

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ KULLANAN ÇOCUKLARIN
KALICI BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ AÇISINDAN
YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNU ÖNGÖREN
PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ

Uzm. Dr. Doğuş VURALLI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2013

T.C.

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ KULLANAN ÇOCUKLARIN
KALICI BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ AÇISINDAN
YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BUNU ÖNGÖREN
PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ**

Uzm. Dr. Doğuş VURALLI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Nazlı GÖNÇ

**ANKARA
2013**

ÖZET

Vurallı D. Büyüme hormonu tedavisi kullanan çocukların kalıcı büyüme hormonu eksikliği açısından yeniden değerlendirilmesi ve bunu öngören parametrelerin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Günümüzde büyüme hormonu eksikliği (BHE) tanısında kullanılan oksolojik ve biyokimyasal kriterlerin güvenilirliğinin düşük olması nedeni ile bazı olgulara BHE olmadığı halde BHE tanısı konulabilmekte ve bu olgulara büyüme hormonu (BH) replasman tedavisi gereksiz yere başlanabilmektedir. Çalışmadaki amacımız BHE tanısı ile takip edilen ve BH replasman tedavisi alan olgulara erken dönemde test tekrarı uygulayarak gerçekte BHE olmayan ancak kullanılan tanı yöntemleri yeterince ayırt edici olmadığı için BHE tanısı ve tedavisi alan hastaları saptamak, BHE olan olguların oksolojik ve laboratuvar parametreleri açısından gerçekte BHE olmayan olgulardan farkını belirlemek, hangi hastaların test tekrarı ile yeniden değerlendirilmesi gerektiğini öngören parametreleri belirlemektir. Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2012 yılları arasında BHE tanısı almış, BH replasman tedavisi başlanmış olgulara tedavinin $1,22 \pm 0,42$ yılında tekrar testleri yapıldı. Hastaların tanı aşamasındaki ve tekrar testlerindeki oksolojik verileri, puberte durumu, tanıdaki IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve BH uyarı testi yanıtları, hipofiz bezi görüntülemeleri incelendi. Tüm olgular için tedavinin birinci yılındaki boy, test tekrarı yanıtı düşük bulunan ve BH tedavisine devam edilen olgular için replasman tedavisinin ikinci ve üçüncü yılındaki boy, test tekrarı yanıtı normal bulunup tedavisi kesilen olgular için tedavi kesildikten sonra birinci ve ikinci yıldaki boy, her iki grup için varsa erişkin boy verileri değerlendirildi.

Olguların %64'ünde (170/265) izole büyüme hormonu eksikliği (İBHE), %36'sında (95/265) çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) mevcut idi. Tüm olguların %26'sında (69/265) tekrar testlerinde BH düzeylerinin normal bulunduğu, BH yanıtı normal bulunan olguların hepsinin İBHE olduğu, ÇHHE olan olguların hiçbirinde test tekrarında BH yanıtının normal saptanmadığı görüldü. İBHE olan ve

hipofiz görüntülenmesi normal veya sadece adenohipofizer hipoplazi ile uyumlu olan olguların test tekrarında normal bulunma olasılığı fazla olduğu için bu olgulara test tekrarı yapılması gerektiği, ÇHHE olgularının veya yapısal bozukluğu olan İBHE olgularının geçici olma olasılığı çok düşük olduğu için bu olgulara test tekrarı yapmaya gerek olmadığı düşünüldü. Tekrar testleri sırasında puberteye erişmiş olmanın veya prepubertal olgulara seks steroidleri ile hazırlık yapılmasının test tekrarında zirve BH düzeyinin normal bulunma olasılığını artırdığı görüldü. Test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörün tanı anındaki zirve BH düzeyi olduğu ardından da tedavinin birinci yılındaki boy kazanımı olduğu, tanı anında zirve BH düzeyi 5 ng/ml altında olan veya tedavinin birinci yılında boy kazanımı 0.61 SSS'in üzerinde olan olgularda BHE'nin kalıcı olma olasılığının daha fazla olduğu gösterildi. Test tekrarında kalıcı eksiklik olduğu gösterilen olguların BH replasman tedavisine devam edilirken, test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguların tedavisi kesildi. Kalıcı olmayan BHE olgularının tedavileri kesildikten sonra hedef boylarına ulaştığı, tanıdan itibaren olan boy kazanımları ve erişkin boylarının kalıcı BHE olup tedavi almaya devam edenlerinkine benzer olduğu görüldü. Bu nedenle erken dönemde test tekrarı uygulayarak geçici olduğu gösterilen olgularda tedavi kesilmesinin güvenilir olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: İzole büyüme hormonu eksikliği, parsiyel büyüme hormonu eksikliği, hipofizde yapısal bozukluk ile birlikte olan büyüme hormonu eksikliği, çoklu hipofizer hormon eksikliği

ABSTRACT

Vurallı D. Re-evaluation of children receiving growth hormone treatment for permanent growth hormone deficiency and determination of predicting parameters. Hacettepe University Faculty of Medicine, Dissertation in Pediatric Endocrinology. Ankara, 2013.

Some cases are diagnosed as growth hormone deficiency (GHD) mistakenly and unnecessary growth hormone (GH) replacement therapy is implemented in these cases due to low reliability of auxological and biochemical criteria that are used for the diagnosis of GHD. The purpose of this study is to determine the patients who are not actually growth hormone deficient but diagnosed by mistake due to the fact that diagnostic procedures are not distinctive enough. To achieve the goal we performed retesting to all of the cases who are diagnosed as GHD and receiving GH replacement therapy in the early stage and by the help of these retests we tried to specify the differences between permanent cases from the cases mistakenly diagnosed as GHD in regard to auxological and laboratory parameters and to set the parameters to foresee which patients should be reevaluated with the retests. Within this framework, retests are performed at $1,22 \pm 0,42$ years of the treatment on the cases diagnosed as GHD and receiving GH replacement therapy at the Hacettepe University Pediatric Endocrinology Unit between 2000 and 2012. Auxological data and the stage of puberty, results of GH stimulation tests both at the diagnosis and at retesting, levels of IGF-1 and IGFBP-3 at the diagnosis, and pituitary gland MRI results were recorded. For all cases, height at the first year of the treatment; for cases that continued GH treatment due to low retest response, height at the second and third years of the treatment; for cases that stopped using GH treatment as a response to normal retest results, height at the first and second year after discontinuing the treatment and for both groups, adult height data were evaluated.

Isolated growth hormone deficiency (IGHD) was present in 64% (170/265) of the cases and multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) was observed in 36% (95/265). It was seen that the GH levels were normal in %26 (69/265) of all cases retested. The cases that had normal retest results all had IGHD and no one in

the MPHD group had normal GH responses at the retest. As the probability of having normal GH responses is high in IGHD cases with pituitary scans reported as normal or having only adenohypophyseal hypoplasia, it is believed that these cases should be retested. Due to the low probability of having normal GH levels in MPHD cases or in IGHD cases with structural pituitary defects, it is considered that retesting these cases is not necessary. It was observed that being pubertal or having sex steroid priming in prepubertal cases increase the probability of having normal peak GH level in the retests. The most determinative factors to distinguish the cases with normal GH response in the retest are the peak GH level and the height gain in the first year of the treatment. It is shown that cases with a peak GH level below 5 ng/ml at the diagnosis and a height gain higher than 0.61 SDS in the first year of the treatment are more likely to have permanent GHD. GH replacement treatment was continued for the cases that showed permanent deficiency in the retests, while the treatment of the cases which had normal GH levels in the retests was discontinued. Temporary GHD cases reached their target heights after the discontinuation of the growth hormone treatment, height gain after the diagnosis and adult heights were similar to the permanent GHD cases that continued to have the growth hormone replacement therapy. For this reason, it is thought that it is safe to discontinue GH treatment in the cases who are proven to have temporary GHD in the retests.

Key Words: Isolated growth hormone deficiency, partial growth hormone deficiency, growth hormone deficiency with pituitary anomalies, multiple pituitary hormone deficiency.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin tanısı.....	6
2.1.1. Klinik ve oksolojik değerlendirme.....	6
2.1.2. Büyüme hormonu eksikliğinin biyokimyasal değerlendirmesi.....	8
2.1.2.1. Serum IGF-1 düzeyi.....	8
2.1.2.2. Serum IGFBP-3 düzeyi.....	8
2.1.2.3. Büyüme hormonu uyarı testleri.....	9
2.1.2.4. Büyüme hormonu uyarı testlerinin kullanımındaki özel durumlar.	12
2.1.2.4.1. Seks steroidleriyle hazırlık yapma.....	12
2.1.2.5. Büyüme hormonu durumunu değerlendirmede kullanılan diğer testler.....	13
2.1.3. Radyolojik değerlendirme.....	13
2.1.4. Genetik bozuklukların değerlendirilmesi.....	14
2.2. Büyüme hormonu eksikliğinde tanı güçlükleri.....	15
2.2.1. Klinik ve okzolojik değerlendirmede karşılaşılan tanı güçlükleri.....	16

2.2.2. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilişkili tanı güçlükleri.....	17
2.2.3. Büyüme hormonu uyarı testleri ile ilgili tanı güçlükleri.....	18
2.2.3.1. Testler fizyolojik değil.....	19
2.2.3.2. Kullanılan farmakolojik ajanın ve dozunun farklı olması.....	19
2.2.3.3. Yaş ve cinsiyet ilişkili normal referans değerlerin olmaması.....	19
2.2.3.4. Kullanılan eşik değerlerin rastgele seçilmesi.....	21
2.2.3.5 Düşük yinelenebilirlik.....	21
2.2.3.6. Ölçüm yönteminin standardizasyonu.....	22
2.2.3.7. Yaş, cinsiyet, seks steroid düzeyi etkisi.....	23
2.2.3.8. Beslenme ve vücut kompozisyonu etkisi.....	24
2.2.4. Radyolojik değerlendirme ile ilgili karşılaşılan tanı güçlükleri.....	24
2.2.5. Büyüme hormonu eksikliği tanısında kullanılan parametrelerin karşılaştırılması.....	25
2.3. Retest (Test tekrarı)	26
2.3.1. Test tekrarı nedir?	26
2.3.2. Test tekrarı yapılmalı mı?	26
2.3.3. Test tekrarı kimlere yapılmalı ?	28
2.3.4. Test tekrarı ne zaman yapılmalı ?	33
2.3.4.1. Puberte döneminde test tekrarı.....	33
2.3.4.2. Geçiş döneminde test tekrarı.....	33
2.3.4.3. Erişkin dönemde test tekrarı.....	34

2.3.4.4. Büyüme tamamlanmadan herhangi bir zamanda test tekrarı yapılabilir mi?	35
2.3.5. Büyüme hormonu replasman tedavisi test tekrarından ne kadar önce kesilmeli?	36
2.3.6. Test tekrarı normal bulunan hastalarda büyüme hormonu tedavisi kesilmeli mi?	36
2.3.7. Test tekrarı normal bulunan hastaların büyüme hormonu tedavisinin kesilmesinin erişkin boy üzerine etkileri.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma grubu.....	38
3.2. Verilerin istatistiksel analizi.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	88
7. KAYNAKLAR.....	91

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin
BH	: Büyüme hormonu
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
ÇHHE	: Çoklu hipofizer hormon eksikliği
ELISA	: Enzim bağlı immünosorban assay
FSH	: Follikül stimulan hormon
GHRH-R	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
İBHE	: İzole büyüme hormonu eksikliği
ICMA	: İmmunokemiluminometrik assay
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
IRMA	: İmmünoradyometrik assay
ITT	: İnsülin tolerans testi
LH	: Luteinizan hormon
MR	: Manyetik rezonans
PRL	: Prolaktin
RIA	: Radyoimmunoassay
SS	: Standart sapma
SSS:	Standart sapma skoru
SOD	: Septo-optik displazi
sT4	: Serbest T4, tiroid hormonu
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKI	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen ve büyüme hormonu replasman tedavisi alan olguların büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi.....	31
Şekil 2.2. Çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen ve büyüme hormonu replasman tedavisi alan olguların test tekrarı ile yeniden değerlendirilmesinde önerilen algoritma.....	32
Şekil 4.1. İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarındaki zirve büyüme hormonu düzeyine göre dağılımı.....	50
Şekil 4.2. İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarı yanıtları ve MR bulgularına göre dağılımı.....	59

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Büyüme hormonu eksikliği nedenleri	3
Tablo 2.2. Büyüme hormonu uyarı testleri için tanımlanmış eşik değerin altında olan sağlıklı çocuk yüzdesi	20
Tablo 2.3. Büyüme hormonu uyarı testlerinin yinelenebilirliği.....	22
Tablo 2.4. Biyokimyasal ölçümlerin duyarlılık, seçicilik ve etkinliği	26
Tablo 3.1. Oksolojik verilerin tanımı ve hesaplanması	42
Tablo 4.1. Olguların tanı anındaki klinik ve oksolojik özellikleri.....	47
Tablo 4.2. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri	48
Tablo 4.3. Olguların test tekrarı sırasındaki klinik özellikleri.....	49
Tablo 4.4. Olguların hormon eksikliklerine göre tanı anında ve test tekrarında zirve büyüme hormon yanıtlarının dağılımı.....	50
Tablo 4.5. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anı ve test tekrarındaki zirve büyüme hormonu yanıtlarının dağılımı	52
Tablo 4.6. İBHE <10 ng/ml , İBHE $\geq$ 10 ng/ml ve ÇHHE <10 ng/ml olan grupların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri	54
Tablo 4.7. İBHE olan olguların tanı ve test tekrarındaki puberte durumu ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerine göre dağılımları	56
Tablo 4.8. İBHE olan olguların test tekrarındaki zirve BH düzeyi ve test tekrarındaki pubertal durum açısından dağılımı.....	57
Tablo 4.9. İBHE ve ÇHHE olan olgularda test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre MR bulguları	59
Tablo 4.10. İBHE olan olguların test tekrarı zirve BH düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri ve tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçları.....	60

Tablo 4.11. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi	61
Tablo 4.12. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı IGF-1 SSS düzeylerinin tanısal performansı.....	62
Tablo 4.13. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı IGFBP-3 SDS düzeylerinin tanısal performansı	63
Tablo 4.14. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı testindeki zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml olmasının tanısal performansı	64
Tablo 4.15. İBHE ve ÇHHE olan olgulardan erişkin boya ulaşanların test tekrarı yanıtlarına göre büyümenin izlemi-1.....	65
Tablo 4.16. İBHE ve ÇHHE olan olgulardan erişkin boya ulaşanların test tekrarı yanıtlarına göre büyümenin izlemi-2.....	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde büyüme hormonu eksikliği (BHE) tanısında çeşitli klinik ve oksolojik kriterler, biyokimyasal parametreler, radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. BHE tanısında kullanılan bu parametre ve kriterler özellikle idiyopatik izole BHE ile normalin varyantı veya idiyopatik boy kısalığını ayırmada yetersiz kalabilmektedir.

Tanısal karmaşanın boyutunu BHE'nin derecesi belirler. Komplet (ağır) BHE olan olgularda fenotipik özellikler ve oksolojik bulguların yanı sıra insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ölçümleri ve dinamik büyüme hormonu (BH) uyarı testleri ile BHE tanısı kolaylıkla konulabilmektedir ve bu olguların boy kısalığının diğer nedenleri ile ayırımı kolayca yapılmaktadır. Ancak parsiyel (hafif) BHE'yi diğer nedenlerden ayırmada günümüzde kullanılan tanı kriterleri yetersiz kalabilmektedir. BHE ve normalin varyantı olarak tarif edilen diğer kısa boylu olguların belirlenmesinde kullanılan oksolojik ve biyokimyasal parametreler iç içe geçmiştir. Ayrıca BHE tanısında çok önemli yer tutan BH uyarı testlerinin bazı sınırlılıkları vardır. BHE tanısında kullanılan eşik değerler rastgele seçilmiştir ve bu testler için yaş ilişkili normal referans değerler kesin olarak tanımlanmamıştır. BH uyarı testlerinde kullanılan uyarıcı ajanın tipine, BH düzeyini ölçme metoduna göre farklı merkezlerden bildirilen zirve BH düzeyleri arasında farklılıklar vardır. Kullanılan testlerin yinelenabilirliği düşüktür ve bu testlerin aynı bireyde bile her tekrarında farklı zirve yanıtlar elde edilebilmektedir. Yaş, seks steroid düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) BH uyarı testine yanıtı etkileyebilmektedir. Bu nedenle BHE olmadığı halde bazı kısa boylu olgulara BHE tanısı konması kaçınılmazdır.

