



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

**BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
MULTİPL HİPOFİZER HORMON YETMEZLİĞİ OLAN
OLGULARIN GENETİK ETİYOLOJİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Derya Bulut
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin Yüksel**

ADANA-2014



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

**BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
MULTİPL HİPOFİZER HORMON YETMEZLİĞİ OLAN
OLGULARIN GENETİK ETİYOLOJİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Derya Bulut
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgin Yüksel**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
TF2013LTP24 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında bana sabırla ve anlayışla yol gösteren tez danışmanım Prof Dr Bilgin Yüksel'e, hastaya yaklaşımındaki şefkatini, sabrını ve hasta hakimiyetini saygıyla izlediğim, asistanlığımın her aşamasında desteğini gördüğüm, sıkıntısı olan herkese annelik yapan Prof. Dr. Neslihan Önenli Mungan'a, çalışma disipliniyle örnek olan, bilgi ve deneyimlerinden hep faydalandığım, yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Emine Kocabaş'a, yardım ve bilgisini esirgemeyen, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten Prof. Dr. Ali Kemal Topaloğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, eğitime katkıda bulunan Pediatri Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyelerine ve yandal uzmanlarına, yoğun çalışma temposunda zorlukları beraber aşp sıkıntıları kahkahalarla savdığımız asistan arkadaşlarıma, pediatride çalışmanın zorluklarına rağmen özveriyle çalışan pediatrinin değerli hemşireleri, sekreterleri ve personellerine, tezimin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Yaşar Sertdemir'e teşekkür ederim.

Resmen olmasa da kalben kızkardeşlerim olan, üzüntünün en derinini de, kahkahaların en büyüğünü de beraber yaşadığım Dr. Neslihan Özcan ve Dr. Habibe Koç Uçar'a, Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nün tek kişilik ordusu, yüreği kocaman, ben dahil kimseden yardımlarını esirgemeyen Gülcan Delidağ'a, laboratuvar çalışmalarının aşamalarını sabırla ve titizlikle anlatan, ev sahipliği yapan, tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen, akademisyen olmasını tüm kalbimle dilediğim Damla Kotan'a, laboratuvardaki özverili çalışması için İlker Duysak'a, tezimin yaşım aşamasında yardımcı olan canım ablalarım Uzm. Dr. Sinem Sarı'ya ve Uzm. Dr. Eda Mengen'e, Uzm. Dr. Yılmaz Kör'e teşekkür ederim.

Beni var eden, büyüten, yetiştiren, her halimle seven, sevgi ve emeğini eksik etmeyen, saçını gerçekten süpürge eden canım anneme, aramızda olmasa da aklımdan ve kalbimden bir türlü ayırmadığım canım babama, desteğini, sevgisini hep hissettiren, hayat arkadaşım, eşim Dr. Yurdaer Bulut'a, doğduğu günden itibaren hayatımıza yeni bir renk katan, dünyalar tatlısı güzel kızım, neşe kaynağımız Deniz Öge'ye teşekkür ederim.

Dr. Fatma Derya Bulut

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Büyüme.....	3
2.1.1. Fetal Dönemde Büyüme.....	5
2.1.2. Postnatal Dönemde Büyüme	6
2.1.2.1. Süt Çocukluğu Dönemi	7
2.1.2.2. Çocukluk Dönemi.....	7
2.1.2.3. Ergenlik ve Puberte Dönemi	7
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi.....	8
2.2.1. Vücut Ağırlığı	9
2.2.2. Boy Uzunluğu	10
2.2.3 Takvim Yaşı (Desimal Yaş).....	10
2.2.4. Büyüme Hızı	11
2.2.5. Büyüme Eğrileri.....	13
2.2.6. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı	16
2.2.7. Hedef Boy ve Tahmini Erişkin Boyun Hesaplanması	16
2.2.8. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends)	16
2.3. Boy Kısallığı ve Büyüme Geriliğine Yaklaşım	17
2.3.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi	18

2.3.1.1. Ayrıntılı Öykü ve Fizik Muayene	18
2.3.1.2. Yapılacak Tetkikler	19
2.3.2. Boy Kısallıklarının Etyolojik Sınıflaması	21
2.3.2.1. İdiyopatik Boy Kısallığı (ISS).....	21
2.3.2.2. Patolojik Boy Kısallıkları	24
2.3.2.2.1. Endokrin Nedenler.....	24
2.3.2.2.2. Beslenme Bozuklukları.....	35
2.3.2.2.3 Kronik Hastalıklar	36
2.3.2.2.4 Duygusal Açlık Sendromu.....	36
2.3.2.2.5 Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri	37
2.3.2.2.6 Radyasyon Etkisi	37
2.3.2.2.7 Hipofosfatemik Raşitizm	37
2.3.2.2.8 İntrauterin Büyüme Geriliği	38
2.3.2.2.9 Kromozom Anomalileri.....	38
2.3.2.2.10 Kısa Boyla Giden Sendromlar	39
2.3.2.2.11 Kronik İlaç Alımı.....	40
2.3.3. Boy Kısallığının Tedavisi	40
2.3.3.1. Büyüme Hormonu Tedavisi	40
2.3.3.1.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinde rhBH Tedavisi.....	41
2.3.3.1.2. İdiyopatik Boy Kısallığında rhBH Tedavisi	41
2.3.3.1.3. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar	42
2.3.3.1.4. Tedavi İzlemi	42
2.4. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü	43
2.4.1. Büyüme Hormonu (BH).....	43
2.4.1.1. Genetik -Yapısal Özellikleri, Mutasyonları	43
2.4.1.2. Büyüme Hormonunun Hücresel Etkileri	44
2.4.1.3. Büyüme Hormonu Salınımının Düzenlenmesi.....	45
2.4.1.4. Büyüme ve Diğer Sistemik Etkiler.....	46
2.4.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)	48
2.4.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR).....	49

2.4.4. Somatostatin (SST)	49
2.4.5. Ghrelin	50
2.4.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) ve IGF Sistemi	51
2.4.6.1. IGF-I ve IGF'ler	51
2.4.6.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR)	51
2.4.6.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP) ve Asite Hassas Alt Birim (ALS)	52
2.4.7. Büyümede Rol Oynayan Belli Başlı Transkripsiyon Faktörleri	53
2.4.7.2. <i>LHX4</i> (LIM Homeobox Proteini 4)	55
2.4.7.3. <i>HESX1</i> (Embriyonik Kök Hücrelerinde İfade Edilen Homeobox Geni 1)	56
2.4.7.4. <i>PROP1</i> (<i>PIT1</i> 'in Elçisi, Homeoparça Transkripsiyon Faktörü)	57
2.4.7.5. <i>PIT1/POU1F1</i> (Hipofize Özel Transkripsiyon Faktörü 1)	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	60
3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	60
3.2.1. Antropometrik Ölçümler, Hesaplamalar ve Demografik Özellikler.....	60
3.2.2. Tanı Grupları.....	61
3.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Çalışmaları.....	61
3.2.4. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri (GHST)	62
3.2.4.1. Klonidin Testi.....	62
3.2.4.2. İnsülin Tolerans Testi (ITT)	62
3.2.4.3. Glukagon Testi	63
3.2.4.4. L-Dopa Testi.....	63
3.2.5. Hastalara Verilen Tedavilerin Dozu ve Uygulaması	63
3.2.6. Kontroller	63
3.3. Transkripsiyon Faktör Mutasyonu Çalışılacak Hastaların Belirlenmesi	64
3.3.1. Aday Genler	64
3.3.1.1. Aday Genlerin Taranması	64
3.3.1.1.1. DNA İzolasyonu	64

3.3.1.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	66
3.3.1.1.3. Agaroze Jel Elektroforezi	68
3.3.1.1.4. PCR Pürifikasyonu	69
3.3.1.1.5. DNA Dizi Analizi (Sekans)	70
3.3.1.1.6. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyonu	71
3.3.1.1.7. Kapiller Elektroforez	71
3.3.1.1.8. Sekans Analizinin Değerlendirilmesi	71
3.3.1.1.9. Veritabanı Kontrolü	72
3.3.1.1.10. <i>In silico</i> Kontrol	72
3.4. İstatistiksel Analiz	73
4. BULGULAR	74
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	74
4.4. Hastaların Radyolojik Bulguları	106
4.5. Transkripsiyon Faktör Mutasyonu Çalışılan Hasta Grupları ve Özellikleri ...	108
4.5.1. PROP1	109
4.5.1.1. <i>PROP1</i> Ekzon 1	109
4.5.1.2. <i>PROP1</i> Ekzon 2	111
4.5.1.3. <i>PROP1</i> Ekzon 3	112
4.5.2. <i>LHX4</i>	115
5. TARTIŞMA	117
SONUÇLAR	128
KAYNAKLAR	135
EKLER	157
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu	157
EK-2: p.Q118R varyantının evrim sürecindeki türlerde korunumu	159
EK-3 Etik Kurul Kararı:	160
ÖZGEÇMİŞ	161

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. Çocukluk Dönemleri.....	4
Tablo 2. Desimal Takvim	12
Tablo 3. Boy Kısıklığı Anamnezi	19
Tablo 4. Büyüme geriliği için yapılacak tetkikler.....	20
Tablo 5. Boy Kısıklıklarının Sınıflaması	21
Tablo 6. İdiyopatik Boy Kısıklığının Sınıflaması (ESPE)	22
Tablo 7. İdiyopatik boy kısıklığının olası nedenleri.....	23
Tablo 8. Boy Kısıklığına Neden Olan Endokrin Bozukluklar, ESPE Sınıflaması	25
Tablo 9. Hipofiz transkripsiyon faktör mutasyonları, ilgili hormon eksikliği ve eşlik eden klinik bulgular	55
Tablo 10. PCR işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği.....	67
Tablo 11. <i>LHX4</i> geni primerleri.....	67
Tablo 12. <i>PROT1</i> geni primerleri	67
Tablo 13. PCR işlemi için kullanılan program	68
Tablo 14. Sekans işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği	70
Tablo 15. Sekans işlemi için kullanılan program.....	70
Tablo 16. Hastaların Demografik Özellikleri	74
Tablo 17. Hastaların Tanı, Kemik ve Tedavi Yaşının Etiyolojiye Göre Dağılımı	75
Tablo 18. Hastaların Cinsiyet ve Pubertal Duruma Göre Antropometrik Özellikleri	76
Tablo 19. Eşlik Eden Diğer Hormon Eksiklikleri	78
Tablo 20. Tüm Hastalarda 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS'si ve Uzama Hızı.....	78
Tablo 21. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama Hızı ve Uzama Hızı SDS'si Arasındaki İlişki	80
Tablo 22. Pubertal Duruma ile 1. ve 2. Yılda Uzama Hızı Arasındaki İlişki.....	81
Tablo 23. Tedavi Uyumu ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama hızının ve SDS'sinin Değerlendirilmesi.....	83
Tablo 24. Hipotiroidi ile Uzama Hızı SDS'leri ve Uzama hızının Değerlendirilmesi	83
Tablo 25. Etiyolojiye Göre Final Boy ve Ailevi Hedef Boy.....	88
Tablo 26. Final Boyu Etkileyen Faktörler	92
Tablo 27. Hastaların Cinsiyetine Göre IGF-1 ve IGBP3 Değerleri	94
Tablo 28. Pubertal Duruma Göre Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi.....	96
Tablo 29. Etiyoloji ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi.....	100
Tablo 30. Hipotiroidi ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi.....	102
Tablo 31. Etiyolojiye Göre GHST Pik Yanıtı (ng/ml)	104
Tablo 32: Hastaların Hipofiz/Kranial MR Bulgularının Dağılımı	106
Tablo 33: Hastaların Hipofiz/Kranial MR Bulgularının Etiyolojiye Göre Dağılımı.....	106
Tablo 34. Anormal ve Normal Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı Arasındaki İlişki	107
Tablo 35. <i>PROT1</i> Geninin 1. Ekzonu Poliformizm Sonuçları.....	110
Tablo 36. <i>PROT1</i> Ekzon 2'de c.301_302delAG Delesyonu Bulunan Hastaların Klinik Özellikleri.....	112
Tablo 37. <i>PROT1</i> Geninin 3. Ekzonu Poliformizm Sonuçları.....	113
Tablo 38. <i>LHX4</i> Geninin 6. Ekzonu Poliformizm Sonuçları	116

ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No.	Sayfa No.
Şekil 1. ICP büyüme modeli	5
Şekil 2 a. Harpenden Stadiyometresi, b. Yatay Ölçüm Masası.....	10
Şekil 3. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi	13
Şekil 4. 0-18 yaş Türk kız çocuklarının boy persentil eğrileri	14
Şekil 5. 0-18 yaş Türk erkek çocuklarının boy persentil eğrileri	15
Şekil 6. BH - IGF-I Ekseni, Sinyal İletimi.....	45
Şekil 7. Hipofiz Bezinin Embriyolojik Gelişimi ve İlgili Transkripsiyon Faktörleri.....	54
Şekil 8. <i>LHX4</i> 'ün 1. kromozomdaki yeri	56
Şekil 9. <i>PROPI</i> 'in 5. kromozomdaki yeri	58
Şekil 10. <i>POU1F1</i> 'in 3. kromozomdaki yeri	59
Şekil 11. <i>PROP1</i> ve <i>POU1F1(PIT1)</i> 'in hipofiz farklılaşmasında rol oynadığı hücre grupları.....	59
Şekil 12. Sequencher programı örnek görüntüsü.	72
Şekil 13. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların Etiyolojilerine Göre Dağılımı	75
Şekil 14. Tanıdaki Takvim Yaşının Etiyolojiye Göre Dağılımı.....	76
Şekil 15. Tanıdaki Boy SDS'sinin Etiyolojiye Göre Dağılımı	77
Şekil 16. Büyüme Hormonu Tedavisi ile 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı	79
Şekil 17. Büyüme Hormonu Tedavisi ile 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS.....	79
Şekil 18. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama Hızı Arasındaki İlişki	80
Şekil 19. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama SDS'leri Arasındaki İlişki	81
Şekil 20. Pubertal Durum ile 1. ve 2. Yıldaki Uzama Hızı (cm) Arasındaki İlişki	82
Şekil 21. Takvim Yaşı – Kemik Yaşı Farkı ile (a) 1. Yıl, (b) 2. Yıl Uzama Hızı SDS'leri Arasındaki İlişki ..	82
Şekil 22. Hipotiroidi ile 1. Yıl ve 2. Yıl Uzama Hızının (cm) Değerlendirilmesi	84
Şekil 23. Hipotiroidi ile 1. Yıl ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS'lerinin Değerlendirilmesi	84
Şekil 24. 1. Yıl Uzama Hızı (cm) ile (a) Tedavi Yaşı Arasındaki Korelasyon, (b) VA SDS Arasındaki Korelasyon, (c) AHB Arasındaki Korelasyon	85
Şekil 25. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tedavinin 1. Yılındaki Uzama SDS'si Arasındaki İlişki	86
Şekil 26. Cinsiyete Göre Tedavisi Tamamlanan Hastaların Ortalama Final Boy Değerleri	87
Şekil 27. Etiyolojiye Göre Final Boy ve Ailevi Hedef Boy	88
Şekil 28. Etiyolojiye Göre Final Boy SDS ve Ailevi Hedef Boy SDS	89
Şekil 29. Etiyolojiye Göre Ailevi Hedef Boy SDS ile Final Boy SDS Farkı.....	89
Şekil 30. Final Boy ile (a) 1. Yıl Uzama Hızı (cm) Arasındaki Korelasyon, (b) Tedavi Süresi Arasındaki Korelasyon, (c) Ailevi Hedef Boy Arasındaki Korelasyon, (d) Final Boya Ulaşma Yaşı Arasındaki Korelasyon, (e) Tedavi Yaşı – Kemik Yaşı Farkı Arasındaki Korelasyon.....	91
Şekil 31. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tanı Anındaki IGF-1 Arasındaki İlişki	93
Şekil 32. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tanı Anındaki IGFBP-3 Arasındaki İlişki	93
Şekil 33. Hastaların Cinsiyetine Göre Bazal IGFBP-3 SDS'si.....	94
Şekil 34. Hastaların Cinsiyetine Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl IGF-1 değerleri	95
Şekil 35. Hastaların Cinsiyetine Göre 1. Yıl IGF-1 SDS'si.....	95
Şekil 36. Pubertal Duruma Göre Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi.....	97
Şekil 37. Pubertal Duruma Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	98
Tablo 38. Pubertal Duruma Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 SDS'lerinin Değerlendirilmesi.....	99
Şekil 39. Etiyoloji ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi	100
Şekil 40. Etiyoloji ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yılda IGF-1 Değeri (ng/ml) Arasındaki İlişki	101
Şekil 41. Etiyoloji ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yılda IGF-1 SDS'si Arasındaki İlişki	101
Şekil 42. Hipotiroidi ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi	102
Şekil 43. Hipotiroidi ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değerlerinin Değerlendirilmesi	103
Şekil 44. Hipotiroidi ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 SDS'lerinin Değerlendirilmesi	103

Şekil 45. Etiyolojiye Göre GHST Pik Yanıtı (ng/ml)	104
Şekil 46. (a) GHST Piki ile IGF-1 SDS'si Arasındaki Korelasyon, (b) GHST Piki ile IGFBP-3 SDS'si Arasındaki Korelasyon	105
Şekil 47. (a) GHST Piki ile 1. Yıl Uzama Hızı (cm) Arasındaki Korelasyon, (b) GHST Piki ile 1. Yıl Uzama Hızı SDS Arasındaki Korelasyon	105
Şekil 48. Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı (cm) Arasındaki İlişki	107
Şekil 49. Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı SDS'si Arasındaki İlişki	108
Şekil 50. 14, 22, 41 ve 46 No'lu hastalarda tespit edilen c.301_302delAG delesyonu	111
Şekil 51. c.301_302delAG delesyonunun Mutation Taster <i>in silico</i> tahmin programı ile değerlendirilmesi ..	112
Şekil 52. 3 ^b . ve 4 ^b . hastalarda tespit edilen p.Q118R varyantı.	114
Şekil 54. p.Q118R varyantının SIFT <i>in silico</i> tahmin programı ile değerlendirilmesi	114
Şekil 56. p.Q118R varyantının değiştirdiği Glutamin aminoasidinin evrim sürecindeki korunumunun PolyPhen-2 <i>in silico</i> tahmin programındaki değerlendirilmesi	115

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AHB	: Ailevi hedef boy
ALP	: Alkalen fosfataz
ALS	: Asite hassas alt birim
BH	: Büyüme hormonu
BH1	: Büyüme hormonu 1 geni
BHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BHR	: Büyüme hormonu reseptörü
BHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BHRHR	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSD	: Cinsiyet farklılaşma bozuklukları
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
ESPE	: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği fT4: Serbest T4
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GABA	: Gama aminobütirik asit
GHST	: Büyüme hormonu stimülasyon testi
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HESX1	: Embriyonik Kök Hücrelerinde İfade Edilen Homeobox Geni 1
ICP	: Süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
IGF-IR	: IGF-I Reseptörü
ISS	: İdiyopatik boy kısalığı
ITT	: İnsülin tolerans testi
IUGR	: İntrauterin büyüme geriliği
İBHE	: İzole büyüme hormonu eksikliği
JAK2	: Janus kinaz 2
K	: Potasyum
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
kDa	: kilo Dalton
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinizan hormon
LHX3	: LIM Homeobox Proteini 3
LHX4	: LIM Homeobox Proteini 4
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MHHE	: Multipl hipofizer hormon eksikliği

MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Na	: Sodyum
NMD	: Nonsense mediated decay
OD	: Otozomal dominant
P	: Fosfor
PAR1	: Psödootozomal bölge 1
PCR	: Polimerize zincir reaksiyonu
PI3 kinaz	: Fosfatidil inozitol 3-OH kinaz
<i>PIT1/POU1F1</i>	: Hipofize Özel Transkripsiyon Faktörü 1
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
PRL	: Prolaktin
<i>PROP1</i>	: <i>PIT1</i> 'in Elçisi Homeoparça Transkripsiyon Faktörü
RhBH	: Rekombinant insan büyüme hormonu
SD	: Standart sapma
SDS	: Standart sapma skoru
SGA	: Gestasyonel yaşına göre küçük
SHOX	: Short stature homeobox
SNP	: Tek nükleotid polimorfizm
SOD	: Septooptik displazi
SST	: Somatostatin
STAT	: Sinyal iletici ve transkripsiyonu başlatıcı
TRH	: Tirotropin uyarıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VA	: Vücut ağırlığı
VİP	: Vazoaktif intestinal peptid
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi ve Multipl Hipofizer Hormon Yetmezliği Olan Olguların Genetik Etiyolojilerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, büyüme hormonu tedavisine yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ve multipl hipofizer hormon yetmezliği olan hastalarda genetik inceleme yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 1997-Aralık 2013 arasında en az 1 yıl büyüme hormonu tedavisi alan 255 hastanın etiyolojileri, antropometrik ölçümleri, kemik yaşı, diğer hormon eksiklikleri, hipofiz görüntüleme bulguları, tedavi yaşı, puberte durumu, uyarı testlerine pik yanıtı, tedaviyle uzama hızı ve final boyu değerlendirildi. Ayrıca, multipl hipofizer hormon yetmezliği olan 54 hastada hipofizer transkripsiyon faktör mutasyonları çalışıldı.

Bulgular: Hastaların 139'u (% 54,5) erkek, 116'sı (% 45,4) kızdı. Ortalama tanı yaşı 9,63 ($\pm 4,14$) yılı. Hastaların 113'ünde hipotiroidi, 40'ında santral adrenal yetmezlik, 37'sinde hipogonadotropik hipogonadizm, 12'sinde santral diabetes insipidus ve 8'inde hipoprolaktinemi vardı. Tedavi sonrası 1. yıl ortalama uzama 8,7 ($\pm 3,2$) cm, 2. yıl ortalama uzama 7,0 ($\pm 2,2$) cm'di. Final boya ulaşan 83 hastanın ortalama final boyu 156,4 cm ($\pm 9,9$)'di. 192 hastanın 79'unun hipofiz MR'ı anormaldi. Multipl hipofizer yetmezlik tanılı hastaların anne-baba akrabalığı olan 6 hastada *PROP1* geninde mutasyon saptanmış, *LHX4* geninde anlamlı mutasyona rastlanmamıştır.

Sonuç: 1. yıl boy kazancını etkileyen değişkenler; etiyoloji, tedavi başlangıç yaşı, hedef boy, tedavi başlangıcındaki boy ve pubertal durum, hipotiroidi, uyarı testi pik yanıtı, hipofiz MR'ında anormalliktir. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda final boyu etkileyen faktörlere bakıldığında en önemli faktör 1. yıl uzama hızıdır. Kemik yaşı farkı, hedef boy, tedavi süresi ve final boya ulaşılan yaş, final boyu tahmin etmede kullanılabilecek diğer faktörlerdir. Multipl hipofizer yetmezlikte anne-baba akrabalığı olan hastalarda transkripsiyon faktör mutasyonu daha sık görülmektedir. Multipl hipofizer yetmezlikte transkripsiyon faktör mutasyonları en sık *PROP1* geninde görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Büyüme hormonu eksikliği, Büyüme hormonu tedavisi yanıtı, *LHX4*, Multipl hipofizer hormon yetmezliği, *PROP1*

ABSTRACT

Evaluation of Response to Growth Hormone Treatment and Investigation of Genetic Etiology in Patients with Multiple Pituitary Hormone Deficiency

Aim: In this study, we aimed to assess the factors associated with response to growth hormone treatment and identify the underlying genetic etiology in multiple pituitary hormone deficiency.

Material and Method: 255 patients who are treated with growth hormone in Çukurova University Medicine Faculty Pediatric Endocrinology Department, in between January 1997- December 2013, are evaluated according to etiology, anthropometric measurements, bone age, other hormone deficiencies, pituitary imaging findings, age at start of treatment, pubertal state, peak response to stimulation tests, growth velocity with treatment and final height. Also, transcription factor mutation analysis were performed in patients with multiple pituitary hormone deficiency.

Results: 139 of patients (% 54,5) were male and 116 (% 45,4) were female. Mean age at diagnosis was 9,63 ($\pm 4,14$) years. 113 of patients had hypothyroidism, 40 had central adrenal insufficiency, 37 had hypogonadotropic hypothyroidism, 12 had central diabetes insipidus and 8 had hypoprolactinemia. After treatment, mean growth velocity was 8,7 ($\pm 3,2$) cm in first year and 7,0 ($\pm 2,2$) cm in second year. 79 of 192 patients had an abnormality in pituitary MRI. 6 patients in multiple pituitary hormone deficiency group who had consanguineous parents had mutations in *PROP1* gene. No disease causing mutation was found in *LHX4* gene.

Discussion: Variables that affect first year height velocity are etiology, age at treatment, target height, height and pubertal status at the start of treatment, hypothyroidism, peak response to stimulation test, abnormality in pituitary MRI. Most important factor that affect final height in patients with growth hormone deficiency is growth velocity in first year of treatment. Bone age deficit, target height, treatment duration, age at final height are variables that can be used in predicting final height. Transcription factor mutations are more frequent in multiple pituitary hormone deficiency patients whose parents are consanguineous. Most common mutations in multiple pituitary hormone deficiency are found in *PROP1* gene.

Key Words: Growth hormone deficiency, Response to growth hormone treatment, *LHX4*, Multiple pituitary hormone deficiency, Pituitary transcription factor mutations, *PROP1*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme ve boy uzaması, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte önemli bir süreçtir. Normal büyüme için hipotalamus-hipofiz büyüme ekseninde birçok hormonun, metabolik faktörün ve büyüme faktörünün birbiriyle etkileşimi ve uyum içinde çalışması gerekmektedir.¹ Tüm bu süreç ve faktörlerin çalışma prensibi, asıl olarak kişinin genetik özellikleri tarafından belirlenirken, beslenme, iklim, ruhsal durum, kronik hastalık varlığı gibi dış ve iç çevrenin de kontrolü altındadır.¹⁻³

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojilerin erken yakalanmasında büyük önem taşır.^{4,5} 3. persentilin (-2 standart sapma skorunun (SDS)) altında boya sahip olan çocuklara “kısa boylu” denilmektedir.^{6,7} Boy kısalığı öncelikli olarak idiyopatik boy kısalığı ve patolojik boy kısalıkları olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği vücut oranını bozmayan patolojik boy kısalıkları grubuna girmektedir.^{8,9}

İzole büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı, 4000-10000 doğumda bir görülmektedir.^{10,11} Olguların çoğu sporadiktir, % 3-30’u ailevidir. Sporadik olguların çoğu, çevresel serebral hasarlar ya da gelişimsel bozukluklar sonucu oluşmaktadır.¹² Ailevi ve ağır sporadik olgularda, büyüme hormonu geninde (*BH1*) çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.^{1,12} Buna karşın, hastaların çoğunda daha hafif seyirli, ailevi olmayan ve ağır mutasyonlarla seyretmeyen, kısmi büyüme hormonu eksikliği mevcuttur.¹³ Bu grup, belirli bir etiyoloji bulunamaması nedeniyle idiyopatik izole büyüme hormon eksikliği olarak adlandırılmıştır ve çeşitli düşük etkili genetik faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁴ Ön hipofiz hormonlarından iki veya daha fazlasının eksikliği multipl hipofizer hormon eksikliği (MHHE) olarak, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak tanımlanmıştır. Yıllık insidansı milyonda 12-42 iken, prevalansı ise milyonda 300-455’dir.^{15,16}

Son yıllarda, büyümenin düzenlenmesinde görev alan çeşitli genler tanımlanmıştır: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (*BHRH*) ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon

reseptör geni (*BHRHR*), hipofiz transkripsiyon faktörleri *PIT1* (hipofize özel transkripsiyon faktörü 1), *PROP1* (*PIT1*'in elçisi homeodomain transkripsiyon faktörü), *HESX1* (ES hücrelerinde ifade edilen homeobox geni 1), *LHX3* (LIM homeobox proteini 3 geni), *LHX4* (LIM homeobox proteini 4 geni), büyüme hormonu reseptör geni (*BHR*).^{1,12} Özellikle büyüme hormonu eksikliği saptandığında diğer hipofizer hormon eksiklikler yönünden inceleme yapılmalı ve multipl hipofiz hormon eksikliği (MHHE) yönünden dikkatli olunmalıdır.

Büyüme hormonu eksikliği tanısı; boy kısalığı (<3.persentil veya <-2 SDS), uzama hızının yetersiz olması, kemik yaşının hem takvim yaşı hem boy yaşından geri olması, yaşa ve cinsiyete göre düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve boy kısalığının olası diğer nedenleri ekarte edildikten sonra yapılan GHST'nin en az ikisine düşük yanıt (<10 ng/ml) ile konur.¹⁷ BH tedavisinin etkinliğini göstermede yıllık boy kazancı (cm/yıl) ve uzama hızı SDS'si kullanılmaktadır. Tedavinin 1.yılındaki uzama SDS'si final boyu öngörmeye en önemli belirteçtir. Yapılan çalışmalarda, tedaviye başlama yaşı daha küçük olan hastaların, ailevi hedef boyu daha fazla olan hastaların ve tedaviye başlangıçta boy SDS'si daha iyi olan hastaların final boyunun daha iyi olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Aynı zamanda hastaların tedaviye uyumu da tedavi başarısını oldukça etkilemektedir. Tedavi başarısı prepubertal hastalarda belirgin olarak iyidir. Hipotiroidi olan hastalarda uzama hızı daha fazladır.²⁰

Bu tez çalışmasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 1997-Aralık 2013 tarihleri arasında en az 1 yıl BH tedavisi verilen hastaların demografik ve tedavi bilgileri veri tabanından incelendi. BH tedavisi başlanan hastalarda; etiyoloji, hedef boy, kemik yaşı, boy ve VA SDS'leri, eşlik eden hastalıklar ve diğer hipofiz hormon eksiklikleri, anne-baba akrabalığı, tedaviye başlama yaşı, uyarı testlerine BH pik yanıtı, kullanılan BH dozu, birinci yılın sonunda tedavi yanıtı, puberteyle tedavi yanıtı ilişkisi, tedavisi tamamlanan hastaların final boyu ile toplam tedavi süreleri, final boyu ulaşma yaşları, hastaların hipofiz görüntüleme bulguları ve hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı belirleyen faktörlerin gösterilmesi; yanı sıra MHHE olan 54 olguda hastaların fenotipiyle uyumlu olarak transkripsiyon faktör mutasyonlarının olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Büyüme

Büyüme, hücre sayısının ve büyüklüğünün artması sonucu vücut organ sistemlerinin tümünde, bir kısmında veya hücresel ortamda izlenebilir.^{2,4} Sağlıklı çocuk izleminde büyümenin takibinin kritik önemi vardır. Pek çok biyofizyolojik ve psikososyal faktör büyümeyi etkileyebilir. Büyüme, beslenme durumu, çevresel etkenler, genetik faktörler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi karmaşık ve birbiriyle ilişkili birçok etkenin kontrolü altındadır.¹⁻³ Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkili olmasına rağmen, intrauterin yaşamdan başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenme, daha sonra ve özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi diğer çevresel faktörler de çocukluk çağının her döneminde büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir.^{21,22}

Normal büyümenin gerçekleşebilmesi için, yeterli beslenme koşullarının ve duygusal dengenin sağlandığı güvenli bir aile ortamı, ayrıca normal ve etkili çalışan bir hormon sisteminin olması gerekmektedir.² Yaşamın farklı evrelerinde büyümeden sorumlu hormonlar farklılık gösterir. Büyüme; ebeveynlerden gelen genler, kişinin bulunduğu çevresel ortam ile prenatal dönemin büyüme hormonları (koryonik somatomammotropinler), postnatal dönemde büyüme hormonu ve tiroid hormonu, ergenlikte testosteron ve östrojen gibi yaşamın farklı evrelerinde rol alan hormonların ortak etkileşimi sonucu görülen bir süreç olarak ifade edilmektedir.²³ Değişik organ sistemlerinin büyümesi, yağ kitlesi, kas-iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda farklı miktarda olmaktadır.⁴

Büyümenin farklılıklarına göre çocukluk dönemleri aşağıdaki gibidir (Tablo 1).⁴

Karlberg'in ICP (süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik) büyüme modeline göre ise büyüme 4 evreye ayrılmıştır.^{2,24,25} Buna göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

- 1- İntrauterin fetal dönem,
- 2- Süt çocukluğu dönemi,

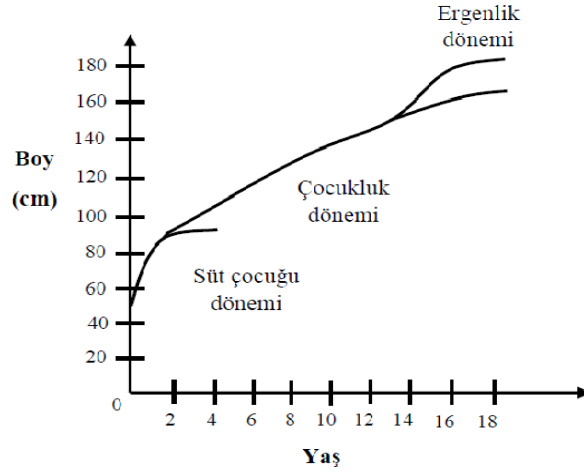
3- Çocukluk dönemi

4- Ergenlik dönemi.

Tablo 1. Çocukluk Dönemleri.⁴

Doğum öncesi (prenatal-gestasyonel) dönem	Embriyonel dönem (0-8 hft) Fetal dönem (9 hft-doğum)
Doğum sonrası (postnatal) dönem	Yenidoğan (neonatal) dönemi (0-4 hft) Süt çocukluğu dönemi (1-12 ay)* Oyun çocuğu dönemi (1-3 yaş) Okul öncesi çocuğu dönemi (4-5 yaş) Okul çocuğu dönemi (kız: 6-10 yaş, erkek: 6-12 yaş) Ergenlik dönemi (kız: 10-16 yaş, erkek: 12-18 yaş)

Karlberg'in ICP-büyüme modeli, büyüme eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır. Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisinde doğum sonrası ilk üç yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşca ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır; çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenerek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (Şekil 1).^{24,25}



Şekil 1. ICP büyüme modeli^{24,25}

2.1.1. Fetal Dönemde Büyüme

Fetal dönem, büyümenin ve farklılaşmanın en hızlı, dolayısıyla dış etkenlerden en çok etkilendiği dönemdir.² Birinci trimesterde, ilk üç haftada embriyonik diskten ektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir. Dört ve sekizinci haftalar arasındaysa hızlı büyüme ve farklılaşmayla organ sistemleri oluşur. İkinci trimesterde, boy uzama ve büyüme hızı en yüksek seviyeye ulaşır. On altı ve yirminci haftalar arasında ayda 10-11 cm'lik uzama hızı görülür. İkinci trimesterde organ sistemleri hücrel hiperplazi ile gelişir. Üçüncü trimesterde ağırlık artışı en yüksek seviyeye ulaşır, büyüme hızı azalır ve dış ortama uyum sağlamak üzere organ sistemleri olgunlaşırlar.^{2,9,24,26}

Embriyonel dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir.²⁷ Günümüzde ön hipofiz bezinin gelişim ve farklılaşmasıyla ilgili çeşitli homeodomain transkripsiyon faktörleri gösterilmiştir.²⁸ Sınıf 1 homeoboks genleri iskelet, gastrointestinal, genital ve sinir sistemi gelişiminde rol oynar. *SHOX*, *HESX1*, *PIT1*, *PROP1* gibi homeoboks gen mutasyonlarında sırasıyla boy kısalığı ve Leri-Weill diskondrosteoz, ailevi septooptik displazi, büyüme hormonu-tirotropin-prolaktin eksikliği ve doğumsal hipopitüitarizm gibi hastalıklar görülür.²⁷ Fakat fetal uzama genetik faktörlerden daha fazla hormonal, çevresel (yeterli oksijen ve besin sağlanması) ve anneye ait birçok faktörün kontrolü altındadır.²⁴

Büyüme gelişme üzerinde etkili birçok hormonun üretiminden sorumlu organ olan hipofiz bezinin yetişkin insanlarda ortalama boyutları 13x9x6 mm, ortalama ağırlığı 600 mg olmakla beraber 400-900 mg arasında değişir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha ağır olmakla beraber gebelikle beraber hacmi artar. Yenidoğanlarda ortalama hipofiz ağırlığı 100 mg civarındadır.²⁹

Fetüsün büyümesi üzerinde en büyük etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran, insüline benzer büyüme faktörleri (IGF) gösterir. Antenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile korelasyon gösterir. Doğum öncesi dönemde büyüme hormonunun (BH) IGF-I düzeyleri üzerine etkisi çok zayıftır.³⁰ İnsüline benzer büyüme faktörlerinin doğum öncesi dönemdeki etkileri tip I IGF reseptörleri, biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenir.³¹ İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir.

2.1.2. Postnatal Dönemde Büyüme

Postnatal dönemde de büyümeyi antenatal dönemde olduğu gibi genetik faktörler büyümeyi etkiler. X ve Y kromozomu üzerinde büyümeyi düzenleyen genler bildirilmiştir. Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda BH genini oluşturan birbirine benzer beş tane gen vardır.³²⁻³⁴ Çocuk genetik potansiyeline uygun persentil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir.³⁵ Ağır beslenme bozukluklarında BH reseptörlerinde ve IGF-I düzeyinde azalma olur. Büyümeyi sağlayan başlıca hormonlar BH ve IGF'lerdir. Tiroid hormonu, adrenal androjenler, cinsiyet steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin de büyüme üzerine etkilidir. Büyüme hormonu ön hipofizden salgılanan tek zincir 191 aminoasitten oluşan protein yapıda bir hormondur. Büyüme hormonunun büyüme üzerindeki etkisi IGF-I ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile olur. Tiroid hormonu doğum sonrası dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biridir. Ancak BH olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve BH salınımında azalma olur, uyarı testlerine BH yanıtı alınamaz.³⁴ Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken BH ve cinsiyet steroidleridir. Androjenler doğrudan IGF-I üretimini uyarır.³⁶

2.1.2.1. Süt Çocukluğu Dönemi

Hayatın ilk yılında, büyüme ivmesinde belirgin bir düşüşe rağmen, bebek hızlıca uzar ve kilo alır.^{2,4} İlk bir-iki yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme tarzı, ön planda fetal yaşamda etkili olan ve etkisini doğumdan sonra da bir süre gösteren, büyüme etmenleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. İlk yıl, özellikle ilk altı ay, BH ve tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır.^{4,25,37} Bu dönemde büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir. Doğumdan sonraki ilk iki ay boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıl'a geriler; toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur; bu şekilde doğum boyunun yarısı kadar boy uzaması elde edilir.⁹ Hayatın ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, üçüncü yılında ise çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a geriler.^{4,9}

2.1.2.2. Çocukluk Dönemi

Çocukluk dönemi, bir yaşından itibaren başlar, fakat süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini üçüncü yıl sonuna kadar gösterir.^{2,4} Bu iki dönem kesin çizgilerle ayrılmak yerine iç içedir. Çocukluk tipi büyüme eğrisi ICP modeline göre altı aylıkken ortaya çıkmaya başlar; üç yaş sonunda büyüme, çocukluk döneminin yavaş temposuna düşer. Büyüme dönemleri içinde en uzunudur. Ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a düşer, ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, puberte öncesi 5-5.5 cm/yıl'a düşer.² Bu dönem, ergenliğin başladığı ortalama on-on bir yaşlarına kadar devam eder.⁴ Çocukluk dönemi, büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal olduğu sürece), büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa, ilk kez süt çocukluğunda altı aylıkken fenotipe yansımaya başlar, dört yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur.^{2,25,37,38}

2.1.2.3. Ergenlik ve Puberte Dönemi

Puberte, ergenlik öncesi durumdan, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ile erişkin vücut formunu kazanana kadar geçen dönemdir.² Bazı bireylerde bu dönem iki yıl gibi kısa sürerken, bazılarında bu sürenin üç katına uzayabilmektedir; ortalama iki buçuk-üç yıl

sürer.³⁹ Bu dönemin en önemli özelliklerinden biri, büyümenin hızlanmasıdır.²⁴ BH ve IGF-I ekseninde değişiklikler olur, BH, IGF-I ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) miktarları bu dönemde artar. Ergenlikte büyümeyi, BH ile birlikte cinsiyet steroidleri sağlar. Yanı sıra normal büyüme ve boy uzaması için tiroid hormonlarının da normal düzeylerde olması gerekir.⁴ Ergenlik dönemi, kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri ile, erkeklerde ise testis hacmi ve yine pubik kıllanma evreleri ile takip edilebilir.⁴⁰ Kız çocuklarında ergenlik, meme gelişiminin başlaması ile başlar, kızların % 10-20'sinde pubik kıllanma ile başlar. Meme gelişimi sekiz yaşından itibaren ve genellikle on üç yaşından önce gözlenir.³⁹ Erkek çocuklarda ise, testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir; bu durum dokuz buçuk yaşından itibaren, on iki yaşından önce gözlenir ve takiben pubik kıllanma başlar.³⁹ Ergenliğin başlamasından ortalama $1,8 \pm 0.6$ yıl sonra menarş olur. Menarş, ergenlikte genel olarak geç evrede, büyüme patlamasının en hızlı yaşandığı evreden sonra büyüme yavaşlamaya geçtiğinde görülür.⁴ Menarş olduğunda, çocuk artık nihai boyunun % 97,5'ine ulaşmıştır.

Ergenlikte hızlanan büyüme, kısa bir dönem boyunca doruk noktasına ulaşır; bu büyümenin en hızlı olduğu döneme “doruk/zirve büyüme hızı evresi” adı verilir.^{4,39} Zirve evresine, kızlarda ergenliğin başlaması ile, yani meme evre 2-3 iken, menarştan 1.3 yıl önce ulaşılır. Erkeklerde ise, ergenliğin ortasında, genital evre 3-4 iken, spermarşla beraber yani ergenlik başlangıcından 1,5-2 yıl sonra ulaşılır. Zirve büyüme hızı kızlarda 7-8 cm/yıl ($8,13 \pm 0.78$), erkeklerde 8-9 cm/yıl ($8,8 \pm 1.05$) civarındadır.^{4,39} Ergenlik boyunca, kızlar ortalama 16-25 cm, erkekler 25-28 cm uzar; ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun % 99'una ulaşmış olur.^{4,41} Kızlarda on altı yaş, erkeklerde on sekiz yaş civarında, epifizlerin kapanması ile büyüme durur.⁴

2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi, sağlam çocuk takibinin en önemli ögesidir. Normal büyümeden sapma, hastalıklara, beslenme problemine veya gelişimsel bir bozukluğa bağlı olabilir.⁴² Normal büyümenin tanınması ve izlemi için, çeşitli standartlar gerekir. İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu,

vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi gibi) göre yapılır.² Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi en az bir yıl olmalıdır.^{41,43} Ölçümlerin olabildiğince hassas ve doğru olabilmesi için, mümkün olduğunca aynı cihazlarda, aynı kişiler tarafından ölçüm yapılmalı, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılmalıdır. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

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

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

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

2.2.1. Vücut Ağırlığı

Kullanılan teraziler hassas olmalıdır; iki yaşından küçükler için en fazla 10 g'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 g'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler, ölçüm yapılırken giysisiz ve bezsiz olmalıdır, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalıdır ve bebek/çocuk, terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır.^{4,42}

2.2.2. Boy Uzunluğu

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. Boy ölçümü için en uygun araç, "Harpenden stadiyometresi" dir (Şekil 2a). Bu cihazda başa temas eden düzlemin geniş olması sebebi ile başın en tepe noktasından ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm yapılırken baş, omuzlar, kalça ve ayak topuğu dik ve paralel düzlemde olmalıdır. Boy uzunluğu, 2 yaşa kadar sırt üstü yatar pozisyonda, özel "yatay ölçüm masası"nda yapılır (Şekil 2b).



Şekil 2 a. Harpenden Stadiyometresi, b. Yatay Ölçüm Masası

Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama bir cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta ölçüm ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değışken olması, diurnal özelliği nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde ve eğitimli kişiler tarafından yapılmalıdır.^{4,42}

2.2.3 Takvim Yaşı (Desimal Yaş)

Ölçümlerin doğru ve pratik bir Şekil de değerdendirilebilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi, her ölçümdeki tarihin de aynı Şekil de not edilmesi gerekmektedir. Büyüme eğrilerini kullanırken çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesap edilir. Bunun yanında, desimal takvimi kullanarak olgunun yaşını daha doğru ya da daha ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım, özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve

büyüme hızını hesaplarırken kolaylık sağlamaktadır. Desimal yaş hesaplamasında bir yıl ona bölünür.Yılın her günü için hesaplanmış değerler desimal takvimde bellidir (Tablo 2). Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden doğum gününe uyan değerin çıkarılması ile desimal yaş elde edilir.⁴

2.2.4. Büyüme Hızı

Bir çocuğun büyüme hızını hesaplayabilmek için, çocuğun boyunun farklı zamanlarda ölçülerek iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi gerekir. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirerek, büyüme hızının iyi hesaplanabilmesi için, çocuğun boyunun bir ya da iki yıl düzenli aralıklarla (üç-dört ayda bir) ölçülmesi gerekir. Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır. Bu şekilde ölçümleri yıllık değerler şeklinde göstermek kolaylaşır. Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme geriliği şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen, büyüme hızının 25. persentil (~ 1 SD) değerinin üzerinde bulunması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür.⁴ Türk çocuklarının yaşa göre büyümelerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucunda hazırlanan boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri kullanılmaktadır.⁴⁴

Tablo 2. Desimal Takvim

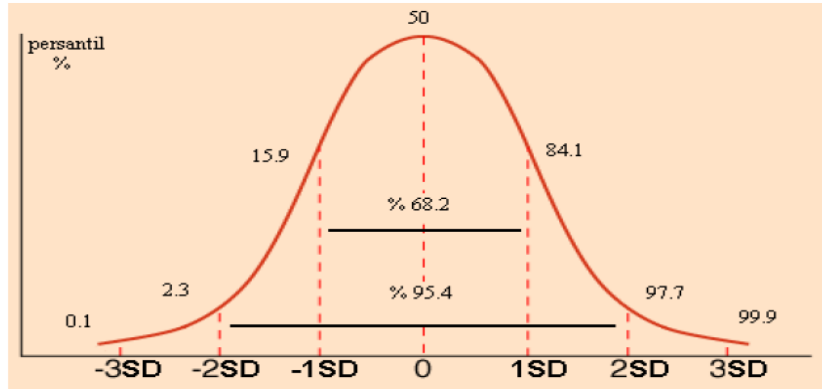
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.000	0.085	0.162	0.247	0.329	0.414	0.496	0.581	0.666	0.748	0.833	0.915
2	0.003	0.088	0.164	0.249	0.332	0.416	0.499	0.584	0.668	0.751	0.836	0.918
3	0.005	0.090	0.167	0.252	0.334	0.419	0.501	0.586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

2.2.5. Büyüme Eğrileri

Çocukların büyümelerini değerlendirmek için ölçümlerinin benzer etnik, coğrafi ve iklimsel özellikleri paylaştıkları çocuklarla karşılaştırması amacı ile hazırlanan tablolarıdır. Bu standart tablolar aynı popülasyondaki beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan, sağlıklı orta-yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanır.^{42,45,46}

Ortalama ve Ortalamadan Sapma

Ordinat (dikey eksen) çocuk sayısını, absis (yatay eksen) de ölçümleri gösterecek şekilde değerler grafiksel çizilecek olursa aynı özellikleri taşıyan çocukların boylarının normal dağılım eğrisini (ortadan sapma, standart deviasyon, Gauss eğrisi) çizdiğini görürüz. Çocukların % 68.2'si, ortalama değerin ± 1 SD sınırları içinde bulunur. Ortalama değerin ± 2 SD sınırına ise daha büyük bir grup yani çocukların yaklaşık olarak % 95.4'ü girer (Şekil 3). Normali tanımlarken bu ölçüt alınarak ortalama değerin + ve - 2 SD aralığı kullanılır. Şekil de görüldüğü gibi - 2 SD yaklaşık olarak 3 (2.3) persentile ve + 2 SD ise 97 (97.7) persentile denk gelmektedir (Şekil 3).⁴

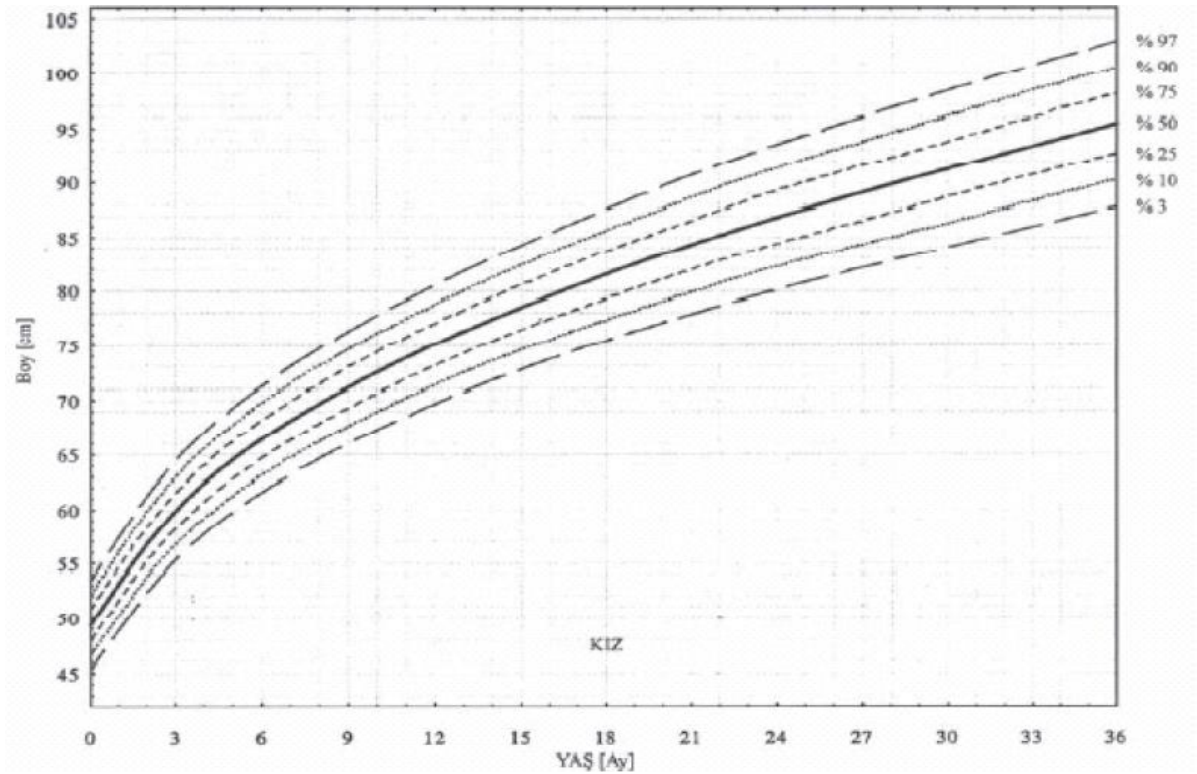


Şekil 3. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi

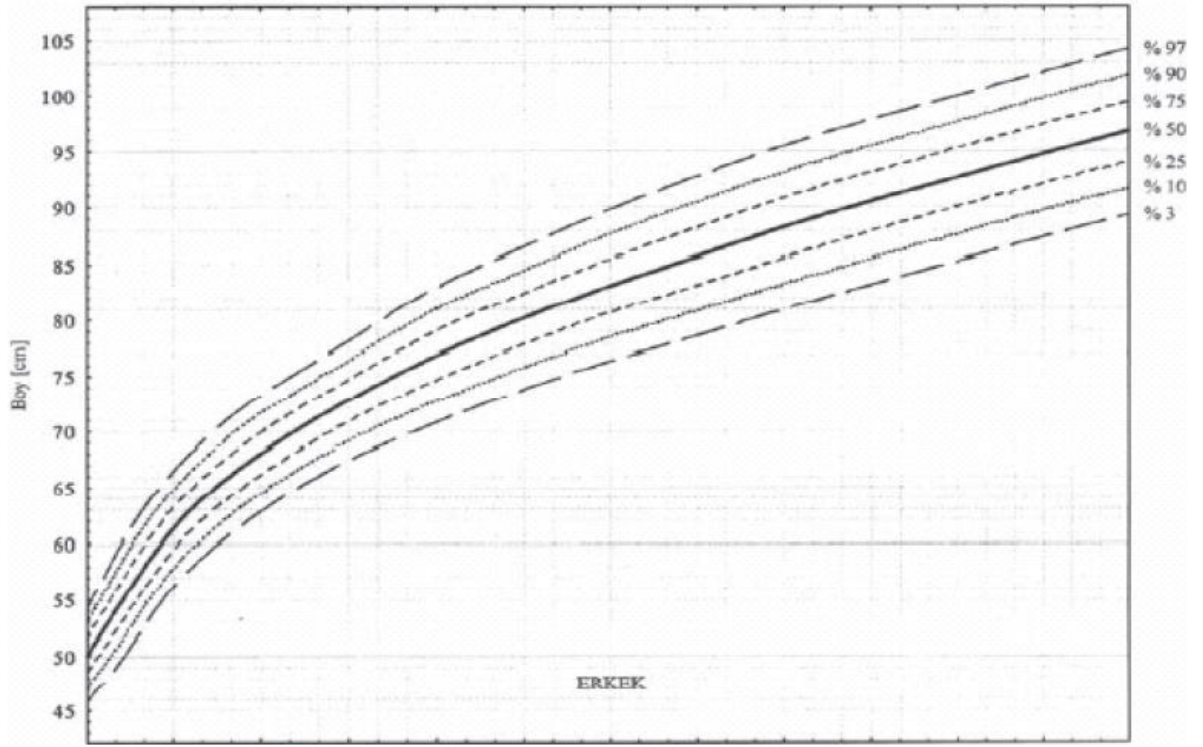
Persentil (Yüzdelik) Eğrileri

Normal dağılımı gösteren ve daha sık kullanılan yöntemdir. Persentil değerler en doğru olarak izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri

