



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

**BÜYÜME HORMON TEDAVİSİ ALAN
ÇOCUK HASTALARDA ETİYOLOJİ VE BÜYÜME
YANITLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ KAYA ÖZDEMİR

KAYSERİ-2017



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

BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ ALAN
ÇOCUK HASTALARDA ETİYOLOJİ VE BÜYÜME
YANITLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ KAYA ÖZDEMİR

Danışman
Doç. Dr. Leyla AKIN

KAYSERİ 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında çok büyük destek ve emek veren, sürekli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam *Sayın Doç. Dr. Leyla AKIN'a*,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm *tüm hocalarıma*,

Güler yüzle bana yardım eden tüm *Çocuk Endokrinoloji Polikliniği çalışanlarına*,

Birlikte keyifle çalıştığım değerli *asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma*,

Bugünlere gelmemi sağlayan çok kıymetli *aileme*,

Mutluluğumun kaynağı ve en büyük destekçim sevgili eşim *Göktuğ'a*

Doğduğu günden bu yana hayata sınımsız sarılmamı sağlayan biricik kızım *Öykü'ye*

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÜYÜME.....	3
2.1.1. Normal Büyüme.....	3
2.1.2. Büyümenin Evreleri.....	4
2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE STANDARTLAR.....	6
2.2.1. Büyüme Hızının Değerlendirilmesi.....	6
2.2.2. Vücut Ölçümlerinin Alınması.....	7
2.2.3. Vücut Kitle İndeksi.....	9
2.2.4. Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları.....	9
2.2.5. Büyüme Eğrileri.....	9
2.2.6. Standart Deviasyon (Ortadan Sapma) Skoru.....	12
2.2.7. Hedef Boy Hesabı.....	12
2.2.8. Kemik Yaşı Ölçümü.....	12
2.2.9. Desimal (Ondalık) Yaş.....	13
2.2.10. Puberte Değerlendirmesi.....	13
2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ.....	13
2.3.1. Hipotalamus ve Hipofiz Bezi.....	13
2.3.2. Büyüme Hormonu ve Salınımının Düzenlenmesi.....	14
2.3.3. Büyüme Hormonu Reseptörü ve Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein.....	15

2.3.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri.....	16
2.3.5. IGF-1 Reseptörü.....	17
2.3.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler	18
2.4. BOY KISALIĞI	18
2.4.1. Boy Kısaliğına Yaklaşım.....	18
2.4.1.1. Öykü.....	19
2.4.1.2. Fizik Muayene	19
2.4.1.3. Laboratuvar	20
2.4.2. Boy Kısaliğı Sınıflaması.....	21
2.4.2.1. İdiyopatik Boy Kısaliğı.....	21
2.4.2.2. Patolojik Boy Kısaliğı.....	22
2.5. BOY KISALIĞININ ENDOKRİN NEDENLERİ.....	26
2.5.1. Büyüme Hormonu Eksikliği.....	26
2.5.1.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği.....	29
2.5.1.2. Çoklu Hipofizer Hormon Eksiklikleri	30
2.5.2. Büyüme Hormonu Nörosekretuar Disfonksiyonu	30
2.5.3. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı.....	31
2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANISI VE TEDAVİSİ	33
2.6.1. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri	33
2.6.2. Büyüme Hormonu Tedavisi.....	35
3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM.....	37
3.1. Sağlık Uygulama Tebliğine Göre BH Tedavisi Verme Endikasyonları.....	37
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	39
3.3. Hipofiz MR Görüntülemesi	40
3.4. Hormonal Tetkikler	40
3.5. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri.....	40
3.6. Uyku Testi.....	41
3.7. Jenerasyon Testi	41
3.8. Tedavi Dozu ve Uygulama	41

3.9. Grubun Tanımlanması ve Sınıflanması	41
4. BULGULAR	43
4.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	43
4.2. Çalışma Grubunun Doğum Ağırlığı ve Gebelik Yaşı	44
4.3. Çalışma Grubunun Başvuru Özellikleri.....	44
4.4. Tanı Aşamasında Uygulanan Dinamik Test Yanıtları.....	46
4.5. Hipofiz MR Görüntüleme	46
4.6. İzlem Özellikleri.....	47
4.6. Turner Olguları.....	58
4.7. Boy SDS Kazanımı ile Çalışmada Kullanılan Ölçütlerin Korelasyon Analizi	63
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	76
KAYNAKLAR	79
TEZ ONAY SAYFASI	97

KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALS	: Asite hassas alt birim
BH	: Büyüme hormonu
BHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BHD	: Büyüme hormonu duyarsızlığı
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
BHNSD	: Büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu
BHR	: Büyüme hormonu reseptörü
BY	: Boy yaşı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
FDA	: Besin ve ilaç idaresi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GHRH	: Growth hormonu salgılatıcı hormon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IGFBP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
IP3	: Fosfotidil inozitol 3OH kinaz
IUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
İBK	: İdiyopatik boy kısalığı
JAK	: Janus kinaz
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinleştirici hormon
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif

Ort	: Ortalama
rhBH	: Rekombinant insan büyüme hormonu
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Gestasyon haftasına göre küçük
STAT	: Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü
TRH	: Tirotropin salgılatıcı faktör
TS	: Turner Sendromu
TSH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TY	: Takvim yaşı
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Boy kısalığı sınıflaması	21
Tablo 2.2.	Etiyolojiye göre BH ve IGF-1 eksikliklerinin sınıflandırılması	28
Tablo 3.1.	Boy kısalığı için yapılan tetkikler	39
Tablo 4.1.	Başvuru sırasında antropometrik ve hormonal parametreler	46
Tablo 4.2.	Hipofiz MR görüntüleme.....	47
Tablo 4.3.	BH uyarı testi pik yanıtla göre izlem sırasındaki boy SDS kazanımları.....	51
Tablo 4.4.	ÇHHE grubunda eşlik eden diğer hipofizer hormon eksiklikleri.....	53
Tablo 4.5.	İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.6.	İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre IGF-1 SDS karşılaştırma	55
Tablo 4.7.	İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre IGFBP3 SDS karşılaştırma.....	55
Tablo 4.8.	Olgu Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 4.9.	Olgu gruplarının IGF-1 SDS değerlerinin karşılaştırması.....	58
Tablo 4.10.	Olgu gruplarının IGFBP-3 SDS değerlerinin karşılaştırması.....	58
Tablo 4.11.	Turner Sendromu olan ve diğer olguların antropometrik ve hormonal karşılaştırılması	59
Tablo 4.12.	Final boyda ulaşan olguların özellikleri	60
Tablo 4.13.	Final boyda normal boyda ulaşamayan olguların özellikleri	
Tablo 4.14.	Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı ile çalışmada kullanılan ölçütlerin korelasyon analizi.....	63
Tablo 4.15.	Final boyda boy SDS kazanımı ile çalışmada kullanılan ölçütlerin korelasyon analizi.....	63

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Boy uzama hızı eğrileri.....	4
Şekil 2.2.	a. Harpenden stadiyometresi, b. Yatay ölçüm masası.....	8
Şekil 2.3.	Türk kız çocuklarında büyüme eğrileri	10
Şekil 2.4.	Türk erkek çocuklarında büyüme eğrileri.....	11
Şekil 2.5.	GH-IGF-1 aksı	15
Şekil 2.6.	JAK2-STAT5B yolağı.....	16
Şekil 4.1.	Olguların dinamik test yanıtlarına göre gruplanması	44
Grafik 4.1.	Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	45
Grafik 4.2.	Olguların başvuruda puberte evrelerine göre dağılımı.....	45
Grafik 4.3.	İzlem sırasında yıllık uzama	48
Grafik 4.4.	Boy SDS izlemi.....	48
Grafik 4.5.	Boy SDS değişimi.....	49
Grafik 4.6.	VKİ SDS izlemi	49
Grafik 4.7.	VKİ SDS değişimleri	50
Grafik 4.8.	HB SDS-boy SDS değerlerinin yıllara göre değişimi.....	50
Grafik 4.9.	IGF-1 SDS izlemi.....	51
Grafik 4.10.	IGFBP-3 SDS izlemi.....	52

BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ ALAN ÇOCUK HASTALARDA ETİYOLOJİ VE BÜYÜME YANITLARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada boy kısalığı ile başvuran ve büyüme hormonu (BH) tedavisi verilen olgularda klinik ve laboratuvar özellikler irdelenerek etiyolojilerinin ve büyüme hormonu yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2000-2016 yılları arasında boy kısalığı ile başvurup, izlem ve tetkikler sonrasında BH tedavisi verilen 314 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi ve bilgileri kaydedildi. Olgular BH test yanıtlarına göre etiyolojik gruplara ayrıldı. Grupların tedavi öncesi, tedavi sonrası üç yılda ve final boyda antropometrik ve hormonal parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Tedavi sonrası 1. yılda boy SDS kazançları, final boy SDS değerleri ve final boyda toplam boy SDS kazançları biyoaktif BH grubunda, büyüme hormonu eksikliği (BHE) ve büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu (BHNSD) gruplarına göre anlamlı düşük; BHE ve BHNSD gruplarında benzer bulundu. BHE alt gruplarından izole büyüme hormonu eksikliği (İBHE) grubunda, çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) grubuna göre; tedavinin 1, 2 ve 3. yıllarında boy SDS kazançları ve final boyda toplam boy SDS kazancı belirgin düşük bulundu.

Sonuç: BH tedavisi alan olguların etiyoloji ve büyüme hormonu verilme endikasyonlarına göre büyüme hızı yanıtları değişmektedir. Bu çalışmadaki final boyda erişen olguların %77'si normal boya (≥ -2 SD), %20,7'si hedef boya ulaşmıştır.

Anahtar Kelimeler: Büyüme, Hormon Tedavisi, Retrospektif İnceleme

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF ETIOLOGY AND GROWTH ANSWERS IN CHILDREN WITH GROWTH HORMONE TREATMENT

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory values of growth hormone (GH) treatment and the etiology and growth hormone responses of patients with short stature.

Method: In this study, data of 314 patients who were admitted to the Department of Pediatrics, Department of Pediatric Endocrinology, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, between 2000-2016 with short stature and follow-up GH treatment were reviewed retrospectively. The cases were divided into etiologic groups according to the BH stimulation test responses. The anthropometric and hormonal parameters of the groups were compared before treatment, at three years after treatment, and at the final stage.

Results: At the first year after treatment height SDS gains, final height height SDS gains, and final height SDS were significantly lower in the bioactive BH group than in the growth hormone deficiency (GHD) and growth hormone neurosecretory dysfunction (GHNSD) groups; while similar in GHD and GHNSD groups. In the group of isolated growth hormone deficiency (IGHD) from GHD subgroups, according to the group of multiple pituitary hormone deficiency (MPHD); the SDS gain at 1, 2, and 3 years of treatment and final height SDS was significantly low.

Conclusion: Growth rate responses vary according to the etiology and indications of growth hormone administration in patients receiving GH therapy. In this population 77% of the patients who reached the final height reached normal height which is above -2 SD and 20.7% reached target height.

Key Words: Growth, Hormone Treatment, Retrospective Investigation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, yalnızca erişilen boyu değil aynı zamanda boy artış hızını ve temposunu belirlemek için etkileşime giren birçok faktörden etkilenen dinamik bir süreçtir. Çocukluk dönemindeki büyümenin dikkatli bir şekilde izlenmesi, sağlığın hassas bir göstergesidir, bu nedenle pediatrik kontrolün vazgeçilmez bir bileşenidir (1).

Büyüme hormonu eksikliği; BH sentezinin az olması, BH'nun moleküler bioinaktivasyonu ve BH molekülüne reseptör düzeyinde yanıtızsızlık olmak üzere farklı klinik tablolarda karşımıza çıkabilir (2). BHE 1/3000-1/10000 doğumda bir görülür (2, 3). Boyun -2,5 SD'nin altında veya öngörülen erişkin boyunun -2 SD'nin altında olması, büyüme hızının kemik yaşına göre 25 persentilden geri olması, kemik yaşının takvim yaşından en az 2 yıl geride olması, düşük serum insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) düzeyleri ile birlikte klinik bulguların varlığında BHE'den şüphelenilmelidir. Bunun yanında hipofiz bezinin agenezisi veya hipoplazisi, boş sella, sellar ya da suprasellar kitle veya ektopik hipofiz bezinin saptanması da BHE'ni destekler (4).

BH üretiminin değerlendirilmesi, sekresyonunun pulsatil olması nedeniyle zordur; bu nedenle rasgele bir serum BH konsantrasyonunun ölçümü BHE'nin teşhisinde neredeyse yararsızdır. Bunun yerine, fizyolojik ve farmakolojik uyaranlar BH sekresyon yeteneğini değerlendirmek için kullanılır. Fizyolojik uyaranlara açlık, uyku ve egzersiz; farmakolojik uyaranlara levodopa (L-dopa), klonidin, glukagon, propranolol, arginin ve insülin örnek verilebilir (1).

BH tedavisinin başlıca hedefleri; çocukluk döneminde büyümenin hızlanmasını, normalleşmesini ve genetik potansiyele uygun olan hedef boya ulaşmasını sağlamaktır (5). BH replasman tedavisi 1985 yılına kadar insan kadavra hipofiz bezinden elde edilerek yapılmış, Creuzfeldt-Jakop hastalığına neden olduğu görüldükten sonra birçok ülkede kullanımı durdurulmuştur. Otuz yılı aşkın süredir rekombinat insan büyüme hormonu (rhBH) kullanılmaktadır (6).

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne boy kısalığı ile başvuran ve büyüme hormonu (BH) tedavisi verilen olgularda klinik ve laboratuvar özellikler irdelenerek etiyolojilerinin ve büyüme hormonu yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜME

2.1.1. Normal Büyüme

Büyüme, organizmadaki hücre sayısının ve büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artması olup tüm canlılar için vazgeçilmez bir süreçtir. Gelişme ise hücre ve dokuların biyolojik işlev kazanmasını anlatan bir terimdir. Takvim yaşına uygun bir vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zeka gelişimi gösteren, aynı zamanda hastalık belirtileri göstermeyen çocuk sağlıklı çocuktur. Sağlık durumunu bozan durumlar büyüme gelişme sürecini durdurur, yavaşlatır ve normalden saptırır (7, 8).

Dokularda önce hiperplazi, sonra hiperplazi-hipertrofi ve tek başına hipertrofi dönemi görülür. Tüm dokuların büyümesi hücre hiperplazisi (hücre sayısının artması), hücre hipertrofisi (hücre boyutunun artması) ve apoptozisin (hücre ölümü) dengesi ile oluşur. Vücuttaki tüm hücreler senkronize ve homojen olmayan şekilde çoğalır. Bu şekilde organ sistemleri oluşur, sonuç olarak organizma büyür ve olgunlaşır (7, 8).

Büyüme dönemlerinin süresi dokudan dokuya değişir. Örneğin beyinde doğumdan 6-8 ay sonra hücre artışı tamamlanırken; iskelet, kas ve yağ dokusunda yıllarca devam eder. Büyüme gelişme sürecinde başlangıçta en hızlı büyüyen bölüm baştır; ilk 6. aydan sonra göğüs çevresi hızla artar ve 9-12. aydan sonra ekstremiteler uzaması ön plana geçer. Ergenlikte önce ayak ve bacak uzunluğunda hızlı bir artış, ardından kalçaların enine büyümesi, göğüsün ön-arka çapının artması, omuzların genişlemesi ve gövde uzunluğunun artması izler (7-9).

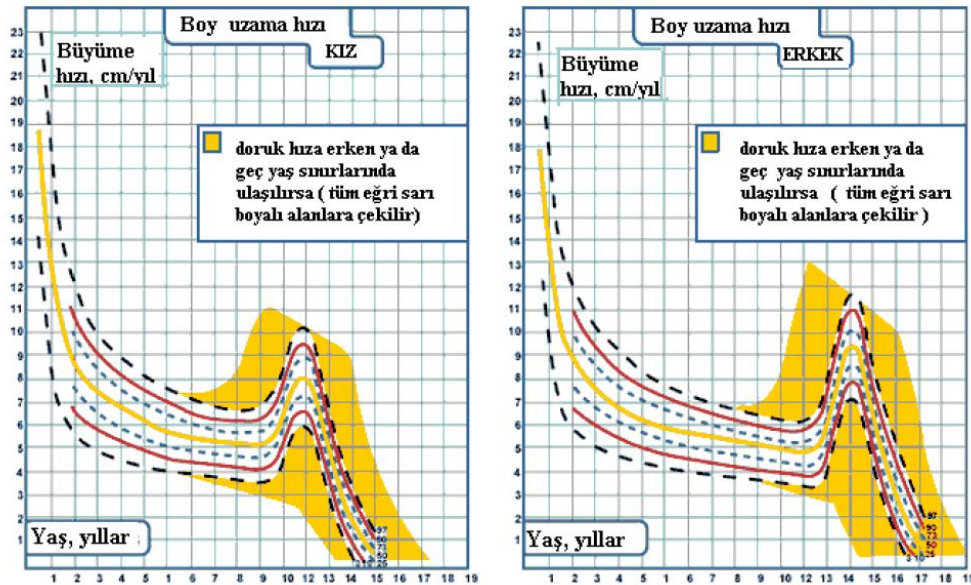
Büyüme genetik özellikler, hormonlar, büyüme faktörleri, beslenme, psikososyal ve sosyoekonomik etkenler gibi birçok etkenin birbiriyle etkileşimi sonucu oluşur (10).

Genetik faktörler hem antenatal hem de postnatal büyüme üzerine etkilidir. Kısa boylu ailelerin çocuğu kısa, uzun boylu ailelerin çocuğu uzun olma eğilimindedir. Antenatal dönemde somatik büyüme ile BH ve tiroid hormonu arasında belirgin bir ilişki olmamasına karşın IGF'lerin fetal büyüme üzerine önemli etkileri vardır. Gebelikte alınan bir kısım ilaçlar, maruz kalınan röntgen, radyum gibi ışınlar, annenin geçirdiği enfeksiyonlar (toxoplazma, sifiliz, kızamıkçık) doğumsal anomalilere neden olabilir, büyüme gelişmeyi durdurabilir (7, 8).

Doğumdan sonraki ilk 2-3 yaşa özgü giderek yavaşlama gösteren hızlı büyüme süreci, büyüme faktörleri ve beslenmenin ortak etkisidir; 2-3 yaşından, 9-10 yaşına kadar olan dönemde ise çevresel faktörlerin de etkisi olmakla birlikte boy büyümesini sağlayan en önemli faktör BH'dur. Ergenlikte ise BH etkisine cins steroidlerinin etkisi de eklenir ve bir süre sonra cins steroidlerinin etkisi ön plana geçer. Tiroid hormonu ise postnatal yaşamın her döneminde büyüme etkiler (7-9).

2.1.2. Büyümenin Evreleri

Büyüme hızı yaş ile değişir ve prenatal, süt çocuğu, çocukluk, adölesan olmak üzere 4 evrede incelenir. Büyüme hızının değişimi Şekil 2.1'de gösterildiği gibi evrelerle ilişkilidir (11).



Şekil 2.1. Boy uzama hızı eğrileri (11)

İntrauterin Dönem:

Büyüme ve farklılaşmanın en hızlı olduğu dönemdir. İntrauterin büyüme haftada yaklaşık 1,2-1,5 cm iken, gestasyonun ortalarında (18. hafta) haftada 2,5 cm ile en hızlı büyüme olur ve doğumdan hemen önce haftada 0,5 cm'ye düşer (1).

İntrauterin dönemde birçok intrinsik ve ekstrinsik faktör doğum boyu ve kilosunu etkiler. Fetal büyüme genetik faktörlerden çok hormonal, büyüme faktörleri, anne ve plesenta arasında sağlanan O₂ ve besin alışverişine bağlıdır (12). Fetal büyüme üzerinde hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) önemli etkileri vardır. Bu faktörlerden IGF-2, IGF-1'e göre daha etkilidir. Fetal dönemde IGF salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir; BH'nun IGF düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. Doğum sonrası büyümede etkili olan BH ve tiroid hormonunun da intrauterin somatik büyümede etkisi çok azdır (13, 14).

Süt Çocukluğu Dönemi:

Postnatal dönemin birinci yılında vücut büyümesi ve gelişmesi fetal dönemdeki kadar olmamakla beraber hızlıdır. İlk yıl 25 cm olan büyüme hızı, ikinci yıl hızla azalarak 15 cm'ye düşer. Bu yavaşlama doğum sonrası seks steroidlerinin üretiminde azalma ve BH'na primer bağımlı IGF cevabının eksikliğine bağlıdır. Yaşamın ilk 2-3 yılı için büyüme eğrilerinde persentil sapmaları olağandır. Genetik potansiyele bağlı persentil sapmaları 9-12. aylarda görülür ve 18-22. aylar arasında belirgin hale gelir (7). Uzun boylu anne ve babadan dünyaya gelmiş küçük çocuklar persentil atlayıp, kısa anne ve babadan dünyaya gelmiş iri çocuklar persentil kaybeder. Büyüme ilk yılda özellikle 6 ayda, BH ve tiroid hormonların etkisinden bağımsızdır. Bu dönemde büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir (1).

Çocukluk Çağı Dönemi:

Yaş aralığı 2-9 yaştır. Çocukluk döneminde büyümeden sorumlu asıl etkenin BH olması nedeniyle, BH salgı ve yetersizliklerinin etkisi ancak 2-3 yaşlarından sonra kendini gösterir. Ortalama uzama hızı 2-4 yaşlar arasında 7 cm/yıl iken, 4 yaşına kadar azalmaya devam eder ve sonra 5-6 cm/yıl olur (7).

Puberte Dönemi:

Bu dönemde cins steroidlerinin BH sekresyonunu uyarmasıyla büyüme tekrar hızlanır. Kızlarda gonodlardan salınan, erkeklerde ise testosteronun gonad dışı dönüşümüyle oluşan östrojen BH salgısını artırır. Östrojen, hem BH aracılığı ile hem de direkt olarak IGF-1'i uyarır. Ayrıca östrojen düşük düzeyde kondrositleri uyarak büyümeyi doğrudan hızlandırıcı etkiye, yüksek düzeyde ise osteoblastları etkileyerek epifiz kapağının kapanmasına, böylece uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olur.

Adölesan döneminde zirve büyüme 15 cm/yıl'dır. Ergenliğin başlama zamanı, temposu ve iskelet olgunlaşma hızı kız ve erkeklerde farklıdır. Erkekler ergenliğe geç girmeleri ve ergenlik hızlanmasının daha belirgin olması nedeniyle kızlardan 13 cm daha uzun olurlar (4). Kızlarda meme gelişimi evre 2-3, erkeklerde testis volümü 12-13 ml iken zirve büyüme olur. Ayrıca östrojen ve BH dışında, beslenme ve tiroid hormonlarının da bu döneme etkisi vardır. Her iki cins bu dönemin başında erişkin boylarının %80'ine, sonunda ise %99'una erimiş olur (7).

2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE STANDARTLAR

2.2.1. Büyüme Hızının Değerlendirilmesi

Normal büyüme bir çocuğun sağlıklı olduğunun göstergelerinden biridir. Normal büyümeden sapmalar ise endokrin veya endokrin olmayan bir bozukluğun göstergesi olabilir. Bu nedenle bir çocuğun yenidoğan döneminden itibaren belli aralıklarla büyüme ve gelişmesinin takip edilip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminin özellikle ilk 15 günü sık aralıklarla ağırlık artışı izlenmelidir. Birinci aydan 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan 2 yaşına kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir, 6 yaşından erişkin döneme kadar yılda bir her çocuğun büyüme gelişme yönünden değerlendirilmesi uygundur. Bu değerlendirme aynı yaşta çocukların normal anatomik ve fizyolojik özellikleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (2).

Boy kısalığını değerlendirmede boy ölçümünden daha değerli olan büyüme hızıdır. Boyu normal sınırlar içinde olduğu halde, büyüme hızının düşük olması, persentil kaybetmesi patolojik bir durumun belirtisi olabilir. Farklı zamanlarda ölçülen iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi ile büyüme hızı hesaplanır (10).

Normal büyümenin tanınması ve izlenmesi için, her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, baş çevresi, vücut kitle indeksi, oturma boyu, bacak boyu, büyüme hızı) ihtiyaç vardır. Çocuğun büyüme hızı değerlendirilirken, ait olduğu toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş ve güncellenmiş büyüme eğrilerinden faydalanılır. Her ülkenin kendi çocukları için oluşturulmuş büyüme eğrileri olmalıdır. Bizim ülkemiz için de Neyzi ve arkadaşlarının oluşturduğu büyüme eğrileri vardır (15).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

- Vücut ağırlığı, ağırlık artış hızı, ağırlık SDS
- Boy uzunluğu, boy uzama hızı, boy SDS
- Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- Hedef boy
- Kemik yaşı
- Puberte değerlendirilmesi

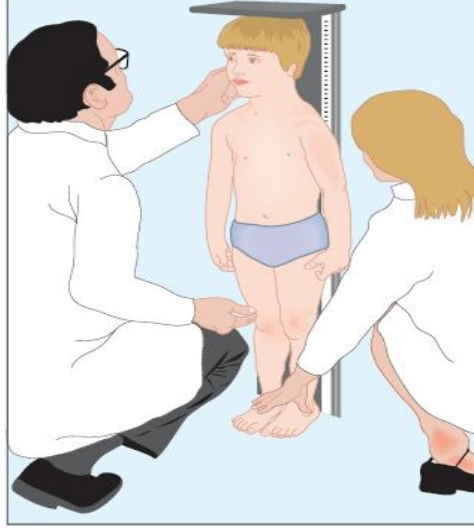
Kullanılan gereçler:

- Büyüme eğrileri
- Bebekler için en fazla 10 gr'a, çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı terazi
- Harpenden stadiyometresi
- Özel boy ölçüm masası
- Esnemeyen mezur
- Diz (bebeklerde) ve kullanılmayan (baskın olmayan) el-bilek grafisi
- Prader orşidometresi (testis volümü ölçüm tesbihi)

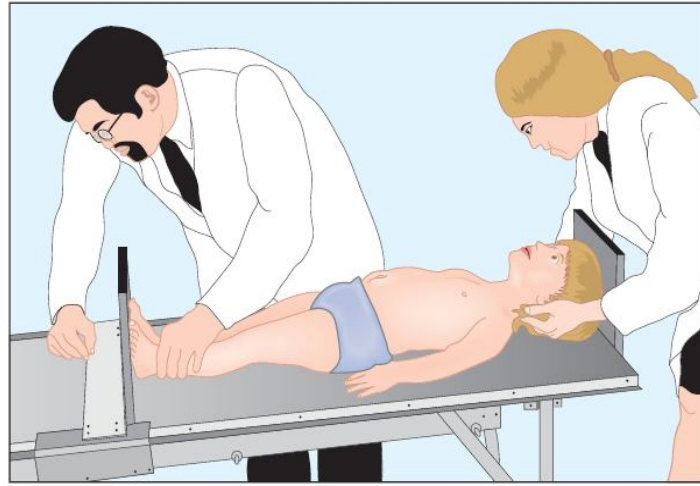
2.2.2. Vücut Ölçümlerinin Alınması

Vücut ağırlığının ölçümünde 2 yaşından küçük çocuklar için en fazla 10 gr'a, daha büyük çocuklar için 100 gr'a duyarlı hassas tartılar kullanılmalıdır. Bebek giysileri tamamen soyularak, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Tartılar günlük kalibre edilmelidir.

Boy ölçümü için ayakta durabilen çocuklarda başa temas eden düzlemin geniş olması nedeni ile başın en tepe noktasında ölçüm yapabilen “Harpenden stadiyometresi” kullanılmalıdır (Şekil 2.2.a), 2 yaşa kadar ise sırt üstü yatar pozisyonda “yatay ölçüm masasında” yapılmalıdır (Şekil 2.2.b).



(a)



(b)

Şekil 2.2. a. Harpenden stadiyometresi, **b.** Yatay ölçüm masası

Yatay şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta yapılan boy ölçümüne göre 1 cm daha fazla sonuç verir. O yüzden ayakta, dik pozisyonda durabilen her çocuğun ölçümü ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken ve diurnal olması nedeniyle ölçüm günün aynı saatlerinde yapılmalıdır. Ölçüm esnasında ayakların çıplak olmasına, topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edilmelidir.

Çene her iki mandibula köşesinden yukarı doğru hafif itilmelidir, göz ve kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel olmasına dikkat edilmelidir.

