, ve bromokriptin kullanımı bildirilmiştir. Bazıları kısmen yararlı olmuşsa da plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. KBG'de büyüme hormonu kullanımı denenmiş önemli bir etkisi bulunmamıştır. KBG olan 4 çocukta beslenme açığının giderilmesi ve özellikle enerji ve mikronutrient eksikliğinin gözden geçirilmesi ve desteklenmesi çok önemlidir (54-58, 60-62).

PATOLOJİK BOY KISALIKLARI

Boy kısıklıklarının daha küçük bir yüzdesi patolojik nedenlere dayanır (Tablo II). Bu grupta endokrin nedenlerin yanında kronik hastalıklar, kromozomal ve/veya genetik bozukluklar, beslenme bozuklukları, psikososyal etkiler, intrauterin gelişme geriliği ve iskelet sistemi patolojileri vardır.

Patolojik boy kısıklıklarında erken tanı konulması ve erken tedavi yapılması boy prognozu açısından önem taşır.

İSKELET DİSPLAZİLERİ

İskelet displazileri 5 grup altında toplanabilir.

- 1- Osteokondrodizplaziler: Kemik veya kırırdağın büyüme veya gelişmesinde bozukluklara bağlı olanlar
- 2- Dizostozlar: Kemiklerin tek veya birlikte malformasyonu (iskeletin yaygın bozukluklarını kapsamaz)
- 3- İdiopatik osteolizis : Kemikğin multifokal rezorbsiyonu ile giden hastalıklar

4- Kromozomal kusurlarla birlikte görülen iskelet bozuklukları

5- Primer metabolik hastalıklar ile birlikte görülen iskelet bozuklukları

Osteokondrodizplaziler, kemik, kıkırdak veya her iki dokunun intrinsik bozukluğu sonucu ortaya çıkan klinik ve genetik olarak heterojen geniş bir hastalık grubudur. Kemiklerin boyunun ve şeklinin bozulması ile gider. Ekstremiteleri, gövde ve kafatası kemiklerini tutabilir. İskelet displazilerinin sıklığı tek tek az görülür olmakla birlikte yaklaşık farklı 200 tipi vardır. Tüm displaziler birlikte ele alındığında sıklığı 3-4.5: 10.000 yenidoğan olur ki, çocuk hekimlerinin, temel özelliklerini bilmesi gereken, geniş bir büyüme bozukluğu grubudur. Osteokondrodizplazilerde tanı konulması güç olabilir. Bugün bir çoğunun moleküler genetik ve biokimyasal bozukluğu tanımlanmıştır, ancak klinik ve radyolojik değerlendirme tanı için esastır.

Akondroplazi ve hipokondroplazilerin büyük bir oranının %80-90 yeni mutasyonlara dayandığı ise unutulmamalıdır.

Vücut bölümlerinin ölçülmesi ve oranlanması displazi tanısında önem taşır. Kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, alt üst vücut oranı, baş çevresi gibi.

Antropometrik ölçümler tanıda yardımcı olmakla birlikte radyolojik değerlendirme daha önemlidir. Moleküler genetik sınıflandırmada ise varolan gen defekti önemlidir. Örn: COL2A1 (Tip 2 kollajen) ve FGFR3 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3) genlerindeki mutasyonlar iskelet displazileri arasında önemli yer tutarlar. İskelet displazileri yaşamın erken dönemlerinden başlayarak yavaş lineer büyüme ile karakterizedir. Vücut oranları bozuktur, belirleyici fizik ve radyolojik özellikleri vardır. Bulguların kemik yaşı kronolojik yaşına yakındır, displazik değişiklikler nedeni ile kemik yaşını doğru değerlendirmek güç olabilir. Puberte normal zamanında başlar. Ayırtıcı endokrin inceleme nadiren gerekir (54,55,57,62-66).

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ (IUGR)

IUGR terimi, çoğu kez SGA (Small for Gestational Age) ile eş anlamlı olarak kullanılır. SGA gestasyon yaşına göre intrauterine gelişimini iyi yapmadan doğan yani intrauterine büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında doğan çocuk olarak tarif edilir. Oysaki intrauterine büyümesini 3-10 persantiller arasında yapan ve gelişimi normal bir çok çocuk vardır. Bu nedenle IUGR terimi SGA'dan farklı olup, fetal

büyümesi 3.persantilin altında kalan çocukları tanımlar. Böylece her IUGR olan çocuk SGA'dır ancak her SGA, IUGR değildir. İntrauterin Büyümeyi değerlendirirken genellikle kullanılan eğriler Lubchenko eğrileridir. Denizden 5000 feet (1524m) yükseklikte olan Denverde hazırlanmıştır. Bu nedenle deniz seviyesinde kullanıldığında, tüm SGA'ları göstermeyeceğini dikkate almak gerekir. Bu yanılgıdan kaçınmak için Brenner'in Cleveland da hazırladığı eğrileri öneren otoriteler vardır.

Fetal büyümede bir çok hormon ve faktörün etkisi vardır. Ancak bunlar arasında insülinin fetal büyümede özel bir önemi vardır. İnsülin özellikle son trimestr'de önemlidir. Fetal yağlanmayı etkiler, karaciğerde glikojen depolanması ve protein sentezine olanak sağlar. Pankreas agenezisinde veya insülin reseptörleri çalışmayan Lepruşonizm'de IUGR görülür. Bu çocukların son trimestr de büyümeleri minimal düzeydedir. Buna karşılık diyabetik anneden doğan hiperinsülinemik çocukların artmış yağ dokuları ve hepatik glikojen depoları vardır. Plasental laktojen hormon (PLH) fetal büyüme üzerinde etkili bir diğer hormondur. Kanatlılarda yapılan çalışmalarda fetus karaciğerinde, büyüme hormonu reseptöründen çok plasental laktojen hormon reseptörü gösterilmiştir. Annenin beslenme durumu PLH reseptörlerini etkiler. Anne açlığı ile fetusun karaciğerinde PLH reseptörlerinin sayıca azaldığı gösterilmiştir. Böylece anne açlığı ile fetal büyüme geriliği ilişkisi bir kez daha açıklanabilir.

Fötal büyümede, IGF-1 ve IGF-2 fötal büyüme hormonundan bağımsız olarak etkilidir. Büyüme geriliği olan sıçan fetuslarında plazma ve doku IGF düzeyleri düşük bulunmuştur. Genetik nedenler, konjenital infeksiyonlar, fötal alkol sendromu gibi nedenlere bağlı olan IUGR olgularının postnatal büyümesi yetersizdir. Fötal malnutrisyonlu olgular postnatal iyi beslenirlerse hızlı büyüme gösterir. Uzun süreli izlem sonuçlarına göre bu bebeklerin %40'ı 6 ay içinde %25'i 3 yaşından önce %20'si üç yaşından sonra normal yakalar. % 15'i ise hiçbir zaman normal yakalayamaz.

IUGR ile doğan çocuk eğer büyüme eğrisini yakalayamamışsa, bu çocuklar küçük ve kavruk olurlar, tartıları düşüktür. Bazılarında 6-7 yaşından sonra belirgin tartı artışı görülebilir. Kemik yaşları kronolojik yaşa göre 1-2 yıl geridir. Büyüme eğrisinin altında ancak ona paralel büyürler. Yıllık büyüme hızları normal veya normale yakındır. Ergenliğe girmeleri yaşlıları ile benzer veya erken olabilir. Ergenlik başlayınca kemik yaşları hızla ilerler.

IUGR olgularında yapılan büyüme hormonu tedavisi etkili görülmektedir. Tedavi dozunun yüksek olması gerekir. (67,68).

BESLENME BOZUKLUKLARI

Kötü beslenen çocuklarda büyümenin bozukluğu değişmeyen bir özelliktir. Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli elemanların özellikle protein ve kaloringin yeterli alınmamasıdır. Bazı minerallerin ağır eksiklik durumlarında da büyüme geriliği olabilir. Örneğin çinko; protein sentezi, hücre çoğalması, enzim aktivasyonu ve reseptör cevapları için gerekli bir eser elementtir. Wilson hastalığı, orak hücreli anemi, talasemi ve yanıkların yol açtığı çinko eksikliği büyüme geriliğinin önemli sebeplerinden birisini oluşturmaktadır. Ana belirtileri hipogonadizm, hepatosplenomegali, pika ve büyüme geriliği olan Prasad sendromu da çinko eksikliği sonucu çıkmaktadır. Marasmus, Kwashiorkor gibi hastalıklarda büyüme geriliği çoğu zaman göze çarpar. Gelişmiş olan memleketlerde nütrisyonel bozukluk daha az görülür (69). Fakat bunlardaki başlıca sebep sevgi yoksunluğudur (70) .

Akut malnütrisyonlu çocuklar temel neden ne olursa olsun kas ve yağ doku su kaybına bağlı olarak zayıftırlar. Kronik malnütrisyonlu çocukların çoğunda boy kısalığı kilo kaybından daha ön plandadır. Bu belki de malnütrisyonu endokrin cevabın yansımasıdır. Bunlarda kemik yaşı önemli derecede geridir ve kemik büyümesinin durmasının klinik, biyokimyasal, histolojik kanıtı olarak osteomalazi ve osteoporoz görülebilir. Kötü beslenmede büyüme geriliği çevresel strese karşı bir adaptasyon olarak gelişir. Bunlara temel maddelerin verilmesiyle bu durum minimuma indirgenir. Bunlarda boy kısalığının nedeni belki de somatomedin düzeyinin düşük olmasıdır (71). Yetersiz beslenmede ana hormonal cevaplar küçük değişiklikler şeklinde kendini gösterir. Bunun saptanmasında hem uzun dönem hem de büyük çapta yapılan araştırmalar normal değerlere yakın varyasyonlar göstermektedir (72).

Malnütrisyonun sebebi ne olursa olsun karbonhidrat ihtiva eden diyetle geç dönemlerde kortizol ve bazal BH seviyesi artmış; triiyodotironin, TSH, gonadotropinler ve insülin düzeyi azalmıştır. Arasına bireylerin endokrin fonksiyonlarında daha dramatik anomaliler görülebilmektedir. Anoreksia nervosa'da LH sekresyonunda bozukluk

mevcuttur. Anoreksia nervozada, Çöliak, Crohn hastalığında ve Kwashiorkor'da yapılan uyarı testlerine BH cevabı yetersizdir (73).

KRONİK HASTALIKLAR (Majör organ veya metabolik bozukluklar)

Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın çoğu kez önde gelen bir bulgusudur. Normal büyüme için normal bir internal çevre gerekir ve bununla çatışan bir hastalıkta büyüme yetersiz olur. Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alınımında azalma, besinlerin absorpsiyonunda bozukluk, kronik doku hipoksisi, elektrolit imbalansı, asidoz, metabolizmada artma, hipotalamusun baskılanması ve psikolojik nedenler gibi kompleks nedenler bu iç ortamı bozar (74).

Yine bunlarda sekonder endokrin anomaliler ya da düşük IGF düzeyi olabilir (75). Renal hastalıklar, konjetinal kalp hastalığı, diabetes mellitus, kronik anemi, astma, mental retardasyon kronik hastalıklara örnek verilebilir. Genelde renal hastalık kaynaklı büyüme yetersizliği GFR değeri, 25 ml/dk/m² nin altına düştüğünde oluşur. Büyüme yetersizliğine yol açan kronik renal hastalıklarda en önemli mekanizma protein ve enerjinin yetersiz sağlanmasıdır (76).

Bazılarında büyüme yetersizliği renal osteodistrofi ile birlikte (77). Kemiklerin formasyonu ve remodelingi sıklıkla başarısızdır. Plazma IGF-I seviyesi renal klirensin azalmasından ötürü yüksek olmasına rağmen aktivitesi düşüktür ve bu da dolaşımında bir inhibitör maddenin bulunduğunu düşündürür (78).

SENDROMLAR

Kısa boy birçok sendromun önemli bir özelliğidir. Bunların bazıları kromozom anomalileri sonucu, bazıları ise otozomal resesif veya dominant kalıtımla geçen ya da sporadik olan anomalilerdir. Kesin tanı konması, genetik tavsiyelerin ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir (79).

Herhangi bir kısa çocukta değişik yüz, mental retardasyon ya da düşük doğum ağırlığı gibi başka anomaliler varsa sendrom olasılığı düşünülmelidir. Bloom, Cockayne, De

Lange, Hallerman-Streiff, Robinow, Russel Silver, Seckel, Smith-Lemli-Opitz sendromları örnek olarak verilebilir. Bir sendromun tanısında yapılacak ilk şey, klinik olarak fiziksel anomalileri tespitten sonra ailesel ve gebelik anamnezinin alınmasıdır. Ekstra seks kromatin materyalin sebep olduğu bozukluklar dışındaki kromozomal anomaliler, daha çok kısa boyluluğa sebep olabilmektedir. Bunlardan trizomi 21, 18 ve 13 en iyi bilinenleridir (79).

Turner Sendromu: Turner sendromunun klasik formunda kısa boyluluk, gonadal yetersizliğe sekonder pübertal gelişim yokluğu ve bir X kromozomunun yokluğu ile birlikte dismorfik özellikler bulunmaktadır. Kızlarda lineer büyüme X kromozomu üzerinde taşınan genlere bağlıdır. Bu genler homozigot olmadığında kısa boyluluk gelişebilmektedir. Kısa boyluluğu açıklanmamış tüm kızlarda Turner sendromu düşünülmelidir. Bunlara tedaviyle yardımcı olunabilmektedir. (79).

Bu nedenle bukkal smear Turner sendromunu tanımlamada yetersiz bir incelemedir. Turner mozaiklerde erişkin boy ortalaması 145.2 cm'dir (76). 45X Turner'lerde ise boy ortalaması 142.5 olup ebeveynlerin boylarıyla ilgili olarak modifikasyon gösterebilir (80).

Bunlardaki büyüme paterni; intrauterin hayatta zayıf büyüme, çocukluk çağında normalden düşük büyüme hızı, pübertede ani büyüme atağının yokluğunun bir kombinasyonu şeklindedir. Turner sendromlu hastalarda en iyi tedavi halen kesin olarak bilinmemektedir. Oksandrolon ya da düşük doz estrojen, doğal BH sekresyonunu stimüle eder ve BH hızını düzenler. Uzun vadedeki etkileri henüz yeterince bilinmemesine rağmen tek başına veya kombinasyon şeklinde BH ve oksandrolon tedavisinin boyu uzattığı görülmüştür (81).

SOSYAL BOZUKLUKLAR

Yoksunluk Cüceliği; Mutsuzluğun yetersiz büyümede etkili olduğu belirlenmiştir. Bu önemli inceleme yapıldığından beri; emosyonel yoksunluğun genç çocuklarda başarısızlığa ve daha sonraki çocukluk döneminde kısa boyluluğa yol açan nadir bir neden olmadığı daha açık hale gelmiştir (82).

Klinik tablo Çöliak hastalığı veya BH eksikliğini taklit eder. Kemik yaşı da genelde geri kalmıştır. Endokrin fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen artmış BH seviyesi ve stimülasyon testlerine yetersiz cevabın birçok çocukta bulunduğu ve zararlı çevreden çıkarılma ile bunların kaybolduğu tespit edilmiş olup yetersiz gıda alımının muhtemelen büyüme yetersizliğine önemli bir katkıda bulunduğu saptanmıştır (70).

Klinik tablo veya sosyal hikaye emosyonel yoksunluk tanısını düşündürüyorsa, çocuk mümkünse korunabileceği bir çevreye alınmalı ve ilerleme izlenmelidir.

Multipl Problemler; Tüm ülkelerde büyüme oranı açısından avantajlı ve dezavantajlı yönleri karşılaştırıldığında bir fark olduğu ve çocuklarda büyümenin bir takım sosyal ve famiyal faktörler tarafından etkilendiği bulunmuştur (83).

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Tiroid Hormonu Eksikliği; Tiroksinin konjenital şiddetli eksikliği hayatın erken döneminde semptom verir. Yeterli tiroksin erken çocuklukta normal büyümeyi sağlar. Bundan dolayı bunlar geç vakte kadar semptom vermeyebilir. Herhangi bir yaşta görülebilir ve bunlarda büyüme yetersizliği en sık şikayettir (84).

Kortikosteroidlerin Fazlalığı; Farmakolojik kortikosteroid dozları büyümeyi, BH sekresyonunu, protein anabolizmasını ve somatomedin üretimini engelleyerek önler (85). Bundan dolayı Cushing sendromunda büyümenin durması önemli bir semptomdur ve aynı zamanda androjen salınımı bunu maskeleyebilir. Çocuklarda uzun süre yüksek doz steroid tedavisi boy kısalığı yapar. Örneğin; Romatoid artrit, astma. Aralıklı tedavi bu etkiyi azaltır (86).