Çocukluk çağında BHE tanısı alıp BH replasman tedavisi uygulanan hastalar tedavi bitiminde, erişkine geçiş döneminde veya erişkin dönemde tekrar BH uyarı testleri ile değerlendirildiğinde bu olguların %25-75 gibi azınsanmayacak bir oranının test sonuçları normal bulunmuştur. Çocukluk yaş grubunda ise puberte ortasında ve tedavinin birinci ve ikinci yılında yapılmış test tekrarları olmakla beraber bu çalışmalar az sayıdadır ve içerdiği olgu sayısı açısından yetersizdir. Bu çalışmada kliniğimizde BHE tanısı alarak BH replasman tedavisi başlanan olgular

içinden kalıcı BHE olan olguları yakalamak amacı ile tüm olgular kısa dönemde test tekrarları ile değerlendirildi. Bu tekrar değerlendirmedeki amacımız BHE tanısında kullanılan oksolojik ve biyokimyasal kriterlerin güvenilirliğinin düşük olması nedeni ile BHE olmadığı halde BHE tanısı konulan olguları yakalayabilmektir. Test tekrarlarının değerlendirilmesi sonucunda hangi hastalarda BHE tanısının yeniden gözden geçirilmesi ve test tekrarı yapılması gerektiği, BH tedavisi başlanmadan veya başladıktan sonra kısa süre içerisinde hangi özelliklerin kalıcı BHE'yi işaret ettiğini belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) klasik olarak boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken spontan ve farmakolojik uyarılara BH yanıtının azalmış olması ile karakterizedir.

Büyüme hormonu eksikliğinin insidansı 1:3000-1:4000 arasında değişmektedir (1,2). Çeşitli çalışmalarda BHE olan çocukların yaklaşık %25-75'inin büyüme tamamlandıktan sonra tekrar test edildiğinde BH düzeyinin normal bulunduğu gösterilmiş olduğundan bu oran abartılı bulunabilir ve gerçek BHE insidansının 1/10 000 olduğunu belirten yayınlar vardır (1,3,4).

Büyüme hormonu eksikliği konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital nedenler arasında idiyopatik BHE, genetik nedenler, anatomik bozukluklar sayılabilir. Akkiz nedenler arasında merkezi sinir sistemi tümörleri, radyoterapi, infiltratif hastalıklar, travma yer alır. BHE olan olguların çoğunluğu (%75) idiyopatiktir (5). İdiyopatik BHE erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Erkek/kız oranı farklı yayınlarda 1,6-3/1 olarak bildirilmiştir (6-8). BHE nedenleri tablo 2.1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 2.1. Büyüme hormonu eksikliği nedenleri (5)

I. Konjenital nedenler
A. İdiyopatik (%70-75)
B. Genetik nedenler (%5-10)
1. İzole BHE nedenleri
a. GHRH reseptör geninde defekt
b. BH sekretagog reseptör geninde defekt
c. BH gen defekti
2. Çoklu hipofizer hormon eksikliği nedenleri
a. Transkripsiyon faktör defektleri (POU1F1, PROP-I, LHX3/4, HESX-1)

C. Anatomik bozukluklar (%15-20)

1. Hipofiz aplazisi ve hipoplazisi
2. İfundibulum yokluğu ve/veya ektopik arka hipofiz
3. Septo-optik displazi
4. Korpus kallozum agenezisi
5. Boş sella sendromu
6. Holoprozensefali
7. Hidrosefali
8. Ensefalosel
9. Orta hat defektleri (yarık dudak-damak, tek santral kesici diş)

II. Akkız nedenler

A. Merkezi sinir sistemi tümörleri (Hipotalamus, hipofiz, pineal bez)

1. Kraniofarinjioma, Ratke kesesi kisti, araknoid kist
2. Gliom, astrositom
3. Germinom
4. Ependimom
5. Hipofiz adenomu (fonksiyonel ve nonfonksiyonel)
6. Dermoid/epidermoid kist
7. Metastatik

B. Radyoterapi

C. İnfiltratif hastalıklar (Tüberküloz, Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidoz, sifiliz, Wegener granülomatozu)

D. İnflamatuvar hastalıklar (bakteriyel ve fungal menenjit, viral ensefalit)

E. Otoimmün (lenfositik hipofizit)

F. Travma

G. Hipoksi

H. Cerrahi girişimler

Büyüme hormonu eksikliği tek başına olabileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile beraber de olabilir. Tek başına BHE olmasına izole BHE (İBHE), BHE'ye bir veya daha fazla ön hipofiz hormonunun (TSH, ACTH, FSH, LH, PRL)

eksikliği eşlik ediyorsa buna çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) denir. Geçmişte İBHE için hipopituitarizm, ÇHHE için ise panhipopituitarizm terimleri kullanılmakta iken günümüzde bu terminolojiler terkedilmiştir. BHE komplet veya parsiyel olabilir. Komplet eksiklik BH uyarı testlerindeki zirve BH değerinin < 5 ng/ml olması olarak tanımlanırken parsiyel eksiklikte zirve BH değeri 5-10 ng/ml arasındadır.

Transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların çoğu (örn. HESXI, PROPI, POU1F1 ve LHX3/4 mutasyonları) ÇHHE'ye yol açtıkları halde bazıları (örn. PITX2 mutasyonuna bağlı Rieger sendromu) İBHE'ye neden olabilirler (9,10).

Büyüme hormonu gen bozukluklarına bağlı da İBHE görülebilir. Bu gen bozukluklarının 4 tipi vardır (11). IA ve IB, tespit edilemez veya çok düşük BH düzeyleriyle sonuçlanır ve otozomal resesif kalıttır. Tip II değişen klinik şiddette görülür ve otozomal dominant kalıttır. Tip III ise sıklıkla hipogamaglobülinemi ile ilişkilendirilen X'e bağlı geçiş gösteren bir bozukluktur. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (Growth hormone releasing hormon-GHRH) reseptörünü kodlayan gende de mutasyonlar BHE olan bir dizi akrabada tanımlanmıştır (12).

Büyüme hormonu eksikliği, hipofiz bölgesi veya beyin diğer yapılarındaki konjenital anatomik değişikliklerle birlikte olabilir. Sella tursikanın normal hipofiz yapılarını içermediğini ifade eden “boş sella sendromu” radyolojik bir görünümdür, ve hipofiz işlevi hakkında fikir vermez. Anatomik bozukluklar İBHE veya ÇHHE'ye neden olabilir (13). İBHE olan olguların %8,8'inde ve ÇHHE olanların %34,9'unda boş sella gözlemlenmiştir (13). Septo-optik displazi (SOD) optik sinir hipoplazisi ve septum pellucidum yokluğu ve/veya ön hipofiz hormon eksiklikleri ile karakterize çok nadir bir konjenital anomalidir. Korpus kallozum agenezisi, holoprozensefali, hidrocefali, ensefalosel gibi merkezi sinir sisteminin diğer embriyolojik yapısal bozukluklarında da BH ve diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri görülebilmektedir. Ön hipofiz aplazi veya hipoplazisi, infundibulum yokluğu ve/veya ektopik arka hipofizi içeren hipofiz bezinin yapısal bozuklukları da İBHE veya ÇHHE'ye neden olabilmektedir.

Hipofiz ve hipotalamus bölgesindeki tümörler primer olarak ya da ameliyat ve/veya ışınlama sonrasında hipopituitarizme neden olabilir. Bu bölgede görülen en yaygın tümörler hipofiz adenomu ve kraniyofarinjiomadır; diğerleri tablo 2.1'de

listelenmiştir. Hipotalamus ve hipofiz sapının infiltratif hastalıkları (Langerhans hücreli histiositoz, sarkoidoz, tüberküloz) yaygın olarak hipopitüitarizm ve diabetes insipidusa neden olur. Lenfositik hipofizit de hipofiz ve sapını tutabilir. Ayrıca BHE merkezi sinir sistemi ışınlaması sonrasında zamanla gelişir ve doza bağımlıdır. Hastanın yaşı küçüldükçe ve doz arttıkça ışınlama sonrasında BHE geliştirme olasılığı artar. Biyolojik etkili doz 40 Gy'den büyükse BHE geliştirme olasılığı %50'den fazladır (14).

2.1. Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin tanısı

Çocukluk döneminde BHE tanısını koymak, kapsamlı klinik ve oksolojik değerlendirmeyi, BH ve IGF aksını değerlendiren çeşitli biyokimyasal testleri, radyolojik değerlendirmeyi içeren çok yönlü bir süreçtir. Bu sürecin her bir bileşeni aşağıda tek tek değerlendirilecektir.

2.1.1. Klinik ve oksolojik değerlendirme

Kısa boylu bir çocukta hipotiroidi, kronik sistemik hastalıklar, Turner sendromu veya iskelet bozukluğu gibi büyüme geriliğinin diğer nedenleri değerlendirilmeden ve uygun şekilde olasılık dışı bırakılmadan BHE açısından değerlendirmeye başlanılmamalıdır. Tipik olarak BHE olan çocuk özellikle gövde çevresinde artmış ciltaltı yağ dokusuna sahiptir. BHE olan çocukların yüzleri immatürdür, alınları belirgindir ve orta yüz gelişimleri hipoplaziktir. Erkeklerde fallus küçük olabilir ve ergenlik başlangıç yaşı erkeklerde ve kızlarda gecikmiş olabilir (15).

Hikaye ve fizik muayenede BHE varlığını gösterebilecek kilit unsurlar arasında şunlar yer alır: 1) Yenidoğanda: hipoglisemi, uzamış sarılık, mikrofalus, inmemiş testis, makadi doğum, travmatik doğum; 2) Merkezi sinir sistemi ışınlaması; 3) Kafa travması veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonu; 4) Akraba evliliği ve etkilenen bir aile bireyi olması ve 5) Kraniyofasiyel orta hat anomalileri (15).

Nüfus ortalamasından iki standart sapma (SS) ve daha aşağıda olan boy kısa boy olarak tanımlanır. BHE açısından araştırmanın başlatılması için gereken

oksolojik kriterler şunlardır: 1) Boyun takvim yaşı ve cinsiyete göre ortalamadan 3 SS ve daha kısa olması; 2) Boyun ortalamadan 2 SS ve daha kısa olması ve 1 yılda büyüme hızının kronolojik yaşa göre büyüme hızı ortalamasından 1 SS ve daha aşağıda olması (25 persentilin altında) veya 2 yaş üzeri çocuklarda 1 yılda boy SS'de 0,5'ten fazla azalma; 3) kısa boyun görülmediği durumlarda, büyüme hızının 1 yılda ortalamadan 2 SS ve daha aşağıda olması (5 persentilden düşük) 4) Kemik yaşının takvim yaşından en az 2 SS geri olması 5) İntrakraniyal lezyona işaret eden belirtiler 6) ÇHHE belirtileri ve 7) Yenidoğanda BHE belirti ve bulguları (uzamış sarılık, mikropenis, hipoglisemi) (16-18).

Büyüme verilerinin yorumlanmasında en güncel persentil eğrilerinin kullanılması önerilir. Bu eğriler nüfus seküler trendine bağlı olarak her 10-20 yılda bir güncellenmelidir. Büyüme verileri standart sapma skoru (SSS) şeklinde ifade edilmelidir. Büyüme geriliğinin tanısı için oksoloji konusunda eğitimli personel tarafından uygun ölçüm cihazları kullanılarak doğru boy ölçümleri yapılmalı ve uygun çizelgelere aktarılmalıdır (19). Büyüme hızını hesaplamak için altı aydan bir yıla kadar seri ölçümlerin yapılması önerilir (20). Vücut kompozisyonu, kemik yoğunluğu ve kemik belirteçleri gibi BH-IGF aksı dışında kalan biyolojik belirteçler BHE tanısı için ayırt edici kabul edilmemektedir.

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar genellikle yaş ve puberte evresine göre düşük bir büyüme hızına sahiptirler. Büyüme hızındaki bozukluk BHE'nin şiddetiyle doğru orantılıdır. BHE'nin komplet olduğu ve BH salgısından tamamiyle yoksun olan bireyler üç yaşından önce - 3'ün altında bir boy SSS ve yaşa göre üçüncü persentilin altında bir büyüme hızıyla başvururlar. BHE'nin parsiyel olduğu olgular ise daha ileri yaşlarda daha hafif bir büyüme geriliği ile ve yaşlarına göre 25. persentilin altında bir büyüme hızıyla başvururlar.

Büyüme hormonu eksikliği tanısındaki klinik ikilem BHE ile normalin varyantları denilen grubun nasıl birbirinden ayrılacağı şeklindeyken; felsefi ikilem ise böyle bir ayrımın yapılmasının gerekli olup olmadığıdır. Normalin varyantları arasında ailevi boy kısalığı ve yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi yer alır. Altta yatan hiçbir fark edilebilir hastalığa sahip olmaksızın kısa boylu olan ve BH uyarı

testleri normal olan bir grup çocuğu tanımlamak için kullanılan bir terim de idiyopatik boy kısalığıdır.

2.1.2. Büyüme hormonu eksikliğinin biyokimyasal değerlendirmesi

Büyüme hormonu eksikliğini değerlendirmede kullanılan başlıca biyokimyasal testler serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ölçümü ve fizyolojik veya farmakolojik BH uyarı testleridir.

2.1.2.1. Serum IGF-1 düzeyi

Serum insülin benzeri büyüme faktörleri BH'nin birçok anabolik ve mitojenik hareketine aracılık ettiğine inanılan BH ilişkili peptid faktörlerdir (21). Başta karaciğer olmak üzere, böbrek, bağırsak ve kıkırdak dokusunda sentezlenirler. IGF-1 BH bağımlı temel peptiddir ve BH kas, kıkırdak ve kemik üzerindeki büyümeyi uyarıcı etkisini major olarak IGF-1 üzerinden gösterir. IGF-1'in serum düzeyi, IGF peptidlerinin serumda IGF bağlayıcı protein ailesiyle (IGFBP'ler) birlikte bulunması nedeniyle gün esnasında sabittir (22). Bu nedenle dolaşımda bulunan IGF-1'in ölçümü ile BH durumunu değerlendirmek olasıdır.

IGF-1 düzeyindeki azalma BHE olan bir çocukta olduğu gibi kötü beslenen, hipotiroidi olan, hepatik hastalığı olan çocuklarda da görülebilir (23,24). IGF-1 düzeyi belirgin bir şekilde yaş ve ergenlik gelişiminden etkilenmektedir (25-27). IGF-1 düzeyi erken çocukluk döneminde çok düşük iken ergenlik döneminde dramatik bir yükseliş göstermektedir ve serum düzeyi büyük ölçüde yaşa bağlı olarak değişmektedir. Özellikle düşük IGF-1 düzeyleri beş yaşından küçük çocuklarda görülür. Dolayısıyla bu yaş grubunda normal ve BHE olan çocukların birbirinden ayrılmasında IGF-1 kullanımı daha az başarılıdır. Bu nedenle IGF-1 değerlerini yaş, cinsiyet ve ergenliğe göre düzeltmek gerekir ve IGF-1 değerlendirmelerinde yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş eğrilerin kullanılması önerilmektedir (25-27).