Baş çevresi ölçümü esnek olmayan bir mezur ile başın en çıkıntılı noktasından, yanlarda parietal bölgelerden, önde glabelladan geçirilerek yapılmalıdır (16).

2.2.3. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Boy ve ağırlık ilişkisi için geliştirilmiştir, beslenme durumu değerlendirilir. Kişinin kg olarak ağırlığının, metre olarak boy uzunluğu değerinin karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m^2) (8).

2.2.4. Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları

Gövde ve ekstremiteler büyümesinin birbirine uyumlu olup olmadığını kontrol etmek için baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği ve kulaç uzunluğu kullanılır. Boy kısalığının orantılı veya orantısız olduğu hakkında, dolayısı ile etioloji ile ilgili bilgi verir. Vücut oranları yaş, cinsiyet ve topluma göre standardize edilmiş persentil eğrilerine göre değerlendirilmelidir. Oturma yüksekliği, üst/alt segment oranı ve kulaç-boy farkı için Türk çocuklarına ait referans değerler bulunmaktadır (17).

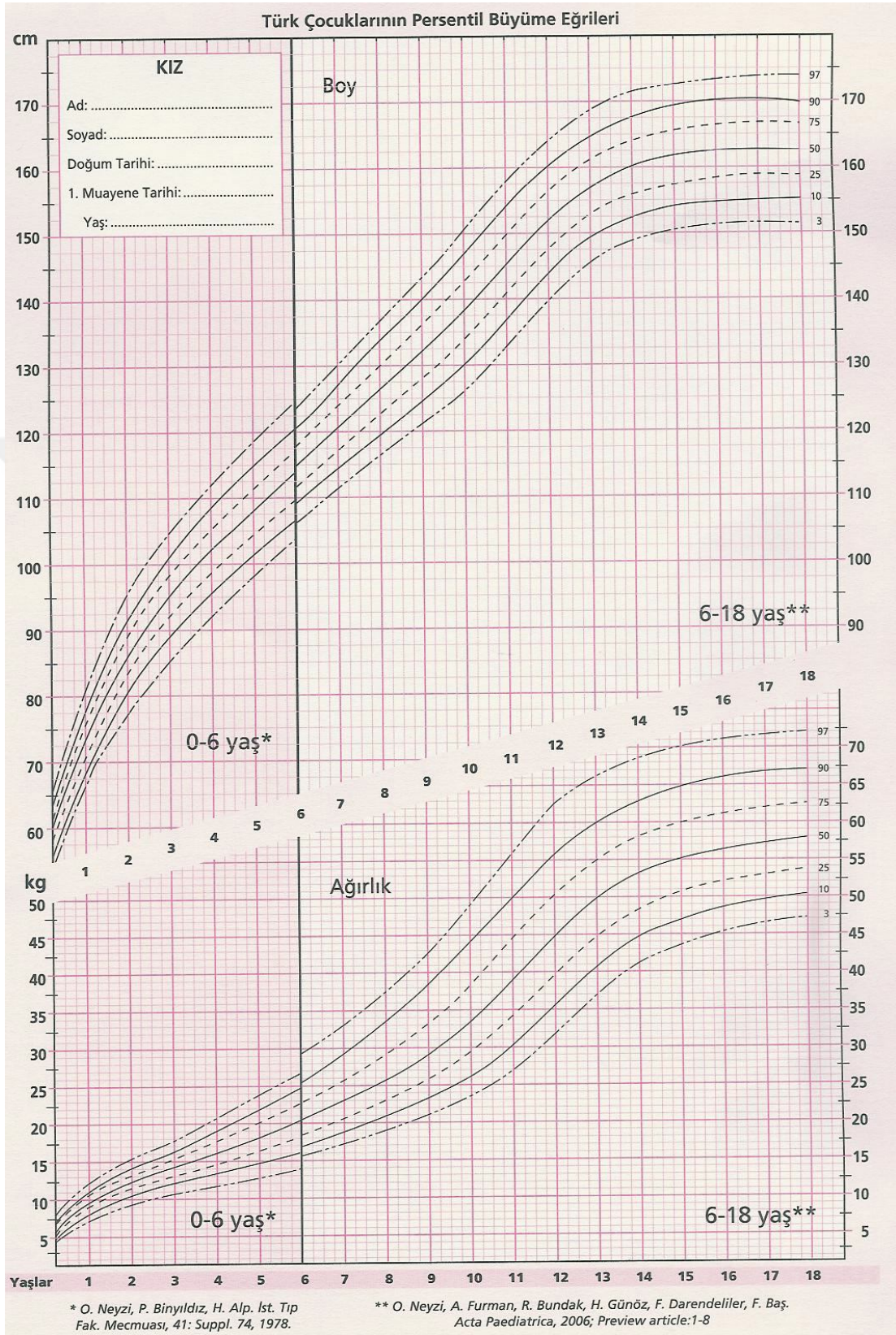
Kulaç uzunluğu; çocuk sırtı duvara dönük ve duvara tam yapışık, kolları gövde ile 90° açı yapacak şekilde tam gerilmiş durumda iken orta parmak uçlarına konulan iki işaret arasının esnemeyen bir mezura ile ölçümü ile bulunur. Kulaç uzunluğu küçük yaşlarda boya göre daha kısayken, 12 yaşta boya eşit hale gelir ve sonrasında boya geçer. Kulaç kısalığı saptanan vakalarda omuz-dirsek (kol uzunluğu) ve dirsek metakarp (önkol uzunluğu) mesafeleri değerlendirilmelidir. Kol/ön kol oranı 0.98'ten küçük saptanırsa rizomelik kısalık söz konusudur (18).

2.2.5. Büyüme Eğrileri

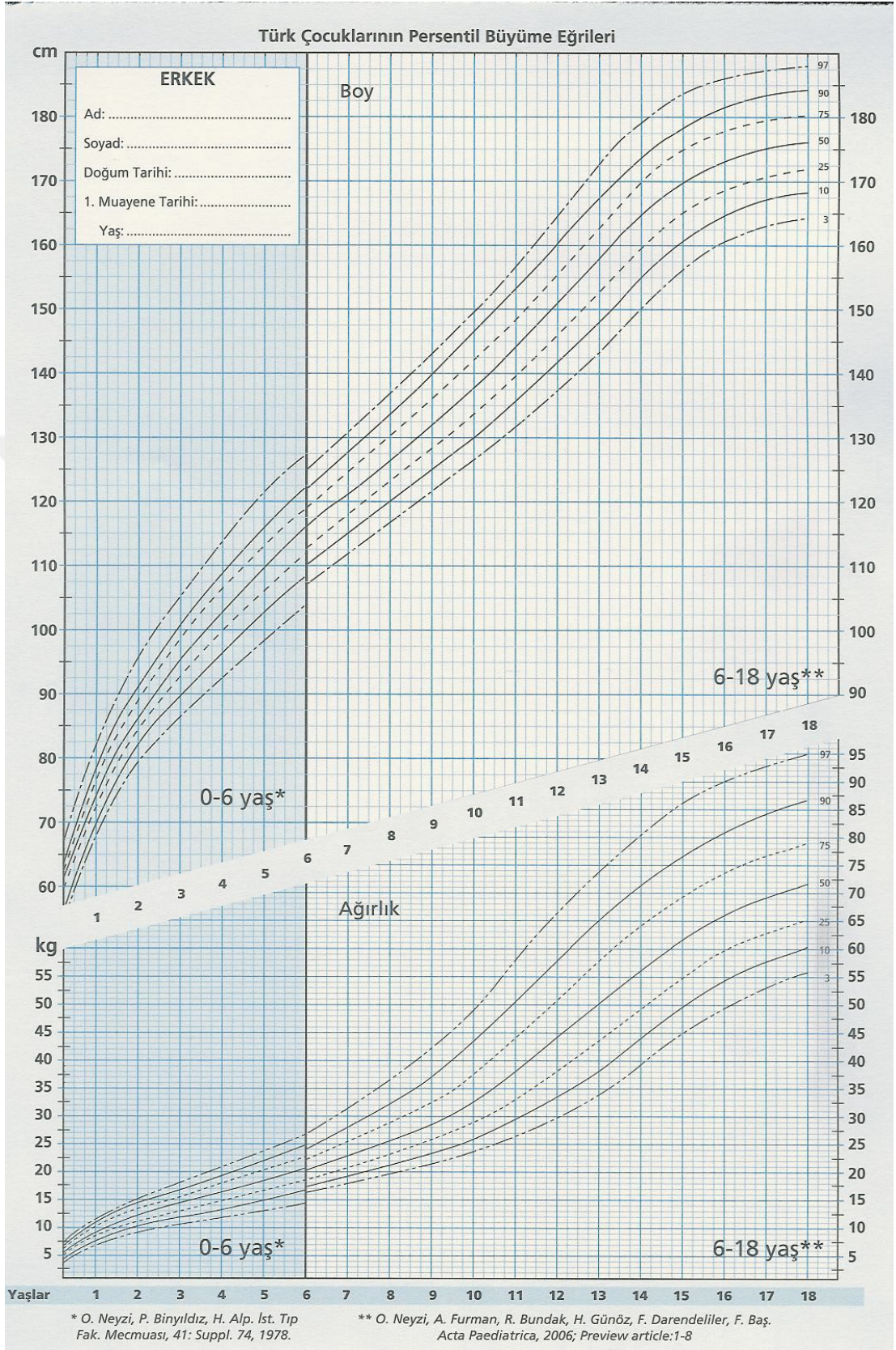
Çocukların büyümelerini değerlendirmek için değişik yaşlarda sağlıklı çocuk gruplarından genellikle aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı gösteren persentil eğrileri kullanılır.

Her yaş ve cins için 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 olmak üzere 7 büyüme eğrisi vardır. 3-97 persentil arasında kalan değerler normal olarak değerlendirilir (19).

2006'da Neyzi ve arkadaşları Türk çocuklarında güncel büyüme eğrilerini yayımladılar (19) (Şekil 2.3, 2.4).



Şekil 2.3. Türk kız çocuklarında büyüme eğrileri



Şekil 2.4. Türk erkek çocuklarında büyüme eğrileri

2.2.6. Standart Deviasyon (Ortadan Sapma) Skoru

Boy 3. persentilin altında veya 97. persentilin üstündeki çocukların değerlendirilmesinde persentil eğrisi yetersiz kalır ve SDS hesabı kullanılır. Yaşına göre boy uzunluğu toplum ortalamasına tam olarak uyan bir çocukta SDS değeri 0'dır. +2 SD ve -2 SD arası değerler normalin alt ve üst sınırları olarak kabul edilir (20). Boy için SDS hesabı aşağıdaki gibi yapılır.

$$SDS = \frac{\text{Bireyin boyu} - \text{Yaş ve cinse göre toplum için normal ortalama değeri (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre toplum için ortadan sapma}}$$

2.2.7. Hedef Boy Hesabı

Büyüme etkileyen en önemli faktörlerden birisi de kalıttır. Çocuk genetik potansiyeline yakın bir persentil değerine yaklaşmaya 12. ayda başlar, 2-3 yaşından sonra ise anlamlı korelasyon gösterir. Buna dayanarak anne ve baba boyu ilişkilendirilerek, çocuğun hedef boyu hesaplanır. Hedef boy çevresel faktörlerin etkisiyle 5-10 cm sapma gösterir (20).

$$\text{Kız için hedef boy} = \frac{\text{Anne boyu} + (\text{Baba boyu} - 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

$$\text{Erkek için hedef boy} = \frac{\text{Baba boyu} + (\text{Anne boyu} + 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

2.2.8. Kemik Yaşı Ölçümü

Boy kısalığına yaklaşımda kemik olgunlaşması değerlendirilir. Çünkü büyüme sağlayan en önemli faktör kemik olgunlaşmasıdır. Kemik yaşı ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyüklerde ise el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelenmesi ile belirlenir. İlk 6 yaşta röntgen filminde sekonder kemikleşme merkezlerinin ve bilek kemiklerinin sayı ve büyüklüğü, daha ileri yaşlarda ise epifiz, diafiz birleşme derecesi dikkate alınarak değerlendirilir. Kemik yaşının tayininde Greulich-Pyle ve Tanner Whitehouse atlasları kullanılır (21, 22).

Kemik yaşı değeri tanı koydurmaz. Fakat hipotiroidi, yapısal boy kısalığı, malnutrisyon, kronik hastalık ve endokrin nedenli boy kısalıklarında geridir. Ailevi boy kısalığı, intrauterin büyüme geriliği, iskelet displazileri, Turner sendromu gibi durumlarda genellikle kronolojik yaşla eşittir. Hipertiroidi, seks steroidlerinin fazla olduğu durumlarda ise kemik yaşı ileridir (23).

2.2.9. Desimal (Ondalık) Yaş

Ölçümleri yapılan çocuğun değerlerinin Z-skoru olarak hesaplanmasında takvim yaşının desimal yaş olarak kaydedilmesi uygundur. Güncel tarihten doğum tarihi çıkarılarak yaş elde edilir. Desimal yaş bir yılın 10'a bölünmesi ile hesaplanır (8).

2.2.10. Puberte Değerlendirmesi

Kız ve erkek çocuklarda Tanner Marshall evreleme sistemine göre ergenlik gelişimi değerlendirilir. Kızlarda meme gelişimi Tanner II ve üzeri, erkek çocuklarda ise orşidometre ile ölçülen testis volümü 4 ml ve üzeri olgular pubertal olarak kabul edilir (11).

2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ

2.3.1. Hipotalamus ve Hipofiz Bezi

Hipotalamus çevreden, son organdan ve otonom sisteminden kortekse sinyal girişini düzenleyen endokrin sistemi için ana düzenleyici bezdir. Hedef organların gelişimini ve işleyişini düzenleyen polipeptid hormonları salgılayan anterior hipofiz bezine nöropeptit nöron sinyalleri verir (24).

Hipofiz bezi için kullanılan, vücudun hormonal üretiminin ve salgısının düzenlenmesinde endokrin aktiviteleri kontrol eden "ana bez" kavramı, başta hipotalamus olmak üzere beynin öneminin değerlendirilmesi ile yer değiştirmiştir. Bununla birlikte, hipofiz bezi, büyüme, metabolizma ve homeostazın düzenlenmesi, stres, laktasyon ve üremeye tepki anlayışında merkezi kalır.

Hipofiz bezi, kraniumun tabanında sfenoid kemiğin içindeki sella türsikada yer alır. Embriyolojik olarak 2 farklı kaynaktan oluşur. Primitif oral kavitenin bir divertikülü olan Rathke kesesinden adenohipofiz ve ön beyin tabanında yer alan nöral ektodermden nörohipofiz oluşur.

Hipofizin %80'ini adenohipofiz oluşturur. Adenohipofiz pars distalis, pars intermedia ve pars tuberalis olmak üzere üç bölümden oluşur. Hormon üreten kısım adenohipofizin en büyük kısmı olan pars distalistir. Pars intermedia iyi gelişmemiş ve çok sayıda kistik boşluktan oluşmuş kısımdır. Pars distalis ve intermedia Rathke kesesinin artığından oluşmuş bir yarık ile ayrılır. Bu yapıdan varyasyonel olarak görülen Rathke kleft kisti

oluşur. Nörohipofiz, vazopressin ve oksitosin üretir. Nörohipofizin büyüme üzerine bilinen bir etkisi yoktur (25).

2.3.2. Büyüme Hormonu ve Salınımının Düzenlenmesi

Büyüme hormonu geni 17. kromozomun uzun kolunda (17q22-24) yer alır. Anterior hipofizin somatotrop (asidoofilik) hücrelerinden salınan 191 aminoasitten (aa) oluşan 22-kDa büyüklüğünde tek zincirli polipeptid yapıda bir hormondur (26).

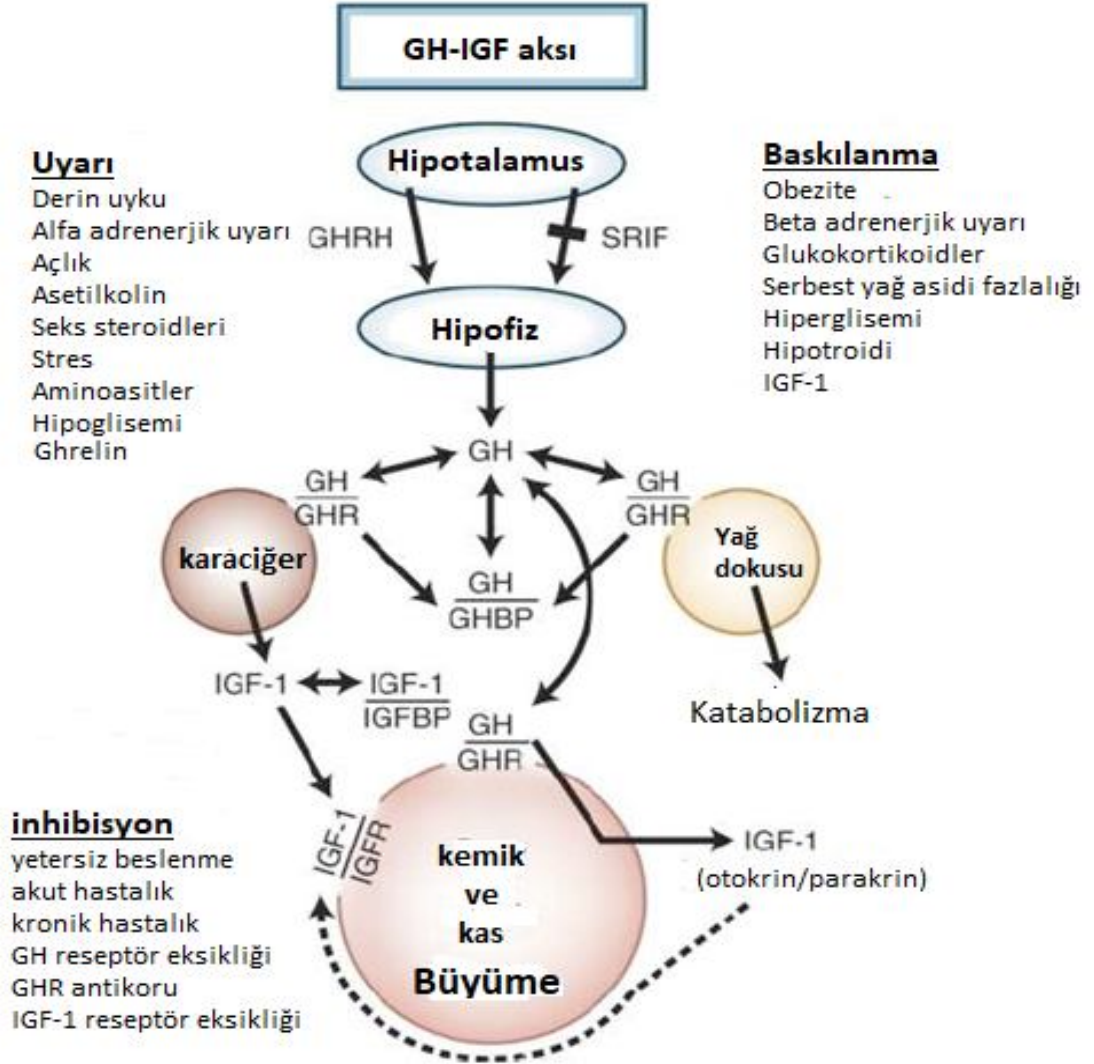
BH, gün içinde 3-4 saatlik aralıklarla zirveler yaparak pulsatil salgınır. BH'nun pulsatil karakteristik sekresyonu başta büyüme hormon salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin gibi peptid hormonlar olmak üzere pek çok düzenleyici faktör tarafından kontrol edilir (27).

GHRH 40 aa'ten oluşur ve hipotalamusta arkuat nükleustan salgınır. Somatostatin 14 aa'ten oluşan bir peptiddir. BH salgınımını inhibe eder, bu etki BH sentezinin inhibisyonundan daha çok BH'nun pulsatil salgınımının zamanlanması ve amplitüdü ile ilişkilidir. GHRH sekresyonunda artma, somatostatin salgınımında azalma ile yavaş uyku döneminin başında (evre 3 ve 4) BH sekresyonu en yüksek seviyeye çıkar.

Serotonin, histamin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, gamma-aminobütirik asit (GABA), tiotropin salgılatıcı hormon (TRH), vazozaktif intestinal peptid (VIP), nöropeptid Y, vazopressin, susbtans P, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve alanin gibi birçok nöropeptid ve nörotransmitter hipotalamik hormonlarının salgınımında etkilidir. Stres, uyku, hemoraji, travma, akut hastalık, puberte, açlık, hipoglisemi, egzersiz gibi fizyolojik durumlar da BH sekresyonunu artırır; hiperglisemi, hipotiroidi, glukokortikoidler, tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, serbest yağ asitleri, obezite ise BH salgınımını azaltır. Androjenler, östrojen, tiroksin, glukokortikoidler de BH salgınımını etkiler. Ayrıca klonidin, L-dopa, propranolol, glukagon, prodistigmin ve insülin BH salgınımını artırır ve BH'nu uyarmak için test amacıyla kullanılır. Mideden ve hipotalamusun arkuat nükleusundan salınan ghrelin de BH sekresyonunu artırır (27).

BH'nun iskelet sisteminde IGF-1 sentezi, prokondrositlerde proliferasyon, osteoblastlarda hipertrofi, kemik yenilenmesi ve mineralizasyonu gibi bir dizi lokal kemik etkisi vardır. BH kartilaj büyümesini uyarır. En belirgin şekli epifizyal plaktan genişlemedir. Bu durum kartilaj ve kemiğe aa girişinde artış ile sağlanır (28).

Hücre ve organ büyümesini uyarmasının yanında, hücre içi aa'lerin protein sentezine girmesini hızlandırma, insülinin yağ dokusuna ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize etme gibi özellikleri de vardır (29). GH-IGF-1 aksı Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



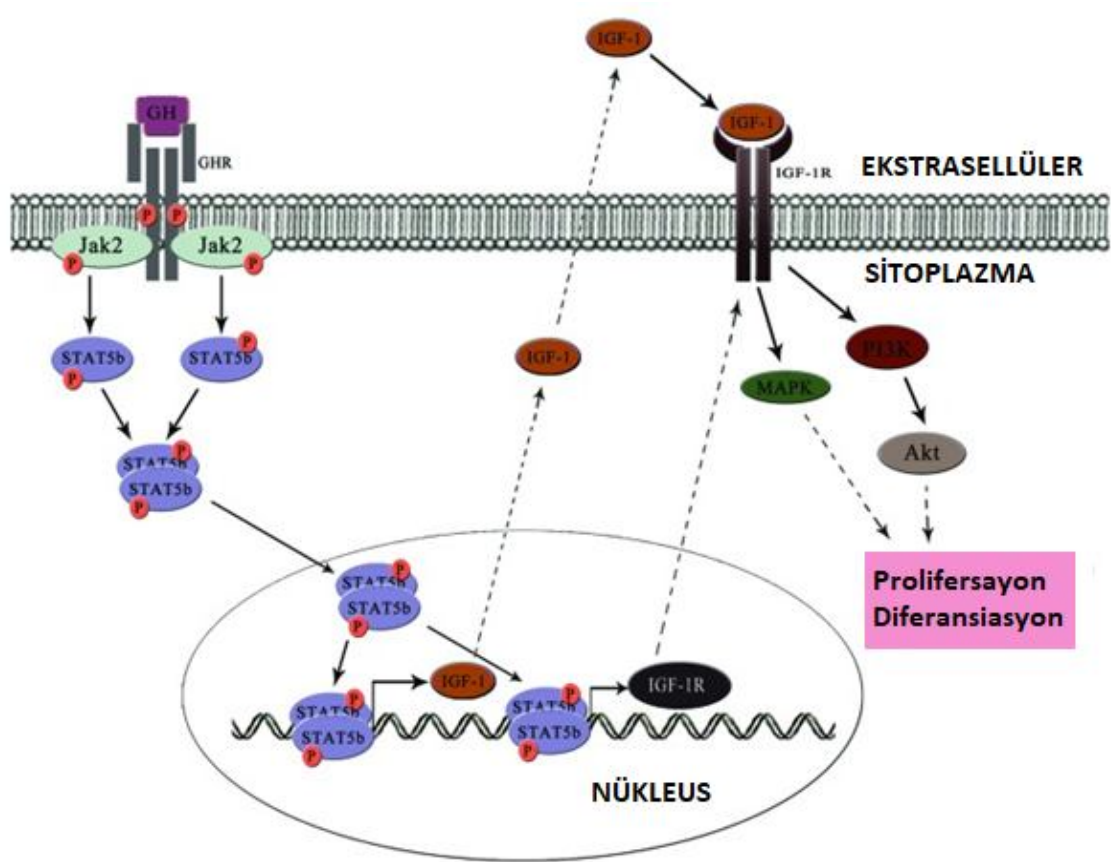
Şekil 2.5. GH-IGF-1 aksı (30)

2.3.3. Büyüme Hormonu Reseptörü ve Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein

BH hücre yüzeyinde bulunan büyüme hormon reseptörüne (BHR) bağlanarak etkisini gösterir. BHR 620 aa'ten oluşan tek zincirli 70 kDa ağırlığında bir moleküldür. Hücre dışı, sیتozolik ve membranöz olmak üzere üç parçası vardır. Hücre dışı parçanın

preolitik yıkımı ile 50 kDa ağırlığında büyüme hormon bağlayıcı protein (BHBP) oluşur (25).

BH'nun reseptörüne bağlanması ile BHR dimerize olur ve Janus Kinaz 2 (JAK-2) hem kendisini, hem de tirozin kinaz aktivitesi olmayan BHR'nü fosforiller ve fosforilasyon yolağı başlar. BH sinyal iletimi mitojen aktive protein kinaz (MAPK), sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT), inozitol trifosfat (IP3) kinaz yollarından devam eder. Sinyal ileti sistemleri BH etkilerini ortaya çıkaran genleri aktifleştirir (31, 32). JAK2-STAT5B yolağı Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. JAK2-STAT5B yolağı (33)

2.3.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-1 ve IGF-2)

IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki çeşit IGF vardır. IGF-1, 12. kromozomun uzun kolundan kodlanır. 70 aa'ten oluşan 95 kb büyüklüğünde peptid bir yapıdır. IGF-2 ise, 1. kromozomun kısa kolundan kodlanır, 67 aa'ten oluşur, 35 kb boyutundadır (31).

BH karaciğer ve diğer hedef hücrelerinde (kemik gibi) etki gösteren IGF-1 yapımını uyarır. IGF'lerden özellikle IGF-1 büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler.

IGF'ler dolaşımında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3'e (IGFBP3) bağlı olarak dolaşır. IGFBP-3, IGF-1 ve asit labil alt ünitesine (ALS) bağlanarak serumda üçlü bir kompleks oluştururlar. Böylece IGF-1'in dolaşımında sabit kalması ve plazma yarı ömrünün uzaması sağlanmış olur. Serum IGF-1 düzeyini BH belirler. Bunun dışında yaş, cins hormonları, beslenme durumu da IGF-1 düzeyi üzerinde etkilidir. Yenidoğan döneminde serum düzeyi erişkin düzeyinin %30-50'si kadarı iken, puberte döneminde ise erişkin düzeyinin 2-3 katıdır. Erişkin dönemde yaşla korelasyon göstererek düzenli bir şekilde düşer. Yaşlılıkta görülen bu düşüşten negatif azot dengesi, kas kitlesinde azalma, osteoporoz gibi olaylar suçlanmaktadır.

IGF-1 üretimi BHE, BHD, biyoaktif BH, büyüme hormonuna karşı antikor geliştiği durumlar ile malnutrisyon, karaciğer yetersizliği, gecikmiş puberte, sepsis, travma, diyabet, hipotiroidizm gibi durumlarda azalırken; akromegali, jigantizm ve erken puberte de artar (25).

IGF'ler hücre farklılaşmasında, çoğalmasında, apoptozisin önlenmesinde görev alan önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Büyümenin dışında kemik mineral yoğunluğunun sağlanması, sinir ve üreme sisteminin gelişimi gibi birçok organ sisteminde görev alan, kemik, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal olarak sentezlenen IGF'ler gösterilmiştir (29).

2.3.5. IGF-1 Reseptörü (IGF-1R)

IGF-1R 15. kromozomun distal ucunda bulunur, 1333 aa'ten oluşur. 2α , 2β alt ünitesinden oluşan 4 parçalı tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip IGF-1R vardır. α ünitesi hücre içindedir ve sisteinden zengin parçayı oluşturur, IGF-1'in tanınması ve bağlanması görevini yerine getirir. β alt ünitesi hücre dışı parçanın bir kısmını, transmembran parçayı ve tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi parçayı oluşturur.