(yaşa göre kg veya cm gibi) ile hız eğrileri (zaman birimine göre) olarak belirtilir. Ortanca değer 50. persentile, alttan $\frac{1}{4}$. değer 25. persentile eşdeğerdir. Bu persentil değerlerinin karşılık geldiği eğriler normal çocuk izleminde kullanılır.⁴ 2008’de Gökçay ve ark. on beş gün ve beş yaş arası ve 2008’de Neyzi ve ark. altı ve on sekiz yaş arası Türk çocuklarının en son standart büyüme eğrilerini yayımladılar (Şekil 4-5).^{45,46}



Şekil 4. 0-18 yaş Türk kız çocuklarının boy persentil eğrileri⁴⁶



Şekil 5. 0-18 yaş Türk erkek çocuklarının boy persentil eğrileri⁴⁶

Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru (SDS)

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SDS) için “Z-skoru” terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir.⁴⁷ Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma skoru (SDS), aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

Çocuğun boyu (cm) - yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50. persentil) değeri (cm)
Yaş ve cinsiyete göre ortadan sapma (standart deviasyon) (SD)

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri “0” dır. +2 sds ve -2 SDS arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir.⁴⁷

2.2.6. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır.⁴ Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında bilgi verir.⁴² Olgunlaşmanın derecesi hakkında bilgi verirken, ergenliğin başlangıcı hakkında kronolojik yaşa göre ek bir tahmin gücü sağlamaz.⁴² Tek istisna kızlarda menarştır ki kronolojik yaştan bağımsız kemik yaşı on üç olduğunda menarş olur.^{9,42,48} Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır.^{42,49} Kemik olgunlaşmasına etki eden faktörler tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik faktörler, tiroksin, BH ve cinsiyet steroidlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem (ve atlas) vardır: Greulich-Pyle atlası ve Tanner-Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de sol (kullanılmayan taraf) el ve el bilek ön-arka grafisi kullanılır.⁹

2.2.7. Hedef Boy ve Tahmini Erişkin Boyun Hesaplanması

Boy kısalığına yaklaşımda değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli nokta anne-baba boyudur. Bir çocuğun boyunun belirlenmesinde en önemli faktör genetik etkidir. Normal büyüyen bir çocuk yaklaşık on ikinci ayda genetik potansiyeline uygun bir persentil değerine yaklaşımaya başlar.⁹ Persentil eğrisinde boyunu izlediğimiz her çocuğun anne ve baba boyunun persentil eğrisinde işaretlenmesi gerekir. Anne-baba boyuna göre hedef boy on sekiz yaş hizasına işaretlenir. Kız çocuklarda anne boyu ve baba boyu toplamından 13 cm çıkarılarak ikiye bölünür. Erkek çocuklarda ise anne boyu ve baba boyu toplamına 13 cm eklenerek ikiye bölünür. İzlediğimiz çocuğun hedef boyu çevresel faktörlere bağlı olarak 5-10 cm'lik sapma gösterebilir.^{9,49,51,52}

2.2.8. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends)

Tüm toplumlarda büyüme-gelişimde nesilden nesile farklılıklar oluşur. Bu farklılıklar özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir ki bu, büyüme-gelişme

üzerinde beslenme, sosyoekonomik durum gibi çevresel koşulların etkilerini ortaya koymaktadır.² Endüstrileşmiş toplumlarda özellikle Avrupa ülkelerinde bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da asıl etkisini Avrupa, Amerika ve Japonya ve benzer diğer ülkelerde 20. yüzyıl içinde göstermiştir, bu nedenle “yüzyılın eğilimi” olarak adlandırılmaktadır.⁵³ Avrupa’da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri bir boy artışı vardır. Son yıllarda yavaşlamakla birlikte 10-30 mm/yıl aralığında devam etmektedir.⁵⁴ Benzer şekilde ikinci dünya savaşı sonrası Japonya’da 1940-1960 arasında erişkin boyunda belirgin artış olmuştur. Hatta 1950-1960 arasında 14 yaş erkek çocuklarında 8 cm’lik rekor bir artış olmuştur.^{2,54,55} Gelişmekte olan üçüncü dünya ülkelerinde çevre koşulları, hijyen, sağlık hizmetleri, beslenme ve sosyoekonomik durum düzeldikçe yüzyılın eğilimi de belirginleşmektedir. Avrupa’da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması bu toplumlarda yeni yeni yaşanmaktadır.^{53,54} Ülkemizde ise Şimşek ve ark yaptığı çalışmada, 10 yıllık takibe göre erkek çocuklarda ağırlıkta 2.8-6.5 kg, boyda 1.8-5.7 cm artış olduğu saptanmıştır.⁵⁶ Yüzyılın eğilimi boy uzaması yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken ergenliğe girmeye başlamışlardır.⁵³

2.3. Boy Kısallığı ve Büyüme Geriliğine Yaklaşım

Boy kısallığı, genel olarak o andaki durumu yansıtan bir terim olup, yaş ve cinsiyete göre çocuğun boyunun 3. persentil altında veya ortalama boyun iki standart sapma (-2 SD) altında saptanmasıdır.⁵⁷ Bu eğriler, boy kısallığı olan çocuğu ilk değerlendirmede yardımcıdır. Çocuğun daha önceki büyüme seyri, genetik potansiyeli, ergenlik öncesi duraklama döneminde olup olmadığı gibi, daha ayrıntılı öykü, inceleme ve izlem, patolojik durumları fizyolojik durumlardan ayırmamızı sağlamaktadır.^{6,9} Bir çocukta boy kısallığı veya büyüme bozukluğu olduğundan bahsetmek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3 persentil/-2 SD’nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. persentil veya <-0.8 SD) ve persentil kaybetmesi (ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),

- Öngörülen boyunun, hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),

- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması.⁹

2.3.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi

2.3.1.1. Ayrıntılı Öykü ve Fizik Muayene

Kısa boylu çocuğun ilk değerlendirilmesinde doğum öyküsü, doğum ölçüleri, büyüme ve beslenme geçmişi, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, beslenme alışkanlıkları yanında anne-babasının büyüme ve ergenlik öyküsü, ailenin psikosoyal durumu ailede kısa boyluların, kronik hastalık ya da boy kısalığı ile giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Çocuğun uyku düzeni, parazit öyküsü, sık enfeksiyon öyküsü, ishal, kusma ve çok su içme ve çok idrara çıkma gibi yakınmaları olup olmadığı öğrenilir. Kullandığı ilaçlar ve diğer tedaviler sorgulanır (Tablo 3).^{6,9} Fizik muayenede, çocuğun genel görünümü, ağırlık-boy orantısı, vücut orantısı, cilt rengi, solukluğu, orta hat defekti veya herhangi bir anomalisinin olup olmadığına bakılır. Tiroid muayenesi, pubertal evrelemesi yapılır. Kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği ve benzer bulguları olup olmadığına bakılır. İkinci aşamada çocuğun vücut ölçüleri alınır. Boy, ağırlık, küçük çocuklarda baş çevresi ölçülür. İskelet displazilerinin hafif formlarını, sendromik boy kısalıklarını anlayabilmek için vücut oranları (ör. üst/alt segment oranı), ekstremiteler uzunlukları (ör. kulaç mesafesi), ekstremitelerin kendi içinde orantısına bakılır.⁹

Tablo 3. Boy Kısaldığı Anamnezi⁹

Öykü:	Kısaldık ilk ne zaman fark edildi?		Her iki tarafın aile boy sicili
	İlerleyici mi?		Akraba evliliği var mı?
	Önceki boy ölçümleri var mı?		Ailede ergenlik yaşı
Doğum öyküsü:	Gebelik özellikleri, sorunları, ilaç kullanımı		Ailede sosyokültürel yapı, annenin iş öyküsü
	Doğum biçimi		Genetik hastalıklar
	Doğum kilosu, boyu	Psikososyal durum:	Evde kim bakıyor?
	Doğum sonrası sarılık, kabızlık, el-ayak şişliği		Kardeş ve ev içi ilişkileri nasıl?
Süt çocukluğu:	Anne sütü alma süresi		Yuva veya okula gidiyor mu?
	Ek gıdalar ve başlanma zamanları		Başarısı nasıl?
	Tartı alma durumu	Beslenme durumu?	İştahı nasıl?
	Nöromotor gelişme basamakları, kabızlık, diyet		Yedikleri, yemedikleri ve miktarı?
Geçirdiği hastalıklar:	Yapılan tedaviler	Şikayetleri var mı?	Baş ağrısı, görme bozukluğu
	Ameliyatlar		Kabızlık, karın ağrısı, ishal
Aile öyküsü:	Kardeş sayısı, doğum aralıkları		Çok su içme, çok idrara çıkma
	Diğer kardeşlerin büyümeleri nasıl?		Öksürük, solunum sıkıntısı
	Anne-baba boyu		Bulantı, kusma

2.3.1.2. Yapılacak Tetkikler

Kısa boylu çocuğun öykü ve fizik muayenesinde belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki tetkikler yapılır (Tablo 4). Bu tetkikler sonucunda, organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise, çeşitli derecelerde BH eksikliği olanlar ile genetik gecikmesi (konstitüsyonel büyüme geriliği ve ailevi büyüme geriliği) olanları kapsar. Bu iki tablo birbirine çok benzemektedir ve genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile anamnezine, kemik yaşına ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir.⁶

Tablo 4. Büyüme geriliği için yapılacak tetkikler^{6,9}

İlk aşamada yapılacaklar	İleri düzeyde yapılacaklar
El- el bilek grafisi ile kemik yaşı tayini	Sella- hipofiz MRG
Böbrek fonksiyon testleri: Üre, kreatinin, idrar analizi, idrar kültürü	Parathormon, serbest vitamin D3 düzeyleri
Karaciğer fonksiyon testleri: ALT, AST, GGT	İskelet grafileri
Ca, P, ALP	LH/FSH
Na, K, Cl	Karyotip (özellikle kısa boylu kızlarda)
Eritrosit sedimentasyon hızı	Dinamik GH ve diğer uyarı testleri: ITT, L-Dopa, Clonidin, TRH, vb..
Tam kan sayımı	Uykuda GH salınımı (uyku testi)
Kan folat ve vit B12 düzeyi	IGF-I jenerasyon testi
Antitendomisyum IgA, IgG	Malabzorpsiyona yönelik D-ksiloz testi
TSH, fT4	Çölyak ve diğer malabzorpsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi
IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri	Supresyon testleri: Cushing hastalığı için deksametazon supresyon testi, vb..

Büyüme hormonu eksikliği, düşünülen çocuklarda ilk aşamada kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılır.^{6,58} Çocuğun en az 6 aylık izleminde boy kısalığı ve büyüme hızının düşük olduğu tespit edilip, ek bir organik sorunu saptanmazsa, BH eksikliği ön tanısı ile, ileri tetkik yapılır. İlk aşamada bakılan IGF-1, IGFBP-3 değerleri yaşa göre düşükse bir BH uyarı testi yapılır. L-Dopa, Arjinin, klonidin, insülin tolerans testi ile BH uyarısı yapılabilir. Eğer BH doruk değeri ilk testte <10 ng/ml bulunursa, ek olarak ikinci uyarı testi yapılmaktadır.⁵⁸ İkinci testte de BH doruk değeri düşük bulunursa hasta BH eksikliği kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml bulunursa, hasta tekrar değerlendirilir ve izleme alınır. Hiç bir test kesin tanı koydurucu özelliğe sahip değildir.

Büyüme hormonu eksikliği endokrin eksende, çeşitli aşamalardaki bozukluklardan/eksikliklerden kaynaklanabilir. Hipofiz-BH eksenindeki aksamalarda uyarı testleri anormal bulunur. Nörosekretuar disfonksiyon grubunda ise, uyarı testleri normal bulunurken kan IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ve uykuda BH profili düşük bulunabilir. Eğer BH doruk sayısı ve düzeylerinde anormallik bulunursa, kısa dönem BH tedavisi uygulanarak, tedavi cevabına bakılır ve hastaya tanı konur.^{6,8} Nörosekretuar disfonksiyon denen ve hafif BH eksikliği grubuna giren bu durum, idiyopatik boy kısalığı olarak takip edilen hastaların bir kısmındaki asıl sorundur.⁸ İdiyopatik boy kısalığı (ISS) olan çocukların

uyku testi ve 24 saat'lik BH profilinin normal olması beklenir.⁵⁹ Nörosekretuvar disfonksiyonu olan hastaya uyku testi ya da 24 saat'lik monitörizasyon yapılmadığında, hasta uyarı testi sonuçları normal olduğundan ISS olarak tanımlanır. Yine, bazı ISS hastalarında hafif düzeyde BH eksikliği, düşük doz BH tedavisine alınan olumlu cevapla gösterilmiştir.⁸

Boy kısalığına organik, hormonal, biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın yalnızca psikolojik nedenler de yol açabilir, aile içi stres, psikolojik bir travma, duygusal açlık sendromu gibi nedenler araştırılıp ortaya çıkartılmalıdır.⁹

2.3.2. Boy Kısalıklarının Etyolojik Sınıflaması

Boy kısalığının nedenlerine göre sınıflaması Tablo 5'te görüldüğü gibidir.^{8,9}

Tablo 5. Boy Kısalıklarının Sınıflaması

1) İdiyopatik Boy Kısalığı	
Genetik (ailevi) boy kısalığı	
Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi	
2) Patolojik boy kısalıkları:	
Vücut oranlarını bozanlar	Vücut oranlarını bozmayanlar
İskelet displazileri	İntrauterin büyüme geriliği
Radyasyon etkisi	Kromozom anomalileri
Raşitizm	Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar

2.3.2.1. İdiyopatik Boy Kısalığı (ISS)

Boy kısalıklarının % 50-80'ini normalin varyantı boy kısalıkları meydana getirirken, geri kalan kısmını patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır.^{51,60,61} Yapılan son çalışmalara göre ISS tanımı, negatif bulgulara dayanan bir tanımdır. Bir kişinin boyu, içinde bulunduğu toplumda aynı yaş ve cinsiyet grubuna göre - 2 SD'nin (3. persentil) altında ise ve bu

kişinin ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden saptanmadıysa "idiyopatik boy kısalığı" tanımı kullanılır. Bu terim, eskiden kullanılan "normalin varyantı boy kısalığı" veya "BH eksikliği olmayan boy kısalığı" terimlerinin yerine kullanılmaktadır.⁶²

İdiyopatik boy kısalığı tanısı için; normal doğum ağırlığı ve normal vücut oranları olması, kronik organik hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık, ağır duygusal bozukluk veya endokrin bozukluk olmaması ve beslenmenin normal olması gereklidir. Büyüme hızı normal ya da yavaş olabilir.^{7,62} Son yıllarda yapılan bir çalışmada, ISS alt gruplara ayrılmıştır.⁷ Buna göre, çocuğun topluma göre kısa kaldığı ama ebeveynlerine göre hedef erişkin boyu sınırları içinde kaldığı "ailevi boy kısalığı" bir grubu oluşturur. İkinci grup ise, hem ailesine hem de topluma göre kısa kaldığı "ailevi boy kısalığı dışı kısalık"tır. Bu sınıflama, boya göre yapılmaktadır, bir de büyüme hızına göre yapılan alt sınıflama vardır; büyüme hızı (büyüme hızı 25. persentil altına düşen) yavaşlayan grupları da dahil eder. Burada, büyüme gecikmesi için alınan kriter, büyüme hızı ya da kemik yaşından ziyade ergenlik başlangıç yaşı olarak belirlenmiştir.^{8,62} Büyüme yavaşlaması veya gecikmesi hem ailevi hem de ailevi olmayan boy kısalıklarında görülmektedir ve klasik olarak "konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi" olarak bilinen grup "ergenlik gecikmesi olan ailevi boy kısalığı dışı kısalık" grubuna girmektedir.^{7,8} En son ESPE (Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği) sınıflamasına göre ise ISS'nin alt dalları şöyle sıralanmıştır(Tablo 6):

Tablo 6. İdiyopatik Boy Kısalığının Sınıflaması (ESPE)⁶²

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

Tüm ISS gruplarına bakıldığında, doğal uzama seyrinde final boy, ergenlik öncesi boya göre yaklaşık 1 SD daha uzun olmaktadır.⁶³ Ailevi ve ailevi olmayan kısalıklar karşılaştırıldığında ise ailevi boy kısalığında kemik yaşında fazla gecikme olmazken, ailevi

olmayan özellikle konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi olan grupta kemik yaşı yaklaşık – 2 SD’ dedir.⁸ Konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi gecikmiş pubertenin en sık karşılaşılan nedenidir.^{47,64-66}

Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda, her iki ebeveynde de kısalık varsa, ailede sendromik-genetik nedenli kısalıktan şüphelenilmiyorsa, patolojik bir bozukluk bulma ihtimali azdır. Bunun yanında, eğer ebeveynlerden yalnız biri kısa ise, ailede dominant geçişli genetik bir patolojiden şüphelenilebilir. Eğer çocuğun boy SDS’si hedef boyunun altında ve ailede konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi öyküsü varsa, çocukta da benzer bir tablo beklenebilir. Fakat ailede konstitüsyonel gecikme öyküsü yoksa ve çocuk aileye göre kısa ise çocuk daha ileri araştırılmalıdır.⁸ Büyüme hormonu tedavisi açısından da, iki grup arasında fark vardır. Ailevi boy kısalığında çocuğun boy SDS’si hedef boy SDS’sine yakındır bu nedenle BH tedavisi daha az etkilidir, ailevi olmayan kısalıklarda ise tedavi daha etkilidir.¹⁹ İdiyopatik boy kısalığının olası nedenlerine yönelik bir alt sınıflama daha yapılmaktadır (Tablo 7).^{67,68}

Tablo 7. İdiyopatik boy kısalığının olası nedenleri^{67,68}

1) Büyüme hormonu ile ilgili patolojiler	2) İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ile ilgili patolojiler
Büyüme hormonunun hafif salınım kusurları (nörosekretuvar disfonksiyon)	Sekonder IGF-I eksikliği (GH’nin hafif salınım kusurlarına bağlı olarak)
Hafif GH duyarlılık kusurları	Primer IGF-I eksikliği (normal GH ve düşük IGF-I düzeyi ile seyreder)
Büyüme plağı biyolojisini etkileyen genetik faktörlerin bir karışımı	İnsülin benzeri büyüme faktörü-I direnci
	Diğer nedenler

Her ne kadar nedeni bilinmeyen olarak tanımlansa da, bir kısım olgudaki kesin patoloji ileri incelemelerde aydınlatılabilmektedir. Genetik bilimi ve araştırmalar ilerledikçe ISS tanısı yerini yeni tanılara bırakacaktır.⁸

2.3.2.2. Patolojik Boy Kısalmaları

Patolojik boy kısalmalarına neden olan çok sayıda etken vardır. Literatürlerde sıklığı % 20 ile % 34.3 arasında gösterilmektedir.^{61,60,69}

2.3.2.2.1. Endokrin Nedenler

Endokrin bozuklukların hemen hepsi büyüme üzerine etki eder. Büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, Cushing sendromu, diabetes insipitus, kötü kontrollü diabetes mellitus ve psödohipoparatiroidizm boy kısıklığı nedeniyle başvuran hastalardaki endokrin nedenleri oluşturur. Puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazili olgular ise tanı anında boy kısıklığına neden olmayıp ileride erişkin boylarının kısa olma olasılığı olan gruptur.^{46,51} Endokrin nedenlerin tanısının zamanında konması çoğu durumda bir eksiklik veya fazlalık olduğundan tedavi yanıtının iyi olması nedeniyle önemlidir.⁶ Boy kısıklığına neden olan endokrin nedenler en son ESPE sınıflamasına göre Tablo 8'deki gibidir.

A. Büyüme Hormonu Eksikliği

Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonu uzama için şarttır. BH'nin hipofizden salınımı, inhibitör ve stimülatör etkilerle dengelenmektedir. Hipotalamik peptidlerden büyüme hormon salgılatıcı faktör BH salınımını uyarmakta, somatostatin (büyüme hormonu salınımını inhibe edici faktör) ise inhibe etmektedir. BH epizodik olarak salınmakta, doruk salınım uykuda meydana gelmektedir. Büyümeyi uyarıcı etkisini IGF-I üretimini uyarak veya direkt kemikleri etkileyerek gerçekleştirmektedir. IGF-I, BH üzerine olumsuz geri bildirim etkisine sahiptir. Diğer faktörler (transkripsiyon faktörleri PIT-1 ve PROP-1 gibi) ve hormonlar (ghrelin ve tiroid hormonları) da büyüme hormonu üretimi ve salınımını etkilemektedirler.⁶⁴ BH eksikliğine; ailevi BH eksikliği, idiyopatik BH eksikliği, intrakranial malformasyonlarla beraber görülen büyüme hormonu eksikliği (septo-optik displazi, ortahat gelişimsel anomalileri), hipofiz veya hipotalamus tümörleri (kraniyofarengioma), kranial radyoterapi, enfeksiyonlar (menenjit), infiltratif hastalıklar (Histiositoz-X), travma (zor doğum veya kafa travmaları), cerrahi girişimler neden

Tablo 8. Boy Kısaliğına Neden Olan Endokrin Bozukluklar, ESPE Sınıflaması⁶²

ESPE kodu	Tanı	ESPE kodu	Tanı
1B.3	Büyüme hormonu eksikliği (Sekonder IGF eksikliği)	1B.3b	Edinilmiş büyüme hormonu eksikliği
1B.3a	Konjenital büyüme hormonu eksikliği	1B.3b.1	Kraniofaringioma
1B.3a.0	Başka yerlerde sınıflanan kompleks bozukluklara eşlik edenler (Fanconi send.)	1B.3b.2	Diğer hipofiz tümörleri; örn: germinom
1B.3a.1	Diğer kompleks bozukluklara eşlik edenler. örn: ektodermal displazi	1B.3b.3	Hipofiz/ hipotalamustan uzak yerleşimli kranial tümörler. örn: gliom, nazofarengeal tümör
1B.3a.2	Bilinen genetik bozukluklar	1B.3b.4	Kranium dışı tümörler; örn: lösemi, lenfoma
1B.3a.2a	<i>HESX1</i>	1B.3b.5	Kafa travması
1B.3a.2b	<i>LHX3</i>	1B.3b.6	Santral sinir sistemi enfeksiyonları
1B.3a.2c	<i>LHX4</i>	1B.3b.7	Granümatöz hastalıklar; örn: histiyositoz
1B.3a.2d	<i>PROP1</i>	1B.3b.8	Vasküler anomali
1B.3a.2e	<i>POU1F1</i>	1B.3b.9	Diğer nedenler
1B.3a.2f	<i>BHRHR</i>	1B.4	Büyüme hormonu-IGF eksenindeki diğer bozukluklar (primer IGF-I eksikliği ve direnci)
1B.3a.2g	<i>BH</i>	1B.4a	Biyo-inaktif büyüme hormonu (Kowarski send.)
1B.3a.2y	Diğer spesifik genetik bozukluklar	1B.4b	Büyüme hormonu reseptör anormallikleri (Laron send.)
1B.3a.3	Serebral ve fasiyal malformasyonlarla beraber görülenler; (septo-optik displazi, boş sella sendromu, orta hat damak yarığı)	1B.4c	Büyüme hormonu sinyal ileti anormallikleri (STAT5B bozukluğu)
1B.3a.4	Prenatal enfeksiyon kaynaklı; örn: Rubella	1B.4d	ALS (acid-labile subunit) eksikliği
1B.3a.8	Diğer spesifik bozukluklarla ilişkili olanlar	1B.4e	IGF-I eksikliği
1B.3a.9	İdiyopatik	1B.4f	IGF direnci (reseptör sonrası bozukluklar)
1B.3a.9a	Klasik idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE)	1B.4z	Diğer nedenler
1B.3a.9b	Nörosekretuar disfonksiyon	1B.5	Diğer endokrin nedenler
		1B.5a	Diğer bölümlerde sınıflanan bozukluklar: Cushing sendromu, hipotiroidi
		1B.5b	Hızlanmış kemik olgunlaşması sonucu erişkin boy kısaliğı örn: puberte prekoks, hipertiroidi, KAH
		1B.5y	Diğer nedenler

* Multipl hipofiz hormon eksiklikleri söz konusu ise diğer hormon eksiklikleri ayrı sınıflanır.

olmaktadır. Beraberinde diğer hormon eksiklikleri de görülebilir. İzole BH eksikliği insidansı 4000-10000 canlı doğumda 1'dir.⁵¹

BH eksikliğinin doğumsal veya edinsel olduğunu gösteren ipuçları altta yatan nedene bağlıdır. Doğumsal BH eksikliği bazı yenidoğanlarda hipoglisemi, hepatitin yol açtığına

benzer bir sarılık ve erkek çocuklarda mikropenise neden olabilir (özellikle gonadotropin eksikliği de söz konusu ise). Doğumsal BH eksikliği olan diğer bebekler yenidoğan döneminde hiçbir bulgu vermeyip, daha sonra azalan büyüme hızı nedeniyle tanı alabilirler. Etkilenen çocukların doğum ağırlığı ve boyu genelde normaldir. Büyüme yavaşlaması süt çocukluğu döneminin sonuna doğru başlar. Yetersiz büyüme hızı 3 yaş civarında belirgin hale gelmektedir.^{46,51,64} Edinsel BH eksikliği durumlarında ya olayı başlatan bir durumun öyküsü (kranial radyoterapi veya kafa travması), ya da intrakranial bir lezyonu düşündürecek bir öykü, baş ağrıları, kusma, görme problemleri bulunur. Etkilenen çocuklar bu durumların başlangıcına kadar normal büyümekte, bundan sonra büyüme hızları düşmektedir.^{46,51,64} Doğumsal BH eksikliği orta hat defektleri, mikrofalus; edinsel BH eksikliğinde altta yatan patolojiye ait ipuçları; kraniyofarengioma gibi orta hat tümörlerinde papil ödemi, bitemporal hemianopsi, optik atrofi veya Langerhans histiositozisi gibi durumlarda dermatit, skalp lezyonları ve hepatosplenomegali olabilir. Panhipopituitarizmi olanların puberteye girişleri gecikmekte veya pubertal gelişim seyirleri aksamaktadır.^{46,51,64} Fizik muayenede, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar tipik olarak kısa ve infantil görünümlüdürler. Klasik olarak çocuklar tombul ve bebeksi görünümlü olup boylarının kilolarına oranla daha fazla geri kaldığı saptanmaktadır (boy yaşı < ağırlık yaşı). Tiz sesleri, gecikmiş diş gelişimleri, frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, ön fontanelin kapanmasında gecikme, yetersiz kas kitleleri vardır.^{46,51,64,70,71} Klasik olarak BH eksikliği tanısı; kısa boy (<3. persentil veya <-2 SDS), düşük büyüme hızı, geri kalmış kemik yaşı (kemik yaşı=boy yaşı < kronolojik yaş), yaşa ve cinsiyete göre düşük serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ve boy kısalığına neden olabilecek başka sorunlar dışlandığında farmakolojik uyanların (klonidin, arginin, L-dopa, glukagon gibi) en az ikisine düşük (<10 ng/ml) BH yanıtı alınması ile konur.^{46,51,64} BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, rekombinan BH ile tedavi edilebilmesi nedeniyle farklı bir yere sahiptir. BH eksikliği tanısı için araştırılması gereken hastalar;

- boyu yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre -3 SDS ve altında olanlar
- büyüme hızı yaşa, cinsiyete ve puberte evresine göre düşük olanlar
- kemik yaşı, takvim yaşından en az 2 yıl geri olanlar

- hipotalamo–hipofizer eksen yetersizliğine ait ek bulguları olanlar (hipoglisemi, mikropenis, septo-optik displazi, intrakranial tümör veya radyoterapi öyküsü)

- diğer hipofizer hormonlardan birinde eksiklik olduğu gösterilmiş olgular.⁷²

İzole BH eksikliği klinik tabloya ve kalıtımına göre 3 alt gruba ayrılır, bu gruplandırma etiyolojiden bağımsızdır⁷¹:

İzole BH Eksikliği Tip 1: Otozomal resesif geçişlidir iki gruba ayrılır:

Tip 1a: İzole BH eksikliğinin en ağır formudur, hastaların doğum ağırlıkları düşüktür, yenidoğan döneminde hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür; ciddi büyüme gelişme geriliği, doğum sonrası 6. aydan itibaren başlar. Bu hastalarda, serumda BH saptanamaz, BH tedavisine çok iyi cevap verirler, fakat zamanla BH'ye nötralizan antikor geliştirirler.^{71,73-75}

Tip 1b: İzole BH eksikliğinin daha hafif bir formudur, uyarı testlerine düşük düzeyde BH cevabı tespit edilmektedir. BH tedavisine yanıt iyidir ve nötralizan antikor gelişmez. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptör mutasyonları, etiyolojide yer almaktadır. Büyüme hormonu seviyesi oldukça düşüktür ya da BH serumda gösterilemez.^{71,73-75}

İzole BH Eksikliği Tip 2: İdiyopatik form hariç tutulursa, en sık görülen izole BHE'dir. Otozomal dominant (baskın) geçişlidir. Genellikle *BH1* gen mutasyonları ile ilişkilidir. Büyüme hormonu gen mutasyonları ile ilgili olanların BH seviyeleri oldukça düşüktür; BH tedavisine yanıt iyidir. Fenotipin şiddeti aynı aile içinde bile farklılık gösterir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi, oldukça değişkendir. Tanı sırasında çocuklar zayıf yapılıdır, tedavisiz erişkin boyu -1.8 ve -4.5 SD arasında değişir (ortanca -3.6 SD'dir).^{71,76}

İzole BH Eksikliği Tip 3: X'e bağlı resesif geçişlidir ve fenotip çok değişkendir, buna çok çeşitli bölgelerdeki mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir.^{71,77,78} Bu sınıflandırmanın genetik alanındaki hızlı ilerleme ile gelecek yıllarda değişmesi beklenmektedir. İzole BH eksikliği hastalarının çoğunda *BHRHR* ve *BH1* gen mutasyonları saptanmaktadır. Tüm izole BH eksikliği hastalarına bakıldığında, % 3-30'unun birinci derece yakınında da hastalık mevcuttur ki hastaların bir çoğu kalıtılan gen mutasyonlarını taşımaktadır.^{19,79} Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü başlıca hipofizde bulunan bir reseptördür. Büyüme hormonu üzerinde pozitif salgılatıcı etkisi olan BHRH bu reseptör üzerinden etki eder.⁸⁰ İzole BH eksikliği olgularında etiyoloji olarak *BHRHR*'yi etkisiz

kılan çeşitli mutasyonlar gösterilmiştir. İlk kez Wanjnrajch ve ark., Hint-Müslüman asıllı akraba evliliği olan bir ailede 72. pozisyonda [72(E72X)] sonlanma kodonu tanımlayan bir nonsense (anlamsız) mutasyon bildirmişlerdir.⁸¹ Bunu takiben bir çok izole BH eksikliği (özellikle tip 1b) tanılı hasta ve ailesi üzerinde yapılan çalışmalar sonucu çeşitli *BHRHR* gen mutasyonları ortaya çıkarılmıştır.⁸²⁻⁸⁵ Büyüme hormonu geninin mutasyonları da izole BH eksikliği nedenlerindendir. Ağır hormon eksikliği görülen hastaların % 10-15'inde *BH1* gen kayıpları gösterilmiştir.^{71,77} Kalıtım şekli otozomal resesif (tip 1a-1b), otozomal dominant (tip 2), X'e bağlı resesif (tip 3) olabilir. *BH1* geni mutasyonları, izole BH eksikliği tip 1b'de oldukça nadir rastlanırken, tip 2 etyolojisinde rol oynayan bir çok missense (yanlış anlamlı) mutasyon ve intron 3'te çeşitli alıcı kırılma yeri mutasyonları gösterilmiştir.⁸⁶⁻⁹⁰ İtron 3 kırılma yeri mutasyonları, missense mutasyonlara göre daha ağır fenotipe neden olmaktadır.⁹⁰ İzole BH eksikliğine ek olarak ilk kez Kowarski ve arkadaşları oldukça nadiren görülen ve çeşitli *BH1* mutasyonları sonucu oluşan "biyo-inaktif BH sendromu"nu (Kowarski sendromu) tanımlamışlardır.^{71,91}

B. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İdiyopatik İBHE)

Tıpkı ISS tanısında olduğu gibi, elemeler sonucu ortaya çıkan bir tanıdır. İzole büyüme hormonu eksikliği olgularının büyük kısmı idiyopatiktir. Tanıyı koyabilmek için uyarılmamış ve uyarılmış BH düzeylerinin düşük olması gerekmektedir. Yanlış pozitif sonuçları engelleyebilmek için en az iki uyarı testinin yapılması ve sonuçlarının $BH < 20\text{mU/l}$ (<10 , 7.7 ya da $6.7\text{ }\mu\text{g/l}$ ya da ng/ml) olması gerekmektedir (1 mg sırasıyla = 2, 2.6 ya da 3 IU olarak alındığında bu değerlere karşılık gelir).⁶² İdiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği olgularının çoğunda parsiyel BH eksikliği söz konusudur (yani BH uyarı testi sonuçları, sınır $10\text{ }\mu\text{g/l}$ alındığı takdirde, $\geq 5\text{ }\mu\text{g/l}$ 'dir.).²⁰ Normal boy, normal uzama hızı ya da normal kemik yaşı genelde tanıyı ekarte ettirmese de tanıdan oldukça uzaklaştırmaktadır. Benzer Şekil de normal IGF-I, IGFBP-3 ve ALS değerleri de tanıdan uzaklaştırır.⁶² Klinik bulgular çeşitlidir ve genel izole BH eksikliği bulgularını sergiler. Doğumda makat gelişi, yenidoğan döneminde hipoglisemi atakları, uzamış yenidoğan sarılığı, mikropenis ve önde tek kesici diş olması bulgular arasında sayılabilir.^{70,71} Yakın zamanda, MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ile yapılan araştırmalarda idiyopatik

İBHE olgularının adenohipofiz hacimlerinin BH salınım kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterildi.⁷⁰ Kısmi İBHE klinik olarak idiyopatik boy kısalığı ile karışabilmektedir. İdiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği olarak tanı alan bazı çocuklarda, BH seviyeleri, ileri dönemde uyarı testleri tekrarlandığında normal bulunurken, ISS olarak tanı alan çocukların bazılarında tekrarlanan BH uyarı testleri sonucu BH seviyeleri düşük bulunabilir.⁸ Bunun nedenlerinden biri BH promoter bölgesi polimorfizmleri ve bunların oluşturduğu haplotiplerdir; bu haplotipler, BH gen bölgesinin fonksiyonunu, 3 kata kadar azaltıp artırabilmektedir.^{92,93} Bu haplotipler, uyarı testine BH cevabını çok etkilemezken bazal BH seviyelerini ve BH'nin fonksiyonunu etkilemektedir.^{8,94} Sonuçta, BH uyarı testi normal olan bir çocuğun 24 saatlik BH profili ya da gece salınım testi sonuçları düşük olabilmektedir. Bu çocuklara ISS ya da 24 saatlik salınım testi sonrası nörosekretuvar disfonksiyon denilmektedir.^{8,95}

İdiyopatik İBHE'de tedaviye yanıt ile ilgili yapılan bir araştırmada, olgular BH tedavisi ve puberte indüksiyonu almadıkları zaman ortalama -4.7 SD'lik bir erişkin boyuna ulaşmaktadır. Buna karşın hem BH tedavisi hem de ergenliği başlatıcı tedavi (puberte indüksiyonu) alan olgular ortalama - 1.6 SD'lik boy ortalamasına ulaşmaktadırlar. Yani tedavi edilen olgularda ortalama boy kazancı, 1.5-2 SD'ye, en fazla 3.5 SD'ye ulaşmaktadır.^{71,93} Hatta, BH tedavisine erken yaşta başlanan olguların ebeveynlere göre hesaplanan hedef boya ulaşması mümkündür. Yine de gerçek boy beklentisi, normal boy dağılımının alt sınırlarına yakın olmalıdır.⁹⁶

C. Biyo-inaktif Büyüme Hormonu Sendromu (Kowarski Sendromu)

Büyüme hormonu gen bölgesini etkileyerek, biyolojik olarak inaktif BH sentezlenmesine yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Bu tablo ilk kez Kowarski ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve biyo-inaktif BH sendromu olarak adlandırılmıştır.⁹¹ Olguların klinik bulguları klasik İBHE'ye benzer; serum BH düzeyleri normal olduğu halde, BH'nin işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz, bu nedenle IGF-I kan düzeyleri düşük bulunur.^{62,71} Bugüne kadar çok az hastada bildirilmiştir ve hastaların neredeyse hepsinde farklı *BH1* mutasyonu tanımlanmıştır (BH'nin BHR'ye ilgisini ve bağlanmasını azaltan mutasyonlar, büyümede etkili olan ERK

(extracellular signal-regulated kinase, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz) intraselüler sinyal ileti yolağını BH'nin aktive edişini azaltan ya da ortadan kaldıran mutasyonlar, gibi..).^{71,97-100}

D. Nörosekretuvar Disfonksiyon

Bu tanım uyarılmış durumlarda BH seviyelerinin normal bulunup, doğal salınım döngüsünde yeterli düzeye ulaşmadığı durumlar için kullanılır.⁶² Nörosekretuvar disfonksiyonu olan çocuklarda uyarı testi sonrası BH cevabı normalken, 24 saatlik spontan salınım monitörizasyonunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeydedir.^{8,9,62,95}

Nörosekretuvar disfonksiyon tanı kriterleri:

- Boy < 1. persentil
- Büyüme hızı $\leq 4\text{cm/yıl}$ (ergenlik öncesi)
- Kronolojik yaşa göre kemik yaşı 2 yıl veya daha fazla geri
- Uyarı testlerine BH cevabı normal ($\geq 10\text{ng/ml}$)
- Kan IGF-I düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşük olmalıdır.^{9,95}

İzole BH eksikliği grubunda olan çocuklarda da spontan BH düzeyleri düşüktür ve BH tedavisine başlandıktan sonra ilk yıl cevabına bakıldığında nörosekretuvar disfonksiyon grubundaki hastalar da İBHE grubundaki hastalara benzer yanıt vermişlerdir. Bu benzerliklere dayanarak bu iki tanının aynı BH salınım anomalileri grubunun farklı iki ucunu oluşturduğunu söyleyebiliriz.⁹³

E. Büyüme Hormonu Direnci (Duyarsızlığı)

Büyüme hormonu direnci (BHD), BH-IGF-I eksenindeki BH dışı eksikliklere bağlı oluşan bir spektrumdur.¹ Bu tabloda İBHE'nin aksine BH düzeyleri normal-yüksek bulunurken, IGF-I düzeyleri anormal düşük bulunur.^{1,101} İdiyopatik boy kısalığı olan hastalarla yapılan araştırmalarda, özellikle IGFBP düzeylerinin ISS hastalarının yaklaşık % 90'ında yaşa ve cinsiyete göre ortalamanın altında olduğu gösterilmiştir. Buna bakarak, hastalarının çoğunun BH'ye azalmış yanıtı olduğu söylenebilir.¹⁰² Benzer Şekil de ISS olguları üzerinde yapılan bir araştırmada, IGF-I düzeylerinin normal değer aralığının alt

yarısında olduğunu ve 4-7 günlük kısa BH tedavisine IGF-I yanıtlarının düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁰³ Çoğu ISS olgusunda görülen bu görece azalmış IGF-I yanıtının, kısmi BH direncine bağlı olduğunu düşünülmektedir.¹⁰¹ Bazı kaynaklarda bu tabloyu yaratan durumun, ISS olgularının yaklaşık % 25'inde primer IGF-I eksikliği ve % 5'inde BHR mutasyonları olduğu belirtilmiştir.^{1,8}

İnsülin benzeri büyüme faktörü – I eksikliği moleküler bozukluğun türü açısından 3 ana gruba ayrılabilir¹:

1) Primer BH direnci (duyarsızlığı) sendromu: Burada BHR gen mutasyonları mevcuttur. İlk kez Laron ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır, Laron sendromu olarak da bilinir.¹⁰⁴

2) BH sinyal yolağını özellikle JAK2/STAT5b yolağını etkileyen genetik bozukluklar

3) IGF-I geninin delesyon ve mutasyonlarıdır.

İlk kez 1966'da Laron ve arkadaşları tarafından, bir grup Yahudi çocukta serum BH seviyelerinin yüksek bulunması sonucu genetik geçişli hipofiz kaynaklı cücelik olarak tanımlanan Laron sendromu, Godowski ve arkadaşlarının 1989'da BHR genini tanımlaması ve Laron sendromuna yol açan genetik mutasyonları göstermesi üzerine moleküler genetik açısından netlik kazanmaya başlamıştır.^{104,105} Klasik olarak otozomal resesif geçişli olan sendromun ismi son zamanlarda "primer BH direnci" olarak anılmaktadır.^{1,8,101} Klinik olarak doğum sonrası ağır büyüme geriliği mevcuttur. Beraberinde normal-yüksek kan BH düzeyleri ve belirgin düşük IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri görülür. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I jenerasyon testine yanıt düşüktür.^{1,101} Bazı hastalarda klasik tablonun aksine normal IGFBP düzeyleri olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵ Genetik ve mutasyon analizleri sonucu bu sendromun çok fazla moleküler çeşitliliği olduğu gösterilmiştir.¹ Klasik olgularda, BHR genindeki mutasyonlar, BH bağlayıcı ekstraselüler parçada değişikliklere neden olarak BH ilgisini ve bağlanmasını etkilerken; iki hastada farklı BHR gen mutasyonlarının, BH bağlanmasıyla başlayan STAT5 tirozin fosforilasyonunda aksamaya neden olduğu gösterilmiştir.^{1,10,11} BHR'nin hücre içi parçası sonrası sinyal iletimindeki anormallikler de BH direnci sendromuna neden olabilmektedir. Bu durum klasik BH direnci bulguları olan bir hastada, STAT5b geninde homozigot missense bir mutasyon gösterilerek kanıtlanmıştır.¹⁰⁶ Zorunlu heterozigot mutasyon taşıyıcılarının bazıları kısa boylu iken,

diğerleri normal boylu gelişmektedir.¹⁰⁷ Ayrıca IGF-I'in nadiren görülen kendi gen mutasyonları, IGF-IR gen mutasyonları ve IGF-I'in taşınması ve organizmadan temizlenmesi ile ilgili moleküler bozukluklar da boy kısalığı nedenleri arasındadır.¹

F. Hipotiroidizm

Boy büyümesinde yavaşlama hipotiroidinin sabit bir bulgusudur. Hipotiroidi lineer büyümeyi olumsuz etkilemektedir, bu nedenle boy kısalığında ilk yapılacak tetkikler arasındadır. Tiroid hormon eksikliği doğumsal veya edinsel olabilir.^{46,64} Geç tanı konulan ve tedaviye geç başlanan doğumsal tiroid eksikliği, ağır boy kısalığına, zeka geriliğine, birçok metabolik ve morfolojik bozukluklara neden olur. Nöromotor gecikme, kabızlık, deri kuruluğu, fontanel kapanmasında ve diş çıkışında gecikme bunlardan bazılarıdır. Tiroid hormonu özellikle uzun kemiklerin büyümesi üzerine etkin bir hormon olduğu için geç tanı konulan hastalarda vücut oranları gövde lehine bozulmuş olabilir. Büyüme hızının azalmasının yanı sıra kemik yaşı belirgin biçimde geridir.^{46,64} Çocuklarda edinsel hipotiroidi sıklıkla otoimmün tiroidit nedeniyle gelişmektedir ve daha çok büyük çocuklarda ve ergenlerde görülür. Büyüme hızındaki yavaşlama dışında, kilo artışı, guatr, kuru cilt ve saç, kabızlık, soğuk intoleransı, menarş sonrası kızlarda amenore, okul performansında düşüşler izlenmektedir.^{46,64} Tanı klinik bulgular yanında kemik yaşı ve kanda tiroid hormon düzeylerine bakılarak konur. TRH (Tirotropin salgılatıcı hormon) testi, sintigrafi gibi ek testler gerekebilir. Tedavi, tiroid hormonlarının düzenli olarak verilmesidir. Tedaviye yanıt oldukça iyidir.^{46,64}

H. Multipl Hipofizer Hormon Eksikliği

Hipofiz bezi, ön ve arka lobtan meydana gelen, infundibulum ile hem yapısal hem fonksiyonel olarak hipotalamusa bağlı olan bir organdır. Hipofiz ön lobundan büyüme hormonu (BH), prolaktin (PRL), TSH (tiroid uyarıcı hormon), FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (lüteinizan hormon) ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) salgılanır. Bu hormonlardan iki veya daha fazlasının eksikliği multipl hipofizer hormon eksikliği (MHHE) olarak, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak

tanımlanmıştır. Yıllık insidansı milyonda 12-42 iken, prevalansı ise milyonda 300-455'dir.^{15,16}

Klinik bulgular eksikliği bulunan hormona ve yaşa göre değişmekle beraber halsizlik, hipotansiyon, soğuk intoleransı, kilo kaybı, büyüme geriliği veya infertilite gibi nonspesifik bulgular görülebilir.¹⁰⁸ MHHE etiyolojisinde genetik bozukluklar, inflamatuvar, granülomatoz, enfeksiyöz, neoplastik hastalıklar ile radyasyon, pitüiter apopleksi, hipoksik ve travmatik beyin hasarı yer almaktadır.¹⁰⁸ Açıklanamayan gonadal disfonksiyon, gelişimsel kraniofasial anormallikler, kafa travması sonrası, kafatası cerrahisi sonrası, kranial radyoterapi sonrası, ani kan basıncı değişiklikliği olan hastalar ve boş sella sendromu olan hastalarda ön hipofiz disfonksiyonu araştırılmalıdır.¹⁰⁹ Klinik ve biyokimyasal olarak hipofiz hormon eksikliğinden şüphelenildiğinde hipotalamohipofizer görüntüleme endikedir ve tercih edilen yöntem MR görüntülemidir.

Santral hipotiroidi: Sıklıkla klinikte halsizlik, soğuk intoleransı, iştahsızlık, kabızlık, yüzde ödem, cilt kuruluğu, bradikardi, kansızlık ve DTR'lerde geç relaksasyon görülür. Biyokimyasal olarak düşük fT4 düzeyleri ve normal veya düşük TSH düzeyleri ile tanı konur. TRH testine TSH yanıtı yoktur.¹¹⁰ Levotiroksin tedavisi başlanmadan akut adrenal yetmezliğe neden olmamak için mutlaka eşlik eden kortikotropin eksikliği ekarte edilmelidir. Levotiroksin tedavisinin etkinliği için TSH düzeyleri kullanılamaz, bunun yerine takip sadece serbest T4 ile yapılır.

Büyüme hormonu eksikliği: Klinik bulgular, tanı ve tedavi izole BH eksikliğindeki gibidir.

ACTH eksikliği: Sekonder adrenal yetmezlikte klinik postural hipotansiyon ve taşikardiden halsizlik, kilo kaybı, hipoglisemiye kadar değişkendir.^{111,112} Mineralokortikoid eksikliğine yol açmadığından dehidratasyon, hiponatremi ve tuz kaybına neden olmaz. Sadece glukokortikoid eksikliği görülür. Hipernatremi görülür fakat nedeni kortizol eksikliğine bağlı antidiüretik hormonun uygun salgılanmamasındandır.¹¹³ Tanı için sabah saat 8 ila 9 arasında bakılan bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin normalden düşük olması gerekir. Kortizol düzeyi 3-18 mcg/dL arasında ise kesin tanı için ACTH rezervine bakılmalıdır. Bunun için metirapon testi, insülinle hipoglisemi testi ve kosintropin uyarı testi gibi testler kullanılabilir.¹¹⁴ Tedavide fizyolojik dozlarda hidrokortizon kullanılır.

Tedavinin yeterliliğini test edecek herhangi bir yöntem bulunmadığından optimal tedavi dozu veya kullanılacak glukokortikoid preparatıyla ilgili farklı görüşler vardır.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Stres durumlarında (cerrahi, enfeksiyon vb.) alınan doz iki katına çıkılmalıdır. Günlük doz üçe bölünerek ve en yüksek doz sabah olacak şekilde verilmelidir.

Hipogonadotropik hipogonadizm: Kızlarda gonadotropin eksikliği estradiol eksikliğine yol açar. Amenore, düzensiz menstrüasyon, kemik mineral dansite kaybı görülür. Erkeklerde gonadotropin eksikliği testosteron eksikliğine yol açar. Spermatogenezde bozukluk, mikropenis, inmemiş testis kemik mineral dansite kaybı görülür. Her iki cinsiyette de sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesinde gecikme görülebilir. Gonadotropin eksikliği puberteye geçiş döneminde görülürse büyüme yavaşlayabilir. Tanı için bazal FSH, LH ve erkeklerde testosteron, kızlarda estradiol düzeylerine bakılır. Hepsinin birden düşük olması tanı koydurucudur. Tanı için GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) testi yapılması uygun değildir. Tedavide erkeklere testosteron, kızlara östrojen ve progesteron replasmanı önerilir.¹¹⁸

Prolaktin eksikliği: Sık görülmez ve genellikle diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle beraber görülür. Eksikliğinde doğum sonrasında laktasyon bozulur. Tedavi için ticari olarak kullanılacak bir preparat yoktur. Deneysel olarak rekombinant prolaktin hormonu ile ilgili çalışmalar vardır.¹¹⁹

J. Cushing Sendromu

Glukokortikoid fazlalığı nedeniyle ortaya çıkmakta ve büyüme hızının azalmasına neden olmaktadır. Endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Eksojen kaynaklıda, öyküde uzun süreli veya yüksek dozda glukokortikoid kullanımı vardır. Endojen Cushing sendromu aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışına bağlı ise hiperpigmentasyon gelişmektedir. Etkilenen birçok çocukta kısa boy, relatif obezite, aydede yüz, pletora, bufalo hörgücü, stria, akne, virilizasyon ve hipertansiyon olabilir.^{47,64} Diğer taraftan, adrenal yetmezlik de büyüme geriliğine neden olmaktadır.

K. Diyabetes Mellitus

İnsüline bağımlı diyabeti olan çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. İnsülinin anabolik bir hormon olduğu, protein metabolizmasına ve mitoza uyarıcı etkisi olduğu bilinir. Büyüme geriliği kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde daha belirgindir.⁴⁷

L. Diyabetes İnsipitus

Tedavi edilmezse veya yeterli kontrol edilemezse büyüme hızı azalır. Bu duruma yetersiz kalori alımı nedendir. Aşırı susuzluk hissi nedeniyle gıda alımı azalmaktadır.⁶⁴

M. Psödohipoparatiroidizm

Boy kısalığı önde gelen bir özelliktir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum kalsiyum (Ca) düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Boy kısalığının tedavisi yoktur.⁴⁷

N. Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Bu çocuklarda boy erken dönemde yaşitlarından uzun olmasına karşın, kemik maturasyonun hızlı gelişmesi sonucu erişkin boyu kısa kalır.⁴⁷

2.3.2.2.2. Beslenme Bozuklukları

Malnütrisyon özellikle gelişmekte olan ülkelerin çocuk yaş gruplarını etkileyen yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli besinlerin, özellikle protein ve kalorinin yeterli alınamamasıdır. Malnütrisyon kısa süredir var ise diyetin düzeltilmesi ile çocuk büyümeyi yakalayabilir. Kronik ise boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez.⁴⁷ Çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde olmak üzere, dünyadaki çocuk nüfusunun % 50'si, beslenme yetersizliği çekmektedir ve bu durum bir çok çocuğun büyüme geriliğinin asıl sorumlusudur.⁵³ Kronik beslenme yetersizliğinin sık görüldüğü ülkelerde, çocuklarda zayıflıktan çok büyüme geriliği görülmektedir. Bu, büyük olasılıkla beslenme yetersizliğine endokrin cevaptan

kaynaklanmaktadır.¹²⁰ Beslenme yetersizliğindeki büyüme geriliği, aslında çevresel strese karşı bir adaptasyondur. Bu Şekil de organizma, besin kaynaklarını daha hayati fonksiyonlar için kullanır. Bu adaptasyon başlıca IGF'lerin düşük plazma düzeyleri ile düzenlenmektedir.¹²¹ Bazı minerallerin ağır eksiklik durumlarında da büyüme geriliği görülebilir.