2.1.2.2. Serum IGFBP-3 düzeyi

Bilinen altı IGFBP içerisinden IGFBP-3, IGF peptidlerinin başlıca serum taşıyıcısıdır (28). IGFBP-3 dolaşımda bir IGF peptidi, bir asit labil alt birim ve

IGFBP-3'ten oluşan üçlü kompleksin bir parçası olarak yer alır (29). Asit labil alt birim ve IGFBP-3'ün her ikisi de BH bağımlıdır. IGFBP-3 değerleri IGF-1 ve IGF-2 konsantrasyonlarını birlikte yansıttığından IGFBP-3'ün yaş bağımlılığı IGF-1'den daha az çarpıcıdır. Benzer şekilde beslenme durumunun IGFBP-3 düzeyleri üzerindeki etkisi IGF-1 düzeylerinde görüldenden daha azdır. IGFBP-3 ölçüm yöntemleri IGFBP'lerin IGF peptidlerinden ayrılmasını gerektirmez ve teknik olarak ölçülmesi daha kolaydır (30,31).

IGFBP-3'ün molar konsantrasyonları ve IGF-1 ve IGF-2 molar konsantrasyonlarının toplamı arasındaki yakın korelasyon IGFBP-3 değerlendirmesinin BH durumunu tek başına yapılan IGF-1 değerlendirmesinden daha iyi yansıtabileceğini akla getirmektedir (32).

2.1.2.3. Büyüme hormonu uyarı testleri

Büyüme hormonu salgısı pulsatildir ve rastgele alınan kan örneğinde BH zirve değerini yakalamak çok zordur. Bu nedenle, BHE tanısını koymak için rastgele alınmış tek bir bazal BH düzeyi yerine BH uyarı testleri kullanılmaktadır (33).

Normal bir çocuğun da herhangi bir büyüme hormonu uyarı testinde elde edilen zirve BH düzeyi eşik değerden düşük olabilir. Bu nedenle büyüme hormonu eksikliği düşünülen bir çocuğa ilk testte düşük yanıt alındığında ikinci BH uyarı testi uygulanmalıdır (34). İlk uyarı testinde düşük yanıt alınan bir çocuk için böyle bir strateji geliştirilmesinin temel nedeni ikinci testte normal yanıt alınan çocukların BH replasman tedavisine gereksiz yere maruz kalmamasını sağlamaktır. Günümüzde BHE tanısı koymak için en az iki tane BH uyarı testi yapılması tavsiye edilmektedir (35).

İzole BHE'de en az iki uyarı testinde düşük BH yanıtı ile tanı konurken; tanımlanmış merkezi sinir sistemi patolojisi, ışın tedavisi geçmişi, ÇHHE veya genetik kusuru olan olgularda tek BH uyarı testi tanı için yeterli olacaktır (35). Merkezi sinir sistemine ışın tedavisi alan veya hipofiz ve hipotalamus bölgesinin malformasyonları olan hastalarda yıllar içinde BHE gelişebilir ve bu nedenle BH-IGF aksının tekrarlanan testlerle değerlendirilmesi gerekebilir.

İyi standardize edilmiş bir protokolde bir gecelik açlığın ardından arjinin, klonidin, glukagon, insülin, propranolol ve L-dopa gibi farklı uyarıcı ajanlar kullanılarak BH uyarı testleri uygulanır. Farklı merkezlerde iki uyaran sırayla veya kombine bir şekilde kullanılabilir (34). Bu yaklaşımlardan ikincisi daha ekonomik olabilir ve zamandan tasarruf sağlayabilir ancak testlerin tek tek yerine kombinasyon halinde gerçekleştirilmesi durumunda sonuçların daha anlamlı olacağına dair kanıt yoktur.

İnsülin tolerans testi (ITT): Erişkinde tercih edilen ve altın standart olarak kullanılan farmakolojik BH uyarı testidir. Erişkin dönemde BHE tanısı için en güvenilir test olduğu kabul edilir. 0,1 U/kg kristalize insülin intravenöz olarak verildikten sonra kan şekeri değerinin %50 oranında azalması veya 40 mg/dl'e kadar düşmesi hedeflenir. Zirve BH düzeyinin 30-60 dk'da görülmesi beklenir. Eşik değer olarak zirve BH düzeyi $< 5,1$ ng/ml kabul edilirse %95 duyarlılık ve %92 seçicilik göstermekte iken eşik değer $< 3,3$ ng/ml kabul edildiğinde seçicilik %95'e ulaşmaktadır. Bu testin avantajları arasında: 1) Aynı anda ACTH-adrenal aksının da değerlendirilebilmesi, 2) BH salgısına karşı güçlü bir uyaran oluşturmaması, 3) Orta dereceli hipogliseminin maksimal BH yanıtı ortaya çıkarması sayılabilir (36). Başlıca dezavantajları arasında deneyimsiz ellerde tehlikeli olabilecek hipoglisemi yer almaktadır (37). Koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, epilepsi, transkraniyal cerrahi gibi hipogliseminin riskli olacağı olgularda kullanımı kontrendikedir. Hipoglisemi riski nedeniyle çok az pediatrik endokrinolog BHE değerlendirmesinde ITT kullanır. Çocuklarda ITT'nin güvenilirliğini değerlendirmek amacı ile 168 olguyu içeren yakın zamanda yapılan bir çalışmada ITT'nin iki yaşının altındaki çocuklarda uygulanması önerilmemektedir (38). Yetişkinlerde ise deneyimli bir endokrin biriminde yeterli gözlem altında uygulandığında bu testin güvenli bir prosedür olduğu görülmektedir. Hoffman ve ark. (39) üç merkezin ITT deneyimlerini özetlemiş ve 443 testten birinde (%0,2) bir advers etkinin meydana geldiğini göstermiştir. Bu bir hastada hipoglisemi kaynaklı inme gelişmiş ve sekelsiz bir şekilde iyileşmiştir. ITT yetişkinlerde yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir (39) ve arjinin, glukagon, klonidin, levodopa veya egzersize göre BH salınımını daha fazla uyarmaktadır (40).

Klonidin testi: Alfa-adrenerjik agonisttir ve BH salgısını santral etki ile uyarır. 0,15 mg/m² dozunda oral olarak verildikten sonra 60-90 dakikada BH düzeyinin zirveye ulaşması beklenir. Hastalarda sistolik kan basıncında düşmeye bağlı sersemlik ve uyku hali görülebilir. Çocuklarda BH uyarımında güvenilir bir uyaran ajan olarak kullanılmakla beraber erişkinlerde etkinliği ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır. Eşik değer 3,3 ng/ml (5.persentil) olarak kabul edildiğinde bu testin duyarlılığı %100, seçiciliği % 93'e ulaşmaktadır (41).

L-dopa testi: L-dopa, dopaminin metabolik öncülüdür, hipotalamik dopaminerjik reseptörleri uyararak BH salgılanmasına neden olur. Propranolol eklendiğinde adrenerjik blokaj yaparak L-dopaya yanıt olarak gelişen BH cevabı artmaktadır. Testte kullanılan L-dopa dozu hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. Hasta ağırlığı < 10 kg ise 125 mg, 10-30 kg arası ise 250 mg, > 30 kg ise 500 mg oral olarak verilir. Propranolol dozu ise 0,75 mg/kg, maksimum 40 mg'dır. Zirve BH yanıtı 60-90. dakikada görülür. Çalışmalarda konvansiyonel L-dopa testinin duyarlılığının %96,7, seçiciliğinin %38 olduğu gösterilmiştir (42). %95 seçicilik elde etmek için kullanılması gereken eşik BH değeri ise ölçülemeyecek kadar düşüktür (40).

Glukagon testi: Sekiz saat açlık sonrası 15-30 µg/kg, maksimum 1 mg glukagon intramuskuler olarak yapıldıktan sonra her 30 dakikada bir 4 saat boyunca BH ve glukoz için kan örneği alınır. Bulantı ve geç hipoglisemi olası yan etkileridir. Eşik değer olarak 3 ng/ml kabul edildiğinde testin duyarlılığı %97 ve seçiciliği %88 olarak bildirilmiştir (43).

GHRH testi: GHRH hipofiz bölgesindeki somatotrop hücrelerinin salgılama kapasitesini doğrudan değerlendirmek için kullanılır. GHRH'ye verilen BH yanıtında muhtemelen endojen somatostatin tonuyla ilgili olarak büyük bir değişkenlik mevcuttur (44,45). GHRH testinin dezavantajı GHRH doğrudan hipofizi stimüle ettiği için hipotalamik kaynaklı BHE olan hastalarda yanlış şekilde normal BH yanıtı alınabilir (46). Diğer bir deyişle bu testte elde edilen normal BH yanıtı hipotalamik işlev bozukluğu nedeniyle olan BHE'yi dışlamaya yetmez. İBHE olan çoğu çocukta patolojinin hipofizden çok hipotalamusta olduğuna inanıldığından bu önemli bir

sınırlamadır. GHRH 1mg/kg dozunda intravenöz bolus şeklinde verildikten sonra her 15 dakikada bir 90 dakika boyunca BH düzeyi örnekleme yapılır.

Arjinin + GHRH testi: GHRH'ye ek olarak 30 gr arjinin 100 ml serum içinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde verilir. Arjinin-GHRH'ye alınan BH yanıtı yaş ile ilişkilidir. Eşik değer olarak zirve BH düzeyi < 4,1 ng/ml kabul edilirse %95 duyarlılık ve %92 seçicilik göstermekte iken eşik değer < 1,5 ng/ml kabul edildiğinde seçiciliği %95'e ulaşmaktadır (40).

GHRH+Piridostigmin testi: GHRH'yi piridostigmin (bir kolinesteraz inhibitörü) ve arjinin gibi endojen somatostatin inhibisyonu yapan maddelerle birlikte kullanılabilir. Hipotalamik somatostatin salgısının belirtilen ikinci maddeyle baskılanması GHRH'nun çok daha büyük bir BH yanıtı tetiklemesini sağlar ve iki ajanın birlikte kullanıldığı testlerde elde edilen BH yanıtı çok daha az birey içi ve bireyler arası değişkenlik gösterir. Bu test BH salgısının en güçlü uyarandır ve normal ve yetersiz BH salgılama kapasitesi arasındaki ayrımı yapmada güvenilirdir, diğer uyarı testlerine gerek olmadan tek test olarak kullanılabilir (47).

2.1.2.4. Büyüme hormonu uyarı testlerinin kullanımındaki özel durumlar

2.1.2.4.1. Seks steroidleriyle hazırlık yapma

Pubertal yaş grubunda ancak henüz pubertesi başlamamış veya erken pubertal olgularda BH uyarı testlerine geçici yanıtsızlık olabilmektedir. Seks steroidlerinin test öncesi belli bir protokol dahilinde uygulanması ile bu geçici BHE olan olgular saptanabilmektedir. Peripubertal dönemde uyarı testlerinde BH düzeylerinin sıklıkla düşük saptanması nedeniyle bu dönemde uygunsuz BHE tanıları konulduğu bilinmektedir. Günümüzde BH uyarı testlerinden önce seks steroidleriyle hazırlık yapılması konusunda bir görüş birliği yoktur. Büyüme Hormonu Araştırma Topluluğu'nun bildirisinde BH uyarı testi öncesinde seks steroidleriyle hazırlık yapılması tavsiye edilmemesine karşın ergenlik öncesi normal çocukların %61'inin üç uyarı testinin ardından zirve BH düzeylerini 7,2 ng/ml'in üzerine çıkartamadıkları gösterilmiştir (35,48).

Aslında BH uyarı testinden birkaç gün önce östrojen veya androjen uygulayarak yapılan seks steroidleriyle hazırlık işlemi gerçek BHE ile yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi arasında ayırım yapmak için tasarlanmış ilave bir manevradır (49). Normal çocuklarda ergenlikte seks steroid düzeylerindeki belirgin yükselişe bağlı olarak doğrudan BH salgılamasında da belirgin bir artış vardır (50). Yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan çocuklar ergenlik öncesi veya erken ergenlik dönemlerinde çok az BH salgılamaktadır ancak ergenlik dönemi ilerledikçe BH salgılamasında normal bir artış gösterirler. Bu nedenle, peripubertal yaşlardaki bir çocukta yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Böyle çocuklarda BH uyarı testleri yapılmadan önce seks steroidleriyle hazırlık yapılması yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan çocukların önemli bir miktarını saptamada fayda sağlayacaktır (51).

2.1.2.5. Büyüme hormonu durumunu değerlendirmede kullanılan diğer testler

Farmakolojik testlerin yapay doğası nedeniyle normal fizyolojik koşullar altında her zaman BH salgısını yansıtmayabileceklerinden BHE tanısında egzersiz testi, 24 saatlik BH profili çıkarılması ve üriner BH değerlendirmesi gibi BH salgısını fizyolojik olarak değerlendiren testler kullanılabilir.

Normal BH düzeyi ve düşük IGF-1 düzeyi örneğindeki gibi BH ve IGF-1 verileri birbiriyle çeliştiğinde nörosekretuar işlev bozukluğu açısından zamana yayılmış spontan BH salgılamasının değerlendirilmesi düşünülebilir.

2.1.3. Radyolojik değerlendirme

Bir yaşından büyük büyüme geriliği bulunan çocukların rutin değerlendirmesinin bir parçası olarak sol el bilek röntgeninden kemik yaşı değerlendirmesi yapılmalıdır. Bir yaşın altındaki bebeklerde kemik yaşının diz ve ayak bileği röntgenlerinden değerlendirilmesi faydalı olabilir. BHE olan olgularda kemik yaşının takvim yaşından en az iki SS geri olması beklenir. Kemik yaşında beklenen geriliğin derecesi BHE'nin süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir (33).

Son yıllarda BHE ve ilgili bozuklukların tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MR) önemli yer tutar. Genetik kusuru olan veya olmayan İBHE ve

ÇHHE'de, MR'da şu özellikler kaydedilmelidir: ön hipofiz yüksekliği ve/veya hacmi, hipofiz sapının anatomisi ve arka hipofiz konumu. MR ideal olarak kontrastlı veya kontrastsız 2-mm dilimler halinde çekilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ön hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı agenezisi ve arka hipofiz ektopisi gibi farklı morfolojik anomalilerin yanı sıra hipofiz büyüklüğünü göstererek BHE olan çocukların tanısallı sınıflandırılmasına olanak sağlamıştır. İzole veya ÇHHE düşünülen olguların hipofiz görüntülemelerinde yapısal bozukluklar saptanabilir. Yapısal bozukluk varlığında kalıcı BHE olma olasılığı daha fazladır (52).

Normal hipofiz bezi yüksekliği 0-1 yaş için $3,5 \pm 0,5$ mm, 1,1-5 yaş için $4,0 \pm 0,7$ mm, 5,1-10 yaş için $4,5 \pm 0,6$ mm, 10,1-15 yaş için $5,3 \pm 0,8$ mm, 15,1-20 yaş için $6,1 \pm 0,3$ mm, erişkin kadınlar için $5,3 \pm 1,2$ mm, erişkin erkekler için $4,9 \pm 1,0$ mm olarak tanımlanmıştır (53).

Intrakranial tümör, infiltratif bozukluk ve yapısal bozukluk şüphesinde kraniyal MR yapılmalıdır. Hipotalamus ve hipofiz bölgesinin görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografinin değeri düşüktür ancak kemik anomalileri için faydalıdır. Kraniyofarinjiomada sıklıkla görülen intrakraniyal kalsifikasyon kafa grafilinde tespit edilebilir.

2.1.4. Genetik bozuklukların değerlendirilmesi

Normal hipofiz gelişimini düzenleyen süreçler hakkındaki bilgilerimiz ile ilgili son yıllarda kaydedilen ilerlemeler İBHE ve ÇHHE'nin bir dizi genetik sebebinin tanımlanmasına yol açmıştır. Örneğin, HESX1 genindeki mutasyonlar septo-optik displazi (SOD), ÇHHE ve İBHE ile ilişkilendirilirken SOX3, LHX3, LHX4, PROP1 ve POU1F1 genlerindeki mutasyonlar hipopitüitarizmin çeşitli formlarıyla ilişkilendirilmiştir. BH ve BH salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) kodlayıcı genlerdeki mutasyonlar İBHE ile ilişkilendirilir (54).