IGF-1R karaciğer hariç tüm vücut hücrelerinde bol miktarda bulunur. IGF-1'in reseptöre bağlanması üzerine intrasellüler parçanın etkinleşmesiyle sinyal iletimi başlar ve IGF-1'in otokrin ve parakrin etkileri görülür (25). Düşük doğum boyu, çocukluk

döneminde kısa boy, gelişme geriliği, mikrognatı, mikrosefali, yüksek IGF-1 düzeyi IGFR mutasyonunda görülen bulgulardır (32).

2.3.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler

Bilinen 6 çeşit IGFBP vardır. Dolaşımda en yüksek oranda IGFBP-3 bulunur ve tüm IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar. IGF'ler dolaşımda çoğunlukla IGFBP'lere bağlı olarak bulunur. IGF'lerin ancak %1 kadarı dolaşımda serbest olarak bulunur. IGFBP-3'ler başta hepatositler olmak üzere birçok hücre tarafından sentez edilir.

IGFBP'lerin asıl görevi IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücrelere taşımak ve biyolojik gereksinimlerin düzenlenmesinde rol almaktır. IGFBP'ler serbest IGF ile reseptörü arasındaki etkileşimi düzenlerler. Bağlayıcı protein fazlalığında ise IGF etkisini baskılatıcı etki gösterirler.

IGF-1, IGFBP-3 ve ALS 150 kDa ağırlığında üçlü kompleks halinde bulunur. Molekül ağırlığının büyük olması nedeni ile böbrekten atılması zorlaşır, bu şekilde her birinin yarı ömrü uzar. IGF-1 yarı ömrü dolaşımda serbest halde bulunursa 15 dakika, ikili kompleks halinde bulunursa 1-2 saat, üçlü kompleks halinde bulunursa 12-13 saattir (25).

BHE, BHD, karaciğer hastalıkları ve malnutrisyonda serum IGFBP-3 düzeyleri düşük; akromegali, hipofizer gigantizm, erken pubere ve obezitede ise yüksek bulunur. Proteaz aktivitesi de IGFBP-3 düzeyine etkilidir. Proteazlar gebelerde ve BHD olan durumlarda yüksek bulunur. Bu proteazların IGFBP-3'ü parçaladığı ve IGF-1'e bağlanmasını azalttığı düşünülmektedir. IGFBP-3'ün meme kanserinden koruma ve apoptozu başlatma gibi IGF-1'den bağımsız etkileri de vardır (25).

2.4. BOY KISALIĞI

2.4.1. Boy Kısaliğine Yaklaşım

Boyun yaşa ve cinsiyete göre normalden anlamlı şekilde geri olduğu büyüme yetersizliği pediatrik endokrinologlara başvurunun önde gelen nedenidir (34).

Çocukta boy kısaliğı, boy uzunluğunun 3. persentilin ya da -2 SD'nin altında olması, büyüme hızının yaşına göre düşük olması (büyüme hızının 25 persentilin altında veya -

0.8 SD'nin altında olması), öngürülen erişkin boyunun -2 SD'nin altında olması olarak tanımlanır (35).

Boy kısalığı olan her çocuğa tanı koymak için klinisyenin ilk görevi ayrıntılı tıbbi öyküsünü almak, önceki tüm büyüme verilerini toplamak, fizik muayene (baş çevresi ve vücut oranlarının değerlendirilmesi dahil), biyokimyasal değerlendirme ve seçilmiş olgularda genetik değerlendirmedir (36).

2.4.1.1. Öykü

Kronolojik ve kemik yaşına göre büyüme geriliği olan olgular klinik olarak dikkatli değerlendirilmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır. Büyüme paterni ailevi hedef boyaya göre belirgin farklı olanlar, her ne kadar bu persentiller anne ve baba için büyümeyi kısıtlayan durumların olmadığını varsayarak hedef belirtmede dikkatli değerlendirilmelidir. Geç başlangıçlı puberte aile hikayesi, yetişkin hedef boyuna ulaşma yaşı yavaş tempoyla ilerleyen büyüme ve gelişme hakkında bilgi verebilir (kontutisyonel boy kısalığı gibi).

Kısa boylu çocuğun değerlendirilmesinde; doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi, gestasyon yaşı, doğum şekli, annenin gebelikte toksik madde ve ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Postnatal dönem için ailenin boy kısalığını farketme yaşı, beslenme anamnezi, nöromotor gelişimi, kronik ilaç kullanımı, kronik hastalık öyküsü, operasyon travma öyküsü, puberte başlama yaşı, yaşadığı ortam, psikososyal durumu öğrenilmelidir. Ayrıca boy kısalığı yanında başağrısı, görme bozukluğu, karın ağrısı, kabızlık, çok su içme, çok idrara çıkma, bulantı kusma gibi ek şikayetler de sorgulanmalıdır.

Aile anemnezinde ise, anne ve baba boyları, erişkin boyuna ulaşma yaşları, puberte başlangıç yaşları, anne ve baba arasında akrabalık durumu, ailede benzer boy kısalığı, ailenin sosyokültürel yapısı, aile bireylerinde genetik hastalıklar sorgulanmalıdır (20).

2.4.1.2. Fizik Muayene

Olguların boy, ağırlık, ilk 5 yaş için baş çevresi, oturma yüksekliği, kulaç boyu ölçümü yapılmalı ve büyüme eğrilerindeki yeri belirlenmelidir.

Tartının boya göre düşük olması malnutrisyon, kronik hastalık, psikososyal nedenleri; yüksek olması Cushing sendromu, hipotroidi gibi endokrin nedenleri ve iskelet displazisini düşündürür.

Dismorfik bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Örneğin kızlarda 4-5. metakarp kısalığı, yele boyun, düşük ense çizgisi, klinodaktili, ayırık meme başları Turner sendromunu; geniş ve çıkık alın, semer burun, küçük yüz, küçük mandibula, seyrek saç çizgisi Laron sendromunu ve konjenital büyüme eksikliğini düşündürür.

Edinsel büyüme duraklamasında optik ve hipotalamik tümör açısından göz dibi mutlaka muayene edilmelidir (20).

2.4.1.3. Laboratuvar

Boy kısalığı ile başvuran her çocukta ilk aşamada el bilek grafisi ve kemik yaşı tayini, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, temel biyokimyasal değerlendirme, kan folat ve vitamin B12 düzeyi, sT4, TSH düzeyi, tam idrar tahlili, tam gaita analizi, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, çölyak hastalığına yönelik antiendomisyum immunglobülin A ve G düzeyleri bakılmalıdır. Böylece anemi, enfeksiyon, malabsorbsiyon, paraziter enfeksiyonlar, hipotiroidi, çölyak hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi sık boy kısalığı yapan hastalıklar ve BH-IGF-1 eksenini ilk planda değerlendirilmiş olur.

İkinci aşamada ise duruma göre sella ve hipofizin görüntülenmesi, LH/FSH düzeyi, karyotip analizi, BH uyarı testleri, uyku testi, IGF-1 jenerasyon testi, çölyak ve malabsorbsiyon şüphesine yönelik ince barsak biyopsisi yapılabilir (36).

2.4.2. Boy Kısaliğı Sınıflaması: Boy kısaliğının sınıflaması Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Boy kısaliğı sınıflaması (8)

1.İdiyopatik boy kısaliğı	2.Patolojik boy kısaliğı	
a.Ailevi (genetik) boy kısaliğı	a.Orantısız boy kısaliğı	b.Orantılı boy kısaliğı
b.Yapısal (kontitüsyonel) boy kısaliğı	a.1.İskelet displazileri a.2.Radyasyon a.3.Raşitizm	b.1.IUBG b.2.Kromozom anomalileri b.3.Boy kısaliğı ile giden bazı sendromlar b.4.Malnutrisyon b.5.Psikososyal nedenler ve sevgi yoksunluğu b.6.Kronik hastalıklar b.7.Endokrin patolojiler

2.4.2.1. İdiyopatik Boy Kısaliğı (İBK)

İBK, ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tetkikler sonucu sistemik, endokrin, beslenme veya kromozomal bir neden saptanmayıp, kişinin boyunun -2 SD veya 3. persentilin altında olmasıdır. İBK için risk faktörleri olabilir, fakat gercek fizyopatolojik durumlar nadirdir. Kısa boylu çocukların yaklaşık %60-80’ini oluştururlar, normal doğum ağırlığına ve BH düzeyine sahiptirler. İdiyopatik boy kısaliğı terimi normalin varyantı boy kısaliğı terimlerinin yerine de kullanılmaktadır. Bu nedenle dismorfik fenotipli ve gestasyon yaşına göre küçük (SGA) doğan çocuklar İBK tanımlama kategorisinden hariç tutulurlar. İBK, ailesel boy kısaliğı ve yapısal boy kısaliğı olmak üzere iki alt gruba ayrılır (37).

a. Ailevi Boy Kısaliğı

Anne ve baba kısa boyludur veya ailede kısa boylu bireyler vardır. Çocuğun boyu topluma göre kısa olup, hedef erişkin boyu sınırları içindedir. Doğum boyları ve doğum kiloları normaldir, ilk 2-3 yaş içinde büyüme hızları yavaşlar ve 3 persentilin altına

düŒer. Büyüme eğrisine paralel gider. Boy kısalığı -2,5 SD'nin altına pek inmez. Kemik yaşları takvim yaşına uygunur ve boy yaşından ileridir ($TY=KY>BY$), ergenliğin başlama yaşı yaşlıları gibidir. Ailevi boy kısalığı düşünüldüğünde iskelet displazileri de genetik geçişli olup ailesel boy kısalığı ile karışabileceğinden mutlaka vücut oranlarına bakılmalıdır. Her kısa ebeveyninde kısalığı genetik nedenli olmayabilir, bu nedenle ailedeki kısalığın sebebini de aydınlatılması gerekir (38). Ailevi boy kısalığında BHE düşünülüyorsa tedavi gerekmez. Ailevi boy kısalığı olan bireylere ailenin kendi isteği ve imkanlarıyla büyüme hormonu verilmesine FDA tarafından onay verilmiştir, fakat tedavi başarısı sınırlı olup tartışmalıdır (39).

b. Yapısal (Kontitusyonel) Boy Kısalığı

Genellikle normal boy ve tartıda doğarlar, yavaş büyüme ailesel boy kısalığından farklı olarak doğumdan sonra 3-6. aylarda başlar. Tartı ve boy artışında yavaşlama 2-3 yaşlarına kadar sürer, daha sonra büyüme temposu yavaş-normal sınırlarda devam eder. On bir-on iki yaşlarına kadar alt persentil çigisine paralel giden büyüme eğrisi, bu yaşlarda persentil eğrisinden tekrar uzaklaşmaya başlar. Bunun nedeni bu yaşlar arasında normal çocuklarda başlayan pubertal büyüme hızlanmasıdır. Bu nedenle yapısal boy kısalığı olgularında hipogonadizm, Turner sendromu, hipofizer yetmezlikler, androjen duyarsızlığı, anoreksia nervosa ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kemik yaşı takvim yaşından geri olup, boy yaşına uygundur ($TY>BY=KY$). Bu çocuklar genelde erkek olup, anne ve babaları da aynı büyüme paterni gösterirler (40).

2.4.2.2. Patolojik Boy Kısalığı

a. Orantısız Boy Kısalıkları

a.1. İskelet Displazileri

Kemik veya kıkırdak gelişimi ve büyümesinin anormal olmasına bağlı boy kısalığı ile karakterize hastalık grubudur. Genellikle ya ekstremiteleri ya gövdeyi tuttuğundan orantısız boy kısalığına neden olurlar (41).

Akondroplazi; en sık görülen iskelet displazisi olup (1/15000-1/40000), otozomal dominant (OD) geçer. Görece büyük kafa yapısı, tipik yüz (frontal çıkıntı belirgin, burun kökü basık) özellikleri, kısa tumbul el ve ayaklar, spinal kanalda kaudal daralma, uzun kemiklerde kısalık klinik bulgulardır. Ortalama erişkin erkek boyu 130 cm, kadın boyu ise 120 cm'dir. Doğumda boy normal sınırın altındadır ve ekstremiteler kısalığı

doğumda farkedilebilir. BH tedavisinden ve ektremite uzatma cerrahisinden kısmen fayda görürler (42).

Hipokondroplazi; bulgu ve belirtiler akondroplazi ile benzer olmakla birlikte daha hafiftir ve genelde süt çocukluğu döneminde farkedilir. Erişkin boyu erkeklerde 145-164 cm, kadınlarda ise 133-151 cm'dir. BH tedavisinden fayda gördüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur.

a.2. Radyasyon

1500 rad ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını harap eder. Özellikle onkolojik olgularda yapılan medulla spinalis ışınlanmasında vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi sonucu genelde gövde uzaması sınırlanır ve orantısız boy kısalığı gelişebilir.

a.3. Hipofosfotemik Raşitizm

X'e bağlı dominant, OD veya otozomal resesif (OR) geçiş gösteren azalmış serum fosforu ve artmış tubuler fosfor atılımı ile karakterize hipofosfotemi sendromudur. Bacaklarda oluşan eğrilikler nedeni ile vücut yapıları bozulmuştur, genelde kısa boylu kalırlar. Aktif D vitamini ve fosfor tedavisinden fayda görürler (43).

b. Orantılı Boy Kısalıkları

b.1. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUBG)

Gebeliğin herhangi bir döneminde başlayan ve devam eden, gebelikte tekrarlayan kontrollerde fark edilen, bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış intrauterin büyümesine IUBG denir. Gebelik haftasına göre küçük doğan bebeklere ise SGA denir ve bu tanım doğum sonrası konur. Her ikisi de anneye ilgili (annenin ilaç veya toksik madde kullanımı, enfeksiyon), çevresel veya genetik nedenlere bağlı olabilir. SGA veya IUBG toplumda %4-7 oranında görülür. Küçük doğan bebeklerin %80-90'ı postnatal bir veya ikinci yılına kadar akranlarıyla boy uzaması eşitlenir. %10-20'si postnatal 2. yıla kadar büyüme hızını yakalayamaz ve bunların da %50'sinin erişkin boyu kısa kalır. IUBG olan olgular BH tedavisinden fayda görür (10).

b.2. Kromozom Anomalileri

Down sendromu

700-1000 doğumda bir görülen Kromozom 21 trizomisiidir. İleri anne yaşı en önemli risk faktörüdür. Basık yüz, düşük displastik kulaklar, çekik gözler, dar ve yüksek damak, epikantus, kısa kollar, küt parmaklar, smian çizgisi, klinodaktili karakteristik bulgularıdır. Ayrıca hipotoni, konjenital kalp anomalileri, hipotiroidi, solunum problemleri, sık enfeksiyon geçirme, mental retardasyon görülebilen sorunlar arasındadır. Erişkin boyları 140-160 cm'dir. BHE yoktur fakat BH tedavisine iyi yanıt verirler (44).

Turner sendromu

X kromozomlarından birinin tam veya kısmı yokluğuna bağlı, 1/2500 oranında görülen en sık cinsiyet kromozom anomalisiidir. En sık 45 X0 formu görülür (45, 46).

Migrognati, yüksek damak, kısa 4-5. metakarp, kifoskolyoz, artmış alt-üst vücut oranı, geniş göğüs kafesi, yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kubitis valgus, ayrıık meme başları gibi fenotipik özellikleri vardır. En sık hastaneye başvuru sebepleri kısa boy ve primer gonodal yetmezliktir. At nalı böbrek, aort koarktasyonu, diyabet, hipotroidi, hipertansiyon, işitme kaybı, osteoporoz diğer klinik bulgularıdır (46).

Büyük bir kısmında; IUBG, kemikte yapısal bozukluklar, SHOX gen delesyonu, pubertal büyümenin olmaması, BH salgısının bozulması-nörosekretuar disfonksiyonu, BH-IGF-1 aksındaki bozukluklar ve IGF'ye periferik direnç gibi birçok faktöre bağlı boy kısalığı görülür. Ortalama erişkin boyları hedef boylarının 20 cm altındadır. Erişkin boyu 142-147 cm'dir. Gonodal disgenezi nedeni ile pubertal büyüme gözlenmez (45).

Turner sendromu bulunan kız çocukları BHE bulunan olgulara kıyasla farklı risk profiline sahip olup kısa vadeli etkiler daha sık gözlenir, bu yüzden bu olgu grubunda rhBH tedavisi sırasında ve tamamlanmasından sonra yan etkiler yakından izlenmelidir (26).

Boy kısalığı ile Giden Bazı Sendromlar

Noonan sendromu

1000-2000 doğumda bir görülen, değişken fenotiplere sahip genetik ve multisistemik bir hastalıktır. Kısa boy, kardiyovasküler anormallikler (pulmoner stenoz, hipertrofik

kardiyomyopati), kriptorşidizm ve tipik yüz görünümü (hipertelorizm, pitozis, düşük ve posterior yerleşimli kulak, yeke boyun, düşük ense saç çizgisi) ile karakterizedir (47). Doğum boyları ve ağırlıkları genellikle normal olmasına rağmen pubertal büyümeleri geridir, erişkin boyları ise -2 SD'nin altındadır. BH duyarsızlığı, eksikliği veya nörosekretuar disfonksiyonuna bağlı büyüme geriliği görülebilir. Noonan sendromlu olgularının yaklaşık yarısında Tirotizn-Protein Fosfataz Non-Reseptör Tip 11 (PTPN11) geninde mutasyonlar saptanır (48). Geriye dönük çalışmalarda rhBH ile tedavi edilen Noonan sendromlu çocukların tahmini erişkin boylarının üzerinde yaklaşık 10 cm boy kazanımı elde ettikleri gösterilmiştir (49). 2007 yılında besin ve ilaç idaresi (FDA) bu çocuklarda kısa boy tedavisi için rhBH'nu onaylamıştır (26).

Russel-Silver Sendromu

1/3.000-10.0000 doğumda bir görülür. Ciddi IUBG, postnatal büyüme geriliği, konjenital hemihipertrofi, küçük üçgen yüz, küçük çene, hipospadias, klinodaktili, frontal kapanmada gecikme ile karakteristiktir. Term bebeklerde doğum ağırlıkları yaklaşık 1900-2000 gr'dır, büyümeleri bebeklik ve erken çocukluk döneminde de geridir. Erişkin boyları erkeklerde yaklaşık 151,2 cm, kızlarda 139,9 cm'dir (50).

Williams sendromu

7q11.23 kromozomunda mikrodelesyon ile oluşur. Dismorfik yüz (büyük ve açık ağız, kalın dudaklar, dolgun yanaklar, geniş alın, basık burun kökü, uzun filtrum, strabismus, epikantus, belirgin kulaklar), hipoplastik tırnaklar, supraavulver aort stenozu, kısa boy, erken puberte, hipotiroidi ve hiperkalsemi başlıca klinik bulgulardır (51).

Prader-Wili sendromu (PWS)

1/10.000-1/30.000 doğumda bir görülür. 15q11-q13 kromozomun babadan köken alan bir kısım delesyonu veya azalan ekspresyonu nedeniyle oluşur. Kısa boy, muskuler hipotoni, obezite, hipogonadizm, mental retardasyon, davranışsal anormallikler, solunum ve uyku bozuklukları gibi anormal özelliklere sahiptirler. Boyları doğum boy ve kiloları etkilenmemiş kardeşlerinden %15-20 daha düşüktür. Fetal özelliklerin azalması ve hipotoni esas özelliklerinden biridir. Entellektüel gerilik ve öğrenme güçlüğü çocuk büyüdüğünde ortaya çıkar. Aşırı kilo alma, hiperfaji, doymada azalma erken çocuklukta görülür. Karakteristik yüz özellikleri, strabismus, küçük el ve ayaklar, skolyoz sıklıkla mevcuttur (52).

Son on yılda, rhBH'nun BHE olsun veya olmasın PWS olgularında büyümeyi artırdığı ve vücut bileşimini iyileştirdiği gösterilebildi. 2000 yılında FDA kısa boy bulunan pediatrik PWS olgularında rhBH tedavisini onayladı (26).

Seckel Sendromu

Belirgin mikrosefali, belirgin burun, mikrognati, düşük malforme kulaklar, mental retardasyon, proksimal radius ve fibula hipoplazisi görülür. Kısa süreli BH tedavisi Seckel sendromlu çocuklarda büyüme hızını artırmaktadır fakat final boya etkisi hakkında yeterli çalışma yoktur (53).

Ayrıca bu sendromların dışında Aarskog, Cornelia de Lange, Rubinstein Taybi, Dubovuitz, Bloom, Hollermann, Streiff, Smith-Lemli-Opitz, Progeria gibi bir çok sendromda da büyüme geriliği görülür.

b.3. Kronik Hastalıklara Bağlı Boy Kısaldığı

Malabsorbsiyon ve gastrointestinal sistem hastalıkları, böbrek, kronik karaciğer, akciğer, kardiyovasküler, doğumsal metabolizma hastalıkları, diyabet, kronik anemi, mental retardasyon, kronik enfeksiyonlar çocukluk çağında büyüme geriliğine sebep olurlar (1).

b.4. Malnutrisyon

Kwashiorkor ve Marasmus beslenme yetersizliği sendromlarıdır ve büyüme geriliği yaparlar. Bu çocukların deri altı yağ dokuları az, kas kitleleri azalmıştır. Enerji, protein, demir, çinko ve vitamin eksiklikleri görülür. Puberteleri gecikir. Beslenme bozukluğu BH-IGF sistemini etkiler ve IGF-1 düzeyleri düşüktür. BH normal veya yüksek olabilir (54).

2.5. BOY KISALIGININ ENDOKRİN NEDENLERİ

2.5.1. Büyüme Hormonu Eksikliği

BHE yaklaşık 4000 doğumda bir görülen nadir bir hastalıktır. BHE'nin etiyolojisi genetik mutasyonlar ve yapısal beyin malformasyonları (holoprosensefali, septo-optik displazi, korpus kollsum agenezisi, Rathke kleft kisti) gibi konjenital nedenler ve orta hat tümörleri (kraniofarengioma, optik sinir gliomu, germinoma, hipofiz adenomu), kafa ışınlanması, travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar ve enflamatuvar durumlar (sarkoidoz, langerhans hücreli histiositoz) gibi edinsel durumlar olabilir.

Büyüme geriliği, BHE olan çocukların esas bulgusu olmasına rağmen hikaye ve tetkikler boy kısalığının diğer sebepleri hakkında muhtemel etiyolojiye ait destekleyici bulgular verebilir.

Olguların %75'inde bir neden bulunmazken, %25'inde hipofiz hipotalamus tümörleri, radyoterapi, enfeksiyonlar, infiltratif hastalıklar, travma, cerrahi girişim gibi edinsel bir neden vardır. Etiyolojilerine göre BHE'nin sınıflandırılması Tablo 2.2'de verilmiştir.

Ciddi konjenital BHE bulguları, yenidoğan hipoglisemisi, uzamış sarılık, mikropenistir. Frontal çukukluk, bebeksi surat yapısı, burun kökünde gelişim geriliği, gecikmiş ikincil dişler, ön fontanelin kapanmasında gecikme, artmış turunkal yağlanma tipik fiziksel özelliklerdir. Bu olgularda büyüme geriliği ilk yılda oluşur (55).

Büyümü hormonu eksikliği düşündüren bulgular (55) :

-Ağır boy kısalığı (<-3 SD)

-Ailevi hedef boy SDS'si ile boy SDS'si arasında -1.5 SD'den fazla fark olması

-Boy SDS'si <-2 SD ve yıllık büyüme hızında -1 SD'den az artış veya 2 yaşından büyük çocuklar için yıllık 0,5 SD'den daha fazla boy kaybı olması

-Boy kısalığını olmadan büyüme hızının 1 yılda -2 SD'nin altında veya 2 yılda -1,5 SD'nin altında olması

-İntrakranial lezyon düşündüren bulgular

-Çoklu hipofiz hormon eksikliği düşündüren bulgular

-Neonatal semptomlar ve BH eksikliği düşündüren muayene bulguları

Tablo 2.2. Etiyolojiye göre BH ve IGF-1 eksikliklerinin sınıflandırılması (8)

1.Hipotalamus ve hipofizin gelişim kusurları
Anensefali Holoprosensefali Septo-optik displazi Arka hipofiz ektopisi Boş sella
2.Hipotalamus veya hipofizin organik hasarı
Travma Tümör İnfiltratif hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz) Damarsal sorunlar Cerrahi zarar Işınlama Otoimmün hipofizit
3.Hormon sentez kusuru
Otozomal resesif BH (tip1) geninin mutasyonu veya delesyonu Otozomal dominant BH (tip2) geninin mutasyonu veya delesyonu X'e bağlı BH defekti tip 3 GHRH reseptör defekti ÇHHE
4. Büyüme hormonu duyarsızlığı
Primer (STAT5B mutasyonu) Sekonder
5.Primer IGF eksikliği
6.IGF-1 duyarsızlığı
IGF bağlayıcı protein anomalileri IGF reseptör anomalileri

2.5.1.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

Hipofiz bezinden sentezlenen ve salgılanan BH yağ, karbonhidrat metabolizması ve vücut büyümesi gibi birçok biyolojik yanıtı düzenler. Bu etkiler, BH'nun hedef hücrelerde BHR'ne bağlanmasıyla başlatılır. İzole büyüme hormon eksikliği, yetersiz BH üretimi nedeniyle büyüme geriliği ile ilişkili tıbbi bir durum olarak tanımlanmaktadır (56). Prevalansı %7 ile %9 arasında bildirilmektedir (57). Çevresel serebral hasar veya gelişimsel anormalliklerden kaynaklandığı düşünülse de, çoğu olgu sporadiktir ve olguların %5-30'unun etkilenen birinci sınıf akrabalarının olduğu rapor edilmiştir. Bu da hastalığın genetik bir etiyolojisini düşündürmektedir (58).

İBHE'nin en sık genetik nedenleri GH1 ve GHRHR'de ki mutasyonlardır. Ailesel İBHE'nin yaklaşık %34'ünde bu genlerde mutasyonlar görülür. Diğer bilinen gen mutasyonları ise HESX1, SOX3, RNPC3, PIT-1, IARS2'de ki mutasyonlardır (59).

İBHE, ciddiyetine ve kalıtım biçimine dayalı üç tip olarak karakterize edilir. İBHE tip I, OR geçişle karakterizedir, IA ve IB alt tiplerine ayrılmıştır. Tip IA, GH1 geninde mutasyon sonucu BH salınımı hiç yoktur ve İBHE'nin en ağır formudur. İBHE vakalarının %10-15'inde görülür. Doğumda kısa boy ve hipoglisemi, 6. aydan sonra ciddi boy kısalığı ile karakterizedir. rhBH tedavisine başlangıçta yanıt iyi iken daha sonra antiBH antikoru gelişmesiyle tedaviye yanıt vermezler (56).

Tip IB GH1 ve GHRHR'nün birleşme genlerindeki mutasyonlar sonucu görülür. BH düşük düzeydedir ve eksikliğin derecesine göre hafiften ağıra kadar değişebilen boy kısalığı vardır. Hastaların boyları 25 persentilin altında ve kemik yaşları geridir. BH tedavisine iyi yanıt veririler. GH1'de ki mutasyonlar (delesyon ve çerçeve kayması) %2 oranında görülürken, GHRHR'de ki mutasyonlar %10 oranında olup daha sık görülür (60).

OD geçiş gösteren Tip II, heterozigot mutasyondan kaynaklanır. GH1 için sınır bölgesi olan ekzon 3/IVS3 çerçevesinde anormal birleşmeye neden olur ve ekzon 3'ün transkripsiyonunda atlamaya neden olur. Çoğunlukla başka kısa boylu aile bireyleri de vardır, BH tedavisine iyi yanıt verirler (59).

İBHE tip III, X'e bağılı resesif bir hastalıktır ve oldukça değişken bir fenotipe sahiptir. Etiyolojisinde birçok lokus yer alabilir, ancak hastalığın moleküler temeli bilinmemektedir (56).