Büyüme Hormonu Eksikliği

BH eksikliği başlıca 4 basamaktaki fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebilir (87).

1-Üst beyin merkezlerinde (Nörotransmitterlerde bozukluk): Uyarıcıların eksikliği veya inhibe edicilerin fazlalığı.

2-Hipotalamusta nöropeptid bozukluklarında: GHRH eksikliği veya somatostatin aşırı salınımı.

3-Hipofizde somatotrop hücrelerde: BH sentez ve salınımında bozukluk veya biyolojik inaktif BH salınımı

4-Çeşitli seviyelerde reseptör bozukluklarında

Tablo III'de çeşitli BH eksikliği nedenleri özetlenmiştir.

<p>Doğumsal BH eksikliği</p> <p>Azalmış BH Salınımı</p> <p>İdoapatik</p> <p>Kalıtısal: Otozomal resesif veya dominant</p> <p>Embriyolojik Defektler: Aplazi, hipoplazi, ektopi, anansefali, boş sella sendromu vb.</p> <p>Biyolojik inaktif BH</p> <p>Nörosekretuar defekt</p> <p>Akkiz BH eksikliği</p> <p>SSS tümörleri: Kraniofaringeoma, disgerminom, optik gliom, hamartom vb.</p> <p>Travma</p> <p>Perinatal Komplikasyonlar: Hipoksi, zor doğum, intrakranial kanama vb.</p> <p>İnflamatuar hastalıklar: Viral, bakteriyel vb.</p> <p>Otoimmün: Hipofizit</p> <p>Kranial radyasyon</p> <p>Vasküler lezyonlar</p> <p>Hematolojik hastalıklar: Hemakromatozis, talasemi vb.</p> <p>Histiositozis</p> <p>Psikososyal</p> <p>BH Rezistansı: Laron cüceliği</p> <p>Geçici BH salınım ve sekresyon bozuklukları: Hipotiroidi, stress, beslenme bozuklukları, glukokortikoid kullanımı vb.</p>

Klasik BH Eksikliği

BH eksikliği etyolojiye, başlama yaşına ve bozukluğun şiddetine göre çeşitli klinik tablolar gösterebilir. İdiopatik izole BH eksikliği (IBHE), organik (tümör, travma, embriyolojik defekt, kranial radyasyon vb) nedenlerden daha sık görülür ve tüm BH eksikliklerinin yaklaşık %76'sını oluşturur (88).

IBHE sıklığının 1/4000 ile 1/60.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (88). IBHE prevalansının ise İngiltere, Almanya ve Fransa'da 18-24/1.000.000, İsviçre'de 62/1.000.000, ABD'de ise 287/1.000.000 olduğu rapor edilmiştir (89). Bu hastaların çoğunda pulsatil GHRH verilmesinin büyüme hızını ve BH salınımını artırdığının gösterilmesi, hastaların çoğunda bozukluğun hipotalamik GHRH salınımında defekt nedeni ile olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (90).

Hipoglisemi, mikropenis ve orta hat defektleri olan infantlarda doğumsal BH eksikliği düşünülmelidir. Doğumsal BH eksikliğinin en önemli nedenlerinden birisi 17. kromozomda lokalize BH1 genindeki delesyonlardır ve BH sekresyonunun tamamen yok olduğu otozomal resesif geçişli tip 1A, BH sekresyonunun kısmen azaldığı yine otozomal resesif geçişli 1B, otozomal dominant geçişli tip 2 ve X'e bağlı geçen ve geni tam olarak aydınlatılamamış tip 3 olmak üzere 3 tipi tanımlanmıştır (91).

Bu hastalarda BH'na karşı otoantikör geliştiğinden BH tedavisine yanıt az olmakta ve çok şiddetli büyüme geriliği olmaktadır. Doğumsal BH eksikliği bulunan çocuklar normal doğum boyu ve kilosu ile ilk 3-6 ayda normal büyüme hızına sahiptirler ve büyüme bu hastalarda genelde ilk 3 yaştan sonra etkilenirken genelde yıllık 4-5 cm uzama hızının altındadır (92). Vücut oranları normaldir ve genelde normal kilonun üstünde ağırlığa sahiptirler. Kemik yaşı her zaman geri olarak saptanır (87).

Organik nedenler dışındaki kombine BH eksikliği (KBHE) nedenlerinin önemli bir kısmını 3. kromozomda lokalize ve BH yanında prolaktin, thyrotropin ve GHRH reseptörü ile ilişkili prop-1 ve pit-1 gen defektleri oluşturur ve KBHE'li olgularda mutlaka değerlendirilmelidir (91).

İdiopatik veya organik nedenle sonradan BH eksikliği ortaya çıkan çocuklarda en önemli klinik bulgu büyüme geriliğidir ve büyüme bozukluk ortaya çıkana dek normal olabilmektedir. Bu durumlarda diğer hipofiz hormonlarının eksikliği yönünden de dikkatli olunmalıdır (91).

BH Nörosekretuar Bozukluğu

BH nörosekretuar disfonksiyonu ilk olarak hipotalamo-hipofizer bölgeye kranial radyoterapi alan hastalarda tanımlanmıştır (93). Kranial radyoterapinin yüksek dozlarda tedavi amaçlı verilmesinin olgularda klasik BH eksikliğine neden olduğu saptanırken, daha düşük dozda radyoterapi alan olgularda büyüme duraksamasına rağmen BH uyarı testlerinin genelde normal olduğu gözlemlenmiştir (94).

Ancak kranial radyoterapi verilerek yapılan maymun deneylerinde 24 saatlik BH sekresyon paternleri incelenmiş ve BH puls sayılarının ve pik yapma oranının kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (95). Maymun deneylerinde kranial radyasyonun hipotalamusta arkuate ve ventromedial nükleuslarda hasar yaptığı gösterilmiştir ve BH pulslarındaki bozukluğun buna bağlı olabileceği düşünülmektedir (96). BH nörosekretuar bozukluğunda BH uyarı testleri normal olabildiğinden, bu durum BH eksikliğinin klasik olmayan gizli şekli olarak da tanımlanmaktadır (97).

BH Eksikliği Tanısı

Klinik

BH eksikliği tanısı belirgin büyüme geriliği, azalmış büyüme hızı, iskelet gelişiminde gerilik, büyüme geriliğini açıklayacak diğer nedenlerin olmaması ve normalin altında büyüme hormon salınımının gösterilmesi ile konur (88).

Doğumsal BH eksikliğinde daha önce bahsedilen mikropenis ve hipoglisemi gibi bulgular önem kazanırken, sonradan oluşan BH eksikliğinde büyümenin değerlendirilmesi en önemli kriter olmaktadır. Örneğin Avustralya'da bazı merkezlerde BH ölçümleri yapılmadan, sadece çocuğun büyüme hızını değerlendirerek BH tedavi endikasyonu konulmaktadır (98).

Özellikle büyüme ve büyüme hızının değerlendirilmesi için o toplum için geçerli büyüme standartları kullanılmalıdır. Genel olarak normal bir çocukta; prenatal dönemde ilk aylarda büyüme hızı 1,2-1,5 cm/hafta olurken, gebeliğin ortalarında büyüme hızı 2,5 cm/haftaya çıkmakta ve doğumdan sonra 0,5 cm/haftaya kadar inmektedir. Doğumdan sonra beslenmenin daha etkili olduğu ilk 2 yaşta ortalama büyüme hızı 15 cm/yıl iken, puberteye doğru 6 cm/yıla düşmekte ve pubertede ikinci

bir büyüme hamlesiyle tekrar 10-15 cm/yıla ulaşmakta ve büyüme kıkırdaklarının kapanmasına kadar giderek azalmaktadır (91).

Çocuklarda boyun ve büyüme hızının değerlendirilmesinde persentil cetvelleri kullanılmakta ve boy için yaş ve cinse göre 3 ile 97 persentil arası normal, büyüme hızı için ise 25 persentil altı bozuk büyüme hızı olarak kabul edilmektedir (99). Son yıllarda daha kullanışlı olması nedeniyle boyu persentil ile ifade etmek yerine, standart deviasyon skorları (SDS) tercih edilmektedir. Boy SDS'in çocuğun boyunun o yaş ve cinsteki ortalama boydan çıkarılması ve yine o yaş ve cinse ait boy SDS'ine bölünmesi ile hesaplanmaktadır ve 3 persentil-2 SDS'ye denk gelmektedir (91).

BH eksikliğinde genelde orantılı bir büyüme geriliği görülmekte ve kemik yaşı takvim yaşından geri saptanırken, IBHE bulunan çocuklarda kemik yaşı boy yaşına yakın seyretmektedir (100). Bu hastalarda boya göre ağırlık genelde hafif artmış ve özellikle karın çevresinde yağlanmada artış saptanmaktadır (91).

Labaratuar

Klinik bulguları saptanırken çocuklarda BH eksikliği tanısını koymak için azalmış BH salgılanmasını göstermek gerekir.

Hipofiz salgısını değerlendirmek, BH'nun daha çok geceleri ve uykuda salınması ve salınımının pulsatil olması nedeniyle güçtür. Önceleri BH salınımını değerlendirmede zor ve kullanışsız olan seri halde 24 saatlik BH ölçümleri kullanılırken, daha sonra uyku, açlık, egzersiz gibi uyaranlarla yapılan fizyolojik ve BH salgısını uyarıcı değişik ilaçlarla yapılan farmakolojik BH uyarı testleri tanı için tercih edilmeye başlanmıştır (101,102).

En sık olarak kullanılan fizyolojik ve farmakolojik BH uyarı testlerinin yapılış şekilleri ve yan etkileri tablo IV'de gösterilmiştir. BH uyarı testlerinin seçimi genelde uygulanan merkezin alışkanlıklarına ve koşullarına göre değişmektedir ve en sık insülin tolerans testi kullanılırken, testlerin birbirlerine belirgin üstünlükleri saptanamamıştır (91).

Pübertede BH salgısının sıklık ampitüdünde artış olduğu bilindiğinden, yanlış negatif sonuçları önlemek için püberteye yakın dönemdeki veya püberte başlarındaki çocuklara BH uyarı testlerinden en az 3 gün önce başlayıp, test gününe kadar kızlarda östrojen erkeklerde oral veya parenteral testosteron verilmesi bazı otörlerce önerilmektedir ve priming olarak isimlendirilmektedir (91).

Bütün bunlara rağmen BH uyarı testlerinde %15 dolaylarında yanlış pozitif veya negatif sonuç elde edilebilmektedir ve bunun için BH eksikliği düşünölen her hastaya en az iki test yapıp, ikisinde de BH pik düzeylerinin 20 mIU/L'nin (10 ng/ml) altında olduğu göröldükten sonra tanı konmalıdır (103)

Tablo IV. BH Uyarı Testleri

Uyarı	Doz	Örnek Alınma Zamanı	Yan Etki
Egzersiz	10 dk	0, 10, 20 dk	
L-Dopa	< 10 kg: 125 mg 10-30 kg: 250 mg > 30 kg: 500 mg oral	0, 30, 60, 90 dk	Bulantı, kusma
Clonidine	0,15 mg/m ² oral	0, 30, 60, 90 dk	Hipotansiyon
Arginine	0,5 mg/kg maks:30 mg	0, 15, 30, 45, 60 dk	
İnsölin	0,05-0,1 U/kg IV puşe	0, 15, 30, 45, 60 dk	Şiddetli Hipoglisemi

TEDAVİ

BH türe spesifik olduğundan, diyabette sığır ve domuz insölininin tedavide başarıyla kullanılmasına karşın hayvan kaynaklı BH'nun kullanımı mümkün olmamaktadır. BH yetersizliği olanlarda insan kadavrasından alınan human pituitary büyüme hormon (hpBH)'nun başarıyla kullanılması ilk olarak 1958'de Raben tarafından saptanmıştır (102).

Yapılan çalışmalar total haftalık doz aynı tutulduğunda aralıklı yüksek dozdan ziyade sık uygulanan küçük dozların daha üstün olduğunu göstermiştir (105). Doz programları benzer çalışmalar ışığında düzenlenmiştir. Tedavi süresi, büyüme tamamlanuncaya kadar veya daha erken bazen hasta tarafından kabul edilebilen son boya ulaşuncaya kadardır. 1985'te ABD'de yaklaşık 10.000 ve İngiltere'de 2.000 çocuk böyle bir tedaviden yararlandı. Daha sonra nisbeten karışık (saf olmayan) human pituiter BH

preparatlarıyla tedavi gören İngiltere'de 1, ABD'de 3 hastada Creutzfeldt-Jakob hastalığının görülmesiyle kullanımdan çekildi (106).

Bu yavaş virus hastalığının SSS'ı etkilediği bunun infekte donörlerden alınan hipofiz dokusundan nakledildiği ve genç erişkinlerde inkübasyondan birçok yıl sonra belirgin hale geldiği saptanmıştır. Bu yüzden birçok hasta rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk biyosentetik BH preparatları ortaya çıkana kadar tedavisiz kalmıştır. Recombinant DNA teknolojisi ile BH üretimi için başlangıç noktası, plazmide karşı doğal konak görevi yapan E.Coli organizmasıdır. DNA'nın halkalı bir oluşumu olan bu plazmid BH'nun kodunu taşımak üzere genetik olarak düzenlenmiştir. E.Coli hücrelerinden BH'nun alınması hücre duvarının yarılmasıyla olur. BH'nun elde edilmesinde kullanılan ikinci bir rekombinant DNA teknolojisinde ise memeli hücreden BH, hücre duvarının dışına salgılanmayla elde edilir (107-109).

Tedaviye Yanıt

BH tedavisine lineer büyüme cevabı, tedavi öncesi birçok değişkene dayanmaktadır. Bu değişkenler kronolojik yaş, boy, ağırlık ve kemik yaşıdır. Aynı zamanda tedavi öncesi büyüme oranı, standart stimüluslara pik BH yanıtı ve adipoz doku miktarında da klinik cevapla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Genelde genç çocuklar adolesan çocuklara göre, şişman olanlar zayıf olanlara göre daha iyi yanıt verirler ve şiddetli BH yetersizliği olanlarda parsiyel yetersizliği olanlara göre daha iyi yanıt verirler. Tedavinin ilk yılı boyunca dramatik cevap alınmıştır. Bu, boy hızının 2-4 kat arttığı en hızlı büyümenin ilk 3-6 ayda gerçekleştiği ve subkütan yağ dokusunda belirgin şekilde azalma saptandığı an oluşan "catch-up" büyümenin başlangıç periyodudur (110).

Tedaviye devam edildikçe; catch-up büyümenin herhangi bir tipinde de görüleceği gibi boy hızında normal değerlere doğru yavaş yavaş bir düşme saptanır.

12-15 Ü/m²/hafta şeklindeki BH dozlarının kullanılmasıyla yıllardır uygulanan klasik tedavi sonucunda tüm hastaların %50'sinde 3.persentilin üzerinde olan bir son adult boya ulaşılmıştır. Uzun ebeveynleri olan çocuklar beklenenden daha büyük bir boya ulaşma eğilimindedirler. BH yetersizliği tanı ve tedavisinin gecikmesi daha sonra ulaşamayacak bir boy kaybına yol açacaktır (111).

BH Tedavisinin Komplikasyonları

BH injeksiyon yerlerinde lokal tolerans oldukça iyidir. Biyosentetik preparatların im enjeksiyondan çok sc uygulamaları tercih edilmektedir.

Yıllardır en çok ilgi duyulan konu hormon preparatlarına karşı antikor üretimini gözlemektir. BH'na karşı nonspesifik antikorlar oldukça yaygın meydana gelmektedir. Fakat büyüme cevabını azaltma olasılığı oldukça düşüktür ve hastalar BH'nun sadece arttırılmış dozlarına nadiren cevap verememektedirler. BH'nun saflaştırılması için kullanılan ilerlemiş tekniklerle düşük antikor saptanması; BH preparatlarının antijenik komponentinin ilk preparatlarda bulunan polimerik BH olduğu düşünülmektedir. Biyosentetik BH, BH'a benzer şekilde genetik BH yetersizliği olanlarda hazırlanmış bir immun cevaba yol açmaktadır. Bunlarda fetal gelişim boyunca BH'nun kendisinin tanınabilme şansı yoktur. Bu tür vakalar nadirdir. Fakat yine de konjenital veya akkiz BH yetersizliği formları bulunan anlamlı sayıdaki çocukta, hpBH'nunda olduğu gibi biyosentetik BH'da da aynı şekilde antikor gelişmektedir (109). Yavaş virus kontaminasyonu sonucu oluşan Creutzfeld-Jakob hastalığı riskinden biyosentetik BH'a değişiklik ile uzaklaşmıştır. (109).