Boy kısalığı erken başlamışsa, ailede benzer öykü varsa, olgunun boyu ortalamadan 3 SS ve daha kısa ise, BH uyarı testlerine aşırı düşük BH yanıtı alınıyor ve IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri çok düşük ölçülmüşse altta yatan genetik

bozukluklardan şüphelenilir. Genetik mutasyon testleri günümüzde sadece araştırma laboratuvarlarında bulunmaktadır. Mutasyonların nadir olması, fenotiplerin ve penetransın değişkenliği genotiplemenin henüz BHE tanısı için rutinde kullanılamama nedenleridir. Günümüzde tanının altın standardı BHE'yi destekleyen klinik, oksolojik, biyokimyasal ve radyolojik verilerin kombinasyonudur (35).

2.2. Büyüme hormonu eksikliğinde tanı güçlükleri

Büyüme hormonu eksikliğinin tanımı ve BH replasman tedavisi günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Halen BHE tanısını koymada uluslararası kabul görmüş tek bir tanı kriteri yoktur. BHE'yi araştırmaya başlamadan önce oksolojik verilerin bozulduğunun diğer bir deyişle büyüme hızının azaldığının gösterilmesi genel olarak kabul görür. Ancak büyüme hızında normal popülasyondan ne kadar sapma olunca BHE'yi araştırmak gerektiği üzerinde görüş birliği yoktur. Benzer şekilde BH uyarı testlerinde zirve BH yanıtı 10 ng/ml'nin altında olması çocuklarda BHE tanı kriteri olarak kullanılmaktadır ancak farklı merkezlerde kullanılan *immünoassayler* ve uyarı testleri arasında çeşitlilik mevcuttur. Bu nedenle farklı merkezlerden bildirilen zirve BH düzeylerinde farklılıklar mevcuttur.

Büyüme hormonu eksikliğini tanımlamada tek bir klinik bulgu olmadığı gibi, BH salgısında azalmaya neden olacak birden fazla patoloji de var olabilir. İlk olarak BHE idiyopatik veya organik olabilir. İkinci olarak BHE izole veya diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte olabilir. Üçüncü olarak BH salınımında azalma hipofizde BH salgılayan hücrelerde işlev kaybına bağlı olabileceği gibi hipotalamusta GHRH yapımındaki bozukluklara bağlı da olabilir. Son olarak da BH salınımındaki bozukluk komplet veya parsiyel olabilir.

Büyüme hormonu durumunun değerlendirilmesinde karşılaşılan başlıca tanısal güçlük idiyopatik BHE, normalin varyantları ve idiyopatik boy kısalığı ayrımının tam olarak yapılamamasıdır. Uyarı testleri komplet BHE'yi rahatlıkla teşhis edebiliyor olsa da parsiyel BHE, idiyopatik boy kısalığı ve yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi arasındaki sınırlar belirsizdir. Tanısal karmaşanın boyutunu BHE'nin derecesi belirler. Normalin varyantı olan grupla karıştırılması en az olası

grup komplet BHE'dir. Dolayısıyla, IGF-1 ile IGFBP-3 ölçümleri ve dinamik BH uyarı testleri en iyi sonucu komplet BHE olan çocuklarda verir. Bu tanısal güçlüğü çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında en önemli sebep parsiyel BHE ve normalin varyantı olan grupta oksolojik ve biyokimyasal parametrelerin iç içe geçmiş olmasıdır. Bu nedenle bazı hastalara yanlış olarak BHE tanısı konulabilmektedir. BHE tanısında kullanılan kriterler ile ilgili karşımıza çıkan güçlükler alt başlıklar altında aşağıda tek tek incelenecektir.

2.2.1. Klinik ve oksolojik değerlendirmede karşılaşılan tanı güçlükleri

Büyüme hormonu eksikliğini tanımlamada kullanılan tek bir klinik bulgu yoktur. BHE olan çocuk ağır boy kısalığı, azalmış büyüme hızı ve kemik yaşı geriliği ile başvurur. Bu bulguların ağırlığı BHE'nin süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir.

Büyüme hormonu eksikliğinin şiddeti arttıkça tanı koymak kolay olmaktadır, ancak BHE'nin parsiyel olduğu olgularda tanı koymak güçleşmektedir. 1985 yılına kadar, replasman tedavisi insan kadavra hipofizinden alınan BH ile yapılmaktaydı; bu durumda BH ekstresi elde etmek sınırlı olduğu için amaç komplet ve ağır BHE vakalarını tanımak ve tedavi etmektir. Rekombinan DNA'dan elde edilen BH'nin kullanılabilir hale gelmesinden sonra BHE'nin sadece ciddi olduğu olgular değil daha hafif olduğu parsiyel olgular ve Turner sendromu, Prader Willi sendromu, gestasyon yaşına göre küçük bebekler, hatta idiyopatik boy kısalığında bile BH kullanılır hale gelmiştir. Endokrinolojide kullanılan diğer tedavilerle karşılaştırıldığında BH replasmanı pahalı bir tedavidir. Bu nedenle, günümüzde belli ülkelerde ağırdan hafife kadar tüm formlarda BHE olan çocuklar BH replasmanı için aday olarak düşünülürken diğer ülkelerde ekonomik sıkıntılar nedeniyle sadece ağır BHE olan olgular BH replasman tedavisi için adaydır. Bu gözlemler dünyanın farklı yerlerinde BHE tanısı için uygulanan tanı kriterlerindeki çeşitliliğin bir kısmını açıklayabilir.

Büyüme hormonu eksikliği tanısında kullanılan büyüme verileri her zaman BHE olan çocukla normalin varyantlarını birbirinden ayırmaya yetmez. Her iki grupta da boy SSS ve büyüme hızı birbirine benzer olabilir. Büyüme hızında azalma özellikle yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan olgularda BHE'ye benzer

şekilde düşük saptanabilir. Bu olgularda puberte gecikmekte ve puberte öncesi büyüme hızında belirgin yavaşlama olmaktadır.

Büyüme hormonu tedavisi herhangi bir kısa çocukta kısa vadeli büyüme hızını artırabilir. Bu nedenle BH tedavisinin ilk yılında BH'ye alınan büyüme yanıtı BHE tanısını teyit etmek için kullanılamaz. Ayrıca, 3 yıllık BH tedavisinin ardından zirve BH değerleri 5-10 ng/ml arasında olan çocukların büyüme yanıtı zirve BH değeri 10 ng/ml üzerinde olanlarınkinden önemli ölçüde farklı bulunmamıştır (55).

2.2.2. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilişkili tanı güçlükleri

IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin komplet BHE tanısında güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Ancak IGF-1 ve IGFBP-3 sonuçlarıyla dinamik uyarı testlerine verilen BH yanıtları karşılaştırıldığında; özellikle parsiyel BHE olan olgularda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi normal olup uyarı testlerine düşük yanıt alınan veya IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi düşük olduğu halde uyarı testlerine normal yanıt veren olgular bildirilmiştir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri tek tek değerlendirildiğinde BHE tanısı için yeterli duyarlılıktan yoksundur ancak birlikte %90'lık bir seçiciliğe sahiptir. BHE tanısını koymada büyüme hızı ve IGF-1 düzeyinin kombinasyonu yüksek bir duyarlılık (%95) ve seçiciliğe (%96) sahiptir ve ikinci bir büyüme uyarı testine olan ihtiyacın yerini alabileceği savunulmaktadır (56).

IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilirken yaş, cinsiyet ve puberte evresine göre düzeltilmelidir. Normali patolojik olandan ayırmak için standardize edilmiş referans değerleri kullanılmalıdır. IGF-1 ve/veya IGFBP-3 için -1,5 veya -2 SS'dan küçük eşik değerleri, IGF düşüklüğünün diğer nedenleri (malnutrisyon, karaciğer hastalığı, hipotiroidi) olasılık dışı olduğunda BH aksında anormallik olduğunu akla getirmektedir (24).

Normal ve hasta bireyler için tanımlanan değerler ise birbiri ile iç içe geçebilmektedir ve bu durum sorun oluşturmaktadır. BH testinin 155 BHE olan çocukla 219 kısa boylu normal çocuğu birbirinden ayırmak için altın standart olarak kullanıldığı bir çalışmada IGF-1 düzeyinin beşinci persentilde olması %95 duyarlılık, %60 seçicilik, %75 doğruluk derecesi ile ilişkilendirilmiş ve persentil değeri

düştükçe seçiciliğinin arttığı ve %95'e ulaştığı gösterilmiştir (57). Juul ve Skakkebaek (58) de çocukluk dönemi BHE tanısında IGF-1 ölçümünün yararlı olduğunu bildirmiş ancak Blum (57) tarafından bildirilen bulguların aksine ileri yaştakilerden çok daha genç yaştaki çocuklarda daha yararlı olduğu sonucuna ulaşmıştır. Sırasıyla 10 yaşın altındaki çocuklarda ve 10 ile 20 yaş arasındaki çocuklarda %88,8 ve %52,3'lük bir doğruluk değeri bildirmişlerdir (58).

Serum IGF-1 düzeyi ile BH zirve değerinin korelasyon sergilemediğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (59,60). BHE'de IGF-1 değerleri normal aralıkta bulunabilir. Altmışsekiz BHE olan çocuk, 197 normal boylu çocuk ve 44 normal kısa çocuğun bulunduğu bir çalışmada BHE bulunan çocukların %18'inin serum IGF-1 düzeyleri normal aralıkta bulunduğu normal kısa çocukların ise %32'sinin serum IGF-1 düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (61).

IGFBP-3 ölçümü ile ilgili yapılan çalışmalardan Blum ve ark. (30) yaptığı çalışmada BHE olan 132 çocuktan 128'inin beşinci persentilin altında serum IGFBP-3 düzeyine sahip olduğunu, buna karşın 130 normal çocuktan 124'ünün beşinci persentilin üzerinde IGFBP-3 konsantrasyonlarına sahip olduğunu bildirmiştir. BHE tanısında IGFBP-3 ölçümünün yararı konusunda yapılan daha yeni bir değerlendirmede ise Juul ve Skakkebaek (58) duyarlılık ve seçicilik değerlerini 10 yaşından küçük çocuklarda sırasıyla %60 ve % 97,9 olarak ve 10-20 yaş arası çocuklarda %56,5 ve %78,7 olarak bildirmiştir.

2.2.3. Büyüme hormonu uyarı testleri ile ilgili tanı güçlükleri

En iyi merkezlerde bile büyümenin sonunda değerlendirildiğinde BHE tanısı ile tedavi edilen çocukların %25-75'inin BH uyarı testi ile normal bir BH düzeyine sahip olduğu bulunmuştur (62,63). Bu durum, tanı esnasında BHE için klasik tanı kriterlerin uygulanmasına ve büyüme geriliğinin diğer nedenlerinin ekarte edilmesine rağmen ortaya çıkabilir.

Büyüme hormonu düzeyini değerlendiren farmakolojik testlerin güvenilirliği literatürde birçok çalışmada sorgulanmıştır. BHE tanısı için kullanılan uyarı testlerinin bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikli olarak bu testler farmakolojik testlerdir

ve fizyolojik değildir. Bu testlerde uyaran olarak farklı farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bu testler için yaş ilişkili normal referans değerler kesin olarak tanımlanmamıştır. BHE tanısını koymada kullanılan eşik değerler rastgele seçilmiştir. Hem anormal hem normal çocuklarda yinelenabilirlik uygulanan test aynı olduğunda bile zayıftır. BH düzeyi tekrarlanan testlerde geniş ölçüde değişkenlik göstermektedir. Ölçümlerde kullanılabilecek standart bir serum BH ölçüm yöntemi yoktur ve kullanımda olan yöntemlerde BH düzeyinin standartları laboratuvarı laboratuvara değişkenlik gösterir. Yaş ve seks steroid düzeyi yanıtı etkiler. Beslenme yeterliliği ve vücut kompozisyonu, özellikle adipozite, yanıtı etkileyebilir. Kullanılan tüm testler maliyetlidir. Bu maddeler aşağıda ayrı ayrı tartışılacaktır.

2.2.3.1. Testler fizyolojik değil

Büyüme hormonu eksikliği tanısında kullanılan testlerin farmakolojik testler olduğunu ve fizyolojik durumu yansıtmadığını savunan bazı yazarlar vardır. Ancak yapılan çalışmalarda fizyolojik BH salgısının değerlendiren testler ile farmakolojik uyarı ile BH salgısını değerlendiren testler arasında tanı koyma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2.2.3.2. Kullanılan farmakolojik ajanın ve dozunun farklı olması

Bu testlerde kullanılan farklı farmakolojik ajanlar ve farklı stimülasyon dozları aynı birey için bile farklı BH düzeyleri elde edilmesine yol açmaktadır. Örneğin klonidin için kullanılan stimülasyon dozu çocuklar için 150 µg/m² iken erişkinlerde 200 µg'ın en etkili doz olduğu önerilmektedir. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalar 200 µg klonidin dozunun yeterli BH yanıtı oluşturmadığını göstermiştir. Ancak çocukluk çağında yapılmış bir çok çalışmada klonidinin BH düzeyini etkili bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (64,65).

2.2.3.3. Yaş ve cinsiyet ilişkili normal referans değerlerin olmaması

Bu testler için yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal referans değerleri kesin olarak tanımlanmamıştır. BHE olan olgular ve normalin varyantı olan olgular arasında BH uyarı testlerine yanıt olarak elde edilen zirve BH düzeyleri açısından bir iç içe geçmişlik vardır ve bunlar arasında net bir ayrım yapılamamaktadır. Ghigo ve

ark. (46) 472 normal büyüme hızı olan çocuğu değerlendirmiş ve bunların %10,2'sinde zirve BH < 10 ng/ml olduğunu, %2,6'sında zirve BH < 7 ng/ml olduğunu göstermiştir. Silva ve ark. (41) da BHE'yi gösteren eşik değeri 7 ve 10 ng/ml olarak aldıklarında normal prepubertal çocukların %16,7 ve %33,3'ünün yanlış BHE tanısı aldıklarını göstermiştir. Yine Zadik ve ark. (65) 39 normal çocuğun 3'ünde zirve BH yanıtı < 5 ng/ml bulmuştur. 780 kısa çocukta yapılan iki testi değerlendiren bir çalışmada da olguların 1/5'inde her iki testin yanlış olarak düşük bulunduğu ve eşik değerleri 7 ve 10 ng/ml alındığında seçiciliğin düştüğü belirtilmiştir (66). Tablo 2.2'de sağlıklı normal büyüyen çocuklarda yapılan çalışmalarda BH uyarı testlerinin yüzde kaçının BHE için tanımlanmış eşik değerlerin altında olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Büyüme hormonu uyarı testleri için tanımlanmış eşik değerin altında olan sağlıklı çocuk yüzdesi

Yazar, Yıl	1. Test	2. Test	Olgu Sayısı	Eşik Değer (ng/ml)	Eşik Değerin Altındaki Yüzde (%)
Hoeck,1995 (67)	ITT	ITT	16	5	1.test %12,5/ 2.test %12,5
				10	1.test %31,3/ 2. test %37,5
Zadik, 1990 (65)	Klonidin	Arjinin / ITT	39	5	Her 2 testte de %7,7
Hoffman,1994 (68)	ITT		25	5-10	%16 / %32
Ghigo,1996 (46)	Arjinin		79	5-10	%12,6-%32,9
	Klonidin		69	5-10	%10,1-%23,2
	L-dopa		55	5-10	%23,6-%36,4
	Glukagon		40	5-10	%10,0-%35,0
Rahim, 1996 (64)	Arjinin		18	5-10	%16,0-%33,0
	Klonidin		18	5-10	%61-%83
	Glukagon		18	5-10	%0-%11,0
	Plasebo		18	5-10	%83,0-%94,0

2.2.3.4. Kullanılan eşik değerlerin rastgele seçilmesi

Büyüme hormonu eksikliği tanısını koymada kullanılan eşik değerler rastgele seçilmiştir. BHE tanısı koymak için gereken eşik değeri günümüzde 10 ng/ml olarak kabul edilmektedir. BH uyarılarına karşı alınan BH yanıtı konusunda normal değerleri tanımlamada veri eksikliği mevcuttur (34). Bu nedenle normal bir yanıtı tanımlamak için kullanılan eşik değerler rastgele seçilmiştir. Eşik değerler test tipinden ve ilgili yöntem metodolojisinden bağımsız olarak kullanılır; bu da testlerde bireyler arası ve birey içi karşılaşılabilecek bir değişkenlik olmasının yanı sıra eşik değerlerinin kullanılan yöntemle göre de değişkenlik göstereceği iyi bilindiğinden yorumlamayı zorlaştırmaktadır.