2.5.1.2. Çoklu Hipofizer Hormon Eksiklikleri

ÇHHE çeşitli hipofiz hormonlarının farklı kombinasyonlarda eksikliğidir. Travma, enfeksiyon, metabolik depolanma, tümör ve cerrahiye sekonder gelişebileceği gibi çocukluk yaş grubunda en sık konjenital formları ile karşılaşılır. ÇHHE 8000 doğumda bir görülür ve genelde sporadiktir, ancak vakaların yaklaşık %5-30'u aileseldir (61). Konjenital ÇHHE en sık transkripsiyon faktörlerinin eksikliğine bağılı gelişir. Embriogenez sırasında çeşitli sinyal molekülleri ve çeşitli transkripsiyon faktörleri bazen birlikte, bazen farklı bölgelerde ve geçici süreler ile ön hipofizde eksprese olurlar. Birbiri ile etkileşen bu faktörler hipofizin gelişimini, hücrelerin belirlenmesini ve özellik kazanmasını sağlarlar (62).

ÇHHE ile ilgili en sık PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2 genlerinde mutasyon görülür. PROP1 ve POU1F1 hipofiz organogenezinde yer alan geç aktive transkripsiyon faktörleridir ve mutasyonları ÇHHE ile karakterizedir. Tersine HESX1 ve GLI2 gibi erken transkripsiyon faktör mutasyonları taşıyan kişilerin fenotipleri sendromik hipopitütarizm ile septo-optik displazi (SOD), holoprosensefali gibi kraniofasiyal defektler içerir (59, 63).

2.5.2. Büyüme Hormonu Nörosekretuar Disfonksiyonu (BHNSD)

Farmakolojik uyarıdan sonra BH sekresyon testlerinin normal BH salınımını doğru bir şekilde yansıtmadığı endişeleri nedeniyle, 12 ila 24 saatlik periyotta sık serum örnekleme ile "BH nörosekretuar disfonksiyonu" olarak tanımlanan bir grup çocuğun var olduğu iddia edilmiştir. BHNSD kısa boy ve yetersiz büyüme, uyarı sonrasında normal serum BH konsantrasyonları, 24 saatlik serum BH konsantrasyonlarında azalma ve düşük serum IGF-1 konsantrasyonları ile karakterizedir. Çocukların uyarı testini geçmelerine rağmen, BHE düşünülmektedir. Ancak bu olguların 24 saatlik BH örnekleme ile tanımlanıp tanımlanamayacakları veya IGF ekseninin ölçümlerinin tartışmalı olup olmadıkları konusunda şüphe yoktur (25). Bu olgularda boy 1. persentilin altında, büyüme hızı yılda 4 cm'nin altında, kemik yaşı kronolojik yaştan 2 yıl geridir. Büyüme hormonu tedavisine iyi yanıt verirler.

2.5.3. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

BHD, BHE fenotipi olan fakat normal veya yükselmiş serum BH konsantrasyonlarına sahip olguları tanımlamaktadır. BHD ilk defa Laron ve arkadaşları tarafından 1966'da, ağır büyüme geriliği olmasına rağmen yüksek serum BH düzeylerine sahip olan üç kardeşte tanımlanmıştır. BH'nun BHR'ne bağlanma bölgesindeki eksiklik sonucu BHD olduğu kanıtlanmıştır (32).

Primer BHD, BH reseptörü ile ilişkili hücre dışı bağlanma bölgesi, transmembran bölgesi, hücre içi ve hücre dışı BH reseptörü dimerizasyon bölgesindeki BHR anormalliklerini; BH sinyal iletiminin post-reseptör anormalliklerini; IGF-1 sentezinde primer defektleri ve biyoaktif BH'nu içermektedir.

Sekonder BHD kazanılmış bir durumdur. BH'na karşı antikolar, BHR'ne karşı antikolar, yetersiz beslenme ve karaciğer hastalıkları nedeniyle oluşur (25).

BHR'nün genetik defektleri ağır postnatal büyüme geriliğine neden olur ve boy SDS'si -10 SD'ye kadar düşebilir. Artmış BH sekresyonuna rağmen düşük serum IGF-1 düzeyi vardır. BH tedavisinden fayda görmezler. Laron'dan sonra yaklaşık 300 vaka tespit edilmiştir.

Mutasyon geçiren olguların çoğunluğunda ve delesyon görülenlerin az bir kısmında BHP (BHR'nün hücre dışı bölgesi) oluşmaz ve serum BHP eksikliği tanısal marker olarak kullanılır. Fakat BHR'nün hücre içi veya stoplazmik bölgesindeki mutasyonlar normal veya yükselmiş serum BHP düzeyi ile birlikte. Klinik uygulamada BHR varyantlarından kaynaklanan orta dereceli boy kısalığı (-2 SD ile -3 SD arası) olabileceği unutulmamalıdır (32).

Ağır büyüme geriliği, küçük immatür bebeksi yüz, belirgin alın, belirgin gözler, çökük burun kökü gibi karakteristik özellikler görülür (32).

Biyoaktif Büyüme Hormonu Sendromu

İlk kez Kowarski ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Biyolojik olarak inaktif BH sentezlenmesine yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Vakaların çoğunda normal veya yükselmiş serum BH düzeyi vardır, fakat bazılarında biyoaktif BH ile birlikte tip 2 BHE bulunur (64). Serum BH düzeyleri normal olduğu halde, BH'nun işlev

bozukluğu olması nedeni ile IGF-1 sentez ve salınımı uyarılamaz, kan IGF-1 düzeyleri düşük bulunur. BH tedavisine orta veya iyi yanıt verirler (65)

STAT5B Mutasyonu

STAT5B, BH reseptör aktivasyonundan IGF-1 gen transkripsiyonuna bağlantı sağlayan yolda bulunur. BHD ve immünyetmezlik ile karakteristiktir. Bu olgularda ağır boy kısalığı orta yüz hipoplazisi, puberte gecikmesi, hipoglisemi, tiz ses gibi bulgular vardır. BH düzeyleri normal veya yüksek, IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeyleri düşüktür. STAT5B'nin interlökin ve sitokin salınımında önemli görevleri olması nedeniyle bu olgularda kronik pulmoner enfeksiyonlar sık görülür (32).

ALS Eksikliği

İnsan IGFALS geni 16p13.3'de lokalizedir ve OR kalıtılır (31). ALS, BH bağımlı bir proteindir ve ana rolünün dolaşımdaki IGF-1 biyoyararlanımın düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. IGF-1, IGFBP-3, ALS dolaşımında üçlü kompleks halinde bulunur. Bu kompleksin oluşmadığı ALS eksikliğinde IGF-1'in böbreklerden atılımı olur. Serum IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeyleri azalmış olup orta düzeyde boy kısalığı vardır (32). Doğum boy ve ağırlıkları normalden geridir, puberte gecikmiştir (31).

IGF-1 Mutasyonları

İlk IGF-1 mutasyonu 1996 yılında Woods ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ciddi prenatal ve postnatal gelişme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon, işitme kaybı, puberte gecikmesi, hiperinsülinizm görülen klinik bulgulardır (13).

IGF-1 Reseptör Direnci

Prenatal ve postnatal gelişme geridir, fakat IGF-1 eksikliği kadar ağır klinik görülmez, erişkin boyları normal aralığa yakındır (13).

Hipotiroidi

1/3.000 sıklığında, kızlarda erkeklerden 4 kat fazla görülür. Önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenidir. Doğumda normal boy ve kiloya sahiptirler. Süt çocukluğu döneminde lineer büyüme yetersizdir. Kemik yaşı geri ve boya göre ağırlık fazladır. Cinsel gelişim geri veya yoktur.

Beslenme güçlüğü, uzamış hiperbilürubinemi, geniş arka fontanel, kaba sesli ağlama gibi erken belirtiler görülebilir. Kabızlık, göbek fitiği, mikroödematöz yüz görünümü, büyük dil gibi semptomlar belirlediği zaman ise zeka geriliği riski yüksektir (66).

Glukokortikoid Fazlalığı

Glukokortikoid fazlalığının en sık sebebi iyatrojenik kullanımıdır, 12-15 mg/m²/gün üzerinde kortizon büyümeyi baskılar. İn hale ve topikal steroid kullanımı da baskılama yapabilir.

Sürrenal tümörler, primer nodüler adrenokortikal hastalık, ACTH fazlalığı yapan hipofiz adenomuna bağlı bilateral sürrenal hiperplazi, ektojik ACTH yapımı da endojen nedenler arasındadır ve daha az sıklıkta görülürler (67).

Erken puberte

Kız çocuklarında 8 yaşından, erkek çocuklarında ise 9 yaşından önce puberte başlamasıdır. Bu çocuklarda boy erken dönemlerde yaşitlarından ileri olup, hızlı kemikleşme sonucu erişkin boyu kısa kalır (68).

2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN TANISI VE TEDAVİSİ

2.6.1. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

BH sekresyonu yaş, puberte başlangıcı, beslenme durumu ve vücut ağırlığı gibi pek çok fizyolojik faktörle düzenlenir. BH sekresyonu pulsatildir ve gündüz serum konsantrasyonları oldukça düşüktür. Bu nedenle rastgele yapılan tek bir BH düzeyi yerine BH uyarı testleri BH düzeyini belirlemek için kullanılır.

BHE tanısı için kullanılan standart yöntem BH uyarısına yetersiz cevaptır. En az iki ayrı uyarı testine <10 ng/ml BH yanıtı BHE tanısı koydurur. İnsülin, L-dopa, arjinin, klonidin, glukagon ile uyarı yapılabilir.

İnsülin tolerans testinde, insülin verilerek oluşturulan hipoglisemiye BH ve kortizol yanıtı değerlendirilir. BH salgısını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilsede test sırasında hipoglisemiye bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Test için geceden aç kalan olgunun test öncesi ve 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda kan şekeri ölçülür. Kan şekeri 50 mg/dl üzerinde ise insülin 0,1 UI/kg dozunda intravenöz bolus olarak verilir.

Glukoz düzeyinin hipoglisemi sınırının altına düşmesi sonrasında 20-30 dk içerisinde BH piki oluşur. BH düzeyi 10 ng/ml altında ise yetersiz yanıt olarak değerlendirilir.

L-dopa, dopaminerjik aktivasyon ile GHRH salgısını uyararak etki yapar. Ağızdan 10 mg/kg dozunda, pratik uygulamada <15 kg; 125 mg, 15-35 kg; 250 mg, 35 kg<; 500 mg verilir. İlaçtan hemen önce ve 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda BH düzeyi alınır (69).

Alfa 2 adrenerjik agonist olan klonidin, somatostatini baskılayarak etki etmektedir. Klonidin ağızdan 150 mcg/m² olarak verilir. İlaçtan hemen önce ve 30, 60, 90. dakikalarda BH düzeylerine bakılır (70).

Arginin, alfa adrenerjik reseptörleri uyarıp, GHRH salgısını artırıp, somatostatini azaltarak etki eder. Başlangıç kanları alındıktan sonra 0,5 g/kg %10'luk arjinin HCL olarak serum fizyolojik içinde infüzyon ile 30 dakika verilir. 30. ve 120. dakikalar arasında yarım saatte bir BH düzeyi ölçülür (70).

GHRH doğrudan somatotrop hücreleri uyararak BH salgısını artırır, BHE'nin hipotalamik ya da hipofizer düzeyde olduğunu saptamak için kullanılır. Test için hasta gecedan aç bırakılır ve sabah 1 mcg/kg olarak intravenöz yoldan verilir. İşlemden hemen önce ve 30, 60 ve 90, 120, 240. dakikalarda örnekler alınır. Yanıt alınırsa hipotalamus kaynaklı bir patolojiyi düşündürür (71).

BHE tanısı için kullanılan uyarı testlerinin bazı sınırlılıkları vardır. Bu testler farmakolojik testlerdir, fizyolojik değildir ve uyarıcı olarak farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu testler için yaş ile ilişkili referans değerler kesin olarak tanımlanmamıştır. BHE tanısı koymada kullanılan eşik değerler rastgele seçilmiştir. Ölçümlerde kullanılabilecek standart bir serum BH ölçüm yöntemi yoktur ve kullanımda olan yöntemlerde BH düzeyinin standartları laboratuvaradan laboratuvara değişkenlik gösterir. Yaş, seks steroid düzeyi, beslenme yetersizliği, vücut kompozisyonu yanıtı etkileyebilir (72).

Avrupa ve Amerika'da yetersiz büyümesi olan SGA, Turner sendromu, kronik böbrek yetmezliği, Prader-Willi sendromu ve SHOX eksikliği olan çocuklarda BH tedavisi, BH uyarı testi gibi daha fazla biyokimyasal test yapılmaksızın önerilir (73). Aynı zamanda oksolojik kriterleri BHE ile uyumlu olan, hipotalamik hipofizer defekt (majör konjenital malformasyon, tümör veya ışınlanma) ve en az bir ilave hipofiz hormon eksikliği

durumlarından birine sahip olan olgularda uyarı testleri yapılmadan BH tedavisi verilmesi önerilir (5).

2.6.2. Büyüme Hormonu Tedavisi

BH replasman tedavisi 1985 yılına kadar insan kadavra hipofiz bezinden ele edilerek yapılmıştır, Creuzfeldt-Jakop hastalığına neden olduğu görüldükten sonra birçok ülkede kullanımı durdurulmuş ve 30 yılı aşkın süredir rhBH kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 40 yıla varan nöron inkübasyon periyodu sonrası hala yeni tanı alan Creuzfeldt- Jakob hastaları bulunmaktadır (6).

Araştırmacılar sınırsız miktarda bulunabilmesi ile beraber BHE bulunmayan kısa boylu çocuklarda da dozaj ve zamanlama ile ilgili farklı tedavi stratejilerini değerlendirmeye başladılar. Takip eden yıllarda FDA tarafından rhBH kronik böbrek hastalığı (1995), Turner sendromu (1993), Prader-willi sendromu (2000), SGA (2001), İdiyopatik boy kısalığı (2003), SHOX gen mutasyonu (2006) ve Noonan sendromu (2007) gibi büyüme yetersizliğinin çeşitli formları için onay verildi (28).

rhBH tedavisine farklı bireysel yanıt tedavi başlangıç yaşı, puberte yaşı, ebeveyn boyu, kemik yaşı gibi oksolojik değerler ile BH uyarı testlerinde elde edilen en yüksek BH yanıtı gibi biyokimyasal değerlere de bağlıdır. Büyüme yanıtının diğer güçlü prediktörü ise kullanılan rhBH dozudur (28).

rhBH genellikle haftada 6 gün ve deri altı olarak uygulanır, fizyolojik hormon artışına uygun olması nedeni ile akşam yatma saatinde, 0,02-0,05 mg/kg/gün dozunda verilir. Olguların uyum sorunları, BHE'nin ciddiyeti, rhBH'na duyarlılığı gibi nedenlerden dolayı tedaviye cevapları çok farklıdır. En iyi büyüme cevabı alabilmek için mümkün olan en erken yaşta tedaviye başlanmalıdır (28).

rhBH ile tedavi edilen çocuklar arasında, tedavi ilişkili en yaygın şikayet baş ağrısıdır. Ek olarak intrakranial hipertansiyon (pseudotümör serebri), artmış intraoküler basınç, femur başı epifizinde kayma, var olan skolyozda kötüleşme diğer tedavi komplikasyonlarıdır (60). Diğer nadir yan etkiler ise pankreatit, geçici jinekomasti ve nevüslerde malign dejenerasyon olmadan büyüme ve pigmentasyon artışıdır. Karpal tünel sendromu, ödem ve atralji BH tedavi sırasında yetişkenlerde sık görülmesine

rağmen çocuklarda sık değildir. İnsulin direnci ve glukoz tolerans bozuklukları BH tedavisi alan çocuklarda gelişebilir fakat klinik önemi pek yok gibi görünmektedir.

BH tedavisi almış olan olguların bilgilerinden yapılan analizler, çocukluk çağında BHE nedeni ile BH tedavisi alan çocuklarda artmış malignensi riski göstermemektedir. Hem ABD’de hem de Japonya’da yapılan çalışmalarda yeni vakalarda ve relapslarda belirgin bir artış görülmemiştir. Benzer şekilde çocukluk çağı kanseri olanların BH ile tedavisi sekonder malignensi riskini artırmamaktadır (28).



3. ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Poliklinği'nde 2000-2016 yılları arasında boy kısalığı ile başvurup izlem ve tetkikler sonrasında BH tedavisi verilen 314 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi ve bilgileri kaydedildi.

3.1. Sağlık Uygulama Tebliğine (SUT) Göre BH Tedavisi Verme Endikasyonları

En az 6 ay süreyle büyüme hızı izlendikten sonra; büyümeyi etkileyen sistemik bir hastalığı veya beslenme bozukluğu olmayan hastalarda;

- a) Yıllık büyüme hızı; 0-4 yaşta 6 cm'nin, 4 yaş üzerinde 4,5 cm'nin altında olması
- b) Kemik yaşı; Puberte öncesi için kronolojik yaşa göre en az 2 yıl geri olması, pubertal dönem için sadece epifizlerin açık olması, (puberte kıstasları: erkeklerde testis hacimlerinin 4 ml ve üzerine çıkması, kızlarda evre 2 düzeyinde telarşın olması, kızlarda kemik yaşının 8'in, erkeklerde 10'un üzerine çıkması, pubertenin başlangıcı olarak kabul edilmiştir.)
- c) Ötiroid hastalarda uygulanan büyüme hormonu uyarı testlerinden en az ikisine (laboratuvarın kriterlerine göre) yetersiz yanıt alınarak izole büyüme hormonu eksikliği veya büyüme hormonunun diğer hipofiz hormonlarının eksikliği ile birlikte olması (hipopituitarizm) tanılarının konması;
- ç) Boy sapması patolojik olan (yani -2,5 SD'den daha kötü), yıllık uzama hızı yetersiz olan, kemik yaşı takvim yaşına göre 2 yıldan daha geri olan, ancak yapılan 2 farmakolojik uyarı testine yeterli yanıt alınan olgulara uyku esnasında büyüme hormonu

profili çıkartılmalı ve hastada büyüme hormonu eksikliği olmamasına rağmen eğer büyüme hormonu salınımında bir bozukluk söz konusu ise, yani nörosekretuar disfonksiyonu söz konusu ise ya da; hastada biyoinaktif büyüme hormonu saptanmış ise (IGF-1 testi ile);

d) Pubertal dönemde veya öncesinde geçirilmiş beyin ameliyatına (hipofiz bölgesi ameliyatları, hipotalamus-hipofiz aksını etkileyen ameliyatlar gibi) bağlı büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda, (epifizlerin açık olması dışında yukarıda sayılan şartlar aranmamıştır.)

bu hususlarının belirtildiği sağlık kurulu raporu ile hastaya büyüme hormonu tedavisi uygulanır.

(2) Büyüme hormonu ile tedaviye başlanan hastalar için endokrinoloji uzman hekiminin yer aldığı bir yıl süreli sağlık kurulu raporu düzenlenir. Bu hekimlerce en az 6 aylık sürelerle izlenerek, radyolojik olarak epifiz hatlarının açık olup olmadığı raporda belirtilir.

(3) Tedavi; a) Epifiz hattı kapandığında veya b) Yıllık büyüme hızı 5 cm ve altında olduğunda veya c) Boy uzunluğu kızlarda 155 cm'ye erkeklerde 165 cm'ye ulaştığında tedavi sonlandırılır.

Bu çalışmada olguların tümünde SUT kriterlerinin karşılanması suretiyle BH tedavisi başlanmış olup endikasyon dışı BH tedavisi başlanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Değerlendirme için olguların kimlik bilgileri, doğum öyküleri (doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, asfiksi öyküsü), başvuru yaşları, başvuru boy ve ağırlık ölçümleri ve standart sapmaları, tedavisiz izlem süreleri, anne ve baba boyları ve standart sapmaları, hedef boy, hedef boy standart sapmaları, başvuruda puberte durumları, fizik muayene bulguları, hormon başlanma yaşları ve tüm özgeçmişine yönelik geçirilmiş hastalık ve eşlik eden kronik hastalık, sendromik özellikler ve soy geçmiş özellikleri dosya kayıtlarından öğrenildi.

Tedavi sırasındaki izlemde 1, 2 ve 3. yıl boy ağırlık ölçümleri ve standart sapmaları, yıllık büyüme hızları, tedavi sırasındaki izlemde 3. ay ve 1, 2 ve 3. yıl serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri dosya kayıtlarından öğrenildi.

Tablo 3.1. Boy kısalığı için yapılan tetkikler

İlk aşamada yapılan tetkikler	İleri aşamada yapılan tetkikler
-El-el bilek grafisi, kemik yaşı tayini	-Sella ve hipofizin görüntülenmesi, sella-hipofiz MRG
-Böbrek fonksiyon testleri; üre, kreatinin, tam idrar analizi, idrar kültürü	-Parathormon, serbest vitamin D düzeyleri
-Karaciğer fonksiyon testleri; AST, ALT, GGT	-İskelet grafileri
-Elektrolitler	-Ek hipofizer hormon düzeyleri; ACTH, FSH-LH
-Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı	-Karyotip analizi
-Serum folat ve vitamin B12 düzeyi	-Dinamik BH ve diğer uyarı testleri; L-dopa, klonidin uyarısına BH yanıtı
-Serum çinko düzeyi	-Uykuda BH salınımı (uyku testi)
-Çölyak hastalığına yönelik; antiendomisyum Ig A, Ig G	-IGF-1 jenerasyon testi
-Tiroid fonksiyon testleri; TSH, fT4	-Çölyak ve diğer malabsorbsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi
-IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri	

3.2. Antropometrik Ölçümler

Olguların başvuru yaşları ve hormon başlanma yaşları desimal yaş olarak hesaplandı (8).

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde eğitimli hemşireler tarafından yapılmış olan boy ve ağırlık ölçüm sonuçları dosya kayıtlarından alındı.

Boy ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezur bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında, 2 yaş üzerinde ise Harpenden stadiyometresi ile ölçülmüştü. Vücut ağırlığı 2 yaşından küçük çocuklarda 10 gr'a duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka), 2 yaşından büyük çocuklarda ise 100 gr'a duyarlı standart elektronik tartı (Densi marka) ile ölçülmüştü.

Olguların boy ve ağırlıklarının yaş ve cinsiyete göre toplum için belirlenmiş ortalama değerden farkının, yaş ve cinsiyete göre toplum için standart sapmasına oranı alınarak, o bireyin boy ve ağırlık SDS'si elde edildi. Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için hazırlanmış büyüme eğrilerinden yararlanıldı (15).

Anne ve babanın boy ve ağırlık ölçümleri Harpenden stadiyometresi ile ve 100 gr'a duyarlı standart elektronik tartı (Densi marka) ile ölçülmüştü.

Ailevi hedef boy kız ve erkek olgular için (anne boyu+baba boyu \pm 13/2) formülü ile hesaplandı ve standart sapmaları kaydedildi.

Büyüme hızı; tedaviden önceki 1 yıllık ve tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıl yıllık boy farkları cm olarak kaydedildi, boy SDS farkları hesaplandı.

Kemik Yaşı Tespiti: Sol el bilek grafisi ile Greulich-Pyle atlası kullanılarak KY tayini yapılan kayıtlar, çalışma sırasında dosya kayıtlarından alındı.

Puberte Evreleri: Tedavi öncesi Tanner Marshall evreleme sistemine göre yapılan puberte evreleri hasta kayıtlarından alındı.

3.3. Hipofiz MR Görüntülemesi

Çocuk Radyoloji Uzmanları tarafından değerlendirilen hipofiz MR görüntüleme raporları dosya kayıtlarından alındı. Hipofiz MR'ları hipoplazi, tümör, geçirilmiş operasyon, doğumsal anomali, boş sella gibi özelliklere göre gruplandırıldı.

3.4. Hormonal Tetkikler

BH, IGF-1, IGFBP-3 ve diğer hormonal tetkikler biyokimya merkez laboratuvarında immünochemilüminescet assay (ICMA) yöntemiyle çalışılmıştı.

3.5. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

GHRH salgısını uyarıp somatostatini baskılayarak etki eden, α 2 adrenerjik agonist olan klonidin sabah aç karnına 150 ug/m² dozunda ağızdan verilmişti. Dopaminerjik aktivasyon ile endojen GHRH salgısını uyuyarak etki eden L-dopa ise <15 kg: 125 mg, 15-30 kg: 250 mg, 30 kg<500 mg sabah aç karnına ağızdan verilmişti. Her iki test farklı zamanlarda yapılmıştı. İşlem öncesi ve işlem sonrası 60 ve 90. dakikalarda BH ölçümü için kan örnekleri alınmıştı. Maksimum BH düzeyi 10 ng/ml'nin altında ise yetersiz BH yanıtı, 10 ng/ml üzerinde ise yeterli BH yanıtı olarak değerlendirildi.

Büyüme hormon uyarı testi öncesi Priming: Türkiye Uzlaş Raporu'na göre kızlarda KY>9 yaş ve puberte evre 1-2'de, erkeklerde ise KY>10 ve puberte evresi 1-2'de uygulanmıştı.

3.6. Uyku Testi

Test için olgular servise yatırılmış ve uyuduktan sonra her yarım saatte bir BH düzeyi için kan örnekleri alınmıştı. Olgu uyuduğu sürece en az 4 saat teste devam edilmişti. Uyku testi sırasındaki BH düzeyi ortalaması 3 ng/ml altında olduğu durumlarda yetersiz spontan BH salgısı ya da nörosekretuar işlev bozukluğu olarak değerlendirildi.

3.7. Jenerasyon Testi

BH biyoaktifliği düşünülen olgularda BH reseptör işlevini değerlendirmek amacıyla BH uyarısına IGF-1 düzeyini denetlemek suretiyle yapılmıştı. BH 4 veya 7 gün süreyle 0,03 mg/kg/gün dozunda deri altı yoldan verilerek bazal ve 5. veya 8. gün IGF-1 ve IGFBP-3 serum düzeyleri ölçülmüştü. BH biyoaktifliği için IGF-1'in 30 ng/ml üstünde, IGFBP-3'ün ise 400 ng/ml üzerinde bir artış göstermesi kabul edildi.

3.8. Tedavi Dozu ve Uygulama

Farklı müstehzar isimlerde piyasada bulunan rhBH 0,2 mg/kg/gün (Turnerlerde 0,35 mg/kg/gün) dozunda gece yatmadan yarım saat önce cilt altı enjeksiyonlar şeklinde günlük uygulanmıştı. İlacın prospektus bilgilerine uygun saklama koşullarında muhafaza edilmesi önerilmişti.

3.9. Grubun Tanımlanması ve Sınıflanması

Gestasyon haftası 37. hafta ve üzerinde olanlar term, 37. haftadan önce doğanlar preterm olarak tanımlandı. Doğum haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 SD'nin altında olan olgular SGA olarak tanımlandı. Tedavi öncesi puberte durumuna göre olgular pubertal ve prepubertal olarak sınıflandırıldı. BH uyarı testlerinden her ikisinde de 10 ng/ml altında yanıt alınan olgular BHE olarak tanımlandı ve grup 1 olarak adlandırıldı. BHE'ne diğer hipofizer hormon eksikliğinin eşlik etmediği olgular izole BHE, BHE'ne ek olarak diğer hipofizer hormonlardan en az birinde eksiklik olan olgular ÇHHE olarak tanımlandı. BH uyarı testlerinden en az birine 10 ng/ml üstünde yanıt veren olgulara uyku testi yapılmıştı. Uyku sırasında yarım saat aralarla alınan serum BH düzeyi ortalaması 3 ng/ml altında, izlemde ağır boy kısalığı ve yetersiz büyüme hızı olan olgular BH nörosekretuar disfonksiyonu olarak tanımlandı ve grup 2

olarak adlandırıldı. Uyku sırasında yarım saat aralarla alınan serum BH düzeyi ortalaması 3 ng/ml üstünde olan olgulara IGF jenerasyon testi yapılmıştı. Jenerasyon testinde serum IGF-1 düzeyinde en az 30 ng/ml ve üzerinde artış olan olgular biyoaktif BH olarak tanımlandı ve grup 3 olarak adlandırıldı. Üç grup arasında tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerler karşılaştırıldı.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri -2 SD'nin altında olan olgular düşük IGF düzeylerine sahip olgular olarak kaydedildi. Olgular bazal IGF-1 ve IGFBP-3'deki sapmalarına göre -2 SDS'den az ve fazla olanlar olmak üzere gruplandırıldı.

İstatiksel Analiz: Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 22.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar ortalama, standart sapma veya ortanca, ilk çeyrek-son çeyrek olarak verildi. İki grubun ortalamaları Student's-t testi ile karşılaştırıldı. Çoklu gruplardaki ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve varyans analizi sonucu anlamlı bulunan ($p < 0.05$) grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc testlerden Tukey testi kullanıldı. Veriler arasında ilişkinin araştırılması için Spearman veya Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0,05$ olarak alındı.