Eşlik Eden (Konkomitan) Hormon Replasman Tedavisi

Multipl hipofizer hormon yetersizliği olan hastalar açıkça diğer replasman tedavisine de ihtiyaç duymaktadırlar. Bu tür hormonal yetersizlikleri uygun şekilde tedavi edilmeli ve optimal büyümenin başarılabilmesi için hastalar periyodik olarak diğer hormon yetersizlikleri açısından değerlendirilmelidir (112).

1-Tiroksin: TSH yetersizliğinin birlikte bulunduğu veya primer hipotiroidili hastalar tiroksin ile replasman tedavisi almalıdır. BH yetersizliği olan ancak BH replasman

tedavisine suboptimal düzeyde cevap veren tüm çocuklarda tiroid durumu kontrol edilmelidir.

2-Steroid: BH yetersizliği olan hastalarda ACTH yetersizliği için yapılan glukokortikoid replasman tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu tedavi BH'a cevabı azaltabilir. Testosteronla ilişkili birçok anabolik steroid büyümeyi arttırabilir. Ancak henüz bunlardan sadece oxandrolon mevcuttur (112).

Buna karşın birçok dezavantajları bulunmaktadır. Ancak androjenlerin klinik olarak maskulinizasyona yol açtığı fakat en önemli yan etkisinin de, özellikle birkaç aydan fazla kullanıldığında ve tedavi kesildikten sonra bile ortaya çıkabilecek kemik yaşının hızlı ilerlemesidir. Bu nedenle kullanılmaları durumunda özellikle küçük çocukluk dönemlerinde ve uzun süre kullanımlarında hızlı büyüme oranına rağmen en son boyda bir azalmaya yol açmaktadır. Diğer bir problem ise malignansi riski oluşturmalarıdır.1965'den beri herhangi bir hastalık nedeniyle anabolik steroid alan hastalarda sporadik olarak karaciğer tümörleri görülmüştür (113). Bu hastaların birçoğu uzun süre ve yüksek doz tedavi görmüştür. Fakat karaciğerde premalignant anomali anamnezi tedaviden sonraki 3 ay gibi kısa bir sürede ortaya çıkmıştır (114).

3-Gonadotropin Yetersizliği: Gonadotropin yetersizliği olan pübertesi gecikmiş çocuklarda püberte hCG'nin haftada 1 veya 2 defa 1500 Ü enjeksiyonu ile veya testosteron depo preparatlarının aylık aralıklarla yapılan im enjeksiyonun yapılmasıyla uyarılabilir (115,116).

4-DDAVP: D.İnsiputuslu hastalarda normal elektrolit ve sıvı dengesinin korunabilmesi için uygun bir ADH replasmanına ihtiyaç duyulmaktadır.

5-BH'a Alternatif Tedavi: BH yetersizliği tedavisinde GHRH'nun küçük bir yararı olduğu saptanmıştır.Bu henüz sadece hipofiz bezinden yeterli BH salgılayabilen hastalarda uygulanabilir gibi görülmektedir fakat bunun pratik bir alternatif sunup sunamayacağı veya BH tedavisi üzerinde ilerleme sağlayıp sağlayamayacağı henüz tam olarak tanımlanmamıştır (115,116).

KISA BOYUN PSİKOSOSYAL ETKİSİ

Kısa boylu çocukların genelde psikolojik problemleri mevcuttur ve bunlar özellikle aileleri tarafından da desteklenmiyorsa anlamlı bir şekilde bundan rahatsızlık duyabilirler (117). Sosyal izolasyon, kendine güven duygusunun az olması, agresif kişilik gelişmesi, vücut şekliyle çelişme, güçsüzlük-beceriksizlik duygusu gibi birçok özel stres şekliyle karşılaşmaktadırlar. Bu stresler psikososyal gelişimlerini etkileyebilir (117).

Hatalı Anlayış: Erişkinler ve yaşlılarının küçük çocuğa davranışı yaş veya yeterlilikten ziyade vücut ölçüleri ile ilgilidir. 5-6 yaşındaki BH yetersizlikli bir çocuğun kucaklanması veya ona 2-3 yaşındaymış gibi davranılması, ya da ortaokul seviyesindeki çocuğun ilkokul çocuğu seviyesinde olgunlaştığının düşünülmesi nadir değildir. Erişkinler kısa çocuğa normal çocuktan daha fazla yardım etme eğilimindedir, yaygın bir davranış olarak himaye etmeye eğilim vardır (118).

Koruma derecesi ne kadar büyük olursa çocuk o kadar immature ve tehlikede olacaktır. Kısa çocuk normal zekaya rağmen ara sıra vücut ölçülerinden dolayı okulda geri kalabilecektir.

Doktorun Sorumlulukları: Kısa boyun altta yatan fizik duruma sekonder olduğunu düşünen bir doktor kısa boyun sosyal ve emosyonel etkilerinin geniş kapsamlı planlanmasından ziyade çocuğun medikal problemlerinin tanısı üzerinde yoğunlaşmalıdır. Kısa çocukta kendi duygularıyla ve diğerlerine karşı olan davranışlarıyla başa çıkabilmesi için emosyonel desteğin özel bir anlamı vardır. Çünkü kısa boy her zaman başarıyla tedavi edilememektedir (119).

MATERYAL VE METODLAR

S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde 1996-2004 yılları arasında BH eksikliği tanısı ile rekombinant BH tedavisi alan ve dosya kayıtlarına ulaşılabilen, kontrollere gelen 138 hasta çalışmaya alındı.

Dosya kayıtlarından hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri, farklı zaman diliminde yapılan 2 ayrı BH uyarı testinin sonuçları (ng/ml-mIU/L), piriming varlığı, spontan BH sekresyonu için yapılan uyku testi sonuçları, kranial MR görüntüleme bulguları, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, almış oldukları diğer ilaçlar, tedavi öncesi oksolojik verileri (Muayene tarihi, takvim yaşı, tartı, vücut kitle indeksi, boy, YBH, boy SDS'ları, anne ve baba boyları, hedef boy, hedef boy SDS'ları, kemik yaşı, puberte durumu), BH tedavisi başlama tarihi, dozu (IU/hafta), kesilme tarihi, kesilme dozu (IU/hafta), tedavi aldığı toplam süre (desimal yıl olarak),BH tedavisinin devam edip etmediği, tedavi kesilmişse kesilme nedeni, tedavi esnasında yan etki gözlenip gözlenmediği, 6 aylık periyotlarda ki kontrollerinde tedavi esnasında oksolojik verileri (Muayene tarihi, takvim yaşı, tartı, boy, YBH, boy SDS'ları), tedavi sonrası oksolojik veriler (Muayene tarihi, takvim yaşı, kemik yaşı, tartı, vücut kitle indeksi, boy, YBH, boy SDS'ları, takvim yaşı), tedavi sonrasındaki puberte durumu kaydedildi.

Antropometrik ölçümler : Tüm hastaların boyları pediatrik endokrinoloji polikliniğinde bulunan Harpenden Stadiometresi ile ölçüldü. Ölçümler tekniğine uygun olarak şu şekilde yapıldı; ayakkabı, çoraplar ve toka çıkarıldı. Ayaklar yanyana ve zemin üzerinde düz şekilde tutulup topuklar, kalça ve skapula ölçüm aletine temas ettirilerek uygun pozisyona getirildi. Kollar vücudun yan tarafında gevşek şekilde, baş ise dikkatlice 'Frankfurt Düzlemi' olarak adlandırılan ve meatus akustikus externusla orbitanın alt sınırının aynı horizontal düzlemde bulunduğu pozisyonda tutuldu.Çocuğa nefes alması söylenerek inhalasyon sırasında mastoidler üzerinden yukarıya doğru basınç yapıldı.

Nefes vermesi söylenerek, gevşediğinde baş üzerindeki basınç sürdürülüp çocuk tam olarak expirasyonu sağladığında ölçüm alındı. Supin pozisyondaki ölçümler; ayakta duramayan daha küçük çocuklarda (2 yaşın altındakilerde) ve ayakta durmada fizik yetersizlikten dolayı zorluk çeken büyük çocuklarda uygulandı. Pozisyon iki kişi tarafından dikkatlice sağlandı. Bir kişi baş ile baş düzeyi arasındaki uygun teması sağlarken, diğeri sırt, bacak ve ayakları uygun pozisyona getirerek ölçüm yapıldı. Olguların boyunu değerlendirmek için Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladığı persentil tablosu kullanıldı (51).

Boy SDS (Z skoru için); Bireyin Boyu(cm)-Yaş ve cinse göre normal ortalama değer

Yaş ve cinse göre normal ortadan sapma

Hedef boy ölçümünde ;

Erkek çocuklarda: $\frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} + 13}{2}$

2

Kız çocuklarda: $\frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13}{2}$

2

formülleri kullanıldı.

Hastaların vücut ağırlığı, hastalar soyundurulup iç çamaşırı kalacak şekilde elektronik tartı aletiyle ölçüldü. Her seferinde aynı alet kullanıldı ve her tartım öncesi ayar kontrolü yapıldı.

Tüm hastaların tedavi başlangıcında püberte de olup olmadıkları dosya kayıtlarından kaydedildi. Pübertal durumun değerlendirilmesinde Tanner evrelemesi kullanıldı. Prader orşimetresi ile testis volümü ölçülüp testis volümünün 4 ml'nin üzerine çıkması genital evre II olarak değerlendirildi. Kızlar için meme gelişimi evre II, erkekler için genital evre II olması puberteye girme olarak kabul edildi (120,121). Hastaların püberte durumu; prepübertal, pübertal, gecikmiş püberte ve erken püberte olarak sınıflandırıldı.

Hastalara sol el bileği grafisi çekilerek düzeltilmiş Greulich-Pyle atlasındaki standartlarla karşılaştırıldı ve kemik yaşı tespit edildi (122).

Takvim yaşı, büyüme hızı, ilaç kullanım süresi hesaplanırken desimal yaş tablosu kullanıldı. Büyüme gelişme izlemesinde tam yaşı doğru olarak hesaplama kolaylığı açısından yaşı desimal yaş olarak kaydetmek en uygundur. Desimal yaş hesaplanmasında bir yıl 10'a bölünür yılın her günü için hesaplanmış değerler tabloda verilmiştir. Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden, doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (123).

Örnek:

Muayene edildiği tarih: 30 Mayıs 1999

Doğum tarihi: 28 Kasım 1990

1999.408

-1990.907

Desimal yaş: 8.501 (yıl)

Tablo1: Desimal yaşı hesaplamak için kullanılan değerler

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	000	085	162	247	329	414	496	581	666	748	833	915
2	003	088	164	249	332	416	499	584	668	751	835	918
3	005	090	167	252	334	419	501	586	671	753	838	921
4	008	093	170	255	337	422	504	589	674	756	841	923
5	011	096	173	258	340	425	507	592	677	759	844	926
6	014	099	175	260	342	427	510	595	679	762	847	929
7	016	101	178	263	345	430	512	597	682	764	849	932
8	019	104	181	266	348	433	515	600	685	767	852	934
9	022	107	184	268	351	436	518	603	688	770	855	937
10	025	110	188	271	353	438	521	605	690	773	858	940
11	027	112	189	274	356	441	523	608	693	775	860	942
12	030	115	192	277	359	444	526	611	696	778	863	945
13	033	118	195	279	362	447	529	614	699	781	866	948
14	036	121	197	282	364	449	532	616	701	784	868	951
15	038	123	200	285	367	452	534	619	704	786	871	953
16	041	126	203	288	370	455	537	622	707	789	874	956
17	044	129	205	290	373	458	540	625	710	792	877	959
18	047	132	208	293	375	460	542	627	712	795	879	962
19	049	134	211	296	378	463	545	630	715	797	882	964
20	052	137	214	299	381	466	548	633	718	800	885	967
21	055	140	216	301	384	468	551	636	721	803	888	970
22	058	142	219	304	386	471	553	638	723	805	890	973
23	000	145	222	307	389	474	556	641	726	808	893	975
24	008	148	225	310	392	477	559	644	729	811	896	978
25	066	151	227	312	395	479	562	647	731	814	899	981
26	068	153	230	315	397	482	564	649	734	816	901	984
27	071	156	233	318	400	485	567	652	737	819	904	986
28	074	159	236	321	403	488	570	655	740	822	907	989
29	077		238	323	405	490	573	658	742	825	910	992
30	079		241	326	408	493	575	660	745	827	912	995
31	082		244		411		578	663		830		997
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık

BH eksikliği düşünölen tüm hastalara insulin tolerans testi (ITT) / L-DOPA veya L-DOPA / Klonidin testlerinden oluşun iki BH uyarı testi uygulanmıştı. İlk BH uyarı testi olarak ITT, farklı bir günde ise L-DOPA testi uygulandı. ITT için sabah aç olarak gelen hastalardan BH için bazal kan alındıktan sonra, 0,1 ünite/kg dozunda kristalize insulin yapıldı ve 15-30-45-60. dakikalarda yine BH için serum örnekleri alındı. Hipoglisemi oluşumunu göstermek için eş zamanlı kan şekeri ölçümleri de yapıldı. Hipoglisemi oluşturulamayan hastalarda test tekrarlandı.

L-DOPA testinde ise yine sabah aç karna bazal kan alındıktan sonra 10-20 kg arasındakilere 125 mg, 20 kg üstündekilere 250 mg, 30 kg'ın üstündekilere ise 375mg oral olarak test öncesi tek doz L-DOPA verilip 0-30-60-90-120-150-180. dakikalarda BH ölçümü için kan alındı. Olgular vertigo, bulantı, kusma ve kardiovasküler problemler yönünden yakın takibe alındı (124).

Her iki uyarı testinde bulunan BH pik değerleri kaydedildi. Her iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml (20 mIU/L) altında bulunması ile BH tedavisi başlandı.

Her uyarı testinden 3 gün önceden başlayıp test gününe kadar; 10 yaşından büyük ve puberteye girmemiş erkek hastalara 80-100 mg IM tek doz depo testesteron ve kız hastalara test öncesi 3 gün boyunca 1,25mg/gün östradiol tablet oral verilerek priming yapıldı. Bu hazırlama, test boyunca normal BH cevabını sağlayarak peripubertal dönemdeki geçici BH yetersizlikli çocukların tanısını sağlamaktadır (125).

Her iki uyarı testinde BH düzeylerinin 10 ng/ml (20 mIU/L) ve üstünde çıkması ile şüpheli sonuç veren hastalar bir gün süre ile endokrin metabolizma servisinde yatırılarak gece 24.00'dan sonra uykuda iken 30'ar dakika aralarla sabah 07.00'a kadar düz tüpe kan örnekleri alınarak çalışma vaktine kadar deep-freeze saklanıp sabah İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biokimya Laboratuarında değerlendirildi.

TSH, T3, T4 hormon tetkikleri S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Hormon Laboratuvarında elektrokemilüminesens immunoasey yöntemi ile Roche E170 immunoasey cihazında , FSH, LH, PRL Kemilüminesens metoduyla Bio-DPC kiti kullanılarak İmmuilite 2000 cihazı ile, ACTH İmmuilite one cihazında Bio-DPC kiti kullanılarak, Kortizol Liaison cihazında liaison kiti kullanılarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

Tüm hastalara yılda bir hemogram, 6 ay aralarla Açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, karaciğer, böbrek fonksiyonlarını içeren tam biokimya, T3,T4,TSH çalışıldı.

Hipotiroidi tespit edilenlere TRH testi yapılarak hipotalamik/hipofizer hipotiroidi ayırımı yapıldı.

Hastaların kranial MR tetkikleri S.S.K'nın anlaşmalı özel görüntüleme merkezlerinde çekilerek değerlendirildi.

Hastalarda BH eksikliği tanısı aşağıdaki kriterlere sahip olanlarda konuldu (126).

- a) Takvim yaşına göre boy 3 persantil altı (Neyzi standartlarına göre) (51) ve 2.5 SD veya daha altı.
- b) Takvim yaşına göre büyüme hızı -2.5 SD veya daha altı.
- c) Kemik yaşı takvim yaşından 2 yıl veya daha fazla geri olması.
- d) En az 2 farmakolojik uyarı testinde BH yanıtı 10 ng/ml (20 mIU/L) altında olması.