Kaplan ve ark.'nın (69) çalışmasında BHE olmayan 91 çocuktan 80'sinin (%88) ITT'de ≥ 5 ng/ml zirve BH yanıtı gösterdiği ve 53 BHE olan çocuktan tamamının aynı uyarana 5 ng/ml'nin altında zirve BH yanıtı gösterdiği saptanmıştır. Bu ve buna benzer çalışmaların sonuçlarına dayanarak BHE'yi tanımlamada kullanılan eşik değeri ilk olarak 5 ng/ml olarak kabul edilmiştir. BH uyarı testleri yaygınlaştıkça BH yanıtı eşik değeri aşama aşama 7 ng/ml'ye çıkarılmıştır (34) ve en sonunda biyosentetik BH'nin ulaşılabilirliğinin artmasıyla 10 ng/ml değerine ulaşmıştır.

2.2.3.5 Düşük yinelenebilirlik

Aynı testin tekrarında aynı olgu için bile farklı BH sonuçları alınabilir yani testlerin olgu içi yinelenebilirliği çok zayıftır, seçicilikleri düşüktür, olgu içi değişkenlikleri ise çok yüksektir. Bu nedenle, hatalı pozitif BHE tanısı sayısını azaltmak için en az iki tane BH uyarı testi uygulanması önerilmektedir. Tablo 2.3'de çeşitli BH uyarı testlerinin yinelenebilirliği gösterilmiştir. Örneğin varyasyon katsayısı %60 ise ve ilk testte elde edilen zirve BH düzeyi 10 ng/ml ise, aynı kişi ikinci kez test edildiğinde zirve BH değerinin %95 kesinlikle 0-22 ng/ml düşmesi beklenir.

Cacciari ve ark. (70) çocukluktan itibaren BH replasman tedavisi alan olgularda replasman tedavisinin kesildiği bir sırada yapılan ikinci test tekrarında, ilk

test tekrarında BH yanıtları normal bulunan çocukların %45,6'sının yeniden BHE göstermeye başladığını göstermiştir. Araştırmacılar bu durumu testin yinelenebilirliğinin düşük ve olgu içi değişkenliğinin yüksek olmasına bağlamışlardır.

Tablo 2.3. Büyüme hormonu uyarı testlerinin yinelenebilirliği

Testin Adı	Varyasyon Katsayısı (%)	%95 Güvenlik Aralığı*
Arjinin	77,5	0-25,5
Klonidin	58,0	0-21,6
GHRH	60,0	0-22,0
L-Dopa	89,2	0-27,8

* İlk test zirve değeri 10 ng/ml ise 2.testin %95 güvenlik aralığı verilmiştir.

2.2.3.6. Ölçüm yönteminin standardizasyonu

Ölçümelerde kullanılabilecek standart bir serum BH ölçüm yöntemi yoktur ve kullanımda olan yöntemlerde BH düzeyinin standartları laboratuvaradan laboratuvara değişkenlik gösterir. BH düzeylerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan immünolojik yöntemler poliklonal antikor kullanılan *radyoimmünoassay* (RIA), monoklonal antikor kullanılan immünoradyometrik (IRMA) ve poliklonal veya monoklonal antikor kullanılan *enzim bağlı immünosorban assay* (ELISA) yöntemleridir. Poliklonal antikor kullanılan RIA yönteminin seçiciliği monoklonal antikorların kullanıldığı immünometrik yöntemlere göre düşüktür. BH'nin çok sayıda moleküler formu olması nedeniyle RIA ile ölçümde daha yüksek BH düzeyleri elde edilmektedir. Yöntemler arasında değişkenlik olduğu için normal ve anormal değerler her laboratuvar için ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Normal ve BHE olan çocuklar arasında zirve BH düzeyleri açısından bir iç içe geçmişlik olduğu da bilinmektedir. BH düzeylerindeki değişkenlik farklı çalışmalarda farklı BH yöntemlerinin kullanımına bağlı olabilir.

Günümüzde BH, IGF-1, ve IGFBP-3 ölçümünde standardizasyonu geliştirmek için BH referans preparatının rekombinant 22-kDa insan BH olması tavsiye edilir (35). Bu preparatlar uluslararası kalibratör olarak kullanılmaktadır. Halen kabul edilebilir bir IGF-1 ve IGFBP-3 referans kalibratörü bulunmamaktadır.

2.2.3.7. Yaş, cinsiyet, seks steroid düzeyi etkisi

Yaş, cinsiyet ve seks steroid düzeyi testlere yanıtı etkiler. BH yanıtında cinsiyetle ilgili farklılıklar bildirilmiştir. Kadınlarda bazal BH salgısının ve uyarılmış BH yanıtının dolaşımdaki estradiol düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği ve menstrual döngüye bağlı olduğu bilinmektedir (67,71). Pubertedeki kızlarda, klonidine verilen ortalama zirve BH yanıtı erkeklerden daha yüksektir (72). Bunun aksine, prepubertal olguların zirve yanıtları erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Boy kısalığı olmayan normal büyüyen çocuklarda klonidine verilen zirve BH yanıtı pubertal evreyle birlikte artmaktadır. Tüm bu verilere zıt olarak, Cavallo ve ark. (73) idiopatik boy kısalığı olan çocuklarda bir dizi stimülasyon testinde cinsiyetin veya pubertal gelişimin başlamış olmasının etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Yaşın BH uyarı testlerini etkileyen bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Çocuklarda klonidin testi güvenilir bir şekilde kullanılmakta iken erişkinlerde klonidin uyarısına karşı yanıtın yaşın artmasıyla birlikte azaldığı bildirilmiştir (74). GHRH+arjinin kombinasyonunda BH yanıtının yaştan etkilenmediği gösterilmiştir (75). Prepubertal çocuklarda yaşın bazal veya uyarılmış BH salgısı üzerindeki etkisi konusunda çok az şey bilinmektedir. Albertsson-Wikland ve Rosberg (76) tarafından yapılan bir çalışmada, 127 prepubertal normal çocukta BH salgısı ile cinsiyet veya yaş arasında korelasyon bulunmamıştır. On ve on bir yaşları arasındaki prepubertal erkek çocuklarda farmakolojik uyaranlara karşı BH yanıtında geçici bir azalma olduğu açıklanmıştır (77). Marin ve ark. (48), seks steroidleri ile hazırlık işlemi yapılmadığında, prepubertal normal çocuklarda zirve BH için normalin alt limitinin 1,9 ng/ml kadar düşük bir düzeyde olduğunu ve çeşitli farmakolojik uyaranlara verilen ortalama yanıtın çocukluktan erişkin döneme doğru arttığını bulmuştur.

2.2.3.8. Beslenme ve vücut kompozisyonu

Beslenme ve vücut kompozisyonu, özellikle adipozite, BH yanıtını etkiler. Çalışmalar obezitenin BH yanıtını düşürdüğünü göstermektedir (78). Bu nedenle obezitenin hesaba katılmaması kısa boylu bazı hastalara yanlışlıkla BHE tanısı konulmasına yol açabilir.

Martha ve ark. (79) kırkaltı sağlıklı erkek çocuktan oluşan bir kohortta vücut kitle indeksi-standart sapma skoru (VKİ-SSS) ve yirmidört saat BH salgısı arasında anlamlı bir negatif ilişkinin olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde normal boy ve kilodaki 132 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada Rose ve ark. (80) kızlarda VKİ ve ortalama gecelik BH salgısı arasında anlamlı negatif ilişki olduğunu göstermiştir ancak benzer bir ilişki erkeklerde bulunmamıştır. Son olarak, Albertsson-Wikland ve ark. (81) 208 sağlıklı çocukta yapılan araştırmada pubertal çocuklarda VKİ-SSS ile BH salgılanması arasında negatif bir ilişki olduğunu ancak ergenlik öncesi çocuklarda bunun olmadığını göstermiştir.

Çok sayıda çalışmada, çocuklukta İBHE tanısı konan bireylerin büyük bir yüzdesinin erişkinlikte tekrar test edildiğinde BHE olmadığı bulunmuştur; bu da BH uyarı testlerinin birçok çocukta hatalı pozitif BHE sonucu verdiğini akla getirmektedir. Maghnie ve ark. (82) beslenme durumunun bu hatalı pozitiflerin bir kısmından sorumlu olabileceğini göstermiştir. Bu kohortta BH uyarı testleri başlangıçta BHE'yi destekleyen kısa boylu 17 çocuktan 11'i, 3 günlük bir hipokalorik diyet sonrasında artmış zirve BH değerleri göstermiştir. Bu veriler ışığında, uzun vadeli beslenme durumunun bir göstergesi olarak VKİ'nin uyarılmış zirve BH düzeyini etkilemesi olasıdır.

2.2.4. Radyolojik değerlendirme ile ilgili karşılaşılan tanı güçlükleri

Çalışmalarda hipofiz hipoplazisi olan bazı hastalarda hipofiz hacminin zamanla normal sınırlara ulaştığı gösterilmiştir. Maghnie ve ark. (82) tanı zamanında ön hipofiz bezi küçük olan yedi hastadan altısında MR ile yeniden değerlendirmenin ardından hipofiz hacminin normal sınırlarda olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde hipofiz büyüklüğünde yaşla ilgili fizyolojik artış bildirilmiştir (83). Bu

bulgu BHE olan çocuklarda görülen küçük hipofiz bezinin patolojik bir bulguyu mu temsil ettiği yoksa sadece normal bir değişken mi olduğu sorusunu akla getirmektedir. Hipofiz bezinin hacminde pubertenin rolü olduğu düşünülmektedir. FSH ve LH salgısının hipofiz bezinde hiperplaziye yol açtığı gösterilmiştir. Nagel ve ark. (84) kısa boylu çocuklarda hipofiz yüksekliği ve BH salgısı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bildirmiştir. Ancak bu bulgu başka çalışmalarda doğrulanmamıştır. Günümüzde çocuklarda hipofiz büyüklüğünün daha geniş bir normal aralığı olduğu ve hipofiz bezinin normal boyutunun henüz doğru bir şekilde tanımlanmadığı kabul edilmektedir (85).

2.2.5. Büyüme hormonu eksikliği tanısında kullanılan parametrelerin karşılaştırılması

Büyüme hormonu eksikliği tanısı koymak ve normalin varyantı olarak tanımlanan kısa boylu çocuklar ile ayrımını yapmak kolay olmadığı için çeşitli araştırmacılar BHE tanısında kullanılan çeşitli parametreleri karşılaştırarak tanı koymada en çok yardımcı olacak parametreleri belirlemeye çalışmışlardır. Büyüme bozukluklarında klinik değerlendirmenin genel değerlendirmenin en önemli unsuru olduğu bilinmektedir (86). Tillmann ve ark. (59) büyüme bozukluğunun klinik tanısını (öykü, muayene ve büyüme parametreleri) altın standart olarak kullanarak BH uyarı testlerinin performansını serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin performansı ile karşılaştırmışlardır. Standart uyarı testleri sırasındaki zirve BH değerinin 7,5 ng/ml eşik değeri kullanıldığında bu testlerin en etkilisi (%81) olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, bu durum yine de %15 yanlış pozitif oranı ve %27 yanlış negatif oranıyla sonuçlanmıştır. BHE olan çocukların önemli bir miktarının normal IGFBP-3 düzeylerine sahip olduğu gösterilmiş bu da bu testin duyarlılığının zayıf olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. IGFBP-3 için seçicilik ise %92 olarak yüksek bulunmuş ve bu nedenle IGFBP-3 düzeyi düşük bulunduğu büyük ölçüde BHE'nin akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tablo 2.4'de kullanılan biyokimyasal ölçümlerin duyarlılık, seçicilik ve etkinlik yüzdelerinin karşılaştırılması görülmektedir. Bu sonuçlara göre büyüme geriliği olan bir çocuğun değerlendirilmesinde tek BH uyarı testinin en güçlü biyokimyasal araç olduğu; bu sonucun serum IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümüyle kombinasyonunun BHE tanısında

oldukça etkili olarak kullanılabileceği önerilmiştir.

Pratikte en fazla bilgi IGF-1 ve IGFBP-3 değerlendirmesinin bir tek uyarı testi ile birlikte uygulanmasıyla elde edilir. İkinci bir BH uyarı testinin uygulanması şiddetli BHE tanısına çok az katkı sağlayacaktır. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal olan ve bir uyarı testine verdiği zirve BH yanıtı normalin altında olan az büyüyen bir çocukta ikinci bir BH uyarı testi yapılması BHE ve normal olan çocuğun ayırımında faydalı olacaktır. Eğer ikinci BH uyarı testinin sonucu normalse BHE tanısı ortadan kalkmaktadır. Her iki uyarı testinde normalin altında BH yanıtı söz konusu ise BHE tanısı desteklenmiş olmaktadır.

Tablo 2.4. Biyokimyasal ölçümlerin duyarlılık, seçicilik ve etkinliği

Biyokimyasal Ölçüm	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Etkinlik(%)
Uyarı testinde zirve BH düzeyi	5 ng/ml	53	92	78
	7,5 ng/ml	73	85	81
	10 ng/ml	85	76	79
IGF-1	-2 SSS	34	72	59
	-1,5 SSS	43	56	51
IGFBP-3	-2 SSS	22	92	68
	-1,5 SSS	28	90	68

2.3. RETEST (TEST TEKRARI)

2.3.1. Test tekrarı nedir?

Büyüme hormonu eksikliği tanısı konulup tedavi başladıktan belli bir süre sonra BHE'nin devam edip etmediğini farmakolojik bir test ile test etmektir.

2.3.2. Test tekrarı yapılmalı mı?

Erişkin dönemde ve erişkin döneme geçiş döneminde BH replasman

tedavisinin gerekliliğine karar vermede test tekrarının kullanılmasını öneren görüşler mevcuttur. İdiyopatik BHE olan çocukların değişik verilerde %25-75 gibi bir kısmının BH replasman tedavisi kesildikten sonra erişkin boyda test tekrarı ile değerlendirildiğinde BH salgılarının normal bulunduğu gösterilmiştir (3). Bu olgularda bazı yazarlara göre geçici BHE vardır. Wacharasindhu ve ark. (87) geçici BHE fikrini desteklemekte ve pubertede seks steroidlerinin etkisi ile BH salgısının hipotalamik kontrolünün olgunlaştığını ve puberte öncesi bu olgunlaşma olmadığı için BH salgısının yetersiz olduğunu ve bu nedenle prepubertal çocuklarda geçici BHE görüldüğünü belirtmektedir. Loche ve ark. (88) da geçici BHE tanısını sorgulamak için ilk tanıdan sadece birkaç ay sonra tüm olgulara test tekrarı yapmış ve neredeyse tüm olgularda test tekrarında BH yanıtının normal bulunduğunu göstermiştir. Bu hastalarda farmakolojik testin güvenilirliğinin düşük olması ve eşik değerlerin BH salgısının ergenlik döneminde olduğu gibi fizyolojik artışını hesaba katmadan rastgele seçilmesine bağlı BHE tanısının hatalı biçimde konmuş olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir. Günümüzde bu hastalarda geçici bir BHE olduğundan çok, tanıda kullanılan oksolojik ve biyokimyasal parametrelerin yeterince güvenilir olmadığı, normal ve patolojik olguları ayırmada yeterince hassas olmadıkları ve bu nedenle iki farklı zamanda yapılan testlerde farklı sonuçlar alındığı düşünülmektedir.