Etik Kurul Onayı:

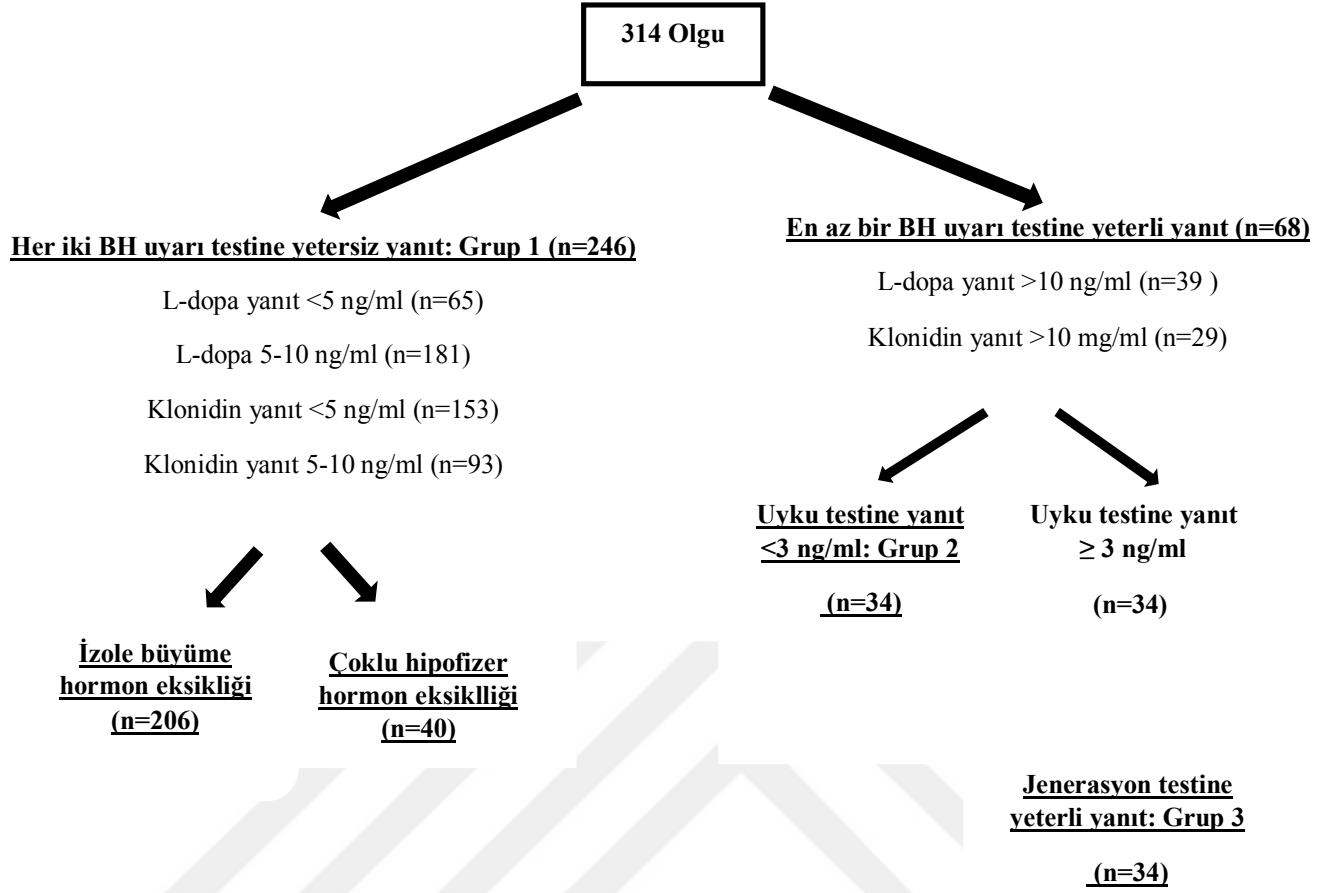
Çalışma için Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 08.05.2015 tarih ve 2015/240 karar numarasıyla onay alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Kliniğimizde boy kısalığı ile izlenen ve boyu -2 SD'nin altında olan olgularda en az 1 yıllık izlem sonunda, yıllık uzama hızları yaş ve puberte durumuna göre yetersiz olması durumunda, kronik hastalık dışlandıktan sonra öncelikle L-dopa ya da klonidin ile BH uyarı testi yapılmıştı (n=314). Birinci uyarı testine yetersiz yanıt alınması durumunda (<10 ng/ml), ikinci test (L-dopa veya klonidin) uygulanmıştı. İki teste yetersiz yanıt alınan olgular BH eksikliği tanısı aldı (n=246). Testlerden herhangi birine yeterli yanıt alınan, ancak ciddi boy kısalığı bulunan ve uzama hızı yetersiz olan olgularda ikinci basamakta uyku testi uygulanmıştı (n=68). Uyku testinde BH salınımı normal bulunan fakat büyüememe etiyolojisi ortaya konamayan çocuklarda ise IGF jenerasyon testi yapılmıştı (n=34) (Şekil 4.1).

Olguların 118'inin BH tedavisi çeşitli nedenler ile sonlanmıştı. Çalışma bitiminde tedavisi sonlanan olguların 95'i 16 yaş üzerinde idi. Tedavisi epifiz kapanması veya yeterli uzaması olmaması nedeni ile sonlanan, 16 yaş ve üzerinde olan 87 olgunun final boyuna ulaşıldı. 196 olgu ise çalışma bitiminde halen BH tedavisi almakta idi.



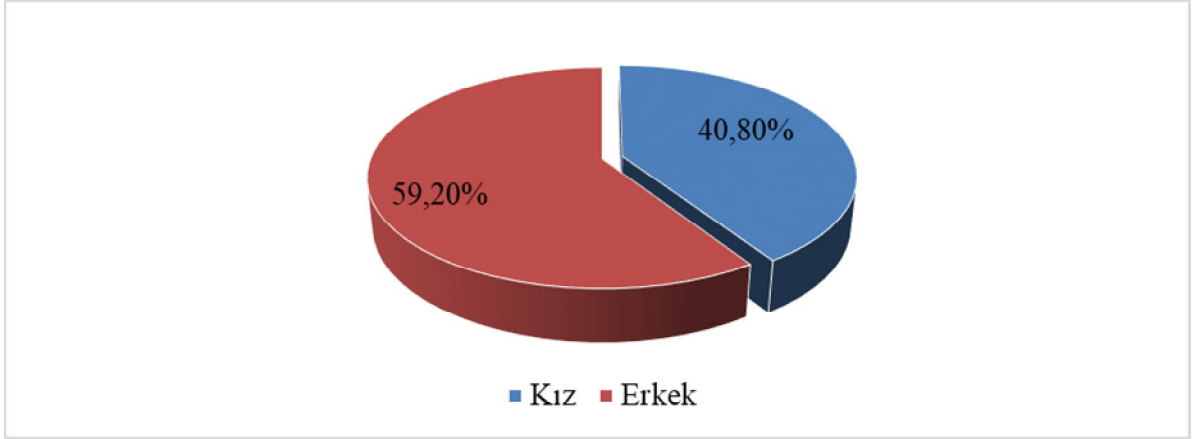
Şekil 4.1. Olguların dinamik test yanıtlarına göre gru

4.2. Çalışma Grubunun Doğum Ağırlığı ve Gebelik Yaşı

Olguların 270'inin doğum ağırlığı ve gebelik yaşına ulaşıldı. Doğum bilgilerine ulaşılan olguların ortalama doğum ağırlığı 2969 ± 703 gr idi. Gebelik yaşı ortalama $38,39 \pm 2,14$ hafta idi ve 37. haftanın altında olan 25 (%9,2) olgu vardı. Olguların 48'i (%17,8) gebelik haftasına göre küçük doğmuştu.

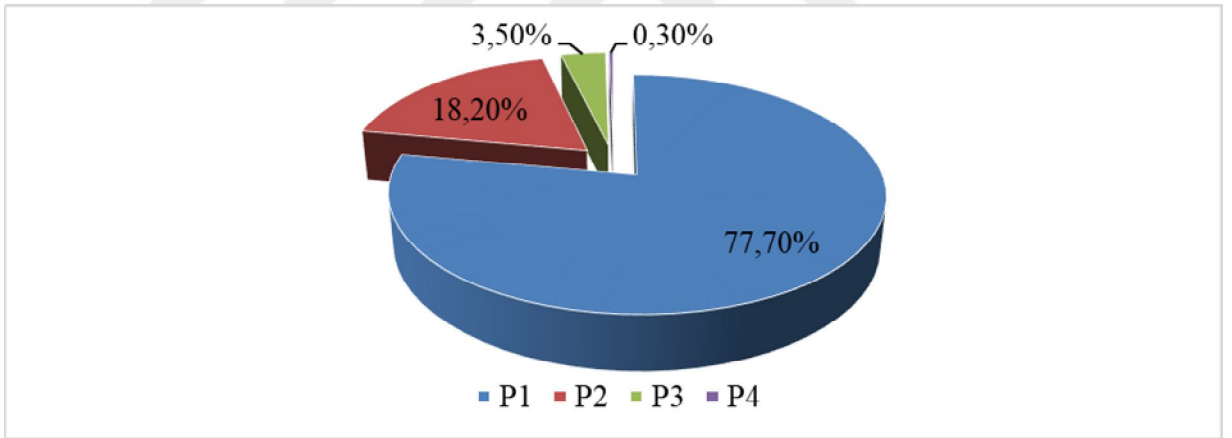
4.3. Çalışma Grubunun Başvuru Özellikleri

Olguların 128'i (%40,8) kız, 186'sı (%59,2) erkekti. Kız erkek oranı 0,69 bulundu (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Başvuru sırasında 244 (%77,7) olgu prepubertal, 70 (%22,3) olgu ise pubertal idi. Tanner Marshall puberte evreleme sistemine göre pubertal olguların 57'si P2, 11'i P3, 1'i P4 evresinde tanı almıştı (Grafik 4.2).



Grafik 4.2. Olguların başvuruda puberte evrelerine göre dağılımı

Tablo 4.1. Başvuru sırasında antropometrik ve hormonal parametreler

	Ort±SD (n=314)
Desimal Yaş (yıl)	8,97±3,41
Boy (cm)	114,55±18,15
Boy SDS (SD)	-3,01±1,13
Tartı (kg)*	22,44 [(15,93)/(27,78)]
Tartı SDS (SD)	-1,60±0,90
VKİ (kg/m²)*	16,40[(14,66)/(17,38)]
VKİ SDS (SD)	-0,56±1,31
KY (yıl)	6,19±3,20
IGF-1 (ng/ml)	103,01±62,99
IGF-1 SDS (SD)	-1,22±1,45
IGFBP-3 (ng/ml)	3341,73±1251,34
IGFBP-3 SDS (SD)	-0,54±1,03
Hedef boy SDS (SD)	-0,65±0,85
Boy SDS-HB SDS (SD)	-2,80±1,43

*Ortanca (ilk çeyrek/son çeyrek)

4.4. Tanı Aşamasında Uygulanan Dinamik Test Yanıtları

BH uyarı testi öncesi priming kızlarda 46 olguya, erkeklerde 50 olguya uygulanmıştı. En az bir BH uyarı testine yanıt veren 68 olguya uyku testi yapılmıştı. Uyku testi ortalaması; uyku testine yanıt veren 34 olguda 5,94±2,59 ng/ml, uyku testine yanıt vermeyen 34 olguda 1,93±0,75 ng/ml bulundu.

IGF jenerasyon testi uygulanan 34 olgunun IGF-1 artış ortalaması 60,3±45 ng/ml, IGFBP-3 artış ortalaması 1487,8±5980 ng/ml bulundu.

4.5. Hipofiz MR görüntüleme

Olgu kayıtlarından hipofiz MR görüntüleme raporları incelendi. Olguların 292'sinin hipofiz MR görüntüleme raporlarına ulaşıldı (Tablo 4.2).

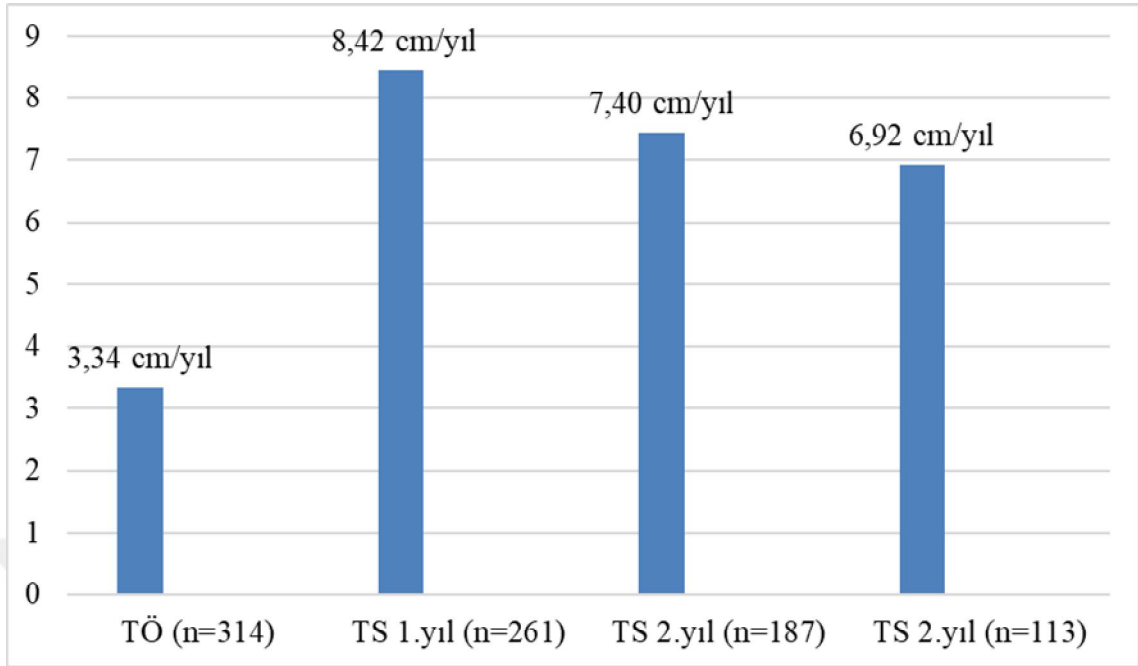
Tablo 4.2. Hipofiz MR görüntüleme (n=292)

KR MR	Tüm Olgular n=292 (%)	BH Uyarı Testi ile Tedavi Alanlar		Uyku Testi ile Tedavi Alanlar n=33 (%)	Jenerasyon Testi ile Tedavi Alanlar n=31 (%)
		İBHE n=188 (%)	ÇHHE n=40 (%)		
Normal	211 (%72,3)	146 (%77,7)	14 (%35)	23 (%69,7)	28 (%90,3)
Hipoplazi	30 (%10,3)	19 (%10,1)	6 (%15)	4 (%12,1)	1 (%3,2)
Hipoplazi+ektopik nörohipofiz	7 (%2,4)	3 (%1,6)	4 (%10)	0	0
Parsiyel boş sella	16 (%5,5)	10 (%5,3)	3 (%7,5)	3 (%9,1)	0
Pars intermedia kisti	6 (%2,1)	4 (%2,1)	1 (%2,5)	0	1 (%3,2)
Rathke kleft kisti	10 (%3,4)	4 (%2,1)	3 (%7,5)	3 (%9,1)	0
Araknoid kist	3 (%1)	2 (%1,1)	0	0	1 (%3,2)
Hipofiz tümörü	6* (%2,1)	0	6* (%15)	0	0
Travmaya sekonder stalk kesisi	3 (%1)	0	3 (%7,5)	0	0

*3 olgu kraniofaringioma, 1 olgu germinom, 1 olgu adenom, 1 olgu hamartom nedeniyle opere edilmişti.

4.6. İzlem Özellikleri

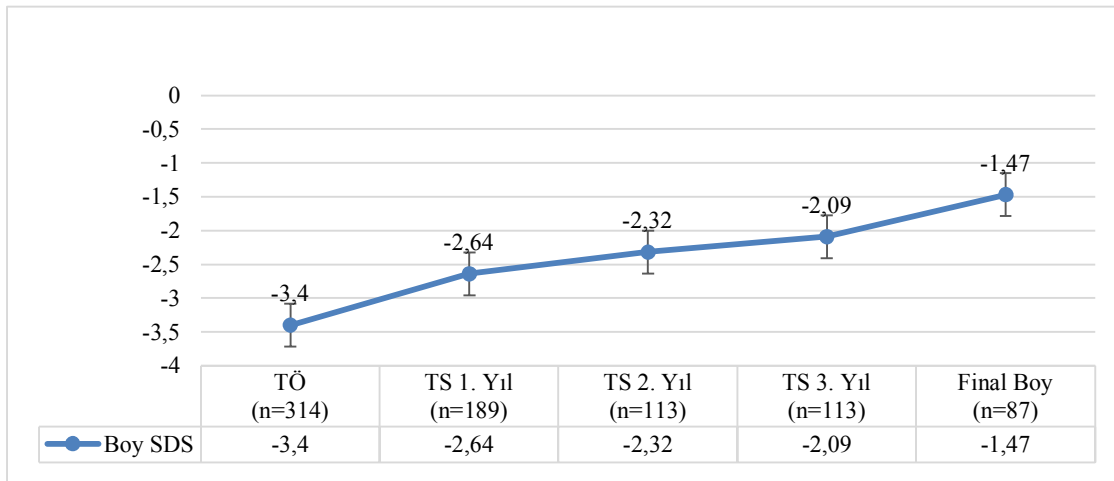
Tedavi öncesi izlem ort. $1,85 \pm 1,25$ yıl idi. Tedavi öncesi bir yılda ort. $3,34 \pm 0,92$ cm uzama görülürken, tedavi sonrası en fazla uzama 1. yılda ort. $8,42 \pm 2,32$ cm görüldü (Grafik 4.3). Tedavi öncesi 1 yıllık uzama ile tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıllardaki uzamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri $<0,001$). Tedavi sonrası 1 ve 2. yıl uzama arasındaki fark ve 2 ve 3. yıl uzama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla $<0,001$ ve $0,001$).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.3. İzlem sırasında yıllık uzama (cm/yıl)

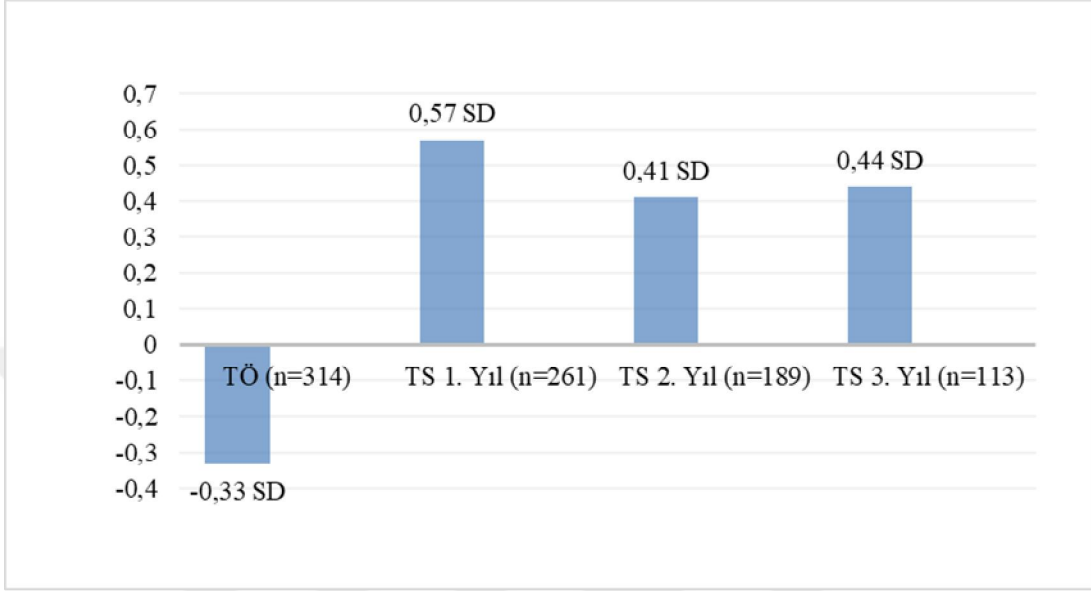
Olguların tedavi öncesi ort. boy SDS değeri $-3,40 \pm 1,16$ SD bulundu. Final boya ulaşan 87 olgunun final boy SDS değerleri ort. $-1,47 \pm 1,28$ SD bulundu (Grafik 4.4).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.4. Boy SDS izlemi

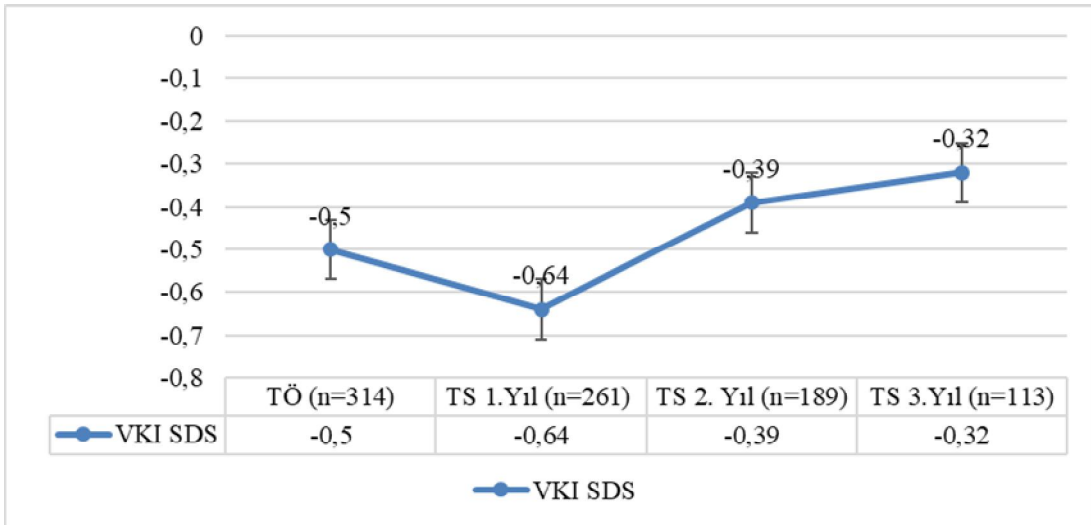
Başvurudan hormon başlanma yaşına kadar geçen sürede boy SDS kaybı ort. $0,33\pm 0,53$ SD bulundu. Tedavi sonrası en fazla boy SDS kazancı (TS 1. yıl boy SDS-hormon başlanma yaşında boy SDS) $0,57\pm 0,52$ SD ile 1. yılda bulundu (Grafik 4.5).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.5. Boy SDS değişimleri

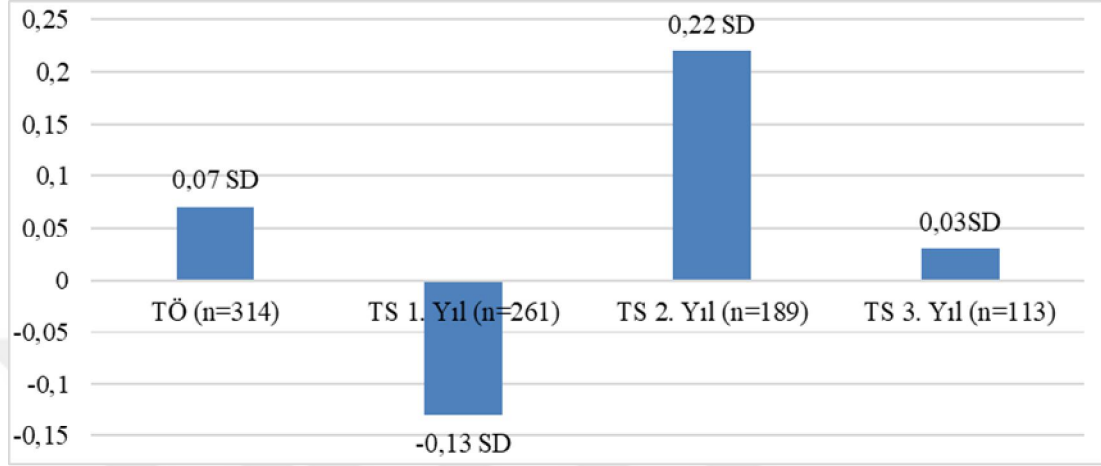
Tüm olguların tedavi öncesi VKİ SDS değerleri ort. $-0,5\pm 1,30$ SD bulundu. Olguların tedavi ile 1. yıl VKİ SDS değerleri ort. $-0,64\pm 1,39$ SD'ye gerilediği görüldü. Tedavi sonrası 3. yıl VKİ SDS değerleri ort. $-0,32\pm 1,31$ SD bulundu (Grafik 4.6).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.6. VKİ SDS izlemi

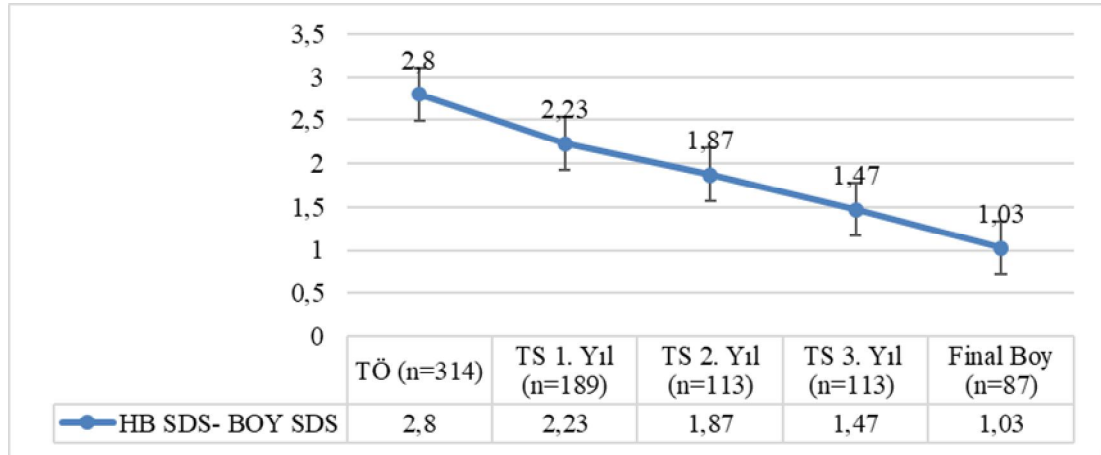
Tedavi öncesi izlemde $0,07 \pm 1,03$ SD VKİ SDS kazancı olduğu görüldü. Tedavi sonrası 1. yılda $0,13 \pm 0,82$ SD VKİ SDS kaybı olduğu görüldü. En fazla VKİ SDS kazanımı $0,22 \pm 0,70$ SD ile tedavi sonrası 2. yılda görüldü (Grafik 4.7).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.7. VKİ SDS değişimleri

HB SDS-boy SDS değeri tedavi öncesi $2,80 \pm 1,43$ SD, tedavi sonrası 3. yılda $1,47 \pm 1,25$ SD, final boyda $1,03 \pm 1,41$ SD bulundu (Grafik 4.8). Tedavi öncesi HB SDS-boy SDS ile tedavi sonrası 1, 2, 3. yıl ve final boyda HB SDS-boy SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p değerleri $<0,001$). Tedavi sonrası 1 ve 2. yıl HB SDS-boy SDS değerleri arasında, tedavi sonrası 2 ve 3. yıl HB SDS-boy SDS değerleri arasında ve tedavi sonrası 3. yıl ve final boy HB SDS-boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p değerleri $<0,001$) (Grafik 4.8).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.8. HB SDS-boy SDS değerinin yıllara göre değişimi

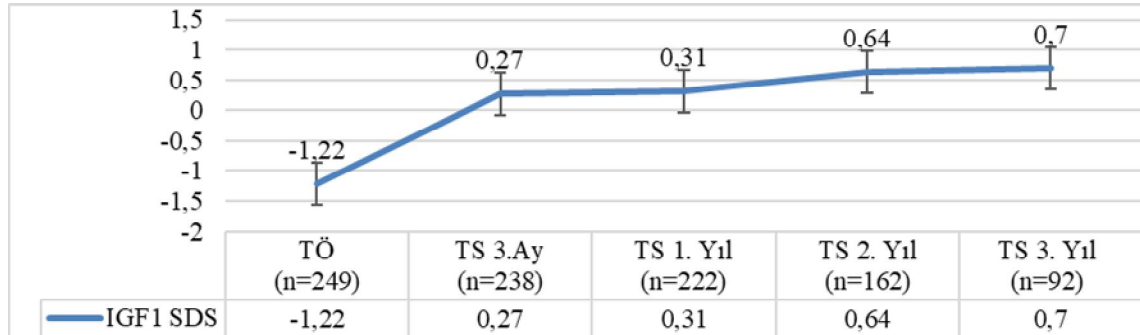
Tablo 4.3. BH uyarı testi pik yanıtına göre izlem sırasındaki boy SDS kazanımları

	L-dopa Yanıt <5 ng/ml	L-dopa Yanıt 5-10 ng/ml	L-dopa Yanıt <5 ng/ml	L-dopa Yanıt 5-10 ng/ml	
	Klonidin Yanıt < 5 ng/ml	Klonidin Yanıt 5-10 ng/ml	Klonidin Yanıt 5-10 ng/ml	Klonidin Yanıt <5ng/ml	
Δ Boy SDS	Ort \pm SD	Ort \pm SD	Ort \pm SD	Ort \pm SD	P
TS 1. Yıl	0,70 \pm 0,50 ^a	0,22 \pm 0,43 ^b	0,58 \pm 0,37 ^{ab}	0,57 \pm 0,46 ^{ab}	0,001
TS 2. Yıl	0,47 \pm 0,44	0,40 \pm 0,43	0,36 \pm 0,49	0,45 \pm 0,30	0,755
TS 3. Yıl	0,51 \pm 0,37	0,31 \pm 0,39	0,34 \pm 0,36	0,42 \pm 0,21	0,245

Her iki BH uyarı testine <5ng/ml pik yanıt veren grubun tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı, her iki BH uyarı testine 5-10 ng/ml arasında pik yanıt veren grubun boy SDS kazanımından belirgin yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 4.3).