2.3.2.2.3 Kronik Hastalıklar

Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın çoğu kez önde gelen bir bulgusudur. Astım, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, malabsorpsiyon sendromları, metabolik hastalıklar ve mental retardasyon bu nedenlerden bazılarıdır.⁶ Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, kronik doku hipoksisi, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenebilir. Genellikle sistemik hastalığın tedavi edilmesinden ya da kontrol altına alınmasından sonra büyüme hızlanır.⁴⁷

2.3.2.2.4 Duygusal Açlık Sendromu

Bu sendrom, Powell ve arkadaşlarının 1967'deki makalesinde "anneden mahrumiyet sendromu" olarak tanımlanmıştır. Çocukların genel özelliği, görünür bir hastalıkları olmamasına rağmen, bulundukları aile ortamında büyüme geriliği yaşamalarıdır.¹²² İlgi eksikliğinin, küçük bebeklerde de büyüme geriliğine neden olduğu görülürken, bu duruma en sık okul çağı çocuklarında rastlanmaktadır.^{6,123} Bu çocuklar, aile içi sorunlar, ya da ebeveynlerden kaynaklanan sorunlar sonucu ihmal edilirler.^{6,118,122,123} Çocuğun bulunduğu ortamın düzeltilmesi, ya da ilgili başka bir ortama alınması, hem klinik hem de laboratuvar bütün anormalliklerin düzelmesini sağlar; tedavi edilmeyen çocuklar kısa boylu kalır.^{6,118,123}

2.3.2.2.5 Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri

İskelet sisteminin hastalıkları, yaygın ve ağır seyirli olan birkaçı dışında, ağırlıklı olarak ya ekstremiteleri ya da omurgayı tutar. Buna bağlı olarak orantısız boy kısalığı görülür.⁶ Bunun için, oturma uzunluğunun boy uzunluğu ile karşılaştırılması ve yaşa-cinsiyete göre belirlenmiş standart eğrilere göre değerlendirilmesi gerekir.¹²⁴ Boy kısalığına yol açan kemik hastalıkları, klinik ve genetik olarak oldukça geniş ve çeşitlilik gösteren bir gruptur. Tüm grup göz önüne alındığında görülme sıklığı 4000 canlı doğumda 1'dir, akraba evliliği yapan toplumlarda 500 canlı doğumda 1'e kadar yükselmektedir.¹²⁵ Yeni klinik tablolar ve genetik nedenler bulunduğunda tanımlanan hastalıklar moleküler, biyokimyasal ve radyolojik kriterlere göre 37 ana grup altında toplanmıştır ve hastalıkların sayısı en son 372'ye ulaşmıştır.^{126,127}

2.3.2.2.6 Radyasyon Etkisi

Büyüme kıkırdakları radyoaktif ışınlama nedeniyle zarar görebilir. 1500 rad ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını geri dönüşümsüz harap eder. Bu durum özellikle onkolojik nedenlerle yapılan medulla spinalis ışınlamasında görülür. Vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi sonucu gövde uzaması sınırlanır, orantısız boy kısalığı gelişebilir.⁹

2.3.2.2.7 Hipofosfatemik Raşitizm

Çocuklarda hipofosfatemi, raşitizm ile sonuçlanır. Beslenme eksikliğine bağlı ve diğer benzer tipleri dışında özel tedavi ve izlem gerektiren genetik geçişli hipofosfatemi sendromları vardır. Burada ortak patoloji artmış renal tübüler fosfor atılımı ve buna bağlı azalmış serum fosforudur. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde genişleme (özellikle kostokondral bileşkelerde), üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş abseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entesopati, dejeneratif eklem hastalıkları görülür.^{128,129}

2.3.2.2.8 İntrauterin Büyüme Geriliği

İntrauterin büyüme geriliğini tanımlamada kullanılan ve genelde birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı olan iki grup vardır: Gebelik haftasına göre küçük doğan bebekler (SGA) ve intrauterin büyüme geriliği olan bebekler (IUGR). İntrauterin büyüme geriliği, gebelikte tekrarlayan kontrollerde zamanla fark edilen ve gebeliğin herhangi bir döneminde başlayabilen, devam eden ya da etmeyen bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış büyümesine verilen addır. Bu bebekler SGA da doğabilirler, normal ölçülerde de doğabilirler. Gebelik haftasına göre küçük doğan bebek tanısı ise doğum sonrası konan bir tanıdır. Bebeğin doğum haftasına göre doğum ölçüleri (ağırlık ve/veya boy) ilgili populasyonun standartlarına göre $<-2SD$ ise SGA tanısı konur. Her SGA, IUGR olmayabilir.^{6,130} İntrauterin büyüme geriliği ya da SGA bebekle ilgili, anneyle ilgili ya da çevresel nedenlere bağlı olabilir. Yapılan araştırmalarda, IGF-I'in gen delesyonları, nokta mutasyonları ve polimorfizmleri, insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-IR) gen polimorfizleri, delesyonları, ve IGF-I/IGF-IR arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu gösterilmiştir.¹³⁰⁻¹³³ Kısa boylu erişkinlerin % 20-30'u SGA doğmuştur; SGA bebekler toplumun yaklaşık % 2'sini oluşturur ve bunların da % 10 -15'inin erişkin boyu kısadır.¹³⁴ Küçük doğan bebeklerin yaklaşık % 85'i genellikle ilk 6 ay içinde ağırlık olarak akranlarını yakalarken boy uzamasındaki eşitlenme 2 yıla kadar uzamaktadır.^{130,134} İki yıla kadar büyüme hızlanması yakalamayan grup genellikle kısa kalır. Bu çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarına benzer; çocuğun boyunun prognozunu etkilemez. Eğer çocuk ergenliğe kısa girdiyse, kısa kalır, eğer normal persentili yakalamış olarak girerse normal uzar.¹³⁰

2.3.2.2.9 Kromozom Anomalileri

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve nedeni bilinmeyen ancak kısa boyla seyreden sendromları da içeren geniş bir genetik anomali yelpazesine sahiptir.⁶⁴ İnsan X kromozomu ve Y kromozomlarının kısa kolunun küçük delesyonlarının sürekli olarak kısa boy ile birliktelik göstermesi nedeniyle, büyümeyi olumlu yönde etkileyen bir genin, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR1) yer aldığı ileri sürülmüştür.⁷² Kromozom anomalileri Klinefelter sendromu (XXY sendromu) dışında

büyüme geriliği ile birlikte gider. Klinikte en sık rastlananlar Down ve Turner sendromlarıdır.⁴⁷

Turner Sendromu: Turner sendromu, kızlarda sık görülen bir kromozomal anormallik olup X kromozomunun birinin tamamen veya kısmen yokluğu ya da yapısal olarak anormal X kromozomuyla karakterizedir. X kromozomunun yapısal olarak anormallikleri; kısa ve uzun kolda delesyonlar, duplikasyonlar (izokromozomlar), halka kromozomlar veya mozaik kromozomlardır. Klasik formu ise 45X0 olarak bilinmektedir. Canlı doğan kız çocuklarda Turner sendromu sıklığının 1/1500 ile 1/2500 arasında olduğu düşünülmektedir.¹¹⁸ Seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği kısa boy fenotipine yol açmaktadır.⁶⁴ Turner sendromu, büyüme geriliği nedenleri arasında önemli bir yer alır ve boy kısalığı saptanan her kız çocuğunda düşünülmelidir. Bu çocuklar genellikle düşük tartılı doğarlar. Doğumdan sonra el ve ayak sırtlarında lenfödeme bağlı şişlikler olabilir. Pterygeum koli, kalkan göğüs, konjenital böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları, kubit valgus, göz ve kulak anomalileri sendroma eşlik edebilir. Dış görünüş dişidir, ancak gonadlar hipoplazik, klasik vakalarda fibröz bant şeklindedir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirgin olur. Ergenlik gelişmesi olmaz, ergenlik sürecine eşlik eden boy uzaması da görülmez. Erişkin boyu 135-145 cm arasındadır. Çocukluk döneminde kemik yaşı kronolojik yaşa yakın olmasına karşın, 12-13 yaşlarından başlayarak kemik yaşı geri kalır.⁴⁷ Her ne kadar Turner sendromunun BH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, Turner sendromu tedavisinde BH (klasik BH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi Turner sendromlu birçok kızda erişkin boyun artmasını sağlamaktadır.⁶⁴

2.3.2.2.10 Kısa Boyla Giden Sendromlar

Bu gruba etyolojisi bilinmeyen ve tipik fenotipleri ile tanınan bazı sendromlar girmektedir.

Noonan sendromu: Kısa boy, mental retardasyon, turner sendromuna benzer stigmalar, ön dişlerin düzensizliği, düşük saç çizgisi, pterygeum koli, pektus ekskavatus, kubit valgus, konjenital kalp anomalisi (pulmoner stenoz, septal defekt), küçük penis,

kriptorşidizm, sinirsel tipte sağırılık, yüksek damak ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmemektedir. Otozomal dominant (OD) geçiş bildirilmiştir.⁴⁷

Ayrıca; Williams sendromu, Russell-Silver sendromu, Bloom sendromu, Werner sendromu, Cockayne sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Mulibrey sendromu (Perheentupa sendromu), Dubowitz sendromu, de Sanctis-Cacchione sendromu, Johanson-Blizzard sendromu, Seckel sendromu, Hallermann- Streiff sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Aarskog sendromu, Robinow sendromu, Opitz sendromu, Opitz-Frias sendromu, Progeria (Hutchinson-Gilford sendromu), Rothmund-Thomson sendromu, Prader-Labhardt-Willi sendromu boy kısalığı ile gitmektedirler.⁴⁷

2.3.2.2.11 Kronik İlaç Alımı

Bazı tedavi rejimleri büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Bunun klasik örneği glukokortikoidler ve yüksek doz östrojen kullanımındır.¹³⁵

2.3.3. Boy Kısalığının Tedavisi

Boy kısalığının tedavisinde öncelikli olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bunun yanında BH eksikliğine, ISS ve boy kısalığı ile giden bazı ek tablolarda rekombinan insan BH tedavisi uygulanmaktadır.¹³⁶ Ergenlik döneminde, epifizlerin kapanması ve büyüme için yeterli zaman kalmamasından dolayı; ergenlik öncesi dönemde, hedef boyuna göre hala çok kısa olanlar ya da tedaviye geç başlayanlara, ek olarak gonadotropin salgılatıcı hormon tedavisi başlanarak, ergenlik bir süre geciktirilebilir.¹³⁷ Son dönemde, BH direnci ve primer IGF-I eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinan insan IGF-I üretilmiştir ve tedavi onayı almıştır.¹³⁸

2.3.3.1. Büyüme Hormonu Tedavisi

BH, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edildi. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatıldı.¹³⁶ İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları, 1985 yılına kadar kullanılırken; hem tedavinin etkinliğinin daha az oluşu, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi üzerine rekombinant genetik teknoloji

ile sentetik büyüme hormonu elde edilmesi ihtiyacı doğdu.^{136,139} Rekombinan insan büyüme hormonu tedavisi (rhBH) ilk ortaya çıktığında, tedavi oral yoldan verilmekteydi; fakat etkinliğin az oluşu nedeniyle, zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk subkutan enjeksiyon tedavisine geçildi.^{136,140} İlk dönemlerde, hasta grubu yalnızca BH eksikliği olan çocuk hastalarken, rhBH üretiminin kolaylaşması ile Turner sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, çölyak gibi kronik hastalıklar, ISS ve SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda da rhBH tedavisi kullanılmaya başlandı. Ek olarak, erişkinlerde BH eksikliği nedeni olan durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda kullanılmaktadır.^{136,139,140} Büyüme hormonu tedavisinde doz ayarlaması, hastanın yaşına, cinsiyetine ve hastalığına göre değişkenlik gösterir; örneğin, ergenlik döneminde tedavi dozu arttırılır.^{136,140}

2.3.3.1.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinde rhBH Tedavisi

Büyüme hormonu eksikliğinde, tedavi doz aralığı 0.18-0.35 mg/kg/haftadır ve 6 ya da 7 günlük doza bölünerek, gece tek doz, subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.^{136,141} Bu tedavi sonucu BH eksikliği olguları normal hedef boylarına ulaşır.¹⁴² En iyi sonuçlar ağır BH eksikliği olgularında olup, ebeveynlere göre hesaplanmış hedef boyları kısa olan çocuklardır.¹³⁶ Araştırmalara göre, bu ağır olgularda, standart tedaviye ek olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile ergenliğin geciktirilmesi ve BH dozunun arttırılması daha etkili olmaktadır.^{137,143,144} Genel olarak tedavi, çocuk hedef erişkin boyuna ulaşana kadar sürer.^{4,141} Büyüme hormonu eksikliği olgularında, erişkin dönemde de tedaviye devam edilmesi söz konusu olduğundan, son yıllarda tedavi süresine yaklaşım değişmiştir.^{142,144}

2.3.3.1.2. İdiyopatik Boy Kısalığında rhBH Tedavisi

Bu gruptaki çocuklarda, BH tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Araştırmaların çoğu, küçük gruplar üzerinde olduğundan, sonuçlar tartışmalı olarak değerlendirilmektedir.^{136,138} Fakat ISS olgularına tedavi verilmediği takdirde, normal erişkin boyuna ya da hedef

boylarına ulaşmadıkları görülmektedir.¹⁴³ Bazı araştırmalara göre, BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızında bir artış görülse de kontrol grubuna göre son boy belirgin olarak değişmemektedir.^{143,145} Tedavi dozu genel olarak standart dozlarda iken, bazı hastalarda boy uzamasını sağlamak için, yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır.¹³⁶ Ergenlik döneminde doz artışına ek olarak, gonadotropin analoglarının tedaviye eklenmesi de boy uzamasında artış sağlamaktadır.^{136,137} Çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber çoğunun altını çizdiği nokta, boy uzamasında artış olsa da bunun çok da belirgin bir fark yaratmadığıdır. Bu nedenle, tedaviye başlarken bu konuda ailenin ve çocuğun beklentilerini yüksek tutmamak, boy kısalığının yarattığı psikolojik durumu değerlendirmek, oldukça pahalı ve uygulaması zor olan, bu tedavi hakkında aileye gerçekçi bir danışma verilmesi gerekmektedir.^{136,139,140,145}

2.3.3.1.3. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Hipofiz kaynaklı BH kullanılırken kaydedilen en ölümcül yan etki Creutzfeldt-Jacob hastalığı idi. RhBH kullanıldığından beri bu yan etki görülmemiştir.^{146,147} En sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesindeki geçici rahatsızlıklardır.¹⁴¹ Özellikle çocuklara özgü yan etkiler ise geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır.^{141,148} Büyüme hormonu tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde (yeni tanı ya da relaps) ve tedavisini takiben hastalısız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda, epifizler kapandıktan sonra büyüme uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir.¹⁴⁹

2.3.3.1.4. Tedavi İzlemi

Büyüme hormonu tedavisi izleminde kullanılan en önemli parametreler, IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleridir.¹³⁶ Çocuklarda, özellikle yenidoğanlarda IGFBP-3 izleminin daha kesin sonuç verdiği belirtilmektedir.¹⁵⁰ IGF-I izlemi ise olası metabolik ve malign hastalıklara karşı koruyucu niteliktedir.¹³⁶ Üç-altı aylık aralarla büyüme hızı, SDS artışı değerlendirilmeli; tedavi yan etkisi açısından hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertransaminazemi açısından tetkik yapılmalıdır.¹⁵¹

2.4. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü

Büyüme kontrol eden başlıca hormonlar BH ve onun kontrolündeki IGF'lerdir. Bunun yanında, normal büyüme için hipotalamus-hipofiz-hedef organ ekseninde birçok hormon ve büyüme faktörünün birbiri ile uyum içinde çalışması gerekmektedir. Büyüme hormonu BHRH-BH-IGF-I eksenini üzerinden etkisini gösterir.²

2.4.1. Büyüme Hormonu (BH)

2.4.1.1. Genetik -Yapısal Özellikleri, Mutasyonları

Doğum sonrası büyüme kontrol eden en önemli hormon BH'dir. Ön hipofizdeki somatotrop hücrelerden salgılanan bir polipeptid hormondur.¹⁵² Hipofiz bezindeki hormon hacminin % 25'ini oluşturur. İki disulfid bağı ile birbirine bağlı, 191 aminoasitten (aa) oluşan, 22 kDa (kilo Dalton) ağırlığında bir moleküldür.^{152,153} Hipofizdeki BH deposunun % 10-20'sini, 20-kDa'lık *BH1* (normal büyüme hormonu) gen ürününün alternatif kırılması sonucu ortaya çıkan bir varyantı oluşturur; ek olarak yine aynı mekanizma ile oluşan 17 kDa'lık bir gen ürünü daha vardır.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Plasenta tarafından salınan *BH2*, *BH1*'den 13 aa farklı bir dizilime sahiptir, gebeliğin ikinci yarısında annenin dolaşımında *BH1*'in yerini alır; *BH1*'e göre daha fazla laktojen etkiye sahiptir; ayrıca fetüse yeterli besin gidebilmesi için annenin kan şekerini belli bir düzeyde tutar.^{1,155}

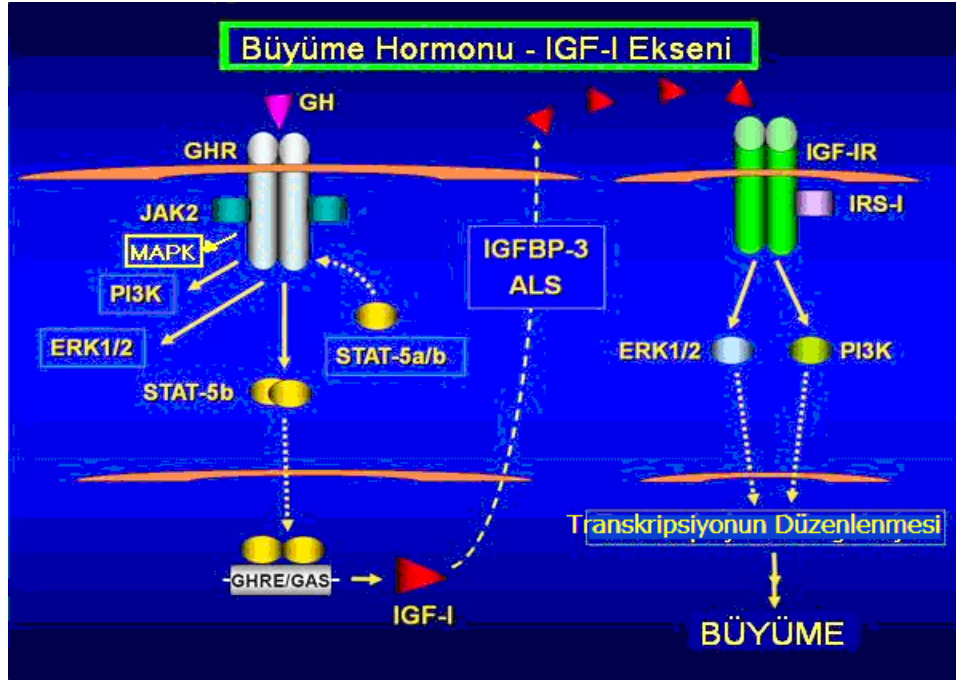
Büyüme hormonu geninin (*BH1*) kodlanan kısmının dizilimi, oldukça korunmuştur, bu bölgedeki gen delesyonları, nonsense mutasyonlar (ağır formlarda) ve kırılma yeri mutasyonları (daha hafif formlarda) izole BH eksikliği etyolojisinde rol oynar.¹⁹ Ayrıca *BH1* geninde heterozigot ve homozigot missense mutasyonlar sonucu, BHR'ye ve BHBP'ye (büyüme hormonu bağlayıcı protein) normal BH'ye göre daha fazla ilgi gösteren, bu Şekil de antagonistik etki yaratan mutant BH çeşitleri de oluşur.^{1,97,98,152,156} Bunun yanında, promotor bölgesi yüksek derecede polimorfiktir, en az 15 SNP (tek nükleotid polimorfizm) içermektedir.

Bunun sonucu, 40 çeşit haplotip oluşmaktadır; bu haplotiplerden 12'sinin azalmış gen ifadesi ve 10'unun da artmış gen ifadesine neden olduğunu gösterilmiştir.⁹² Bu durum kişiler arasında görülen *BH1* gen ifade farklılığını açıklamaktadır; ayrıca bazı kişilerde,

spontan BH salınımı azalmışken, uyarılmış BH salınımının normal olmasını açıklayan durumlardan biridir.^{92,152}

2.4.1.2. Büyüme Hormonunun Hücresel Etkileri

Büyüme hormonu, etkisini BHR üzerinden gösterir. Her BH molekülü başlıca karaciğerde ve diğer hedef organ hücre membranlarında bulunan ardışık iki BHR molekülünü bağlar ve dimerizasyon sağlar. Dimerizasyonu takiben bağlanmış BH, reseptörle ilişkili bir tirozin kinaz olan JAK2'yi (Janus kinaz 2) aktifleştirir. Bunun üzerine JAK2 hem kendisini hem de tirozin kinaz aktivitesi olmayan BHR'yi fosforiller ve fosforilasyon yolağını başlatır.² BH sinyal iletimi, çeşitli yollar üzerinden devam eder; bunların en iyi tanımlanmış olanları, MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), STAT (sinyal iletili ve transkripsiyonu başlatıcı) ve PI3 kinaz (fosfatidil inozitol 3-OH kinaz) yollarıdır.² Tüm sinyal ileti sistemlerinin ortak işlevi BH'nin etkilerinin göstermesini sağlayan genlerin aktifleştirilmesidir. Kesin bilinmemekle birlikte, her yolağın farklı hücre tiplerinde etkili olduğu ya da BH'nin farklı etkileri için devreye girdiği düşünülmektedir.² BH, hücre yüzeyinde BHR'ye bağlanırken dolaşımda da BHR'nin hücre dışı parçasının çözünmüş şekli olan BHBP'lere bağlanır.² BHBP'nin özelliği BH'yi bağlayarak, BH'nin plazma yarı ömrünün 20 dk'dan saatlere kadar uzamasını sağlamaktır.² BH'nin en önemli görevi büyümenin gerçekleşmesi için hedef organlarda etki gösteren aracı hormon IGF-I'in yapımını uyarmaktır. BH'nin başlıca karaciğer olmak üzere bir çok dokuda BHR'ye bağlanması sonucu IGF-I gen transkripsiyonu başlar ve IGF-I salınımı başlar.^{2,157} IGF-I dolaşımda, yapımı yine BH kontrolünde olan IGFBP'lere, başlıca da IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşır.^{2,153,158} IGFBP-3, IGF-I ve ALS'ye (asite hassas alt birim) bağlanarak 150 kDa'lık bir üçlü yapı oluşturur; bu şekil de dolaşımda IGF-I'in sabit kalması, plazma yarı ömrünün uzaması ve dolaşımda IGF-I deposu oluşması sağlanmış olur.^{2,153,158} Ayrıca bu taşıma sistemi IGF'lerin kılcal damar duvarından geçişini düzenler.^{2,158} Tüm vücutta yaygın olarak bulunan IGF-IR'lere bağlanan IGF-I, BH ile beraber başlıca parakrin ve otokrin, ek olarak da endokrin etkisiyle kemikte epifizyal tabakada, kasta ve bir çok dokuda mitojenik ve büyümeyi arttırıcı etki gösterir, yağ dokusunu azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu arttırır.^{2,155} (Şekil 6)



Şekil 6.BH - IGF-I Eksenini, Sinyal İletimi¹⁵⁹

BH (büyüme hormonu), BHR (büyüme hormonu reseptörü), JAK2 (janus kinaz 2), MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz), STAT (sinyal iletili ve transkripsiyonu başlatıcı), PI3 kinaz (fosfatidilinozitol 3-OH-kinaz), ERK (hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz), IGFBP-3 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3), ALS (asite hassas alt birim), IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü-I), IGF-IR (insülin benzeri büyüme faktörü I reseptörü), IRS-I (insülin reseptör substratı 1) (<http://www.ohsu.edu/som/ped/rnNhome.cfm>)

2.4.1.3. Büyüme Hormonu Salınımının Düzenlenmesi

Büyüme hormonunun sentezi ve salınımı, BH'nin kendisinin de dahil olduğu bir çok hormon, nörotransmitter ve metabolik etken tarafından kontrol edilir.^{1,2,153,160,161} Yerel olarak hipotalamustan salınan, BH sentez ve salınımını kontrol eden iki ana hormon vardır: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve somatostatindir (SST). Ön hipofiz bezinde her ikisi için de membran reseptörü bulunmaktadır.^{1,2,153,155,160-162} BHRH'nin amino terminal ucu BH sekresyonunun uyarılması için gereklidir. Somatostatinin etkisi BH'nin pulsatil salgılanma ve amplitüdünden çok senteziyle ilişkilidir. Somatostatin bağlayıcı reseptör, somatostatinin kendi özgün reseptörüne bağlanması sonucu adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederek hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Kültür edilen somatotropik hücrelerin BHRH ve somatostatin ile tedavi edilmesi sonucu majör etki hücre

içi kalsiyum düzeyi azalması ve BH sekresyonunun inhibe edilmesi şeklinde gözlemlenmiştir.¹⁶³ Bunun yanında, yakın zamanda mideden salınan ghrelin isimli asetillenmiş küçük bir peptid keşfedilmiştir; bu peptid BHRH gibi BH salınımını uyarmaktadır.^{153,155,160,164} Somatostatin (SST) ise inhibe edici etki göstermektedir.^{1,2,153,155,160-162} Büyüme hormonu, üç-dört saatte bir sıçrama gösteren ve ara dönemlerde düşük seviyelerde seyreden bir salınım modeli gösterir. Salınımın sıçrama şiddetini belirleyen hormon BHRH'dir. BHRH, sabit düzeyde salınarak BH salınımını devamlı uyarır. Somatostatin hem BHRH hem de BH'nin salınımını baskılayarak, BH'nin sıçramalar arasındaki düşük düzeylerde kalmasını sağlar. Somatostatinin inhibe edici etkisinin zaman zaman kalkması, sıçramaların zamanını ve sıklığını belirler.^{2,160-162}

Büyüme hormonu salınımını, BHRH'yi uyarak ya da somatostatini baskılayarak ya da her ikisini yaparak uyaran faktörleri sıralarsak: nöropeptidler (galanin, opioitler), metabolitler (örn; hipoglisemi, aminoasitler, yüksek protein içerikli yiyecekler), hormonlar (östrojen, testosteron), fizik egzersiz, açlık, stres ve uykudur. Büyüme hormonu salınımını baskılayan faktörleri sıralarsak: tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, hiperglisemi, serbest yağ asitleri, obezite (özellikle santral obezite), glukokortikoidler ve yaşlılıktır.^{2,155,160-162} Büyüme hormonunun kendisi ve aracı faktörü IGF-I ise somatostatin üzerinden negatif geri uyarım yaparak BH salınımını baskılar. Ayrıca IGF-I hipofiz üzerinde doğrudan baskılayıcı etki göstermektedir.^{2,162} Bunların yanında BH salınımıyla ergenliğe girmemiş normal kilolu ve obez çocuklardaki vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif ilişki saptanmıştır.^{2,155} Açlık ve vücut ağırlığında azalma BH salınımını arttırırken, vücut yağ oranında artış BH salınımını azaltmaktadır.^{2,160,162} Bu çocuklarda, BH düzeyleri düşük olmasına rağmen yüksek düzeydeki IGF-I ve insülinin etkisiyle büyüme hızlanmıştır. Burada hiperinsülineminin IGF-I salınımını arttırdığı ve IGF-I'in de negatif geri uyarımla BH salınımını baskıladığı düşünülmektedir.²

2.4.1.4. Büyüme ve Diğer Sistemik Etkiler

Büyüme ve gelişmede BH'nin başlıca rolü, uzun kemik ve organ büyümesini sağlamaktır. Bununla ilgili iki hipotez vardır, biri "Somatomedin Hipotezi"dir. Buna göre, somatik büyüme hipofizden salgılanan BH'nin karaciğerden IGF-I salınımını uyarması

sonucu, IGF-I'in hedef dokularda klasik endokrin etkisini dolaşıma katılarak göstermesiyle sağlanır.^{2,153,165} Seksenli yılların sonuna doğru, bir çok dokuda IGF-I yapımının gösterilmesi üzerine, IGF-I'in otokrin ve parakrin etki de gösterdiği sonucuna varıldı. Bunun üzerine "İkili Etkileyici Hipotezi" ortaya atıldı.^{2,153,166} Buna göre büyüme, öncü hücrelerin farklılaşması sonucu oluşan hücrelerin klonal olarak çoğalması sonucu oluşur. Burada öncü hücrelerin farklılaşmasını ve IGF-I'e karşı hassaslaşmasını sağlayan BH'dir.^{2,167,168} Farklılaşan ve IGF-I'e cevap verme olgunluğuna ulaşan hücreleri de, IGF-I otokrin ve parakrin etkisiyle bölünme ve klonal çoğalma yönünde uyarır.^{2,166,169} Gen delesyonlarının ve transgenik teknolojilerin kullanıldığı yeni çalışmalar sonrası, iki hipotezin de ne tam doğru ne tam yanlış olduğu söylenebilmektedir.^{2,153,166,170,171} Doğum sonrası hayatta, karaciğer dışı dokulardan sentezlenen IGF-I'in otokrin ve parakrin etkisinin büyümeyi kontrol etmekte olduğu görülmektedir, karaciğer kökenli IGF-I eksikliği büyüme üzerine olumsuz etkiye bulunmamaktadır.^{2,153,170,171} Fakat karaciğer IGF-I'inin eksikliği de orantısız organ büyümesine neden olmaktadır. Buradaki IGF-I eksikliği, negatif geri uyarımın yetersiz kalmasına yol açmaktadır; artan BH salınımı da karaciğer büyümesine neden olmaktadır. Böbrekte ise IGF-I eksikliği doğrudan böbreklerin küçük kalmasına neden olmaktadır.^{153,172} Hem BH, hem de IGF-I'in kemik büyümesi üzerinde birbirine karışan etkileri vardır. Büyümekte olan kemik epifizinde BH, germinal katmana (kemik dokusunun geliştiği tabaka) bağlanırken, IGF-I farklılaşması tamamlanmış, bölünen ve hipertrofik katmanlara bağlanır.² Hipofizi çıkarılmış farelerde, kemik epifizine lokal olarak IGF-I verildiğinde büyümenin çok az olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, IGF-I'in bağlanması ve etkilemesi için gerekli olan farklılaşmış hücrelerin ancak BH'nin germinal katmandaki öncü hücreleri olgunlaştırması sonucu mümkün olabilmesidir. Hipofizi çıkarılmış farelerde, hem tek başına BH, hem de tek başına IGF-I verilmesi, vücut ağırlığını, uzun kemik büyümesini, hücre bölünmesini arttırmıştır.² Yine de tek başına BH verilmesinin tek başına IGF-I verilmesinden daha fazla etkisi olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, BH'nin, IGF-I'in dolaşımında sabit kalması ve devamlı bir depo oluşturması için gerekli olan IGFBP'lerin yapımını da kontrol etmesidir.² BH verilmesi sonrası, BH dokularda IGF-I'in yapımını uyararak otokrin ve parakrin etkisiyle büyümeyi uyarmaktadır, IGF-I verilmesi sonrası ise, IGF-I doğrudan hedef dokulara giderek mitojen

etki göstermektedir.^{2,169} Sonuç olarak, büyüme için en elverişli ortam, yeterli BH salınımı, dolaşımda sabit bir IGF-I havuzu ve BH ile IGF-I'in çevre dokularda otokrin ve parakrin etkileri varlığında sağlanmaktadır.^{2,169}

Büyüme hormonu, anabolizan bir hormondur. Etkileri arasında diyetle alınan aminoasitlerin hücre içinde protein sentezine girmelerini sağlaması, kas kitlesini arttırması, yağ dokusunun yıkımını arttırması, insülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerini antagonize etmesi sayılabilir. Büyüme hormonu diyabetojendir ve insülinin etkilerine karşıt etki gösterir. Yüksek dozda BH, hem hepatik hem de çevre dokularda, insülinin glukoz metabolizmasındaki etkisine direnç sağlar ve yağ oksidasyonunu arttırır.¹⁶⁰ Ayrıca kas dokusunda glikojen sentaz aktivitesinde azalmaya neden olur.¹⁷³

Büyüme hormonu, iskelet kasında azot retansiyonunu arttırarak ve proteolizi etkilemeden, protein sentezini arttırır.^{160,174,175} Büyüme hormonu, ayrıca BH ve IGF-I aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını arttırır. Bu Şekil de, iskelet kasının dinlenme halinde bile metabolik hızı artmış olur; dolayısıyla bazal metabolik hız artar.^{160,176-178} Büyüme hormonu yaşlandıkça azalır; yaşlandıkça oluşan metabolik yavaşlama, kas kitlesinde atrofi ve yağ dokusunda artış, BH azalmasına bağlıdır.^{160,178}

2.4.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)

Somatotroplarda büyüme hormonu sentezini ve salınımını yöneten en önemli faktör BHRH'dir.^{2,153,155} İlk kez Thorner ve arkadaşları tarafından 1982 yılında akromegalili bir hastada tanımlanmıştır.^{179,180} Beş ekzon içeren 10 kb'lik genin, yerleşimi 20. kromozom üzerinde, tam lokusu 20q11.2'dir.^{180,181} Birinci ekzonun transkripsiyonu dokuya göre değişkenlik gösterir.^{47,182} Translasyon sonrası değişikliklere rağmen, BH salınımını uyarıcı kısım amino ucuna yakın kısımda olduğu için, daha kısa peptid formlar bile etkinliğe sahiptir (örn; 1-29 BHRH).^{155,180} Hipotalamustan BHRH salınımını düzenleyen nörotransmitter ve nöropeptidler şunlardır: Dopamin, GABA (gama aminobütirik asit), substans-P, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), Asetilkolin, VIP (vazoaktif intestinal peptid), gastrin, nörotensin, kalsitonin, nöropeptid-Y, vazopressin, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon).¹⁵⁵

BHRH salınımı, hipotalamus dışında, bir çok kanserli dokuda da tespit edilmiştir.¹⁸⁰ Bu dokularda, otokrin ve parakrin etki göstererek, doku üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. Bu maligniteler, bronşiyal karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreasın adacık hücre tümörleri, kolorektal, mide ve prostat kanseri olarak sıralanabilir.^{180,183-187} Hatta bu kanserlerin tedavisinde, BHRH antagonistleri ile reseptör blokajı tedavileri uygulanmaktadır.^{180,184,185,187} İzole BH eksikliği etiyolojisinde yer aldığı düşünülse de, şu ana kadar herhangi bir olguda *BHRH* mutasyonu gösterilmemiştir.^{1,155,180} En sık BHRH eksikliği nedeni doğum travmasıdır.¹⁵⁵

2.4.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR)

İlk kez 1992 yılında Mayo ve arkadaşları tarafından klonlanmış ve dizilenmiştir.¹³² Genomdaki yeri 7 lokalizasyonu 7p15-p14'tür, 13 ekzondan oluşan 423 aa'lık bir proteindir.^{155,188-190} G proteini bağlantılı, heptaheliks yapılı bir transmembran reseptördür.^{1,155,189} G protein bağlantılı reseptörlerin sekretin ailesine dahildir ve VIP, sekretin, kalsitonin ve paratiroid hormon reseptörleri ile benzerlik gösterir.¹⁸⁹ Somatotrop hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere BHRH bağlanması, sonucu Gs proteini aktive eder ve cAMP (siklik adenosin monofosfat) sentezi artar, hücre bölünmesi ve BH salınımı uyarılır.¹ Farelerin fenotipi ve kalıtımın otozomal resesif oluşu, insanlardaki idiopatik BH eksikliği tip Ib ile yakın benzerlik göstermektedir.^{1,81,191} İlk yapılan çalışmalarda, *BHRHR* mutasyonları benzer popülasyonlarda (Güney Asya, Hindistan, Pakistan ya da Brezilya, İspanya, ABD gibi..) görülmüştür ve aralarında ilişki olmayan bireylerde, E72X değişikliğine neden olan nonsense mutasyona sıklıkla rastlanmıştır.^{81,82,192-197} Son zamanlarda BHRHR'nin mutasyonlarının idiopatik BH eksikliği etiyolojisinde sıklıkla yer aldığı bir çok yayınla gösterilmektedir.^{83-85,155,189}

2.4.4. Somatostatin (SST)

Genin yeri, 3q28'dir. Bu gen, 2 ekzon içerir ve 116 aa'lık bir pre-prohormon kodlar. Aktif hormon 14 aa'lık siklik bir peptittir.^{155,198,199} Organizmada yaygın olarak bulunur, endokrin ve sinir sisteminin önemli bir düzenleyicisidir. Etkisini, hücre yüzeyinde bulunan

SST'ye özel, yüksek ilgili reseptörlere bağlanarak gösterir.¹⁹⁹ Pankreas kaynaklı SST, hem insülin hem de glukagon salınımını baskılar. Merkezi sinir sisteminde ise bir çok hipotalamus kökenli hormonu inhibe eder, ki biri de BHRH'dir.¹⁵⁵

2.4.5. Ghrelin

Bundan yaklaşık 30 yıl önce enkefalinlerin BH salınımını uyardıkları keşfedildi ve bu uyarının BHRH'den bağımsız olduğu ortaya çıkarıldı.^{155,200} Bunun üzerine, bu tür ajanlara BHRP (büyüme hormonu salgılatıcı peptidler) ya da BHS (büyüme hormonu sekretagoları) denildi.¹⁵⁵ Kojima ve arkadaşları, 1999 yılında enkefalinlerin işlevini taklit eden bir molekül keşfetti ve bu hormona "ghrelin" adı verildi.²⁰¹ Ghrelin 3. kromozomda yer alır, tam yeri 3p26-p25'tir.^{155,202} Midede, oksintik bezin boynundan tabanına kadarki bölgede, mukoza altında yer alan X/A benzeri bir hücre grubu tarafından salgılanır. Ek olarak, az miktarda, hipotalamusta ventromediyal ve infundibular çekirdeklerden salgılanır.²⁰³ Ayrıca, ince ve kalın bağırsakta da ghrelin içeren hücrelere rastlanmıştır.²⁰⁴ 28 aa'lık bir peptittir.^{201,202} Ghrelin'in BH salınımını uyarıcı etkisi, BHRH'ye göre daha güçlüdür: 1 ug/kg BHRH, kan BH seviyesini 25 ng/ml'ye yükseltirken, aynı dozda ghrelin, BH kan seviyesini 80 ng/ml'ye çıkarır.^{155,205,206} Ayrıca ghrelin, ACTH ve PRL salınımını da az miktarda etkilemektedir. Bir çalışmada, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde LH sıçramalarının baskılanmasında rol aldığı gösterilmiştir.^{205,207} Ghrelinin diğer bir etkisi de, farelerde beyin içine verildiği zaman beslenme dürtüsünü uyarmasıdır; bu Şekil de kilo alımını artırır ve yağ yıkımını azaltır. Hipotalamustaki bu görevini, nöropeptid Y aracılığıyla yerine getirirken; leptin tarafından uyarılan iştah azalmasına da karşıt etki gösterir.^{202,208} Bir araştırmada, Prader Willi sendromlu hastalarda ghrelin düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur; bu durumun bu hasta grubundaki hiperfajiden sorumlu olduğu düşünülmektedir.²⁰⁹ İlginç olarak, ghrelin hormonunun preprohormon halinden oluşan "obestatin" isimli başka bir hormon, ghrelinin aksine iştah azalması, jejunum kasılmalarında azalma ve kilo kaybına neden olmaktadır.²¹⁰ Ghrelin geninde boy kısalığı ile ilgili herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir.^{155,202}

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

İnsülin benzeri büyüme faktörleri veya diğer adıyla somatomedinler ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından tanımlanmış ve BH'nin anabolik ve mitojenik etkilerinin bu sistem aracılığıyla gerçekleştiğini ifade etmişlerdir.¹⁶⁵ IGF sistemi iki peptid faktör (IGF-I ve IGF-II), bunlara özel iki reseptör (IF-IR ve IGF-IIR), IGF bağlayıcı protein ailesi (IGFBP1-6) ve ALS (asite hassas alt birim) isimli glikoproteinden oluşur.^{2,155,211}

2.4.6.1. IGF-I ve IGF'ler

Somatomedinler yani IGF'ler, memelilerde büyümede önemli roller oynayan ve BH'nin büyümeyi artırıcı etkilerinde aracı görevini üstlenen bir peptid ailesidir.²¹²⁻²¹⁴ Üç ana tipi somatomedin C (IGF-I), somatomedin A (IGF-II) ve somatomedin B'dir. İnsülin ile yaklaşık % 50 aminoasit homolojisi taşıdıkları için böyle adlandırılmışlardır.^{213,214} IGF-I proteini üç disülfid bağıyla çapraz bağlanmış, 70 aa'lık tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. IGF-I gen ifadesi promoterlerin ve transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile düzenlenir. Doğum sonrası hayatta en güçlü düzenleyici BH'dir.²¹² Buna karşılık, IGF-I de negatif geri uyarımla BH salınımını bakılar.²¹⁵ Beslenme durumu ve diyetteki enerji ve protein alımı da IGF-I gen ifadesini düzenler hatta fetal hayatta en baskın düzenleyicidir.²¹⁶ İnsanlarda çok fazla IGF mutasyonu saptanmamıştır. İlk kez Woods ve ark. 1996'da doğum öncesi ve sonrası ciddi büyüme geriliği, sensorinöral sağırlığı ve zeka geriliği olan 15 yaşında bir erkek hastada IGF-I geninde homozigot kısmı kayıp (ekzon 4 ve 5) saptamıştır.²¹⁷ Bu hastanın yine boy kısalığı ve IGF-I düşüklüğü olan ebeveynlerinde de heterozigot aynı gen kaybı bulunmuştur. Bu olgunun üzerine IGF-I'nin intrauterin büyümede etkin rol oynadığı düşünülmüştür.^{1,211}

2.4.6.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR)

1970'li yılların başlarında insülin reseptörlerine benzeyen fakat insüline düşük ilgi gösteren ve insülin benzeri etkileri açıklayan reseptörler tanımlanmıştır.²¹⁸ IGF-I reseptörü (IGF-IR), iki α - ve iki β - alt ünitesinden oluşan farklı dört parçalı bir glikoproteindir.¹⁵⁸ Olgun protein 1337 aa içerir, α -alt ünitesi hücre dışı sisteinden zengin parçayı oluşturur.

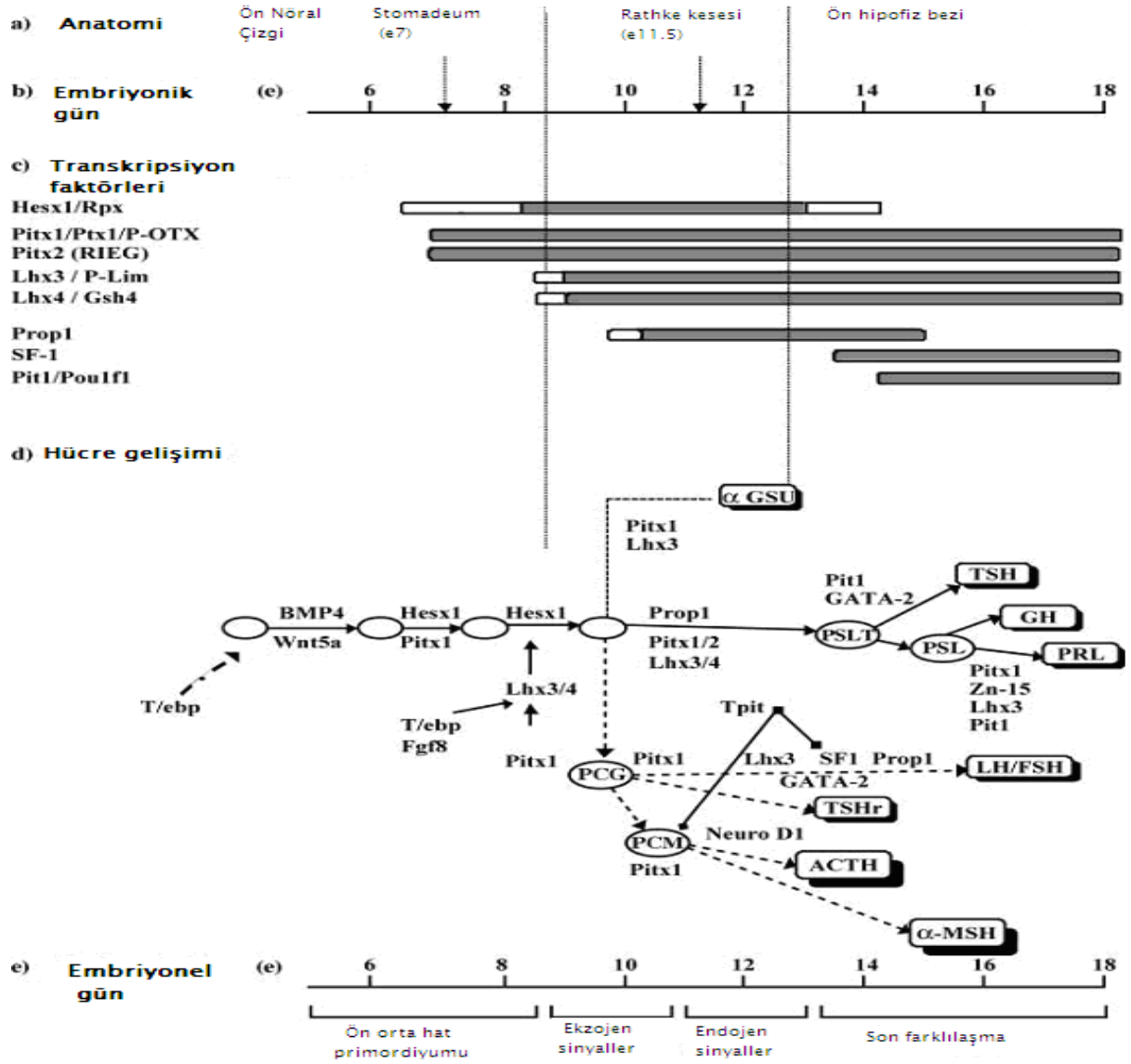
IGF-I'in tanınması ve bağlanması görevini yerine getirir. β -alt ünitesi ise hücre dışı parçanın az bir kısmını, zarı kesen parçayı ve tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi parçayı oluşturur. IGF-I'in bağlanması üzerine hücre içi parçanın etkileşmesiyle sinyal iletimi başlar ve IGF-I'in büyümeyle ilgili etkileri görülür. IGF-IR'nin IGF-I için yüksek ilgisi vardır. IGF-II'yi ise çok daha düşük oranda bağlar.^{158,219} Buna rağmen, IGF-II hem intrauterin hem de doğum sonrası hayatta büyümeyle ilgili mitojen etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir.^{2,155} Raile ve ark., 2006'daki yayınlarında mikrosefali, intrauterin ve doğum sonrası büyüme geriliği, hafif zeka geriliği olan ikiz kardeşle annelerinde aynı R59X mutasyonunun varlığını bildirmişlerdir.²²⁰

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

IGF'ler dolaşımda ve hücre dışı aralıkta çoğunlukla IGFBP'lere bağlı olarak bulunur.^{2,158} Altı çeşit IGFBP vardır (IGFBP1-6). Birbirlerine % 50 oranında, değişik türler arasında da % 80 oranında benzerlik gösterirler. Hepsinin kromozomlardaki yerleri farklıdır. Bu proteinlerin ana görevleri; IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücrelere taşımak ve biyolojik görevlerinin düzenlenmesinde rol almaktır.¹⁵⁸ Ayrıca IGFBP'lerin bir görevi de, dolaşımda insüline göre 1000 kat daha yüksek bulunan ve insülin reseptörüne de etki edebilen IGF'lerin insülin benzeri etkilerini engellemektir.²²¹ IGFBP-1,3 ve 4, hem IGF-I hem de IGF-II'ye eşit oranda ilgi gösterirken; IGFBP-2, 5 ve 6 ise IGF-II'ye daha fazla ilgi gösterir. IGFBP'lerde kılcak damarlara ve hücre yüzeylerine tutunabilen aa motifleri ya da glikozaminoglikan parçaları bulunmaktadır. Dolaşımda en yüksek oranda bulunan IGFBP-3'tür. Dolaşımdaki miktarı IGF-I ve II'nin miktarının toplamına eşittir. Ana yapım yeri karaciğer olmakla beraber bir çok dokuda ifade edilir, sentezi IGF'ler gibi BH'nin kontrolündedir. Dolaşımdaki IGF-I'nin tamamı bu yapı içinde bulunur.^{222,223} IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri düşük, ALS düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan ve büyüme geriliği, gecikmiş ve yavaş ilerleyen ergenliği olan 17 yaşındaki bir hastada ALS geninde homozigot kayıp saptanmıştır.²²⁴

2.4.7. Büyümede Rol Oynayan Belli Başlı Transkripsiyon Faktörleri

Büyüme hormonu eksikliği, diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle beraber görülebilir.^{1,155} Hipofiz bezinin ön bölümü, Rathke kesesinden, yaklaşık olarak gebeliğin üçüncü haftası ortalarında oluşur^{1,155} (Şekil 7). Bu dönemde etki gösteren ve normal hipofiz gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörleri tanımlanmıştır. Diğer bir grup transkripsiyon faktörü ise, hipofizin normal işlev görmesi için gereklidir. Bu transkripsiyon faktörlerinde, multipl hipofiz hormonu eksikliğine neden olacak mutasyonlara rastlanmıştır. Mutasyona uğrayan transkripsiyon faktörüne göre, eksikliği görülen hormon ve eşlik eden klinik bulgular değişmektedir (Tablo 9).