Erişkinlerde BHE ile ilişkilendirilen bir klinik sendromun yeni anlaşılması ve bu sendromun özelliklerinden birçoğunun BH replasman tedavisiyle olumlu yönde düzeleceği gerçeği bazı hastalar için BH tedavisinin erişkin boya ulaştıktan sonra da devam ettirilmesi gerektiğini gündeme getirmiştir (5). Bu hastalara bu nedenle test tekrarı yapılması önerilmektedir. Test tekrarı yapılmasını güçlü şekilde savunmanın başlıca nedenlerinden bir tanesi de çocuklukta konulan BHE tanısının o hastanın yaşamı boyunca BHE'nin devam edeceği sonucuna varmak için yeterli olmamasıdır.

Test tekrarı yapılmasını savunmanın bir başka nedeni erişkinlerde BHE tanısının biyokimyasal kriterlerinin çocuklarda BHE tanısı için kullanılanlardan farklı olmasıdır. Erişkinlerde BHE tanısında 3-5 ng/ml'den az bir zirve BH yanıtının tanısız olduğu konusunda pek çok kişi aynı fikirdedir (89). BH yanıtı 3 ng/ml altında olan hastalar BH replasman tedavisi erişkin boya ulaşıldığında kesilirse erişkin BHE

sendromu geliştirmeye en yatkın olan hastalardır ve bu hastalar erişkin dönemde de düşük doz BH replasman tedavisinden büyük ölçüde yarar görmesi beklenen gruptur.

Çocukluk çağında BHE'nin en sık nedeni neredeyse tüm serilerde idiyopatik BHE'dir (5). Çocukluk çağında idiyopatik BHE tanısı almış olguların çoğu erişkin dönemde yeniden değerlendirildiğinde bu olguların çoğunun normal BH yanıtı gösterdiği saptanmıştır. Bu hastaların belirli bir oranının normalin varyantı olan grup olduğu, ancak çocukluk döneminde kullanılan oksolojik ve biyokimyasal tanı kriterlerinin düşük duyarlılık ve seçicilik nedeni ile BHE ve normalin varyantı olan grup arasındaki ayırımın net olarak yapılamadığı ve bu olguların yanlış olarak idiyopatik İBHE tanısı aldığı düşünölmektedir. Örneğin yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan olgulara seks steroidleri ile hazırlık yapılmadan BH uyarı testi yapılırsa bu olguların yanlış pozitif tanı aldıkları görölmüştür (90). Çocukların normal büyüme için erişkinlerden daha fazla BH'ye ihtiyacı olduğuna inanılmaktadır. Bazı hastalarda BHE parsiyel olduğunda çocuklukta normal büyümeyi engelleyeceği ancak erişkin dönemde BHE kriterlerini karşılayacak düzeyde olmayacağı düşünölmektedir.

2.3.3. Test tekrarı kimlere yapılmalı ?

İzole idiyopatik BHE olan olguların aksine, hipofiz bölgesini ilgilendiren kitle lezyonu, geçirilmiş hipofiz cerrahisi, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan ışınlama hasarı veya bunların bir kombinasyonunun sonucu olarak çocuklukta organik BHE tanısı konulan genç erişkinler ikinci kez test edildiğinde bunların BH düzeyinin ender olarak normal bulunduğu gösterilmiştir (62).

Yapısal hipofiz bozuklukları birlikte veya onlarsız ÇHHE olan hastalarda da tekrar testinde BHE'nin devam ediyor olması daha olasıdır (91). Üç ya da daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan ve IGF-1 düzeyi referans aralığının altında olan hastaların BHE olma olasılığı %97 ve üzerindedir. Bu nedenle bu hastalarda tekrar testine gerek olmadığını söyleyen görüş ağırlıklıdır (82).

Hipofiz sap agenezisi ve ektopik arka hipofiz gibi hipotalamus-hipofiz bölgesini ilgilendiren konjenital yapısal bozukluğu olan olgularda BH salgılamasının

tekrar değerlendirilmesine gerek olmayabilir, çünkü bu olgularda BH düzeyi test tekrarında düşük bulunur ve bu olgular kalıcı BHE adayıdır. Yine bu hastalarda farmakolojik uyarı testi sonrasında BH yanıtının hormon eksikliğinin izole veya çoklu olup olmadığına bakılmaksızın düşük olduğu gösterilmiştir (92). Bu çalışmalar BHE'nin şiddetinin sadece eksik hipofiz hormonu sayısı ile değil, MR bulgularıyla da ilişkili olduğunu akla getirmektedir.

Manyetik rezonans görüntülemesi normal olan veya sadece ön hipofiz hipoplazisi olan hastalar yeniden test edilmelidir (82). İkinci kez test edildiğinde bunların BH yanıtlarının normal bulunma olasılığı vardır. BHE olan hastalarda hastayı yeniden değerlendirme kararının dayanması gereken en önemli kriterin farmakolojik uyarı yanıtından çok hipotalamus ve hipofiz bölgesiyle ilgili MR bulguları olması gerektiğini bildiren yayınlar vardır (88).

Transkripsiyon faktörü mutasyonu (örn. POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3 ve LHX4) olanlar ve tanımlanmış bir mutasyonla (örn. BH, BHRHR, SOX3) ilişkilendirilen İBHE olan olgular için BH düzeyinin yeniden test edilmesine gerek yoktur (93).

Büyüme hormonu eksikliğinden büyük ölçüde şüphelenilen hastalarda (örn. konjenital yapısal bozukluğu olanlar, konjenital veya kazanılmış ÇHHE olanlar) IGF-1 düzeyleri çok düşük saptanmış ise bunun kalıcı ve komplet BHE için kesin kanıt olabileceğini, bu hastalarda uyarı testlerini tekrar etmeye gerek olmadığını bildiren yayınlar vardır (94). Öte yandan, normal IGF-1 düzeylerinin komplet BHE'yi olasılık dışı bırakmadığı bilinmelidir; BHE'den şüphelenilen ancak IGF-1 düzeyleri normal olan hastalar uyarı testleriyle incelenmelidir.

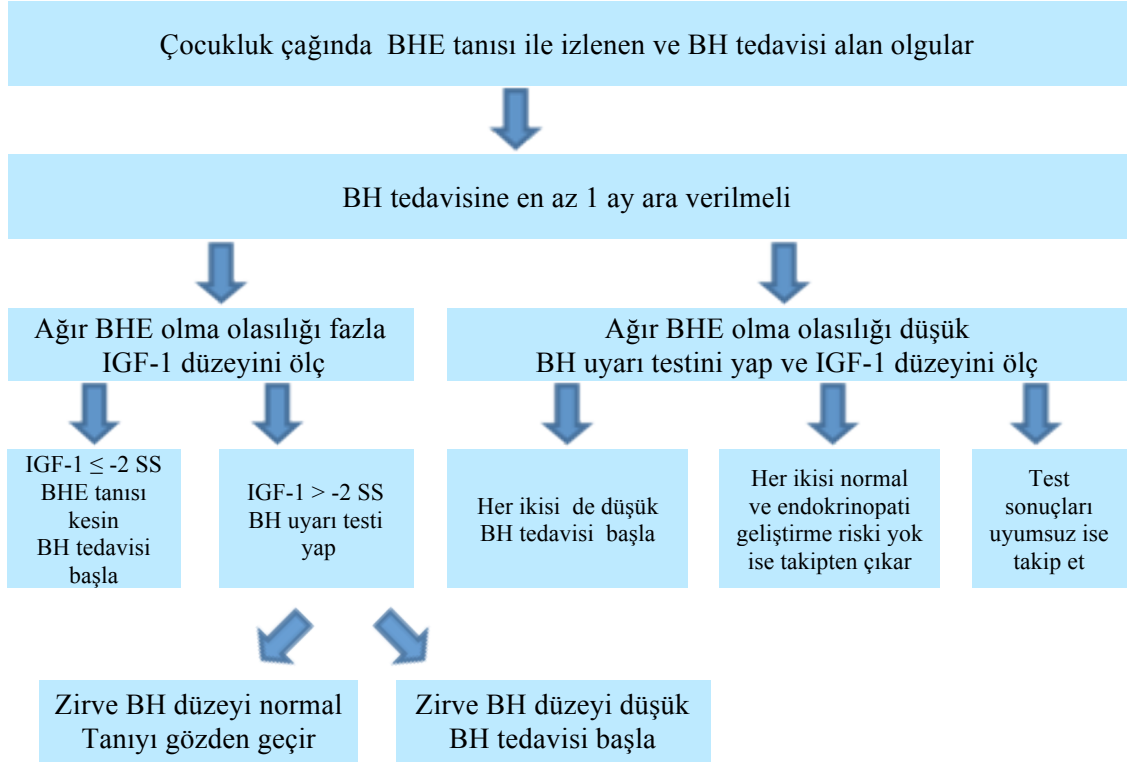
Özellikle çocukluk yaş grubunda idiyopatik BHE tanısı alan gruba test tekrarı yapılmalı ve BHE'nin devam edip etmediği ve erişkin dönemde BH replasmanına devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. İBHE olan çocukların önemli bir bölümünün erişkin boyuna ulaştığında test tekrarlarında normal BH yanıtı gösterdikleri görülmüştür. Bu özellikle daha önceden dinamik testlerde parsiyel BHE (zirve BH, 5-10 ng/ml) tanısı konmuş hastalarda olasıdır (93).

Clayton ve ark. (94) kimlere test tekrarı yapılması gerektiği ile ilgili bir algoritma oluşturmuştur. Bu algoritma şekil 2.1’de özetlenmiştir. Bu algoritmaya göre BH durumunu değerlendirmek için öncelikli olarak serum IGF-1 düzeyi ölçümü ve/veya BH uyarı testi yapılması gerekmektedir. BH-IGF-1 aksının tekrar değerlendirmesinde izlenecek yola karar vermek için öncelikli olarak BHE açısından olguları iki gruba ayırmak gerekir: (a) yüksek olasılık – tanımlanmış bir genetik nedene bağlı olabilecek iki ya da daha fazla ek hormon eksikliği ile birlikte veya onlarsız komplet BHE olanlar, hipotalamus ve hipofiz bölgesinde yapısal bozukluğu olanlar, merkezi sinir sistemi tümörleri veya yüksek dozda merkezi sinir sistemi ışınlamasına bağlı komplet BHE olanlar ve (b) düşük olasılık – izole veya ek olarak bir hormon eksikliğiyle birlikte idiyopatik BHE olanlar.

Bu algoritmaya göre kalıcı BHE olasılığı yüksek olan hastalarda, BH tedavisi kesildikten sonra IGF-1 değerinin ≤ -2 SSS saptanması BHE tanısı için yeterli kanıt olarak düşünülmektedir. Eğer IGF-1 > -2 SSS ise, bir BH uyarı testi uygulanmalı ve testte BH yanıtı düşükse BHE tanısı yeniden teyit edilmiş olmaktadır. Eğer zirve BH uygun eşik değerin üzerindeyse tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Yeniden test edildiğinde BHE çıkma olasılığı düşük olan hastalara ise hem IGF-1 ölçümü hem de bir BH uyarı testi uygulanmalıdır. Eğer her ikisi de düşükse BHE tanısı yeniden teyit edilmiş olmaktadır. İkisi de normalse, önceden merkezi sinir sistemi ışınlaması yapılmış olanlardaki gibi endokrinopati geliştirme riski yüksek olanlar dışındakilerde BHE dışlanabilir. Eğer testler uyumsuzsa hasta takip edilmelidir. Maghnie ve ark. (82) IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin BH replasman tedavisi kesildikten ancak 6-12 ay sonra bakılması durumunda doğru sonuç verdiğini göstermiştir.

İzole BHE olan hastalarda BH durumunu değerlendirmek için iki biyokimyasal test gerekirken ÇHHE olan hastalarda tek BH uyarı testinin yeterli olduğu ileri sürülmektedir (35,89). Bu tavsiyenin nedeni İBHE olan hastalarda elde edilen zirve BH değerlerinin kullanılan teste göre değişmesidir. ÇHHE olan hastalardaki zirve BH düzeyi ölçümleri ise kullanılan testten bağımsız olarak güvenilirdir.

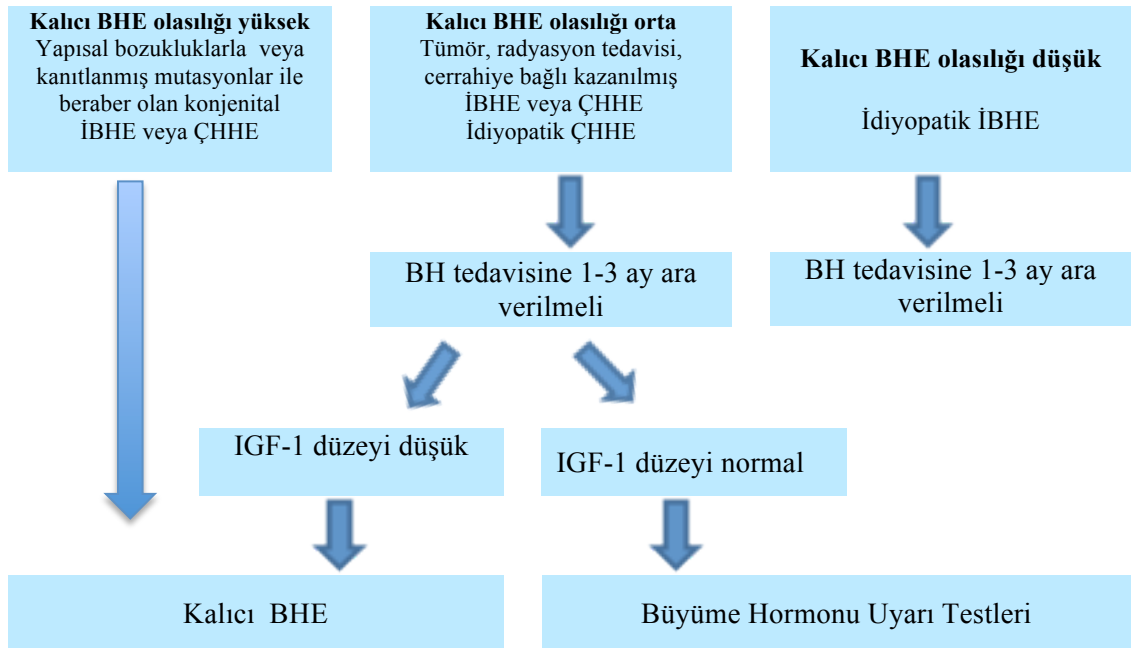
Şekil 2.1. Çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen ve büyüme hormonu replasman tedavisi alan olguların BH ve IGF-1 düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi (94)



Radovick ve ark. (93) da kimlere test tekrarı yapılması gerektiğini değerlendirmiş ve hastaları BHE'nin devam etme olasılığı açısından üç gruba ayırmıştır: kalıcı BHE olasılığı yüksek, orta veya düşük olan gruplar. Yüksek olasılık grubu hipofizde ÇHHE'ye veya İBHE'ye neden olan organik hastalığı olan olguları içermektedir. Somatotrop gelişimini kontrol eden genlerde veya BH geninde mutasyonu gösterilmiş olanlar, orta hat bozukluğu veya hipofiz bezinin yapısal bozuklukları olan bireyler de bu gruba girer. Orta olasılık grubu idiyopatik veya kazanılmış ÇHHE veya kazanılmış İBHE olan olguları kapsar. Bu grup etiyolojisi bilinmeyen konjenital ÇHHE olanları veya hipofiz tümörü, radyasyon veya ameliyat öyküsü olan kazanılmış İBHE ve ÇHHE olan olguları içerir. Düşük olasılık grubu görüntüleme çalışmalarında hipofiz bezi normal veya küçük olan İBHE olgularını içerir. Çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda kalıcı BHE olma olasılığı yüksek olan olgulara test tekrarı yapılmasına gerek olmadığı düşünülmektedir.