BH eksikliği tanısı konan prepubertal olgulara 15Ü/m²/hafta dozunda BH tedavisi uygulandı. Uygulama, haftanın 7 günü akşamları 21.00-22.00 saatleri arasında vücudun farklı yerlerine subkütan olarak yapıldı. Tedavi alan hastalarımız 3 aylık aralıklarla kontrollere çağrıldı. Bu kontrollerde ilacı düzenli kullanıp kullanmadığı, ilaca ait görülebilecek yan etkilerini (lokal irritasyon, baş ağrısı, abdominal kramp, gastroenterit vs) olup olmadığı başka bir şikayeti olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca ergenlik çağına gelmiş kızlarda menarş, erkeklerde ereksiyon, ejakülasyonda soruldu. Her kontrolde boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Kilo artışına göre doz arttırıldı. Pubertal hastalarda uygulanan BH dozu 18Ü/ m²/hafta dozuna çıkarıldı.

İSTATİKSEL YÖNTEM:

Bütün sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde gösterildi. Kategorik verilerin analizinde Fisher X^2 testi, ölçümsel verilerin analizinde Mann Whitney U testi, Wilcoxon testi, Bağımsız student t testi, Eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Tüm hesaplamalar Windows SPSS 100 ile yapıldı.

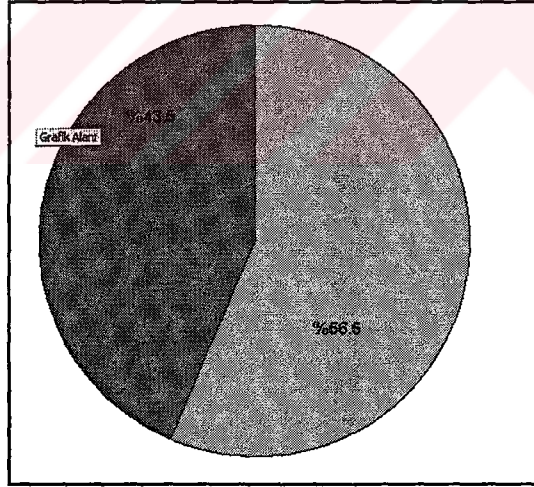


BULGULAR

Tablo 1: BH tedavisi almakta olan 138 hastadan oluşan çalışma gurubumuzun cinsiyet dağılımı.

	n	%
Erkek	78	56,5
Kız	60	43,5
<i>Toplam</i>	<i>138</i>	<i>100</i>

BH tedavisi başlanan 138 hastanın 78 tanesi erkek (%56,5), 60 tanesi kız (%43,5) hastadan oluşuyordu.



şekil 1: Çalışma gurubumuzun cinsiyet dağılımı

Tablo 2: Çalışma gurubumuzun tedavi öncesi puberte durumu

	n	%
Prepubertal	95	68,85
Pubertal	34	24,63
Gecikmiş puberte	9	6,52
Erken puberte	0	0
Toplam	138	100,0

Tablo 3: Çalışma gurubumuzdaki hastalara uygulanan BH uyarı testinde priming* varlığı.

	n	%
Var	14	10,1
Yok	124	89,9
Toplam	138	100,0

*Her uyarı testinden 3gün önceden başlayıp test gününe kadar; 10 yaşından büyük ve puberteye girmemiş 14 hastadan (%10,1) erkeklere 80-100 mg/gün IM tek doz depo testesteron ve kızlara 3 gün boyunca 1,25mg/gün östradiol tablet per oral verilerek priming yapıldı.

Tablo 4: Çalışma gurubumuzdaki hastalarda uyku testi sonuçlarına göre BH eksikliğinin sınıflandırılması.

	n	%
BH eksikliği saptanan hastalar	124	89,9
Nörosekretuar disfonksiyon tesbit edilen hastalar	14	10,1
Toplam	138	100,0

Çalışma gurubumuzda 2 farklı BH uyarı testinde BH düzeyleri 10 ng/ml (20 mIU/L) ve üzerinde çıkan, boyları \leq 3.persentil, büyüme hızları bulunduğu yaş için düşük seyreden, kemik yaşları 2 yaş ve üzerinde geri olan 14 hastaya (%10,1) uyku testi yapılarak Nörosekretuar disfonksiyon tespit edildi

Tablo 5: Çalışma gurubumuzdaki hastaların kranial MR görüntüleme bulgularının dağılımı.

	n	%
Normal	93	67,4
3 ve lat.ventrikülde hafif genişleme	1	0,7
Chiari I Malformasyonu	1	0,7
Ektopik nörohipofiz	6	4,3
Empty Sella	2	1,4
Hipofiz agenezisi	1	0,7
Hipofiz hipoplazisi	24	17,4
Hipofizer makroadenom	1	0,7
Kraniofaringioma	1	0,7
Mikroadenom-koroid fistül kisti	1	0,7
Pineal kist	1	0,7
Parsiyel Empty Sella	3	2,2
Sellar kitle (1,2x1,3cm)	1	0,7
Triventriküler Hidrosefali.	2	1,4
Toplam	138	100,0

Çalışma gurubumuzdaki 138 hastanın tedavi öncesi yapılan kranial MR tetkiklerinde 93 hasta (%67,4) normal olarak değerlendirilirken , 45 hastada (%32,6) çeşitli kranial patolojiler tespit edildi. Bunlar içinde en sık rastlanan patoloji Hipofiz hipoplazisi (%17,4 n: 24) idi.

Tablo 6: Çalışma gurubumuzdaki hastaların tanı dağılımı.

	n	%
İdiopatik BH eksikliği	93	67,4
Empty Sella	2	1,44
Hipofiz agenizisi	1	0,72
Hipoplastik anemi	1	0,72
İskelet displazisi	1	0,72
KKH-BH eksikliği	1	0,72
Noonan send	1	0,72
Opere kraniofaringioma	1	0,72
Opere medulloblastom	2	1,44
Panhipopitütarizm	25	17,5
Parsiyel Empty Sella	3	2,16
Silver Russel send	2	1,44
Turner send	7	5,14
Toplam	138	100,0

Çalışma gurubumuzdaki 138 hastanın 93 tanesini (%67,4) İdiopatik BH eksikliği tanıli hastalar oluştururken 25 hastada (%17,5) Panhipopitütarizm, %15,1'lik dilimde diğeri organik nedenli BH eksiklikleri mevcuttu.

Tablo 7: Çalışma gurubumuzda yer alan BH eksikliği olan hastalarda eşlik eden diğer hormonal eksiklikler.

	n	%
TSH - ACTH – LH-FSH eksikliği	9	6,5
TSH- ACTH- ADH eksikliği	1	0,7
TSH –ACTH-Hiperprolaktinemi	1	0,7
TSH-ACTH eksikliği	2	1,4
TSH-LH, FSH eksikliği-Hiperprolaktinemi	1	0,7
TSH-LH, FSH eksikliği	8	5,8
TSH-ADH eksikliği	1	0,7
TSH eksikliği	13	9,4
LH, FSH eksikliği	1	0,7
Eşlik eden hormone eksikliği olmayan	101	73,2
Toplam	138	100,0

Çalışma gurubumuzdaki BH tedavisi alan 138 hastadan 101 tanesi (%73,2)'ne herhangi bir hormon eksikliği eşlik etmiyordu. 37 (%26,8) hastada Kombine BH eksikliği saptandı.

Tablo 8: Çalışma gurubumuzdaki hastaların almakta oldukları diğer tedaviler

	n	%
Na-L tiroksin, Hidrokortizon, Estradiol	2	1,4
Estradiol, Na-L tiroksin	4	2,9
Na-L tiroksin, ADH, Hidrokortizon	1	0,7
Na-L tiroksin, Hidrokortizon	10	7,2
Na-L tiroksin, LHRH analogu	3	2,2
ADH, Na-L tiroksin	1	0,7
Na-L tiroksin, Hcg	2	1,4
Testesteron, Na-L tiroksin	5	3,6
Na-L tiroksin	16	11,6
Estradiol	4	2,9
Yok	90	65,2

Tablo 9: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların, tedavi kesilme nedenleri

	n	%
*Büyüme temposu düştüğü için	29	69,06
Ailenin sosyal güvencesi sonlandığı için	6	14,28
** Öngörülen hedef boya ulaşıldığı için	3	7,14
Ailenin isteği nedeniyle	4	9,52
Toplam	42	100

*Yıllık büyüme hızının, hastanın bulunduğu yaş için olması gereken değer altında tespit edilmesi durumunda büyüme temposunda düşme kabul edilip BH tedavisi sonlandırıldı.

** Kızlarda; 155 erkeklerde; 165 cm'ye ulaşma durumunda öngörülen hedef boya ulaşma kabul edilip BH tedavisi sonlandırıldı.

Tablo 10: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların hipofiz görüntülemeleri.

	n	%
Ektopik nörohipofiz	3	7,1
Hipofiz Hipoplazisi	5	11,9
Normal	32	76,2
Parsiyel Empty Sella	2	4,8
Toplam	42	100,0

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan 42 hastanın tedavi başlangıcında kranial MR tetkiklerinde 32 hasta (%76,2) normal, 5 hastada (%11,9) hipofiz hipoplazisi, 3 hastada ektopik nörohipofiz, 2 hastada (%4,8) parsiyel empty sella tespit edildi.

Tablo 11: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların tanısal dağılımı.

	n	%
İdiopatik izole BH eksikliği	24	57,1
Noonan sendromu	1	2,4
Opere medulloblastom	2	4,8
Panhipopitütarizm	11	26,3
Parsiyel Empty Sella	1	2,4
Turner sendromu	3	7,1
Toplam	42	100,0

Tablo 12: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası boy-tartı SDS'lerinin karşılaştırılması.

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviation	p
Tedavi öncesi boy SDS	-8,24	-0,17	-3,85	1,34	0.000
Tedavi sonu boy SDS	-5,03	13,61	-1,91	2,68	
Tedavi öncesi tartı SDS	-4,41	1,04	-2,10	1,13	0.000
Tedavi sonu tartı SDS	-4,05	12,73	-0,73	2,85	

Wilcoxon testi

Tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası tartı SDS'lerinin, ve vücut kitle indekslerinin (BMI) karşılaştırılmasında arada ileri derecede anlamlı farklılık saptandı (p=0.000).

Tablo 13: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyet dağılımına göre tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin (BMI) karşılaştırılması.

CINSİYET		Ortalama	Std. Deviasyon	p
E	Tedavi öncesi BMI	18,42	3,24	0.000
	Tedavi sonrası BMI	20,24	3,71	
K	Tedavi öncesi BMI	18,41	4,12	0.000
	Tedavi sonrası BMI	20,08	4,31	

Eşleştirilmiş t testi .

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyet dağılımına göre tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin (BMI) karşılaştırılmasında ileri derecede anlamlı farklılık saptandı (p=000).

Tablo14: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı-takvim yaşı arasındaki farkın karşılaştırılması.

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon	p
Tedavi öncesi	KY-TY	-7,56	1,23	-3,65	1,98	0.000
Tedavi sonrası	KY-TY	-7,51	2,51	-2,35	2,09	

Wilcoxon testi

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların, tedavi öncesi-tedavi sonrası KY-TY karşılaştırılmasında ileri derecede anlamlı farklılık saptandı (p=000).

Tablo15: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan İdyopatik BH eksikliği- Organik nedenli BH eksikliği tanılı hastaların Yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması.

	Tanı	n	Ortalama	Std. Deviation	P
YBH	İdyopatik BH eksikliği	24	6,69	2,22	0,4
YBH	Organik nedenler	18	6,19	1,33	

Bağımsız student t testi

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan İdyopatik BH eksikliği- Organik nedenli BH eksikliği tanılı hastaların YBH'nın karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,4$).

Tablo 16: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan İdyopatik BH eksikliği-Kombine Hormon eksikliği tanılı hastaların yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması.

	Tanı	n	Ortalama	Std. Deviation	p
YBH	İdyopatik BH eksikliği	24	6,84	2,17	0,151
YBH	Kombine Hormon eksikliği	18	5,99	1,34	

Bağımsız student t testi

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan İdyopatik BH eksikliği-Kombine Hormon eksikliği tanılı hastaların YBH'nın karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,151$).

Tablo 17: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastalarda tedavi kesilme yaşı ve BH alma süresi (Desimal yıl).

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama (desimal yıl)	Std. Deviasyon (SD)
Kesilme yaşı	42	3,51	21,01	15,83	3,86
BH alma süresi	42	0,35	5,94	2,57	1,30

Tablo 18: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastalarda cinsiyet dağılımı açısından beklenen hedef boy (cm)

		*Hedef Boy			
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon (SD)
Erkek	18	160,85	175,50	166,48	4,05
Kız	24	147,50	168,00	154,47	5,61

*Hedef Boy

Erkek cinsiyet için hedef boy= (Anne boyu + baba boyu + 13)/2

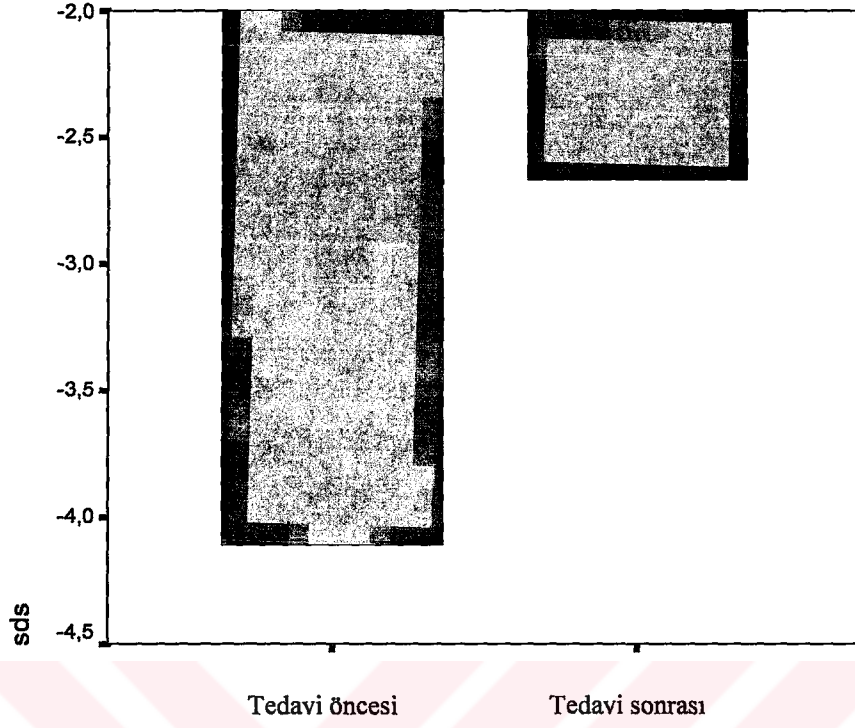
Kız cinsiyet için hedef boy= (Anne boyu + baba boyu - 13)/2 formülleri kullanarak hesaplandı.

Tablo 19: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyet dağılımı açısından oksolojik verilerinin karşılaştırılması.

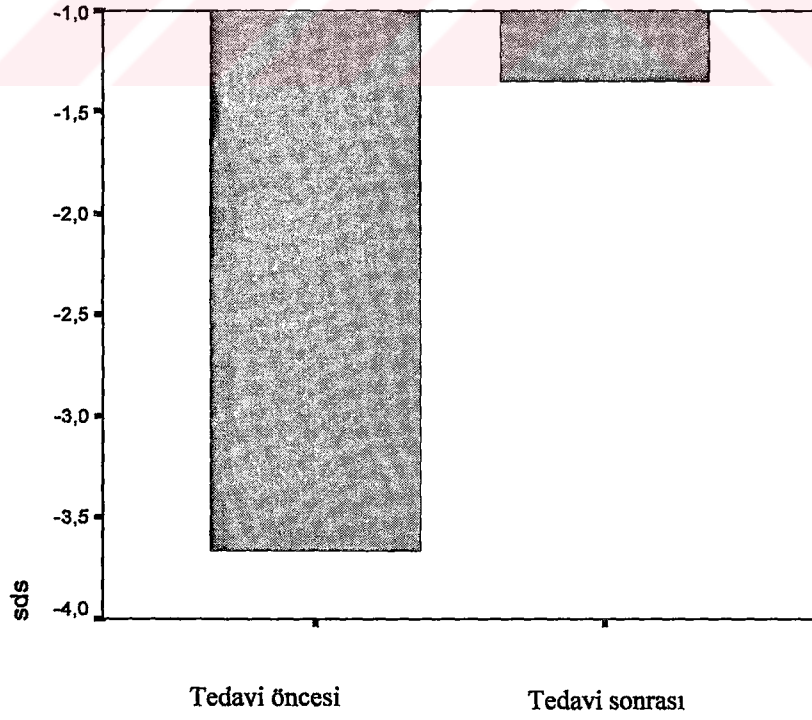
	Cinsiyet	n	Ortalama	Std. Deviasyon	p
Tedavi öncesi boy SDS	E	18	-4,11	1,41	0,57
	K	24	-3,66	1,29	
Tedavi sonrası boy SDS	E	18	-2,66	1,15	0,09
	K	24	-1,34	3,32	
Tedavi öncesi tartı SDS	E	18	-1,86	0,79	0,21
	K	24	-2,27	1,33	
Tedavi sonrası tartı SDS	E	18	-0,82	2,27	0,68
	K	24	-0,67	3,26	

Man Whitney U testi.