Tedavi öncesi IGF-1 SDS ort. -1,22 \pm 1,45 SD bulundu. Düşük IGF-1 düzeyi (\leq -2 SD) tüm olguların %22,9'unda, İBHE grubunun %23,8'inde, ÇHHE grubunun %42,5'inde, BHNSD grubunun %11,8'inde biyoinaktif BH grubunun %5,9'unda bulundu.

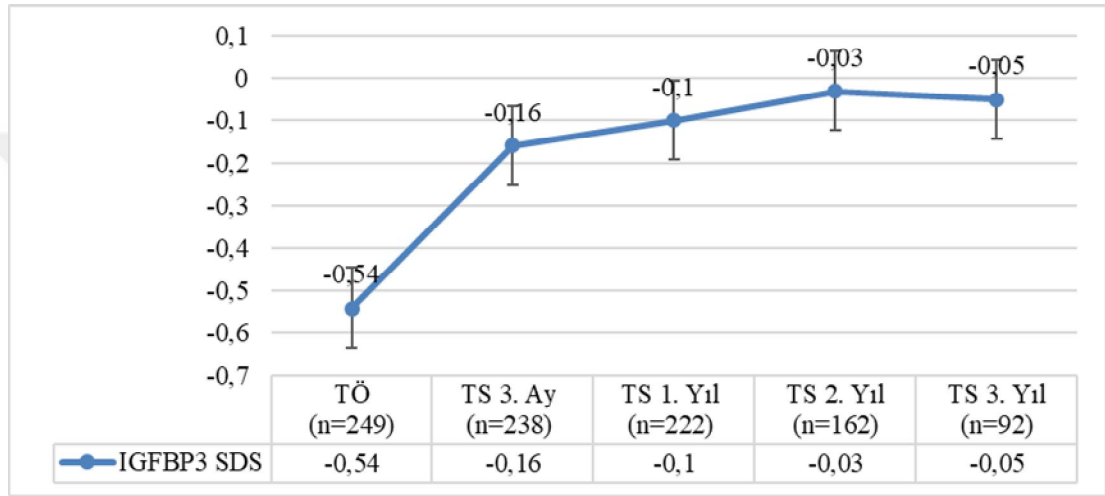
Tedavi öncesi IGF-1 SDS ile tedavi sonrası 3. ay ve 1. yıl IGF-1 SDS arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001). Tedavi sonrası 3. ay ve 1. yıl IGF-1 SDS değerleri benzer bulundu (p=0,999). Tedavi sonrası 1 ve 2. yıl IGF-1 SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009). Tedavi sonrası 2. ve 3. yıl IGF-1 SDS değerleri benzer bulundu (p=0,735) (Grafik 4.9).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.9. IGF-1 SDS izlemi

Tedavi öncesi IGFBP-3 SDS ort. $-0,54 \pm 1,03$ SD bulundu. Tedavi öncesi IGFBP-3 SDS ile tedavi sonrası 3. ay ve 1. yıl IGFBP-3 SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla $<0,001$, $<0,001$). Tedavi sonrası 3. ay ile 1. yıl IGFBP-3 SDS değerleri benzer bulundu. Tedavi sonrası 1. ve 2. yıl IGFBP-3 SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 1 ve 2. yıl IGFBP-3 SDS değerleri benzer bulundu ($p = 0,300$). Tedavi sonrası 2. ve 3. yıl IGFBP-3 SDS değerleri benzer bulundu ($p = 0,736$) (Grafik 4.10).



TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Grafik 4.10. IGFBP-3 SDS izlemi

İzole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların 13'ünde Turner sendromu, 2'sinde Noonan sendromu tanısı mevcuttu. Tedavi öncesi bir olguya kronik böbrek yetmezliği nedeni ile renal transplantasyon, bir olguya talasemi majör nedeni ile kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı, bir olgu pileositik atrositom nedeni ile opere olmuştu.

Çoklu hipofizer hormon eksikliği tanısı alan olguların 3'ünde kafa travması sonrası, 3'ünde kraniofaringioma, 1'inde adenom, 1'inde germinom 1'inde hamartom nedeniyle operasyon sonrası hipofizer hormon eksikliği gelişmişti. ÇHHE olgularında çeşitli kombinasyonlarda ek hipofizer hormon eksiklikleri mevcuttu (Tablo 4.4)

Uyku testi ile BH tedavisi verilen olguların 7'sinde Turner sendromu tanısı mevcuttu.

IGF jenerasyon testi ile BH tedavisi verilen olguların 2'sinde Noonan sendromu, 3'ünde Turner sendromu tanısı mevcuttu.

Tablo 4.4. ÇHHE grubunda eşlik eden diğer hipofizer hormon eksiklikleri

	n	%
TSH	9	22,5
ACTH	8	20
ACTH-TSH-FSH,LH	7	17,5
FSH,LH	4	10
ACTH-TSH	2	5
TSH-FSH,LH	2	5
ACTH-TSH-FSH,LH-ADH	1	2,5
ACTH-FSH,LH-ADH	1	2,5
ACTH- ADH-PRL	1	2,5
ACTH-PRL	1	2,5
ACTH-ADH-TSH	1	2,5
ACTH-ADH	1	2,5
ACTH-FSH,LH	1	2,5
ADH	1	2,5

BHE Grubunun İBHE ve ÇHHE Tanılarına Göre Karşılaştırılması

Başvuru desimal yaşları İBHE olgularında ÇHHE olgularına benzer bulundu ($p=0,239$). Başvuru boy SDS değerleri ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre düşük bulundu ($p=0,037$). Tedavi öncesi boy SDS değerleri ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre düşük bulundu ($p=0,020$). L-dopa ve klonidin testlerine pik yanıtları ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre belirgin olarak düşük bulundu (p değerleri sırası ile 0,001 ve $<0,001$). Tedavi öncesi HB SDS-boy SDS değeri İBHE olgularında ÇHHE olgularına göre düşük bulundu ($p=0,004$). Tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıl HB SDS-boy SDS değeri İBHE olgularında ÇHHE olgularına göre düşük bulundu (1. yıl $p=0,026$, 2.yıl $p=0,012$, 3. yıl $p=0,011$). Tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıl boy SDS kazanımı İBHE olgularında ÇHHE olgularına göre düşük bulundu (1. yıl $p=0,022$, 2. yıl $p=0,036$, 3. yıl $p=0,036$). Final boya ulaşan olguların final boy SDS değerleri her iki grupta benzer bulundu ($p=0,515$). Final boyda toplam boy SDS kazançları İBHE olgularında ÇHHE olgularına göre düşük bulundu ($p=0,028$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre karşılaştırılması

	İBHE	ÇHHE	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Başvuru	n=206	n=40	
Başvuru Desimal Yaş (yıl)	8,90±3,40	9,97±4,39	0,239
Başvuru Boy SDS (SD)	-2,91±0,91	-3,64±2,11	0,037
L Dopa Pik Yanıt*(ng/ml)	3,33[(1,20)/(5,50)]	0,77[(0,13)/(3,09)]	0,001
Klonidin Pik Yanıt*(ng/ml)	4,98[(2,06)/(6,57)]	0,77[(0,22)/(2,69)]	<0,001
HB SDS (SD)	-0,63±0,82	-0,47±0,77	0,252
Hormon Başlanma Desimal Yaş (yıl)	10,61±3,20	11,81±4,39	0,105
Hormon Başlanma Boy SDS* (SD)	-3,01[(-3,75)/(-2,60)]	-3,33[(-4,60)/(-2,90)]	0,020
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	3,34±0,91	3,20±1,16	0,455
İzlemde Boy SDS Kaybı (SD)	-0,34±0,49	-0,26±0,71	0,508
HB-Boy SDS (SD)	2,72±1,36	3,50±1,78	0,004
TS 1. Yıl	n=165	n=36	
Yıllık Büyüme Hızı	8,43±2,10	9,30±3,51	0,162
Δ Boy SDS** (SD)	0,60±0,49	0,82±0,59	0,022
HB-Boy SDS (SD)	2,14±1,30	2,70±1,54	0,026
TS 2. Yıl	n=120	n=24	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,5±1,97	8,00±1,80	0,256
Δ Boy SDS** (SD)	0,41±0,42	0,62 ± 0,46	0,036
HB-Boy SDS (SD)	1,69±1,22	2,42±1,48	0,012
TS 3. Yıl	n=62	n=19	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,2±2,02	6,87±2,26	0,539
Δ Boy SDS** (SD)	0,39±0,33	0,59±0,43	0,036
HB-Boy SDS (SD)	1,22±1,05	1,99±1,38	0,011
Final Boy	n=49	n=20	
Tedavi Süresi (yıl)	2,92±1,32 (1-7 yıl)	2,59±1,37 (1-5 yıl)	0,346
Boy SDS (SD)	-1,44±1,03	-1,19±1,56	0,515
Δ Boy SDS*** (SD)	1,74±0,79	2,48±1,32	0,028
HB-Boy SDS (SD)	1,09±1,44	0,79±1,15	0,409

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

*Ortanca (ilk çeyrek/son çeyrek)

**Yıllık boy SDS kazancı

***Toplam boy SDS kazancı

Tedavi öncesi IGF-1 SDS ortalamaları ÇHHE olgularında, İBHE olgularına göre düşük bulundu ($p=0,001$). Tedavi sonrası 3. ay ve 1. yıl IGF-1 SDS ortalamaları ÇHHE grubunda İBHE grubuna göre düşük bulundu (p değerleri sırasıyla $<0,001$ ve $0,029$). Tedavi sonrası 2. ve 3. yıl IGF-1 SDS ortalamaları her iki grupta benzer bulundu (p değerleri $0,218$ ve $0,350$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre IGF-1 SDS karşılaştırmaları

IGF-1 SDS (ng/ml)	İBHE	ÇHHE	p
	Ort±SD(n)	Ort±SD(n)	
TÖ	-1,18±1,48 (165)	-2,12±1,56 (29)	0,001
TS 3. Ay	0,55±2,19 (154)	-1,01±1,56 (29)	<0,001
TS 1. Yıl	0,51±1,99 (144)	-0,43±1,77 (25)	0,029
TS 2. Yıl	0,84±2,11 (107)	0,10±2,25 (15)	0,218
TS 3. Yıl	1,04±1,93 (54)	0,43±2,40 (12)	0,350

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Tedavi öncesi IGFBP-3 SDS ortalamaları ÇHHE olgularında, İBHE olgularına göre düşük bulundu ($p<0,001$). Tedavi sonrası 3 ay ve 1. yıl IGFBP-3 SDS ortalamaları ÇHHE grubunda İBHE grubuna göre düşük bulundu (3. ay $p= 0,006$, 1. yıl $p=0,016$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İzole BHE ve ÇHHE tanılarına göre IGFBP-3 SDS karşılaştırmaları

IGFBP-3 SDS (ng/ml)	İBHE	ÇHHE	p
	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	
TÖ	-0,41±1,00 (167)	-1,54±0,83 (28)	<0,001
TS 3. Ay	-0,78±0,89 (155)	-0,59±1,07 (29)	0,006
TS 1. Yıl	0,02±1,02 (147)	-0,51±1,05 (25)	0,016
TS 2. Yıl	0,05±0,89 (108)	-0,40±1,00 (16)	0,062
TS 3. Yıl	0,12±0,85 (55)	-0,44±0,97 (13)	0,069

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Başvuru desimal yaşı, başvuru boy SDS değerleri, hormon başlanma desimal yaşı, hormon başlanma boy SDS ortalamaları üç grupta benzer bulundu (p değerleri sırasıyla 0,868, 0,898, 0,878 ve 0,522).

L-dopa ve klonidin pik yanıtları grup 1'de, grup 2 ve 3'e göre düşük bulundu (p değerleri sırasıyla <0,001 ve <0,001).

Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı grup 2 ve 3'te, grup 1'e göre düşük bulundu, grup 1 ve 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Tedavi sonrası 2. yıl boy SDS kazanımı grup 2 ve 3'te grup 1'e göre düşük bulundu (p=0,208).

BHE nedeniyle tedavi alan grup 1 olguların çalışma bitiminde 97'sinin tedavisi sonlanmıştı, 149 olgunun tedavisi devam etmekte idi. Tedavisi epifiz hattı kapanması veya yetersiz uzaması nedeniyle sonlanan ve 16 yaş ve üzerinde olan 69 olgunun final boyuna ulaşıldı. Final boya ulaşan olgular $2,81 \pm 1,33$ yıl (en az;1 yıl en fazla;7 yıl) tedavi almışlardı. Final boy SDS değerleri ort. $-1,37 \pm 1,20$ SD bulundu.

Uyku testi ile BH tedavisi verilen grup 2 olguların çalışma bitiminde 13'ünün tedavisi sonlanmıştı, 21'inin tedavisi devam etmektedir. Tedavisi sonlanan olguların 3'ünün tedavisini aile kesmişti. 3 olguda yeterli final boya ulaştığı, 7 olguda ise epifiz hattı kapandığı için tedavi sonlanmıştı. Tedavisi sonlanan ve 16 yaş üzerinde olan 11 olgunun final boyuna ulaşıldı. Tedavisi sonlanan olgular ortalama $3,64 \pm 2,12$ yıl (en az;1 yıl en fazla;8 yıl) tedavi almıştı. Final boy SDS değerleri ort. $-1,23 \pm 1,22$ SD bulundu.

IGF jenerasyon ile tedavi verilen grup 3 olguların çalışma bitiminde 8'inin tedavisi sonlanmıştı, 29'unun tedavisi devam etmekte idi. Tedavisi yeterli uzama olmadığı için veya epifiz hattı kapandığı için sonlanan, 16 yaş üzerinde olan 7 olgunun final boyuna ulaşıldı. Tedavisi sonlanan olgular ortalama $3,6 \pm 1,77$ yıl (en az;2 yıl en fazla;7 yıl) tedavi almıştı. Final boy SDS değerleri ort. $-2,96 \pm 1,32$ SD bulundu.

Final boy SDS değerleri ort. grup 3'te grup 1 ve 2'ye göre belirgin düşük bulundu (p=0,004). Final boyda, toplam boy SDS kazancı grup 3'te grup 1 ve 2'ye göre belirgin düşük bulundu (p=0,032). Final boyda HB SDS-boy SDS değerleri grup 2'de grup 3'e göre belirgin düşük bulundu (p=0,050) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olgu Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Başvuru	(n=246)	(n=34)	(n=34)	
Desimal Yaş (yıl)	9,04±3,58	8,69±2,83	8,77±2,63	0,868
Boy SDS (SD)	-3,02±1,22	-2,92±0,77	-3,02±1,13	0,898
HB SDS (SD)	-0,60±0,81	-0,87±0,86	-0,81±1,05	0,123
Yıllık Büyüme Hızı*(cm)	3,55[(2,98)/(4,0)]	3,50[(3,0)/(4,0)]	3,70[(2,93)/(4,0)]	0,905
Boy SDS Kaybı (SD)	-0,32±0,53	-0,46±0,57	-0,28±0,45	0,364
HB SDS-Boy SDS (SD)	2,86±1,46	2,59±1,21	2,54±1,22	0,351
L Dopa Pik Yanıt*	2,55 ^a [(0,8)/(5,24)]	11,65 ^b [(10,5)/(16,2)]	14,60 ^b [(11,28)/(16,1)]	<0,001
Klonidin Pik Yanıt*	3,6 ^a [(1,58)/(6,45)]	7,93 ^b [(2,83)/(14,70)]	10,1 ^b [(4,32)/(17,14)]	<0,001
Hormon Başlanma Desimal Yaşı (yıl)	10,8±3,44	11,08±2,66	10,72±2,39	0,879
Hormon Başlanma Boy SDS* (SD)	-3,10[(-3,87)/(-2,6)]	-3,27[(-3,87)/(-2,6)]	-3,25[(-3,9)/(-2,8)]	0,522
TS 1. YIL	n=201	n=29	n=31	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	8,59±2,42	7,90±1,98	7,8±1,73	0,269
Δ Boy SDS** (SD)	0,64±0,52 ^a	0,43±0,55 ^{ab}	0,29±0,38 ^b	0,001
HB SDS-Boy SDS (SD)	2,24±1,36	2,19±1,29	2,24±1,31	0,983
TS 2. YIL	n=144	n=25	n=20	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,65±2,10	6,99±1,66	7,46±2,01	0,141
Δ Boy SDS** (SD)	0,45±0,43	0,26±0,41	0,27±0,34	0,208
HB SDS-Boy SDS (SD)	1,81±1,29	1,94±1,35	2,23±1,37	0,383
TS 3. YIL	n=81	n=18	n=14	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,13±2,07	6,76±2,30	5,89±2,19	0,142
Δ Boy SDS** (SD)	0,43±0,36	0,51±0,38	0,40±0,11	0,615
HB SDS-Boy SDS (SD)	1,40±1,18	1,40±1,45	1,92±1,40	0,360
FİNAL BOY	n=69	n=11	n=7	
Tedavi Süresi (yıl)	2,81±1,33 (1-7 yıl)	3,83±2,12 (1-8 yıl)	3,62±1,77 (2-7 yıl)	0,050
Boy SDS (SD)	-1,37±1,20 ^b	-1,23±1,22 ^b	-2,96±1,32 ^a	0,004
Δ Boy SDS*** (SD)	1,96±1,01 ^b	2,54±1,23 ^b	1,14±1,42 ^a	0,032
HB SDS-Boy SDS (SD)	0,99±1,36 ^{ab}	0,55±1,29 ^a	2,17±1,59 ^b	0,050

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

*Ortanca (ilk çeyrek/son çeyrek)

**Yıllık boy SDS kazancı

***Toplam boy SDS kazancı

Başvuru, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıl IGF-1 SDS değerleri ortalaması üç grupta benzer bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Olgu gruplarının IGF-1 SDS değerlerinin karşılaştırması

IGF-1 SDS (ng/ml)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	
TÖ	-1,32±1,47 (194)	-0,93±1,48 (25)	0,78±1,18 (30)	0,097
TS 3. Ay	0,31±2,18 (183)	-0,22±1,50 (24)	0,43±1,65 (31)	0,454
TS 1. Yıl	0,37±1,99 (169)	-0,82±1,19 (23)	0,26±1,44 (30)	0,541
TS 2. Yıl	0,75±2,17 (122)	0,47±1,88 (21)	0,09±2,08 (19)	0,422
TS 3. Yıl	0,93±2,02 (66)	0,05±1,51 (13)	0,19±1,82 (13)	0,200

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Başvuru, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 1, 2 ve 3. yıl IGFBP-3 SDS değerleri ortalaması üç grupta benzer bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Olgu gruplarının IGFBP3 SDS değerlerinin karşılaştırması

IGFBP3 SDS (ng/ml)	Grup1	Grup2	Grup3	p
	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	
TÖ	-0,57±1,05	-0,33±0,77 (25)	-0,46±1,03(30)	0,484
TS 3. Ay	-0,16±0,94	-0,12±0,72 (24)	-0,18±1,06 (31)	0,971
TS 1. Yıl	-0,05±1,04	-0,26±0,68 (23)	-0,23±0,88 (30)	0,477
TS 2. Yıl	-0,05±0,92	-0,14±0,64 (20)	-0,09±0,92 (19)	0,777
TS 3. Yıl	0,01±0,89 (68)	-0,26±0,51 (13)	-0,16±1,00 (13)	0,529

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

4.6. Turner Sendromu Olguları

Olguların 24'ünde (%7,6) Turner sendromu tanısı mevcuttu. TS olgularının 15'i (%62,5) BHE nedeniyle, 6'sı (%25) uyku testi ile, 3'ü (%12,5) IGF jenerasyon testi ile BH tedavisi almıştı. Tedavi öncesi izlemde TS olguları diğer olgulara göre daha fazla boy SDS kaybettiği bulundu (p=0,016). Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı TS olgularında diğer olgulara göre daha düşüktü (p=0,012). TS olgularında final boy 146,7±7,46 bulundu. Final boy SDS değerleri ort. Turner sendromu olgularında diğer olgulara göre daha düşük bulundu (p=0,011). Final boyda toplam boy SDS kazanımı her iki grupta benzer bulundu (p=0,346). Final boyda HB-boy SDS değeri diğer olgularda TS olgularına göre düşük bulundu (p=0,014) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Turner sendromu olan ve diğer olguların antropometrik ve hormonal karşılaştırılması

	TS Olguları	Diğer Olgular	p
	Ort±SD (n)	Ort±SD (n)	
Başvuru	n=24	n=290	
Desimal Yaş (yıl)	8,17±2,78	9,04±3,45	0,227
Boy SDS (SD)	-3,30±0,90	-2,99±1,14	0,200
IGF-1 SDS (SD)	-0,58±1,05	-1,26±1,46	0,090
IGFBP-3 SDS (SD)	-0,38±0,69	-0,54±1,04	0,571
L Dopa Pik Yanıt* (ng/ml)	4,9 [(1,08)/(9,36)]	3,47 [(1,16)/(6,89)]	0,283
Klonidin Pik Yanıt* (ng/ml)	6,5 [(2,80)/(12,60)]	3,99 [(1,67)/(7,10)]	0,037
Hormon Başlanma	n=24	n=290	
Boy SDS (SD)	-3,80±0,92	-3,37±1,17	0,089
HB SDS-Boy SDS (SD)	3,30±1,20	2,74±1,42	0,072
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	3,28±0,81 (24)	3,34±0,93 (290)	0,707
Boy SDS Kazancı (SD)	-0,60±0,68 (24)	-0,31±0,51(290)	0,016
TS 1. Yıl	n=21	n=240	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,18±1,89	8,55±2,32	0,009
Δ Boy SDS** (SD)	0,30±0,43	0,60±0,52	0,012
TS 2. Yıl	n=16	n=171	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	6,7±1,54	7,5±1,90	0,104
Δ Boy SDS** (SD)	0,40±0,41	0,41±0,43	0,890
TS 3. Yıl	n=12	n=101	
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	5,58±1,79	7,07±2,13	0,021
Δ Boy SDS** (SD)	0,27±0,27	0,46±0,37	0,092
Final Boy	n=11	n=76	
Tedavi Süresi (yıl)	4,63±0,16	2,8±1,28	0,019
Boy SDS (SD)	-2,38±1,37	-1,35±1,22	0,011
Δ Boy SDS*** (SD)	1,67±1,01	2,00±1,12	0,346
HB SDS-Boy SDS (SD)	2,00±1,39	0,90±1,36	0,014

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

*Ortanca (ilk çeyrek/son çeyrek)

**Yıllık boy SDS kazancı

***Toplam boy SDS kazancı

Çalışma bitiminde TS olgularından 12'sinin tedavisi yeterli uzama olmaması veya epifiz hattının kapanması nedeni ile sonlanmıştı. Tedavisi sonlanan, 16 yaş ve üzerinde olan 11 olgunun final boyuna ulaşıldı. Final boy SDS değerleri ort. $-2,38 \pm 1,37$ SD, final boyda toplam boy SDS kazançları ort. $1,67 \pm 1,01$ SD bulundu (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Final boya ulaşan olguların özellikleri

	Ort±SD
Başvuru	n=87
Desimal Yaş (yıl)	11,05±2,83
Boy SDS (SD)	-3,14±1,06
IGF-1 SDS (SD)	-1,23±1,18
IGFBP-3 SDS (SD)	-0,83±0,94
Tedavi öncesi	n=87
Desimal Yaş (yıl)	13,17±2,20
Boy SDS (SD)	-3,45±1,14
HB SDS-Boy SDS (SD)	3,01±1,38
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	3,32±0,99
Boy SDS Kaybı (SD)	-0,33±0,56
TS 1. Yıl	n=87
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	8,07±2,24
Δ Boy SDS* (SD)	0,53±0,56
TS 2. Yıl	n=55
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	7,55±2,0
Δ Boy SDS* (SD)	0,51±0,46
TS 3. Yıl	n=35
Yıllık Büyüme Hızı (cm)	5,58±1,79
Δ Boy SDS* (SD)	0,49±0,39
Final Boy	n=87
Final Boy Kız Cinsiyet (cm)***	163,8±8,18 (136,5/176,0)
Final Boy Erkek Cinsiyet (cm)***	151,4±8,13 (132,0/167,0)
Tedavi Süresi (yıl)	3,08±1,54 (1-8 yıl)
Boy SDS (SD)	-1,48±1,28
Δ Boy SDS**(SD)	1,97±1,11
HB SDS-Boy SDS (SD)	2,00±1,39

*Yıllık boy SDS kazancı

**Toplam boy SDS kazancı

***ort±SD (en düşük/en yüksek)

Final boya 87 olgunun ulaştığı bulundu. Final boya ulaşan olguların 69'u (%79,3) BHE, 11'i (%12,6) BHNSD, 7'si (%8) biyoaktif BH tanısı almıştı.

Final boya ulaşan 67 (%77) olgunun normal boya ($-2 SD \leq$), %20,7'sinin hedef boyuna ulaştığı görüldü. ulaştığı görüldü. Normal boya ulaşamayan 20 (%23) olgunun özellikleri Tablo 4.13'te gösterilmiştir.