Şekil 7. Hipofiz Bezinin Embriyolojik Gelişimi ve İlgili Transkripsiyon Faktörleri¹

BMP4 (kemik morfogenetik proteini 2), *WNT5A* (kanatsız tip MMTV entegrasyon yeri ailesi, 5A üyesi), *HESX1/RPX* (Embriyonik Kök Hücrelerinde İfade Edilen Homeobox Geni 1), *PITX1/PTX1/P-OTX* (çifte benzer homeoparça transkripsiyon faktörü 1), *LHX3/P-LIM* (LIM Homeobox Proteini 3), *LHX4/GSH4* (LIM Homeobox Proteini 4), *PROP1* (*PIT1* 'in Elçisi Homeoparça Transkripsiyon Faktörü), *SF1* (kırılma faktörü 1), *PIT1/POU1F1* (Hipofize özel Transkripsiyon Faktörü 1), α-MSH (alfa melanosit uyarıcı hormon), α-GSU (glikoprotein hormon alfa alt birimi), FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (luteinizan hormone), PCG (öncü-kortiko-gonadotroplar), PCM (öncü-kortikomelanotroplar), PSL (öncü-somatolaktotroplar), TSHr (önde bulunan tiroid uyarıcı hormon), PSLT (öncü- somatolaktotirotroplar)

Tablo 9. Hipofiz transkripsiyon faktör mutasyonları, ilgili hormon eksikliği ve eşlik eden klinik bulgular^{1,155}

Transkripsiyon faktör mutasyonu	İlgili hormon eksikliği	Eşlik eden klinik bulgular
<i>LHX3</i>	BH, TSH, FSH/LH, PRL	Rijid servikal vertebra, sensörinöral işitme kaybı
<i>LHX4</i>	BH, TSH, FSH/LH, PRL, ACTH	Chiari malformasyonu, arka beyin anomalileri
<i>HESX1</i>	BH, diğer hormon eksiklikleri değişken	Septooptik displazi (SOD)
<i>PROP1</i>	BH, TSH, FSH/LH, PRL, geç yaşlarda ACTH	Dirsek ekstansiyonunda limitasyon
<i>PIT1 (POU1F1)</i>	BH, TSH, PRL	

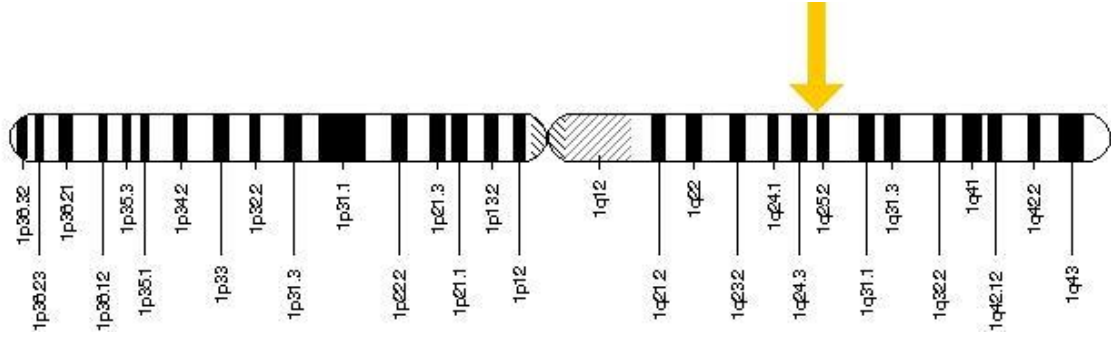
2.4.7.1. *LHX3* (LIM Homeobox Proteini 3)

Bu faktör homeobox transkripsiyon faktörlerinin LIM ailesinin üyesidir ve 9q34.3 kromozom bölgesine yerleşmiştir. Yedi ekzonluk bir gen, 402 aa'lık bir proteini kodlar. Gelişen embriyoda, Rathke kesesinde ifade edilir. Özellikle erken fetal dönemde kortikotroplar hariç ön hipofizdeki bir çok hücre tipinin (somatotrop, tirotrop, laktotrop, gonadotrop) ve spinal kord motor nöronlarının gelişimi için gereklidir.²²⁵⁻²²⁷ *LHX3* proteini bu hücre farklılaşması için *PIT1 (POU1F1)* proteini ile sinerjistik etki gösterir¹⁵⁵ (Şekil 7). *LHX3* geninde iki farklı mutasyon (biri missense mutasyon, diğeri gen delesyonu), gen ürünü DNA bağlayan parçanın eksikliğine, dolayısıyla ürünün etkisiz olmasına neden olmaktadır. Etkilenen ailelerde kalıtım otozomal resesiftir. Olgularda, büyüme geriliğinin yanında multipl hipofiz hormonu eksikliği (ACTH hariç), boyun omurlarında hareket kısıtlılığı ve sensörinöral işitme kaybı görülür, bazı olgularda hipofiz hipoplaziktir.^{1,155,228} Bu olgularda görüntüleme yöntemleriyle adenohipofiz hipoplazisi, ektopik nörofiz veya boş sella görülebilir.²²⁹

2.4.7.2. *LHX4* (LIM Homeobox Proteini 4)

Genomdaki yeri, 1q25.2'tir; 6 ekzonluk 45 bç'lik bir gendir (Şekil 8). Ön hipofiz gelişiminde kritik rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür. Rathke kesesinde *LHX3*'le beraber eksprese olur, *LHX3*'e benzer etki gösterir.¹⁵⁵ Ayrıca erken hipofiz gelişim evresinde, *PROP1* ile birbirlerine yakın etki gösterirler. *LHX4*, hücrelerin sağ kalımı ve *LHX3*'ün ifadesi için gereklidir. *LHX4* mutantlarında rastlanan hipofiz hipoplazisi, artmış

hücre ölümü ve *LHX3* eksikliğine bağlı farklılaşmanın azalmasından dolayıdır.^{155,230,231} *LHX4* eksikliğinde, somatotroplar (BH), laktotroplar (PRL), tirotroplar (TSH, tiroid uyarıcı hormon), gonadotroplar (FSH, folikül uyarıcı hormon, LH, lüteinizan hormon) ve kortikotroplar (ACTH) eksikliği görülebilir.²³² *LHX3* hipofiz gelişiminin tüm safhalarında ifade edilirken, *LHX4* yalnızca 6. gebelik haftasında geçici olarak ifade edilir¹³² (Şekil 7). Machinis ve arkadaşları, bir ailede intronik kırılma yeri mutasyonu tanımlamıştır. Hastalarda, BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, hipoplastik ön hipofiz bezine bağlı diğer hormon eksiklikleri, hipofiz ve arka beyin anomalileri (Chiari malformasyonu tip I) ve sella turcica anomalileri görülmektedir.^{1,233}



Şekil 8. *LHX4*'ün 1. kromozomdaki yeri²³⁴

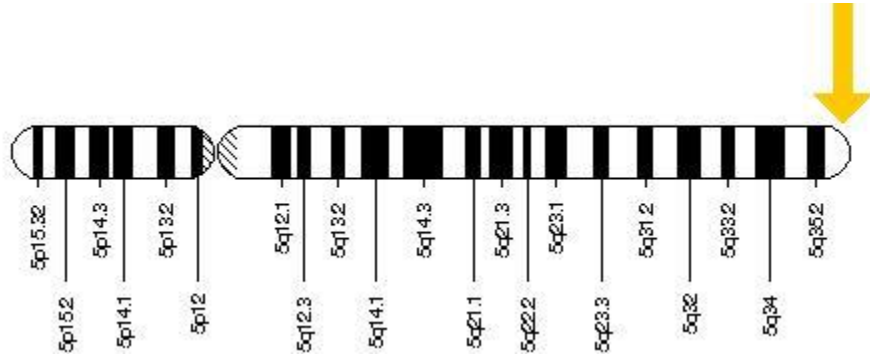
2.4.7.3. *HESX1* (Embriyonik Kök Hücrelerinde İfade Edilen Homeobox Geni 1)

Baskılayıcı bir transkripsiyon homeobox genidir. Ön hipofizin gelişimi için gereklidir. Genin 4 ekzonu vardır ve 185 aa'lık bir proteini kodlar. Gen, 3p14.3 kromozom bölgesinde yer almaktadır. Hem otozomal resesif, hem de otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonları vardır.²³⁵ Görevi sonrasında ortadan kaldırılmasından diğer bir transkripsiyon faktörü olan *PROP1* sorumludur.¹⁵⁵ Bu gendeki iki ayrı homozigot missense mutasyon (R160C, I26T) septo-optik displazi (SOD) olarak bilinen klinik tabloda gösterilmiştir.^{1,155,236,237} Bu sendromda; optik sinir atrofisi, sıklıkla nöroradyolojik anormalliklerin eşlik ettiği orta hat defektleri (korpus kallozum agenezisi, septum pellucidum eksikliği, vb.), hipofiz hipoplazisi ve buna bağlı panhipopituitarizm (tüm

hipofiz hormonlarının eksikliği) görülür.^{1,236,237} Ayrıca üç ayrı heterozigot mutasyonun daha hafif klinik tablolara neden olduğu gösterilmiştir.¹ Bazı olgularda izole BH eksikliği de görülmektedir, diğer hormon eksiklikleri değişkendir.²³⁸

2.4.7.4. *PROP1* (*PIT1*'in Elçisi, Homeoparça Transkripsiyon Faktörü)

PROP1, 5q35.3 kromozom bölgesine yerleşmiş olan bir transkripsiyon faktörüdür (Şekil 9). 3 ekzonluk bir gen, 226 aa'lık bir protein kodlar. Otozomal resesif kalıtılır. Bugüne kadar bir çok mutasyon tipi tanımlanmıştır: Missense, çerçeve kayması, kırılma yeri mutasyonları ile gen delesyonları ve gen insersiyonları. Klinik fenotip hem farklı mutasyonlar arasında, hem de aynı mutasyonu taşıyan kişiler arasında farklılıklar göstermektedir.^{1,239,240} Bir çok hipofiz hücre grubunun gelişiminde rol alır. Bunlar; somatotroplar (BH), laktotroplar (PRL), tirotroplar (TSH, tiroid uyarıcı hormon), gonadotroplardır (FSH, folikül uyarıcı hormon, LH, lüteinizan hormon)¹⁵⁵ (Şekil 7, 11). Eksikliğinde, multipl hipofiz hormon eksikliği oluşur ve bazı olgularda daha az sıklıkta ve geç yaşlarda ek olarak ACTH eksikliği de görülür.²⁴¹ Bunun nedeni, hipofizin kompensatuvar hiperplazisini takiben involusyona uğramasıdır.^{1,155} Multipl hipofizer hormon eksikliği olan olguların yarısının genetik kökenli olduğu düşünülmektedir. Bu olguların yarısında da *PROP1* mutasyonu görülmektedir.²⁴² Genellikle hastalar, orantılı boy kısalığı ile süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde tanı alır.²⁴¹ Hastaların boy SDS'leri genellikle -3,7'den de düşüktür.^{242,243} Hipotiroidi genellikle hafiftir ve daha geç yaşlarda görülür, zeka geriliğine neden olmaz.²³⁹ Gonadotropin eksikliğine bağlı olarak erkeklerde mikropenis ve küçük testisler görülür. Kızlarda ise hormon replasman tedavisi olmadan menarş görülebilir.²³⁹ Bu olgularda görülen dismorfik bulgular arasında yaşla beraber artan dirsek ekstansiyonunda limitasyon, basık burun kökü ve immatür yüz görünümü sayılabilir.

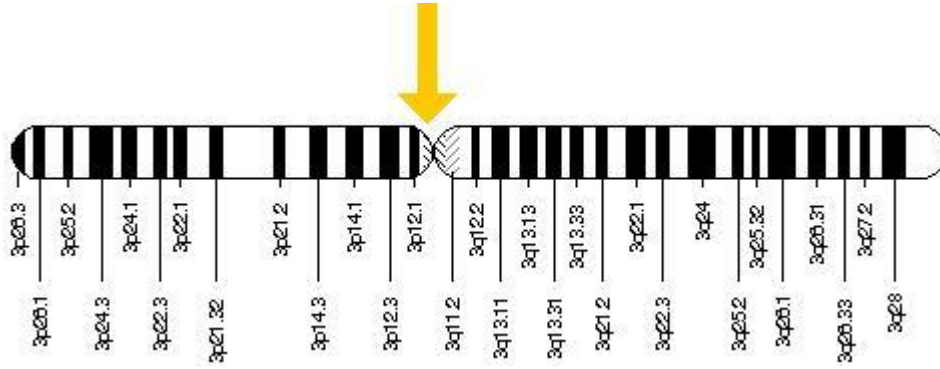


Şekil 9. *PROP1*'in 5. kromozomdaki yeri²⁴⁴

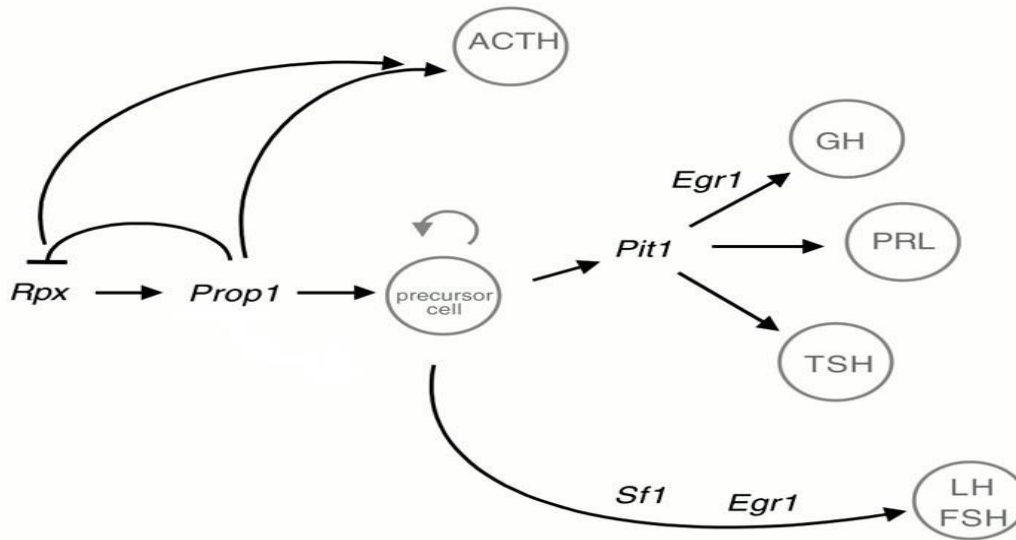
2.4.7.5. *PIT1/POU1F1* (Hipofize Özel Transkripsiyon Faktörü 1)

Ön hipofizün üç ana hücre grubunun (somatotroplar, laktotroplar, tirotroplar) gelişimi ve fonksiyonu için gerekli bir faktördür. *PIT1 (POU1F1)*, homeoproteinlerin *POU* ailesinin bir üyesidir. Ön hipofiz bezinin, embriyolojik gelişiminde önemli bir rol oynadığı gibi, doğum sonrası hayatta da hedef genlerin fonksiyonlarını düzenler (Şekil 7, 11). Genomdaki yeri, 3p11.2'dir (Şekil 10), 6 ekzona sahiptir, 291 aa'lık bir proteini kodlar. *PIT1*'in bir çok mutasyonu tespit edilmiştir; hem otozomal resesif, hem de otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonları vardır. Missense, nonsense, tüm gen delesyonu ve pre-mRNA kırılmasında hataya yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır.²⁴⁵⁻²⁴⁷

En sık görülen R271W genellikle otozomal dominant kalıtım göstermektedir.^{1,155,248-250} Tüm mutasyonlarda başlıca eksik olan hormonlar: Hayatın erken dönemlerinden itibaren BH ve PRL'dir; TSH eksikliğinin başlangıç zamanı ise farklılık göstermektedir, bazı olgularda konjenital görülürken, bazı olgularda 20-30 yaşlarına kadar görülmeyebilir.^{1,241} Bu olgularda gonadotropin ve ACTH düzeyleri normaldir.²⁵¹ Bazı olgularda izole BH eksikliği de görülmektedir.²⁵² Olgular tipik olarak basık burun kökü, yüz hipoplazisi, çıkık alın, antevort burun delikleri ve küçük burunla prezente olur.²⁵³ Görüntüleme çalışmalarında hipofiz bezi genellikle hipoplastiktir.²⁴¹



Şekil 10. *POU1F1*'in 3. kromozomdaki yeri²⁵⁴



Şekil 11. *PROP1* ve *POU1F1(PIT1)*'in hipofiz farklılaşmasında rol oynadığı hücre grupları²⁵⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1997-Aralık 2013 tarihleri arasında büyüme hormonu tedavisi alan ve düzenli takibe gelen 255 hasta çalışmaya alındı. Çalışmanın yapılabilmesi için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden 30.07.2013 tarihinde TF2013LTP24 proje numarası ile onay alındı. Başvuruda boyu takvim yaşına göre 2 SDS'nin altında olan, kemik yaşı geri olan, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi düşük olan, uzama hızı yetersiz olan, öngörülen boyu hedef boyunun altında olan, boy kısalığının nedeni yapısal olmayan, yıllık uzama hızı yaşına göre az olan ve büyüme hormonu tedavisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavisi bir yıldan kısa süren veya boy kısalığı ile takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi başlanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Büyüme hormonu tedavisi alan hastalardan multipl hipofizer hormon eksikliği olan hastalarda ise *LHX4* ve *PROP1* transkripsiyon faktör mutasyonlarının varlığı araştırıldı.

3.2. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

3.2.1. Antropometrik Ölçümler, Hesaplamalar ve Demografik Özellikler

Retrospektif olarak, hasta dosyalarından hastaların cinsiyeti, tanı anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, hastaların puberte durumu, tanı anındaki boyu, ağırlığı ve VKİ, tedavi başlangıcındaki takvim yaşı, anne-baba akrabalığı olup olmadığı kaydedildi. Takvim yaşları desimal yaş olarak alındı. Kemik yaşı sol el bilek grafisi çekilerek, Greulich Pyle atlasına göre değerlendirildi. Erkeklerde orşidometre ile kıyaslanan testis volümünün 4 ml'yi geçmesi, kızlarda meme gelişiminin Tanner evrelemesine göre evre 2 olması pubertenin başladığı yönünde değerlendirildi. Ağırlık standart elektronik tartı (SEKA ®) ile ölçüldü. Boy hasta durabileceği en dik pozisyondayken (topuk, kalça ve skapula bölgesi ölçüm tahtasına temas edecek şekilde, çocuğun çenesi iki taraflı mandibula köşesinden yukarı doğru itilerek çene yere paralel olarak göz kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen

çizginin yere paralel ve aynı düzlemde iken) Harpenden Stadiometresinde santimetre cinsinden ölçüldü. Boy ve kilo persentillerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için hazırlanmış büyüme eğrileri kullanıldı.⁴ Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre, EndoC V1.2.9 2014 programı kullanılarak boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS hesaplandı. Büyüme hormonu tedavi dozları ve tedaviyle yan etki görülüp görülmediği belirlendi. Hastaların tedavi başladıktan sonra 1. yılda uzama hızı SDS'leri ve 1. yıl sonu boy SDS ile tedavisi devam eden hastalarda 2. yılda uzama hızı SDS'leri ve 2. yıl sonu boy SDS değerlendirildi. Uzama hızı 2 cm/yılın altına düşen, kemik yaşı kızlarda 14 yaş ve erkeklerde 16 yaşa ulaşan hastalar final boya ulaşmış kabul edildi.⁹⁶

Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Hedef boy için aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{Kızlarda Ailevi Hedef Boy} = \frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

$$\text{Erkeklerde Ailevi Hedef Boy} = \frac{\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} + 13}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

Ailevi hedef boy SDS'si ise (Baba Boyu SDS + Anne Boyu SDS) ÷ 1,61 formülüne göre hesaplandı.⁹⁶

3.2.2. Tanı Grupları

Hastalar, tanılarına göre 5 gruba ayrıldı. 1. grup izole büyüme hormonu eksikliği, 2. grup multipl hipofizer hormon eksikliği, 3. grup Turner sendromu, 4. grup opere kraniyal tümör, 5. grup ise diğer hastalıklardan oluşmaktaydı. 5. gruptaki hastalar iskelet displazisi/ akondroplazi, talasemi, nörosekretuvar disfonksiyon, klasik fenilketonüri ve sistinozis tanılıydı.

3.2.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Çalışmaları

IGF-1, IGFBP-3 ve BH düzeyleri ÇÜTF Merkez Laboratuvarı'nda mevcut Immulite 2000 otoanalizöründe kemilüminesans immünassay yöntem ile çalışıldı. IGF-1 ve IGFBP-3

düzeyleri, hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre EndoC V1.2.9 2014 programı kullanılarak IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS hesaplandı. Hastaların tedavi başladıktan sonra 1. yıl sonu IGF-1 SDS'leri ile tedavisi devam eden hastalarda 2. yıl sonu IGF-1 SDS'leri değerlendirildi. Tüm hastaların diğer hipofiz hormonları değerlendirildi; TSH, fT4, ACTH, kortizol, idrar dansitesi, FSH, LH ve prolaktin düzeylerine bakıldı. Radyoloji arşivinden ulaşılabilen hastaların hipofiz MRG'leri değerlendirildi. Hastaların boy kısalığının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra aşağıda belirtilen protokollere uygun olarak, en az iki farklı büyüme hormonu uyarı testi yapıldı ve iki testten pik yanıtı daha yüksek olan testin pik değeri kaydedildi.

3.2.4. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri (GHST)

Testler hastalar ötiroid halde iken ve 5 yaş altı hastalar gece 03.00'dan, 5 yaş üstü hastalar 24.00'dan itibaren aç kaldıktan sonra sabah yapıldı. Gelişebilecek yan etkiler göz önüne alınarak tüm testler doktor ve hemşire gözetiminde yapıldı.

3.2.4.1. Klonidin Testi

Klonidin, ağızdan 150 µg/m2 olacak şekilde ve maksimum 250 µg'yi geçmeyecek şekilde verildi. Sonrasında bazalde, 30., 60. ve 90. dakikalarda büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Normal BH pik yanıtı 10 ng/ml'nin üstü olarak değerlendirildi.²⁵⁶⁻²⁵⁸

3.2.4.2. İnsülin Tolerans Testi (ITT)

ITT, 5 yaş üstü hastalarda kullanıldı. Kristalize insülin 0,1-0,15Ü/kg dozunda intravenöz olarak uygulandı. Sonrasında bazalde, 20., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda kan glukozu, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Hipoglisemi gözleendiğinde (kan şekeri <47 mg/dl'nin altına düştüğünde veya bazale göre % 50'den fazla azalma olduğunda) testin etkin olduğu kabul edildi. Normal BH pik yanıtı 10 ng/ml'nin üstü olarak değerlendirildi.²⁵⁹

3.2.4.3. Glukagon Testi

Yan etkilerinin az olması nedeniyle 2 yaş altı çocuklarda tercih edildi. Glukagon 0,03 mg/kg, maksimum 1 mg olacak şekilde im olarak uygulandı. Sonrasında bazalde, 120., 150. ve 180. dakikalarda kan glukozu, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. 30., 60. ve 90. dakikalarda ise kan glukozu ve büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Normal BH pik yanıtı 10 ng/ml'nin üstü olarak değerlendirildi.²⁵⁶⁻²⁵⁸

3.2.4.4. L-Dopa Testi

L-dopa, ağızdan 10 mg/kg verildi. 0., 30., 60. ve 90. dakikalarda büyüme hormonu düzeylerine bakıldı. Normal BH pik yanıtı 10 ng/ml'nin üstü olarak değerlendirildi.²⁵⁶⁻²⁵⁸

3.2.5. Hastalara Verilen Tedavilerin Dozu ve Uygulaması

Tüm hastalara rekombinan insan büyüme hormonu, hesaplanan dozda, hasta gece uyumadan yarım saat önce subkutan olarak günlük yapıldı. Santral veya primer hipotiroidisi olan hastalara levotroksin, serbest T4 düzeyini normalin üst sınırında tutacak şekilde günlük sabah kahvaltıdan yarım saat önce ağızdan verildi. Adrenal yetmezliği olan hastalara fizyolojik dozlarda hidrokortizon sekiz saat arayla ağızdan verildi. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalara pubertenin normal başlangıç yaşı geldiğinde östrojen veya testosteron replasmanı yapıldı. Diabetes insipidusu olan hastalara günlük idrar çıkışı ve idrar dansitesine göre oral desmopressin 12 saat arayla verildi.

3.2.6. Kontroller

Büyüme hormonu tedavisi başladıktan sonra hastalar 3 ay aralarla kontrole çağrıldı. Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri, boy SDS'leri, uzama hızı, pubertal durumu ve fizik muayeneleri kaydedildi. Her kontrolde IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. Yılda bir tiroid fonksiyon testleri, kemik yaşı, multipl hipofizer hormon eksikliği olan hastalarda ACTH, kortizol bakıldı. Pubertenin başlama yaşı gelmesine rağmen pubertesi olmayan hastalarda FSH/LH ve östrojen/testosteron düzeylerine bakıldı. Kontrolde yıllık uzama hızı 5 cm'nin altında olan, el bilek grafisinde

epifizleri kapanan, sağlıkta uygulama tebligatına göre erkeklerde 165 cm ve kızlarda 155 cm'yi geçen hastalarda büyüme hormonu tedavisi sonlandırıldı.

3.3. Transkripsiyon Faktör Mutasyonu  alışılacak Hastaların Belirlenmesi

 n hipofiz bezinden salgılanan BH, TSH, FSH, LH, PRL ve ACTH hormonlarından ikisinin veya daha fazlasının eksikliği multipl hipofizer hormon eksikliği (MHHE) olarak tanımlanmıştır.^{15,16} Buna göre bu tez çalışmasına dahil olan, 255 büyüme hormonu tedavisi alan hastadan santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, hipoprolaktinemi ve santral adrenal yetmezliği kriterlerinden en az birini karşılayan hastalardan transkripsiyon faktör mutasyonu çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe 2 ml kan  rneği alınmış ve çalışma boyunca +4 C'de saklanmıştır. Kan  rneği alınan tüm hastaların veli/vasilerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (Ek-1).

3.3.1. Aday Genler

Mutasyona uğradığında MHHE'ye neden olduğu bilinen *LHX4* ve *PROP1* genleri literatür taraması ile belirlenmiştir.²⁵⁹⁻²⁶¹

3.3.1.1. Aday Genlerin Taranması

Seçilen probandlarda, belirlenen *LHX4* ve *PROP1* genlerinin kodlayan eksonları ve yakın komşuluğundaki intronik bölgeler DNA sekans analizi yoluyla olası mutasyonlar açısından incelenmiştir.

3.3.1.1.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için silika bazlı ticari bir kit (Qiagen, #10023) kullanılmıştır.

 n Hazırlıklar:

- Su banyosu 56 C'ye ayarlanmıştır.
- Kullanılacak kan  rneği oda sıcaklığına bulundurulmuştur.
- Buffer AE veya tercihen distile su oda sıcaklığında bulundurulmuştur.

- QIAGEN Proteaz'ın liyofilize stok solüsyonu 1.2 ml proteaz çözücüsü ile karıştırılarak kullanıma hazır hale getirilmiştir.
- Buffer AW1 ve Buffer AW2 tamponlarına gereken miktarlarda saf (% 96-100) etanol eklenmiştir.
 - 95 ml konsantre Buffer AW1 tamponuna 125 ml saf etanol eklenerek toplam hacim 220 ml'ye tamamlanmıştır.
 - 66 ml konsantre Buffer AW2 tamponuna 160 ml saf etanol eklenerek toplam hacim 226 ml'ye tamamlanmıştır.
- Saf etanol +4°C'ye alınıp soğuması sağlanmıştır.

DNA İzolasyonu:

1. 1.5 ml'lik steril eppendorf tüpün dibine 20 µL QIAGEN Proteaz K (veya Proteinaz K) eklenmiştir.
2. Üzerine 200 µL kan örneği eklenmiştir.
3. Karışım üzerine 200 µL Buffer AL eklenmiş, vortexle 15 sn karıştırılmış ve kısa bir santrifüj yapılarak kapaktaki damlalar aşağı indirilmiştir.

Not: İlk 3 maddenin tüpe koyuluş sırası önemlidir, kesinlikle Proteaz K ve Buffer AL üst üste koyulmamalıdır.

1. Karışım 56°C'de 10 dk inkübe edilmiştir.
2. Karışımın üzerine 200 µL saf etanol eklenmiş, vortexle 15 sn karıştırılmış ve kısa bir santrifüj yapıp kapaktaki damlalar aşağı indirilmiştir.
3. Tüm karışım filtreli tüpe aktarılmış, boşta kalan tüp atılmıştır. Karışımı içeren filtreli tüp 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
4. Filtre üzerine 500 µL Buffer AW1 eklenmiş, filtreli tüp 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
5. Filtre üzerine 500 µL Buffer AW2 eklenmiş, filtreli tüp 14000 rpm'de ($20000 \times g$) 4 dk santrifüj edilmiş, filtre 1.5 ml'lik üzeri DNA izolasyonu yapılan kişinin bilgileri yazılı steril eppendorf tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.

6. Tüm karışım filtreli tüpe aktarılmış, boşta kalan tüp atılmıştır. Karışımı içeren filtreli tüp 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
7. Filtre üzerine 500 µL Buffer AW1 eklenmiş, filtreli tüp 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiş, filtre temiz toplama tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
8. Filtre üzerine 500 µL Buffer AW2 eklenmiş, filtreli tüp 14000 rpm'de ($20000 \times g$) 4 dk santrifüj edilmiş, filtre 1.5 ml'lik üzeri DNA izolasyonu yapılan kişinin bilgileri yazılı steril eppendorf tüpüne alınmış ve altta kalan toplama tüpü atılmıştır.
9. Filtrenin tamamı ıslanacak şekilde 200 µL Buffer AE tamponu (veya distile su) filtre üzerine eklenmiştir. Oda sıcaklığında 5 dk bekletilmiş, 8000 rpm'de ($6000 \times g$) 1 dk santrifüj edilmiştir.
10. Filtre atılmış, izole edilen DNA örneği -20°C 'de saklanmıştır.

3.3.1.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, bir çeşit *in vitro* klonlama yöntemidir. Temel olarak DNA'nın denatürasyonu, hibridizasyonu ve polimerizasyonu basamaklarının sırasıyla tekrarlanması sonucu, özgün DNA dizisinin *in vitro* ortamda enzimatik olarak çoğaltılmasını sağlar.

A. Primerlerin Hazırlanması

Literatür taraması sonrası belirlenen MHHE transkripsiyon faktör genlerini kodlayan eksonları ve yakın komşuluğundaki intronik bölgelerin primer baz dizileri UCSC Genome Bioinformatics (<http://genome.ucsc.edu/>) ve Primer3 (<http://primer3.ut.ee/>) veritabanları kullanılarak belirlenmiştir. Primerler Metabion international AG adlı şirketten elde edilmiştir.

B. PCR Reaksiyonunun Hazırlanması

Tablo 10'da gösterildiği şekilde (PrimeSTAR, #R050A) PCR Kit'i protokolü doğrultusunda *LHX4* ve *PROP1* genlerinin primerleri (Tablo 11-12) kullanılarak 0.2 ml'lik

eppendorf tüplere çalışılan her hasta için PCR reaksiyonları ayrı ayrı hazırlanmıştır. Tablo 13'te gösterilen döngü programı, Takara PCR Thermal Cycler cihazı kullanılarak PCR yapılmıştır.

Tablo 10. PCR işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği
Reaksiyon karışımının içeriği
(PrimeSTAR®HS, Takara)

Reaksiyon karışımının içeriği (PrimeSTAR®HS, Takara)	Miktar (µL)
2 x GC Buffer	10
Nuclease free H ₂ O	5.8
dNTP	1.6
Primer F	0.8
Primer R	0.8
Template DNA	0.8
DNA Polimeraz	0.2
Toplam	20

Tablo 11. LHX4 geni primerleri

Ekson	Yön	Baz dizisi (5'-3')	Baz sayısı	Tm değeri (°C)
1	F	AAAGGGACTGGAAACAGACT	20	55
	R	TCAAGCATGATCCAGGAG	18	
2	F	TACGTACGTTTGTGTGCAAT	20	56
	R	CTCTCAGCTCCAGGATTTAC	20	
3	F	AGAGAGGACCAGACGGTAAG	20	58
	R	TGCATGAGTAGGGCTCTG	18	
4	F	ACCTCTCCACTCTGATGTCC	20	59
	R	GCCTCAGAACTCTGTCTTCA	20	
5	F	TTGCCAGAACTGAAGACAG	19	54.5
	R	TGCAAGTCTTAAGGAAAAGC	20	
6	F	GCCATATTGGTGTGTCTGA	19	54
	R	GGAGGACTTCCATTGAAAA	19	

Tablo 12. PROP1 geni primerleri

Ekson	Yön	Baz dizisi (5'-3')	Baz sayısı	Tm değeri (°C)
1	F	CCTGCACCTACACACACAT	19	55.5
	R	CAAAGGTTCCACAGTTTTA	20	
2	F	GTCTGGGAGACAGAGCAA	18	56
	R	GTGAGATGAGGCCTGTGT	18	
3	F	AAGAGCTTTACTCCCTCTGG	20	57
	R	GAGAATTCACCATGATCTCC	20	

Tablo 13. PCR işlemi için kullanılan program

Program adımları	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	95	60	
Denatürasyon	95		
Primer bağlanması	*	1	
Uzama	70		
		25	32
Bekleme	4	10	
		∞	

3.3.1.1.3. Agaroz Jel Elektroforezi

Makromoleküllerin elektriksel ortamda büyüklüklerine göre ayrılmasını temel alan elektroforez yöntemi, PCR ürünlerinin optimizasyon kontrolü amacıyla kullanılmıştır.

A Agaroz Jelin Hazırlanması

1. Agaroz'dan (PeqLab, #35-1010) 3 gram tartılarak temiz bir behere alınmıştır.
2. Üzerine 1xTBE Buffer'dan 150 ml eklenmiştir.
3. Yaklaşık 7 dakika, mikrodalga fırında orta derecede ısıtılmış, homojen şekilde karışmaları sağlanmıştır.
4. Yaklaşık 50°C'ye kadar soğuması beklendikten sonra sıvı haldeki karışımın içerisine 5 µL Ethidium Bromide eklenmiştir.
5. Hazırlanan karışım jel yatağına dökülmüş, üzerine taraklar yerleştirilmiş ve düz bir yüzeyde oda sıcaklığında 30 dk katılaşması için bekletilmiştir.
6. Taraklar, polimerize olmuş jelden çıkartılarak yükleme yapılacak kuyular oluşturulmuştur.

B. Elektroforez

1. % 2 yoğunlukta hazırlanan jel, jel tankı içerisine yerleştirilerek ve üzerini ince bir tabaka halinde örtecek kadar 1xTBE Buffer ile tank doldurulmuştur.
2. Jel kuyucuklarına 2 µL PCR ürünü ve 3 µL DNA (Loading Dye) yükleme boyası ile karıştırılarak yüklenmiştir.

3. Boşta kalan bir kuyucuğa da elde edilecek PCR ürünü bantların büyüklüklerini belirlemek amacıyla Fermentas FastRuler DNA Ladder, Low Range marker yüklenmiştir.
4. PCR ürünleri 120 voltluk elektrik akımında 14 dakika yürütülmüştür.
5. Bantlar, Syngene UV Transilluminator kullanılarak UV ışığı altında değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonucunda PCR reaksiyonlarının, çalışmanın devamına uygun nitelikte olduğu belirlenmiştir.

3.3.1.1.4. PCR Pürifikasyonu

PCR sonrası ürünlerin saflaştırılması için ticari (Axygen, #AP96PCR1) kiti kullanılmıştır.

A. PCR Pürifikasyon Protokolü

Ön hazırlıklar:

- Buffer W2 tamponuna gereken miktarda saf (% 96-100) etanol eklenmiştir.
 - Konsantre Buffer W2 tamponuna 168 ml saf ethanol eklenmiştir.
- Eluent tamponu 65°C'ye ısıtılmıştır.

PCR Pürifikasyonu:

1. PCR reaksiyonunun üzerine 100 µL Buffer PCR A tamponu eklenmiş ve vortexle 15 sn karıştırılmıştır.
2. Karışımın tamamı filtreyi ortalayacak şekilde filtreli tüpe (toplama tüpü + filtre) aktarılmış, 13000 rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir.
3. Filtre çıkarılıp toplama tüpü boşaltılmış ve filtre tekrar aynı tüpe koyulmuştur.
4. Filtre üzerine 700 µL Buffer AW2 tamponu eklenmiş, 13000 rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir.
5. Filtre çıkarılıp toplama tüpü boşaltılmış ve filtre tekrar aynı tüpe koyulmuştur.

6. Filtre üzerine 400 µL Buffer AW2 tamponu eklenmiş, 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
7. Filtre üzerinde PCR bilgileri yazılı olan saklama tüpüne alınmış ve filtrenin tamamını ıslatacak şekilde 30 µL Eluent tamponu eklenmiştir.
8. Oda sıcaklığında 1dk bekletilmiş, daha sonra 13000 rpm’de 1 dk santrifüj edilmiştir.
9. Filtre atılmış, pürifiye edilmiş PCR reaksiyonu -20°C’de muhafaza edilmiştir.

3.3.1.1.5. DNA Dizi Analizi (Sekans)

Tablo 14’te gösterildiği şekilde (BigDye, #1312246) Sekans Kiti protokolü doğrultusunda *LHX4* ve *PROP1* genlerinin primerleri (Tablo 11-12) kullanılarak 0.2 ml’lik eppendorf tüplere çalışılan her hasta için ayrı ayrı sekans reaksiyonları hazırlanmıştır. Tablo 15’te gösterilen döngü programı, Takara PCR Thermal Cycler cihazı kullanılarak dizileme yapılmıştır.

Tablo 14. Sekans işleminde kullanılan reaksiyon karışımının içeriği

Reaksiyon karışımının içeriği (BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit)	Miktar (µL)
Nuclease free H ₂ O	6.25
Template DNA	1.5
5 x Buffer	0.75
Primer (Forward veya Reverse)	1
BigDye	0.5
Toplam	10

Tablo 15. Sekans işlemi için kullanılan program

Program adımları	Sıcaklık (°C)	Süre (sn)	Döngü sayısı
Denatürasyon	95	30	24
Primer bağlanması	52		
Uzama	60	15	
Bekleme	6	120	
		∞	

3.3.1.1.6. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyonu

Sekans reaksiyonu sonrası ürünlerin saflaştırılması için ticari (Qiagen, #63206) Spin Kit kullanılmıştır.

A. Sekans Reaksiyonu Pürifikasyon Protokolü

1. DyeEx 2.0 Spin Kit kolonları nazıkçe vorteks ile karıştırılmıştır.
2. Kolonların kapağı çeyrek tur açılarak gevşetilmiştir.
3. Kolonların altındaki kulakçık kırılıp, kolonlar 2ml'lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
4. 3000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilmiştir.
5. Kolonlar, 2ml'lik temiz mikrosantrifüj tüpüne alınmış, sekans reaksiyonu kolon içindeki jele aktarılmıştır.
6. 3000 rpm'de 3 dakika santrifül edilmiştir.
7. Kolondan geçen kısım alınıp, jel atılmıştır.

3.3.1.1.7. Kapiller Elektroforez

Kapiller elektroforez işlemi için uygun hale getirilen örnekler MicroAmp Optical 96-Well Reaction Plate kuyularına aktarılmış ve ABI 3130 Kapiller Elektroforez cihazına yerleştirilerek örneklerin dizilenmesi gerçekleştirilmiştir.

3.3.1.1.8. Sekans Analizinin Değerlendirilmesi

Elektroforez sonrası elde edilen veriler (Şekil 12) DNA Sequencing Analysis Software-Sequencher 5.0 programı (<http://genecodes.com/>) kullanılarak değerlendirilmiştir.



Şekil 12. Sequencher programı örnek görüntüsü gösterilmiştir. Yapılan dizileme reaksiyonu sonrası Timin: kırmızı pik, Adenin: yeşil pik, Guanin: gri pik, Sitozin: lacivert pik ile gösterilmektedir.

3.3.1.1.9. Veritabanı Kontrolü

Yapılan çalışmalar sonrası gözlenen varyantların 1000 genomes browser (<http://browser.1000genomes.org/index.html>) veritabanı kullanılarak bilinen mutasyonlar olup olmadıkları kontrol edilmiştir.

3.3.1.1.10. *In silico* Kontrol

Veritabanında kontrol edilen varyantlar Mutation Taster, SIFT ve PolyPhen-2 *in silico* tahmin programları kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların verilerinin analizinde, IBM SPSS'in lisanslı 20.0 versiyonu kullanıldı. Veriler önce histogramlar, box plot gibi grafiksel yöntemlerle ve ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum gibi ölçütlerle özetlendi. Tüm klinik, radyolojik ve endokrinolojik değerler deskriptif olarak tanımlandı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Spearman korelasyon testi ve t-testi kullanıldı, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı, p değerinin $<0,050$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

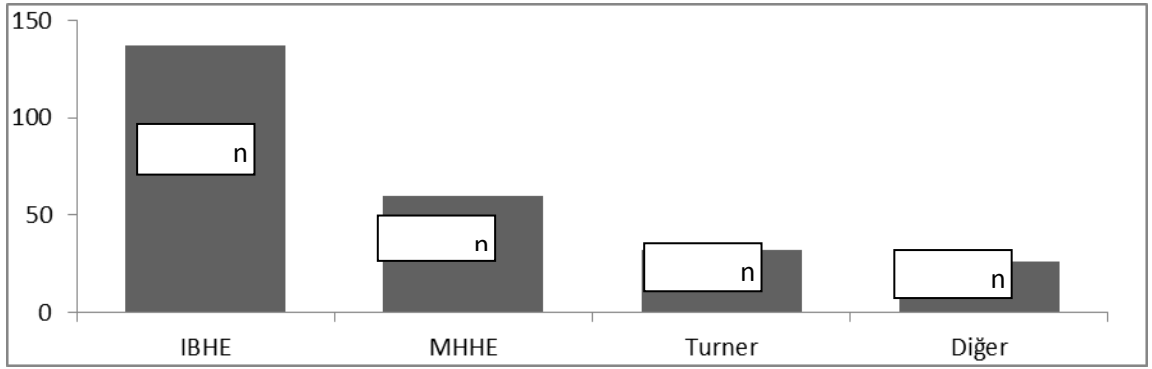
4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1997-Aralık 2013 tarihleri arasında büyüme hormonu tedavisi alan ve düzenli takibe gelen 255 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 139'u (% 54,5) erkek, 116'sı (% 45,4) kızdı. Kız/erkek oranı 1,19 idi. Hastaların 107'sinin (% 42) anne-baba akrabalığı vardı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Demografik Özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kız	116	45,4
	Erkek	139	54,5
Anne-Baba Akrabalığı	Var	107	42
	Yok	148	58

Hastalar, tanılarına göre 4 grup olarak sınıflandırıldı; 1. grup izole büyüme hormonu eksikliği (n=137, % 53,7), 2. grup multipl hipofizer hormon eksikliği (n=60, % 23,5), 3. grup Turner sendromu (n=32, % 12,5), 4. grup ise diğer hastalıklardan (n=26, % 10,1) oluşmaktaydı (Şekil 13). 4. gruptaki hastaların 7'si kraniofarenjiom, biri PNET, biri hipofiz adenomu, biri medulloblastom, biri meninjiom, 7'si iskelet displazisi/akondroplazi, ikisi talasemi, ikisi nörosekretuvar disfonksiyon, ikisi sistinozis, biri 46 XY DSD ve biri klasik fenilketonüri tanılıydı.

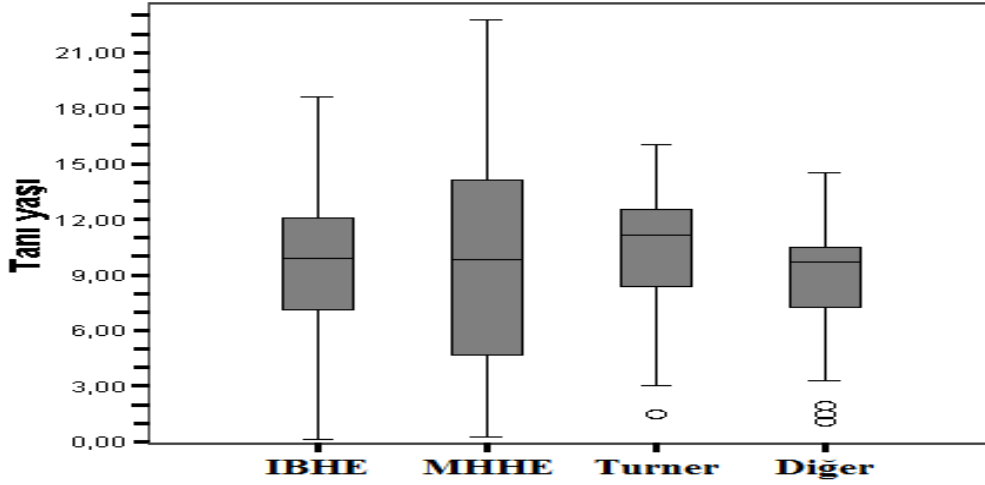


Şekil 13. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların Etiyolojilerine Göre Dağılımı
(IBHE: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği, MHHE: Multipl Hipofizer Hormon Eksikliği)

Hastaların ortalama tanı yaşı 9,63 ($\pm 4,14$) yılıdır. Ortalama tanı yaşı kızlarda 9,89 ($\pm 4,11$) yıl ve erkeklerde 9,45 ($\pm 4,17$) yılıdır. Tanı anında ortalama kemik yaşı 6,67 ($\pm 3,51$) yılıdır. Ortalama tedaviye başlama yaşı 10,31 ($\pm 3,96$) yılıdır. Ortalama tedavi yaşı kızlarda 10,45 ($\pm 3,8$) yıl ve erkeklerde 10,19 ($\pm 4,1$) yılıdır. IBHE tanılı hastalarda ortalama tanı yaşı 9,72 ($\pm 3,47$) yıl, MHHE tanılı hastalarda 9,38 ($\pm 5,72$) yıl, Turner sendromlu hastalarda 10,52 ($\pm 3,49$) yıl ve diğer hastalarda 8,64 ($\pm 3,76$) yılıdır ($p=0,345$). IBHE tanılı hastalarda ortalama kemik yaşı 6,7 ($\pm 3,3$) yıl, MHHE tanılı hastalarda 5,5 ($\pm 3,8$) yıl, Turner sendromlu hastalarda 8,9 ($\pm 3,2$) yıl ve diğer hastalarda 6,2 ($\pm 3,3$) yılıdır ($p<0,001$). IBHE tanılı hastalarda ortalama tedavi yaşı 10,32 ($\pm 3,37$) yıl, MHHE tanılı hastalarda 9,83 ($\pm 5,66$) yıl, Turner sendromlu hastalarda 11,4 ($\pm 2,66$) yıl ve diğer hastalarda 10,0 ($\pm 3,33$) yılıdır ($p=0,456$) (Tablo 17, Şekil 14).

Tablo 17. Hastaların Tanı, Kemik ve Tedavi Yaşının Etiyolojiye Göre Dağılımı

Etiyoloji	Tanı Yaşı (yıl)	Kemik Yaşı (yıl)	Tedavi Yaşı (yıl)
IBHE	9,7 ($\pm 3,5$)	6,7 ($\pm 3,3$)	10,32 ($\pm 3,3$)
MHHE	9,4 ($\pm 5,7$)	5,5 ($\pm 3,8$)	9,83 ($\pm 5,6$)
Turner	10,5 ($\pm 3,5$)	8,9 ($\pm 3,2$)	11,4 ($\pm 2,6$)
Diğer	8,6 ($\pm 3,8$)	6,2 ($\pm 3,3$)	10,0 ($\pm 3,3$)
p	0,345	<0,001	0,456



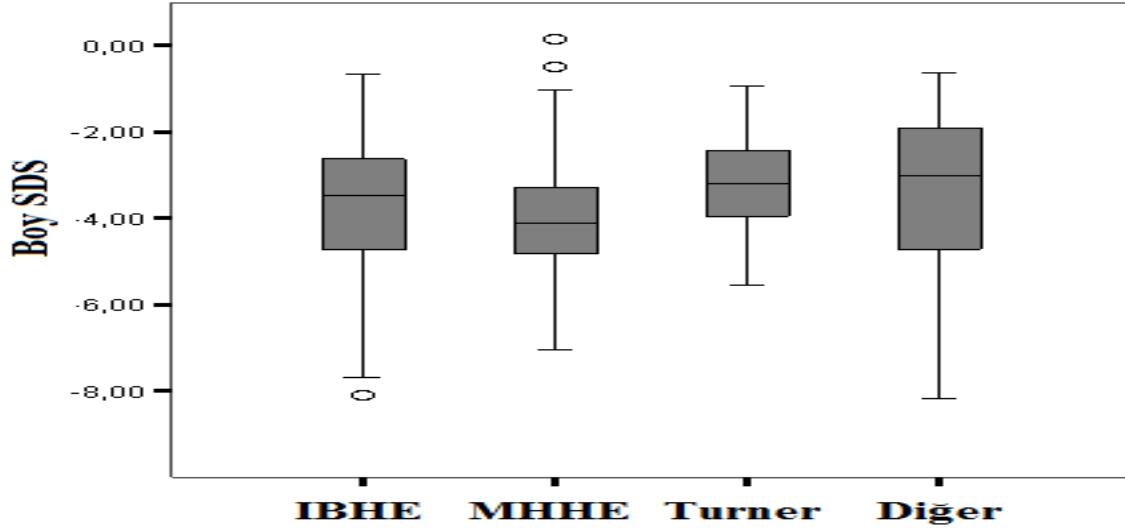
Şekil 14. Tanıdaki Takvim Yaşının Etiyolojiye Göre Dağılımı (p=0,345)

Tanı anında ortalama vücut ağırlığı SDS'si $-2,89 (\pm 2,31)$, boy SDS'si $-3,66 (\pm 3,56)$ ve VKİ SDS'si $-0,49 (\pm 1,78)$ idi. Cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında tanı anında vücut ağırlığı SDS'si kızlarda $-3,06 (\pm 2,04)$, erkeklerde $-3,08 (\pm 2,4)$; boy SDS'si kızlarda $-4,14 (\pm 1,56)$, erkeklerde $-3,86 (\pm 1,46)$ ve VKİ SDS'si kızlarda $-0,32 (\pm 1,5)$, erkeklerde $-0,63 (\pm 2,15)$ idi. Buna göre, kızlarda anlamlı olarak erkeklere göre vücut ağırlığı SDS'si ve VKİ SDS'si düşüktü (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,035$). Boy SDS'si açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,908$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Cinsiyet ve Pubertal Duruma Göre Antropometrik Özellikleri

	Kız	Erkek	p	Prepubertal	Pubertal	p
Ağırlık SDS	-3,1 ($\pm 2,2$)	-3,08 ($\pm 2,4$)	0,013	-3,32 ($\pm 2,3$)	-2,02 ($\pm 1,6$)	<0,001
Boy SDS	-4,1 ($\pm 1,6$)	-3,86 ($\pm 1,5$)	0,908	-4,12 ($\pm 1,5$)	-3,42 ($\pm 1,3$)	<0,001
VKİ SDS	-0,3 ($\pm 1,5$)	-0,63 ($\pm 2,2$)	0,035	-0,62 ($\pm 1,9$)	0,07 ($\pm 1,3$)	0,063

Tanıdaki boy SDS'si IBHE tanılı hastalarda $-3,7 (\pm 1,9)$, MHHE tanılı hastalarda $-4,0 (\pm 1,4)$, Turner sendromunda $-3,2 (\pm 1,0)$ ve diğer grupta $-3,5 (\pm 2,6)$ idi. Gruplar arasında ortalama boy SDS'si açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,022$) (Şekil 15).



Şekil 15. Tanıdaki Boy SDS'sinin Etiyolojiye Göre Dağılımı

Hastaların tanı anında 53'ünün (% 20,8) pubertesi başlamıştı, 202'sinin (% 79,2) pubertesi başlamamıştı. Hastalar prepubertal ve pubertal olarak iki gruba ayrıldığında tanı anında vücut ağırlığı SDS'si prepubertal grupta $-3,32 (\pm 2,3)$, pubertal grupta $-2,02 (\pm 1,61)$; boy SDS'si prepubertal grupta $-4,12 (\pm 1,52)$, pubertal grupta $-3,42 (\pm 1,33)$ ve VKİ SDS'si prepubertal grupta $-0,62 (\pm 1,97)$, pubertal grupta $0,07 (\pm 1,31)$ idi. Buna göre, prepubertal grupta anlamlı olarak pubertal gruba göre vücut ağırlığı SDS'si ve boy SDS'si düşüktü ($p<0,001$). VKİ SDS'si açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,063$) (Tablo 18).

Tüm hastaların 113'ünde (% 44,3) hipotiroidi mevcuttu. Bunların 58'inde (% 51,3) santral hipotiroidi, 55'inde (% 48,7) primer hipotiroidi vardı. MHHE tanılı hastaların 40'ında (% 66,6) santral adrenal yetmezlik, 37'sinde (% 61,6) hipogonadotropik hipogonadizm, 12'sinde (% 20) santral diabetes insipidus ve 8'inde (% 13,3) hipoprolaktinemi vardı (Tablo 19).

Tablo 19. Eşlik Eden Diğer Hormon Eksiklikleri

	Yok		Var	
	Sayı	%	Sayı	%
Hipotiroidi	142	55,7	113	44,3
Santral Adrenal Yetmezlik	215	84,3	40	15,7
Hipogonadotropik Hipogonadizm	218	85,5	37	14,5
Santral Diabetes İnsipitus	243	95,3	12	4,7
Hipoprolaktinemi	247	96,9	8	3,1

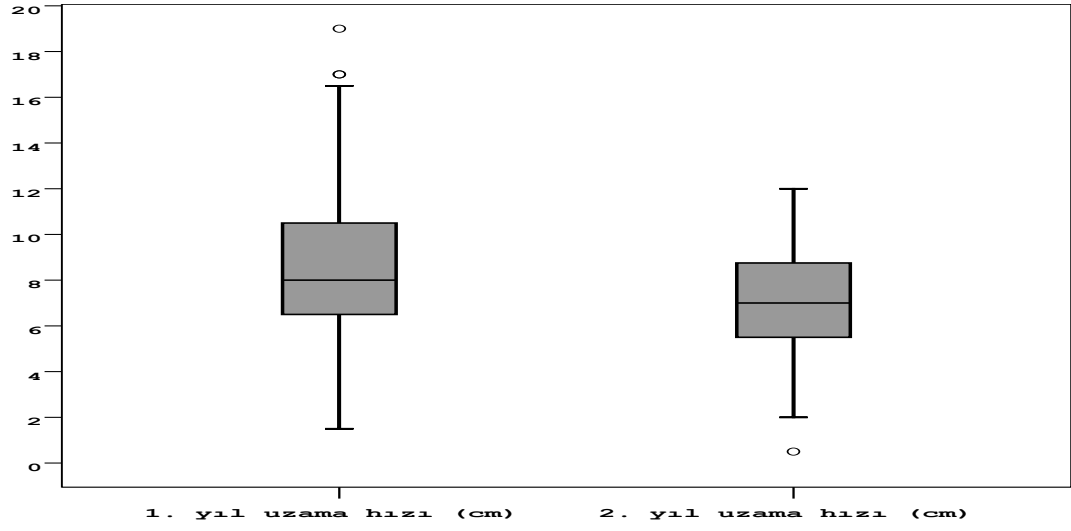
Hastaların ortalama başlangıç büyüme hormonu tedavi dozu 31,7 ($\pm 7,4$) $\mu\text{g/kg/gün}$ idi. BH tedavisi başlanan 255 hastanın 33'ünün tedavisi 1. yıl sonunda yetersiz yanıt, yan etki görülmesi veya hastanın takibe gelmemesi nedeniyle tedavisi kesildi.

Büyüme hormonu tedavisine bağlı yan etki 7 hastada görüldü. 4 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış görüldü. Bir hastaya KCFT'de artış ile akut Hepatit B tanısı kondu ve tedavisi sonlandırıldı. Bir hastada takipte büyüme hormonu otoantikoru gelişti. Bir hastada kraniofarenjiom nüks ettiği için tedavi sonlandırıldı. Bir hastada da yaygın ve ciddi alt ekstremitte ödemi gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

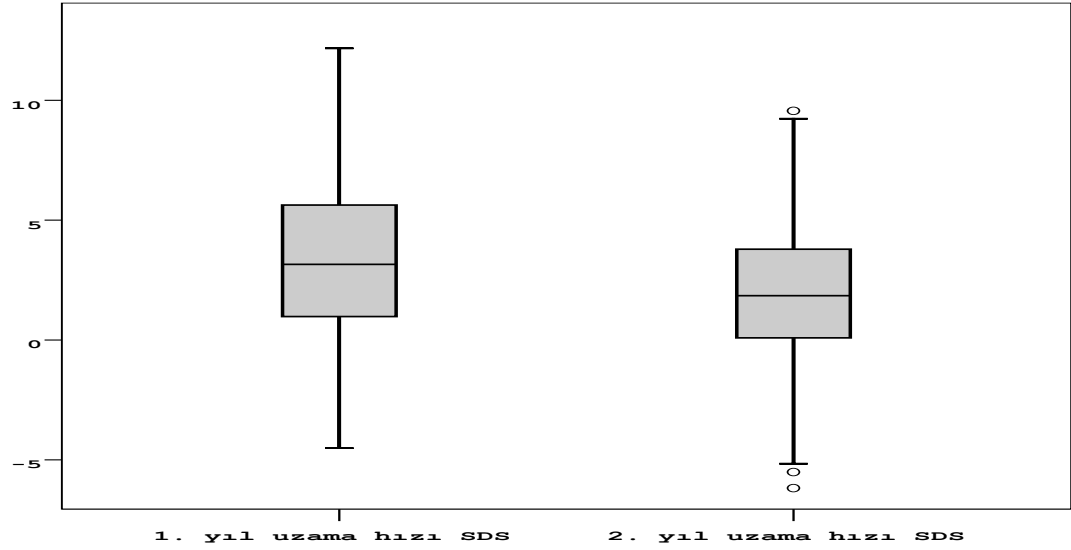
Hastalara BH tedavisi başlandıktan sonra 1. yıl sonu ortalama uzama hızı 8,7 ($\pm 3,2$) cm ve 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri 3,5 ($\pm 3,4$) iken tedavisi devam eden 222 hastada 2. yıl sonu ortalama uzama hızı 7,0 ($\pm 2,2$) cm ve 2. yılda ortalama uzama hızı SDS'leri 1,9 ($\pm 2,7$) idi (Tablo 20, Şekil 16-17). Buna göre, yıllık uzama hızının tedavinin 1. yılında daha iyi olduğu görüldü.