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan erkek ve kız hastalar arasında tedavi öncesi boy SDS'si ($p=0,57$), tedavi sonrası boy SDS'si ($p=0,09$), tedavi öncesi tartı SDS'si ($p=0,21$), tedavi sonrası tartı SDS'si ($p=0,68$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 2. Erkeklerde tedavi öncesi ve sonrası boy sds



Şekil 3. Kızlarda tedavi öncesi ve sonrası boy sds

Tablo 20: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyet dağılımı açısından tedavi sonrası yıllık büyüme hızları.

	n	Yıllık büyüme hızı (cm/yıl) (YBH)	
		Ortalama	Std. Deviasyon
Erkek	18	6,68	2,12
Kız	24	6,32	1,73

Man Whitney U testi p=0,195

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan erkek ve kız hastaların YBH'ları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,195)

Tablo 21: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyetlerine göre tedavi öncesi pübortal durumlarının karşılaştırılması

	Puberte durumu		Toplam
	Prepubertal n (%)	pubertal n (%)	n (%)
Erkek	10 (% 55,6)	8 (%44,4)	18(%100)
Kız	18 (%75,0)	6 (%25,0)	24 (%100)
Toplam	28 (%66,7)	14 (%33,3)	42 (%100,0)

Fisher X² testi p=0,2

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyetlerine göre tedavi öncesi pübortal durumlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,2).

Tablo 22: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyetlerine göre tedavi sonrası pübortal durumlarının karşılaştırılması.

	Puberte durumu		Toplam
	Prepubertal	Pubertal	
Erkek	4 (%22,2)	14 (%77,8)	18 (%100,0)
Kız	5 (%20,8)	19 (%79,2)	24 (%100,0)
Toplam	9 (%21,4)	33 (%78,6)	42(%100,0)

Fisher X² testi p=1

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyetlerine göre tedavi sonrası pübortal durumlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1)

Tablo23:Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan erkek-kız hastaların tedavi öncesi püberte durumuna göre yaşlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet		Tedavi öncesi puberte durumu	n	Ortalama	Std. Deviation	p
Erkek	YAS	Prepubertal	10	12,25	3,41	0,018
		Pubertal	8	15,73	1,68	
Kız	YAS	Prepubertal	18	12,48	3,49	0,23
		Pubertal	6	14,36	2,37	

Bağımsız student t testi

Çalışma grubumuzda tedavisi sonlandırılan erkek hastalarda prepubertal-pubertal grup arasında istatistiksel anlamlı yaş farkı mevcut (p=0,018) ancak prepübortal hastalar her an püberteğe girecek yaşta.

Kız hastalarda prepubertal-pubertal grup arasında anlamlı yaş farkı saptanmadı (p=0,23).

Tablo 24: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların tedavi öncesi ve BH tedavisi ile gözlenen Yıllık büyüme hızları (YBH).

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviasyon (SD)
Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı (cm/yıl)	42	0	7	3,69	1,76
BH tedavisi ile elde edilen yıllık büyüme hızı (cm/yıl)	42	0	9,89	7,16	5,19

Çalışma gurubumuzda haftanın 7 günü tedavi alarak tedavisi sonlandırılan 42 hastada tedavi öncesi yıllık büyüme hızı minimum: 0, maximum: 7, ortalama: 3,69 cm/yıl, iken BH tedavisi ile elde edilen yıllık büyüme hızı minimum: 0 (kontrollerine düzenli gelmeyen tedavisini aksatan 2 hastada), maximum: 9,89, ortalama: 7,16 cm/yıl, bulundu.

Tablo25: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların tedavi öncesi püberte durumunun büyüme hormonu etkinliği üzerindeki rolü.

	Puberte durumu	n	Ortalama	Std. Deviasyon	p
Tedavi öncesi boy sds	Prepubertal	28	-3,79	1,19	0,96
	Pubertal	14	-3,97	1,66	
Tedavi sonrası boy sds	Prepubertal	28	-1,80	3,16	0,25
	Pubertal	14	-2,12	1,36	
Yıllık büyüme hızı	Prepubertal	28	6,73	1,70	0,65
	Pubertal	14	5,97	2,19	

Mann Whitney U testi

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların tedavi öncesi püberte durumunun; tedavi öncesi boy sds'si (p=0,96), tedavi sonrası boy sds'si (p=0,25), YBH (p=0,65) üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadığı saptandı.

Tablo26: Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaların cinsiyet açısından tedavi öncesi puberte durumunun büyüme hormonu etkinliği üzerindeki rolü.

Cinsiyet		Tedavi öncesi	n	Ortalama	Std. Deviasyon	p
		püberte durumu				
Erkek	BOY SDS	Prepübertal	10	-1,26	1,14	0,49
		Pubertal	8	-1,66	1,34	
	YBH	Prepübertal	10	6,88	1,71	0,66
		Pubertal	8	6,42	2,66	
Kız	BOY SDS	Prepübertal	18	-2,39	2,99	0,82
		Pubertal	6	-2,09	1,60	
	YBH	Prepübertal	18	6,64	1,75	0,11
		Pubertal	6	5,35	1,36	

Bağımsız student t testi

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan hastalarda tedavi öncesi pübertal durumun , erkeklerde boy sds farkı (P=0,49), YBH (P=0,66), kız hastalarda tedavi öncesi boy sds farkı (p=0,82), YBH (P=0,11) üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Kısa boylu çocuğun klinik incelenmesi sadece dikkatli antropometrik değerlendirmelerle değil, herhangi bir pediatrik hastalık büyüme hızını etkileyebileceğinden aynı zamanda kısa boya yol açan çeşitli sebeplerin de geniş bir şekilde araştırılmasına dayanır. Kısa boyluluğun kesin tanısı için hiç bir araştırmanın eksik bırakılmaması, öncelikle çocuğun gerçekten kısa boylu olup olmadığının ve büyüme hızının belirlenmesi gerekir.

Boy kısalığında takvim yaşına göre boy, boy ölçüm standartlarına göre kendi yaşının ve cinsinin gerektirdiği en düşük değer olan 3. persentilin altındadır (51). Bunun standart deviasyon olarak karşılığı; 50. persentildeki değerler ortalamayı, 3-97. persentildekiler ± 2 SD'u, 10-90. persentildekiler ± 1.28 SD'u, 25-75. persentildekiler ± 0.675 SD'u göstermektedir (127,128). Boy kısalığının derecesi SDS olarak da verilebilir. Z değeri olarak da bilinen SDS (Standart Deviasyon Skoru) değeri; çocuğun boyunun o yaş için normal olan boya farkının standart sapmaya bölümü ile elde edilir. Patolojik boy kısalıklarından olan BH eksikliğinde boy, çocuğun yaşına ve cinsine göre 3 persentilin altındadır. Aynı zamanda boy 2 SD'un altında ve boyun normale göre standart deviasyon skorunda -2 ya da daha düşüktür.

Boy ölçüsüne bir kez bakılması yeterli değildir. Büyüme hızı için mevsimsel dalgalanmalar da göz önüne alınarak en az 1 yıllık takip gerekmektedir (129,130). Tanner ve arkadaşları tarafından büyüme hızı değerleri standardize edilmiştir; buna göre en az yıllık büyüme hızı ortalama değeri; iki yaşına kadar 8cm, üç yaşına kadar 7cm, 4-12 yaş içine 5cm olmalıdır (130-133). Büyüme hızı SDS değeri olarak da verilebilir. BH eksikliğinde yıllık uzama hızı çocuğun yaşına ve cinsine göre -2 SD'nun altındadır.

Kısa boyla başvuranların çok az bir kısmı tedaviye gereksinim göstermektedir. BH eksikliğinin toplumdaki toplumdaki sıklığı, çeşitli kaynaklarda farklı olup 1/2.200 ile 1/10.000 arasında değişmektedir (2). Kuzeydoğu İngiltere’de ise 1/30.000 gibi düşük bir oran bildirilmiştir (134). Öncelikle, kısa boyun normal varyant mı, patolojik mi olduğu ayırımı yapılmalıdır. Kısa boylu çocukların %80’i normal varyant, %20’si ise patolojiktir (133,135). Patolojik boy kısalığı olanların içinde BH eksikliği saptanmalıdır. BH eksikliği, patolojik boy kısalıklarının %1-3’ünü oluşturur (2,3).

BH tedavisi başlayarak izlediğimiz 138 hastanın 78 tanesi erkek (%56,5), 60 tanesi kız (%43,5) hastadan oluşuyordu. BH tedavisi uygulaması ile ilgili olarak bildirilen çalışmaların hemen hepsinde olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır; örneğin İngiltere’de 1987’de yapılan bir çalışmada tedaviye alınan BH eksikliği olanların %61,1’inin erkeklerden %38,9’ unun ise kızlardan oluştuğu bildirilmiştir. 1983’de Vliet ve arkadaşlarının 15 hastada yaptıkları değerlendirmede olguların 2/3’ nün erkek olduğunu bildirmişlerdir (136). Vanderschveren ve arkadaşları 1990’da çeşitli merkezlerde tedavi görmüş 2580 kısa boylu çocuğu değerlendirdikleri bir çalışmada olguların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğunu belirtmişlerdir (137). Avusturya, Fransa, Almanya ve İsviçreyi içeren çok merkezli çalışmada BH eksikliği olan olguların %71’ini erkekler %29’unu ise kızlar oluşturmuştur. Çek Cumhuriyetinde 1993’de yapılan insidans çalışmasında ise 14-16 yaş grubunda idiyomatik BH eksikliği oranının 1/10200 olduğu ve erkek ile kız arasında bir fark olmadığı bulunmuştur (138). Bazı kaynaklarda erkeklerde BH eksikliğinin kızlardan 4 kat gibi çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (2). 2003 yılında Kabi Pharmacia İnternational Growth Study (KIGS) BH çalışma grubu İdiyomatik BH eksikliği nedeniyle tedavi ettikleri 195 çocuk hastanın 117 tanesinin erkek, 78 tanesinin kız olduğunu bildirdiler (139). Bu durum BH eksikliğinin gerçekten erkeklerde daha fazla mı olduğu yoksa, Vimpani’nin (140) ifade ettiği gibi kızların yeterince araştırılmadığı için mi böyle bir sonucun çıktığı ve toplumda kısa boyluluğun kızlarda daha kabul edilebilir bir durum mu olduğu, ailelerin erkeklerin kısa boylu oluşlarına daha mı duyarlı olduğu gibi soruları akla getirmektedir.

Çalışma gurubumuzdaki 138 hastanın tedavi öncesi pubertal durum değerlendirilmesinde 95 hasta prepubertal (%68,85), 34 hasta pubertal (%24,63), 9 hastada puberte gecikmesi (%6,52) saptanıp, erken puberteye ise rastlanmadı.

BH eksikliği tanı kriterlerinden olan stimülasyon testlerine BH yanıtının yetersizliğinin belirlenmesi için yapılması gereken testler konusunda çeşitli görüşler vardır. Bununla birlikte tüm araştırmacılar arasında, BH eksikliğinin ortaya konabilmesi için en az iki stimülasyon yapılmasının gerekli olduğu yönünde görüş birliği vardır (141-144). Son yayınlarda daha önce bulunmasında zorluk çekildiği için kullanılmayan arginin veya klonidin'in, uygulanması zor ve riskli olan insülinin yerine kullanılması önerilmektedir. Olgularımızın yarısına yakınına insülin ve L-Dopa stimülasyon, diğer yarısına son yıllarda klonidin- L-Dopa stimülasyon testleri uygulanmıştır.

Pübertede BH salgısının sıklık amplitüdünde artış olduğu bilindiğinden, yanlış negatif sonuçları önlemek için püberteye yakın dönemdeki veya püberte başlarındaki çocuklara BH uyarı testlerinden en az 3 gün önce başlayıp, test gününe kadar kızlarda östrojen erkeklerde oral veya parenteral testosteron verilmesi bazı otörlerce önerilmektedir ve priming olarak isimlendirilmektedir (91).

Çalışma grubumuzda her uyarı testinden 3 gün önceden başlayıp test gününe kadar; 10 yaşından büyük ve puberteye girmemiş 14 hastadan (%10,1) erkeklere 80-100 mg/gün IM tek doz depo testosteron ve kızlara 3 gün boyunca 1,25mg/gün östradiol tablet per oral verilerek priming yapıldı (125).

BH nörosekretuar bozukluğunda BH uyarı testleri normal olabildiğinden, bu durum BH eksikliğinin klasik olmayan gizli şekli olarak da tanımlanmaktadır (97). Bu olgularda uyarılara büyüme hormonu yanıtı iyi olmasına karşın, spontan salgılanmada zirve salgılanma seyrek ve düşük düzeydedir. Büyüme hızları yetersiz olan bu çocuklarda gece, uykuda spontan BH'u salınımına bakmak gerekir (20-30 dakika aralar ile). BH tedavisine yanıtları iyi olduğu ifade edilmekle birlikte Nörosekretuar disfonksiyonda yeni kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (61,145,146).

Çalışma gurubumuzda 2 farklı BH uyarı testinde BH düzeyleri 10 ng/ml (20 mIU/L) ve üzerinde çıkan, boyları \leq 1.persentil, büyüme hızları bulunduğu yaş için düşük, kemik yaşları 2 yaş ve üzerinde geri olan 14 hastaya (%10,1) uyku testi yapılarak Nörosekretuar disfonksiyon tespit edildi.

BH eksikliği tespit edilen hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, irradasyon, anatomik kusur vb.) bulunur. Geri kalan %75 hastanın tanısı idiyopatik büyüme hormonu eksikliğidir (147).

Vanderschveren ve arkadaşları 1990'da çeşitli merkezlerde tedavi görmüş BH eksikliği olgularının %78,5'da idiyopatik, %21,5'inde ise organik BH eksikliği olduğunu, izole BH eksikliği olgularının idiyopatik olanlarda daha fazla olduğunu organik olanların da en az %50'sinde multipl BH eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (137).

1997-1998 yılları arası dünyadaki 4 büyük BH çalışma grubunun ;National Cooperative Büyüme Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australasion Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (ICGS) yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'nı İdiopatik izole BH eksikliği, %10-14'lük kısmını Kombine BH eksikliği ve %10-15'lik kısmını Turner sendromlu olgular oluşturmakta iken, aynı çalışma gruplarında İdiopatik boy kısalığı, KBY, IUGR gibi boy kısalığının diğer nedenleriyle BH kullanan hastalar toplam hasta sayısının yaklaşık 1/3'nü oluşturmaktadır (148).

Çalışma grubumuzda BH kullanan 138 hastanın tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek oranı İdiopatik izole BH eksikliği, (%67,4) oluşturmaktaydı. 25 hastada (%17,5) Panhipopitütarizm %15,1'lik kalan dilimde organik nedenli BH eksikliği mevcuttu. Bunlar arasında sendromlar %7,25 (Turner sendromu %5,1, Silver Russel sendromu %1,45, Noonan sendromu %0,7), embriyolojik gelişim defektleri %4,3 (Empty Sella %1,45, Parsiyel Empty Sella %2,1, Hipofiz agenizisi %0,7), Opere santral sinir sistemi tümörleri %2,15 (Opere medulloblastom %1,45, Opere kraniofaringioma %0,7), Hipoplastik anemi %0,7, İskelet displazisi %0,7, KKH-BH eksikliği %0,7 yer alıyordu.

Çalışma gurubumuzda tedavisi sonlandırılan 42 hastanın BH tedavisi başlama yaşı minumum:2,93 maksimum:18,56 ortalama: 13,31 (Desimal yaş) olarak saptadık bu tablo KIGS verileriyle benzerlik gösteriyordu.

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler BH eksikliğinin anatomik nedenlerinin tanısında büyük artış sağlamıştır. İdiopatik BH eksikliği tanısı almış pek çok olguda arka hipofizin ektopik olduğu daha sonra yapılan MR tetkikleri ile anlaşılmıştır. Hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı hipoplazisi veya sap kesesi, empty sella, Arnold Chiari malformasyonu bunlar arasında sayılabilir. Bunların çoğunda eksiklik inutero başlamıştır. Makat gelişinde sık görülen hipofiz yetersizliğinin sonuç değil, makat gelişinin nedeni olabileceği tartışılmaktadır (147).