Tablo 4.13. Final boyda normal boya ulaşamayan olguların özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Tamı	Final Boy (cm)	Final Boy SDS (SD)	Tedavi Süresi (yıl)	Tedavi Kesilme Yaşı (yıl)	Ek Hastalık-Sendrom	Tedavi Kesilme Nedeni
1	E	İBHE	158,3	-2,46	1	18	FMF, RA	Epifiz Kapanması
2	K	BHNSD	145	-2,52	3	16,5	Turner Sendromu	Yeterli Uzama Olmaması
3	K	Biyoaktif BH	145	-2,52	4	15,5	-	Epifiz Kapanması
4	E	ÇHHE	157,5	-2,61	4	17	Astım	Epifiz Kapanması
5	E	İBHE	154	-2,63	3	11	-	Aile Kesmiş
6	E	Biyoaktif BH	156,2	-2,74	2	18	-	Epifiz Kapanması
7	E	İBHE	156	-2,77	3	12	-	Aile Kesmiş
8	K	Biyoaktif BH	143	-2,86	3	15	-	Aile Kesmiş
9	K	BHNSD	142,4	-2,95	3	15	Turner Sendromu	Yeterli Uzama Olmaması
10	K	İBHE	142	-3,03	6	17,5	Turner Sendromu	Epifiz Kapanması
11	E	ÇHHE	140	-3,37	4	14	KY İyatrojenik İleri	Epifiz Kapanması
12	E	ÇHHE	152	-3,41	5	20	-	Epifiz Kapanması
13	K	ÇHHE	138,2	-3,70	3	16	-	Yeterli Uzama Olmaması
14	E	İBHE	150,3	-3,73	2	21	Talasemi Majör	Epifiz Kapanması
15	K	İBHE	136	-3,87	1	15	Turner Sendromu	Yeterli Uzama Olmaması
16	K	İBHE	148,1	-4,04	3	16,5	Turner Sendromu	Epifiz Kapanması
17	K	Biyoaktif BH	135	-4,21	5	16,5	Turner Sendromu	Epifiz Kapanması
18	E	ÇHHE	146	-4,36	4	16,5	-	Yeterli Uzama Olmaması
19	K	İBHE	132	-4,72	2	14,75	Sendromik Yüz	Yeterli Uzama Olmaması
20	E	Biyoaktif BH	136,5	-5,18	2	14,5	Sendromik Yüz	Yeterli Uzama Olmaması

4.7. Boy SDS kazanımı ile çalışmada kullanılan ölçütlerin korelasyon analizi

Tablo 4.14. Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı ile çalışmada kullanılan ölçütlerin korelasyon analizi

	r	p
Tedavi Başlama Yaşı	-0,157*	0,011
Hormon Başlanma Boy SDS	-0,186**	0,002
Hormon Başlanma VKİ SDS	0,024	0,705
Tedavi öncesi IGF-1 SDS	-0,252**	< 0,001
Tedavi öncesi IGFBP-3 SDS	-0,213**	0,002
Tedavi öncesi HB SDS-Boy SDS	0,244**	0,001
L-Dopa Pik Yanıt	-0,278**	0,001
Klonidin Pik yanıt	-0,253**	0,029

Spearman korelasyon katsayısı

Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımına etki eden ölçütler incelendiğinde; tedavi başlama yaşı, hormon başlanma boy SDS, tedavi öncesi IGF-1 SDS, tedavi öncesi IGFBP-3 SDS, L-dopa pik yanıt ve klonidin pik yanıt değerleri ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi HB SDS-Boy SDS değeri ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi VKİ SDS değeri ile arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Final boyda boy SDS kazanımı ile çalışmada kullanılan ölçütlerin korelasyon analizi

	r	p
Tedavi başlama yaşı	0,135	0,213
Hormon başlanma boy SDS	-0,382**	< 0,001
Hormon başlanma VKİ SDS	-0,730	0,523
Tedavi öncesi IGF1 SDS	-0,860	0,531
Birinci yıl Boy SDS kazancı	0,270*	0,016
Tedavi öncesi HB SDS-boy SDS	0,495**	< 0,001
L-Dopa Pik Yanıt	-0,730	0,549
Klonidin Pik yanıt	-0,264*	=0,029

Spearman korelasyon katsayı testi

Toplam boy SDS kazanımına etki eden ölçütler incelendiğinde; tedavi öncesi boy SDS ve klonidin pik yanıt değerleri ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Birinci yıl boy SDS kazancı ve tedavi öncesi HB SDS-Boy SDS değerleri ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tedavi başlama yaşı, tedavi öncesi IGF-1 SDS ve L-dopa pik yanıt, hormon başlanma VKİ SDS değerleri ile arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.15).



5. TARTIŞMA

BH tedavisinin başlıca hedefleri, çocukluk döneminde büyümenin hızlanmasını, normalleşmesini ve genetik potansiyele uygun olan hedef boya ulaşmasını sağlamaktır (5). BHE tanısında çeşitli klinik, oksolojik, biyokimyasal kriterler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. 2008 yılında Büyüme Hormonu Araştırma Derneği, Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği'nin ortak uzlaşısı bildirisinde; çocuk ne kadar kısa olursa BH ile tedaviye daha fazla önem verilmesi gerektiğinden bahsedilmektedir (37). FDA'nın 2003 yılı Büyüme Hormonu Kullanım Rehberi'nde, BH uyarı testlerinde 10 ng/ml üzerinde yanıt alınan ve kuvvetle BHE düşündürülen ölçütleri taşıyan, boy kısalığı başka nedenlerle açıklanamayan olgularda BH tedavisinin denenmesi gerekliliğinden bahsedilmektedir (4). Ayrıca vaka bazında fiziki ve psikolojik yüklerin, risklerin ve faydaların değerlendirilmesi yapıp, boy SDS değeri -2,25 SD'nin altında olan her çocuğa BH'nun rutin olarak uygulanmasını öneren görüşler bildirilmektedir (5). Başka bir görüş ise BH uyarı testinde pik yanıt 10 ng/ml üzerinde olan tüm idiyopatik olgularda, büyüme hızındaki ilk yıl değişikliklerinin kullanılması daha uzun vadeli cevabın öngörülmesine yardımcı olması nedeni ile (74, 75), 12 aylık tedaviden sonra boy SDS'si değerlendirilmeli ve yeterli boy kazancı elde edilmediğinde BH tedavisinin kesilmesi düşüncesidir (5). Görüldüğü gibi BHE tanısını koymada ve BH tedavisi verilmesinde uluslararası kabul görmüş tek bir tanı kriteri veya tedavi endikasyonu yoktur (73). Ülkemizde BH tedavisinin sağlık güvencesi kapsamında verilebilmesi için SUT kriterlerinin karşılanması gerekmektedir. Bu çalışmada SUT'a göre BH tedavisi verilen olgular ele alınmıştır. Klinikte BH tedavisi verilen olguların klinik ve

laboratuvar değerlerini irdeleyerek etiyolojilerinin ve büyüme hormon endikasyonları ile BH cevabı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada tüm olguların %59,2'si erkek, %40,8'i kız ve tüm alt grupların da erkek yüzdesi kızlardan fazla bulunmuştur. BHE erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir (76-79). Bu durum erkek olgularda BHE'ne genetik yatkınlığının daha fazla olması veya erkek olguların sosyal nedenlerle endokrin kliniğine daha sık başvurmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır (80).

Bu çalışmada hormon başlanma yaşı tüm olgularda $10,82\pm 3,26$ yıl bulunmuştur, yakın tarihli yapılan ulusal ve uluslararası diğer çalışmalara benzerdir (79, 81, 82). BH başlama yaşı geçmişe göre daha erken yaşlara inmiştir (77, 83). BH tedavisine erken başlanması ile boy SDS değerinde artış ve iyi bir erişkin boya ulaşma arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (49, 84). Bu nedenle boy kısalığı ile hekime başvuru ve endokrinoloğa yönlendirilme farkındalığının artırılması ile tanı ve tedavinin daha da erken yaşlara inmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada tedavi öncesi boy SDS değeri tüm olgularda ort. $-3,01\pm 1,13$ SD bulunmuştur ve yapılan pek çok çalışma ile benzerdir (82, 85, 86). Tedavi ncesi boy SDS değeri BH test yanıtlarına göre belirlenen 3 grupta benzer olarak bulunmuştur. Bu BH uyarı testine yanıt veren olguların BHE olguları gibi büyümeyi sağlayan postreseptör düzeyde etkinin görülmemesi ile açıklanabilir. Bu çalışmada ÇHHE olgularında tedavi öncesi boy SDS değeri İBHE olgularına göre anlamlı düşük bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada tedavi öncesi boy SDS değeri ÇHHE olgularında izole BHE olgularına göre düşük bulunmuştur (78). Bu durum ÇHHE olgularında büyüme hormon eksikliğinin daha ağır olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada da hedef boydan sapma $-2,80\pm 1,43$ SD bulunmuştur. Literatürde BH tedavisi alan olguların tedavi öncesi boy SDS değerlerinin anlamlı derecede hedef boy SDS değerlerinden saptığı görülmüştür (87, 88). Bu durum tedavi öncesi boy kısalığının ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir.

BH salgısı pulsatildir ve rastgele alınan kan rneğinde BH zirve değerini yakalamak çok zordur. Bu nedenle, BHE tanısı koymak için rastgele alınmış tek bir bazal BH yerine BH uyarı testleri kullanılmaktadır (89). Bu çalışmanın yapıldığı klinikte BH eşik değeri 10 ng/ml olarak alınmıştır. Çoğu merkezde BH uyarı testlerinde zirve BH yanıtı 10 ng/

ml'nin altında olması BHE tanısında kullanılmaktadır (90, 91). Ancak BHE olan çocukları, BHE olmayan çocuklardan ayırmak için uyarı testlerinin BH pik yanıt eşik değerleri ile ilgili sınırlı bir kanıt vardır ve merkezden merkeze değişmektedir (55, 92). 1960'lı yılların başında BH uyarı testlerinin kullanılması ile BHE'ni teşhis etmek için 5 ng/ml pik eşik değer kullanılmıştır (93). Bununla birlikte, yıllar geçtikçe eşik pik yanıt değeri bunu destekleyen çok kıstlı kanıtlar ile 7-10 ng/ml'ye yükselmiştir. Binder ve ark. (94) <7 ng/ml değerlerinin BHE tanısında %100 duyarlı ve %98 spesifik olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda farklı laboratuvarlar arasında, BH ölçümünde sonuçların yorumlanmasını daha karmaşık hale getiren tahliller arası değişkenlik vardır; ortalama 7 ng/ml konsantrasyonuna sahip bir BH örneği, farklı laboratuvarlar tarafından 5 ng/ml'den 10 ng/ml'ye kadar herhangi bir değer olarak rapor edildiği gösterilmiştir (55). Ayrıca BH düzeylerini değerlendiren farmakolojik testlerin güvenilirliği fizyolojik olmaması nedeniyle literatürde birçok çalışmada sorgulanmıştır (72). Bu nedenle BH uyarı testlerinin yerini alabilecek daha güvenilir ve fizyolojik testlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada beklendiği gibi BH uyarı testine yanıt veren gruplarda yanıt vermeyen gruplara göre BH pik yanıt yüksek bulunmuştur. BH uyarı testine yanıt vermeyen grup kendi içinde değerlendirildiğinde ise ÇHHE olgularında pik yanıt İBHE olgularına göre düşük bulunmuştur. ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre pik BH yanıtının düşük olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (95-97). Bu durum ÇHHE olgularında BH eksikliğinin daha ağır olması ile açıklanabilir.

BHE'nin teşhisi, tek bir "altın standart" yerine çeşitli yönlerden verilerin toplanmasına dayandığından, teşhis konusundaki IGF parametrelerinin rolü ampirik kanıt üzerine önsel bir yaklaşımdır (98). Bu çalışmada IGF-1 düzeyi için eşik değer -2 SD alındığında IGF-1 düşüklüğü %29,3 oranında bulunmuştur. Literatürde BH tedavisi verilen olgularda düşük IGF-1 düzeyi %14 ila %35 oranında belirtilmiştir (99, 100). Bu çalışmada literatüre benzer olarak ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre düşük IGF-1 düzeyleri bulunmuştur (34, 78). Grupların düşük IGF-1 düzeyi oranları İBHE grubunda %23,8, ÇHHE grubunda %42,5, BHNSD grubunda %11,8, biyoaktif BH grubunda %5,9 bulunmuştur. Bu sonuçlar BHE olgularının, BHE olmayan olgulara göre fazla oranda düşük IGF-1 düzeyine sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde BH uyarı testine yanıt veren ve vermeyen her iki grupta düşük IGF-1 düzeyleri belirtilmiştir

(101, 102). Hem IGF-1 hem de IGFBP-3'ün serum seviyeleri BH'na bağımlı olduğundan ve salgılanan BH miktarını yansıttığından (103), BH sekresyonunu bozan bozukluklarda yaş ve cinsiyete göre normalden düşüktür (98). Aynı zamanda düşük IGF-1 düzeyi primer IGF-1 eksiklikleri (BH sekresyonun normal olduğu fakat BH duyarlılığında problem olan durumlar veya IGF-1 yapımının kusurlu olduğu durumlar) durumlarında da söz edilir (25). Ayrıca IGF-1 düzeyleri yaş, cinsiyet, ergenlik durumu, beslenme durumu, etnik köken, gen polimorfizmleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, BH, cins steroidleri, tiroid hormonu, kortizol, insülin hormonlarından da etkilenmektedir (25, 104, 105). Bu nedenle düşük IGF-1 konsantrasyonu BHE'ni oldukça iyi öngörürken, normal seviyeler BHE'ni dışlamadığı görülmektedir. Düşük IGF-1 düzeyi bir tarama testi olarak kullanılabilirdi fakat BHE, İBK veya diğer durumları ayırt etmemize olanak sağlamadığı öngörülmektedir.

IGFBP-3 ölçümlerinin tanısal duyarlılığının %97(106) ile %22(107) arasında ve IGFBP-3 ölçümlerinin tanısal özgünlüğünün %98(108) ile %50(109) arasında değiştiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda IGFBP-3'ün IGF-1'e göre yeterli tanısal değerinin olmadığı bildirilmiştir (110, 111). IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinden her ikisinin eşit derecede tanısal değer taşıdığını savunan görüşler de vardır (104). Bu çalışmada BH tedavisi verilen olgularda IGFBP-3 için eşik değer -2 SD alındığında IGF-1'e (%70,7) göre daha normal IGFBP-3 (%92) düzeyleri bulunmuştur. Bu nedenle BH tedavisi verilen olgularda IGFBP-3'ün IGF1'e göre daha az tanısal değer taşıdığı düşünülmektedir.

Çocukluk çağında BHE'nin nedenleri arasında anormal hipofiz gelişimi ve/veya genetik kusurlar nedeniyle doğuştan somatotrof eksikliği veya hipotalamik-hipofiz travması, neoplastik hastalık, cerrahi veya radyasyon gibi nedenlerden dolayı elde edilen somatotrof kaybı sayılabilir (88). Bu yüzden öykü, klinik ve laboratuvar bulgulara dayanarak BHE şüphesi yüksek olan çocuklarda, kranial MR tanıya önemli katkıda bulunur (105, 112, 113).

Bu çalışmada anormal MR görüntüleme oranının ÇHHE olgularında diğer olgulara göre belirgin yüksek olduğu ve ÇHHE olgularında BH tedavisine büyüme yanıtının diğer olgulardan daha fazla olduğu görüldü. BH uyarı testine yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında anormal MR görüntüleme oranında bir fark olmadığı görüldü. ÇHHE ve ağır BHE olguları yüksek oranda anormal MR görüntülemesine sahiptir (114). Çocuklukta

BHE tanısı alan olgular arasında, hipofiz MR görüntülemesi anormal olanların, normal olanlara göre daha ciddi boy kısalığı, daha genç tanı yaşı ve BH tedavisine cevap olarak büyüme hızının daha fazla olduğu gösterilmiştir (115, 116). Anormal MR görüntülemesinin BHE'nin yetişkinliğe kalıcılığını öngördüğü bildirilmiştir (116, 117).

Bu çalışmada olguların %72,3'ünün hipofiz MR'ı normal, anormal hipofiz MR'ı olan olgularda ise en fazla oranda (%10,3) anterior hipofiz hipoplazisi olduğu, %5,5 oranında boş sella, %3,4 oranında Rathke kleft kisti ve %2,4 oranında ektopik nörohipofiz olduğu görüldü. Maghnie ve ark. (118) 1987 ve 2011 yılları arasında 15.000'den fazla BHE tanılı çocukların nörogörüntülemesini incelemiş ve BHE olan olguların %73'ünün "normal hipofiz bezi" ne sahip olduğunu, "hipoplastik hipofiz" in ise %7,8 oranında en fazla anormal MR bulgusu olduğunu tanımlamış. Yine aynı çalışmada %3 oranında boş sella ve %6,8 oranında ektopik nörohipofiz saptanmış. Şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada BHE bulunan olgularda en yüksek oranda anormal MR bulgusu olarak "anterior hipofiz hipoplazisi" gösterilmiştir (119, 120).

Bu çalışmada yeterli olgu sayısı olmamakla birlikte literatür ile uyumlu olarak büyüme geriliği nedeni ile başvurup BH tedavisi alan ektopik nörohipofizli olguların %57'si ÇHHE ile birlikte bulundu (121). Ektopik nörohipofiz, orta hat beyin anomalileri ve endokrin bozukluklarla birlikte görülebilir. İlişkili endokrin hastalık izole büyüme hormonu eksikliğinden birden fazla anterior hipofiz hormon eksikliğine kadar değişebilir (122, 123). Aynı zamanda BHE ile başlayan hastalık zamanla çoklu hipofizer hormon eksikliğine ilerleyebilir (124).

Bu çalışmada yeterli olgu sayısı olmamakla birlikte rathke kleft kisti olgularının %42 oranında ÇHHE ile birlikte olması olguların ilerleyen yaşlarda ek hipofizer hormon eksikliği yönünden takibinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Pediatrik popülasyonda Rathke kleft kisti ile endokronopati arasındaki ilişkiyi öngören yeterli hasta sayısı ile yapılan çalışma bulunmamaktadır. Rathke kleft kistlerinin zamanla büyüdükleri, yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik açıdan belirti verebileceği düşünülmektedir (125). Çocukluk yaş grubunda rathke kleft kisti ile BHE ilişkisini araştıran yeterli olgu sayısı ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada görüldüğü gibi hipofizer anatomik bozukluk saptanan olgularda ÇHHE görülme sıklığı artmaktadır, bu nedenle olguların yakın takibi önemlidir (126).

Büyüme hormonu uyarı testine yetersiz yanıt veren BHE olgularında BH tedavisinin kısa dönemde büyüme hızını artırdığı ve uzun dönemde nihai boyu iyileştirdiği gösterilmiştir (79, 82, 84, 97, 127-129). Bu çalışmada BHE grubunun 3 yıllık izlem kayıtlarına ve erişkin boylarına göre; daha ağır oranda BHE görülen ÇHHE olgularında İBHE olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek boy SDS kazanımı elde edildiği görülmüştür. Birçok çalışmada ÇHHE olgularının İBHE olgularından daha yüksek oranda BH tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (78, 79, 97).

BH uyarı testine yeterli yanıt veren kısa boylu olgularının, BHE olguları gibi BH tedavisinden fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (87, 130, 131). Farmakolojik uyarı sonrasında BH sekresyon testlerinin normal BH salınımını doğru bir şekilde yansıtmadığı endişeleri ile, 12 ila 24 saatlik bir periyotta BH serum örnekleme yapılmış ve “nörosekretuar disfonksiyon” diye tanımlanan bir grup çocuğun bulunduğu iddia edilmiştir. Bu hipotez ilk kez BH uyarı yanıtı 10 ng/ml üzerinde ancak düşük spontan BH salgılanması olan, anormal derecede düşük büyüme hızına sahip 7 kısa çocuğun BH tedavisinden fayda görmesi ile kabul edilmiştir (132). BH nörosekretuar disfonksiyonu olarak adlandırılan olgular düşük IGF-1 konsantrasyonunun varlığında anormal 24 saatlik BH sekresyonu, BHE ile uyumlu klinik, en az 2 yıl kemik yaşı gecikmesi, provakatif testlere normal yanıt veren kısa boylu çocuklar olarak tanımlanmaktadır (133).

Bu çalışmada tedavi öncesi klinik parametreleri benzer olan BHE ve BHNSD olgularında tedavi sonrası birinci, ikinci ve üçüncü yıl boy SDS kazançları, final boy SDS değerleri ve final boyda boy SDS kazançları benzer olduğu bulunmuştur. Spilitosis ve ark. (134) ağır büyüme geriliği ile sevk edilen 35 izole BHE ve 15 BHNSD’lu çocuğu değerlendirmiş. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası 3 yıllık izlemde büyüme hızları ve boy SDS kazançları benzer olarak bulunmuş. Radetti ve ark. (135) yaptığı retrospektif çalışmada nörosekretuar disfonksiyon ölçütleri taşıyan olguların BH tedavisiyle elde ettikleri SD kazanımının, normal spontan sekresyonu olan idiyopatik boy kısalığında tedaviyle elde edilen kazançla hemen hemen aynı olduğu görülmüş. Aslında 12 ila 24 saatlik BH profilininin BHE olan çocukların çoğunluğunu doğru bir şekilde belirleyeceği ve BH uyarı testine duyarlılık ve spesifiklik açısından daha üstün olabileceği düşünülmektedir. Ancak 12 ila 24 saatlik yapılan örneklemenin masraflı olması ve rahatsızlık vermesi, BH eksikliği testinin bu şeklinin tanı koymada seçme

testi olmasını engellemektedir (5). Ayrıca bu test bir zamanlar tartışmalı iken İBK'nın BH ile rutin tedavisinin ortaya çıkması ile birlikte artık değildir. Birçok uzman BHE ve İBK arasında yaygın olarak tanımlandığı üzere büyük bir örtüşme bulunduğunu kabul etmektedir. Nörosekretuar işlev bozukluğu muhtemelen BHE ve IGF eksikliği olan çocuk alt grubunu tanımladığı düşünülmektedir (25). Bu çalışmaların doğrultusunda masraflı ve rahatsızlık veren BH örneklemesinden kaçınmak amacı ile BHNSD olgularının yurt dışında olduğu gibi ülkemizde de İBK kategorisinde tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

BH duyarsızlığının muhtemel nedenleri kıkırdak yapının BH'na yanıt vermemesi veya BH yapısındaki bir anormallik olabilir. BH duyarsızlığının primer sebepleri literatürde; BH reseptör defekti, BH sinyal iletim yolundaki defektler, IGF-1 defektleri ve biyoaktif BH olarak tanımlanmaktadır (25). BH duyarsızlığının standart dinamik testi IGF jenerasyon testidir. Bu test BH reseptörü ve IGF-1/IGFBP-3 sisteminin hepatik üretimini değerlendirmek için endokrin uygulamada klinik araştırmanın bir bileşenidir (136). BH reseptörleri ile normal olarak etkileşime giren, ancak reseptör sonrası olayları tetikleyemeyen, normal immünopotensi olan, ancak biyopotenste azalma gösteren serum BH formları olduğu düşünülmüştür (137, 138). Yapısal olarak anormal bir BH'na, yani "biyoaktif BH" olarak tanımlanan BH'na sahip olguların eksojen rhBH ile büyüme hızını artırarak cevap verdikleri öne sürülmüştür (139, 140). Biyoaktif BH literatürde normal veya yükselmiş BH sekresyonu, patolojik olarak düşük IGF-1 seviyesi, BH replasman tedavisinden sonra normal büyüme yakalaması ile karakterize olarak tanımlanmaktadır (140-142). 1996 yılında Takahashi ve ark. (137) GH1'de nokta mutasyonları heterozigot olan iki olgu bildirmiştir. Bu olgulardan biri BH tedavisine kısmı yanıt verirken diğeri tam yanıt vermeyi başarmıştır.

Bu çalışmada tedavi sonrası ilk yıl SDS kazancı biyoaktif BH olduğu düşünülen olgu grubunda BHE olgu grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Final boyda BHE ve BHNSD gruplarının boy SDS kazanımlarından düşük bir boy SDS kazanımı elde ettikleri bulunmuştur. Travaglino ve ark. (130) tarafından yapılan bir çalışmada BHE ve biyoaktif BH olguları karşılaştırılmış, tedavi sonrası 3 yıl büyüme hızları takip edilmiş, tedavinin ilk yılında her iki grupta benzer büyüme hızı görülmüş, fakat biyoaktif BH'lu olgularda büyüme hızı yaş ile birlikte kademeli olarak azalırken, BHE olgularında büyüme hızları korunmuştur. Pagani ve ark. (131) tarafından yapılan

çalışmada BHE ve biyoaktif BH olgu grupları karşılaştırılmış, Her iki grupta büyüme hızında önemli bir artış tespit edilmiş, final boy ile hedef boy arasındaki fark her iki grup arasında benzer bulunmuş. Başka bir çalışmada BHE olan 63 çocuğa ve BHE olmayan 102 idiopatik boy kısalığı olan çocuğa, ağırlığına karşılık gelen doz temelinde BH tedavisi verilmiş ve BHE olan grupta boy SDS kazancı daha yüksek bulunmuş (143). BHE olan grup ile BHE olmayan grubu karşılaştıran küçük bir klinik çalışmanın sonuçları da benzer olarak bulunmuş (144). Bu çalışmada biyoaktif BH'na sahip olduğu düşünülen olgu grubunun BH tedavisinden fayda gördüğü fakat diğer olgu gruplarına kıyasla büyüme hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu biyoaktif BH'na sahip olgularda BH tedavisinin kısıtlı etkisini göstermektedir. Bunun nedeninin BH-IGF-1 eksenindeki hafif değişikliklerin yeterince aydınlatılamamış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca izleyen yıllarda tedavi öncesi döneme göre büyüme hızının yüksek olması BH biyoaktivitesi olan kısa çocuklarda BH tedavisinin terapi etkinliği gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada biyoaktif BH'na sahip olduğu düşünülen ve erişkin boya ulaşan 7 olguda final boy SDS $-2,96 \pm 1,32$ SD, final boyda elde edilen toplam boy SDS kazancı $1,44 \pm 1,44$ SD bulunmuştur. Bugüne kadar azalmış BH biyoaktivitesi olan olgularda final boy ile ilgili herhangi bir veri bildirilmemiştir. Biyoaktif BH'na sahip olgularda maliyet etkinliği bakımından optimal BH rejimi, final boya ulaşmış olgulara sahip kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle halen tartışmalıdır (145). Anlamlı sayıda olgu sayısı içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Turner sendromu, fenotipik dişiler arasında karakteristik fiziksel özellikler ve ikinci seks kromozomunun kısmen veya tamamen eksikliği ile ortaya çıkan bir genetik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Kısa boy ve hipogonadizm, Turner sendromunun başlıca özellikleridir (38). Tedavi edilmeyen Turner sendromlu kadınlarda ortalama erişkin boy açığı normal erişkinlere göre 20-21 cm'dir ve ortalama erişkin boyu 147 cm'dir (146). Tedavi kılavuzları (147), Turner sendromlu bir olgunun 2 yaşından sonra boyu üçüncü persentilinin altına düştüğü anda BH tedavisinin başlatılmasını önerir. Erken tedavi ile ergenlik normal bir yaşta başlatılabilir ve BH tedavisinin daha erken sona erdiği düşünülür (148). Bundan dolayı, BH tedavisinin erken başlaması ve pubertenin normal bir fizyolojik yaşta başlatılması, daha uzun boylu bir erişkin boyunun elde edilmesi için önemlidir (38). TS olgularında fizyolojik dozu aşan terapötik BH dozlarının büyüme hızını arttırdığı gösterilmiştir (149, 150). BH tedavisi başlangıcında

BH dozu ve yaş yararlı bir sonuç için en önemli faktörlerden biridir (151). Bununla birlikte, BH reseptörü ve/veya IGFBP-3 geni ile ilgili polimorfizmler, BH tedavisinin başlangıcındaki kemik yaşı gecikmesi, BH tedavisinin süresi, maternal X kromozom kökeni, hedef boy ve BH tedavisine iyi birinci yıl uzama yanıtı, oksandralon kullanımı ve haftalık enjeksiyon sayısının tedavi sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (148, 151-153).

Bu çalışmada TS olgularında hormon başlanma yaşı ortalama $10,59 \pm 2,54$ yıl, tedavi süresi $4,63 \pm 0,16$ yıl bulunmuştur ve $0,035$ mg/kg/gün dozunda BH tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası boy SDS kazanımı birinci yıl $0,30 \pm 0,43$ SD, ikinci yıl $0,40 \pm 0,41$ SD, üçüncü yıl $0,27 \pm 0,27$ SD ve final boyları $146,7 \pm 7,46$ cm, final boy SDS'leri ortalama $-2,38 \pm 1,37$ SD olarak bulunmuştur. İspanya'da yapılan çalışmada ortalama rhBH tedavisi başlangıcındaki ortalama yaş 7.90 ± 4.13 yıl, tedavi için kullanılan ortalama başlangıç rhBH dozu 0.048 ± 0.01 mg/kg/gün ve ortalama tedavi süresi 7.36 ± 3.88 yıl olarak belirtilmiş. Tedavi sonrası boy SDS kazanımları 1. yılda $0,4$ SD, 2. yılda $0,56$ SD bulunmuş. Tedavi tamamlandığında olguların ortalama final boyları $156,15 \pm 3,66$ cm, final boy SDS değerleri ort. -1.23 ± 0.62 SD bulunmuş. Türkiye'den çok merkezli başka bir çalışmada BH tedavisinin başlangıç yaşı 9.4 ± 2.6 yıl, kullanılan BH dozu $0,050$ mg/kg/gün ve tedavi sonrası 1. yıldaki boy SDS kazancı 0.4 SD olarak bulunmuş (154). Bu çalışmada diğer çalışmalara göre yanıtın düşük olması geç tedavi başlangıç yaşı ve düşük BH dozu ($0,035$ mg/kg/gün) ile ilişkili görünmektedir.