Radovick ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamada dikkati çeken birkaç nokta vardır. Genel olarak ÇHHE olan tüm olguların kalıcı BHE olma riskinin yüksek olduğu düşünülse de Radovick ve ark. idiyopatik ve kazanılmış ÇHHE olan olguları orta risk olarak kabul etmiştir. Bunun nedeni olarak da deneyimlerine göre idiyopatik veya kazanılmış ÇHHE olan bazı olguların erişkin BHE kriterlerini karşılamadığını savunmuşlardır. Bu gözlem merkezi sinir sistemi ışınlanması ve BHE öyküsü olan ergenlerin incelendiği başka bir çalışmada olguların %50'sinin test tekrarı yapıldığında erişkin BHE kriterlerini karşılamaması ile desteklenmiştir (14). Radovick ve ark.'a göre orta risk popülasyonunda BH tedavisini 1 ay bırakarak IGF-1 ölçümü yapılmalı ve eğer IGF-1 düzeyi ortalamadan -2 SS düşükse BH uyarı testi tekrarlanmalıdır. İdiyopatik İBHE olan olgularda ÇHHE olanlara göre BHE'nin kalıcı olma olasılığı düşük olduğu için bu olguları düşük risk gibi kabul edip hepsinde BH uyarı testlerinin tekrarlanması gerektiğini savunmuşlardır. Şekil 2.2'de çocukluk döneminde BHE tanısı ile izlenen ve BH tedavisi alan olguların test tekrarları ile değerlendirilmesinde Radovick ve ark. tarafından önerilen algoritma verilmiştir.

Şekil 2.2. Çocukluk döneminde büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen ve büyüme hormonu replasman tedavisi alan olguların test tekrarları ile yeniden değerlendirilmesinde önerilen algoritma (93)



Aimaretti ve arkadaşlarının yaptığı çocukluk döneminde BH replasman tedavisi almış olgulardan oluşan büyük bir kohort çalışmasında erişkin dönemde BH yanıtı tekrar değerlendirildiğinde organik BHE'de genellikle (%94) ve idiyopatik BHE'de sıklıkla (%52,1) BHE'nin doğrulandığı bulunmuştur (95). Bu çalışma da idiyopatik BHE olan grupta test tekrarının mutlaka yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Genel olarak İBHE olan olgulara test yapılması gerektiği ve ÇHHE olan olgularda ise kalıcı eksiklik olduğu öngörüldüğü için test tekrarına gerek olmadığı düşünülse de çocukluk döneminde İBHE olan ve erişkin dönemde tekrar test edildiğinde komplet BHE kriterlerini karşılayan olgulara ve tekrar test edildiğinde normal BH rezervine sahip ÇHHE olan olgulara ait örnekler de mevcuttur (33).

2.3.4. Test tekrarı ne zaman yapılmalı ?

2.3.4.1. Puberte döneminde test tekrarı

Puberte döneminde seks steroidlerin etkisi ile BH uyarı testlerinde elde edilen zirve BH değerlerinin normal bulunduğu düşünülmektedir. Zucchini ve ark. (96) ergenlik öncesi İBHE olan çocukların üçte birinin ergenlik çağı ortasında tekrar test edildiklerinde BH düzeylerinin normal olduğunu bulmuştur. Puberte BH salgısını indükler ve prepubertal dönemde BHE görülen çocukların bir kısmı puberte döneminde yeterli BH üretmeye başlayabilir. Bu hastaları puberte ortasında tekrar test ederek bu hastalara gereksiz yere BH verilmesi engellenebilir.

2.3.4.2. Geçiş döneminde test tekrarı

Geçiş dönemi, geç ergenlikte başlayıp tam erişkinliğe ulaşmayla sona eren fiziksel ve psikososyal değişime verilen isimdir. Bu dönem genellikle adolesan dönemden erişkin boya ulaştıktan sonraki 6-7 yıla kadar devam eder. BH ve IGF-1 düzeyleri ergenliğin orta ve son dönemlerinde maksimum düzeye ulaşır ve ardından geriler. Bu gerileme 20'li yaşların ortalarına kadar hızlıdır. BH replasman tedavisi çocuklukta erişkin dönemde uygulananadan farklıdır: Çocuklukta BHE'nin tüm dereceleri replasman için aday olarak düşünülürken erişkinlerde günümüzde sadece komplet BHE olan hastalar tedavi edilmektedir. Bu nedenle BHE olan genç

erişkinlerde büyüme ve ergenlik dönemi gelişiminin tamamlandığı düşünüldüğünde BHE tanısının yeniden değerlendirilmesi için tedavi durdurularak BH salgısının tekrar test edilmesi önerilir. Test tekrarı için en uygun zaman çocuğun erişkin boyunun (kemik yaşı kızlarda 14-15 veya erkeklerde 16-17) %98-99'una ulaşması ve büyüme hızının yeterli BH replasmanı altında 3 cm/yıldan daha düşük olması olarak tanımlanabilir. Literatürde en sık rastlanılan test tekrarı yapılma zamanı da bu geçiş dönemidir.

Erişkinlerde komplet BHE, insülin tolerans testine yanıt olarak zirve BH yanıtının < 3 ng/ml olması şeklinde tanımlanmıştır ve bu erişkinlerde BH replasman tedavisi için kabul edilen kriterdir (89). Ancak bu değer geçiş dönemi için düşük bulunmaktadır. Normal çocuklarda BH uyarı testine en iyi BH yanıtı geç ergenlikte BH düzeyinin 5 ng/ml değerini aşmasıyla verilir. Bu nedenle geçiş dönemindeki komplet BHE tanı kriterinin eşik değerinin < 5 ng/ml olması önerilmektedir (35,89). Öte yandan 5 ng/ml eşik değeri veri yetersizliği nedeniyle rastgele seçilmiş bir varsayımdır. Yakın zamanda geçiş dönemindeki ergenlerde yürütülen bir çalışmada insülin tolerans testi için normal değerler tanımlanmıştır (97). Eşik değer 6,1 ng/ml olarak alındığında %100 seçiciliğe ve %96 hassasiyete ulaşılmıştır.

Çocukluk döneminde BH replasmanı alan ergen popülasyonun tekrar değerlendirilmesinde, olguların belli bir kısmında komplet BHE olmadığı ancak bunların normal BH durumu elde etmeyi de başaramadıkları görülmüştür. Bu olguların zirve BH düzeyi < 10 ng/ml ancak ≥ 5 ng/ml olarak saptanmıştır ve bu olguların parsiyel BHE olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların da ileride gelişebilecek endokrinopatiler açısından takibinin devam etmesi önerilmektedir (98).

2.3.4.3. Erişkin dönemde test tekrarı

Kalıcı BHE olan erişkinlerde BH tedavisine devam edilmesi tavsiye edilmektedir (99). Erişkinlerde BHE yağ kütlesinde artma, yağsız vücut kütlesinde azalma, trigliserid ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyinde artma ile ilişkilendirilmiştir (100). Ayrıca kas kütlesinde azalmaya ikincil olarak kemik yoğunluğunda ve egzersiz kapasitesinde azalma bildirilmiştir (101). BHE'nin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve enerji düzeyi, konsantrasyon ve duygu

azalması ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Günümüzde BH tedavisinin yaşam kalitesi anketindeki kriterleri karşılayan erişkinlerde düşünülmesi önerilmektedir (99). BH replasman tedavisinin vücut kompozisyonu, lipid profili, kemik yoğunluğu, yaşam kalitesi ve kardiyovasküler morbidite üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (102).

Çocukluk çağında BHE tanısı almış olguların erişkin dönemde tekrar test edilmesinin amacı erişkin BHE sendromu geliştirme riski altında olabilecek hastaları belirlemek ve bu hastalarda BH replasman tedavisine devam etmektir. Erişkin dönemde 3 ng/ml'den küçük zirve BH yanıtı BHE için tanısal olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde BHE prevalansı çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Erişkinlerde BH salgısının yeniden değerlendirildiği bir çalışmada 88 hastadan 53'ünün (%60) 4,5 ng/ml'den daha düşük zirve BH yanıtı gösterdikleri saptanmıştır (103). Tauber ve ark. (90), tekrar test edildiğinde 131 hastadan sadece 30'unun (%23) 5 ng/ml'den daha düşük zirve BH yanıtı gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu verileri birleştirirsek 5 ng/ml eşik değeri kullanıldığında önceden BHE tanısı olan çocukların yaklaşık olarak %60'ının erişkin dönemde BH tedavisinin devamı için uygun olmayacağı görülmektedir. Günümüzde BH salgısının boy uzamasının sonunda tekrar değerlendirilmesi ve BH tedavisine sadece komplet BHE olan (zirve BH < 5 ng/ml) olgularda devam edilmesi, parsiyel BHE olan (zirve BH 5-10 ng/ml) olguların ise ileride gelişebilecek olası endokrinopatiler açısından takibine devam edilmesi önerilmektedir (104-106).

Büyüme hormonu eksikliğinin devam edip etmediğini erişkin dönemde değerlendirmenin BHE devam etmeyen grup için geç bir dönem olduğu, bu olguların test tekrarı geç yapılırsa gereksiz yere birkaç yıl daha BH almaya devam edecekleri, BHE devam eden grup için ise erişkin dönemde metabolik etkiler için düşük doz BH verilmesi yeterli bulunduğu için bu grubun da test tekrarı geç yapılırsa gereksiz yere yüksek doz BH almaya devam edecekleri şeklinde farklı görüşler de vardır (104).

2.3.4.4. Büyüme tamamlanmadan herhangi bir zamanda test tekrarı yapılabilir mi?

Genelde literatürde test tekrarı uygulanan çalışmalar BH tedavisi

tamamlandıktan sonra adolesan veya erişkin dönemde BH tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar vermek için yapılmıştır. Çocukluk yaş grubunda çok az çalışma vardır. Maghnie ve arkadaşları (82) elde ettikleri sonuçlar ışığında idiyopatik İBHE olan hastalarda BH salgısının değerlendirilmesinin BH tedavisi tamamlanmadan çok daha önce gerçekleştirilebileceğini bildirmiştir.

Thomas ve ark. (107), idiyopatik BHE olan çocuklarda bir yıl süresince uygulanan BH tedavisinin kesilmesinden sonra BH salgısını prospektif olarak tekrar değerlendirmiş ve büyümenin sona ermesinden önce BH salgısının normal değerlere ulaşp ulaşmadığını incelemiştir. ÇHHE olan olgular bir yıl süresince verilen BH tedavisinin kesilmesinden sonra tekrar değerlendirildiğinde; hepsinde BHE'nin devam ettiği görülmüş ve bunlarda BH tedavisine devam edilmiştir. İBHE olan olguların %81'inde bir yıl sonra hala eksiklik olduğu saptanmıştır. Bu çalışma çocukluk yaş grubunda yapılmış nadir çalışmalardan biridir.

2.3.5. Büyüme hormonu replasman tedavisi test tekrarından ne kadar önce kesilmeli?

Test tekrarının gerekli görüldüğü bireylerde uyarı testi yapmadan önce BH tedavisine bir süre ara verilmesi gerekir. Bir bireyin test sonuçlarını etkilemeden BH tedavisinden uzak olması gereken en kısa süre net olarak tanımlanmamıştır. Konsensuslar (35) ve klinik uygulama rehberleri (5) BH'nin kesilmesi ile test tekrarı arasında 1-3 aylık bir aralık olmasını önermektedir. Literatürde tanımlanmış en kısa süre 8-15 gündür (15). Test tekrarlarının daha uzun bir süre sonrasında yapılması uygundur ancak test tekrarı BH'nin kesilmesinden hemen sonra yapıldığında gençlerin daha fazla katılma eğiliminde olduğu görülmektedir (93). Bu sürenin önerilenden daha uzun olması adolesanların takibe devam etmesini güçleştirmekte ve tedavisiz kalma sürelerini uzatmaktadır.

2.3.6. Test tekrarı normal bulunan hastalarda büyüme hormonu tedavisi kesilmeli mi?

Test tekrarı erişkin boya ulaşmadan normal bulunan hastaların erişkin boya ulaşana kadar gerçekten BH tedavisine ihtiyaç duyup duymadığı günümüzde

tartışılan bir konudur. Bu hastalarda BH salgısının gerçekten normale mi döndüğü yoksa bu fenomenin sadece güvenilirliği olmayan ve yinelenebilirlikten yoksun olan testlerin bir sonucu mu olduğu araştırılmaya devam etmektedir. Test tekrarı normal bulunan hastalarda erişkin boya ulaşmadan önce BH tedavisinin kesilmesinin hastalar ve aileleri için bir rahatlama ve ekonomik fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Yeni veriler MR'da hipofiz anatomisinde değişiklik olmaksızın İBHE tanısı konulan çocukların %36'sının BH-IGF aksının ergenlikte tekrar test edildiğinde normal bulunduğunu göstermektedir ve bu çocuklarda BH tedavisinin kesilmesinin erişkin boylarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür (96). Bu veriler özellikle parsiyel BHE olan olguların BH tedavisinin erken kesilebileceği fikrini güçlendirmektedir.

2.3.7. Test tekrarı normal bulunan hastaların büyüme hormonu tedavisi kesilmesinin erişkin boy üzerine etkileri

Erişkin boyu etkileyen değişkenler arasında BH replasman dozu, tedavinin süresi, tedavi başlangıcındaki boy-SSS, kemik yaşı gecikmesi, ergenlik başlangıcındaki boy, ortalama ebeveyn boyu ve tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı erişkin boy ile pozitif korelasyon, tedavi başlangıcındaki yaş ve uyarı testlerindeki zirve BH değeri ise erişkin boy ile negatif korelasyon göstermektedir (108).

Zucchini ve ark. (96) puberte öncesi tanı almış idiyopatik İBHE olan olguları puberte sırasında tekrar test ettiğinde bu olguların 1/3'ünün zirve BH değerlerinin normal bulunduğunu göstermiştir. Puberte BH sekresyonunun normal bulunma olasılığının en yüksek olduğu dönemdir. Test tekrarı sonucu BH yanıtı normal bulunan olguların BH tedavisi kesildiğinde de erişkin boyunun test tekrarı sonucu düşük zirve BH değeri olan ve replasman tedavisi almaya devam edenlere göre farklılık göstermediği ve BH tedavisinin kesilmesinin büyümede bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Literatürde pubertede yapılan, zirve BH yanıtı normal bulunanlarda tedavinin kesildiği ve erişkin boy veren tek çalışma budur. Bu çalışmaya dayanarak; ağır olmayan parsiyel BHE olan olguları puberte ortasında test etmek ve BH düzeyi normal bulunan hastaların tedavisini kesmek uygun olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2013 yılları arasında BHE tanısı ile izlenen ve BH replasman tedavisi alan 265 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları taranarak BHE tanı kriterleri (klinik, oksolojik, biyokimyasal, radyolojik) incelendi. Olguların cinsiyeti, başvuru yaşı, tanı anındaki takvim yaşı, boy yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı ve boyu, puberte evresi, anne ve baba boyu, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, hipofiz görüntüleme bulguları, BH uyarı testi sonuçları dosya verileri taranarak elde edildi. Olguların test tekrarı zamanı, test tekrarı sırasındaki takvim yaşı, boy yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, boyu, puberte evresi, test tekrarı öncesi seks steroidleri ile hazırlık yapıp yapılmadığı, test tekrarındaki zirve BH değeri kaydedildi. Tüm olgular için tedavinin birinci yılındaki boy, test tekrarı yanıtı düşük bulunup BH tedavisine devam edilenler için replasman tedavisinin ikinci ve üçüncü yılındaki boy, test tekrarı yanıtı normal bulunup tedavisi kesilenler için tedavi kesilmesinden sonra birinci ve ikinci yıldaki boy, her iki grup için varsa erişkin boy verileri kaydedildi.