MR tetkiki hipotalamo-hipofizer aksı en iyi görüntüleyen tetkik olduğundan, BH eksikliği saptanan olgularda BH eksikliği etyolojisi açısından yapılması önerilmektedir (149). İdiopatik izole BH eksikliği olan olgularda %22-60 arasında değişen oranlarda hipoplastik ön hipofiz,ektopik arka hipofiz gibi değişik malformasyonlar bildirilirken, kombine BH eksikliği olan olgularda bu oranlar %62-100 arasında rapor edilmiştir (150,151).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde Kandemir ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada izole BH eksikliği saptanan 30 çocuk hastanın hipotalamo hipofizer bölge MR değerlendirmelerinde 18 hastada (%60) anterior hipofiz hipoplazisi, 4 hastada (%13,3) ektopik arka hipofiz, anterior hipofiz hipoplazisi ve ektopik arka hipofizi olan hastaların 2 tanesinde hipofiz sapı ince bulunmuş, 1 hastada (%3,3) hipotalamik kitle tespit edilmiş. MR görüntülemesi normal olan 8 hasta (%26,6)'da fonksiyonel bozukluklar düşünülmüş. Familial BH eksikliği olan 5 hastada anterior hipofiz hipoplazisi tespit etmişler ve bunun genetik bir zemini olduğunu düşünmüşler (152).

Çalışma gurubumuzdaki 138 hastanın tedavi öncesi yapılan kranial MR değerlendirmelerinde 93 hastada (%67,4) normal bulgulara rastlanırken, 45 hastada (%32,6) çeşitli kranial patolojiler tespit edildi. Bunlar içinde en sık rastlanan patoloji hipofiz hipoplazisi (%17,4) idi. Diğer patolojiler arasında Ektopik nörohipofiz (%4,3), Parsiyel Empty Sella (%2,2), Empty Sella (%1,4), Triventriküler Hidrosefali (%1,4) 3 ve lat.ventrikülde hafif genişleme (%0,7), Chiari I Malformasyonu (%0,7) Hipofiz

agenezisi (%0,7), Hipofizer makroadenom (%0,7), Kraniofaringioma (%0,7), Mikroadenom-koroid fistül kisti (%0,7), Pineal kist (%0,7), Sellar kitle (%0,7) olarak bulundu.

BH eksikliği tanısı için gerekli kriterlere uygun hastalara BH tedavisi uygulandı. BH, 15 Ü/m² /hafta dozunda uygulandı. Doz konusunda henüz tam bir fikir birliği olmayıp, en uygun dozun hangisi olduğunu saptamak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İsveç'te yapılan bir çalışmada 10-18 Ü/hafta ve 8 Ü/hafta dozlarının karşılaştırılması yapılmış . 10-18 Ü/hafta alanlarda büyümenin daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmacılar İngiltere'de yaptıkları çalışmada ise 10 Ü/hafta ile 7,33±0,42 cm, 20 Ü/haftalık dozla 9,28 ±0,4 cm'lik yıllık artış sağlandığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, yüksek ve düşük dozlarla yapılan tedavilerde kemik yaşları arasında fark olmadığını saptamışlardır (153).

Ayrıca, haftalık dozun hangi sıklıkta yapılmasının daha iyi sonuç vereceği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmış ve doz sıklığı arttıkça tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir (105,154,155). BH'un günlük, 3 günlük ve haftalık enjeksiyonlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı Rosenbloom ve arkadaşlarının 1990'da yaptıkları çalışmada, günlük enjeksiyonların daha etkili olduğu saptanmıştır (156). Ranke arkadaşları yine 1990'da yaptıkları çalışmada büyüme cevabının BH dozu ve haftalık enjeksiyon sıklığı ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardır (157). Stubbe ve arkadaşları 1992'de yayınladıkları çalışmada ise haftada 3 gün enjeksiyon yapılanlarda büyüme hızının 3,5 ± 1,1 cm/yıl'dan 8,6 ± 2,0 cm/yıl'a çıktığını, haftada 7 gün enjeksiyon yapılanlarda ise 3,5 ± 1,1 cm/yıl'dan 10,6 ± 2,7 cm/yıl'a çıktığını ve aradaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (158). Murphy ve arkadaşları 1990 yılında 3 olguda BH tedavisine yanıtı 2 yıl boyunca gözlemiş; haftada 3 kez enjeksiyon şeklinde yapılan tedavi ile tedavi öncesi 3,2 cm olan büyüme hızı, 1.yıl sonunda 7,1 cm'ye 2.yıl sonunda ise 4,9 cm'ye çıktığını görmüşlerdir (159).

1993'de yapılan 7.uluslararası Akdeniz Pediatri Dernekleri Kongresinde sunulan idiyopatik BH eksikliği olan yaşları 5,5-14,5 arasındaki 23 çocuğun 5,5 yıllık tedavilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; tedavi öncesi KY:3,4, ortalama SDS - 4,17±2,02 YBH:4cm/yıl altında olup olguların 16'sında komplet, 7'sinde parsiyel

eksiklik saptanmış, 0,5 Ü/kg/hafta dozunda BH uygulaması ile ilk yıl 10,8, ikinci yıl 7,8, üçüncü yıl 6,7, dördüncü yıl 6,2 cm/yıllık artış olmuş (160).

İspanya'da 1992'de memeli hücre orjinli BH tedavisi verilen idiopatik BH eksikliği olan olgular üzerinde yapılan çok merkezli çalışmada; yıllık büyüme hızı 1 yıl sonunda $4,0 \pm 1,5$ cm/yıl'dan $10,1 \pm 2,4$ cm/yıl'a çıkmış. Boy SDS $-3,5 \pm 1,1$ 'den $-2,4 \pm 0,7$ 'e, çıkmış. İstatistiksel çalışmada, t testinin kullanıldığı bu çalışmada kemik yaşı $4,6 \pm 2,9$ 'dan $5,7 \pm 3,3$ 'e yükselmiş (161).

Çalışma grubumuzda haftanın 7 günü tedavi olarak tedavisi sonlandırılan 42 hastada tedavi öncesi yıllık büyüme hızı minimum: 0, maximum: 7, ortalama: 3,69 cm/yıl, iken BH tedavisi ile elde edilen yıllık büyüme hızı minimum: 0 (kontrollerine düzenli gelmeyen tedavisini aksatan 2 hastada), maximum: 9,89, ortalama: 7,16 cm/yıl, bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası boy sds'lerinin arasında ileri derecede anlamlı farklılık mevcuttu. ($p=0.000$). Tedavi öncesi boy sds değeri ortalama -3,85 iken tedavi sonrası boy sds değeri ortalama -1,91'e çıkmıştı.

Baars ve arkadaşları BH eksikliği tanısı alan 348 Hollandalı çocuğun BH tedavisi altında 24 ay takibini yapmışlar. Başlangıçta (ilk 6 ay) BMI'de azalma daha sonra BMI'de progresif artış rapor etmişler (162).

Bizim çalışma grubumuzda da tedavisi sonlandırılan erkek ve kız hastalarda tedavi öncesi - sonrası vücut kitle indeksi arasında ileri derecede anlamlı farklılık mevcuttu. ($p=0.000$). Tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedavi öncesi - sonrası tartı sds'lerinin arasında da ileri derecede anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). Bu bulgular neticesinde büyüme geriliği nedeniyle BH tedavisi başlanan çocuklarda BH'nun boy büyümesi ile beraber kiloda da belirgin düzelme sağladığı sonucuna varıldı.

BH'nun KY üzerine etkilerinde farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Kaplan ve arkadaşları 1983'te methionin-BH tedavisi alanlarda yaptıkları çalışmada, tedavi sırasında kemik yaşının ilk yılda $1,3 \pm 0,5$ gibi önemli derecede arttığını saptamışlar. Tedavinin 2. yılında da bir önceki yıla göre artış $1,1 \pm 0,6$ olmuş (163).

BH tedavisinin KY'da tedavi öncesine göre anlamlı bir artış yapmadan tahmini erişkin boyunda artış sağladığını bildiren çalışmalarda vardır (164,165,166). Radetti ve arkadaşları (167) yüksek dozlarda BH tedavisi ile bile KY'da anlamlı artış olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular BH'nun direkt etkiyle veya lokal IGF1 yoluyla büyüme kıkırdaklarının büyümesinden sorumlu olup, esas epifizyal kapanmadan sorumlu olan hormonun östrojen olduğu görüşü ile açıklanmaya çalışılmıştır (168,169).

Çalışma grubumuzda tedavisi sonlandırılan 42 kişinin tedavi öncesi KY-TY arasında ortalama -3,65 yıl olan fark BH tedavisi sonrası -2,35 yıl olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0,000$).

Kemik yaşındaki meydana gelen bu artış 42 kişilik grubumuzda tedavi öncesi prepübertal durumdaki hastalarımızın oranının (%66,7) fazlalığı, bunların puberteye çok yakın bir yaşta olmaları, BH tedavisi sonrasında puberteye girenlerin oranının (%78,6) çıkması, kemik olgunlaşmasında BH ile seks steroidlerinin birlikte etkileşimi sonucu olduğu görüşünü desteklemektedir (170).

Literatürde BH tedavisinin sonuçlarını, tedavinin puberte öncesi ve sonrası başlamasına göre değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Ranke ve arkadaşları 51 prepübertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavisi sonundaki final boyları ve kazanılan boy SDS'lerini değerlendirmiş ve prepübertal olguların final boy SDS'lerini ve kazanılan boy SDS'lerini sırasıyla -0,5 ve 2,3 saptarken, puberteden sonra BH tedavisi alan olgularda bu değerleri -1,3 ve 1,4 olarak bildirmişler (171).

Coste ve arkadaşları ise aradaki farkı daha küçük bulsalar da prepübertal BH tedavisi başlanan çocukların final boy SDS ve kazanılan boy SDS'lerini daha yüksek olarak rapor etmişlerdir (172).

Bilindiği gibi pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir ve pubertal dönemde ortalama erkeklerde 28 cm, kızlarda 25 cm bir boy uzaması olmaktadır (173). Görüldüğü gibi puberteye kadar olan büyüme ile final boyun %85-90'a kadarı sağlanmaktadır ve olgular puberteye ne kadar yüksek boyla girerse erişkin

boyları da o kadar iyi olmaktadır. Burada BH tedavisinin prepübertal başlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Çalışma grubumuzda tedavisi sonlandırılan hastaları tedavi öncesinde pübertede olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayırdığımızda, BH tedavisi sonrasında; Prepübertal grubun ortalama YBH 6,73 cm/yıl iken pübertal olanların 5,97 cm/yıl olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi.

Prepübertal grubun tedavi öncesi boy sds değeri ortalama -3,79'dan tedavi sonrası -1,80'e yükselirken pübertal grubun tedavi öncesi boy sds değeri ortalama -3,97'den tedavi sonrası -2,12'ye çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunda prepübertal hasta grubumuzun yaş olarak her an püberteye girecek yaş diliminde olması ve BH tedavisi başlanmasının ardından prepübertal gruptaki hastaların önemli bir kısmının (28 hastanın 19 tanesi, %67,8'i) püberteye girmesi ile BH tedavisininin devamını pübertal konumda alınmasının etkili olduğunu, prepübertal olarak daha uzun süre BH alınmasının boy sds'nu ve YBH farkını daha da arttırarak istatistiksel olarak anlamlı kılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda BH tedavisine yanıtta kız- erkek hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavisi sonlandırılan hastaların ; erkek-kız cinsiyet açısından tedavi öncesi boy sds karşılaştırılmasında, ($p=0,57$) tedavi sonrası boy sds karşılaştırılmasında, ($p=0,09$) tedavi öncesi tartı sds karşılaştırılmasında ($p=0,21$), tedavi sonrası tartı sds karşılaştırılmasında ($p=0,68$), yıllık büyüme hızları arasında ($p=0,195$), tedavi öncesi pubertal durumlarının karşılaştırılmasında ($p=0,2$), tedavi sonrası pubertal durumlarının karşılaştırılmasında ($p=1$) anlamlı fark saptanmadı

Literatürlerde de BH tedavisine yanıtta cinsiyet farklılığını bildiren çalışmalara rastlanmadı.

BH 40 yılı aşkın süredir kullanılmasına rağmen yan etkileri konusunda tartışmalar devam etmektedir. Şimdiye kadar BH tedavisinin ispatlanmış en önemli yan etkisi insan hipofizer BH kullanan hastalarda görülen Creutzfeld-Jakob hastalığıdır (4,5). Rekombinant BH kullanımı ile bu yan etki ortadan kalkmış ancak BH'nun BH eksikliği

dışındaki hastalarda da kullanıma girmesi ile yan etkiler konusundaki araştırmalar artmıştır.

Yaklaşık 25.000 hastaya dayanan en geniş serilerden biri olan KIGS verilerine göre İdiopatik BH eksikliği olgularında yan etki olarak bildirilen en sık gözlenen bulgular, üst solunum yolu enfeksiyonu, başağrısı, konvülziyon gibi spesifik olmayan bulgulardır. Ayrıca aynı verilerde BH kullanan hastalarda tip1 diabet insidansı 14,4/100.000, tip 2 diabet insidansı 28,8/100.000 olarak bildirilmiş, 17 hastada femur başı epifiz ucunda kayma, 11 hastada Osgood Schlatter hastalığı, 69 hastada skolyoz, 28 hastada jinekoma, 15 hastada intrakranial basıncı artışı bildirilmiştir (174). Bu olguların BH tedavisiyle direkt ilişkisi kesin değildir. Son yıllarda BH tedavisiyle malignensi arasındaki ilişki çok tartışılsa da, bu zamana kadar kesin bir ilişki saptanmamış, yine KIGS verilerine göre sadece 1 hastada lösemi saptanmış, intrakranial tmrl hastalarda da ortalama 2 yıllık tedavi ile değişik tümörlerde %5-10 arası relaps bildirilmiş ve bu oranlar görülme oranları BH kullanmayanlara göre yüksek bulunmamıştır (174). Yinede intra kranial tmrl olgulara remisyon dan sonra ilk 2 yıl BH tedavisi verilmemesi önerilmektedir (175).

Çalışmamızda izlediğimiz 138 hasta da BH'a bağlayacağımız herhangi bir yan etki gözlenmedi. 1 tane opere kraniofaringeoma, 2 tanede opere medullablastoma tanısıyla izlediğimiz hastamız da tedavi süresince (ortalama tedavi alma süresi 2,57 yıl) relaps oluşmadı.

Daha nceki çalışmalarda da grldği gibi BH tedavisi alan olgular tedaviye iyi yanıt vermekte ve sevindirici boy artışı olmakta, yan etki hemen hiç görülmemektedir. Olgularımızın da tedaviye yanıtları olumlu, herhangi bir yan etki görülmemiş olup literatürle uyumluluk göstermektedir.

SONUÇLAR

S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde 1996-2004 yılları arasında BH eksikliği tanısı ile izlenip rekombinant BH tedavisi kullanan hastaların tedavi sonuçları incelendiğinde ;

1) BH tedavisi uygulaması ile ilgili olarak bildirilen çalışmalarda olduğu gibi bizim de 138 hastamızdan 78'i erkek (%56,5), 60'ı kız (%43,5) hasta olmak üzere erkek hastalar çoğunlukta idi.

2) Tedavi öncesi 138 hastanın 95'i prepubertal (%68,85), 34'ü pubertal (%24,63) olup, 9 hastada puberte gecikmesi (%6,52) saptandı, erken puberteye ise rastlanmadı.

3) Hastaların tedavi öncesi yapılan kranial MR tetkiklerinde 93 hasta (%67,4) normal olarak değerlendirilirken, 45 hastada (%32,6) çeşitli kranial patolojiler tespit edildi. Bu patolojiler içinde en sık rastlanımı hipofiz hipoplazisi (%17,4) idi.

4) Hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygunluk gösterecek şekilde ilk sırayı 93 hasta ile (%67,4) İdiopatik BH eksikliği oluşturuyordu. 25 hastada (%17,5) Panhipopitüitarizm, %15,1'lik dilimde diğer organik nedenli BH eksiklikleri yer alıyordu.