Tablo 20. Tüm Hastalarda 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS'si ve Uzama Hızı

	n	Ortalama $\pm$ SD
		S
1. Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	255	8,7 ($\pm 3,2$)
1. Yıl Uzama Hızı SDS	255	3,5 ($\pm 3,4$)
2. Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	222	7,0 ($\pm 2,2$)
2. Yıl Sonu Uzama Hızı SDS	222	1,9 ($\pm 2,7$)



Şekil 16. Büyüme Hormonu Tedavisi ile 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı



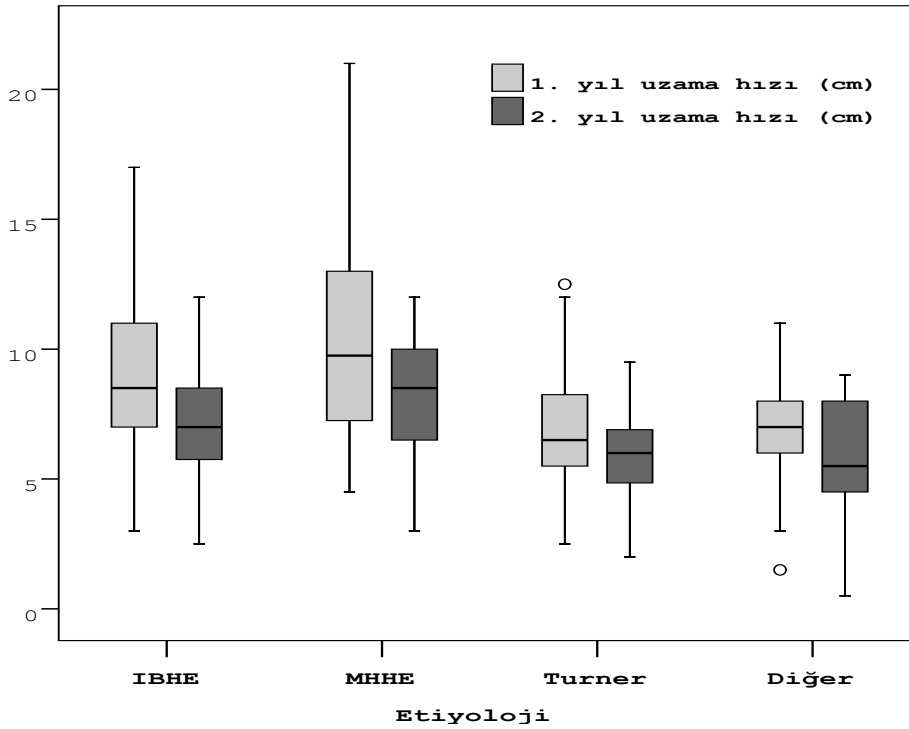
Şekil 17. Büyüme Hormonu Tedavisi ile 1. ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS

4.2. Hastaların Bulgularının Değerlendirilmesi

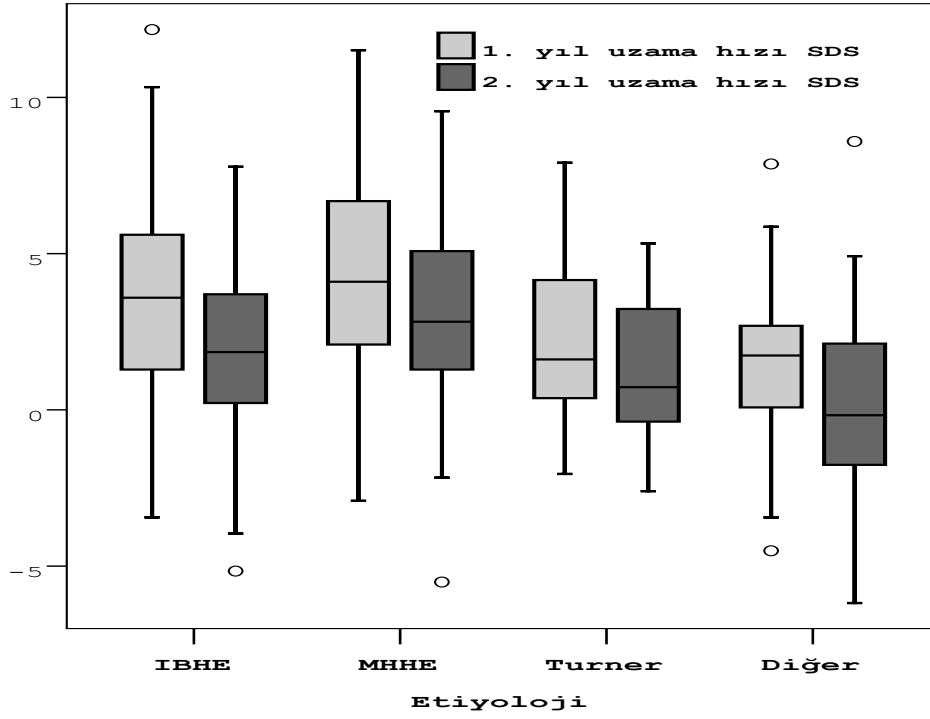
Hastaların etiyolojiye göre 1.ve 2. yılda ortalama uzama hızı (cm) ile ortalama uzama hızı SDS değeri değerlendirildi. Hastalık grupları arasında uzama hızı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Tablo 21). IBHE ve MHHE gruplarında diğer gruplara göre hem 1. yıl hem 2. yıl uzama hızları anlamlı olarak daha iyi idi ($p<0,001$) (Şekil 18-19).

Tablo 21. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama Hızı ve Uzama Hızı SDS'si Arasındaki İlişki

	1- IBHE	2- MHHE	3- Turner	4- Diğer	p
1. Yıl Uzama Hızı SDS	3,8 ($\pm 3,3$)	4,6 ($\pm 3,7$)	2,1 ($\pm 2,6$)	1,3 ($\pm 3,0$)	<0,001
1.Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	8,9 ($\pm 0,2$)	10,2 ($\pm 0,5$)	7,0 ($\pm 0,4$)	6,7 ($\pm 0,4$)	<0,001
2. Yıl Uzama Hızı SDS	1,9 ($\pm 2,4$)	3,0 ($\pm 2,9$)	1,1 ($\pm 2,1$)	0,8 ($\pm 3,3$)	<0,001
2.Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	7,1 ($\pm 0,1$)	7,9 ($\pm 0,3$)	5,7 ($\pm 0,3$)	6,0 ($\pm 0,4$)	<0,001



Şekil 18. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama Hızı Arasındaki İlişki

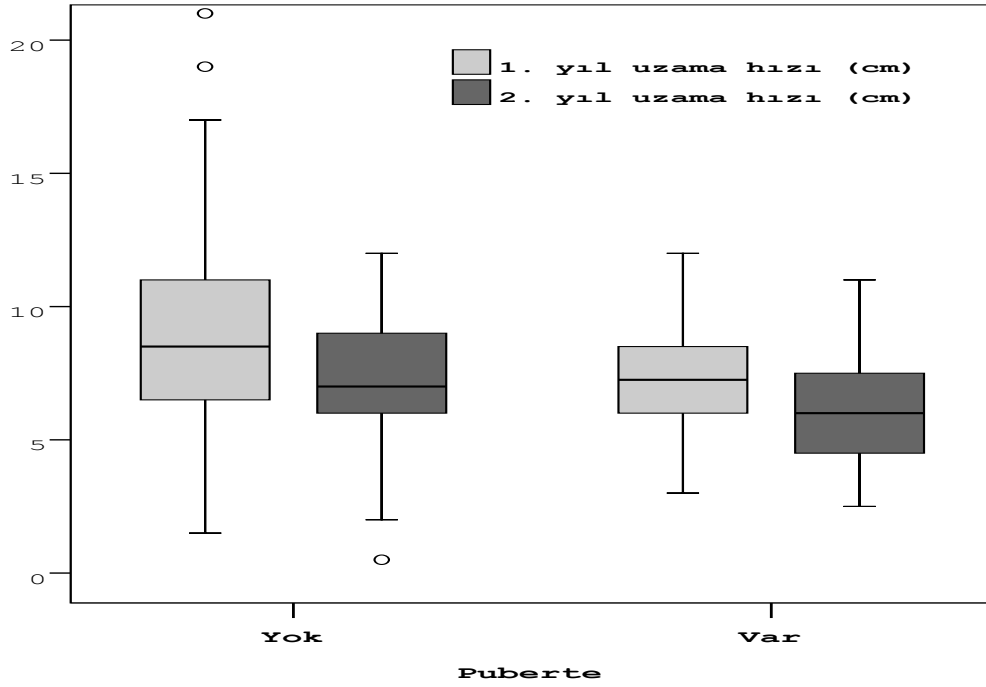


Şekil 19. Etiyoloji ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama SDS'leri Arasındaki İlişki

Hastaların tedavi başlangıcında puberte durumuna göre 1. ve 2. yılda ortalama uzama hızı (cm) değerlendirildi. Prepubertal olan hastalarda uzama hızı pubertal olanlara göre anlamlı olarak daha iyi idi ($p<0,050$) (Tablo 22, Şekil 20).

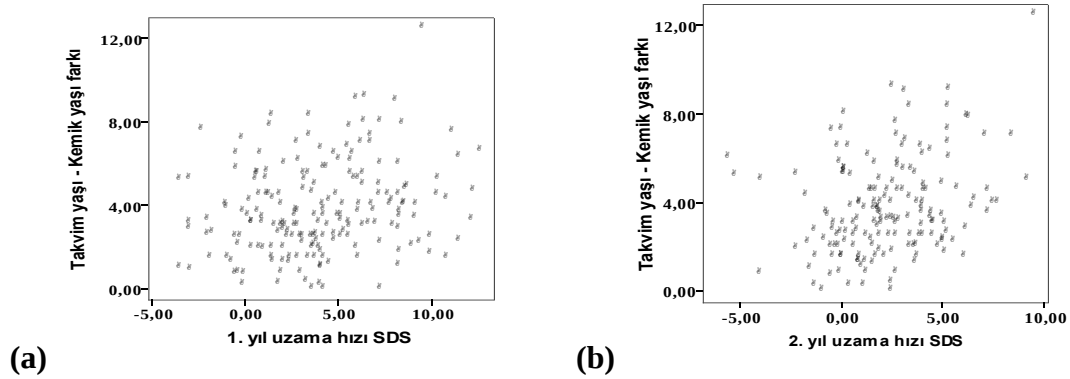
Tablo 22. Pubertal Duruma ile 1. ve 2. Yıldaki Uzama Hızı Arasındaki İlişki

	Prepubertal	Pubertal	p
1.yıl sonu uzama hızı (cm)	9,1 ($\pm 3,3$)	7,3 ($\pm 2,0$)	<0,001
2.yıl sonu uzama hızı (cm)	7,2 ($\pm 2,1$)	6,0 ($\pm 2,2$)	0,003



Şekil 20. Pubertal Durum ile 1. ve 2. Yıldaki Uzama Hızı (cm) Arasındaki İlişki

IBHE ve MHHE tanılı hastaların tedavi başlangıcındaki takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki fark, tedavinin 1. yılındaki uzama SDS'si ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,003$, $r=0,212$) (Şekil 21a). Tedavi başlangıcındaki takvim yaşı ile kemik yaşı farkı, tedavinin 2. yılındaki uzama SDS'si ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r=0,280$) (Şekil 21b).



Şekil 21. Takvim Yaşı – Kemik Yaşı Farkı ile (a) 1. Yıl, (b) 2. Yıl Uzama Hızı SDS'leri Arasındaki İlişki

Hastaların tedavi uyumuyla 1. ve 2. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri ve uzama hızı (cm) değerlendirildiğinde tedaviye uyumu iyi olanlarda uzama hızı anlamlı olarak daha iyi bulundu ($p<0,050$) (Tablo 23).

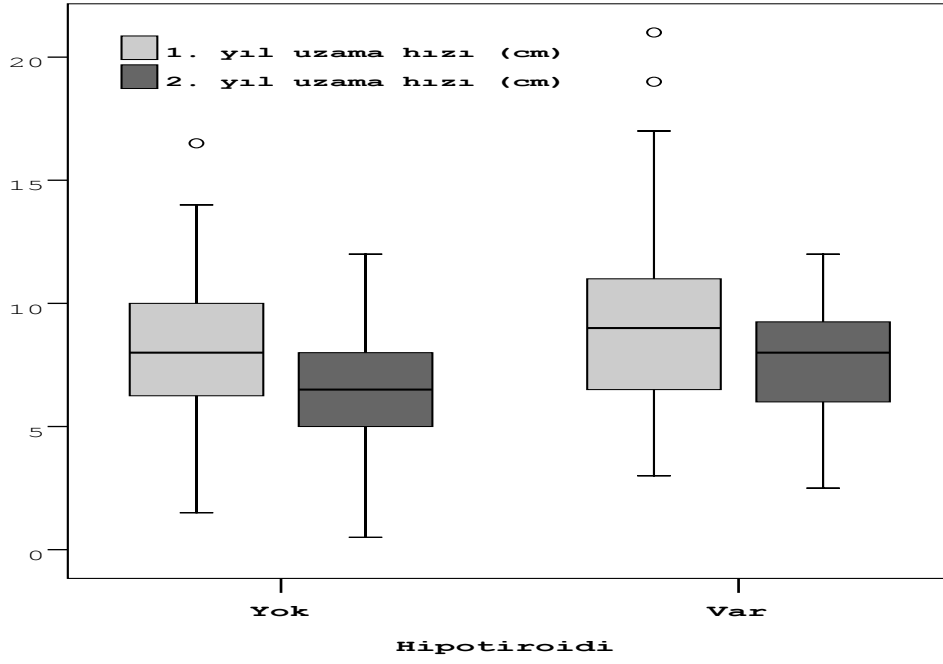
Tablo 23. Tedavi Uyumu ile 1. Yıl ve 2. Yılda Uzama hızının ve SDS'sinin Değerlendirilmesi

	Tedavi Uyumu		p
	Yok	Var	
1. yıl uzama SDS	1,9 ($\pm 3,5$)	3,7 ($\pm 3,4$)	0,008
1.yıl sonu uzama hızı (cm)	7,5 ($\pm 3,1$)	8,9 ($\pm 3,2$)	0,029
2. yıl uzama SDS	1,2 ($\pm 2,5$)	2,1 ($\pm 2,7$)	0,040
2.yıl sonu uzama hızı (cm)	6,1 ($\pm 1,7$)	7,1 ($\pm 2,2$)	0,017

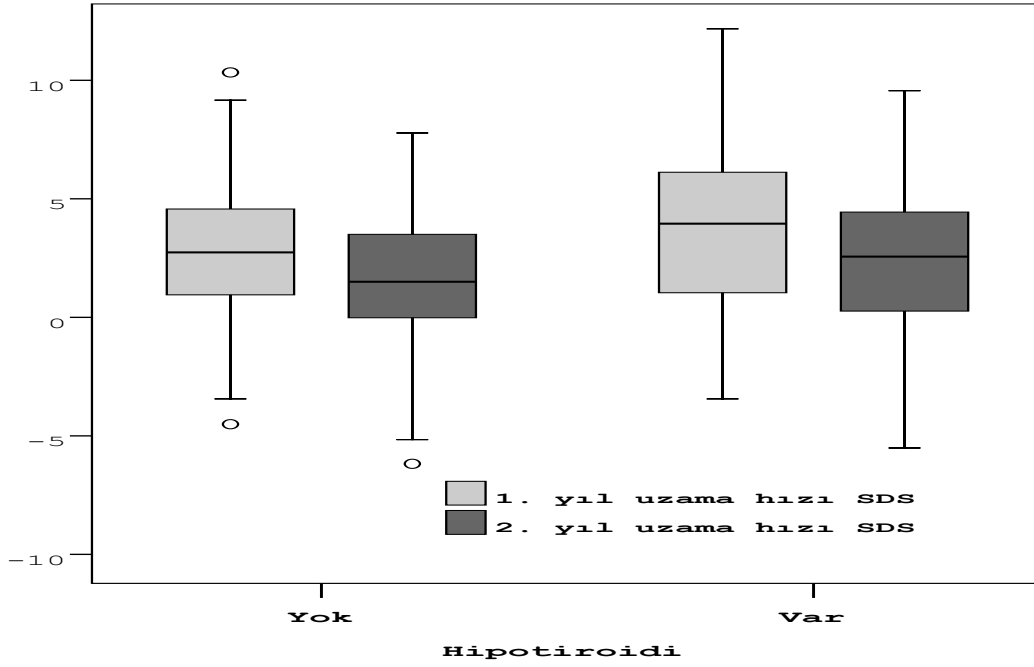
Hipotiroidisi olan ve olmayan hastaların 1. ve 2. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri ve uzama hızı (cm) değerlendirildiğinde hipotiroidisi olanlarda uzama hızı anlamlı olarak daha iyi saptandı ($p<0,050$) (Tablo 24, Şekil 22-23).

Tablo 24. Hipotiroidi ile Uzama Hızı SDS'leri ve Uzama hızının Değerlendirilmesi

	Hipotiroidi		p
	Yok	Var	
1. yıl uzama SDS	3,1 ($\pm 3,2$)	4,0 ($\pm 3,7$)	0,036
1.yıl sonu uzama hızı (cm)	8,1 ($\pm 2,7$)	9,5 ($\pm 3,5$)	0,004
2. yıl uzama SDS	1,5 ($\pm 2,5$)	2,6 ($\pm 2,7$)	0,005
2.yıl sonu uzama hızı (cm)	6,4 ($\pm 2,0$)	7,6 ($\pm 2,2$)	<0,001

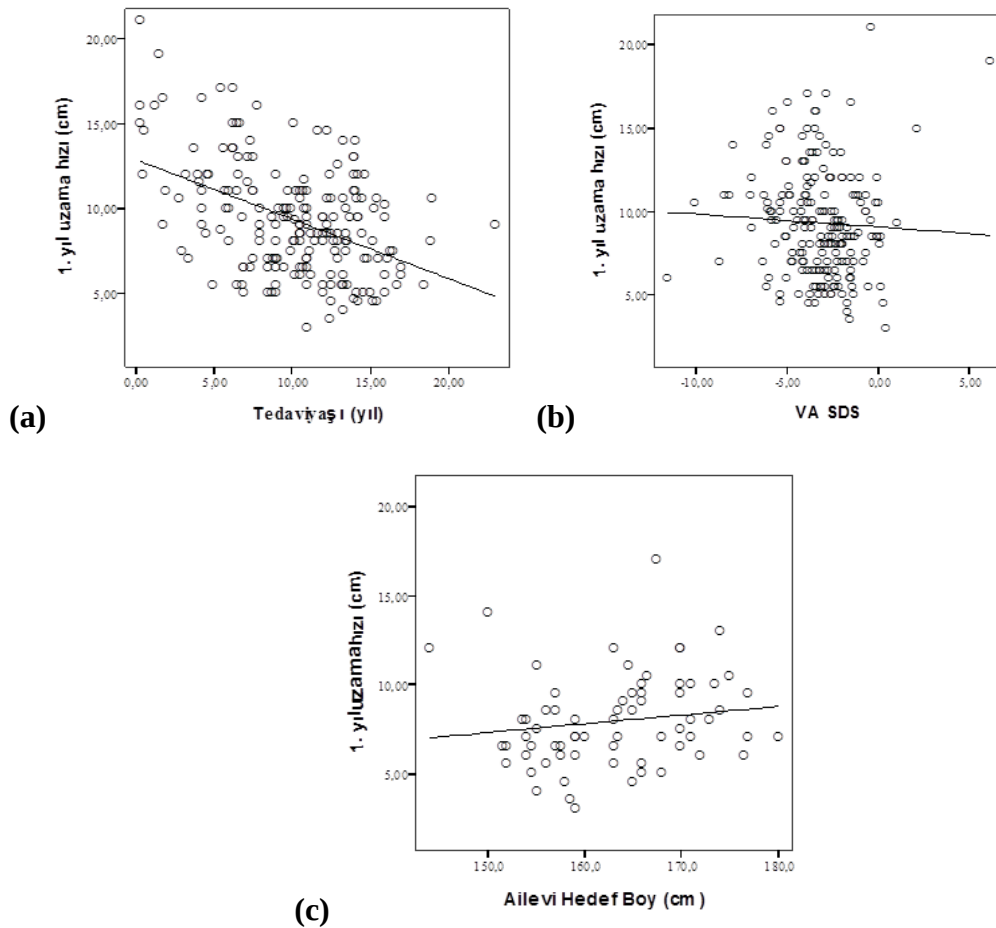


Şekil 22. Hipotiroidi ile 1. Yıl ve 2. Yıl Uzama Hızının (cm) Değerlendirilmesi

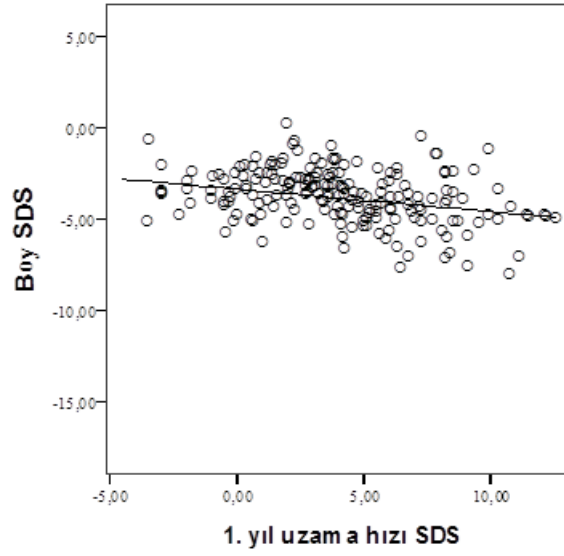


Şekil 23. Hipotiroidi ile 1. Yıl ve 2. Yıl Uzama Hızı SDS'lerinin Değerlendirilmesi

IBHE ve MHHE tanılı hastaların 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıç yaşı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p < 0,001$, $r = -0,384$) (Şekil 24a). Buna göre tedavi başlangıç yaşı daha küçük olan hastalarda 1. yılda uzama hızı daha iyi idi. 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı SDS'si arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p = 0,020$, $r = -0,165$) (Şekil 24b). 1. yılda uzama hızı (cm) ile ailevi hedef boy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p = 0,047$, $r = 0,272$) (Şekil 24c). Yani genetik potansiyeli daha iyi olan hastalar 1. yılda daha iyi uzamaktaydı. 1. yılda uzama hızı SDS'siyle tedavi başlangıcındaki boy SDS'si arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p = 0,001$, $r = -0,326$) (Şekil 25). Buna göre tedavi başlangıcında vücut ağırlığı daha az olan hastalarla boyu daha kısa olan hastaların 1. yılda uzaması daha iyi idi.

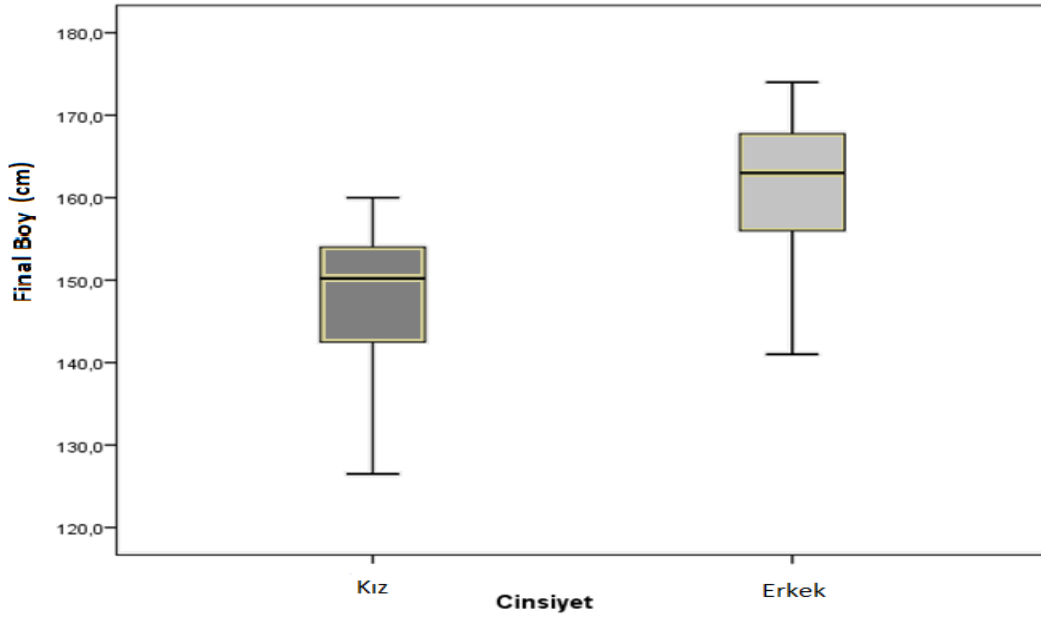


Şekil 24. 1. Yıl Uzama Hızı (cm) ile (a) Tedavi Yaşı Arasındaki Korelasyon, (b) VA SDS Arasındaki Korelasyon, (c) AHB Arasındaki Korelasyon



Şekil 25. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tedavinin 1. Yılındaki Uzama SDS'si Arasındaki İlişki ($p<0,001$, $r=-0,326$)

Hastaların 83'ünün epifizleri kapandığı ve final boya ulaştığı için büyüme hormonu tedavisi kesilmişti, bunların 43'ü kız (% 51,8), 40'ı erkekti (% 48,2). Hastaların ortalama final boyu 156,4 cm ($\pm 9,9$) idi. Kızların ortalama final boyu 149,7 cm ($\pm 6,9$) ve erkeklerin ise ortalama final boyu 163,7 cm ($\pm 7,2$) idi (Şekil 26). Hastaların ortalama final boya ulaşma yaşı 17,4 ($\pm 1,8$) yılı. Final boya ulaşma yaşı kızlarda 16,8 ($\pm 1,8$) yıl, erkeklerde 17,9 ($\pm 1,7$) yılı. Final boya ulaşma yaşı kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak erkendi ($p=0,008$). Final boya ulaşan hastaların ortalama tedavi süresi 4,7 ($\pm 2,4$) yılı. Final boya ulaşan hastaların ortalama ailevi hedef boya (AHB) SDS'leri -1,5 ($\pm 0,9$) idi.



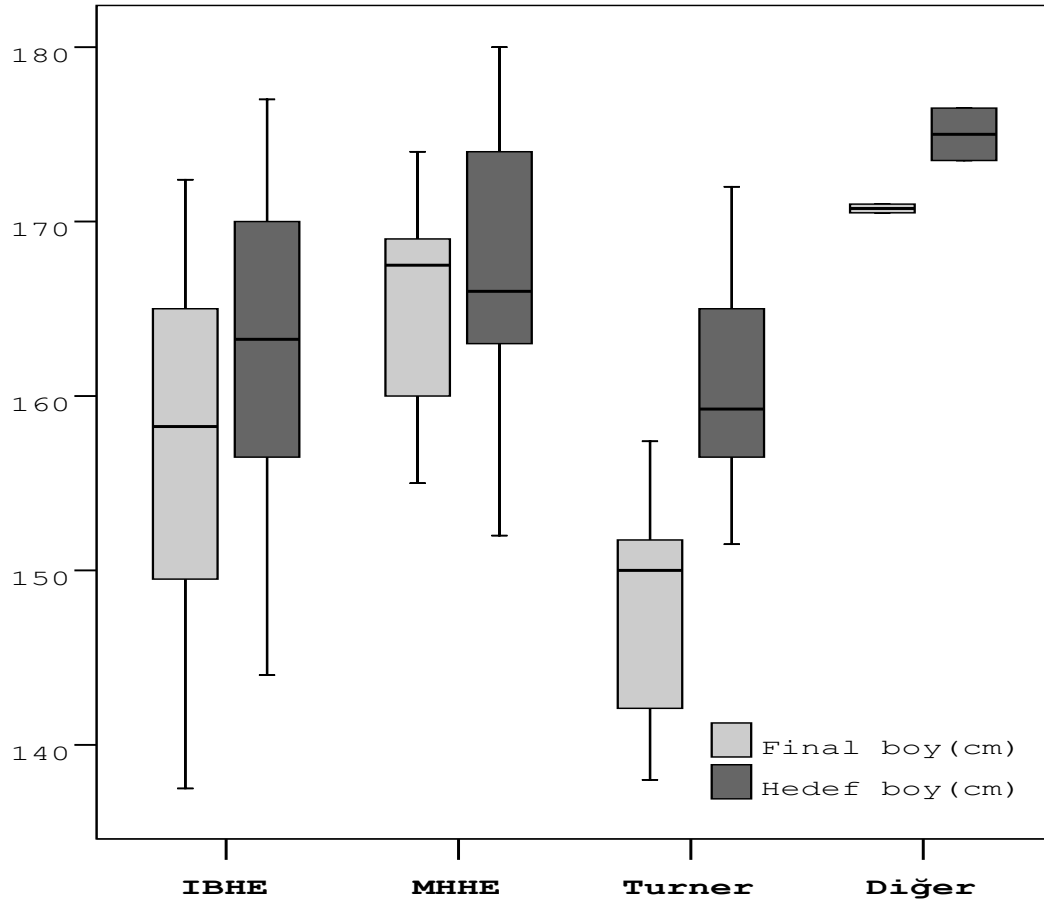
Şekil 26. Cinsiyete Göre Tedavisi Tamamlanan Hastaların Ortalama Final Boy Değerleri

Final boy, etiyolojiye göre değerlendirildiğinde; IBHE’li hastaların 44’ü, MHHE tanıli hastaların 10’u, Turner sendromlu hastaların 12’si ve diğer grubun 2’si final boya ulaşmıştı. Final boy IBHE’de 156,5 ($\pm 9,3$) cm, MHHE’de 163,5 ($\pm 7,0$) cm, Turner sendromunda 147,0 ($\pm 6,3$) cm ve diğer grupta 170,7 ($\pm 0,4$) cm idi ($p < 0,001$) (Tablo 25, Şekil 27). Final boy SDS ise IBHE’de -2,0 ($\pm 0,9$), MHHE’de -1,3 ($\pm 0,8$), Turner sendromunda -2,4 ($\pm 1,1$) ve diğer grupta -1,1 ($\pm 0,6$) idi ($p < 0,001$) (Tablo 25, Şekil 28). Final boy, en düşük Turner sendromu grubunda en yüksek MHHE ve diğer grupta idi.

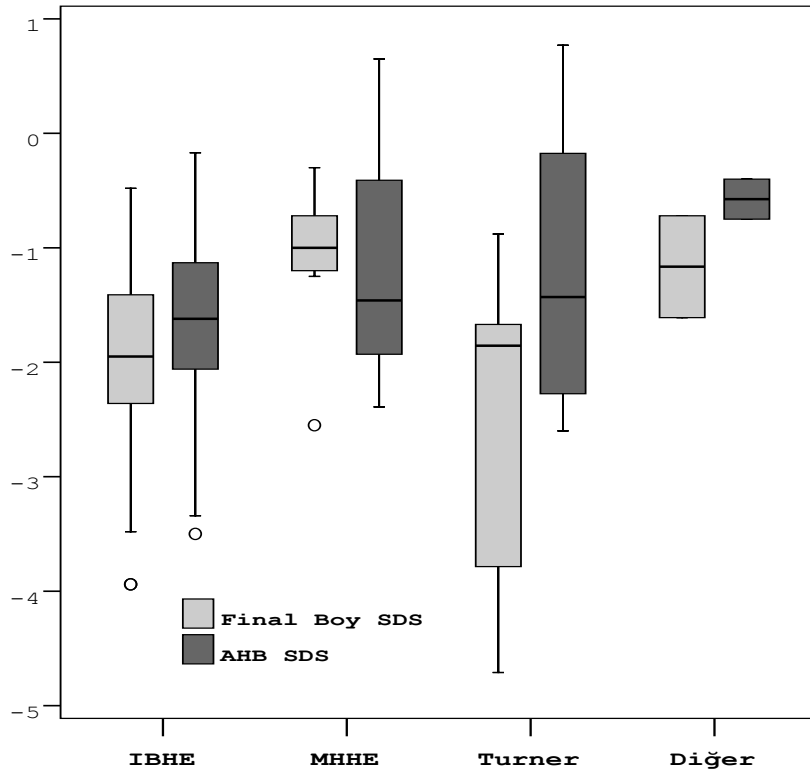
Hastaların AHB etiyolojiye göre değerlendirildiğinde IBHE’de 162,5 ($\pm 7,5$) cm, MHHE’de 167,0 ($\pm 8,9$) cm, Turner sendromunda 160,4 ($\pm 6,3$) cm ve diğer grupta 175,0 ($\pm 2,1$) cm idi ($p = 0,052$) (Tablo 25, Şekil 27). Hastaların AHB SDS etiyolojiye göre değerlendirildiğinde IBHE’de -1,7 ($\pm 0,7$), MHHE’de -1,3 ($\pm 1,0$), Turner sendromunda -1,2 ($\pm 1,2$) ve diğer grupta -0,6 ($\pm 0,2$) idi ($p = 0,236$) (Tablo 25, Şekil 28). Final boy, ailevi hedef boya göre değerlendirildiğinde ise IBHE ve MHHE’de AHB karşılamıştı. Turner sendromu tanıli hastalar AHB’ye en fazla ulaşamayan gruptu. Hedef boyu karşılamada IBHE ile MHHE arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,140$) (Şekil 29).

Tablo 25. Etiyolojiye Göre Final Boy ve Ailevi Hedef Boy

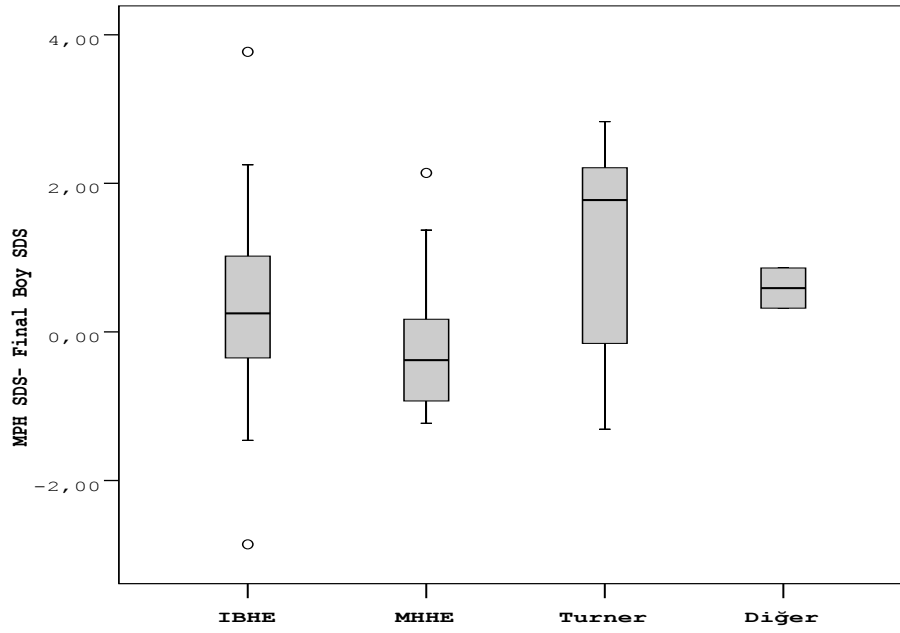
Etiyoloji	Final Boy (cm)	Final Boy SDS	Ailevi Hedef Boy (cm)	AHB SDS
IBHE	156,5 ($\pm 9,3$)	-2,0 ($\pm 0,9$)	162,5 ($\pm 7,5$)	-1,7 ($\pm 0,7$)
MHHE	163,5 ($\pm 7,0$)	-1,3 ($\pm 0,8$)	167,0 ($\pm 8,9$)	-1,3 ($\pm 1,0$)
Turner	147,0 ($\pm 6,3$)	-2,4 ($\pm 1,1$)	160,4 ($\pm 6,3$)	-1,2 ($\pm 1,2$)
Diğer	170,7 ($\pm 0,4$)	-1,1 ($\pm 0,6$)	175,0 ($\pm 2,1$)	-0,6 ($\pm 0,2$)
p	<0,001	0,004	0,052	0,236



Şekil 27. Etiyolojiye Göre Final Boy ve Ailevi Hedef Boy

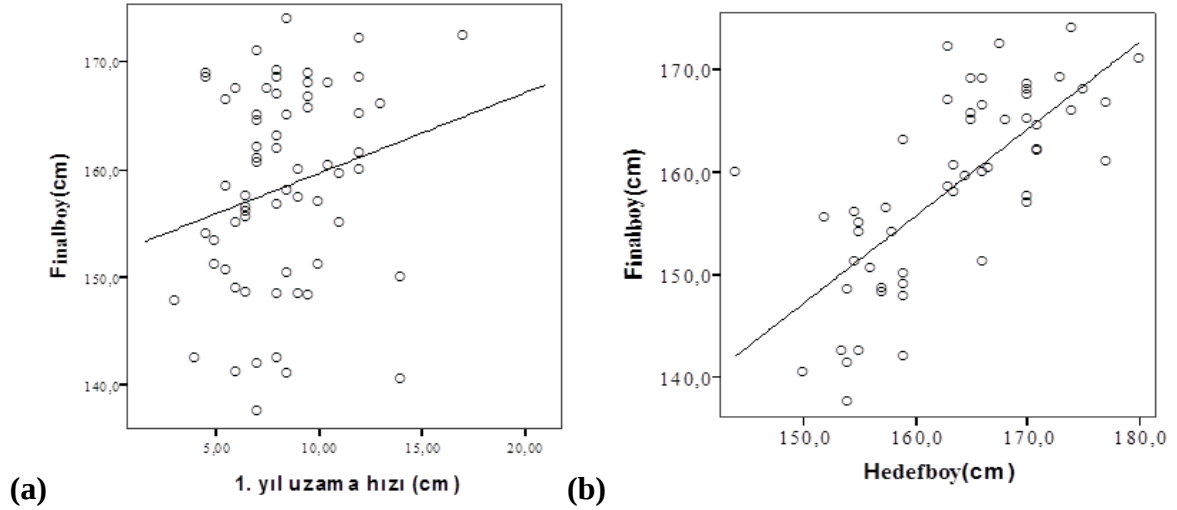


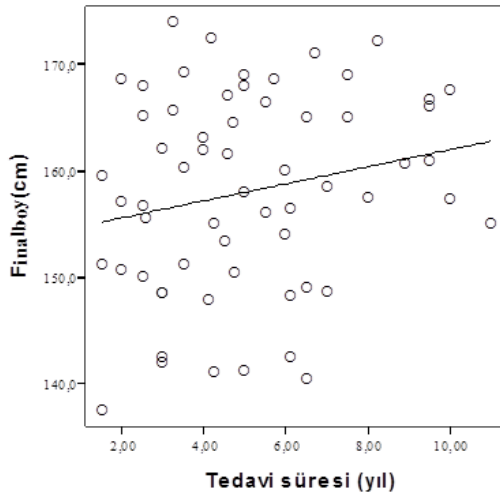
Şekil 28. Etiyolojiye Göre Final Boy SDS ve Ailevi Hedef Boy SDS



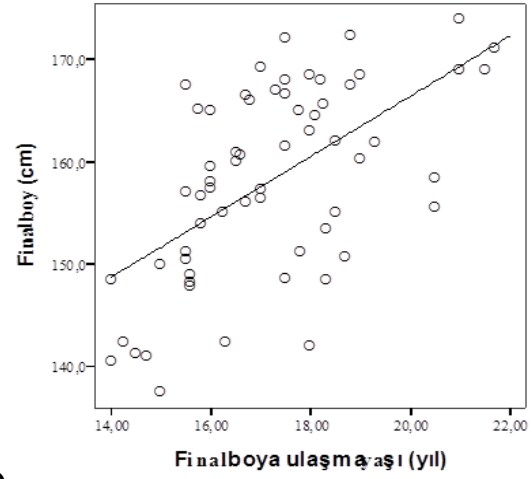
Şekil 29. Etiyolojiye Göre Ailevi Hedef Boy SDS ile Final Boy SDS Farkı

IBHE ve MHHE tanılı hastaların final boyu (cm) ile tedavi başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,521$, $r= 0,071$). Final boy (cm) ile tedavi başlangıcındaki boy SDS arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,119$, $r= 0,174$). Final boy (cm) ile vücut ağırlığı SDS arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,564$, $r= 0,065$). Final boy (cm) ile 1. yılda uzama hızı (cm) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0,030$, $r= 0,269$) (Şekil 30a). Final boy (cm) ile tedavi süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p=0,050$, $r= 0,217$) (Şekil 30b). Final boy ile ailevi hedef boy ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p<0,001$, $r=0,742$) (Şekil 30c). Final boy (cm) ile final boyu ulaşılan yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p<0,001$, $r= 0,571$) (Şekil 30d). Buna göre, final boyu ulaşma yaşı arttıkça final boy da artmaktaydı. Final boy (cm) ile tedavi başlangıç yaşıyla kemik yaşı farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p=0,012$, $r= 0,312$) (Şekil 30e). Buna göre, kemik yaşı farkı arttıkça final boy daha fazla idi.

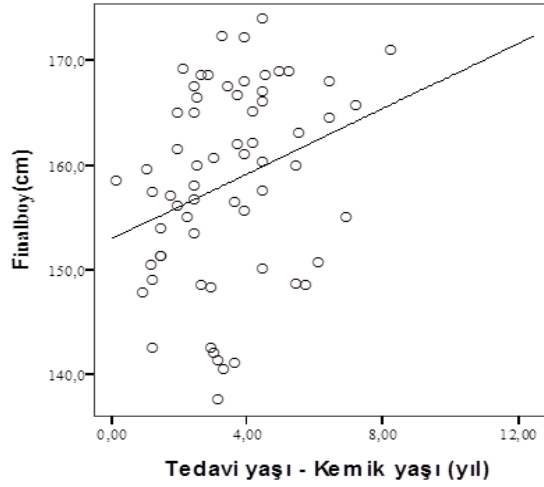




(c)



(d)



(e)

Şekil 30. Final Boy ile (a) 1. Yıl Uzama Hızı (cm) Arasındaki Korelasyon, (b) Tedavi Süresi Arasındaki Korelasyon, (c) Ailevi Hedef Boy Arasındaki Korelasyon, (d) Final Boya Ulaşma Yaşı Arasındaki Korelasyon, (e) Tedavi Yaşı – Kemik Yaşı Farkı Arasındaki Korelasyon

IBHE ve MHHE tanılı hastalarda, basit lineer regresyonla final boyu etkileyen faktörler değerlendirildi. Final boyu en iyi etkileyen değişken 1. yıl uzama hızıydı (Tablo 26).

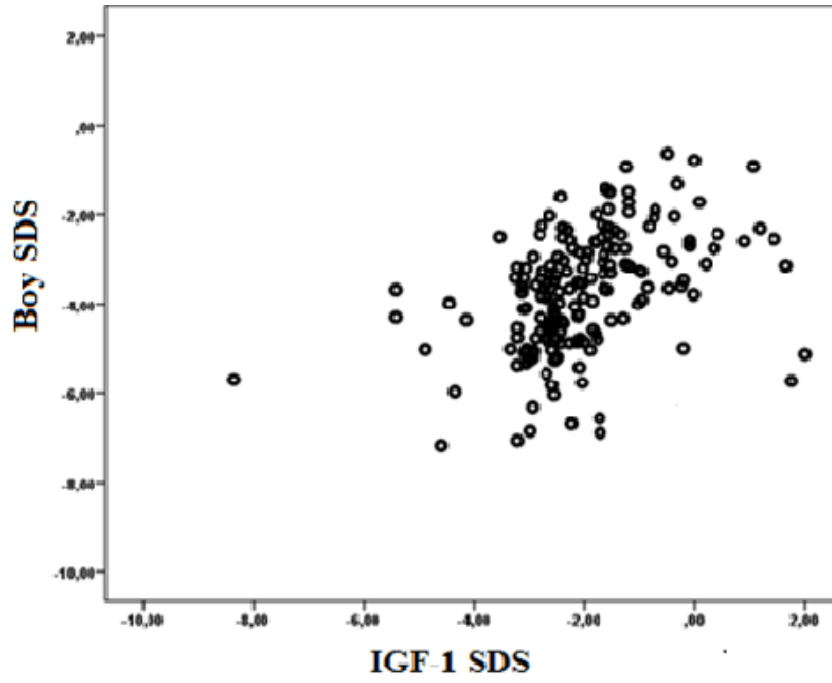
Tablo 26. Final Boyu Etkileyen Faktörler

Final Boyu Etkileyen Faktörler	R²
1. Yılda Uzama Hızı (cm)	0,69
Kemik Yaşı Farkı	0,56
Ailevi Hedef Boy	0,46
Tedavi Süresi	0,38
Final Boya Ulaşılan Yaş	0,23

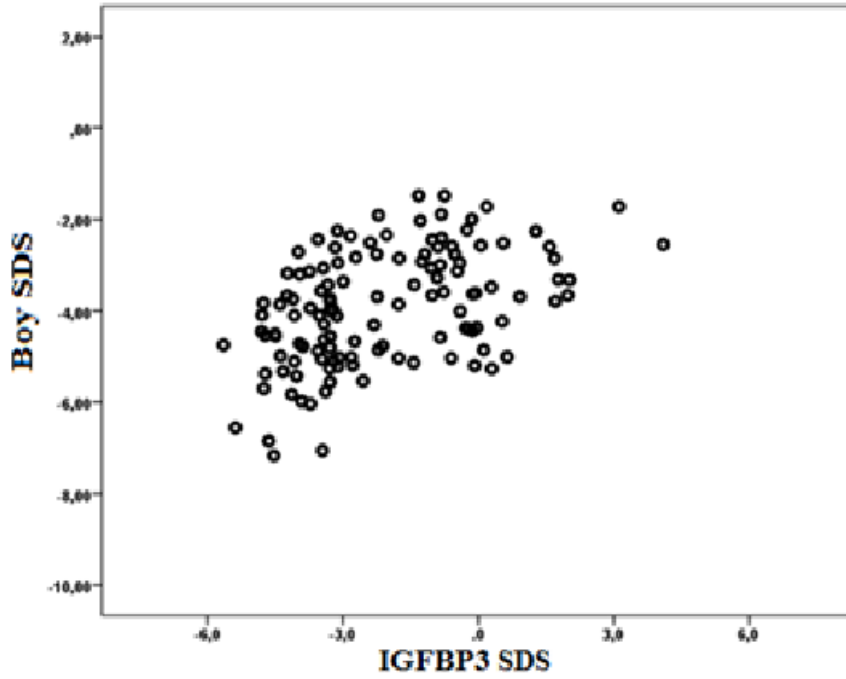
4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anında; median IGF-1 değeri 44 (min-max: 5-604) ng/ml, ortalama IGF-1 SDS'si -2,08 ($\pm 1,43$), median IGFBP-3 değeri 1,5 (min-max: 0,1-6,7) $\mu\text{g/ml}$ ve ortalama IGFBP-3 SDS'si -1,93 ($\pm 2,24$) idi. Hastalara BH tedavisi başlandıktan sonra 1. yılda IGF-1 bakılan 132 hastanın median IGF-1 değeri 183 (6-1024) ng/ml, ortalama IGF-1 SDS'si -0,24 ($\pm 2,93$) idi. Tedavisi devam eden 221 hastanın 2. yılda median IGF-1 değeri 175 (min-max: 20-859) ng/ml ve ortalama IGF-1 SDS'si -0,39 ($\pm 2,51$) idi.

Hastaların tanı anındaki boy SDS ile tanı anında hem IGF-1 SDS hem IGFBP-3 SDS arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p < 0,001$, sırasıyla $r = 0,329$ ve $r = 0,314$) (Şekil 31-32).



Şekil 31. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tanı Anındaki IGF-1 Arasındaki İlişki ($p<0,001$, $r=0,329$)

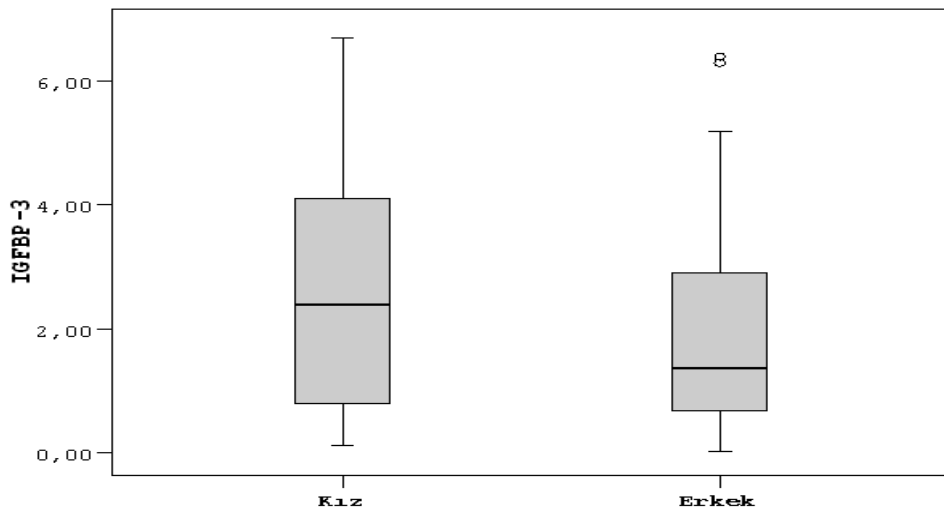


Şekil 32. Tanı Anındaki Boy SDS ile Tanı Anındaki IGFBP-3 Arasındaki İlişki ($p<0,001$, $r=0,314$)

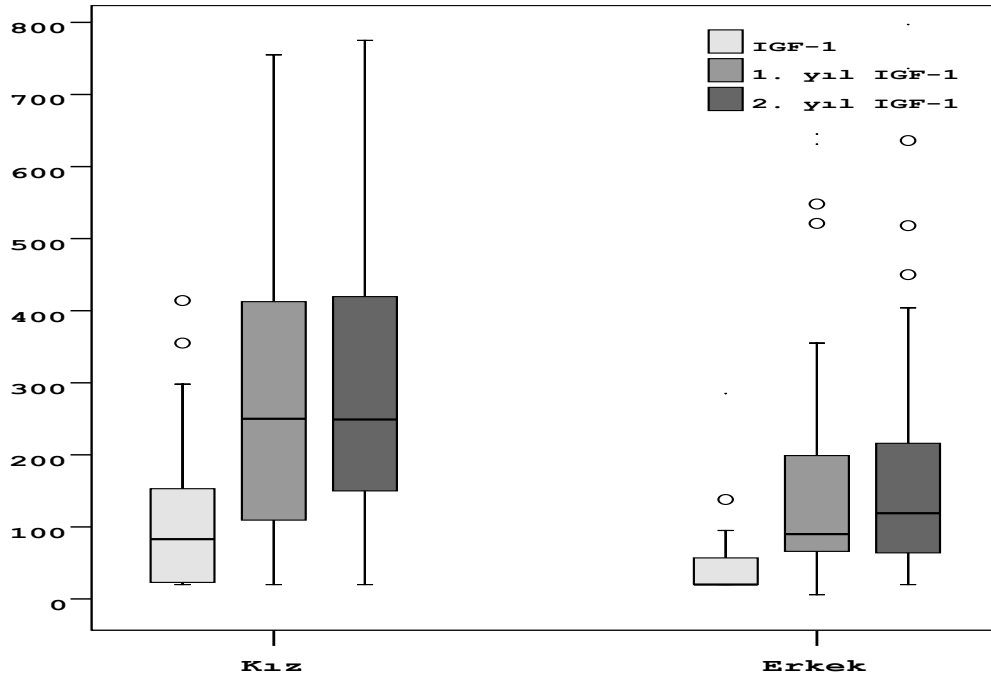
Cinsiyete göre hastalar iki gruba ayrılarak kızlarda ve erkeklerde tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri (μg/ml) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirildi. Cinsiyete göre tanı anında IGF-1 ve IGFBP-3 değeri (μg/ml), tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml) ve 1. yıl sonu IGF-1 SDS arasında anlamlı olarak farklılık vardı (Tablo 27, Şekil 33-35).