Bu çalışmada her iki BH uyarı testine <5 ng/ml pik yanıt veren grubun tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı, her iki BH uyarı testine $5-10$ ng/ml arasında pik yanıt veren gruptan belirgin yüksek bulundu. BH uyarı testine düşük BH pik yanıtı, BH tedavisine belirgin büyüme yanıtı ile karakterizedir (155, 156). Bu çalışmada BH ne kadar eksikse tedaviye yanıt o kadar fazladır bilgisinin doğrulandığı görüldü.

BH tedavisinin yalnızca boyu değil, VKİ SDS değerini de iyileştirdiği bilinmektedir. Beklajuw ve ark. (157) yaptığı çalışmada 3 yıllık BH tedavisinin sonunda düşük olan VKİ SDS değerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış olduğu görülmüş. Darendeliler ve ark. (78) yaptığı çalışmada tedavi sonrası birinci yılda VKİ SDS değerinde hafif bir düşme olduğu, erişkin yaşta ise VKİ SDS kazancı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada BH tedavisi sonrası birinci yılda VKİ SDS kaybı ve ikinci yılda en fazla VKİ SDS kazancı olduğu bulunmuştur. Bu tedavi sonrası birinci yılda hızlı boy uzaması ile

ilişkilendirilebilir. Ayrıca VKİ SDS değerindeki düzelmelerin bir yıllık BH tedavisinden sonra başlayabildiğini düşündürmektedir.

Birçok çalışmada uzun süreli tedaviye verilen büyüme yanıtının, çocukları genetik boy potansiyeline yaklaştırdığı gösterilmiştir (78, 84, 158, 159). Bu çalışmada erişkin boya ulaşan olguların %77'si normal boya ($-2 \text{ SD} \leq$) ulaşmıştı, %20,7'si hedef boyuna ulaşmış veya geçmişti. Bu nedenle BH'nun her zaman bir BHE'ni tam olarak telafi etmediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada tedavi öncesi %29,3 oranında görülen düşük IGF-1 ($<-2 \text{ SD}$) düzeyinin üçüncü yıl tedavi sonunda %93,3 oranında normal düzeye ulaştığı, tedavi başlangıcında %8 oranında görülen düşük IGFBP-3 ($<-2 \text{ SD}$) düzeyinin, üçüncü yıl tedavi sonunda tamamının normal düzeye ulaştığı bulunmuştur. Tedavi ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde anlamlı düzeyde düzelmeye olduğu bulunmuştur. BHE olan olgularda BH tedavisiyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yüksek oranda normal düzeye ulaştığı bilinmektedir (98) ve pek çok çalışmada gösterilmiştir (79, 160). BH tedavisinin ilk yılındaki IGF-1 düzeylerinin BH tedavisine yön verebileceği gösterilirken (161), IGFBP-3 düzeyleri ile ilgili olarak gösterilmemiştir.

Bu çalışmada bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde -2 SDS değerinden daha fazla sapma olanlar grubunda diğer gruba göre tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, $p = 0,011$). Bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düşüklüğü ile tedavi kazanımını öngörmede literatürde birbirinden farklı sonuçları olan pek çok çalışma vardır. Çok sayıda çalışmada bazal IGF-1 ile toplam boy SDS kazanımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (162-164). Fakat bazal IGF-1 değerindeki sapmanın tedaviye yanıt ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (165-167).

Bu çalışmada toplam boy SDS kazancına etki eden ilişkili değişkenler araştırılmıştır. Toplam boy SDS kazanımına etki eden ölçütler incelendiğinde; tedavi öncesi boy SDS ve klonidin testine pik yanıt değerleri ile arasında negatif korelasyon saptandığı; tedavi öncesi HB SDS-Boy SDS ve birinci yıl boy SDS kazancı ile arasında pozitif korelasyon saptandığı bulunmuştur. Diğer büyük gözlemsel araştırmalara katılan benzer olgu kohortlarından elde edilen verilerin analizlerine göre BHE olan BH tedavisi verilen olgularda toplam boy SDS kazancına etki eden ilişkili değişkenler ailevi hedef boy

(168), birinci yıldaki büyüme hızı (78), BH tedavisinin başlama yaşı (169), BH tedavisinin süresi, uyarı testine BH pik yanıt düzeyi, ÇHHE varlığı yada yokluğu, doğum ağırlığı bulunmaktadır. En yüksek pozitif korelasyona sahip değişkenler ise ailevi hedef boy SDS değeri ve birinci yıl büyüme hızı bulunmuştur (170). BH tedavisinin ilk yılında büyüme yanıtı son derece önemlidir, çünkü sonraki yıllardaki boy kazancının ana belirleyicisidir ve elde edilen yetişkin yüksekliği ile korelasyon gösterir (79, 170).

BH tedavisi ile beyin tümörlerinin rekürrensi veya yeni oluşumu arasında bir ilişki olmadığı düşünülmektedir (171-173). Bu çalışmaya alınan olgulardan ise pileositik atrositom nedeniyle opere olan ve BH tedavisi verilen bir hastada tedavinin 1. yılında relaps olduğu görülmüştür, ancak BH tedavisine bağlı relaps ilişkisi tartışmalıdır.

Bu çalışmadaki tüm gruplar BH etkinliği için +0,25-0,50 SDS olarak kabul edilen bir yıllık yanıt eşik değerini (37, 174) aşmıştır ve BH'nun lineer büyümeyi uyarabilme yeteneğini göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada çeşitli endikasyonlarda büyüme hormonu ile tedavi edilen olguların BH tedavisinden faydaları araştırılmış olup literatüre katkı sağlayacak veriler kazanılmıştır. Ancak BH tedavisine ilişkin uzun vadeli güvenlik verileri genellikle güven verici olmasına rağmen, olguların tam olarak tanımlanabilmesi için BH tedavisinin başlangıcından itibaren erişkin boy verilerine kadar daha uzun süreli izlem gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Erkeklerde kızlardan daha fazla BH tedavisi verildiği görüldü, kız/erkek oranı 0,69 bulundu.
- 2- Olguların test cevaplarına göre BH tedavisi alma oranlarına bakıldığında tüm olguların %65,6'sı izole BHE, %12,7'si ÇHHE idi, %10,8'i uyku testine yetersiz yanıt ile BHNSD, %10,8'i de jenerasyon testine normal yanıt ile biyoaktif BH düşünülen olgular idi.
- 3- BHE olgu grubu kendi içinde değerlendirildiğinde %83,7 oranında izole BHE, %16,3 oranında ÇHHE bulundu.
- 4- Olguların hipofiz MR görüntüleme raporları incelendiğinde %72,3 oranında normal, %10,3 oranında hipofiz hipoplazisi, %5,1 oranında boş sella, %4,5 oranında ektopik nörohipofiz ve stalk anomalileri görüldü.
- 5- BH tedavisi öncesi takipteki olgularda boy SDS değerinde $0,33\pm 0,53$ SD kaybı bulundu. Tedavi sonrası boy SDS değerlerinde anlamlı artış oldu, en fazla artış tedavi sonrası $0,57\pm 0,52$ SD ile 1. yılda görüldü.
- 6- Final boya ulaşan olguların %77'sinin normal boya (-2 SD \leq), %20,7'sinin hedef boyuna ulaştığı veya geçtiği görüldü.
- 7- Tedavi sonrası 1. yılda VKİ SDS kaybı, tedavi sonrası 2. yılda VKİ kazancı olduğu görüldü. Tedavi sonrası 2. yılda vucut ağırlığı kazancının boya kıyasla VKİ SDS değerinde artmaya neden olacak kadar daha fazla olduğu görüldü.

- 8- HB SDS-boy SDS değeri tedavi öncesi $2,80\pm 1,43$ SD iken, tedavi sonrası 3. yılda $1,47\pm 1,25$ SD, final boyda $1,03\pm 1,41$ SD bulundu.
- 9- Her iki BH uyarı testine <5 ng/ml pik yanıt veren grubun tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı, her iki BH uyarı testine 5-10 ng/ml arasında pik yanıt veren gruptan belirgin yüksek bulundu. BH uyarı testlerinden en az birine <5 ng/ml yanıt vermesi durumunda tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımı her iki teste de 5-10 ng/ml yanıt verenlere göre yüksek bulundu.
- 10- IGF-1 düzeylerinde tedavi öncesine göre, tedavinin 3. ayında ve 1, 2, ve 3. yılında anlamlı düzeyde artış saptandı.
- 11- IGFBP-3 düzeylerinde tedavi öncesine göre, tedavinin 3. ayında ve 1, 2, ve 3. yılında anlamlı düzeyde artış saptandı.
- 12- Başvuru yaş ortalaması, başvuru IGF-1 ve IGFBP-3 SDS değeri, klonidin ve L-dopa pik yanıt değeri ÇHHE grubunda İBHE grubuna göre belirgin düşük bulundu.
- 13- Tedavinin 1, 2 ve 3. yılında boy SDS kazancı ÇHHE grubunda İBHE grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Final yaşlarında ise benzer boy SDS değerine ulaştıkları görüldü.
- 14- BHE, BHNSD ve biyoaktif BH gruplarında başvuru yaşları, başvuru boy SDS değerleri, tedavi öncesi boy SDS değerleri, IGF-1 ve IGFBP-3 SDS değerleri benzer bulundu.
- 15- Klonidin ve L-dopa pik yanıtları BHE grubunda diğer gruplara göre belirgin düşük bulundu.
- 16- Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazancı biyoaktif BH grubunda diğer gruplara göre düşük bulundu. Final boyda biyoaktif BH grubunda BHE ve BHNSD gruplarına göre final boy ve toplam boy SDS kazancı anlamlı düşük bulundu.
- 17- Çeşitli endikasyonlarda BH tedavisi alan 24 Turner sendromu olgusu vardı. Tedavi öncesi boy SDS değerleri $-3,80\pm 0,92$ SD bulundu. Final boyları $146,7\pm 7,46$ cm, final boy SDS değerleri $-2,38\pm 1,37$, final boyda toplam boy SDS kazançları $1,67\pm 1,01$ SD bulundu.

- 18- Final boya ulaşan 87 olgunun final boy ortalaması kızlarda $151,4 \pm 8,13$, erkeklerde $163,8 \pm 8,18$ cm, final boy SDS değerleri $-1,48 \pm 1,28$, final boyda toplam boy SDS kazançları $1,97 \pm 1,11$ SD bulundu.
- 19- Tedavi sonrası 1. yıl boy SDS kazanımına etki eden ölçütler incelendiğinde; tedavi başlama yaşı, tedavi öncesi boy SDS değeri, tedavi öncesi IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri, tedavi öncesi boy SDS-HB SDS değeri, L-dopa pik yanıt ve klonidin pik yanıt değerleri ile arasında negatif korelasyon saptandı. Tedavi öncesi VKİ SDS değeri ile korelasyon saptanmadı.
- 20- Final boyda toplam boy SDS kazanımına etki eden ölçütler incelendiğinde; tedavi öncesi boy SDS değeri, tedavi öncesi boy SDS-HB SDS değeri, klonidin pik yanıt ile arasında negatif korelasyon saptandı. Birinci yıl boy SDS kazancı ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Tedavi başlama yaşı, tedavi öncesi IGF-1 SDS, L-dopa pik yanıt ve tedavi öncesi VKİ SDS değerleri ile arasında korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Nicol EL, Allen DB, Czernichow P, Zeiter P. Normal Growth and Growth Disorders. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME (eds). Pediatric practice. Endocrinology. McGraw Hill Companies, New York 2010, pp. 89-36
2. Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. Rev Endocr Metab Disorder 2004;5:15-23.
3. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125:29-35.
4. Wilson TA, Rose SR, Cohen P et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143:415-21.
5. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86:361-97.
6. Rudge P, Jaumuktane Z, Adlard P et al. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. Brain. 2015;138:3386-99
7. Bundak R, Neyzi O, Darendeliler F, Günöz H. Gelişme ve Bozuklukları. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 2010, s. 89-149.
8. Bundak R, Neyzi O. Normal büyüme. Editörler: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A ve ark. Temel Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 2013, s. 19-88
9. Cooke DW DS, Radovick S. Normal and aberrant growth. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al eds. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier. 2011, pp. 935-1053.

10. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2015;85:2-10.
11. Tanner JM WR, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child* 1966;41:454-71.
12. Touwslager RN, Gielen M, Derom C et al. Determinants of infant growth in four age windows: a twin study. *J Pediatr.* 2011;158:566-72.
13. Binder G, Hettmann S, Weber K, Kohlmüller D, Schweizer R. Analysis of the GH content within archived dried blood spots of newborn screening cards from children diagnosed with growth hormone deficiency after the neonatal period. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:314-7.
14. Mayer M, Schmitt K, Kapelari K, Frisch H, Köstl G, Voigt M. Spontaneous growth in growth hormone deficiency from birth until 7 years of age: development of disease-specific growth curves. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:136-44.
15. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:001-14.
16. Kondolat M. Türk Çocuklarında Ağırlık ve Boy Referansları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012;8:34-9.
17. Abalı S, Turan S, Bereket A. Türk Çocuklarında Kulaç Uzunluğu ve Oturma Yüksekliği Referansları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012;8:42-7.
18. Bundak R, Bas F, Furman A et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr.* 2014;173:861-9.
19. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006;95:1635-41.
20. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood—Challenges and choices. *N Eng J Med.* 2013;368:1220-8.

21. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *The American J Medical Sciences*. 1959;238:393.
22. Tanner J, Whitehouse R, Marshall W, Healty M, Goldstein H et. *Assessment of Skeleton Maturity and Maturity and Prediction of Adult Height*. 1975.
23. Cui Y, Zhang M, Wang X. Characteristics of R bone age, C bone age, and T bone age in children with different causes of short stature based on Tanner and Whitehouse skeletal age assessment system. *Chin J Cont Pediatr*. 2015;17:464-8.
24. Cheung LY, Okano H, Camper SA. Sox21 deletion in mice causes postnatal growth deficiency without physiological disruption of hypothalamic-pituitary endocrine axes. *Mol Cel Endocrinol*. 2017;439:213-23.
25. Backeljauw PF DM, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th edition). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2014:292-404.
26. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:339-52.
27. Steyn FJ, Tolle V, Chen C, Epelbaum J. Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion. *Compr Physiol*. 2016;6:687-735.
28. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:749-755.
29. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016;9:47.
30. Melmed S PK, Larsen PR, Kronenberg HM *WilliamsTextbook of Endocrinology* 13th Edition. 2016.
31. Murray P, Clayton P. *Disorders of Growth Hormone in Childhood*. 2013.
32. David A, Hwa V, Metherell LA et al. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocrine reviews*. 2011;32:472-97.

33. Darvin P, Joung YH, Yang YM. JAK2-STAT5B pathway and osteoblast differentiation. *JAK-STAT*. 2013;2:24931.
34. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:13-21.
35. Gönç EN, Özön ZA, Alikışifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2015;58.
37. Wit JM, de Luca F. Atypical defects resulting in growth hormone insensitivity. *Growth Horm IGF Res*. 2016;28:57-61.
38. Cohen P, Rogol A, Deal C et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4210-7.
39. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164:1-14..
40. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary*. 2012;15:301-10.
41. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol and Metab*. 2010;23:19-26.
42. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167:2869-92.
43. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res in Paediatr*. 2016;86:27-34.
44. Regelman MO, Rapaport R. Growth hormone treatment in patients with hypochondroplasia. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:353-4.

45. Abalı ZY, Darendeliler F, Neyzi O. A Critical Appraisal of Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome Patients in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:490-5
46. Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: A multicenter study. *J Clin Res Pediatric Endocrinol*. 2015;7:27-36
47. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatr*. 2010;126:746-59.
48. Şıklar Z, Poyrazoğlu Ş, Baş F et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:305-12
49. Romano AA, Dana K, Bakker B et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2338-44.
50. Wakeling EL. Silver–Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 2011;96:1156-61.
51. Kim Y-M, Cho JH, Kang E, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:15-20.
52. Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3837-44.
53. Birkebæk NH, Wolthers OD, Heuch C et al. Growth hormone treatment, final height, insulin-like growth factors, ghrelin, and adiponectin in four siblings with Seckel syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24:995-1000.
54. Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:302-14.
55. Chinoy A, Murray P. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:737-743.
56. Çoker A, Çetinkaya E, Dundar B, Siklar Z, Buyukgebiz A, Arman A. Characterization of GH-1 mutations in children with isolated growth hormone deficiency in the Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:937-46.

57. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:9-18.
58. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2007;10:351-7.
59. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:705-36.
60. Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O, et al. Treatment with recombinant human growth hormone during childhood is associated with increased intraocular pressure. *J Pediatr.* 2012;161:1116-9.
61. Dattani MT. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res Paediatr.* 2004;62:1-13.
62. Haim-Pinhas H, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies. *Growth Horm IGF Res.* 2016;27:46-52.
63. Choi J-H, Jung C-W, Kang E et al. Rare Frequency of Mutations in Pituitary Transcription Factor Genes in Combined Pituitary Hormone or Isolated Growth Hormone Deficiencies in Korea. *Yonsei Med J.* 2017;58:527-32.
64. Petkovic V, Eblé A, Pandey AV et al. A novel GH-1 gene mutation (GH-P59L) causes partial GH deficiency type II combined with bioinactive GH syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:160-6.
65. Mullis P-E. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: its impact on pharmacogenetics. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:25-41.
66. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:421-8.
67. Drori-Herishanu L, Lodish M, Verma S et al. The growth hormone receptor (GHR) polymorphism in growth-retarded children with Cushing disease: lack of association with growth and measures of the somatotrophic axis. *Horm Metab Res.* 2010;42:194-7.

68. Chauhan A, Grissom M. Disorders of childhood growth and development: precocious puberty. *FP Essent.* 2013;410:25-31.
69. Rhee N, Oh KY, Yang EM, Kim CJ. Growth hormone responses to provocative tests in children with short stature. *Chonnam Med J.* 2015;51:33-8.
70. Muster L, Zangen DH, Neshar R, Hirsch HJ, Muster Z, Gillis D. Arginine and Clonidine Stimulation Tests for Growth Hormone Deficiency Revisited-Do We Really Need So Many Samples? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:215-24.
71. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, Pulaski-Liebert KJ, Bena J, Biller BM. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic–pituitary–adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary.* 2016;19:332-41.
72. Vuralli D, Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 2017;34:31-37.
73. Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *Clin Endocrinol* 2016;84:708-14.
74. Ranke MB, Lindberg A, Price DA et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2007;68:53-62.
75. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:352-7.
76. Westphal O, Lindberg A. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr.* 2008;97:1698-706.
77. Ranke MB. Clinical considerations in using growth hormone therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Dev* 2010;18:83-91.

78. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76:42-6.
79. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatric Endocrinol* 2012;2012:22.
80. Salı E. Büyüme hormonu eksikliği saptanan çocuk hastalarda, büyüme hormonu tedavisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr* 2012;10:74-9
81. Kim SA, Choe YR, Yang EM, Kim CJ. Comparison of growth hormone treatment in patients with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency. *Chonnam Med* 2014;50:63-6
82. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-term outcomes, genetics, and pituitary morphology in patients with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies: A single-centre experience of four decades of growth hormone replacement. *Hom Res Paediatr* 2016;86:106-16.
83. Burns E, Tanner J, Preece M, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981;137:155-64.
84. Carel J-C, Ecosse E, Nicolino M et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325:70.
85. Miller BS, Aydin F, Lundgren F, Lindberg A, Geffner ME. Stimulant Use and Its Impact on Growth in Children Receiving Growth Hormone Therapy. *Horm Res Paediatr* 2014;82:31-7.
86. Darendeliler F, Öcal G, Adıyaman P ve ark. Büyüme hormonu eksikliği etiyojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi* 2004;4:141-8.

87. Schena L, Meazza C, Pagani S et al. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short non-growth hormone-deficient children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:197-201.
88. Straetemans S, Roelants M, Thomas M, Rooman R, De Schepper J. Reference curve for the first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2014;81:343-9.
89. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews* 1998;19:203-23.
90. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol* 2000;52:287-93.
91. Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A, Ziveri M, Ilias I, Bernasconi S. Spontaneous growth hormone (GH) secretion is not directly affected by ghrelin in either short normal prepubertal children or children with GH neurosecretory dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5488-95.
92. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* 2014;171:389-97.
93. Kaplan S, Abrams C, Bell J, Conte F, Grumbach M. Growth and Growth Hormone: Changes in Serum Level of Growth Hormone Following Hypoglycemia in 134 children with Growth Retardation. *Pediatr Res* 1968;2:43-63.
94. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz A. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2219-26.
95. Child CJ, Blum WF, Deal C et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol* 2016;174:669-79.

96. Wang L, Wang Q, Li G, Liu W. Dynamic changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency: a multicenter retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:975-9.
97. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Attaining genetic height potential: Analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5 years. *Growth Horm IGF Res* 2015;25:286-93.
98. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:701-11.
99. Edouard T, Gruenenwald S, Gennero I, Salles JP, Tauber M. Prevalence of IGF1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature. *Eur J Endocrinol* 2009;161:43-50.
100. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:531-5.
99. Blum WF, N-Wikland K, Rosberg B S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
101. Ranke M, Schweizer R, Elmlinger M et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res Paediatr* 2000;54:60-8.
102. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Eng J Med* 1988;319:201-7.
103. Blum WF, N-Wikland K, Rosberg B S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
104. Clayton P, Hall C. Insulin-like growth factor I levels in healthy children. *Horm Res Paediatr* 2004;62:2-7.

105. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:47.
106. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1292-8.
107. Mitchell H, Dattani M, Nanduri V, Hindmarsh P, Preece M, Brook C. Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 1999;80:443-7.
108. Juul A, Skakkebak NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997;130:197-204.
109. Ranke M, Schweizer R, Elmlinger M et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res Paediatr* 2000;54:60-8.
110. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrinol Jpn* 1992;39:585-91.
111. Federico G, Cianfarani S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010;74:145-8.
112. Society GR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
113. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol* 2009;71:376-82.
114. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary* 2012;15:243-50

115. Tsai SL, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy. *Pediatr Radiol* 2012;42:799-804.
116. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal J-M. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4649-54.
117. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1324-8.
118. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15 043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol* 2013;168:211-7.
119. Di Iorgi N, Allegri A, Napoli F et al. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol*. 2012;76:607.
120. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;27:496-509.
121. Murray P, Hague C, Fafoula O et al. Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol* 2008;69:597-602
122. Kochi C, Scuderi CGB, Barros L et al. High frequency of normal response during GH stimulation tests in patients with ectopic posterior pituitary gland: a source of false-negative diagnosis of pituitary insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;85:119-24.
123. Gelwane G, Garel C, Chevenne D et al. Subnormal serum insulin-like growth factor-I levels in young adults with childhood-onset nonacquired growth hormone (GH) deficiency who recover normal GH secretion may indicate less severe but persistent pituitary failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3788-95.

124. Maghnie M, Triulzi F, Larizza D et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:79-83.
125. Oh YJ, Park HK, Yang S, Song JH, Hwang IT. Clinical and radiological findings of incidental Rathke's cleft cysts in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:20-6.
126. Acharya SV, Gopal RA, Lila A et al. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr* 2011;78:49-54.
127. Darendeliler F. Büyüme hormonunun tedavisinde kanıta dayalı uygulamalar. *Çocuk Dergisi* 2009;9:158-66.
128. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:925-31.
129. Thomas M, Massa G, Bourguignon J-P et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res Paediatr* 2001;55:88-94.
130. Travaglini P, Buzi F, Meazza C et al. Response to long-term growth hormone therapy in short children with reduced GH bioactivity. *Horm Res Paediatr* 2006;66:189-94.
131. Pagani S, Meazza C, Laarej K, Cantoni F, Bozzola M. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J Endocrinol Invest* 2011;34:366.
132. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of short stature. *JAMA* 1984;251:2223-30.
133. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016;101:96-100.
134. Spiliotis BE, Papadimitriou DT et al. Combined growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide-6 test for the evaluation of

- growth hormone secretion in children with growth hormone deficiency and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Horm Res Paediatr* 2008;70:215-23.
135. Radetti G, Buzi F, Cassar W, Paganini C, Stacul E, Maghnie M. Growth hormone secretory pattern and response to treatment in children with short stature followed to adult height. *Clin Endocrinol.* 2003;59:27-33.
 136. Buckway C, Guevara-Aguirre J, Pratt K, Burren C, Rosenfeld R. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-83.
 137. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996;334:432-6.
 138. Valenta LJ, Sigel MB, Lesniak M et al. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. *N Engl J Med* 1985;312:214-7.
 139. Lewis MD, Horan M, Millar DS et al. A novel dysfunctional growth hormone variant exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1068-75.
 140. Kowarski A, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon V, Daughaday W. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:461-6.
 141. Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, Ogata T. An immunologically anomalous but considerably bioactive GH produced by a novel GH1 mutation (p. D116E). *Eur J Endocrinol* 2009;161:301-6.
 142. Besson A, Salemi S, Deladoëy J et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2493-9.
 143. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard A-M, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2089-98.

144. Högler W, Briody J, Moore B, Lu PW, Cowell CT. Effect of growth hormone therapy and puberty on bone and body composition in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency. *Bone* 2005;37:642-50.
145. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-50.
146. Bereket A, Turan S, Elçioglu N et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr.* 2008;50:415.
147. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10-25.
148. Davenport ML. Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9:723-4.
149. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995;127:729-35.
155. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24.
151. Schweizer R, Ranke M, Binder G et al. Experience with growth hormone therapy in Turner syndrome in a single centre: low total height gain, no further gains after puberty onset and unchanged body proportions. *Horm Res Paediatr.* 2000;53:228-38.
152. Ranke MB, Lindberg A, Longás AF et al. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH. *Pediatr Res.* 2007;61:105-10.
153. Özgen İT, Adal E, Ünüvar T, Önal H, Sarıkaya AS, Akın L. Response to growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *Turk Arch Ped.* 2013;48:294-8.
154. Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E et al. Effects of growth hormone on growth, insulin resistance and related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in Turner syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2007;68:1-7.

155. Frisch H, Birnbacher R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment. *Horm Res Paediatr*. 1995;43:132-4.
156. Huang Y-H, Wai Y-Y, Van Y-H, Lo F-S. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc* 2012;111:355-63.
157. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr* 2015;83:268-79.
158. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2047-54.
159. Wit J, Kamp G, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996;39:295-302.
160. Schwarz H-P, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M et al. One-year data from a long-term phase IV study of recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Biol Ther* 2014;4:1-13.
161. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary* 2012;15:126-34.
162. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-I) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy? *Clin Endocrinol*. 2003;58:229-37.
163. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011:6.

164. Fujieda K, Hanew K, Hirano T et al. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J* 1996;43:S19-S25.
165. Lanes R, Jakubowicz S. Is insulin-like growth factor-1 monitoring useful in assessing the response to growth hormone of growth hormone-deficient children? *J Pediatr* 2002;141:606-10.
166. Kamp G, Zwinderman A, Van Doorn J et al. Biochemical markers of growth hormone (GH) sensitivity in children with idiopathic short stature: individual capacity of IGF-I generation after high-dose GH treatment determines the growth response to GH. *Clin Endocrinol* 2002;57:315-25.
167. Ekbote VH, Rustagi VT, Khadilkar VV, Khadilkar AV, Chiplonkar SA. Evaluation of insulin-like growth factor-1 in Indian growth hormone-deficient children on growth hormone therapy. *Endocr Res* 2011;36:109-15.
168. Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Research Paediatr* 2011;75:276-83.
169. Bettendorf M, Inta IM, Doerr HG, Hauffa BP, Mehls O, Ranke MB. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach. *Horm Research Paediatr* 2013;80:356-62.
170. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-54.
171. Teramoto A. Growth Hormone Therapy and Brain Tumors. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017:229-34.
172. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Price DA. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone. *Acta Paediatr* 2006;95:1284-90.

173. Sklar CA, Mertens AC, Mitby Pea. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*
174. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10;87:3136-41.2002



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Esmâ KAYA ÖZDEMİR'e ait "Büyüme Hormon Tedavisi Alan Çocuk Hastalarda Etiyoloji ve Büyüme Yanıtlarının Retrospektif İncelenmesi" adlı uzmanlık tezi, aşağıdaki jüri tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anabilim Dalında Tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:/...../2017

İmza

Başkan

: Prof. Dr. Mustafa Ceridenci



Üye

: Doç. Dr. Leyla Akin



Üye

: Doç. Dr. Yaremin Altun
TORUN