5) 138 hastadadan 101'inde (%73,2) herhangi bir hormon eksikliği eşlik etmezken 37 hastada (%26,8) kombine BH eksikliği saptandı. En sık eşlik eden hormon eksikliği 13 hasta (%9,4) ile TSH eksikliği idi. 24 hastada (%17,4) 2 ve daha fazla sayıda hormon eksikliği eşlik ediyordu.

6) 90 hasta (%65,2) ek herhangi bir tedavi almazken 48 hasta (%34,8) çeşitli hormon tedavilerini birlikte alıyordu.

7) Çalışma grubumuzdaki 42 hastanın 29'nda (%69,06) büyüme temposu düştüğü için, 6 tanesinde (%14,28) ailesinin sosyal güvencesi sonlandığı için, 3 tanesinde (%7,14) öngörülen hedef boyaya ulaşıldığı için, 4 tanesinde (%9,52) ailelerin isteği üzerine tedavileri kesildi.

- 8) Tedavisi kesilen hastaların BH tedavisi kesilme yaşı minimum: 3,51, maksimum: 21,01, ortalama: 15,83(desimal yıl), SD: 3,86 iken BH alma süresi minimum: 0,35, maksimum: 5,94, ortalama: 2,57 (desimal yıl), SD: 1,30 olarak bulundu.
- 9) Çalışma grubumuzda tedavisi sonlandırılan 42 hastanın kranial MR tetkiklerinde 32 hasta (%76,2) normal, 5 hastada (%11,9) hipofiz hipoplazisi, 3 hastada ektoptik nörohipofiz, 2 hastada (%4,8) parsiyel empty sella tespit edildi.
- 10) Tedavisi sonlandırılan 42 hastanın 24 tanesi (%57,1) İdiopatik izole BHeksikliği, 11 hasta (%26,3) Panhipopitütarizm, 3 hasta (%7,1) Turner sendromu, 2 hasta (%4,8) Opere medulloblastom, 1 hasta (%2,4) Parsiyel Empty Sella, 1 hasta (%2,4) Noonan sendromu tanısıyla izlenmekteydi.
- 11) Tedavisi sonlandırılan 18 erkek hastanın beklenen hedef boyu minimum: 160,85, maksimum: 175,50, Ortalama: 166,48 cm, SD: 4,05 iken 24 kız hastanın beklenen hedef boyu minimum: 147,50, maksimum: 168,00, Ortalama: 154,47, SD: 5,61 bulundu.
- 12) Tedavisi sonlandırılan grubun tedavi öncesi boy sds değeri ortalama -3,85 iken tedavi sonrası boy sds değeri ortalama -1,91'e yükselmişti ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (p=0,00).
- 13) Tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası tartı sds'lerinin, ve vücut kitle indekslerinin (BMI) karşılaştırılmasında arada ileri derecede anlamlı farklılık saptandı. (p=0.000)
- 14) Tedavisi sonlandırılan grubun tedavi öncesi KY-TY arasında ortalama -3,65 yıl olan fark BH tedavisi sonrası -2,35 yıl olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı.(p=0,000)
- 15) Tedavisi sonlandırılan grubun tedavi öncesi yıllık büyüme hızı minimum: 0, maximum: 7, ortalama: 3,69 cm/yıl , SD: 1,76 iken BH tedavisi ile elde edilen yıllık büyüme hızı minimum: 0 (kontrollerine düzenli gelmeyen tedavisini aksatan 2 hastada), maximum: 9,89, ortalama: 7,16 cm/yıl, SD: 5,19 saptandı.
- 16) BH'a verilen yanıt değerlendirildiğinde(tedavi öncesi-sorası boy sds farkı, tedavi öncesi- sonrası tartı sds farkı, tedavi sonrası YBH'si, tedavi öncesi-sonrası puberte durumu) kız- erkek hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05)
- 17) Tedavisi sonlandırılan grupta tedavi öncesi pübortal durumun tedavi öncesi-sonrası boy sds'ları YBH'ları üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi (p>0,05). Ancak

bunda prepübertal hasta grubumuzun yaş olarak her an püberteye girecek yaş diliminde olması ve BH tedavisi başlanmasının ardından prepübertal gruptaki hastaların önemli bir kısmının (28 hastanın 19 tanesi, %67,8'i) püberteye girmesinin etkili olduğu sonucuna varıldı.

18) Çalışmamızda izlediğimiz 138 hasta da BH'a bağlayacağımız herhangi bir ciddi yan etki(lokal irritasyon, baş ağrısı, abdominal kramp, gastroenterit, malignensi, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, epifizlerde kayma vs) saptanmadı. Bir opere kraniofaringeoma, 2 tanede opere medullablastoma tanısıyla izlediğimiz hastamız da tedavi süresince relaps gözlenmedi.

Bütün bu sonuçlar doğrultusunda BH'nun önemli derecede boy artışı sağladığı ve tedavi sırasında önemli bir yan etki göstermediği, endikasyon konulan olgularda güvenle kullanılabileceği, tedavi öncesinde de kranial MR görüntüleme ile BH eksikliğinin etyolojisinin araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

ÖZET

S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde 1996-2004 yılları arasında BH eksikliği tanısı ile rekombinant BH tedavisi kullanan hastaların retrospektif analizini yaparak bu hastaların cinsiyet ve tanı dağılımı, kranial MR görüntüleme bulguları, eşlik eden diğer hormon eksikliklerinin yüzdesi, kullanılan diğer ilaçlar, tedaviye verilen yanıtlar, tedaviyi etkileyen faktörler, yan etkiler, BH tedavisi sonlandırılanların tedavi kesilme nedeni, kesilme yaşı (desimal yıl), BH alma süreleri (desimal yıl), araştırıldı.

BH eksikliği saptanan 138 hastaya rekombinant BH tedavisi başlandı. Kranial MR görüntülemeleri yapılarak BH eksikliğine neden olan patolojiler tespit edildi.

138 kişilik grubun 78'i erkek (%56,5), 60'ı kız (%43,5) hastadan oluşuyordu. Tedavi öncesi bunların 95'i prepubertal (%68,85), 34'ü pubertal (%24,63) durumda iken 9 hastada puberte gecikmesi (%6,52) saptandı. Erken püberteye ise rastlanmadı. Hastaların tedavi öncesi yapılan kranial MR tetkiklerinde 93 hasta (%67,4) normal olarak değerlendirilirken, 45 hastada (%32,6) çeşitli kranial patolojiler tespit edildi.

Hastaların tanı dağılımında ilk sırayı 93 hasta ile (%67,4) İdiopatik BH eksikliği oluşturuyordu. 25 hastada (%17,5) Panhipopitütarizm, %15,1'lik dilimde diğer organik nedenli BH eksiklikleri yer alıyordu. 138 hastadan 101'inde (%73,2) herhangi bir hormon eksikliği eşlik etmezken 37 (%26,8) hastada kombine BH eksikliği saptandı. 90 hasta (%65,2) ek herhangi bir tedavi almazken 48 hasta(%34,8) çeşitli hormon tedavilerini birlikte alıyordu.

42 hastanın 29'nda (%69,06) büyüme temposu düştüğü için, 6 tanesinde (%14,28) ailesinin sosyal güvencesi sonlandığı için, 3 tanesinde (%7,14) mevzuatın öngördüğü boya ulaşıldığı için, 4 tanesinde (%9,52) ailelerin isteği üzerine tedavileri kesildi.

Bu hastaların BH tedavisi kesilme yaşı minimum: 3,51 maksimum: 21,01 ortalama: 15,83(desimal yıl) SD: 3,86 iken BH alma süresi minimum: 0,35 maksimum: 5,94 ortalama: 2,57 (desimal yıl) SD: 1,30 olarak bulundu.

Tedavisi sonlandırılan grubunun tedavi öncesi boy sds değeri ortalama -3,85 iken tedavi sonrası boy sds değeri ortalama -1,91'e yükselmişti ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı($p<0,01$).

Tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası tartı sds'lerinin, ve vücut kitle indekslerinin (BMI) karşılaştırılmasında arada ileri derecede anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$).

42 hastada tedavi öncesi yıllık büyüme hızı minimum: 0, maximum: 7, ortalama: 3,69 cm/yıl , SD: 1,76 iken BH tedavisi ile elde edilen yıllık büyüme hızı minimum: 0 (kontrollerine düzenli gelmeyen tedavisini aksatan 2 hastada), maximum: 9,89, ortalama: 7,16 cm/yıl, SD: 5,19 saptandı.

Tedavisi sonlandırılan hastalarımızın tedavi öncesi KY-TY arasında ortalama -3,65 yıl olan fark BH tedavisi sonrası -2,35 yıl olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tedavisi sonlandırılan grupta tedavi öncesi pübertal durumun tedavi öncesi-sonrası boy sds'leri YBH'ları üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Tedavi öncesi pübertal durumun cinsiyet açısından da boy sds farkı ve YBH üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı saptandı ($p>0,05$).

BH'na verilen yanıtta(tedavi öncesi-sonrası boy sds'si, tedavi öncesi- sonrası tartı sds'si, tedavi sonrası YBH'si, tedavi öncesi-sonrası püberte durumu) kız- erkek hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$)

Çalışmamızda izlediğimiz 138 hasta da BH'a bağlayacağımız herhangi bir yan etki (lokal irritasyon, baş ağrısı, abdominal kramp, gastroenterit vs) gözlenmedi. Bir opere kraniofaringeoma, 2 tane de opere medullablastoma tanısıyla izlediğimiz hastamız da tedavi süresince (ortalama tedavi alma süresi 2,57 yıl) relaps oluşmadı.

KAYNAKLAR

1. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). Endocrinology and Metabolism. (4th ed.), New York, London. Mc Grow-Hill inc, 2002: 1265-1314
2. Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T. Endokrin Sistem ve Hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt 2. Acar Matbaacılık İstanbul 1990: 1261-1304, 1656-1657
3. Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ, et al. Differences in physical characteristics, perinatal histories and social background between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature. Arch Dis Child 1979;56:922-8.
4. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol 1958; 18:901
5. Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. Endocr Rev 1983; 4:155-170.
6. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. N Engl J Med 1985; 313:731-733.
7. Neyzi O. Büyüme ve Gelişme. Pediatri 1. cilt (3. baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; 69-101.
8. Kurtoğlu S. Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. Erciyes Tıp Dergisi Ek-1; 1992: 73-92.
9. Charlton V: Fetal growth. In: Taeusch HW, Ballard RA and Avery ME (eds). Diseases of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991, pp. 58-65.
10. Hollenberg MD: Growth factors, their receptors and development. Am J Med Genet 1989: 34-35.
11. Milner RDG and Hill DJ: Fetal growth signals Arch Dis Child 64:53-57, 1989.
12. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standarts for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child 1976;51.:170-179.

13. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Paris 1 and 2. *Arch Dis Child* 1966; 41:454-471 and 613-635
14. Coşkun T: Büyümenin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı Propedötik. Hacettepe Ün Tıp Fak Yayınları, Öztürk Matbaası, Ankara 1990, s.41-67.
15. Lee PA: Normal ages of pubertal events among American males and females. *J Adolesc Health Care* 1980; 1:26.
16. Nottelmann ED, et al: Developmental processes in early adolescence: Relations among chronological age, pubertal stage, height, weight, and serum levels of gonadotropins, sex steroids, and adrenal androgens. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:246.
17. Root AW: Endocrinology of puberty: Normal sexual maturation. *J Pediatr* 1973; 83:1
18. Miller CD, Nichaman MZ, Lane ME Simplified field assesment of nutritional status in early childhood: Practical suggestions for developing countries. *Bull WHO*, 1977; 55: 3582-3587.
19. Sizonenko PC. Regulation of puberty and pubertal growth; in Ritzen M, Aperia A, Hall K (eds). *The Biology of Normal Human Growth*. New York, Raven, 1981: 297-308.
20. Goldstein S, Saenger P. The physiology of puberty; in Moss AJ(ed). *Pediatric Updates* New York. Elsevier Biomedical, 1984: 63-93.
21. Lewis UJ, SinBH RN, Tutwiler GF, Sigel MB, VanderLaan EF, VanderLaan WP. Human growth hormone: a complex of proteins. *Recent Prog Horm Res* 1980; 477-508.
22. Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:596-601.
23. Millard WJ, Politch JA, Martin JB, Fox T. Growth hormone secretory patterns in androgen resistant (testicular feminised) rats. *Endocrinology* 1986;119:2655-60.
24. Brook CGD. *Normal Growth and its endocrine control*. Clinical Paediatric Endocrinology 2nd ed. The C.V. Mosby Company 5240 Finch Avenue East Scarborough, Ontario. 1989:57-73.
25. Clayton PE. The Role of Insulin-Like Growth Factors in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency. In: Ranke MB, Wilton P, eds. *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Johann Ambrosius Bart J&J. 1999:52-64.

26. Nishi Y. Hereditary Büyüme Hormone Deficiency and Growth Hormone Insensitivity Syndrome. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 3.ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1996:33-44.
27. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, PR Larsen, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1998:1427-1508.
28. Barton DE, Foellmer BE, Wood WI, Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse. Cytogenet Cell Genet 1989;50:137-141.
29. Albertson- Wikland K, Hall K. Growth hormone treatment in short children: Relationship between growth and serum insulin-like büyüme factor I and II levels. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:671-678.
30. Bierich JR. Etiology and pathogenesis of growth hormone deficiency. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1992:491-511.
31. Veldhuis JD, Roemmich JD, Rogol AD. Gender and Sexual Maturation-Dependent Contrast in the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Prepubertal and Late Adolescent Male and Females. A General Clinical Research Center-Based Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2385-2394.
32. James EG. The Thyroid. In: James E. Griffin, Sergio RO, ed. Textbook of Endocrine Physiology. Oxford University Press. 1996:260-284.
33. Audi L, Granada ML, Carrascosa A. Growth hormone secretion assessment in the diagnosis of shorth stature. J Pediatr Endocrinol Metab 1996;9:313-324.,
34. Montero M, Yon L, Kikuyama S, Dufour S, Vaudry H. Molecular evolution of the growth hormone-realising hormone/pituitary adenylate cyclase-actating polypeptide gene family. Functional implication in the regulation of growth hormone secretion. J Mol Endocrinol 2000;25:157-168.
35. Buchanan C. Growth and Growth Disorders. Kabi Ltd. 1987:1-55.
36. Van Wyk JJ. The somatomedins: Biological actions and physiologic control mechanisms. In: Li CH ed. Hormonal proteins and peptides. Vol XII. New York: Academic Press, 1984:81-125.

37. Vilardell E, Gilsanz A, Halperin I et al. Recombinant somatropin effects in adults with GH deficiency on bone mineral content. *International Symposium on Growth and Growth Disorders* 1993, 3.
38. Daughaday W H (ed): *Tissue Growth Factors*. *Clin endocrinol Metab* 1984;13:(1).
39. Sporn MB, Todaro GJ. Autocrine secretion and malignant transformation of cells. *N Engl J Med* 1980;303:878.
40. Hynes MA, Van Wyk JJ, D'Ercole AJ, Jansen M, Lund PK. Growth hormone dependence of somatomedin-C/insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor II mRNAs. *Mol Cell Endocrinol* 1987;1:233-42.
41. Berelowitz M, Szabo M, Frohman A L et al. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 1981; 212: 1279-1281.
42. Clemmons DR, Van Wyk JJ. Factors controlling blood concentration of somatomedin-C In: Daughaday WH, ed *Clinics in endocrinology and metabolism, tissue growth factors*. Vol 13, No 1. London: WB Saunders, 1984:113-44.
43. Bar RS, Boes M, Yorek M. Processing of insulin-like growth factors I and II by capillary and large vessel endothelial cells. *Endocrinology* 1986; 118: 1072-80.
44. Moore DC, Ruvalcaba RHA, Smith EK, Kelly VC. Plasma somatomedin-C as a screening test for Growth hormone deficiency in children and adolescents. *Horm Res* 1982;16:49-55.
45. Castin G, Ratner-Kaufman F. Growth hormone secretory patterns in children with short stature. *J Pediatr* 1987;110:362-8.
46. Dean HJ, Keller JG, bala Rm, et al. The effect of Growth hormone treatment on somatomedin levels in growth hormone deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1167-73.
47. Rudman D, Moffit SD, Fernhoff PM, McKenzie WJ, Kenny JM, Bain RP. The relationship between Growth velocity and serum somatomedin-C concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:622-7
48. Chinn S, Rona RJ. The secular trend in the height of primary school children in England and Scotland . *Ann Hum Biol* 1984;11:1-116.
49. Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. *Arch Dis Child* 1983;58:767-76.