Tablo 27. Hastaların Cinsiyetine Göre IGF-1 ve IGFBP3 Değerleri

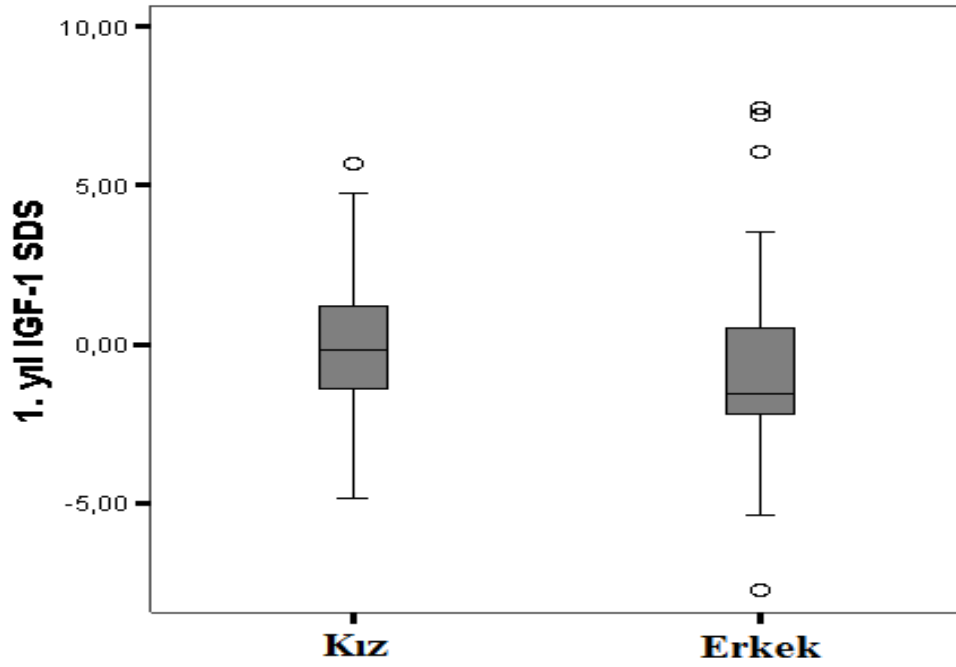
	Kız Median (Min-Max)	Erkek Median (Min-Max)	P
Tanı Anında IGFBP-3 (μg/ml)	2,4 (0,1-6,7)	1,4 (0,1-6,4)	0,040
Tanı Anında IGFBP-3 SDS	-1,7 (-7,0-3,7)	-2,8 (-5,6-6,9)	0,130
Tanı Anında IGF-1 (ng/ml)	82,5 (7,7-604)	31,5 (5-374)	0,001
Tanı Anında IGF-1 SDS	-2,1 (-4,9-1,8)	-2,4 (-8,3-2,0)	0,488
1. yıl sonu IGF-1 (ng/ml)	284 (20-755)	119 (6-1024)	0,004
1. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,2 (-4,8-9,9)	-1,6 (-7,7-8,9)	0,017
2. yıl sonu IGF-1 (ng/ml)	252 (20-859)	130,5 (20-797)	0,009
2. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,3 (-4,1-7,5)	-1,3 (-7,0-11,2)	0,108



Şekil 33. Hastaların Cinsiyetine Göre Bazal IGFBP-3 SDS'si



Şekil 34. Hastaların Cinsiyetine Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl IGF-1 değerleri

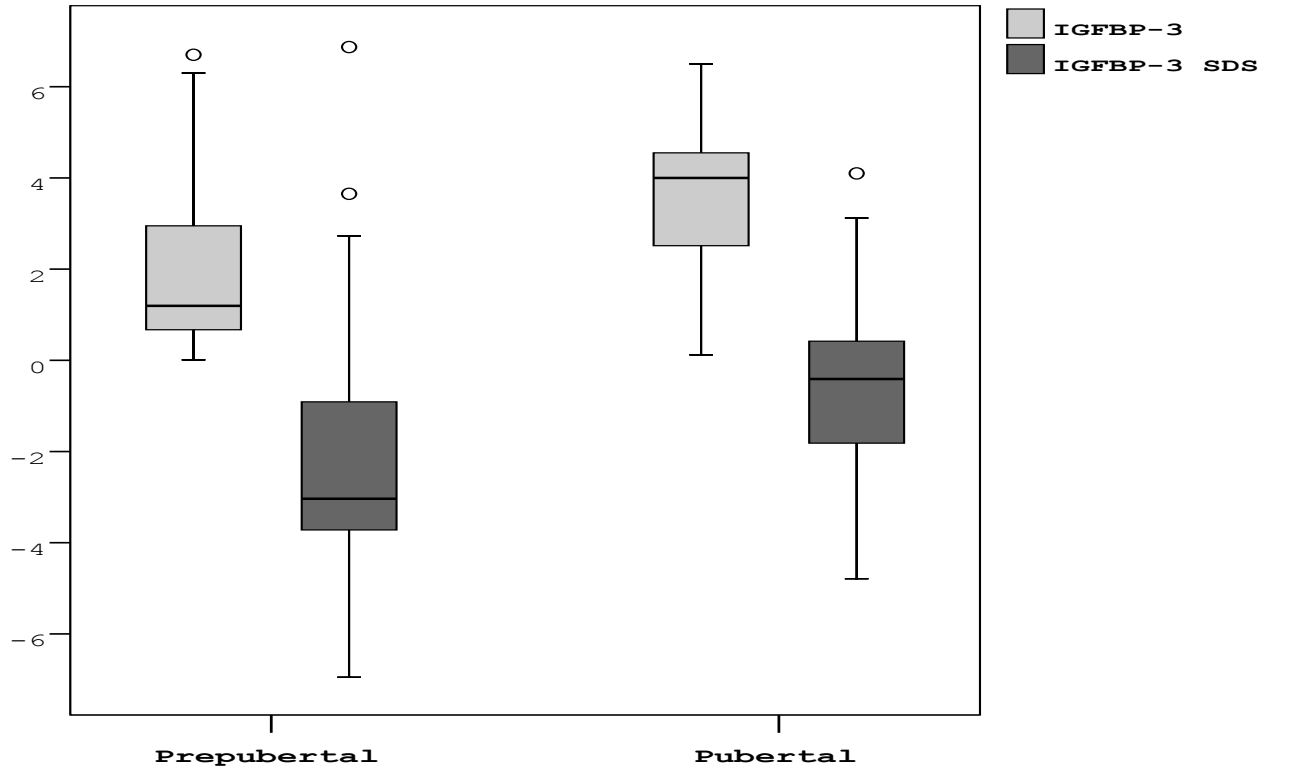


Şekil 35. Hastaların Cinsiyetine Göre 1. Yıl IGF-1 SDS'si

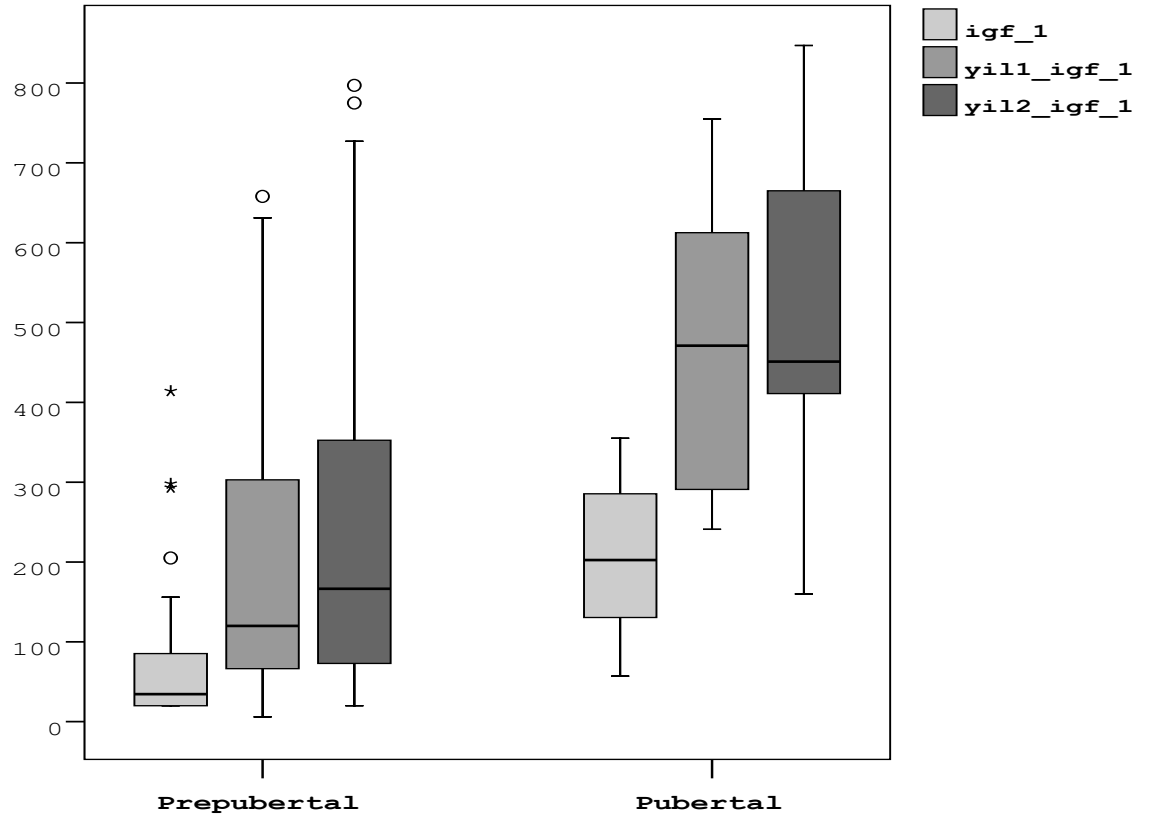
Hastaların tanı anında puberte durumlarına göre tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri (µg/ml) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirildi. Buna göre, prepubertal ve pubertal grupta tanı anında IGF-1 SDS açısından anlamlı olarak farklılık yoktu (p=0,076). Fakat IGFBP-3 SDS prepubertal grupta anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Tedavinin 1. yılında ortalama IGF-1 SDS değeri için anlamlı farklılık saptandı (p=0,005). Tedavinin 1. ve 2. yılında ortalama IGF-1 değeri için anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). 2. yılın sonunda ise ortalama IGF-1 SDS değeri için anlamlı fark bulunmadı (p=0,098) (Tablo 28, Şekil 36-38).

Tablo 28. Pubertal Duruma Göre Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi

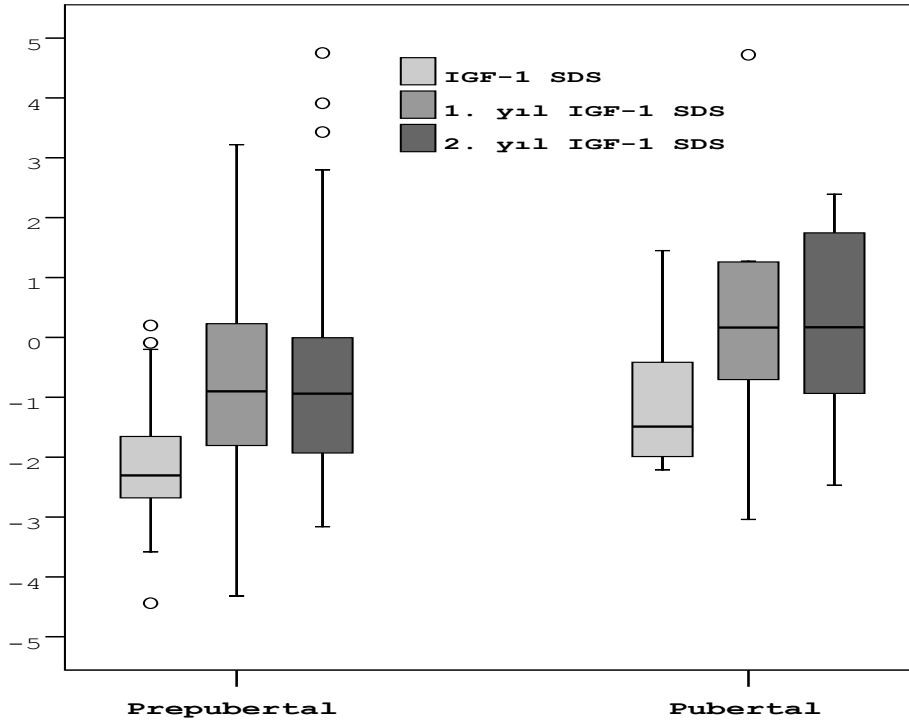
	Prepubertal Median (Min-Max)	Pubertal Median (Min-Max)	P
Tanı Anında IGFBP-3 (µg/L)	1,2 (0,1-6,7)	4,0 (0,1-6,5)	<0,001
Tanı Anında IGFBP-3 SDS	-3,0 (-7,0-6,9)	-0,4 (-4,8-4,1)	<0,001
Tanı Anında IGF-1 (ng/L)	30 (5-414)	175 (20-604)	<0,001
Tanı Anında IGF-1 SDS	-2,4 (-8,4-2,0)	-1,7 (-5,3-1,7)	<0,001
1. yıl sonu IGF-1 (ng/L)	121,5 (6-658)	511 (63-1024)	<0,001
1. yıl sonu IGF-1 SDS	-1,3 (-7,7-9,9)	0,7 (-3,8-8,5)	0,005
2. yıl sonu IGF-1 (ng/L)	156 (20-797)	481 (66-859)	<0,001
2. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,9 (-7,0-11,2)	0,2 (-3,1-3,6)	0,098



Şekil 36. Pubertal Duruma Göre Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi



Şekil 37. Pubertal Duruma Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değerlerinin Değerlendirilmesi

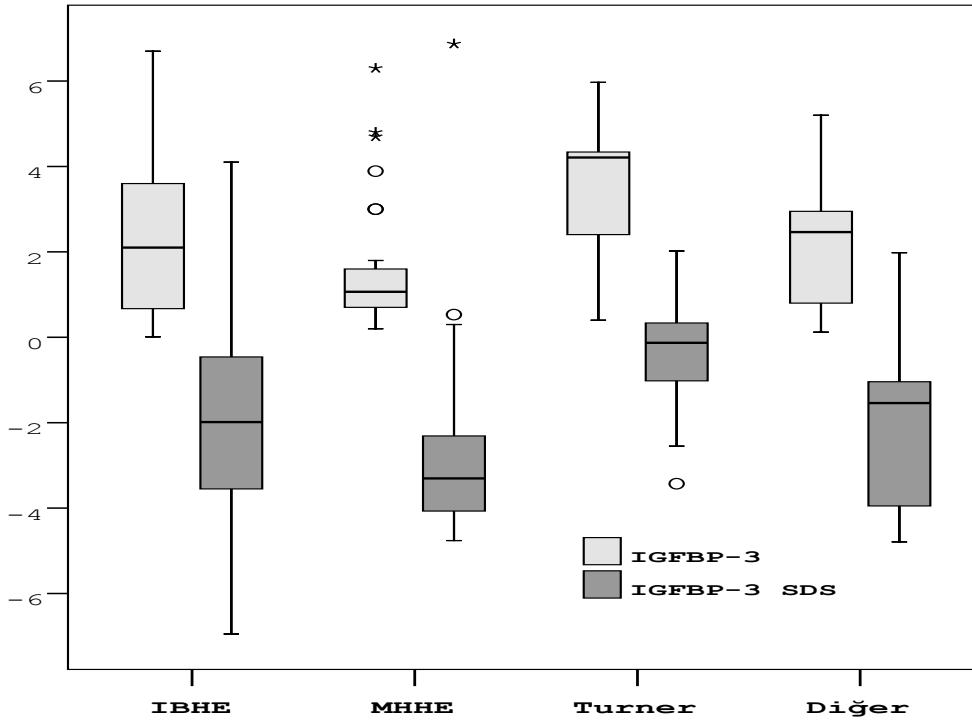


Tablo 38. Pubertal Duruma Göre Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 SDS'lerinin Değerlendirilmesi

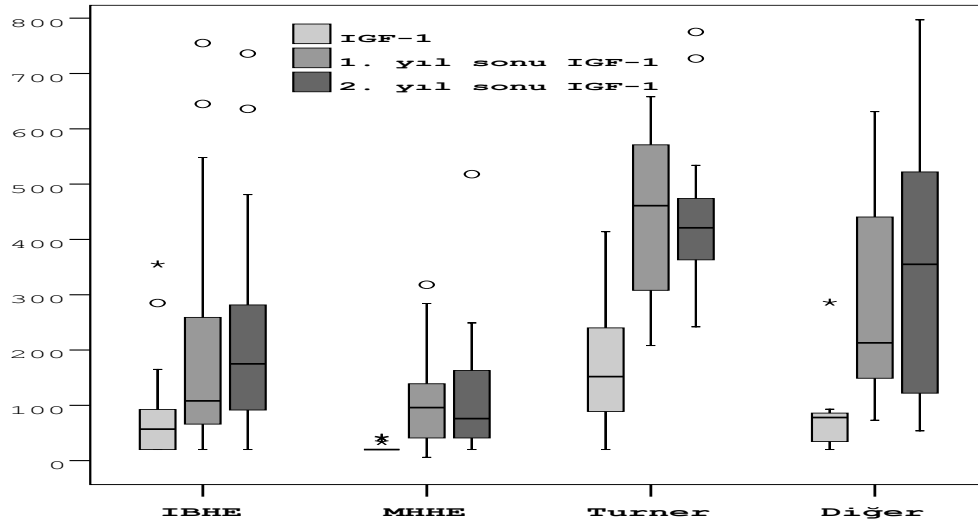
Etiyolojiye göre hastaların tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri (µg/ml) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirildi. Buna göre, tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,050$) (Tablo 29, Şekil 39-41). Turner sendromunda bazal, 1. ve 2. yılda hem IGF-1 hem IGFBP-3 belirgin olarak daha yüksekken, MHHE grubunda her ikisi belirgin olarak daha düşüktü.

Tablo 29. Etiyoloji ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi

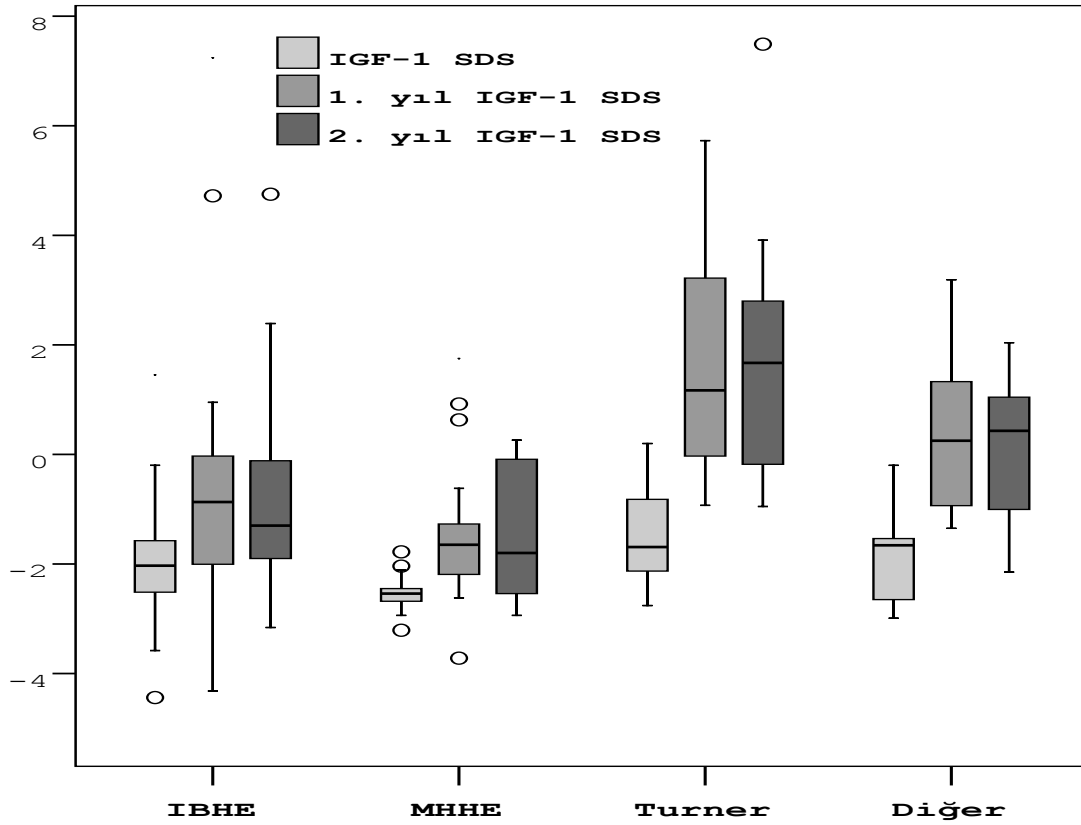
	ETİYOLOJİ				p
	1-IBHE X±SD	2-MHHE X±SD	3-Turner X±SD	4-Diğer X±SD	
Tanı Anında IGFBP-3 (µg/ml)	2,3 (±1,8)	1,5 (±1,4)	3,5 (±1,7)	2,1 (±1,5)	0,005
Tanı Anında IGFBP-3 SDS	-1,8 (±2,3)	-2,8 (±2,1)	-0,3 (±1,5)	-1,8 (±2,1)	<0,001
Tanı Anında IGF-1 (ng/ml)	89,5 (±87,5)	35,7 (±32,3)	188,8 (±131,1)	95,5 (±86,4)	<0,001
Tanı Anında IGF-1 SDS	-1,9 (±1,2)	-3,0 (1,5)	-1,4 (±1,2)	-1,4 (±1,4)	<0,001
1. yıl sonu IGF-1 (ng/ml)	250,6 (±235,6)	129 (±109)	440,3(±154,8)	296 (±200)	<0,001
1. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,5 (±2,8)	-0,9 (±2,9)	1,8 (±3,3)	-0,2 (±1,4)	0,012
2.yıl sonu IGF-1 (ng/ml)	231,8(±212,5)	140,3(±128,5)	486,7 (±181,8)	313,9(252,9)	<0,001
2. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,9 (±2,0)	-0,9 (±3,2)	1,5 (±2,1)	0,1 (±2,1)	<0,001



Şekil 39. Etiyoloji ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi



Şekil 40. Etiyoloji ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yılda IGF-1 Değeri (ng/ml) Arasındaki İlişki

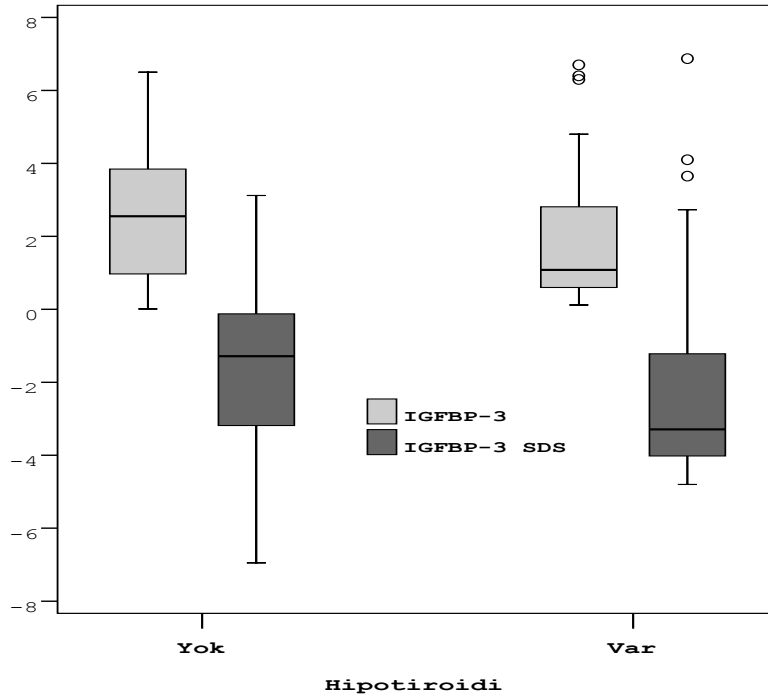


Şekil 41. Etiyoloji ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yılda IGF-1 SDS'si Arasındaki İlişki

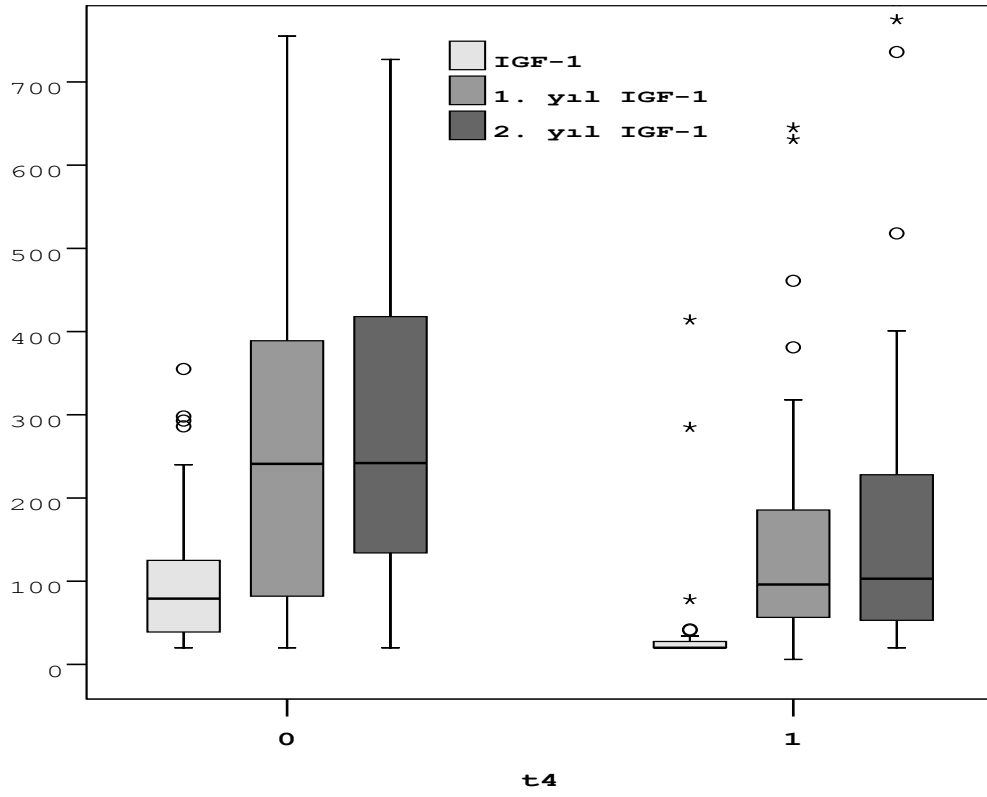
Hastaların hipotiroidisinin olup olmamasına göre tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri (µg/ml) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirildi. Buna göre, tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,050$) (Tablo 30, Şekil 42-44). Hipotiroidisi olan grubun bazal, 1. ve 2. yılda hem IGF-1 hem IGFBP-3 belirgin olarak daha düşüktü.

Tablo 30. Hipotiroidi ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'si, Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değeri ve SDS'lerinin Değerlendirilmesi

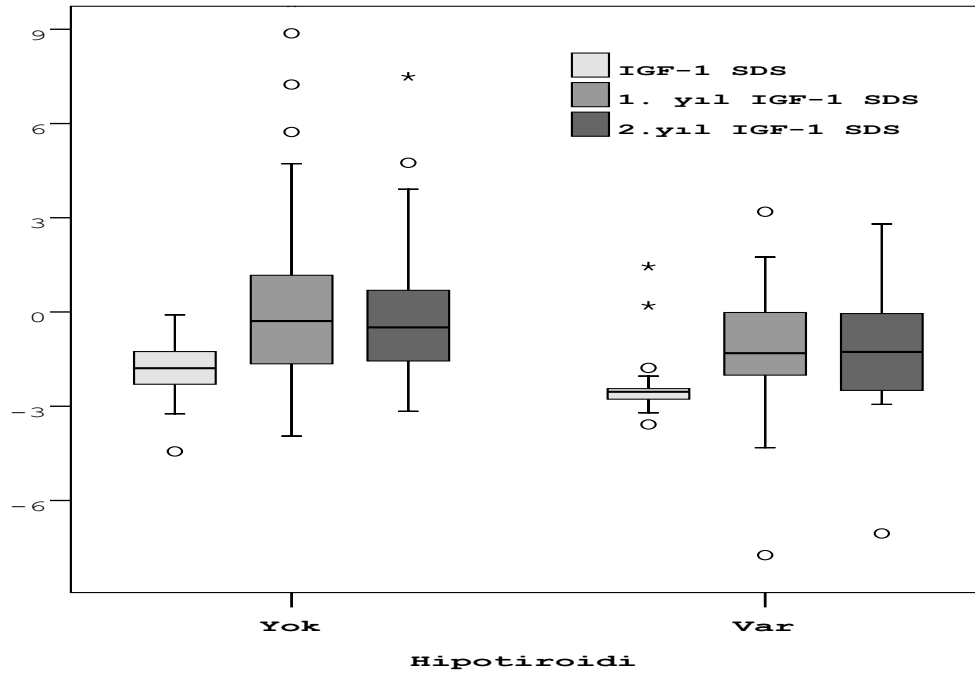
	Yok Median (Min-Max) (n)	Var Median (Min-Max) (n)	P
Tanı Anında IGFBP-3 (µg/ml)	2,5 (±1,7)	1,7 (±1,7)	0,006
Tanı Anında IGFBP-3 SDS	-1,5 (±2,0)	-2,4 (±2,4)	0,001
Tanı Anında IGF-1 (ng/L)	111,4 (±100,7)	59,2 (±58)	<0,001
Tanı Anında IGF-1 SDS	-1,8 (±1,2)	-2,6 (±1,6)	<0,001
1. yıl sonu IGF-1 (ng/L)	303,1 (±229,1)	172,8 (172)	0,002
1. yıl sonu IGF-1 SDS	0,1 (±3,0)	-0,9 (±2,6)	0,043
2. yıl sonu IGF-1 (ng/L)	291,3 (±214,7)	223,5 (±220)	0,033
2. yıl sonu IGF-1 SDS	-0,4 (±2,3)	-0,5 (±2,8)	0,033



Şekil 42. Hipotiroidi ile Bazal IGFBP-3 değeri ve SDS'sinin Değerlendirilmesi



Şekil 43. Hipotiroidi ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 Değerlerinin Değerlendirilmesi

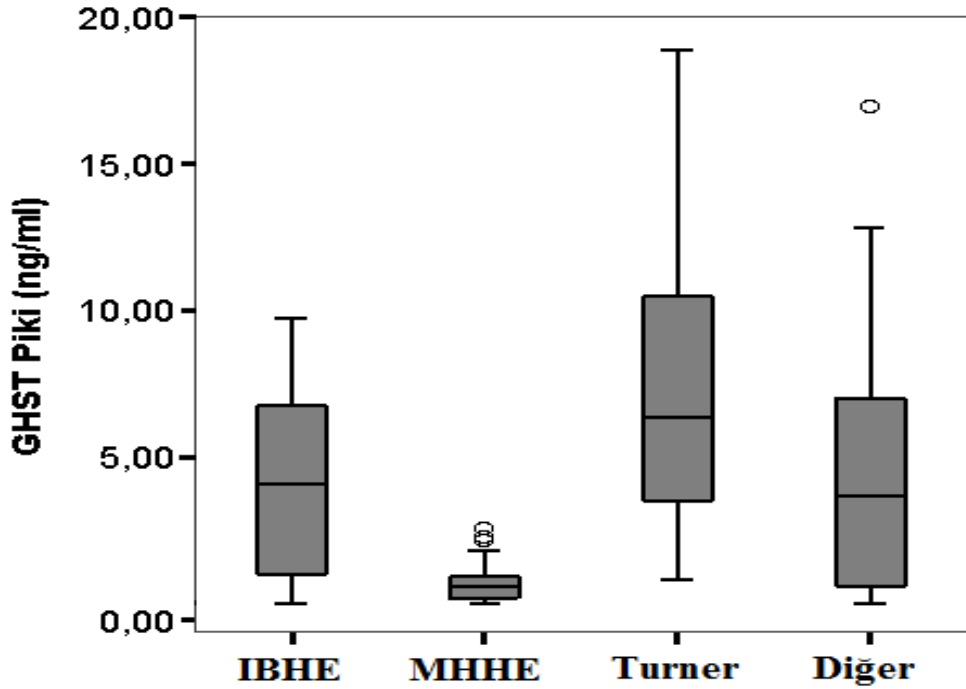


Şekil 44. Hipotiroidi ile Bazal, 1. Yıl ve 2. Yıl Sonu IGF-1 SDS'lerinin Değerlendirilmesi

Hastalara yapılan büyüme hormonu uyarı testleri değerlendirildiğinde; her iki GHST'den pik yanıtı daha yüksek olan test alındı. Buna göre median BH pik yanıtı değeri 2,75 (min-max: 0,01-24 ng/ml) idi. Etiyolojiye göre bakıldığında ise; anlamlı olarak MHHE grubunda pik yanıt düşüktü. En yüksek pik yanıt ise Turner grubundaydı ($p<0,001$) (Tablo 31 ve Şekil 45).

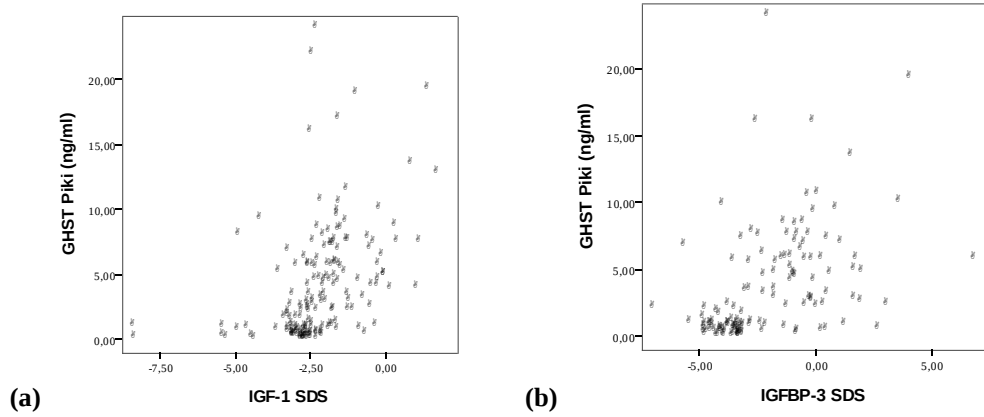
Tablo 31. Etiyolojiye Göre GHST Pik Yanıtı (ng/ml)

Etiyoloji	GHST Piki (ng/ml) Median (Min-Max)
IBHE	4,1 (0,01-10,0)
MHHE	0,6 (0,01-6,4)
Turner	6,2 (0,8-24)
Diğer	3,6 (0,01-17)
P	<0,001



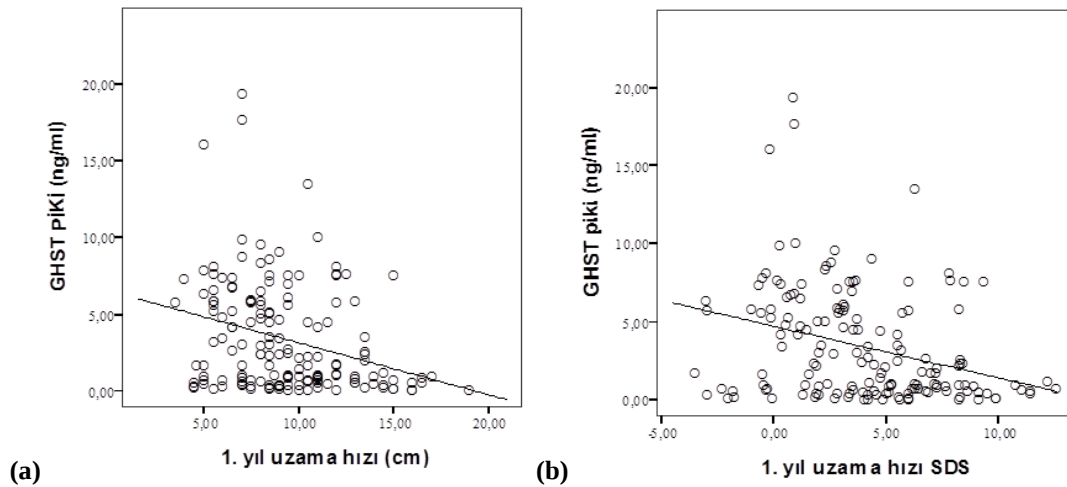
Şekil 45. Etiyolojiye Göre GHST Pik Yanıtı (ng/ml)

GHST'nin pik yanıtı ile tanı anındaki IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,411$ ve $p<0,001$, $r=0,453$) (Şekil 46a-b).



Şekil 46. (a) GHST Piki ile IGF-1 SDS'si Arasındaki Korelasyon, (b) GHST Piki ile IGFBP-3 SDS'si Arasındaki Korelasyon

Hastalara tanı amaçlı GHST'lerin pik yanıtı daha yüksek olan testin BH pik değeri ile 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri ve ortalama uzama hızı (cm) değerlendirildi. GHST piki ile 1. yıl ortalama uzama hızı (cm) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p<0,001$, $r=-0,295$) (Şekil 47a). Yine GHST piki ile 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p<0,001$, $r=-0,320$) (Şekil 47b). Yani, GHST piki daha düşük olan hastaların 1. yıl uzama hızı daha iyi idi.



Şekil 47. (a) GHST Piki ile 1. Yıl Uzama Hızı (cm) Arasındaki Korelasyon, (b) GHST Piki ile 1. Yıl Uzama Hızı SDS Arasındaki Korelasyon

4.4. Hastaların Radyolojik Bulguları

Radyoloji arşivinden 192 hastanın serebral ve hipofiz MR'ına ulaşılabildi. 113 hastanın (% 58,9) serebral ve hipofiz MR'ı normaldi. 46 hastada (% 24) hipofizer hipoplazi, 11 hastada (% 5,7) adenohipofizer hipoplazi, 7 hastada (% 3,6) empty sella, 6 kişide (% 3,1) post-operatif değişiklikler, 5 kişide (% 2,6) hipofizer hipoplaziyle beraber ektopik nörohipofiz, 2 kişide (% 1) hipofiz adenomu ve 2 kişide (% 1) hidrosefali vardı (Tablo 32).

Tablo 32: Hastaların Hipofiz/Kranial MR Bulgularının Dağılımı

Hipofiz/ Kranial MR	Sayı	Yüzde (%)
Normal	113	% 58,9
Hipofizer Hipoplazi	46	% 24
Adenohipofizer Hipoplazi	11	% 5,7
Empty Sella	7	% 3,6
Postoperatif Değişiklikler	6	% 3,1
Hipofizer Hipoplazi+Ektopik Nörohipofiz	5	% 2,6
Hipofiz Adenomu	2	% 1
Hidrosefali	2	% 1

Hastaların hipofiz MR bulguları etiyolojiye göre değerlendirildi. Hipofiz MR'da anatomik anormallik IBHE'li hastaların 36'sında (% 31,6), MHHE tanılı hastaların 34'ünde (% 59,7) mevcuttu (Tablo 33).

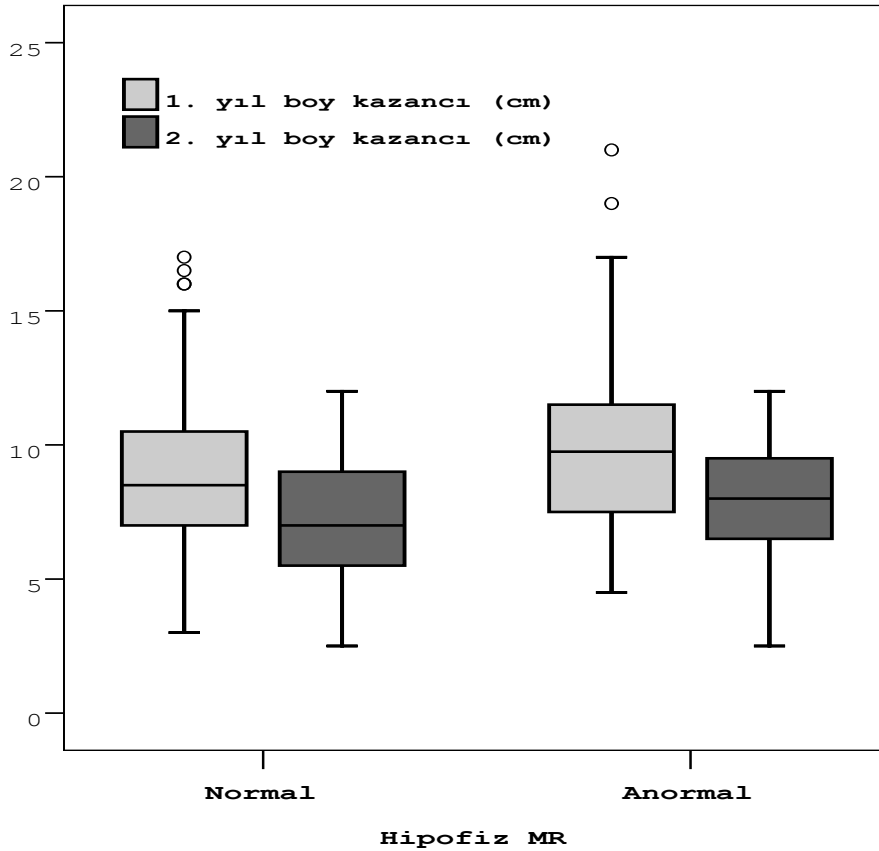
Tablo 33: Hastaların Hipofiz/Kranial MR Bulgularının Etiyolojiye Göre Dağılımı

Etiyoloji	Normal (%)	Anormal (%)	Toplam
IBHE	78 (% 68,4)	36 (% 31,6)	114
MHHE	23 (% 40,3)	34 (% 59,7)	57
Turner sendromu	1 (% 100)	0 (% 0)	1
Diğer	11 (% 52,3)	10 (% 47,7)	21

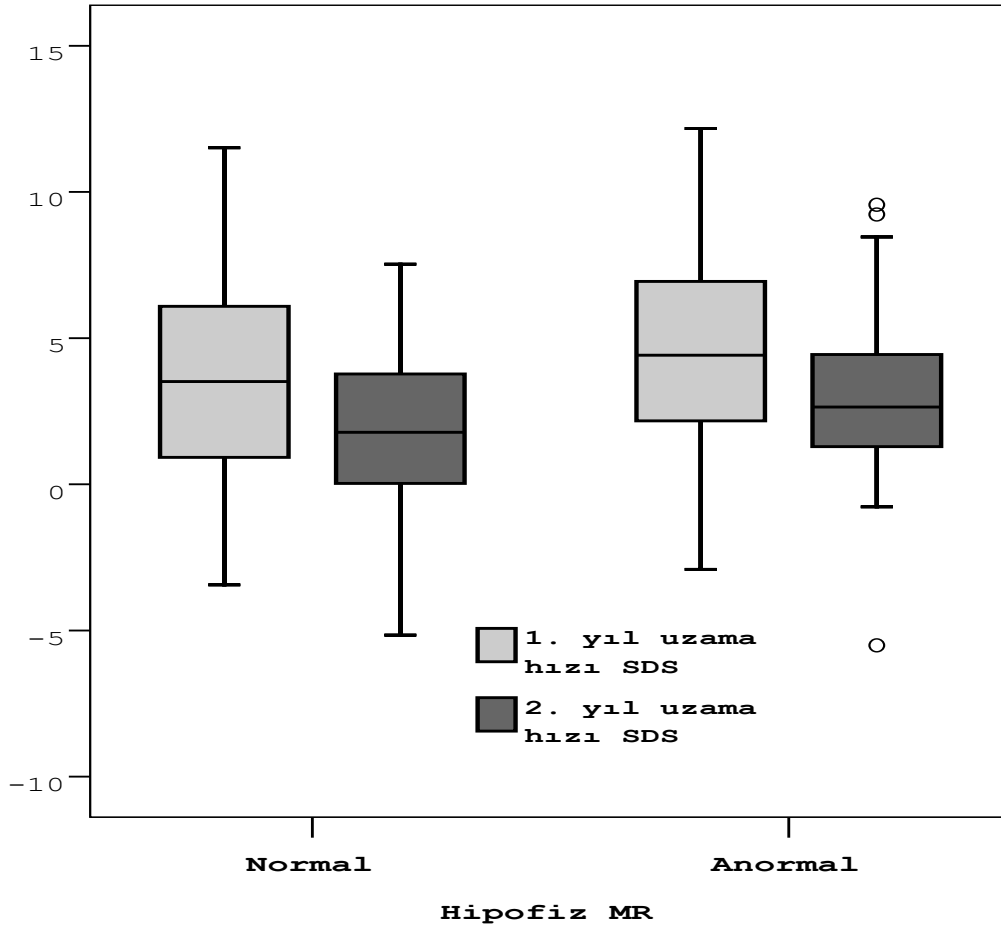
IBHE ve MHHE tanılı hastaların hipofiz MR'ında anormal bulgular olanlarla hipofiz MR'ı normal olanlar iki gruba ayrılarak uzama hızı SDS'leri ve uzama hızı (cm) açısından karşılaştırıldı, hipofiz MR'ı anormal olan hastaların 1. ve 2. yıl uzama hızları anlamlı olarak daha iyiydi (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,006$). (Tablo 34, Şekil 48-49).

Tablo 34. Anormal ve Normal Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı Arasındaki İlişki

	Hipofiz MR		p
	Normal	Anormal	
1. Yıl Uzama Hızı SDS	3,5 ($\pm 3,5$)	4,8 ($\pm 3,5$)	0,010
1.Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	8,9 ($\pm 3,1$)	10,3 ($\pm 3,4$)	0,009
2. Yıl Uzama Hızı SDS	1,8 ($\pm 2,5$)	2,9 ($\pm 2,6$)	0,012
2.Yıl Sonu Uzama hızı (cm)	7,0 ($\pm 2,1$)	7,9 ($\pm 2,2$)	0,015



Şekil 48. Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı (cm) Arasındaki İlişki



Şekil 49. Hipofiz MR Bulguları ile Uzama Hızı SDS'si Arasındaki İlişki

4.5. Transkripsiyon Faktör Mutasyonu Çalışılan Hasta Grupları ve Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1997-Aralık 2013 tarihleri arasında düzenli takibe gelen hastalar arasından büyüme hormonu tedavisi alan, santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, hipoprolaktinemi veya santral adrenal yetmezliği kriterlerinden en az birini karşılayan hastalardan tez çalışma grubu oluşturulmuştur. Başka kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterleri karşılayan 54 hastadan, mutasyona uğradığında MHHE'ne neden olan hipofizer transkripsiyon faktör genlerinden *PROP1* ve *LHX4* çalışılmıştır.

Tez çalışması için oluşturulan hasta grubunun 17'si kız, 37'si erkektir. Hastaların hepsinde BH eksikliği vardır. Hastaların 52'sinde santral hipotiroidi (% 96,3), 23'ünde hipogonadotropik hipogonadizm (% 42,6), 4'ünde hipoprolaktinemi (%) ve 24'ünde santral adrenal yetmezlik (% 44,4) vardır. 26'sında (% 48,1) anne-baba akrabalığı mevcuttur. Hasta 1^a ve 2^a, hasta 3^b ve 4^b, hasta 5^c ve 6^c, hasta 7^d ve 8^d, hasta 9^e ve 10^e, hasta 11^f ve 12^f kardeşlerdi. Diğer hastalarda ailede benzer hastalık öyküsü yoktur. Ortalama tanı yaşı 8,11 ($\pm 4,93$) yıldır. Tanıda ortalama boy SDS'si -3,93 ($\pm 1,44$)'dür. Hipofiz MR'ına ulaşılabilen 51 hastanın 32'sinde hipofizer anormallik mevcuttur. Toplam 54 MHHE olan hastada *PROP1* ve *LHX4* geni ve yakın komşuluğundaki intronik bölgeler DNA sekans analizi yoluyla taranmıştır. Taranan genler Sequencher 5.0 programıyla incelenmiştir.

4.5.1. PROP1

4.5.1.1. PROP1 Ekzon 1

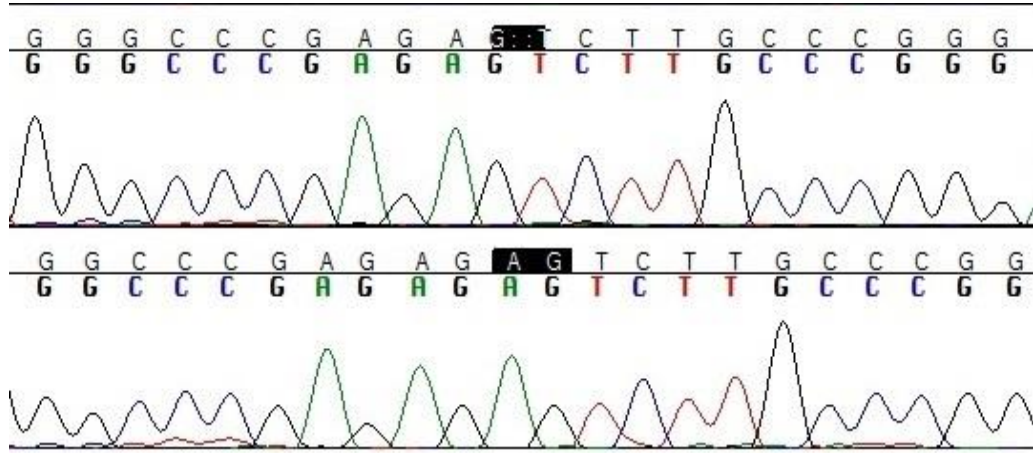
PROP1 geninin 1. ekzonunda, hastaların hiç birinde hastalık yapıcı mutasyona rastlanmamıştır. rs7445271 ve rs1135320 polimorfizmleri görülen hasta bulguları Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. *PROP1* Geninin 1. Ekzonu Poliformizm Sonuçları

Hasta No	rs7445271	rs1135320	HastaNo	rs7445271	rs1135320
1 ^a	homozigot	heterozigot	28	homozigot	homozigot
2 ^a	homozigot	heterozigot	29	homozigot	heterozigot
3 ^b	homozigot	homozigot	30	homozigot	heterozigot
4 ^b	homozigot	-	31	homozigot	heterozigot
5 ^c	homozigot	heterozigot	32	homozigot	-
6 ^c	homozigot	heterozigot	33	homozigot	heterozigot
7 ^d	homozigot	heterozigot	34	homozigot	-
8 ^d	homozigot	heterozigot	35	homozigot	homozigot
9 ^e	homozigot	heterozigot	36	homozigot	heterozigot
10 ^e	homozigot	heterozigot	37	homozigot	heterozigot
11 ^f	homozigot	heterozigot	38	homozigot	homozigot
12 ^f	homozigot	heterozigot	39	homozigot	heterozigot
13	homozigot	heterozigot	40	homozigot	homozigot
14	homozigot	homozigot	41	homozigot	homozigot
15	homozigot	heterozigot	42	homozigot	heterozigot
16	homozigot	homozigot	43	homozigot	heterozigot
17	homozigot	heterozigot	44	homozigot	-
18	homozigot	heterozigot	45	homozigot	homozigot
19	homozigot	-	46	homozigot	homozigot
20	homozigot	heterozigot	47	homozigot	heterozigot
21	homozigot	homozigot	48	homozigot	heterozigot
22	homozigot	homozigot	49	homozigot	heterozigot
23	homozigot	homozigot	50	homozigot	heterozigot
24	homozigot	heterozigot	51	homozigot	-
25	homozigot	homozigot	52	homozigot	homozigot
26	homozigot	homozigot	53	homozigot	heterozigot
27	homozigot	heterozigot	54	homozigot	-

4.5.1.2. *PROP1* Ekzon 2

PROP1 geninin 2. ekzonunda hasta no 14, 22, 41 ve 46'da normalde olmayan bir değişim saptanmıştır. Geninin 2. ekzonunun 301 ve 302. pozisyonunda bulunan Adenin (A) ve Guanin (G) bazlarının delesyona uğraması sonucu (c.301_302delAG), 101. Serin (S) aminoasidinden sonrasını kodlayan dizide çerçeve kayması (frameshift) meydana gelmiş ve dizi 9 aminoasit ileride Stop (X) kodonu ile sonlanmıştır (p.S101fsX9) (şekil 50). c.301_302delAG delesyonu sonucu oluşan çerçeve kayması, Mutation Taster *in silico* tahmin programı ile kontrol edilmiş ve hastalığa neden olabileceği öngörölmüştür (şekil 51). c.301_302delAG delesyonu bulunan 4 hastanın klinik özellikleri Tablo 36'da özetlenmiştir.



şekil 50. 14, 22, 41 ve 46 No'lu hastalarda tespit edilen c.301_302delAG delesyonu; üst satırda mutant (M/M), alt satırda ise normal (WT) alleler gösterilmiştir.

Prediction disease causing Model: complex_aae, prob: 1

Summary

- amino acid sequence changed
- frameshift
- listed as SNP
- protein features (might be) affected
- splice site changes
- truncated protein (might cause NMD)

Şekil 51. c.301_302delAG delesyonunun Mutation Taster *in silico* tahmin programı ile değerlendirilmesi sonucu hastalık yapıcı (disease causing) olduğu ön görülmüştür.