- 50.**Waterlow JC, Buzinar Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM, The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under 10 years. WHO Bulletin 1977;55:489-98.
- 51.** Neyzi O, Günöz H ve Olgun P: Türk çocuklarında büyüme gelişme normları. İst Ün Tıp Fak Mecm 41 (Ek 74), 1978.
- 52.** Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age; revised for use with the Greulich-Pyle hand standarts. J Pediatr 1952; 40: 423-41.
- 53.** Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child.In: Wass JAH and Shalet SM(eds) Endocrinology and Diabetes Oxford:University Press.2002: 1001-1008.
- 54.**MacGillivray MH.Disorders of growth and development In:Felig P and Frohman LA (eds) Endocrinology & Metabolism (4 th ed). New York:MacGrawHill, Inc, 2001: 1265-1316
- 55.**Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In:Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (9 th ed). Philadelphia: WB. Saunders Co 1998:1427-1505
- 56.**Lifshitz F,Cervantes CD. Short stature In: Lifshitz F(ed) Pediatric Endocrinology(3 rd ed) New York:Marcel Dekker Inc.1996:1-18
- 57.**Rosenfield RL, Cuttler L.Somatic growth and maturation In:DeGroot LJ and Jameson JL (eds) New York:(4 th ed) vol 1 Philadelphia:W.B.Saunders Co,2001:477-500
- 58.**Borochowitz ZU, Rimoin DL. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF and Saenger P(eds). Growth Disorders, London:Chapman Hall Medical, 1998:297-335
- 59.**Albertson Wikland K. Charecteristics of children with idiopatic short stature in the Kabi- Pharmacia International Growth Study and their response to growth hormone treatment. Acta Pediatr Suppl 1993,391:75-78.
- 60.** Gaylinn BD,Nass R, Toogood AA and Thorner MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In:DeGroot LJ and Jameson JL(eds) Endocrinology (4 th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001:405-426
- 61.**Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like Growth factor secretion and action In: Sperling MA (eds) Pediatric Endocrinology (2 nd ed). Philadelphia: Saunders Co, 2002:211-288

62. Günöz H. Boy kısalıkları. İn: Neyzi O ve Ertuğrul T. *Pediatri* (3' cü baskı) Cilt1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 120-131
63. Cohen P., Rosenfeld RG: Growth Problems in adolescence İn: MacAnarney RE, Kreipe ER, Orr DP, Comerci GD (eds). *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: Saunders 1992:495-508
64. Rain JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*. London: Blackwell Science, 2001:95-114.
65. Savarırayan R, Rimoin DL. The Skeletal dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:399-419
66. Shohat M, Rimoin DL. The Skeletal dysplasias İn: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology* (3 rd ed) New York: Marcel Dekker Inc. 1996:131-147
67. Chiarelli F, Ricco L, Mohn A, DMartino M, Verotti A. İnsulin resistance in short children with intrauterine growth retardation *Acta Paediatr* 1999;48 (Suppl 428):62-65.
68. Wollmann HA: İnterauterine growth retardation İn: Kelnar CJH, Savage, MO, Stirling HF, Saenger P(eds) *Growth Disorders*, London: Chapman Hall Medical, 1998:661-672.
69. Davis DR, Apley J, Fill G, et al. Diet and retarded growth. *Br Med J* 1978;i:539-42
70. Krieger J, Mellinger RC. Pituitary function in the deprivation syndrome. *J Paediatr* 1971;79:216-25.
71. Prece MA. Growth delay. *Acta Paediatr Belgica* 1979;32:7-15.
72. Whitehead RG, Coward WA, Lunn PG, et al. A comparison of the pathogenesis of protein energy malnutrition in Uganda and the Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977;71:189-95.
73. Vanderschueren, Lodeweyckx M, Wolter R, et al. Plasma growth hormone in coeliac disease. *Acta Paediatr (Helv)* 1973;28:349-57
74. Prece MA, Law CM, Davies PSW. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metabol* 1986;15:453-77
75. Schwalbe SO, Betts PR, Rayner PHW, et al. Somatomedin in büyüme disorders and chronic renal insufficiency in children. *Br Med J* 1977; 679-82.
76. Betts P R, Magrath G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J* 1974;2:189-193.
77. Avioli L V. Childhood renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1978; 14: 355-360.

78. Spencer E M, Uthne K O, Arnold W C. Growth impairment with elevated somatomedin levels in children with chronic renal insufficiency. *Acta Endocrinol* 1979;91:36-48.
79. Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner's syndrome. *Hum Gen* 1976;35:35-49.
80. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932-5.
81. Buchanan C R, Law C M, Milner R D G. Growth hormone in short slowly growing children and those with Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1987;62:912-16
82. Paton R G, Gardner L I. Influence of family environment on growth. *Pediatrics* 1962;30:957-962.
83. Moyes CD, Adverse factors affecting growth of school-children in St Helena. *Arch Dis Child* 1976;51:435-8.
84. Kaplan M, Kauli R, Lubin E, et al. Ectopic thyroid gland. *J Pediatr* 1978;92:205-9.
85. Elders MJ, Wingfeld BS, McNatt ML. Glucocorticoid therapy in children. Effect on somatomedin secretion. *Am J Dis Child* 1975;129:1393-6.
86. Soyka LF. Alternate day corticosteroid therapy. *Adv Paediatr* 1972;19:47-70.
87. Bercu BB. Disorders of growth hormone deficiency. In Lifshitz F (ed):*Pediatric Endocrinology* (3 rd edition). New York, Marcel Dekker, Inc. 1996; pp :45-59.
88. Allen DB, Johanson AJ, Bilizzars RM. Growth hormone treatment. In Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology* (3 rd edition). New York, Marcel Dekker; Inc. 1996; pp :61-81
89. Guyda HJ. Use of growth hormone in children with short stature and normal growth hormone secretion: a growing problem. *TEM* 1994; 5:334-340
90. Duck SC, Schwarz HP, Costin G, Rapaport R, Arslanian S, Hayek A, Cannors M, Jaramillo J. Subcutaneous growth hormone-releasing hormone therapy in growth hormone-deficient children: first year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1115-1120.
91. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Text Book of Endocrinology* (9 th edition) Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 1427-1507.

92. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, Cutfield WS, Chatelain PG, Guilbaud O, Ambler GR., Wilton P, Albertsson-Wikland K. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Pediatr* 1992;121:920-923.
93. Oliff A, Bode U, Bercu BB, Di Chiro G, Graves V, Poplack DG. Hypothalamic pituitary dysfunction following CNS prophylaxis in acute lymphocytic leukemia: correlation with CT scan abnormalities. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:141-151.
94. Shalet SM. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:637-659.
95. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of kranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function: abnormal growth hormone secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1135-1139.
96. Bercu BB, Diamond FB Jr. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:537-590.
97. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251:2223-2230.
98. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxalogy in treatment decisions: the Australian experience. *J Pediatr* 1994; 128: S47-51.
99. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:317-329.
100. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL. Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth -hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N Engl J Med* 1968 ; 278:57-68.
101. Frasier SD. A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974;53:929-937
102. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-1540.

- 103.** Walker JM, Hughes JA. Tests and Normal Values in Pediatric Endocrinology. In: Brook CGD (ed): Clinical Pediatric Endocrinology (3rd edition). London, Blackwell Science, 1995; pp: 782-798.
- 104.** Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of IGF-1 and IGFBP-3. *J Pediatr* 1997; 130:197-204.
- 105.** Prece MA. Growth hormone deficiency. *Clin endocrinol Metab* 1982;1:1-24.
- 106.** Powell-Jackson J, Weller R O, Kennedy P et al. Creutzfeld-Jacob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985;2:244-246.
- 107.** Bierich JR, Ranke MB, Beyer P et al. Treatment of pituitary dwarfism with recombinant human growth hormone: a multicentre study. *Dtsch med Wochenschr* 1986; 111:483-489.
- 108.** Flodh H. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production. *Acta Paediatr Scand* 1986;(suppl) 325:1-9.
- 109.** Kaplan SL, Underwood L E, August G P et al. Clinical studies with recombinant DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986;1: 697-700.
- 110.** Tanner J M, Hughes P C R, Whitehouse R H. Comparative rapidity of response of height, limb muscle and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 1977;84:681-696.
- 111.** Burns E C, Tanner J M, Preece M A, Cameron N. Final height and pubertal development with idiopathic growth hormone deficiency treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981;137:155-164.
- 112.** Moore DC, Tattoni DS, Limbeck GA, et al. Studies in anabolic steroids. V. Effect of prolonged oxandrolone administration on growth in children and adolescents with uncomplicated short stature. *Pediatrics* 1976;58:412-21.
- 113.** Holder LE, Gnarr DJ, Lampkin BC, et al. Hepatoma associated with anabolic steroid therapy. *Am J Roentgenol Radiotherapy Nucl Med* 1975;124:638-642.
- 114.** Sweeney EC, Evans DJ. Hepatic lesions in patients treated with synthetic anabolic steroids. *J Clin Invest* 1977;29:626-633
- 115.** Ross RJM, Rodda C, Tsagarakis S et al. Treatment of growth hormone deficiency with growth hormone-releasing hormone. *Lancet* 1987;1:5-8.

116. Smith P J, Brook CGD, Rivier J, Vale W, Thorner MO. Nocturnal pulsatile growth hormone treatment in growth hormone deficiency. Clin Endocrinol 1986;25:35-44.
117. Law CM. The disability of short stature. Arch Dis Child 1987;62:855-859
118. Scott C I. Medical and social adaptation in dwarfing conditions. Birth Defects 1977;13:29-43.
119. Drotar D, Owens R, Gotthold J, Personality adjustment of children and adolescents with hypopituitarism. Child Psychiatry and human Development 1980;11:59-66.
120. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44:291-303.
121. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45:13-23.
122. Greulich W W, Pyle S I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. Stanford: Stanford University Press 1959.
123. R. Bundak. Normal büyüme. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed) Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. 2003-2: 39-62
124. Haspolat K, Narlı N, Devocioğlu C, Gökten I, Kırıcı G, Hoş A, Taş MA. Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması. XXI. Congress Of Union Of Middle Eastern And Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS); 1993:B 123.
125. Ranke MB, Hober P; Growth Hormone Stimulation Tests. In: Ranke MB. (ed). Diagnostics of Endocrine Function in Children and adolescents (2 nd ed) Hiedelberg-Leipzig: Johann Ambrossius Barth Verlag Co, 1996; 134-148
126. Öcal G. Büyüme hormonu eksikliğinin tanısal kriterleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1992; 35:165-172.
127. Schaft-Blass E, Burstein S, Rosenfield RL. Advances in diagnosis and treatment of short stature with special references to the role of growth hormone. J Pediatr 1984;104:801
128. Tanner JM, White House RH, Takaishi M. Standart from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part I. Arch Dis Child 41:454,1966

129. Gelande L, Karlberg S, Albertsson-Wikland K. Seasonality in short-term human growth. *Acta Paediatr* 1993; 384:110-2.
130. Tanner JM, White House RH, Takaishi M. Standard from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. *Arch Dis Child* 41: 613
131. Biarich JR. Serum growth hormone levels provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study. *Acta Paediatr Scand (Suppl)*1987; 337: 48.
132. Brook CGD. Growth hormone deficiency: features, assessment and management. In De Groot LJ. *Endocrinology*. London: Blackwell Pub. 1989, p. 351.
133. Mohoney CP. Evaluation the child with short stature. *Clin America* 1987; 32: 825
134. Parkin J M 1974. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974;49:904-905.
135. Lacey KA, Parkin JM. The normal short child. *Arch Dis Child* 1974;49:417-24.
136. Vliet GV, Denis M, Selno MD et al. Growth hormone treatment for short stature. *New Eng J Med*. 1983; 309:1016-1022.
137. Vanderschueren, Lodeweyckx M. Who is treated with Growth Hormone today? *Acta Paediatr Scand*. 1990; 370:107-113.
138. Lebl J, Hnikova O, Janeckova M et al. Incidence of Idiopathic Growth Hormone deficiency in Czech Republic. 16th International Symposium on Growth and Growth Disorders Lisbon October 1993;15-16.
139. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res*.2003;60(Suppl 1):52-7
140. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard G P, Cameron E H D, Farquar J W. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br. Med J* 1977;2:427-430.
141. Baunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (11th Ed.) 1987; 1684-1722.

142. Herber SM, Milner RDG: When are we diagnosing growth hormone deficiency? Arch Dis Child 1986;61:110-112.
143. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Kapıcıoğlu T, Seyahi V: Endokrinoloji 2. Baskı, Dergah Yayınları. 1983;p.14-17.
144. Wilson J, Foster D: Williams Textbook of Endocrinology, seventh Ed., WB Saunders Com 1985; p.577-583, 595-607.
145. Cohen P. and Rosenfeld RG. Growth regulation In: Griffin JE and Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford University Press, 2000:286-302
146. Bercu BB. Disorders of growth hormone neurosecretion. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology (3rd ed) New York: Marcel Dekker Inc. 1996:45-59.
147. G. Hülya Büyüme Bozuklukları In: Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed) Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1. 2003-2:65-132
148. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:4307-4316.
149. Herman B, Nagel P, Palmbach M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency. In: Ranke MB and Wilton P (eds): Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:65-71.
150. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y, Konishi J, Mikawa H, Sudo M. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:817-823.
151. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, Chiumello G. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. Pediatrics 1994; 93:409-416.
152. Kandemir N, Cila A, Besim A, Yordam N. Magnetic resonance imaging (MRI) Findings in isolated growth hormone deficiency. Postgrad Med J. 2004 Oct;80 (948):577-80.
153. Preece MA, Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N. Dose Dependence of Growth Response to Human Growth Hormone in Growth Hormone Deficiency. J CE 1976; 42(3):477-483.
154. Albertsson-Wikland K, Westphal O, Wertgren U. Daily subcutaneous administration of human growth hormone in growth hormone deficient children. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 89-97.

- 155.** Sandhal-Christiansen J, Orskov H, Binder C, Kastrup K W, Imitation of normal plasma growth hormone profile by subcutaneous administration of human growth hormone to growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol* 1983; 102:6-10.
- 156.** Rosenbloom AL, Knuth C, Shulman D. Growth hormone by daily injection in patients previously treated for growth hormone deficiency. *South Med J* Jun 1990;83 (6): 653-5.
- 157.** Ranke MB, Guilbaud O. Growth Response in Prepubertal Children with Idiopathic Growth Hormone deficiency during the first year of treatment with Human Growth Hormone. Analysis of the Kabi International Growth Study. *Acta Pediatr Scand* 1990; 370: 122-130
- 158.** Stubbe P, Fraiser SD, Stahnke N et al. Growth response to recombinant human growth hormone of mammalian cell origin in prepubertal growth hormone deficient children during the first two years of treatment. *Hormone Research* 1992; 37: 28-36.
- 159.** Murphy E, Gill U. Biosynthetic human growth hormone in three children with short stature. *British Medical Journal* March: 1990;33-1.
- 160.** Tanyer G, Yıldırım Y, Dallar Y et al. Results of the treatment with growth hormone deficiency. XXI. Congress Of Union Of Middle Eastern And Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS); 93:B7.
- 161.** Pavia C et al. Spanish multi center clinical trial of recombinant growth hormone produced in mammalian cells for treatment of growth failure due to idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 1992;37 (suppl):22-27.
- 162.** Baars J, Van den Broeck J, le Cessie S, Massa G, Wit JM. Body mass index in growth hormone deficient children before and during growth hormone treatment *Horm Res.*1997;48(6):258-62.
- 163.** Kaplan SL, August GP, Blethen SL et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986; 29, 697-700.
- 164.** Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PC, Brook CGD. Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr.* 1988; 112:875-879.

- 165.** Zadik Z, Chalew S, Zung A, Landau H, Leiberman E, Koren R, Voet H, Hochberg Z, Kowarski AA. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:189-195.
- 166.** Bettendorf M, Graf K, Nelle M, Heinrich UE, Troger J. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998; 79:165-168.
- 167.** Radetti G, Buzi F, Paganini C, Martelli C, Adami S. A four year dose-response study of recombinant human growth hormone treatment of growth hormone deficient children: effects on growth, bone growth and bone mineralization. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:42-46.
- 168.** Raisz GL, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Text Book of Endocrinology* (9th edition). Philadelphia, WB Saunders Company 1998, pp: 1211-1239.
- 169.** Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
- 170.** Ohlsson C, Isgaard J, Tornell J, Nilsson A, Isalsson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Pediatr (Suppl)* 1993; 391: 33-40.
- 171.** Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997;48:62-71.
- 172.** Coste J, Letrait M, Carel JC, Tresca JP, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL, Job JC. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315:708-713.
- 173.** Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109-126.
- 174.** Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:349-364.

175. . Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Battamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM.
Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992; 304:1601-1605.