Tablo 36. *PROP1* Ekzon 2’de c.301_302delAG Delesyonu Bulunan Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta No	BHE	Santral Hipotiroidi	Hipogonadotropik Hipogonadizm	Santral Adrenal Yetmezlik	Hipoprolaktinemi
14	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
22	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
41	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
46	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)

Anne-baba akrabalığı olan 1^a-2^a, 7^d-8^d,9^e-10^e no’lu hasta kardeşler ve 15 no’lu hastada *PROP1* geninin 2. ekzonundan herhangi bir sonuç alınamamıştır. Diğer hastalarda ise herhangi bir mutasyona rastlanılmamıştır.

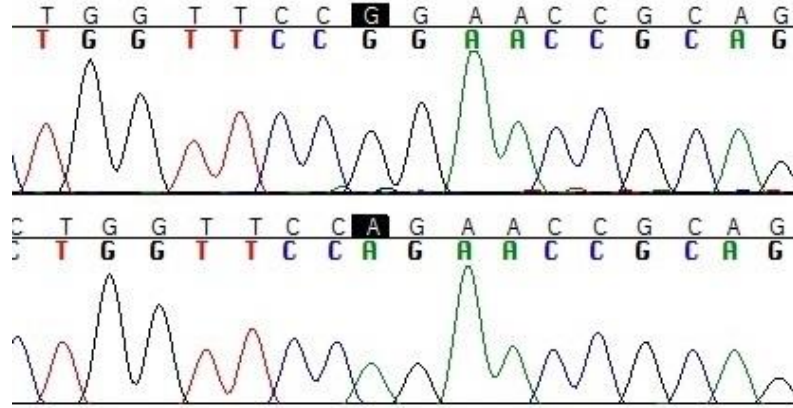
4.5.1.3. *PROP1* Ekzon 3

PROP1 geninin 3. ekzonunda rs1800197 polimorfizmi görülen hastalar Tablo 37’de gösterilmiştir.

Tablo 37. *PROP1* Geninin 3. Ekzonu Poliformizm Sonuçları

Hasta No	rs1800197	Hasta No	rs1800197
1 ^a	-	28	-
2 ^a	-	29	-
3 ^b	-	30	heterozigot
4 ^b	-	31	heterozigot
5 ^c	-	32	heterozigot
6 ^c	heterozigot	33	-
7 ^d	-	34	heterozigot
8 ^d	-	35	-
9 ^e	-	36	heterozigot
10 ^e	-	37	-
11 ^f	-	38	-
12 ^f	-	39	heterozigot
13	-	40	heterozigot
14	-	41	-
15	-	42	-
16	-	43	heterozigot
17	heterozigot	44	heterozigot
18	-	45	-
19	heterozigot	46	-
20	-	47	heterozigot
21	-	48	heterozigot
22	-	49	-
23	-	50	-
24	heterozigot	51	-
25	-	52	homozigot
26	heterozigot	53	-
27	-	54	-

Anne-baba akrabalığı olan ve aynı fenotipe sahip 3^b ve 4^b numaralı hasta kardeşlerde *PROP1* geninin 3. eksonunda normalde olmayan farklı bir varyantın varlığı saptanmıştır. Genin 3. eksonunun 662. bazı olan adenin (A)'in guanin (G) bazına değişmesi sonucu (c.662A→G), gendeki 118. aminoasit olan Glutamin (Q), Arjinin (R)'e değişmiştir (p.Q118R) (şekil 52). Bulunan p.Q118R varyantı Mutation Taster, SIFT ve PolyPhen-2 *in silico* tahmin programları ile kontrol edilmiştir (şekil 53-56). Bu iki kardeşte, büyüme hormonu eksikliği, santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, santral adrenal yetmezlik ve hipoprolaktinemi kliniği mevcuttur.



Şekil 52. 3^b. ve 4^b. hastalarda tespit edilen p.Q118R varyantı; üst satırda mutant (M/M), alt satırda ise normal (WT) alleller gösterilmiştir.

Prediction

disease causing Model: simple_aae, prob: 0.99185751921062

Summary

- amino acid sequence changed
- protein features (might be) affected
- splice site changes

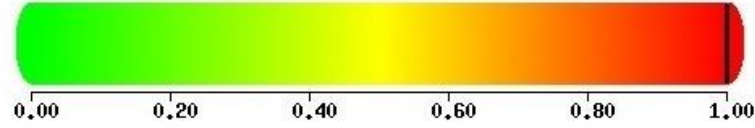
Şekil 53. p.Q118R varyantının Mutation Taster *in silico* tahmin programı ile değerlendirilmesi sonucu hastalık yapıcı (disease causing) olduğu öngörülmüştür.

SIFT: PREDICTIONS

User Input	ENSP	Pos	Ref	Subst	Prediction	SIFT Score	Median Information Content	# Seqs
ENSP00000311290,Q118R	ENSP00000311290	118	Q	R	DAMAGING	0.01	2.38	58

Şekil 54. p.Q118R varyantının SIFT *in silico* tahmin programı ile değerlendirilmesi sonucu hastalık yapıcı (damaging) olduğu öngörülmüştür.

This mutation is predicted to be **PROBABLY DAMAGING** with a score of **0.999** (sensitivity: **0.14**; specificity: **0.99**)



Şekil 55. p.Q118R varyantının PolyPhen-2 *in silico* tahmin programı ile değerlendirilmesi sonucu muhtemelen hastalık yapıcı (probably damaging) olduğu öngörülmüştür.



Şekil 56. p.Q118R varyantının değiştirdiği Glutamin aminoasidinin evrim sürecindeki korunumunun PolyPhen-2 *in silico* tahmin programındaki değerlendirilmesi görülmektedir. (Diyagramdaki türler Ek-2’de açıklanmıştır.)

Anne-baba akrabalığı olan 1^a-2^a, 7^d-8^d,9^e-10^e no’lu hasta kardeşler ve 15 no’lu hastada *PROP1* geninin 3. ekzonundan herhangi bir sonuç alınamamıştır. Diğer hastalarda ise hastalık yapıcı herhangi bir mutasyona rastlanılmamıştır.

4.5.2. *LHX4*

Hastalarda 6 ekzonlu *LHX4* geninin 5 ekzonu çalışılabilmektedir. Ekzon 3’te hasta 5 ve 36’da rs16855642 polimorfizmi ve hasta 36’da rs141139762 polimorfizmi saptanmıştır. Ekzon 2, 4 ve 5’te hiçbir anlamlı mutasyon veya polimorfizme rastlanmamıştır. Ekzon 6’da

rs7536561 ve TMP_ESP_1_180243390 polimorfizmleri gözlenen hastalar Tablo 38’de gösterilmiştir. Kodlayan 6 ekzonu bulunan *LHX4* geninin 1. ekzonu, PCR optimizasyonu yapılamadığı için çalışılamamıştır.

Tablo 38. *LHX4* Geninin 6. Ekzonu Poliformizm Sonuçları

Hasta No	rs7536561	TMP_ESP_1_180243390	Hasta No	rs7536561	TMP_ESP_1_180243390
1 ^a	heterozigot	-	28	-	-
2 ^a	heterozigot	-	29	homozigot	-
3 ^b	heterozigot	-	30	homozigot	-
4 ^b	-	-	31	heterozigot	-
5 ^c	homozigot	-	32	heterozigot	-
6 ^c	homozigot	-	33	-	-
7 ^d	heterozigot	heterozigot	34	homozigot	-
8 ^d	heterozigot	heterozigot	35	heterozigot	-
9 ^e	-	-	36	heterozigot	-
10 ^e	heterozigot	-	37	heterozigot	-
11 ^f	heterozigot	-	38	homozigot	-
12 ^f	heterozigot	-	39	-	-
13	-	-	40	heterozigot	-
14	-	-	41	homozigot	-
15	homozigot	-	42	-	-
16	heterozigot	heterozigot	43	homozigot	-
17	heterozigot	-	44	heterozigot	-
18	heterozigot	-	45	heterozigot	-
19	heterozigot	-	46	-	-
20	heterozigot	-	47	homozigot	-
21	heterozigot	-	48	homozigot	-
22	homozigot	-	49	homozigot	-
23	heterozigot	-	50	homozigot	-
24	heterozigot	-	51	heterozigot	-
25	homozigot	-	52	homozigot	-
26	homozigot	-	53	heterozigot	-
27	heterozigot	-	54	heterozigot	-

5. TARTIŞMA

Büyüme hormonu eksikliği boy kısalığının tedavi edilebilir bir nedenidir. Büyüme hormonu eksikliği, izole olabileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle de görülebilmektedir. Bu tez çalışmasında BH tedavisi alan hastaların tedavi yanıtları ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve multipl hipofizer hormon eksikliği olan hastalarda genetik etiyoloji araştırılmıştır.

Çalışmamızda, ortalama tedavi yaşı 10,31 ($\pm 3,96$) yıldır. Etiyolojiye göre bakıldığında tedavi yaşı; IBHE’de 9,72 ($\pm 3,47$) yıl, MHHE’de 9,38 ($\pm 5,72$) yıl, Turner sendromunda 10,52 ($\pm 3,49$) yıl, diğer grupta ise 8,64 ($\pm 3,76$) yıldır. Literatüre bakıldığında Ranke ve ark.’nın çalışmasında tedaviye başlangıç yaşı ağır IBHE’de 6,44 ($\pm 3,12$) yıl, hafif IBHE’de 6,86 ($\pm 2,54$) yıl ve Turner sendromunda 7,61 ($\pm 2,97$) yıl olarak bildirilmiştir.¹⁸ Darendeliler ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise tedaviye başlangıç yaşı IBHE’de 9,2 (4,9-12,0) yıl ve MHHE’de 7,7 (2,8-12,2) yıl olarak gösterilmiştir.²⁶² Bizim çalışmamızda tedaviye başlangıç yaşı diğer çalışmalara göre daha geçtir. Tedavi başlangıcındaki yaş hastanın ailesinin sosyoekonomik durumu, eğitim durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı ile ilişkili olabilmektedir.

Yaptığımız çalışmada IBHE’de tanıdaki boy SDS -3,7 ($\pm 1,9$), MHHE’de -4,0 ($\pm 1,4$), Turner sendromunda -3,2 ($\pm 1,0$), diğer grupta ise -3,5 ($\pm 2,6$) olarak saptanmıştır. Ranke ve ark.’nın çalışmasında hastaların tanıdaki boy SDS’si ağır BHE’de -3,61 ($\pm 1,26$), hafif BHE’de -3,19 ($\pm 0,89$), Turner sendromunda -3,17 ($\pm 0,92$) olarak bildirilmiştir.¹⁸ Darendeliler ve ark. yaptıkları çalışmada, tanıdaki boy SDS’sini IBHE’de -3,0 (-4,5-(-2,1)), MHHE’de -3,8 (-5,8-(-2,3)) olarak bildirmiştir.²⁶² Lee ve ark.’nın çalışmasında ise IBHE tanılı hastalarda tanıdaki boy SDS -2,3 ($\pm 1,0$), MHHE tanılı olanlarda ise -2,0 ($\pm 1,5$) olarak bildirilmiştir.²⁰ Turner sendromunda tanı anında boy SDS’si Hsu ve ark.’nın yaptığı çalışmada -3,2 ($\pm 0,8$) olarak, Blum ve ark.’nın yaptığı çalışmada -2,9 ($\pm 0,8$) olarak bildirilmiştir.^{263,264} Çalışmamızdaki veriler diğer çalışmalara kıyaslandığında Turner sendromunda tanıdaki boy SDS benzerken, IBHE ve MHHE’de boy SDS’nin daha geride olduğu görülmüştür. Tanıdaki boy SDS’si cinsiyet, puberte durumu, yaş gibi faktörlerden

etkilenmektedir. Çalışmamızdaki boy SDS'lerinin diğer çalışmalara göre daha geride olmasının çalışmamızdaki hastaların tanı ve tedavi yaşlarının daha ileri olması ve tedavilerine geç başlanılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tanı anında ortalama IGF-1 SDS'si ve IGFBP-3 SDS'si çalışmamızda sırasıyla, IBHE'de -1,9 ($\pm 1,2$) ve -1,8 ($\pm 2,3$), MHHE'de -3,0 ($\pm 1,5$) ve -2,8 ($\pm 2,1$), Turner sendromunda -1,4 ($\pm 1,2$) ve -0,3 ($\pm 1,5$), diğer grupta ise -1,4 ($\pm 1,4$) ve -1,8 ($\pm 2,1$) olarak bulunmuştur. Darendeliler ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tanı anındaki IGF-1 SDS IBHE'de -1,9 (-3,3- (-0,6)) ve MHHE'de -2,3 (-4,8 -(-0,5)) olarak gösterilmiştir.²⁶² Lee ve ark.'nın çalışmasında tanı anında IGF-1 SDS IBHE'de -2,5 ($\pm 1,2$), MHHE'de -3,2 ($\pm 1,5$) ve Turner sendromunda -2,0 ($\pm 1,4$) olarak bulunmuştur.²⁰ Cohen ve ark.'nın yaptığı çalışmada IBHE'de tanı anında ortalama IGF-1 SDS'si -2,8 ($\pm 2,2$), IGFBP-3 SDS ise -1,8 ($\pm 1,5$) olarak bildirilmiştir.²⁶⁵ Başka bir çalışmada da IBHE'de IGF-1 SDS -2,6 ($\pm 1,6$) ve IGFBP-3 SDS -0,57 ($\pm 0,83$) olarak bildirilmiştir.¹⁷ Çalışmamızdaki IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin, IBHE ve MHHE için diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

IGF-1 ve IGFBP-3, gün içinde dalgalanma yapmadıklarından dolaşımdaki BH durumunu iyi monitörize etmektedir. Bu yüzden tek başına olmasa da GHST ile beraber BHE tanısı koymada tarama testi olarak yardımcıdırlar. Hem IGF-1 hem de IGFBP-3'ün spesifisiteleri iyi, fakat sensitiviteyi kötüdür.^{17,266} Çalışmamızda GHST'ye pik yanıt ile hem IGF-1 SDS hem de IGFBP-3 SDS arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $r = 0,411$ ve $p < 0,001$, $r = 0,453$). Hae Sang Lee ve ark. yaptıkları çalışmada GHST piki ile IGF-1 SDS arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bildirmiştir ($p < 0,001$, $r = 1,528$). GHST ile IGFBP-3 arasında ise anlamlı korelasyon bulamamıştır ($p = 0,471$, $r = -0,554$).²⁶⁷ Aslında IGF-1 ve IGFBP-3'ün tanısal belirleyiciliğini belirlemede asıl sorun IBHE tanısı koyarken altın standart bir test bulunmamasıdır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda bu testlerin sensitivite ve spesifiteleri de farklı bildirilmektedir.

Tanı anında hipotiroidisi olan hastalarda bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,010$). Yine benzer şekilde, hipotiroidisi olan hastaların olmayanlara göre tedavi sonrası takipte anlamlı olarak IGF-1 düzeyleri daha düşüktü ($p < 0,050$). Başka çalışmalarda da, bizim çalışmamıza benzer olarak, hem santral hem primer hipotiroidisi

olan hastalarda BH'den bağımsız olarak bazal IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeylerinin düşük olduğu ve levotiroksin tedavisiyle yükseldiği gösterilmiştir.^{268,269}

GHST'de genellikle 10 µg/L'den daha düşük pik yanıt, teste cevap olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır. Çalışmamızdaki median GHST pik değeri IBHE için 4,1 (0,01-10,0) ng/ml, MHHE için 0,6 (0,01-6,4) ng/ml, Turner sendromunda 6,2 (0,8-24) ng/ml ve diğer grup için ise 3,6 (0,01-17) ng/ml idi. Darendeliler ve ark.'nın çalışmasında tanıdaki GHST piki IBHE'de 6,2 (2,0-9,2) ng/ml ve MHHE'de 2,4 (0,5-7,5) ng/ml olarak; Ranke ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise IBHE'de tanıdaki GHST piki 6,0 (1,5-9,1) µg/L olarak bildirilmiştir.^{262,270} Buna göre bizim çalışmamızda GHST piki değeri diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık, GHST'lerin aynı hastada dahi tekrarlanabilirliğinin iyi olmamasına ve BH ölçüm metodunun sonucu değiştirebilmesine bağlanmıştır.^{271,272}

İzole BHE ve MHHE durumlarında etiyolojiyi saptamak için mutlaka hipofizer görüntüleme yapılmalı, tercihen hipofiz MRI istenmelidir.¹¹⁸ Çalışmamızdaki tüm hastaların % 41,1'inde anatomik anormallik mevcuttur. Hipofiz MR'daki anatomik anormallik IBHE tanılı hastaların % 31,6'sında ve MHHE'de % 59,7 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada hipofizer anatomik bozukluk IBHE'de hastaların % 53'ünde, MHHE'de % 79'unda gösterilmiştir.²⁷³ Jagtap ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; hipofiz MR'da anormallik IBHE'de hastaların % 48,6'sında, MHHE'de % 93,5'inde gösterilmiştir.²⁷⁴ Aynı zamanda hipofiz MR'da anormallik bulunmasının, başka hormon eksikliği gelişme ihtimalini artırdığı bildirilmiştir.^{275,276} Bu nedenle MHHE olan hastalarda IBHE'ye göre hipofiz MR'da anormallik oranı daha fazla görülmektedir. Çalışmamızdaki oranların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Hipofiz MR'ında anormallik olan IBHE ve MHHE tanılı hastaların hipofiz MR'ı normal olanlara göre 1. ve 2. yıl uzama hızı (cm) ve uzama hızı SDS'leri anlamlı olarak daha iyi idi ($p<0,050$). Coutant ve ark., hipofiz MR'ında anormallik olan IBHE tanılı hastalarda tedaviye yanıtın, kısa vadede daha iyi olduğunu ileri sürmüştür.²⁷⁷ IBHE tanılı olgularda yapılan başka bir çalışmada da, hipofiz MR'da ektopik nörohipofizi olan olguların uzama hızının normal hipofizi olan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir.²⁷⁸ Buna göre, çalışmamızdaki veriler literatürle uyumlu görünmektedir.

Yaptığımız çalışmada, tedavinin 1. yılında ortalama uzama hızı IBHE’de 8,9 ($\pm 0,2$) cm, MHHE’de 10,2 ($\pm 0,5$) cm ve Turner sendromlu hastalarda 7,0 ($\pm 0,4$) cm’dir. 1. yılda ortalama uzama hızı SDS’si ise IBHE’de 3,8 ($\pm 3,3$), MHHE’de 4,6 ($\pm 3,7$) ve Turner sendromlu hastalarda 2,1 ($\pm 2,6$)’dir. Darendeliler ve ark.’nın yaptığı çalışmada tedavinin 1. yılında ortalama uzama hızı SDS’si; IBHE’de 3,6 (0,2-7,4), MHHE’de 4,1 (-0,5-9,2) olarak bildirmiştir.²⁶² Ross ve ark.’nın Turner sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada 1. yılda ortalama uzama hızı SDS’si 0,43 olarak bildirilmiştir.²⁷⁹ Ranke ve ark.’nın çalışmasında, 1. yıl uzama hızı IBHE’de 8,9 cm iken Turner sendromunda 7,7 cm olarak gösterilmiştir.²⁷⁰ Bu durumda, çalışmamızdaki verilere göre 1. yılda uzama hızı diğer çalışmalarla benzerdir.

Hem bizim çalışmamıza, hem de daha önce yapılan çalışmalara göre, MHHE’de IBHE’ye göre 1. yılda uzama hızı daha iyi görünmektedir. Boy kazancı, SDS olarak belirtildiğinde cm/yıl’a göre her ne kadar cinsiyet ve yaştan daha az etkilense de, uzama hızı SDS’si tamamiyle yaştan bağımsız değildir. Çünkü, yaş küçüldükçe boy SDS’sinde daha az değişkenlik görülür.²⁸⁰ Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda MHHE tanı yaşının IBHE’den daha erken olması da bu sonuca katkıda bulunuyor olabilir. Yine MHHE hastalarında sıklıkla görülen hipotiroidinin de levotiroksin ile replasmanı uzama hızının izole BHE’ne göre daha iyi olmasını açıklamaktadır.²⁸¹

Bu çalışmada, puberte öncesinde tedavi başlanan hastaların 1. yıl sonu uzama hızı, puberte sonrası tedavi başlananlara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur ($p < 0,001$). Yapılan çalışmalarda, IBHE tanılı hastalarda tedavinin puberte öncesi başlanması ile uzama hızının çalışmamızla uyumlu olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir.^{282,283}

Hipotiroidinin kemik maturasyonunu bozduğu bilinmektedir.⁶⁴ BHE ile beraber hipotiroidi görüldüğünde hem boy hem de kemik yaşı izole BHE’ye göre daha geri olmaktadır.²⁸¹ Çalışmamızda hipotiroidisi olan hastaların olmayanlara göre 1. yıl uzama hızları daha iyi bulunmuştur ($p < 0,050$). Arlan ve ark.’nın yaptığı çalışmada hem BH hem levotiroksin replasmanı yapıldığında uzama hızının daha iyi olduğu bildirilmiştir.²⁸¹

Bu çalışmada, IBHE tanılı hastalarda 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıç yaşı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p < 0,001$, $r = -0,384$). Yani, tedaviye erken başlanan hastalarda uzama hızı daha iyidir. 1. yılda uzama hızı (cm) ile ailevi hedef boy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p = 0,047$, $r = 0,272$).

Buna göre genetik potansiyeli daha iyi olan hastalar kısa vadede daha iyi uzamaktadır. Yine, GHST piki ile 1. yıl uzama hızı (cm) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı ($p<0,001$, $r=-0,295$). Literatüre bakıldığında, IBHE tanılı hastalarda tedavi başındaki yaşın küçük olması, hedef boyun daha fazla olması, GHST pik yanıtının daha düşük olması ve tedavi başlangıcındaki boy SDS'nin VA SDS'nin daha iyi olması 1. yıl uzama hızının daha iyi olmasıyla ilişkili olarak bildirilmiştir.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Kaplowitz ve ark.'nın kısa dönem BH yanıtını değerlendirdikleri çalışmada, 1. yıl uzama hızı daha iyi olan hastalar; GHST pik yanıtının daha düşük olan, boy SDS'si ile AHB SDS farkı en fazla olan hastalar olduğu bildirilmiştir.²⁸⁷ Çalışmamızdaki bu veriler diğer çalışmalarla uyumludur. Fakat diğer çalışmaların tümünün aksine, bizim çalışmamızda, tedavi başlangıcında vücut ağırlığı daha az olan hastalar ile boyu daha kısa olan hastaların, 1. yılda uzama hızı (cm) daha iyi bulunmuştur (sırasıyla $p=0,020$, $r= -0,165$ ve $p=0,001$, $r= -0,326$). Bu durum, çalışmamızdaki hastaların daha geç tanı alması nedeniyle hedef boylarından sapmalarının daha fazla olmasına bağlanmıştır. VA SDS de yine boy SDS ile korele olduğundan benzer sonuçlara neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda final boy SDS, IBHE'de $-2,0 (\pm 0,9)$, MHHE'de $-1,3 (\pm 0,8)$, Turner sendromunda $-2,4 (\pm 1,1)$ ve diğer grupta $-1,1 (\pm 0,6)$ 'dır ($p<0,001$). Darendeliler ve ark.'nın yaptıkları çalışmada final boy SDS'sini IBHE'de $-1,4 (-2,9 - (-0,1))$, MHHE'de $-1,1 (-3,0 - 0,5)$ olarak bildirilmiştir.²⁶¹ Soriano-Guillain ve ark.'nın yaptığı çalışmada Turner sendromlu hastaların final boyu $-2,3 (\pm 1,0)$ olarak bildirilmiştir.²⁸⁸ Massa ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise Turner sendromlu kızlarda final boy SDS'si $-2,5 (\pm 0,9)$ 'dur.²⁸⁹ Bu verilere göre bizim çalışmamızda final boy Turner sendromu için benzerken, IBHE ve MHHE için diğer çalışmalara göre daha geridedir. Bunun nedeninin, tedavinin daha geç yaşta başlanması olabileceği düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada final boya ulaşma yaşı oldukça değişken olduğundan final boy ve hedef boy SDS olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın final boy SDS; IBHE'de $-2,0 (\pm 0,9)$, MHHE'de $-1,3 (\pm 0,8)$, Turner sendromunda $-2,4 (\pm 1,1)$ ve diğer grupta $-1,1 (\pm 0,6)$ 'dır ($p<0,001$). AHB SDS etiyolojiye göre değerlendirildiğinde IBHE'de $-1,7 (\pm 0,7)$, MHHE'de $-1,3 (\pm 1,0)$, Turner sendromunda $-1,2 (\pm 1,2)$ ve diğer grupta $-0,6 (\pm 0,2)$ olarak bulunmuştur ($p=0,236$). Hedef boye en fazla erişen hastalar IBHE ve MHHE grubundaki

hastalardır. Final boyun ailevi hedef boyu yakalaması açısından IBHE ve MHHE arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,140$). de Ridder ve ark., 2007’de yaptıkları çalışmada MHHE olan hastaların izole IBHE olanlara göre final boylarının daha iyi olduğunu bildirmiştir.²⁸² Darendeliler ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise çalışmamızla uyumlu olarak, MHHE tanılı hastaların final boyu anlamlı olarak IBHE tanılı olanlardan daha iyi olsa da ailevi hedef boyla beraber değerlendirildiğinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamıştır.²⁶¹

Çalışmamızda IBHE ve MHHE tanılı hastaların final boy ile tedavi başlama yaşı, tedavi başındaki boy SDS veya vücut ağırlığı SDS arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Final boy ile 1. yılda uzama hızı (cm) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p=0,030$, $r=0,269$). Yani, 1. yılda iyi uzayanların final boyu da daha iyiydi. Reiter ve ark.’nın IBHE’li hastalarda yaptığı çalışmada 1. yıl uzama hızı SDS’si ile final boy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$, $r=0,530$).⁹⁶ Darendeliler ve ark.’nın çalışmasında da IBHE’li hastalarda final boyla 1. yıl uzama hızı arasında pozitif yönde korelasyon bildirilmiştir ($p<0,001$, $r=0,250$).²⁶¹

Final boy ile ailevi hedef boy (cm) ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır ($p<0,001$, $r=0,742$). Genetik potansiyeli daha iyi olanların final boyu da daha iyi bulunmuştur. Final boy ile tedavi süresi (yıl) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur ($p=0,050$, $r=0,217$). Buna göre, tedavi süresi uzadıkça final boy daha iyi olmaktadır. Final boy (cm) ile final boyu ulaşılan yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır ($p<0,001$, $r=0,571$). Final boy (cm) ile tedavi başlangıç yaşıyla kemik yaşı farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır ($p=0,012$, $r=0,312$). Yani, kemik yaşı daha geri olan hastalar daha iyi uzamaktadır. Darendeliler ve ark.’nın çalışmasında IBHE’li hastalarda final boyla; AHB SDS arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,590$), tedavi başındaki boy SDS arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,510$), toplam tedavi süresi arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,120$), tedavi başındaki takvim yaşı arasında negatif yönde ($p=0,017$, $r=-0,060$) anlamlı korelasyon bildirmiştir.²⁶¹ Yine aynı çalışmada, MHHE’li hastalarda final boyla; 1. yıl uzama hızı arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,290$), AHB SDS arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,530$), tedavi başındaki boy SDS arasında pozitif yönde ($p<0,001$, $r=0,400$), toplam tedavi süresi arasında pozitif

yönde ($p<0,001$, $r=0,180$), tedavi yaşındaki takvim yaşı arasında negatif yönde ($p=0,001$, $r=-0,130$) anlamlı korelasyon bildirilmiştir.²⁶¹

Final boy ile 1. yıl uzama hızı (cm), ailevi hedef boy (cm), tedavi süresi (yıl), final boya ulaşılan yaş ve tedavi başındaki kemik yaşı geriliği (cm) arasındaki ilişki diğer çalışmalardaki veriler ile uyumludur. Çalışmamızdaki diğer parametrelerin (tedavi başındaki boy SDS, VA SDS) final boyla anlamlı ilişki göstermemesi, tanı ve tedavi yaşının gecikmesiyle boy defisitinin daha da artmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda final boyu en çok etkileyen parametre 1. yıl uzama hızı olarak bulunmuştur ($r^2= 0,69$). Sırasıyla; kemik yaşı farkı, AHB, tedavi süresi ve final boya ulaşılan yaş, final boyu etkileyen diğer faktörlerdir. Darendeliler ve ark., yaptıkları çalışmada final boyu en çok etkileyen faktörleri sırasıyla tedavi başlangıcındaki boy, 1. yıl uzama hızı, AHB, BMI SDS olarak bildirmiştir.²⁶² Thomas ve ark.'nın çalışmasında final boyu etkileyen faktörler sırasıyla AHB, doğum kilosu, tedavi başındaki boy, doğum boyu, tedavinin 1. ve 2. yılındaki uzama hızı olarak bildirilmiştir.²⁹⁰ Çalışmalar arasındaki farklılıkların tedavi edilen hastaların sayısına, tedavi başlangıç yaşlarına ve tedavi dozlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz verilerle BH tedavisiyle kısa sürede uzama hızı ve uzun vadede final boyu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. 1. yıldaki boy kazancını etkileyen değişkenler; etiyoloji, tedavi başlangıç yaşı, ailevi hedef boy, tedavi başlangıcındaki boy SDS, VA SDS ve pubertal durum, hipotiroidinin eşlik etmesi, GHST pik yanıtı, hipofiz MR'ında anormallik olması olarak belirlenmiştir. IBHE ve MHHE tanılı hastalarda final boyu predikte eden faktörlere bakıldığında en önemli faktör 1. yıl uzama hızı olarak bulunmuştur. Bunun dışında kemik yaşı farkı, AHB, toplam tedavi süresi ve final boya ulaşılan yaş ise önem sırasına göre final boyu tahmin etmede kullanılabilecek diğer faktörlerdir.

Multipl hipofizer hormon eksikliği ön hipofiz hormonları olan büyüme hormonu, prolaktin, TSH, FSH, LH ve adrenokortikotrop hormondan iki veya daha fazlasının eksikliği olarak tanımlanmıştır.¹⁵ Hipofiz bezinin embriyolojik dönemden itibaren gelişiminde hipofizer transkripsiyon faktörleri rol oynamaktadır. Bunlar arasında, *LHX4* ve

PROP1 genleri de bulunmaktadır.¹ Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde MHHE tanısıyla izlenen 54 hastada etiyolojiye yönelik *LHX4* ve *PROP1* gen mutasyonları araştırılmıştır.

Prop1 geni ve kodlayan 3 ekzonu, Ames cüceliği olan farelerde ilk kez Sornson ve ark. tarafından 1996'da izole edilmiştir.²⁶¹ Wu ve ark. MHHE tanılı 4 ailede yaptıkları çalışmada ilk kez, *PROP1* geninde 3 ailede c.301_302delAG delesyonu ve bir ailede R120C mutasyonunu tanımlamış ve fonksiyonel çalışmalarla hastalığa yol açtığını göstermiştir. Mutasyon saptanan bu hastalarda BH, TSH, PRL, LH ve FSH eksikliği görülmüştür.²⁹¹ *PROP1* genindeki homozigot veya compound (birleşik) heterozigot mutasyonlar MHHE'ye yol açmaktadır.²⁹²

Yaptığımız çalışmada *PROP1* geninin 1. ekzonunda hastaların hiç birinde hastalığa yol açacak mutasyona saptanmadı. 53 hastada ise 2 farklı tek nükleotid polimorfizmi saptandı. 4 hastada *PROP1* geninin 2. ekzonunda 301 ve 302. pozisyonda bulunan Adenin (A) ve Guanin (G) bazlarının delesyona uğraması sonucu (c.301_302delAG), 101. Serin (S) aminoasidinden sonrasını kodlayan dizide çerçeve kayması (frameshift) meydana gelmiş ve dizi 9 aminoasit ileride Stop (X) kodonu ile sonlanmış (p.S101fsX9). Oluşan prematür stop kodonu *in silico* tahmin programının da öngördüğü üzere yüksek olasılıkla trunkat protein üretiminin olmasına neden olmuştur. Oluşan trunkat protein, Nonsense Mediated Decay (NMD) mekanizmasının devreye girmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, çok yüksek olasılıkla p.S101fsX9 çerçeve kayması ile *PROP1* proteini işlevini yerine getirememiştir.²⁹³ c.301_302delAG delesyonu görülen hastaların hepsinde BH ve TSH eksikliği, ikisinde hipogonadotropik hipogonadizm, birinde ACTH eksikliği ve birinde hipoprolaktinemi görülmüştür. Crone ve ark.'nın BH, TSH, PRL, LH ve FSH eksikliği olan iki ailede yaptığı çalışmada ailelerden birinde hasta iki kardeşte c.301_302delAG delesyonu saptanmıştır.²⁹⁴ Macaristan'da yapılan bir çalışmada ise 35 familial MHHE vakasından 15'inde *PROP1* geninde mutasyon saptanmıştır. Mutasyonu olan hastaların 6'sında ise c.301_302delAG delesyonu saptanmıştır.²⁹⁵ Kandemir ve ark.'nın MHHE tanılı 53 Türk çocuğunda yaptığı çalışmada ise sadece BH ve TSH eksikliği olan iki kardeşte 2. ekzonda homozigot p.S109X mutasyonu bulunmuştur. Bu çalışmada 4 farklı polimorfizm daha saptanmıştır. Fakat hastalık yapıcı başka mutasyona rastlanılmamıştır.²⁹⁶

Turton ve ark.'nın birçok ülkeden 189 sporadik ve 44 familial hipopitüitarizm hastasında yaptıkları çalışmada sporadik vakalarda *PROP1* geni mutasyonu % 1,1 oranında iken familial vakalarda % 29,5'dir. Bu hastalardan 2 İngiliz ve 3 Polonyalı hastada c.301_302delAG delesyonu saptanmıştır.²⁹⁷ Yine Rainbow ve ark. da MHHE tanılı 27 hastada *POU1F1* ve *PROP1* genlerini, 23 septooptik displazi hastasında *HESX1* genini çalışmıştır. MHHE tanılı 4 hastada *POU1F1* geninde mutasyon bulunmuş, *PROP1* ve *HESX1* genlerinde mutasyona rastlanılmamıştır. Mutasyon bulunan hastalar kardeş olup çalışmada sadece 9 hastada familial MHHE veya septooptik displazi öyküsü vardır.²⁹⁸

PROP1 geninin 3. ekzonunda anne-baba akrabalığı olan, BH, TSH, PRL, LH, FSH ve ACTH eksikliği olan iki kızkardeşte daha önceden tanımlanmamış bir varyantın varlığı saptanmıştır. Bu durumda, genin 3. eksonunun 662. bazı olan adenin (A)'in guanin (G) bazına değişmesi sonucu (c.662A→G), gendeki 118. aminoasit olan Glutamin (Q), Arjinin (R)'e değişmiştir (p.Q118R). Bulunan p.Q118R varyantının Mutation Taster, SIFT ve PolyPhen-2 *in silico* tahmin programları ile kontrol edilmesi sonucu hastalık yapıcı olduğu öngörülmüştür.

Anne-baba akrabalığı olan 1^a-2^a, 7^d-8^d,9^e-10^e no'lu hasta kardeşler ve 15 no'lu hastada *PROP1* geninin hem 2. ekzonundan hem de 3. ekzonundan herhangi bir sonuç alınamamıştır. Diğer tüm hastalarda aynı bölgenin çalışılabilmesi ve özellikle ebeveynlerin akraba olduğu hastalarda bu durumun olması, benzer çalışmalarda gösterildiği üzere, ilgili genin 2. ve 3. eksonunda klasik Sanger sekansı yöntemi ile gösterilemeyecek düzeyde büyük bir delesyon olabileceği ihtimalini öngörmemize neden olmuştur.²⁹⁹ Tüm eksom sekansı (whole exome sequencing) gibi daha ileri diğer yöntemler kullanılarak durumun aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *PROP1* geninde mutasyon bulunan 6 hastanın hepsinde farklı hormon eksiklikleri bulunmaktadır. Literatürde de fenotip ve genotip korelasyonu bulunmadığı yönünde çalışmalar vardır.³⁰⁰⁻³⁰³ Bottner ve ark., bilinen *PROP1* gen mutasyonları olan 9 hastada yaptığı retrospektif çalışmada, bu hastaların ilerleyen dönemde hidrokortizon tedavisi gerektiren kısmi veya tam adrenal yetmezlik tablosu geliştireceğini bildirmiştir.²⁴² Reynaud ve ark. ise anne-baba akrabalığı olan ve izole hipogonadotropik hipogonadizm tanılı üç kardeşte homozigot *PROP1* gen mutasyonu saptamıştır.³⁰⁴

İlk olarak 1994'te Li ve ark., farelerde tanımladıkları *Lhx4* geninin nöral tüp ve arka beyin gelişiminde ventrolateral bölgede eksprese olduğunu ve yapısal olarak *Lhx3* geniyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁰⁵ Machinis ve ark., *LHX4* geninin insanda 1q25 kromozom bölgesinde olduğunu göstermiştir. Machinis ve ark., aynı çalışmada ilk kez Fransız bir ailede serebellar ve hipofizer defektleri olan kısa boylu 4 hastada *LHX4* geninde mutasyon tanımlamıştır.²³⁴

Çalışmamızdaki hastaların hiç birinde *LHX4* geninde hastalığa yol açacak mutasyona rastlanmamıştır. 47 hastada ise ekzon 6'da homozigot veya heterozigot 4 farklı tek nükleotid polimorfizmine rastlanmıştır. Pfaeffle ve ark.'nın büyüme hormonu ve eşlik eden en az bir hipofiz hormon eksikliği olan 253 hastada yaptıkları çalışmada 5 hastada 3 farklı heterozigot missense mutasyon saptanmıştır. Farelerde yapılan yapısal modellerle bu mutasyonlardan ikisinin inaktif proteine neden olduğu birinin ise azalmış aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir.³⁰⁶ Castinetti ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada beyin veya hipofizer malformasyonları olan 136 hastada *LHX4* gen mutasyonları taranmıştır. 3 hastada mutasyon bulunmuş, fonksiyonel çalışmalarla bir tanesinin hastalığı açıklayacağı gösterilmiştir.³⁰⁷ Japonya'da yapılan bir çalışmadaysa MHHE tanılı 71 hastada *POU1F1*, *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* ve *SOX3* gen mutasyonları çalışılmıştır. Bir hastada *LHX4* geninde büyük bir delesyon, 2 hastada *LHX4* geninde heterozigot missense mutasyon, 2 hastada *LHX3* geninde heterozigot missense mutasyon ve 1 hastada *SOX3* geninde heterozigot missense mutasyon saptanmıştır. Diğer genlerde mutasyon bulunmamıştır.³⁰⁸

Kodlayan 6 ekzonu bulunan *LHX4* geninin 1. Ekzonu, PCR optimizasyonu yapılamadığı için çalışılamamıştır. İlgili ekzondaki Guanin (G) - Sitozin (C) yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle, bazlar arası bağların, PCR sürecindeki denatürasyon aşamasında birbirinden yeterince ayrılması sonucu optimal bir PCR bandı elde edilememiştir. Guanin-Sitozin oranı yüksek ekzonlara uygun PCR kitleri kullanılarak bu sonunun giderilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hastalardaki mutasyon sonuçlarıyla diğer çalışmalardaki mutasyon sonuçları arasındaki değişkenliğin sporadik MHHE ve familial MHHE oranlarının farklı olmasına, ırk farklılıklarına ve hastaların klinik bulgularındaki farklılıklara bağlı olduğu kanısına vardık.

Yapılan alışmalarda MHHE’de transkripsiyon faktör mutasyonları arasında en sık karşılaşılan mutasyonlar *PROP1* geni mutasyonları olarak gösterilmektedir.^{296,309} çalışmamızda 54 hastada *LHX4* geninde mutasyon bulunmamışken, *PROP1* geninde 6 hastada (ikisi kardeş) mutasyon saptanması da literatürle uyumludur. Vieira ve ark. ise, 40 MHHE tanılı hastada tüm hipofizer transkripsiyon faktör mutasyonlarını (*PROP1*, *PIT1*, *HESX1*, *LHX3* ve *LHX4*) alışmış ve 9 hastada (8’i familial MHHE) *PROP1* geninde mutasyon bulmuşlardır.³⁰⁹

Çalışmamızın daha büyük hasta gruplarıyla ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak geliştirilebileceği düşüncesindeyiz.

SONUÇLAR

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1997-Aralık 2013 tarihleri arasında büyüme hormonu tedavisi alan ve düzenli takibe gelen 255 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 139 hasta (% 54,5) erkek, 116 hasta (% 45,4) kızdır.
2. Hastaların 137'si izole büyüme hormonu eksikliği (% 53,7), 60'ı multipl hipofizer hormon eksikliği (% 23,5), 32'si Turner sendromu (% 12,5), 7'si kraniofarenjiom, biri PNET, biri hipofiz adenomu, biri medulloblastom, biri meninjiom, 7'si iskelet displazisi/akondroplazi, ikisinde talasemi, ikisinde nörosekretuvar disfonksiyon, ikisinde sistinozis, biri 46 XY DSD ve biri klasik fenilketonüri tanısıyla izlenmektedir.
3. IBHE tanılı hastalarda ortalama tanı yaşı 9,72 ($\pm 3,47$) yıl, MHHE tanılı hastalarda 9,38 ($\pm 5,72$) yıl, Turner sendromlu hastalarda 10,52 ($\pm 3,49$) yıl ve diğer hastalarda 8,64 ($\pm 3,76$) yıldır ($p=0,345$). IBHE tanılı hastalarda ortalama tedavi yaşı 10,32 ($\pm 3,37$) yıl, MHHE tanılı hastalarda 9,83 ($\pm 5,66$) yıl, Turner sendromlu hastalarda 11,4 ($\pm 2,66$) yıl ve diğer hastalarda 10,0 ($\pm 3,33$) yıldır.
4. Tanıdaki ortalama vücut ağırlığı SDS'si -2,89 ($\pm 2,31$), boy SDS'si -3,66 ($\pm 3,56$) ve VKİ SDS'si -0,49 ($\pm 1,78$)'dır.
5. Tanıdaki vücut ağırlığı SDS'si kızlarda -3,06 ($\pm 2,04$), erkeklerde -3,08 ($\pm 2,4$); boy SDS'si kızlarda -4,14 ($\pm 1,56$), erkeklerde -3,86 ($\pm 1,46$) ve VKİ SDS'si kızlarda -0,32 ($\pm 1,5$), erkeklerde -0,63 ($\pm 2,15$) idi. Boy SDS'si açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktur.
6. Tanıdaki boy SDS'si IBHE tanılı hastalarda -3,7 ($\pm 1,9$), MHHE tanılı hastalarda -4,0 ($\pm 1,4$), Turner sendromunda -3,2 ($\pm 1,0$) ve diğer grupta -3,5 ($\pm 2,6$) idi. Gruplar arasında ortalama boy SDS'si açısından anlamlı farklılık mevcuttur.
7. Tanıda hastaların 53'ünün (% 20,8) pubertesi başlamış olup, 202'si (% 79,2) prepubertaldir.

8. Tanıdaki vücut ağırlığı SDS'si prepubertal grupta -3,32 ($\pm 2,3$), pubertal grupta -2,02 ($\pm 1,61$); boy SDS'si prepubertal grupta -4,12 ($\pm 1,52$), pubertal grupta -3,42 ($\pm 1,33$) ve VKİ SDS'si prepubertal grupta -0,62 ($\pm 1,97$), pubertal grupta 0,07 ($\pm 1,31$)'dır. Yani, prepubertal grupta anlamlı olarak pubertal gruba göre vücut ağırlığı SDS'si ve boy SDS'si düşük bulunmuştur.
9. 113 hastada (% 44,3) hipotiroidi mevcuttur. 58'inde (% 51,3) santral hipotiroidi, 55'inde (% 48,7) primer hipotiroidi görülmüştür. MHHE tanılı hastaların 40'ında (% 66,6) santral adrenal yetmezlik, 37'sinde (% 61,6) hipogonadotropik hipogonadizm, 12'sinde (% 20) santral diabetes insipitus ve 8'inde (% 13,3) hipoprolaktinemi vardır.
10. Hastaların ortalama başlangıç büyüme hormonu tedavi dozu 31,7 ($\pm 7,4$) $\mu\text{g/kg/gün}$ 'dür.
11. BH tedavisi başlanan 255 hastanın 33'ünün tedavisi 1. yıl sonunda yetersiz yanıt, yan etki görülmesi veya hastanın takibe gelmemesi nedeniyle tedavisi kesilmiştir.
12. 7 hastada tedaviye bağlı yan etkiyle karşılaşılmıştır. 4 hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış görülmüştür. Bir hastaya KCFT'de artış ile akut Hepatit B tanısı konarak ve tedavisi sonlandırılmıştır. Bir hastada takipte büyüme hormonu otoantikoru gelişmiştir. Bir hastada kraniofarenjiom nüks ettiği için tedavi sonlandırılmıştır. Bir hastada da yaygın ve ciddi alt ekstremitte ödemi gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.
13. Hastalara BH tedavisi başladıktan sonra 1. yıl sonu ortalama uzama hızı 8,7 ($\pm 3,2$) cm ve 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri 3,5 ($\pm 3,4$) iken tedavisi devam eden 222 hastada 2. yıl sonu ortalama uzama hızı 7,0 ($\pm 2,2$) cm ve 2. yılda ortalama uzama hızı SDS'leri 1,9 ($\pm 2,7$)'dır. Yıllık uzama hızı tedavinin 1. yılında daha iyi bulunmuştur.
14. Hastalık grupları arasında uzama hızı açısından anlamlı farklılık vardır. IBHE ve MHHE gruplarında diğer gruplara göre hem 1. yıl hem 2. yıl uzama hızları anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.
15. Prepubertal olan hastalarda uzama hızı pubertal olanlara göre hem 1. yılda hem 2. yılda literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.

16. IBHE ve MHHE tanılı hastaların tedavi başlangıcındaki takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki fark, tedavinin 1. yılındaki uzama SDS'si ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır.
17. Hipotiroidisi olan ve olmayan hastaların 1. ve 2. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri ve uzama hızı (cm) değerlendirildiğinde hipotiroidisi olanlarda uzama hızı anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.
18. IBHE ve MHHE tanılı hastaların 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıç yaşı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur. Yani, tedavi başlangıç yaşı daha küçük olan hastalarda 1. yılda uzama hızı daha iyi bulunmuştur.
19. 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı SDS'si arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur.
20. 1. yılda uzama hızı (cm) ile tedavi başlangıcındaki boy SDS'si arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur. Yani, tedavi başlangıcında vücut ağırlığı daha az olan hastalarla boyu daha kısa olan hastaların 1. yılda uzama hızı (cm) daha iyi bulunmuştur.
21. 1. yılda uzama hızı (cm) ile ailevi hedef boy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur. Yani, genetik potansiyeli daha iyi olan hastalar 1. yılda daha iyi uzamaktadır.
22. Hastaların 83'ünün epifizlerinin kapanması ve final boya ulaşması nedeniyle büyüme hormonu tedavisi kesilmiştir, bunların 43'ü kız (% 51,8), 40'ı erkektir (% 48,2).
23. Hastaların ortalama final boyu 156,4 cm ($\pm 9,9$)'dir. Kızların ortalama final boyu 149,7 cm ($\pm 6,9$) ve erkeklerin ise ortalama final boyu 163,7 cm ($\pm 7,2$)'dir.
24. Hastaların ortalama final boya ulaşma yaşı 17,4 ($\pm 1,8$) yıldır. Final boya ulaşma yaşı kızlarda 16,8 ($\pm 1,8$) yıl, erkeklerde 17,9 ($\pm 1,7$) yıldır. Final boya ulaşma yaşı kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak erkendir. Final boya ulaşan hastaların ortalama tedavi süresi 4,7 ($\pm 2,4$) yıldır.
25. Final boya ulaşan hastaların ortalama ailevi hedef boyu (AHB) SDS'leri -1,5 ($\pm 0,9$)'dır.

26. Final boy, etiyolojiye göre değerlendirildiğinde; IBHE'li hastaların 44'ü, MHHE'li hastaların 10'u, Turner sendromlu hastaların 12'si ve diğer grubun 2'si final boya ulaşmıştır. Final boy IBHE'de 156,5 ($\pm 9,3$) cm, MHHE'de 163,5 ($\pm 7,0$) cm, Turner sendromunda 147,0 ($\pm 6,3$) cm ve diğer grupta 170,7 ($\pm 0,4$) cm'dir. Final boy SDS ise IBHE'de -2,0 ($\pm 0,9$), MHHE'de -1,3 ($\pm 0,8$), Turner sendromunda -2,4 ($\pm 1,1$) ve diğer grupta -1,1 ($\pm 0,6$)'dır. Final boy, en düşük Turner sendromu grubunda en yüksek MHHE ve diğer grupta bulunmuştur.
27. Hastaların AHB etiyolojiye göre değerlendirildiğinde IBHE'de 162,5 ($\pm 7,5$) cm, MHHE'de 167,0 ($\pm 8,9$) cm, Turner sendromunda 160,4 ($\pm 6,3$) cm ve diğer grupta 175,0 ($\pm 2,1$) cm'dir.
28. Final boy, ailevi hedef boya göre değerlendirildiğinde IBHE ve MHHE gruplarında AHB karşılanmıştır. Turner sendromu tanılı hastalar AHB'ye en fazla ulaşamayan gruptur. Hedef boyu karşılamada IBHE ile MHHE arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
29. IBHE ve MHHE tanılı hastaların final boyu (cm) ile tedavi başlangıç yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
30. Final boy (cm) ile tedavi başlangıcındaki boy SDS arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
31. Final boy (cm) ile vücut ağırlığı SDS arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.
32. Final boy ile ailevi hedef boy ile karşılaştırıldığında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır.
33. Final boy (cm) ile 1. yılda uzama hızı (cm) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur.
34. Final boy (cm) ile tedavi süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır.
35. Final boy (cm) ile final boya ulaşılan yaş arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır. Yani, final boya ulaşma yaşı arttıkça final boy da artmaktadır.
36. Final boy (cm) ile tedavi başlangıç yaşıyla kemik yaşı farkı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardır. Yani, kemik yaşı farkı arttıkça final boy da artmaktadır.

37. IBHE ve MHHE tanılı hastalarda, basit lineer regresyonla final boyu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Final boyu en fazla etkileyen değişken 1. yıl uzama hızıdır.
38. Hastaların tanı anında; median IGF-1 değeri 44 (min-max: 5-604) ng/ml, ortalama IGF-1 SDS'si -2,08 ($\pm 1,43$), median IGFBP-3 değeri 1,5 (min-max: 0,1-6,7) $\mu\text{g/ml}$ ve ortalama IGFBP-3 SDS'si -1,93 ($\pm 2,24$)'tür.
39. Hastalara BH tedavisi başlandıktan sonra 1. yılda IGF-1 bakılan 132 hastanın median IGF-1 değeri 183 (6-1024) ng/ml, ortalama IGF-1 SDS'si -0,24 ($\pm 2,93$)'tür.
40. Tedavisi devam eden 221 hastanın 2. yılda median IGF-1 değeri 175 (min-max: 20-859) ng/ml ve ortalama IGF-1 SDS'si -0,39 ($\pm 2,51$)'dir.
41. Hastaların tanı anındaki boy SDS ile tanı anında hem IGF-1 SDS hem IGFBP-3 SDS arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur.
42. Cinsiyete göre tanı anında IGF-1 ve IGFBP-3 değeri ($\mu\text{g/ml}$), tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml) ve 1. yıl sonu IGF-1 SDS arasında anlamlı olarak farklılık vardır.
43. Prepubertal ve pubertal grupta tanı anında IGF-1 SDS açısından anlamlı olarak farklılık yoktur. Fakat, IGFBP-3 SDS prepubertal grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
44. Tedavinin 1. yılında ortalama IGF-1 SDS değeri için anlamlı farklılık saptanmıştır.
45. Tedavinin 1. ve 2. yılında ortalama IGF-1 değeri için anlamlı farklılık saptanmıştır.
46. 2. yılın sonunda ise ortalama IGF-1 SDS değeri için anlamlı fark bulunmamıştır.
47. Etiyolojiye göre hastaların tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri ($\mu\text{g/ml}$) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2. yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirilmiştir. Buna göre, tüm gruplarda anlamlı farklılık saptanmıştır.
48. Turner sendromunda bazal, 1. ve 2. yılda hem IGF-1 hem IGFBP-3 belirgin olarak daha yüksekken, MHHE grubunda her ikisi belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.
49. Hastaların hipotiroidisinin olup olmamasına göre tanı anında IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si, IGFBP-3 değeri ($\mu\text{g/ml}$) ve IGFBP-3 SDS'si ile tedavinin 1. ve 2.

yılındaki IGF-1 değeri (ng/ml), IGF-1 SDS'si değerlendirilmiştir. Hipotiroidisi olan grubun bazal, 1. ve 2. yılda hem IGF-1 hem IGFBP-3 belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

50. Hastalara yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde median BH pik yanıtı değeri 2,75 (min-max: 0,01-24 ng/ml)'dir. Etiyolojiye göre bakıldığında ise; anlamlı olarak MHHE grubunda pik yanıt düşüktür. En yüksek pik yanıt ise Turner grubundadır.
51. GHST'nin pik yanıtı ile tanı anındaki IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur.
52. Hastalara tanı amaçlı GHST'lerin pik yanıtı daha yüksek olan testin BH düzeyi ile 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri ve ortalama uzama hızı (cm) değerlendirilmiştir. GHST piki ile 1. yıl uzama hızı (cm) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır.
53. GHST piki ile 1. yılda ortalama uzama hızı SDS değeri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır. Yani, GHST piki daha düşük olan hastaların 1. yıl uzama hızı daha iyi bulunmuştur.
54. Hipofiz MR'ına ulaşılabilen 113 hastanın (% 58,9) serebral ve hipofiz MR'ı normaldi. 46 hastada (% 24) hipofizer hipoplazi, 11 hastada (% 5,7) adenohipofizer hipoplazi, 7 hastada (% 3,6) empty sella, 6 kişide (% 3,1) post-operatif değişiklikler, 5 kişide (% 2,6) hipofizer hipoplaziyle beraber ektopik nörohipofiz, 2 kişide (% 1) hipofiz adenomu ve 2 kişide (% 1) hidrosefali vardır.
55. Hipofiz MR'da anatomik anormallik IBHE'li hastaların 36'sında (% 31,6), MHHE'li hastaların 34'ünde (% 59,7) mevcuttur.
56. IBHE ve MHHE tanılı hastalardan hipofiz MR'ı anormal olan hastaların normal olan hastalara göre 1. ve 2. yıl uzama hızları anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.
57. 54 MHHE tanılı hastada *PROP1* ve *LHX4* genleri çalışılmıştır. Toplam 6 hastada hastalığı açıklayacak mutasyona rastlanmıştır.
58. Mutasyon taranan hastaların 52'sinde santral hipotiroidi (% 96,3), 23'ünde hipogonadotropik hipogonadizm (% 42,6), 4'ünde hipoprolaktinemi (%) ve 24'ünde santral adrenal yetmezlik (% 44,4) vardır. 26'sında (% 48,1) anne-baba akrabalığı mevcuttur.

59. *PROP1* ekzon 1’de hastaların hepsinde rs7445271 polimorfizmine, 47’inde rs1135320 polimorfizmine rastlanmıştır.
60. *PROP1* ekzon 2’de hasta no 14, 22, 41 ve 46’da 301 ve 302. pozisyonunda bulunan Adenin (A) ve Guanin (G) bazlarının delesyona uğraması sonucu (c.301_302delAG), 101. Serin (S) aminoasidinden sonrasını kodlayan dizide çerçeve kayması (frameshift) meydana gelmiş ve dizi 9 aminoasit ileride Stop (X) kodonu ile sonlanmıştır (p.S101fsX9). Oluşan çerçeve kayması, Mutation Taster *in silico* tahmin programı ile kontrol edilmiş ve hastalığa neden olabileceği öngörülmüştür.
61. *PROP1* ekzon 3’te hastaların 17’sinde rs1800197 polimorfizmine rastlanmıştır.
62. Anne-baba akrabalığı olan ve aynı fenotipe sahip 3^b ve 4^b numaralı hasta kardeşlerde *PROP1* geninin 3. eksonunda normalde olmayan farklı bir varyantın varlığı saptanmıştır. Genin 3. eksonunun 662. bazı olan adenin (A)’in guanin (G) bazına değişmesi sonucu (c.662A→G), gendeki 118. aminoasit olan Glutamin (Q), Arjinin (R)’e değişmiştir (p.Q118R). Mutation Taster, SIFT ve PolyPhen-2 *in silico* tahmin programları ile kontrol edildiğinde bu hastalığı hastalık yapıcı olduğu görülmüştür.
63. Anne-baba akrabalığı olan 1^a-2^a, 7^d-8^d, 9^e-10^e no’lu hasta kardeşler ve 15 no’lu hastada *PROP1* geninin 2. ve 3. ekzonundan klasik Sanger yöntemiyle herhangi bir sonuç alınamamıştır.
64. Hastalarda 6 ekzonlu *LHX4* geninin 1. Ekzonu, PCR optimizasyonu yapılamadığı için çalışılamamıştır.
65. *LHX4* geni ekzon 2, 4 ve 5’te hiçbir anlamlı mutasyon veya polimorfizme rastlanmamıştır.
66. *LHX4* geni ekzon 3’te 2 hastada rs16855642 polimorfizmi ve 1 hastada rs141139762 polimorfizmi saptanmıştır.
67. *LHX4* geni ekzon 6’da 45 hastada rs7536561 polimorfizmi ve 3 hastada TMP_ESP_1_180243390 polimorfizmi bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. **Mullis PE.** Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* **2005**; 152:11-31.
2. **Clayton PE, Gill MS.** Normal Growth and Its Endocrine Control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC, Eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, **2001**: 95-114.
3. **Little BB, Malina RM.** Gene-environment interaction in skeletal maturity and body dimensions of urban Oaxaca Mestizo school children. *Ann Hum Biol* **2007**; 34: 216-25.
4. **Bundak R.** Normal Büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editör. *Pediatric Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; **2003**: 39-64.
5. **Lifshitz F, Botero D.** Growth and growth disorders In: Lifshitz F. (eds). *Pediatric Endocrinology*. 5th edition. Newyork: Marcel-Dekker, **2007**: 1-18.
6. **Parkin JM.** The Short Child. In: Brook CGD, (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, **1989**: 96-117.
7. **Ranke MB.** Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res*. **1996**; 45: 64-6.
8. **Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger P, Cohen P.** Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. **2008**; 18: 89-110.
9. **Günöz H.** Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji*. 1. baskı. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, **2003**: 65-135.
10. **Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW.** Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* **1977**; 2(6084): 427-30.
11. **Rivarola MA, Phillips JA 3rd, Migeon CJ, Heinrich JJ, Hjelle BJ.** Phenotypic heterogeneity in familial isolated growth hormone deficiency type I-A. *J Clin Endocrinol Metab* **1984**; 59(1): 34-40.
12. **Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P.** Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* **2004**; 151 Suppl 1: 3-9.
13. **Hanew K, Tachibana K, Yokoya S, Fujieda K, Tanaka T, Igarashi Y, Shimatsu A, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nishi Y, Hasegawa Y, Hizuka N, Hirano T, Fujita K.** Studies of very severe short stature with severe GH deficiency: from the data registered with the foundation for growth science. *Endocr J* **2005**; 52(1): 37-43.
14. **Giordano M, Godi M, Mellone S, Petri A, Vivenza D, Tiradani L, Carlomagno Y, Ferrante D, Arrigo T, Corneli G, Bellone S, Giacomelli F, Santoro C, Bona G, Momigliano-Richiardi P.** A functional common polymorphism in the Vitamin D-Responsive Element of the GH1 promoter contributes to Isolated Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**; 93(3): 1005-12.

15. **Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV.** Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2001**; 55: 735–740.
16. **Ehrnborq C, Hakkaart-Van Roijen L, Jonsson B, Rutten FF, Bengtsson BA, Rosen T.** Cost of illness in adult patients with hypopituitarism. *Pharmacoeconomics* **2000**; 17: 621–628.
17. **Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B.** Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol* **2002**; 57:161-167.
18. **Ranke MB, Lindberg A.** Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95(3):1229–1237.
19. **Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO.** Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* **2007**; 68(2): 53-62.
20. **Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, Snajderova M, Rakov V, Pedersen BT, Christesen HT.** Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr. Endocrinol* **2012**; 2012:22.
21. **Bereket A.** Definition and clinical approach to growth retardation in children. 29. UMEMPS Congress, 49. Milli Pediatri Kongresi, 5. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi. İstanbul-Türkiye, Eylül 2005: 93-9.
22. **Lifshitz F.** Worrisome growth. In: Lifshitz F. (eds). *Pediatric Endocrinology*. 5th edition. Newyork: Marcel-Dekker, **2007**: 1-25.
23. **MacLeod JN, Worsley I, Ray JF, Friesen HG, Liebhaber SA, Cooke NE.** Human growth hormone-variant is a biologically active somatogen and lactogen. *Endocrinology* **1991**; 128: 1298-302.
24. **Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P.** Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* **1987**; 337: 12-29.
25. **Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG.** Analysis of linear growth using a mathematical model. I. 8From birth to three years. *Acta Paediatr Scand* **1987**; 76: 478-88.
26. **Mac Gillivray MH.** Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York, London. McGraw-Hillinc. **2002**:1265-1314.
27. **Mark M, Rijli FM, Chambon P.** Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* **1997**;42:421-429.
28. **Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG.** Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab.* **2000**;11:39. (y19)
29. **Boyd JD.** Observations on human pharyngeal hypophysis. *J Endocrinol.* **1956**;14:66.
30. **Styne DM.** Fetal growth. *Clin Perinatol.* **1998**;25: 917-938.

31. **Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H.** Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. **1991**;124:72.
32. **Sotos JF.** Overgrowth. Section IV. Genetic disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr*. **1997**;36:39-49
33. **Kosho T, Muroya K, Negai T.** Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of *SHOX*: Implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **1999**;84:4613-4621.
34. **Strabl JS, Thomas MJ.** Human growth hormone. *Pharmacol Rev*. **1994**;46:1-34.
35. **Smith DW.** Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J. Pediatr*. **1976**;89:225-230.
36. **Kelch RP, Lindholm UB, Jaffe RB.** Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. **1971**;32:449.
37. **Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY.** Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr* **1994**; 48: 25-44.
38. **Karlberg J, Albertsson-Wikland K.** Infancy growth pattern related to growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* **1988**; 77: 385-91.
39. **Ercan O.** Adolesanın fiziksel gelişimi. İçinde: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı II Sempozyumu, Sempozyum Dizisi **2008**; 63: 13-8.
40. **Karlberg J, Kwan CW, Gellander L, Albertsson-Wikland K.** Pubertal growth assessment. *Horm Res* **2003**; 60: 27-35.
41. **Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG.** The cyclical nature of prepubertal growth. *Ann Hum Biol* **1990**; 17: 177-98.
42. **Brook CGD and Hindmarsh PC.** Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; **2001**. 115-23.
43. **Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Günöz H, Darendeliler F, Saka N.** Estimation of annual height velocity based on short-versus long-term measurements. *Acta Pediatr* **1993**; 82: 239-44.
44. **Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F.** Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Türk J Pediatr* **2008**;51:1-14.
45. **Gökçay G, Furman A, Neyzi O.** Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* **2008**; 34(4): 454-63.
46. **Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F.** Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* **2006**; 95(12): 1635-41.
47. **Neyzi O, Ertuğrul T.** *Pediatric*. 3. baskı, İstanbul: Nobel, **2002**. 86-132.

48. **Marshall WA.** Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. *Ann Hum Biol* **1974**; 1: 29-40.
49. **Darendeliler F, Bundak R.** Boy Kısısalığına Yaklaşım. *Güncel Pediatri* 2005;1(supp3): 78.
50. **Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER.** Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689.
51. **Demirbilek H, Kandemir N.** Boy Kısısalığına Yaklaşım, *Türkiye Klinikleri J Pediatri* **2006**; 2: 1-6.
52. **Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH.** Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child.* **1970**;45(244):755-62.
53. **Saka HN, Neyzi O.** Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu ? *Türk Arch Ped* **2005**; 40: 7- 14.
54. **Cole TJ.** Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* **2000**; 59(2): 317-24.
55. **Takaishi M.** Secular changes in growth of Japanese children. *J Pediatr Endocrinol* **1994**; 7(2): 163-73.
56. **Şimşek F, Ulukol B, Gülnar SB.** The secular trends in height and weight of Turkish school children during 1993-2003. *Child: Care, Health and Development.* **2005**;31(4):441-447.
57. **Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T.** *Pediatric Gelişmeler.* Ankara: Sinem Ofset; 1999.
58. **Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE.** Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **1997**; 82(2): 531-5.
59. **Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB Jr.** Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature--a Clinical Research Center study. *J Clin Endocrinol Metab* **1996**; 81(3): 1063-8.
60. **Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI.** Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatrics* **1978**; 62: 529-34.
61. **Albanese A, Stanfore R.** Investigation of delayed puberty. *Clin Endocrinol* **1995**; 43: 106-8.
62. **Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG.** ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res* **2007**; 68(Suppl. 2):1-120.
63. **Wit JM.** Idiopathic Short Stature: Reflections on Its Definition and Spontaneous Growth. *Horm Res* **2007**; 67(Suppl.1): 50-7.
64. **Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazit KA.** *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar.* İkinci baskı, Nobel; **2007.** 1103-8.
65. **Cervantes C, Lifshitz F.** Tubular bone alterations in familial short stature. *Hum Biol* **1988**; 60: 151-65.
66. **Styne DM.** Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol metab Clin North Am* **1991**; 20: 43-50.

67. **Cohen P.** Controversy in clinical endocrinology: problems with reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* **2006**; 91(11): 4235-6.
68. **Rosenfeld RG.** The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res.* **2005**; 15 (Suppl A): 3-5.
69. **Zafer Y, Kandemir N, Yordam N.** Boy kısalığının etiyolojik dağılımı: 1013 vakanın incelenmesi. *Turk J Pediatr* **1999**; 42: 205-13.
70. **Hamilton J, Blaser S, Daneman D.** MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *Am J Neuroradiol* **1998**; 19(9): 1609-15.
71. **Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C.** Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* **2007**; 10(4): 351-7.
72. **Blaschke RJ, Rappold GA.** *SHOX*: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *Trends Endocrinol Metab* **2000**; 11: 227-30.
73. **Moseley CT, Orenstein MD, Phillips JA III.** GH gene deletions and IGHD type IA. *Rev Endocr Metab Disord* **2002**; 3: 339-46.
74. **Phillips JA 3rd, Cogan JD.** Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 78(1): 11-6.
75. **Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, Ogawa M.** Hereditary isolated growth hormone deficiency caused by GH1 gene mutations in Japanese patients. *Growth Horm IGF Res* **1999**; 9: 31-6.
76. **Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eblé A, Besson A, Vuissoz JM, Deladoey J, Simon D, Czernichow P, Binder G.** Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90(4): 2089-96.
77. **Wagner JK, Eblé A, Hindmarsh PC, Mullis PE.** Prevalence of human *GH-1* gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res* **1998**; 43(1): 105-10.
78. **Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM.** Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* **1991**; 119(3): 392-7.
79. **Procter AM, Phillips JA 3rd, Cooper DN.** The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet* **1998**; 103: 255-72.
80. **Mayo KE, Miller T, DeAlmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR.** Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Prog Horm Res* **2000**; 55: 237-67.
81. **Wanjanrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL.** Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to ther little (lit) mouse. *Nat Genet* **1996**; 12: 88-90.
82. **Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, Yamamoto M, Ogawa M, Choski CS, Sawant NJ, Colaco MP, Desai MP.** A nonsense mutation (E72X) in growth hormone releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene is the major cause of familial isolated growth hormone deficiency in western region of India: founder effect suggested by analysis of dinucleotide repeat polymorphism close to *GHRHR* gene. *Growth Horm IGF Res* **2004**; 14(5): 394-401.

83. **Salvatori R, Fan X, Mullis PE, Haile A, Levine MA.** Decreased expression of the *GHRH* receptor gene due to a mutation in a *Pit-1* binding site. *Mol Endocrinol* **2002**; 16(3): 450-8.
84. **Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, Espigares-Martin R, Martin De Lara I, Freeman KL, Plotnick L, Al-Ashwal A, Levine MA.** Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)- releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86(1): 273-9.
85. **Haskin O, Lazar L, Jaber L, Salvatori R, Alba M, Kornreich L, Phillip M, Gat-Yablonski G.** A new mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in two Israeli Arab families. *J Endocrinol Invest* **2006**; 29(2): 122-30.
86. **Takahashi I, Takahashi T, Komatsu M, Sato T, Takada G.** An exonic mutation of the *GH-1* gene causing familial isolated growth hormone deficiency type II. *Clin Genet* **2002**; 61(3): 222-5.
87. **Hayashi Y, Yamamoto M, Ohmori S, Kamijo T, Ogawa M, Seo H.** Inhibition of growth hormone (GH) secretion by a mutant *GH-1* gene product in neuroendocrine cells containing secretory granules: an implication for isolated GH deficiency inherited in an autosomal dominant manner. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84: 2134-9.
88. **Lee MS, Wajnrajch MP, Kim SS, Plotnick LP, Wang J, Gertner JM.** Autosomal dominant growth hormone (GH) deficiency type II: the del 32-71-GH deletion mutant suppresses secretion of wild-type GH. *Endocrinology* **2000**; 141: 883-90.
89. **Deladoey J, Stocker P, Mullis PE.** Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg183His *GH-1* gene mutation: clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 3941-7.
90. **Binder G, Keller E, Mix M, Massa GG, Stokvis-Brantsma WH, Wit JM, Ranke MB.** Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 3877-81.
91. **Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH.** Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* **1978**; 47: 461-4.
92. **Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, Fryklund L, Procter AM, Krawczak M, Cooper DN.** Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Hum Mutat* **2003**; 21(4): 408-23.
93. **Wit JM, Kamp GA, Rikken B.** Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* **1996**; 39(2): 95-302.
94. **Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibana K, Tanaka T, Onigata K, Nishi Y, Kato S, Hasegawa T.** Identification of novel human GH-1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85(3): 1290-5.
95. **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.

96. **Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertson-Wikland WK, Ranke MB.** Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**; 91(6): 2047-54.
97. **Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J, Kaji H, Okimura Y, Abe H, Tanaka T, Chihara K.** Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* **1997**; 100(5): 1159-65.
98. **Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K.** Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *J Engl J Med.* 1996; 334: 432-6.
99. **Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L, Gregory JW, Norin M, Del Valle CJ, López-Siguero JP, Cañete R, López-Canti LF, Díaz-Torrado N, Espino R, Uljed A, Scanlon MF, Procter AM, Cooper DN.** A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**; 89(3): 1068-75.
100. **Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eblé A, Bidlingmaier M, Bürgi S, Honegger U, Flück C, Mullis PE.** Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90(5): 2493-9.
101. **Rosenfeld RG.** Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? In: Serono Symposia International, *A Current Review of Pediatric Endocrinology Course Book*. Seattle, Washington: Serono Symposia International Inc., The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; **2003**: 17-24.
102. **Carlsson LM, Attie KM, Compton PG, Vitangcol RV, Merimee TJ.** Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 78(6): 1325-30.
103. **Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG.** The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86(11): 5176-83.
104. **Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S.** Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* **1966**; 2(2): 152-5.
105. **Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, Rotwein PS, Parks JS, Laron Z, Wood WI.** Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1989**; 86(20): 8083-7.
106. **Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, Pratt KL, Bezrodnik L, Jasper H, Tepper A, Heinrich JJ, Rosenfeld RG.** Growth hormone insensitivity associated with a *STAT5b* mutation. *N Engl J Med* **2003**; 349(12): 1139-47.
107. **Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, Ranke MB, Rosenfeld RG, Amselem S, Savage MO.** Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **1997**; 82(11): 3529-35.
108. **Van Aken MO, Lamberts SW.** Diagnosis and Treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary* **2005**; 8: 183–191.

109. **Melmed S, Kleinberg D.** Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Co, **2003**; 176–279.
110. **Franklin JA.** Diagnosis and treatment of thyrotropin deficiency. In: Lamberts SWJ, Eds. *The diagnosis and treatment of pituitary deficiency*. Bristol: BioScientifica, **1997**; 99–109.
111. **Burke CW.** Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* **1985**; 14:947.
112. **Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D.** Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* **2002**; 87:457.
113. **Oelkers W.** Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* **1989**; 321:492.
114. **Spark RF.** Simplified assessment of pituitary-adrenal reserve. Measurement of serum 11-deoxycortisol and cortisol after metyrapone. *Ann Intern Med* **1971**; 75:717.
115. **Arafah BM.** Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. *Pituitary* **2002**; 5:109.
116. **Grossman AB.** Clinical Review: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95:4855.
117. **Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL.** Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* **1991**; 72:39.
118. **Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Behrman RE.** *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 th Ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 2046- 2048.
119. **Powe CE, Allen M, Puopolo KM, Merewood A, Worden S, Johnson LC, Fleischman A, Welt CK.** Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2010**; 73:645.
120. **Cutting WA, Elton RA, Campbell JL, Minton EJ, Spreng JM.** Stunting in African children. *Arch Dis Child* **1987**; 62(5): 508-9.
121. **Mohan PS, Jaya Rao KS.** Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition. *Arch Dis Child* **1979**; 54(1): 62-4.
122. **Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM.** Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med* 1967; 276(23): 1271-8.
123. **Jackson AD.** 'Wednesday's children': a review of child abuse. *J R Soc Med* **1982**; 75(2): 83-8.
124. **Tanner JM.** Physical growth and development. In: Forfar JO, Arneil CG, Eds. *Textbook of Paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; **1984**.
125. **Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y.** The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci* **2007**; 1117: 302-9.

126. [No authors listed] International nomenclature of constitutional diseases of bones. *Ann Radiol (Paris)* 1970; 13(7) :455-64.
127. **Superti-Furga A, Unger S.** Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007; 143(1): 1-18.
128. **Baştepe M, Jüppner H.** Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(2): 171-80.
129. **Saggese G, Baroncelli GI.** Hypophosphataemic rickets. *Horm Res* 2000; 53: 57-60.
130. **Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL.** Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008; 25(10): 951-78.
131. **Walenkamp MJ, Wit JM.** Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 433-46.
132. **Klammt J, Pfäffle R, Werner H, Kiess W.** IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(6): 197-205.
133. **Ester WA, Hokken-Koelega AC.** Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 415-31.
134. **Simon D, Léger J, Carel JC.** Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 525-37.
135. **Zinn AR, Wei F, Zhang L, Elder FF, Scott CI Jr, Marttila P, Ross JL.** Complete *SHOX* deficiency causes langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 2002; 110:158-63.
136. **Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B.** Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 500-16.
137. **Carel JC.** Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 226-33.
138. **Ranke MB, Wolffe J, Schnabel D, Bettendorf M.** Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 703-9.
139. **Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R.** Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD004440.
140. **Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, Alter C, Saenger P, Anhalt H, Hintz R, Katz HP.** Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care* 2000; 6: 805-16.
141. **Root AW, Root MJ.** Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 27-52.
142. **Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM.** Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; 22: 425-50.

143. **Wit JM.** Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2002**; 16: 483-503.
144. **Lanes R.** Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol* **2004**; 3: 53-66.
145. **Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M.** Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest* **2005**; 28: 193-8.
146. **Fradkin JE.** Creutzfeld-Jacob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist*. **1993**; 3: 108.
147. **Hopwood NJ, Hintz RL, Gertner JM.** Growth response of children with non-growth hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr*. **1993**; 123: 215.
148. **Festen DA, Van Toorenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC.** Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92: 1549-54.
149. **Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ.** Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* **1999**; 341: 785-92.
150. **De Zegher F, Ong KK, Ibanez L, Ibáñez L, Dunger DB.** Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* **2006**; 65: 145-52.
151. **Cowell CT, Loke KY, Baxter RC.** The response of the insulin-like growth factor binding protein 3 complex to growth hormone. *Clin Pediatr Endocrinol*. **1993**; 2: 45.
152. NCBI. Databases: Online Mendelian Inheritance in Man. GROWTH HORMONE 1 Erişim: <http://omim.org/entry/139250> 26.03.2013. Erişim tarihi: 25.05.2014.
153. **Camacho-Hübner C.** Chapter 1c. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factors in Childhood. In: New M, Ed. *Pediatric Endocrinology* (İnternette) Erişim: <http://www.endotext.org/chapter/normal-physiology-of-growth-hormone-and-insulin-like-growth-factors> 2010. Erişim tarihi: 04.06.2014.
154. **Parks JS.** Molecular biology of growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl* **1989**; 349: 127-35.
155. **Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP.** Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, Ed. *Pediatric Endocrinology* (İnternette) Erişim: <http://www.endotext.org/chapter/growth-and-growth-disorders> 2010. Erişim: 04.06.2014.
156. **Takahashi Y, Chihara K.** Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone (review). *Int J Mol Med* **1998**; 2(3): 287-91.
157. **Ho Y, Elefant F, Cooke N, Liebhaber S.** A defined locus control region determinant links chromatin domain acetylation with long-range gene activation. *Mol Cell* **2002**; 9(2): 291-302.
158. **Jones JJ, Clemmons DR.** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* **1995**; 16(1): 3-34.

159. **Rosenfeld RG, Hwa V.** Insulin-like Growth Factor Deficiency (IGFD) in Children with Severe Growth Failure: Defects in the Growth Hormone (GH)-IGFI Axis. (İnternette). Erişim:http://www.ohsu.edu/xd/health/services/doernbecher/research-education/research/research-labs/ron-rosenfeld-lab.cfm?WT_rank=1 Erişim tarihi: 04.06.2014.
160. **Jørgensen JOL, Hansen TK, Møller N, Christiansen JS.** Chapter 5c. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: Grossman A, Ed. *Pituitary Disease and Neuroendocrinology*. (İnternette) Erişim: <http://www.endotext.org/chapter/normal-physiology-of-growth-hormone-in-adults/> 2010. Erişim tarihi: 04.06.2014
161. **Giustina A, Veldhuis JD.** Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* **1998**; 19(6): 717-97.
162. **Strobl JS, Thomas MJ.** Human growth hormone. *Pharmacol Rev* **1994**; 46(1): 1-34.
163. **Hartman ML, Faria ACS, Vance ML.** Temporal sequence of *in vivo* growth hormone secretory events in man. *Am J Physiol.* **1991**;260:E101.
164. **van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E.** Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* **2004**; 25(3): 426-57.
165. **Salmon WD, Daughaday WH.** A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. *J Lab Clin Med* **1957**; 49(6): 825-36.
166. **Green H, Morikawa M, Nixon T.** A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* **1985**; 29(3): 195-8.
167. **Stallings-Mann ML, Ludwiczak RL, Klinger KW, Rottman F.** Alternative splicing of exon 3 of the human growth hormone receptor is the result of an unusual genetic polymorphism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1996**; 93(22): 12394-9.
168. **Audí L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Pérez-Arroyo A, Arjona R, Clemente M, Wollmann H, Fryklund L, Parodi LA.** Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**; 91(12): 5038-43.
169. **Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC.** Growth hormone and bone. *Endocr Rev* **1998**; 19(1): 55-79.
170. **Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, LeRoith D, Törnell J, Isaksson OG, Jansson JO, Ohlsson C.** Liver derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999**; 96(12): 7088-92.
171. **Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, LeRoith D.** Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999**; 96(13): 7324-9.
172. **Behringer RR, Lewin TM, Quaife CJ, Palmiter RD, Brinster RL, D'Ercole AJ.** Expression of insulin-like growth factor I stimulates normal somatic growth in growth hormone-deficient transgenic mice. *Endocrinology* **1990**; 127(3): 1033-40.

173. **Bak JF, Møller N, Schmitz O.** Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* **1991**; 260(5 Pt 1): 736-42.
174. **Horber FF, Haymond MW.** Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* **1990**; 86(1): 265-72.
175. **Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB, Kelly JM, Thomason M, Umpleby AM, Jones RH, Sönksen PH.** The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1993**; 38(4): 427- 31.
176. **Fryburg DA.** NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF- I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest* **1996**; 97(5): 1319-28.
177. **Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC.** Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest* **1996**; 98(12): 2706-13.
178. **Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP.** Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* **1981**; 67(5): 1361-9.
179. **Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A, Vale W, Horvath E, Kovacs K.** Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *J Clin Invest* **1982**; 70(5): 965-77.
180. Online Mendelian Inheritance in Man Databases. GROWTH HORMONE-RELEASING HORMONE (İnternette) 21.05.2014. Erişim: <http://omim.org/entry/139190> Erişim tarihi: 04.06.2014
181. **Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, Rosenfeld MG, Evans RM.** Gene encoding human growth hormone-releasing factor precursor: structure, sequence, and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1985**; 82(1): 63-7.
182. **González-Crespo S, Boronat A.** Expression of the rat growth hormonereleasing hormone gene in placenta is directed by an alternative promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1991**; 88(19): 8749-53.
183. **Scheithauer BW, Carpenter PC, Bloch B, Brazeau P.** Ectopic secretion of a growth hormone-releasing factor. Report of a case of acromegaly with bronchial carcinoid tumor. *Am J Med* **1984**; 76(4): 605-16.
184. **Kiaris H, Schally AV, Varga JL, Groot K, Armatas P.** Growth hormone releasing hormone: an autocrine growth factor for small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999**; 96(26): 14894-8.
185. **Busto R, Schally AV, Varga JL, Garcia-Fernandez MO, Groot K, Armatas P, Szepeshazi K.** The expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) and splice variants of its receptor in human gastroenteropancreatic carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**; 99(18): 11866-71.
186. **Halmos G, Schally AV, Czompoly T, Krupa M, Varga JL, Rekasi Z.** Expression of growth hormone-releasing hormone and its receptor splice variants in human prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87(10): 4707-14.

187. **Kanashiro CA, Schally AV, Groot K, Armatis P, Bernardino AL, Varga JL.** Inhibition of mutant p53 expression and growth of DMS-153 small cell lung carcinoma by antagonists of growth hormone-releasing hormone and bombesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**; 100(26): 15836-41.
188. **Wajnrajch MP, Chua SC, Green ED, Leibel RL.** Human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) maps to a YAC at chromosome 7p15. *Mamm Genome* **1994**; 5(9): 595.
189. Online Mendelian Inheritance in Man Databases. GROWTH HORMONE-RELEASING HORMONE RECEPTOR (internette) Erişim: <http://omim.org/entry/139191> 27.02.2012. Erişim tarihi:04.06.2014.
190. **Gaylinn BD, von Kap-Herr C, Golden WL, Thorner MO.** Assignment of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR) to 7p14 by in situ hybridization. *Genomics* **1994**; 19(1): 193-5.
191. **Lin SC, Lin CR, Gukovsky I, Lusi AJ, Sawchenko PE, Rosenfeld MG.** Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell typespecific growth. *Nature* **1993**; 364(6434): 208-13
192. **Baumann G, Maheshwari H.** The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. *Acta Paediatr Suppl* **1997**; 423: 33-8.
193. **Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G.** Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83(11): 4065-74.
194. **Netchine I, Talon P, Dastot F, Vitaux F, Goossens M, Amselem S.** Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83(2): 432-6.
195. **Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA 3rd, Souza AH, Gondo RG et al.** Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84(3): 917-23.
196. **Wajnrajch MP, Gertner JM, Sokoloff AS, Ten I, Harbison MD, Netchine I, Maheshwari HG, Goldstein DB, Amselem S, Baumann G, Leibel RL.** Haplotype analysis of the growth hormone releasing hormone receptor locus in three apparently unrelated kindreds from the indian subcontinent with the identical mutation in the GHRH receptor. *Am J Med Genet A* **2003**; 120A (1): 77- 83.
197. **Desai MP, Upadhye PS, Kamijo T, Yamamoto M, Ogawa M, Hayashi Y, Seo H, Nair SR.** Growth hormone releasing hormone receptor (*GHRH-r*) gene mutation in Indian children with familial isolated growth hormone deficiency: a study from western India. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2005**; 18(10): 955-73.
198. **Shen LP, Pictet RL, Rutter WJ.** Human somatostatin I: sequence of the cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1982**; 79(15): 4575-9.
199. Online Mendelian Inheritance in Man Databases. SOMATOSTATIN (internette) Erişim: <http://omim.org/entry/182450> 19.02.2013. Erişim tarihi: 04.06.2014

200. **Bowers CY, Chang J, Momany FA, Folkers K.** Effects of the enkephalins and enkephalin-analog on release of pituitary hormones in vitro. In: *6th International Conference on Endocrinology Book*. North Holland; **1977**.
201. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **1999**;402(6762):656-60.
202. Online Mendelian Inheritance in Man Databases. GHRELIN (İnternette) Erişim: <http://omim.org/entry/605353> 01.10.2013. Erişim tarihi: 04.06 2014.
203. **Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Parese PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH.** A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* **1996**; 273(5277): 974-7.
204. **Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* **2000**; 141(11): 4255-61.
205. **Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, , Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K.** Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85(12): 4908-11.
206. **Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, Moriyama K, Shimatsu A, Kojima M, Kangawa K, Nakao K.** A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86(9): 4552.
207. **Kluge M, Schüssler P, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A.** Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92(8): 3202-5.
208. **Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S.** A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* **2001**; 409(6817): 194-8.
209. **DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA.** High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87(12): 5461-4.
210. **Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ.** Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* **2005**; 310(5750): 996-9.
211. Online Mendelian Inheritance in Man Databases. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I (İnternette) Erişim: <http://omim.org/entry/147440> 22.08.2013. Erişim tarihi: 04.06.2014.
212. **Daughaday WH, Rotwein P.** Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* **1989**; 10(1): 68-91.
213. **Rinderknecht E, Humbel RE.** The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* **1978**; 253(8): 2769-76.

214. **Rinderknecht E, Humbel RE.** Primary structure on human insulin- like growth factor II. *FEBS Lett.* **1978**;89:283.
215. **Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL.** Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* **1981**; 212(4500): 1279-81.
216. **Chard T.** Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol* **1989**; 123(1):3-9.
217. **Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ.** Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* **1996**; 335(18): 1363-7.
218. **Hintz RL, Clemmons DR, Underwood LE.** Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1972**;69:2351.
219. **Werner H, Adamo M, Roberts CT Jr, LeRoith D.** Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam Horm* **1994**;48:1-58
220. **Raile K, Klammt J, Schneider A, Keller A, Laue S, Smith R, Pfäffle R, Kratzsch J, Keller E, Kiess W.** Clinical and functional characteristics of the human Arg59Ter insulin-like growth factor I receptor (IGF1R) mutation: implications for a gene dosage effect of the human IGF1R. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**; 91(6): 2264-71.
221. **Lamson G, Giudice L, Rosenfeld RG.** The insulin-like growth factor binding proteins: Structural and molecular relationships. *Growth Factors.* 1991;5:19.
222. **Furlanetto RW.** The somatomedin C binding protein: evidence for a heterologous subunit structure. *J Clin Endocrinol Metab* **1980**; 51(1): 12-9.
223. **Baxter RC.** Circulating levels and molecular distribution of the acidlabile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factorbinding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab* **1990**; 70(5): 1347-53.
224. **Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, Heinrich JJ, Jasper HG.** Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* **2004**; 350(6): 570-7.
225. **Bach I, Rhodes SJ, Pears RV, Heinzl T, Gloss B, Scully KM, Sawchenko PE, Rosenfeld MG.** P-Lim, a LIM homeodomain factor, is expressed during pituitary organ and cell commitment and synergizes with *PIT-1*. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**; 92: 2720–2724.
226. **Kelberman D, Dattani MT.** The role of transcription factors implicated in anterior pituitary development and in the aetiology of congenital hypopituitarism. *Ann Med* **2006**; 38: 560–577.
227. **Tsuchida T, Ensini M, Morton SB, Baldassare M, Edlund T, Jessell TM, Pfaff SL.** Topographic organization of embryonic motor neurons defined by expression of LIM homeobox genes. *Cell* **1994**; 79: 957–970.
228. **Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers Av, Goossens M, Grüters A, Amselem S.** Mutations in *LHX3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* **2000**; 25(2): 182-6.

229. **Sloop KW, Walvoord EC, Showalter AD, Pescovitz OH, Rhodes SJ.** Molecular analysis of *LHX3* and *PROP-1* in pituitary hormone deficiency patients with posterior pituitary ectopia. *J Clin Endocr Metab* **2000**; 85: 2701-2708.
230. **Raetzman LT, Ward R, Camper SA.** *LHX4* and *PROP1* are required for cell survival and expansion of the pituitary primordia. *Development* **2002**; 129(18): 4229-39.
231. **Sobrier ML, Attié-Bitach T, Netchine I, Encha-Razavi F, Vekemans M, Amselem S.** Pathophysiology of syndromic combined pituitary hormone deficiency due to a *LHX3* defect in light of *LHX3* and *LHX4* expression during early human development. *Gene Expr Patterns* **2004**; 5(2): 279-84.
232. **Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K.** A Novel Mutation (V101A) of the *LHX4* Gene in a Japanese Patient with Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2010**; 118: 405 – 409.
233. **Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Abitbol M, Czernichow P, Amselem S.** Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *LHX4*. *Am J Hum Genet* **2001**;69(5):961–968.
234. Genetics home Reference. NIH Databases. *LHX4*. 09.06.2014 (İnternette) Erişim: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/LHX4> Erişim Tarihi: 13.06.2014.
235. **Cohen RN, Cohen LE, Botero D, Yu C, Sagar A, Jurkiewicz M, Radovick S.** Enhanced repression by *HESX1* as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. **2003**; 88: 4832–9.
236. **Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, Marcal N, Zamparini AL, Stifani S, Brickman JM, Arnhold IJ, Dattani MT.** A homozygous mutation in *HESX1* is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. *J Clin Invest*. **2003**;112:1192–1201.
237. **Dattani MT, Robinson IC** *HESX1* and Septo-optic dysplasia. *Rev Endocr Metab Disord* **2002**; 3:289–300.
238. **Vivenza D, Godi M, Faienza MF, Mellone S, Moia S, Rapa A, Petri A, Bellone S, Riccomagno S, Cavallo L, Giordano M, Bona G.** A novel *HESX1* splice mutation causes isolated GH deficiency by interfering with mRNA processing. *Eur J Endocrinol*. **2011**; 164: 705–13.
239. **Flück C, Deladoey J, Rutishauser K, Eblé A, Marti U, Wu W, Mullis PE.** Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a *PROP1* gene mutation resulting in the substitution of Arg-->Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83(10): 3727-34.
240. **Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, Ghali I, Teinturier C, Netchine I, Cacheux V, Hafez M, Salah N, Chaussain JL, Goossens M, Bougnères P, Amselem S.** Human *PROP-1*: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Lett* **1998**; 437(3): 216-20.
241. de Graaf LCG. *PROP1*-Related Combined Pituitary Hormone Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., Eds. GeneReviews, Seattle: (İnternette) Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> 06.10.2011. Erişim Tarihi:24.05.2014.

242. **Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, Hirsch W, Kiess W, Blum WF, Pfaffle RW.** *PROP1* mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* **2004**; 89: 5256–65.
243. **Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, Barlier A, Sarles J, Pellegrini-Bouiller I, Enjalbert A, Chaieb L, Brue T.** A familial form of congenital hypopituitarism due to a *PROP1* mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* **2004**; 89: 5779–86.
244. Genetics home Reference. NIH Databases. *PROP1*. 09.06.2014 (İnternette) Erişim: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PROP1> Erişim Tarihi:13.06.2014
245. **Pfaffle RW, DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M, Van der Nat H, Van den Brande JL, Rosenfeld MG, Ingraham HA.** Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* **1992**; 257, 1118–1121.
246. **Snabboon T, Plengpanich W, Buranasupkajorn P, Khwanjaipanich R, Vasinanukorn P, Suwanwalaikorn S, Khovidhunkit W, Shotelersuk V.** A novel germline mutation, IVS4+1G>A, of the *POU1F1* gene underlying combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res* **2008**; 69, 60–64.
247. **Carlomagno Y, Salerno M, Vivenza D, Capalbo D, Godi M, Mellone S, Tiradani L, Corneli G, Momigliano-Richiardi P, Bona G, Giordano M.** A novel recessive splicing mutation in the *POU1F1* gene causing combined pituitary hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* **2009**; 32, 653–658.
248. **Blankenstein O, Mühlenberg R, Kim C, Wüller S, Pfäffle R, Heimann G.** A new C-terminal located mutation (V272ter) in the *PIT-1* gene manifesting with severe congenital hypothyroidism. Possible functionality of the *PIT-1* C-terminus. *Horm Res* **2001**; 56(3-4): 1-6.
249. **Salemi S, Besson A, Eblé A, Gallati S, Pfäffle RW, Mullis PE.** New Nterminal located mutation (Q4ter) within the *POU1F1*-gene (*PIT-1*) causes recessive combined pituitary hormone deficiency and variable phenotype. *Growth Horm IGF Res* **2003**; 13(5): 264-8.
250. **Kishimoto M, Okimura Y, Fumoto M, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Chihara K.** The R271W mutant form of *PIT-1* does not act as a dominant inhibitor of *PIT-1* action to activate the promoters of GH and prolactin genes. *Eur J Endocrinol* **2003**; 148(6): 619-25.
251. **Parks JS, Brown MR, Abdul-Latif H, Kinoshita E.** Abnormalities of the pituitary-specific transcription factor-1 gene and protein. *Clin Pediatr Endocrinol* **1995**; 4: 33–39.
252. **Dattani MT.** DNA testing in patients with GH deficiency at the time of transition. *Growth Horm IGF Res* **2003**; 13 Suppl A: 122-9.
253. **Aarskog D, Eiken HG, Bjerknes R, Myking OL.** Pituitary dwarfism in the R271W *PIT-1* gene mutation. *Eur J Pediatr.* **1997**; 156: 829–34.
254. Genetics home Reference. NIH Databases. *POU1F1*. 09.06.2014 (İnternette) Erişim: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/POU1F1> Erişim Tarihi:13.06.2014.
255. Oxford Journals. Human Molecular Genetics. Persistent Prop1 expression delays gonadotrope differentiation and enhances pituitary tumor susceptibility. 2014 (İnternette) Erişim:19.06.2014 <http://hmg.oxfordjournals.org/content/10/11/1141/F8.expansion.html>

256. **Kandemir N.** Büyüme hormonu uyarı testleri. İçinde: Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A, editör. *Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler*. Ankara, Güneş Kitapevi, **2006**:15-23.
257. **Carillo AA, Bao Y.** Hormonal dynamic tests and genetic tests used in pediatric endocrinology. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. Fifth edition, vol 2, New York, Informa Healthcare, **2007**:740-746.
258. **Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G.** Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* **1996**;81:3323-3327.
259. **Dattani MT.** Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* **2004**; 62(Suppl 3):1-13.
260. **Li S, Crenshaw 3rd EB, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG.** Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. *Nature* **1990**; 347:528-533.
261. **Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, Gukovsky I, Carriere C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Beamer WG, Rosenfeld MG.** Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* **1996**; 384:327-333.
262. **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(suppl 1):42-46.
263. **Hsu PY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH.** Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. *J Formos Med Assoc* **2008**; 107:704-709.
264. **Blum WF, Cao D, Hesse V.** Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* **2009**; 71:167-172.
265. **Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG.** Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87(1):90-8.
266. **Juul A, Skakkebaek 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(2):197-204.
267. **Sang Lee H, Hwang JS.** Influence of Body Mass Index on Growth Hormone Responses to Classic Provocative Tests in Children with Short Stature. *Neuroendocrinology* **2011**; 93:259-264.
268. **Schmid C, Zwimpfer C, Brändle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P.** Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol* **2006**; 65, 706-711.
269. **Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C, Zapf J, Wiesli P.** Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* **2004**; 50, 228-231.

270. **Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, Koltowska-Haggstrom M, Roelants M.** Accurate Long-Term Prediction of Height during the First Four Years of Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* **2012**;78:8–17.
271. **Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, Faedda A, Tzialla C, Autelli M, Casini MR, Cappa M.** Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* **2002**; 140: 445–449.
272. **Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C, Tassinari D.** Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**; 79: 1663–1669.
273. **Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Sanghvi DS, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS.** Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr* **2011**; 78(1):49-54.
274. **Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R, Sankhe SS, Bangdar TR, Menon PS, Shah NS.** Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary* **2012**; 15(2):243-50.
275. **Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F.** 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(4):1324–1328. .
276. **Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, Tato L, Chaussain JL.** Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol* **2000**; 143(4):493–496.
277. **Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM.** 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(10):4649–4654.
278. **Kalina MA, Kalina-Faska B, Gruszczyńska K, Baron J, Malecka-Tendera E.** Usefulness of magnetic resonance findings of the hypothalamic-pituitary region in the management of short children with growth hormone deficiency: evidence from a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* **2012**; 28:121–127.
279. **Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J.** Impact of Age and Duration of Growth Hormone Therapy in Children with Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* **2011**;76:392–399.
280. **Frindik JP, Baptista J.** Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics* **1999**; 104: 1000–1004.
281. **Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR, Fisher DA, Baumbach L, Parks JS.** Clinical and Biochemical Phenotype of Familial Anterior Hypopituitarism from Mutation of the PROP1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; 84(1), 50-7.

282. **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**; 92:925-931.
283. **Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastie-Sigeac I, Chaussain JL, Coste J.** 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.
284. **Kristrom B, Karlberg J, Albertsson-Wikland K.** Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone. *Acta Paediatr* **1995**; 84:51-57.
285. **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: Results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol* **2011**; 2011:6.
286. **Ranke MB, Lindberg A.** Predicting growth response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* **2009**; 19:1-11.
287. **Kaplowitz PB, Shulman DI, Frane JW, Jacobs J, Lippe B.** Characteristics of children with the best and poorest first- and second-year growth during rhGH therapy: data from 25 years of the Genentech national cooperative growth study (NCGS). *Int J Pediatr Endocrinol* **2013**, 2013:9.
288. **Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Le'ger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, the StaTur Study Group, Chaussain JL, Carel JC.** Adult Height and Pubertal Growth in Turner Syndrome after Treatment with Recombinant Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90(9):5197-5204.
289. **Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, Francois I, Caju MD, Maes M, Schepper JD.** Late or Delayed Induced or Spontaneous Puberty in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Does Not Affect Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**; 88(9):4168-4174.
290. **Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, Dooms L, Caju MD, François L, Heinrichs C, Malvaux P, Rومان R, Thiry-Counson G, Vandeweghe M, Maes M.** Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with Recombinant Human Growth Hormone: The Belgian Experience. *Horm Res* **2001**; 55: 88-94.
291. **Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips JA, Rosenfeld MG.** Mutations in *PROP1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998;18:147-9.
292. **Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezène F, Bouchard P, Chaussain JL, Brauner R, Pellegrini-Bouiller I, Jaquet P, Enjalbert A, Brue T.** *PROP1* Gene Screening in Patients with Multiple Pituitary Hormone Deficiency Reveals Two Sites of Hypermutability and a High Incidence of Corticotroph Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**;86(9):4529-35.
293. **Strachan T and Read A.** *Human Molecular Genetics*. 4th Ed., USA: Garland Science Ltd, **2011**:419-421.
294. **Crone J, Pfäffle R, Stobbe H, Prayer D, Gomez I, Frisch H.** Familial Combined Pituitary Hormone Deficiency Caused by *PROP-1* Gene Mutation. *Horm Res* **2002**; 57:120-126.

295. **Halasz Z.** A veleszületett többszörös hypophysishormon-hiány genetikai okai. A PROP1 génmutációk vizsgálata hazai betegekben. *Orvosi Hetilap* **2011**; 152 (6): 221-232.
296. **Kandemir N, Vuralı D, Taşkıran E, Gönç N, Özön A, Alikasıfoğlu A, Yılmaz E.** Frequency of mutations in *PROP-1* gene in Turkish children with combined pituitary hormone deficiency. *Turk J Pediatr* **2012**; 54: 570-575.
297. **Turton JP, Reynaud R, Mehta A, Torpiano J, Saveanu A, Woods KS, Tiulpakov A, Zdravkovic V, Hamilton J, Attard-Montalto S, Parascandalo R, Vella C, Clayton PE, Shalet S, Barton J, Brue T, Dattani MT.** Novel mutations within the *POU1F1* gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90:4762–4770.
298. **Rainbow R, Rees SA, Shaikh MG, Shaw NJ, Cole T, Barrett TG, Kirk JMW.** Mutation analysis of POU1F1, PROP-1 and HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol* **2005**; **62**, 163–168.
299. **Zhang H, Wang Y, Han L, Gu X, Shi D.** A Large Deletion of PROP1 Gene in Patients with Combined Pituitary Hormone Deficiency from Two Unrelated Chinese Pedigrees. *Horm Res Paediatr* **2010**;74:98–105.
300. **Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezene F, Bouchard P, Chaussain JL, Brauner R, Pellegrini-Bouiller I, Jaquet P, Enjalbert A, Brue T.** *PROP1* gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86:4529 – 4535.
301. **Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A, Kuhlmann BV, Eblé A, Hindmarsh PC, Wu W, Mullis PE.** “Hot spot” in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; **84**:1645–1650.
302. **Agarwal G, Bhatia V, Cook S, Thomas PQ.** Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel PROP1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85:4556–4561.
303. **Osorio MGF, Kopp P, Marui S, Latronico AC, Mendonca BB, Arnhold IJP.** Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP1. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85:2779–2785.
304. **Reynaud, R., Barlier, A., Vallette-Kasic, S., Saveanu, A., Guillet, M.-P., Simonin, G., Enjalbert, A., Valensi, P., Brue, T.** An uncommon phenotype with familial central hypogonadism caused by a novel *PROP1* gene mutant truncated in the transactivation domain. *J Clin Endocr Metab* **2005**. 90: 4880-4887.
305. **Li H, Witte DP, Branford WW, Aronow BJ, Weinstein M, Kaur S, Wert S, Singh G, Schreiner CM, Whitsett JA, Scott WJ, Potter SS.** Gsh-4 encodes a LIM-type homeodomain, is expressed in the developing central nervous system and is required for early postnatal survival. *EMBO J* **1994**. 13: 2876-2885.
306. **Pfaeffle RF, Hunter CS, Savage JJ, Duran-Prado M, Mullen RD, Neeb ZP, Eiholzer U, Hesse V, Haddad NG, Stobbe HM, Blum WF, Weigel JFW, Rhodes SJ.** Three Novel Missense Mutations within the LHX4 Gene Are Associated with Variable Pituitary Hormone Deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**; 93(3):1062–1071.

307. **Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quentien MH, Buffin A, Brauner R, Kaffel N, Albarel F, Guedj AM, Kholy ME, Amin M, Enjalbert A, Barlier A, Brue T.** A Novel Dysfunctional LHX4 Mutation with High Phenotypical Variability in Patients with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**; 93(7):2790–2799.
308. **Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T.** Mutation and Gene Copy Number Analyses of Six Pituitary Transcription Factor Genes in 71 Patients with Combined Pituitary Hormone Deficiency: Identification of a Single Patient with LHX4 Deletion. *J Clin Endocrinol Metab* **2010**; 95(8):4043–4047.
309. **Vieira TC, Boldarine VT, Abucham J.** Molecular Analysis of PROP1, PIT1, HESX1, LHX3, and LHX4 Shows High Frequency of PROP1 Mutations in Patients with Familial Forms of Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* **2007**; 51(7):1097-1103.

EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATMA VE ONAM FORMU

Sayın veli/vasi,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalı bünyesinde "Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve multipl hipofizer hormon yetmezliği olan olguların genetik etiyolojilerinin araştırılması" adlı tez çalışması yapılmaktadır. Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nde takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda kliniğimizde izlenen hastaların farklı hastalık grupları içinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Retrospektif olarak hastaların verileri değerlendirilecek ve bu hastaların arasında multipl hipofizer hormon yetmezliği olanlardan kan alınarak etiyolojiye yönelik genetik çalışma yapılacaktır. Bu çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması halinde size herhangi bir maddi getiri veya götürü olmayacaktır. Çalışma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce size zaman tanınacaktır. Çalışma süresince elde edilen çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Çocuğunuza ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde lütfen bu formu imzalayınız.

"Yukarıda yer alan bilgiler çerçevesinde çalışmaya katılmayı kabul ediyorum"

Tarih:

VELİ / VASI		İMZASI
İSİM-SOYİSİM:		
ŞAHİT		İMZASI
İSİM-SOYİSİM:		
ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM-SOYİSİM ve GÖREVİ: Dr. Fatma Derya Bulut		
ADRES	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA	
TELEFON	0 532 743 27 18	

EK-2: p.Q118R varyantının evrim sürecindeki türlerde korunumu

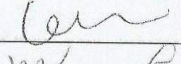
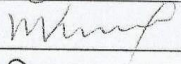
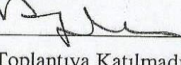
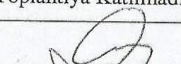
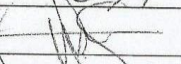
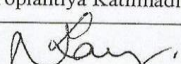
Simge	Taksonomik isim	İsim
hg19	Homo sapiens	İnsan
ponAbe2	Pongo pygmaeus	Orangutan
papHam1	Papio hamadryas	Babun
calJac1	Callithrix jacchus	Yeni Dünya maymunu
pteVam1	Pteropus vampyrus	Büyük yarasa
felCat3	Felis catus	Kedi
turTru1	Tursiops truncatus	Yunus
dipOrd1	Dipodomys ordii	Keseli fare
myoLuc1	Myotis lucifugus	Küçük yarasa
dasNov2	Dasypus novemcinctus	Armadillo
speTri1	Spermophilus tridecemlineatus	Tarla sincabı
rheMac2	Macaca mulatta	Rhesus maymunu
tupBel1	Tupaia belangeri	Ağaç faresi
eriEur1	Erinaceus europaeus	Batı Avrupa kirpisi
echTel1	Echinops telfairi	Kirpi
vicPac1	Vicugna pacos	Alpaka devesi
tarSyr1	Tarsius syrichta	Maki
otoGar1	Otolemur garnetti	Afrika lemuru
ochPri2	Ochotona princeps	Ada tavşanı
sorAra1	Sorex araneus	Sivri fare
micMur1	Microcebus murinus	Küçük lemur
gasAcu1	Gasterosteus aculeatus	Dikenli balık
fr2	Takifugu rubripes	Japon balon balığı
danRer6	Danio rerio	Zebra balığı
tetNig2	Tetraodon nigroviridis	Kirpi balığı
macEug1	Macropus eugenii	Kanguru
xenTro2	Xenopus tropicalis	Pençeli kurbağa
petMar1	Petromyzon marinus	Bofa balığı
oryLat2	Oryzias latipes	Japon balığı

EK-3 Etik Kurul Kararı:

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
20		6 Haziran 2013

KARAR NO 5- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Bilgin Yüksel yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Fatma Derya Bulut tarafından yürütülmesi öngörülen, "Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi ve Multipl Hipofizer Hormon Yetmezliği Olan Olguların Genetik Etiyolojilerinin Araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaş Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma Derya Bulut
Doğum Tarihi ve Yeri : 31.03.1985, Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı
Telefon : (0322) 3386060
E- posta : dozduran@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
(İngilizce Tıp Bölümü)
Görev Yerleri : (-)
Yabancı Dil(ler) : İngilizce