Tanı kriterleri:

Olgular uygun klinik, oksolojik, biyokimyasal ve radyolojik veriler doğrultusunda BHE tanısı aldı. Olgulara BHE tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

- Boyun takvim yaşı ve cinsiyete göre hazırlanmış standart büyüme persentil eğrilerine göre 3. persentilin altında olması (109)
- En az altı ay ara ile ölçülmüş iki boy ölçümüne göre hesaplanan yıllık büyüme hızlarının kronolojik yaş ortalamasına göre tanımlanmış olan değerin 25. persentilinin altında olması (1-2 yaş için < 10 cm/yıl, 2-3 yaş için < 8 cm/yıl, 3-4 yaş için < 6 cm/yıl, 4 yaş-puberte arası < 4 cm/yıl) (19)
- Kemik yaşının takvim yaşına göre en az iki SS geri olması (110) (Pubertede olan olgularda kemik yaşı geriliği kriteri aranmadı)

- Kulaç uzunluğu, pubis-topuk uzunluğu, üst-alt ekstremité oranı gibi oksolojik ölçümler yapılarak orantısız boy kısalığının dışlanması
- Boy kısalığının altında yatabilecek olan olası nedenlerin dışlanmış olması (Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ile altta yatabilecek olası kronik hastalıkların dışlanması, çölyak antikorları ölçülerek olası çölyak hastalığının dışlanması, direkt grafipler ile iskelet displazilerinin dışlanması, kızlarda kromozom analizi ile Turner sendromunun dışlanması)
- Yaş ve cinsiyete göre tanımlanmış serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin normal veya düşük saptanması
- En az iki BH uyarı testinde zirve BH yanıtının < 10 ng/ml saptanması

Büyüme hormonu uyarı testleri:

Olgulara BH uyarı testi uygulamadan önce tiroid fonksiyon testleri ile hipotiroidi ekarte edildi veya hormon eksikliği varsa Na-L-tiroksin replasman tedavisi başlanıp tiroid hormon düzeyleri normale geldikten sonra BH uyarı testleri yapıldı. Birinci BH uyarı testinde uyarıcı ajan olarak L-dopa, ikinci testte klonidin kullanıldı. Her iki teste gecelik açlığı takiben sabah 08.30'da başlandı ve ilaç verilmeden önce bazal BH alındı. L-dopa testinde 10 mg/kg dozunda (maksimum: 500 mg) levodopa (madopar®) oral yolla verildikten sonra 60 ve 90. dakikada serum BH düzeyi için kan örneği alındı. Klonidin testi için 150 µg/m² (maksimum 200 µg) klonidin hidroklorid (catapresan®) oral yolla verildikten sonra 30, 60, 90, 120. dakikalarda serum BH düzeyi için kan örneği alındı. Prepubertal veya erken pubertal dönemde kemik yaşı 10 yaşından büyük erkek çocuklarına BH uyarı testinden bir hafta önce 125 mg testosteron enantat intramusküler yapılarak, kemik yaşı 9 yaşından büyük kız çocuklarına test öncesi 3 gün günde 2 kez toplam 7 doz 25 mg etinil estradiol oral yoldan verilerek seks steroidleri ile hazırlık yapıldı (111). İki farklı BH testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi her iki testte de < 10 ng/ml ise hastalara biyokimyasal olarak BHE tanısı konuldu. Tek bir testte bile zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandığında BHE tanısından uzaklaşıldı. Veriler değerlendirilirken BHE saptanan olgularda tanı anındaki zirve BH düzeyi olarak her iki testte elde edilen zirve BH düzeylerinden en yüksek olanı alındı.

Diğer ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi:

Büyüme hormonu eksikliği saptanan olgular eşlik edebilecek diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri açısından değerlendirildi. sT4 düzeyi < 12 pmol/L ise ve eş zamanlı TSH düzeyi normal, düşük veya hafif yüksek (<10 mIU/ml) ise olgulara santral hipotiroidi tanısı konuldu. BH tedavisi başladıktan sonra TSH düzeyinde hafif değişiklikler olan ve tiroid hormon replasman tedavisi başlanan olgular gerçek santral hipotiroidi olan olgular ile karışacağı için bu olgular çalışma dışında tutuldu. Sabah 08.00'de aç karnına ACTH, kortizol düzeyi ölçülerek olgular olası santral adrenal yetmezlik açısından değerlendirildi. Serum bazal kortizol düzeyi ≥ 15 $\mu\text{g/dl}$ ise adrenal yetmezlik ekarte edildi (112). Plazma ACTH düzeyi normal (N: 10-60 pg/ml) veya düşük ve serum kortizol düzeyi < 15 $\mu\text{g/dl}$ saptanan olgulara düşük doz ACTH testi yapıldı. Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol değeri $< 19,6$ $\mu\text{g/dl}$ olanlar santral adrenal yetmezlik olarak kabul edildi (113). Hipofiz-gonadal aksının değerlendirilmesi öncelikle klinik olarak yapıldı. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşa kadar pubertal gelişimi başlamamış olan olgularda plazma seks steroidleri (estradiol, testosteron) ve gonadotropin (FSH, LH) ölçümleri ile gonad fonksiyonları değerlendirildi. LH düzeyi $< 0,3$ mIU/ml, testosteron düzeyi < 20 ng/dl, estradiol < 10 pg/ml saptanan olgulara gecikmiş puberte tanısı konuldu ve bu olgular olası hipogonadotropik hipogonadizm açısından izleme alındı. Kullanılan kitin normal aralığına göre PRL değeri $< 3,3$ ng/ml ise hipoprolaktinemi, $> 18,7$ ng/ml ise hiperprolaktinemi olarak değerlendirildi. İBHE; BHE'ye diğer hipofiz hormon eksikliklerinin eşlik etmediği durum olarak tanımlandı. BHE'ye diğer ön hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasının (TSH, ACTH, FSH, LH, PRL) eksikliği eşlik ediyorsa bu olgular ÇHHE olarak tanımlandı. Ön hipofiz hormonlarında eksiklik saptanan olgular 1-2 $\mu\text{g/kg/gün}$ Na-L-T4, 8-10 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon, erkek olgular 50-250 $\mu\text{g/ay}$ testosteron enantat, kız olgular 6.25-25 $\mu\text{g/gün}$ etinil estradiol tedavisi almakta idi. Ön hipofiz hormon eksiklikleri sonradan da gelişebileceği için olgular bu açıdan izlenmeye devam edildi ve her altı ayda bir ön hipofiz hormonlarına tekrar bakılarak eksiklik saptananlara uygun hormon replasmanı başlandı. BHE tanısı alan tüm olgular 0,7 IU/kg/hafta (0,23 mg/kg/hafta) dozunda en az bir yıl süre ile rekombinan BH replasman tedavisi aldı. Olgular üç ay ara ile poliklinikte değerlendirildi ve uygun replasmanı sağlayacak şekilde gerekli

doz değişiklikleri yapıldı.

Radyolojik görüntüleme:

Büyüme hormonu eksikliği tanısına eşlik edebilecek organik patolojiler ve yapısal embriyolojik bozukluklar açısından, BHE tanısı konulur konulmaz olgulara hipofiz MR ile radyolojik görüntüleme yapıldı. Hipofiz görüntülemesinde hipofiz yüksekliği ve/veya hacmi, hipofiz sapının konumu ve kalınlığı, arka hipofiz lokalizasyonu, varsa yer kaplayan kist veya kitleler kaydedildi. Prepubertal olgularda hipofiz bezi yüksekliğinin 3 mm'nin altında, pubertal olgularda ise 4 mm'nin altında olması adenohipofiz hipoplazisi olarak değerlendirildi (53).

Test tekrarı yapılması:

Olgulara BH tedavisi kullanırken en erken tedavinin birinci yılında olmak koşuluyla ortalama $1,22 \pm 0,42$ yılda klonidin ile test tekrarı yapıldı. Olguların BH tedavisi test tekrarından en az 2 hafta önce kesildi. Test tekrarında tanıda kullanılan klonidin testi aynı protokole uygun olarak yapıldı. Test tekrarı sırasında kemik yaşı erkeklerde > 10 , kızlarda > 9 yaş olduğu halde prepubertal veya erken pubertal dönemde olanlara, tanıdakine benzer şekilde seks steroidleri ile hazırlık yapıldı. Test tekrarı sırasında olguların antropometrik ölçümleri, puberte ve kemik yaşı değerlendirilmesi yapıldı.

Test tekrarı sonrası izlem:

Test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml gelen olguların BH replasman tedavisine devam edildi. Bu olgular BH tedavisi aldığı süre boyunca 3 ayda bir poliklinik kontrollerine çağrılarak izlemlerine devam edildi. Bu olgular ülkemizde BH replasmanını kesmek için önceden tanımlanmış boylar olan kızlar için 155 cm, erkekler için 165 cm'e veya erişkin boyunun %98-99'una ulaştığında, kızlarda kemik yaşı 14-15 veya erkeklerde 16-17 olduğunda, yeterli BH replasmanı altında yıllık büyüme hızı < 3 cm/yıl olduğunda BH tedavisi kesildi. Olgular tedavinin kesilmesinden sonra erişkin boya ulaşana kadar her 6 ayda veya yılda bir izlenmeye devam edildi.

Test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml gelen olguların ise BH replasman tedavisi kesildi. Bu olgular tedavinin kesilmesinden sonra erişkin boya ulaşana kadar her 6 ayda bir poliklinik kontrollerine çağrılarak büyüme hızı izlemine devam edildi.

Tüm olguların BH tedavisinin birinci yılında, test tekrarında zirve BH düzeyi <10 ng/ml bulunup BH tedavisine devam edilen grupta tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında, test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml bulunup BH tedavisi kesilen grupta tedavinin kesilmesinden sonra birinci ve ikinci yılda, her iki grupta da erişkin boya ulaşan hastalar varsa erişkin boyda elde edilen antropometrik ölçümler kaydedildi ve uygun oksolojik veriler tekrar hesaplandı.

Oksolojik verilerin tanımı ve hesaplanması:

Boy ölçümleri oksoloji konusunda eğitimli personel tarafından iki yaşından küçük olgularda yatarak, iki yaşından büyük olgularda ise duvara sabitlenmiş stadiometre kullanılarak ayakta yapıldı. Büyüme verilerinin yorumlanmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün büyüme persentil eğrileri kullanıldı. Büyüme verileri SSS (boy-SSS, Δ Boy-SSS) olarak ifade edildi. Boy-SSS için Tanner Whitehouse standartları kullanıldı (114). VKİ-SSS için yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış Hollanda VKİ referans çizelgeleri ve LMS metodu kullanıldı (115). Tablo 3.1'de oksolojik verilerin tanımı ve hesaplanması sunulmuştur.

Tablo 3.1. Oksolojik verilerin tanımı ve hesaplanması

Erişkin boy: Kemik yaşı kızlarda 18, erkeklerde 19 olduğunda ulaşılan boy
Boy-SSS: $\frac{\text{Mevcut Boy (cm)} - \text{Takvim yaşı ve cinsiyete uygun 50.persentildeki boy(cm)}}{\text{Takvim yaşı ve cinsiyete uygun standart sapma (SS)}}$
Kızlar için hedef boy (cm) : $\frac{\text{Anne boyu (cm)} + \text{Baba boyu (cm)} - 13}{2}$
Erkekler için hedef boy (cm) : $\frac{\text{Anne boyu (cm)} + \text{Baba boyu (cm)} + 13}{2}$
Hedef boy SSS: $\frac{\text{Hedef boy(cm)} - \text{cinsiyete göre erişkin 50.persentil boyu (cm)}}{\text{Cinsiyete göre erişkin standart sapma (SS)}}$

Δ Boy SSS Tanı: Tanıda boy SSS- Tanıdan bir yıl önceki boy SSS

Δ Boy SSS 1. yıl: Tedavinin birinci yılındaki boy SSS- Tanı anındaki boy SSS

Δ Boy SSS 2. yıl: Test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml gelen ve BH replasman tedavisine devam edilen olgular için tedavinin 2.yılındaki boy SSS-tedavinin birinci yılındaki boy SSS. Test tekrarında zirve BH düzeyi $\geq$ 10 ng/ml gelen ve BH tedavisi kesilen olgular için tedavi kesildikten bir yıl sonraki boy SSS- tedavi kesildiğindeki boy SSS

Δ Boy-SSS 3. yıl: Test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml gelen ve BH replasman tedavisine devam edilen olgular için tedavinin üçüncü yılındaki boy SSS-tedavinin ikinci yılındaki boy SSS. Test tekrarında zirve BH düzeyi $\geq$ 10 ng/ml gelen ve BH tedavisi kesilen olgular için tedavi kesildikten iki yıl sonraki boy SSS- tedavi kesildikten bir yıl sonraki boy SSS

Δ Tanı-Hedef Boy SSS: Tanı anındaki boy SSS-Hedef boy SSS

Δ Erişkin-Hedef Boy SSS: Erişkin boy SSS-Hedef boy SSS

Δ Erişkin-Tanı Boy SSS: Erişkin boy SSS-Tanı anındaki boy SSS

Δ Takvim-Kemik Yaşı: Tanı anındaki takvim yaşı- Kemik yaşı

Vücut kitle indeksi (VKİ): $\frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$

VKI-SSS: $\frac{(\text{VKI}-\text{M})^{\text{L}-1}}{\text{LS}}$ M: medyan S: varyasyon katsayısı L: box-cox power transformation

Kemik Yaşı Değerlendirmesi:

Kemik yaşı değerlendirilmesi için bir yaştan altındaki olguların diz grafisi, bir yaştan üzerindeki olguların sol el bilek grafisi çekildi. Kemik yaşı Greulich ve Pyle yöntemiyle kemik yaşı atlasından değerlendirildi (116,117).

Puberte Değerlendirmesi

Puberte evrelendirmesi Marshall ve Tanner evrelemesi ile yapıldı (117,118). Testis hacmi Prader orşidometresi ile ölçüldü.

Hormon Ölçüm Yöntemleri

Serum Büyüme Hormonu Ölçümü

Serum BH düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır BH kiti ile solid fazlı, iki yönlü immünokemiluminometrik yöntem (ICMA) kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde standartlar kalibre edildi. Tahlilin analitik hassasiyeti 0,01 ng/ml idi. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı 1,2 ng/ml düzeyinde %6,3 ve 12.5 ng/ml düzeyinde %9,9 saptandı.

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 Ölçümü

Serum IGF-1 düzeyi Immunotech marka kit ile antikor kaplı tüp kullanılarak immunoradyometrik (IRMA) yöntem ile ölçüldü. IGF-1 molekülünün iki farklı epitopuna karşı yönlendirilmiş iki monoklonal antikor kullanıldı. Deney içi varyasyon katsayısı %6,3, deneyler arası varyasyon katsayısı %6,8 ve analitik hassasiyeti 2 ng/ml idi. Serum IGFBP-3 düzeyi Beckman Coulter marka kit ile IRMA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Deney içi varyasyon katsayısı % ≤ 4,4, deneyler arası varyasyon katsayısı %13,5 ve analitik hassasiyeti 0,3 ng/ml idi.

Serum IGF-1 SSS (119) ve IGFBP-3 SSS (120) düzeyleri yaş, cinsiyet, puberte evresine göre hazırlanmış ilgili formüller ve tablolar kullanılarak hesaplandı.

Serum IGF-1 SSS için $\frac{IGF1^{0.4}-f(yaş)}{SD}$ formülü, serum IGFBP-3 SSS için $\frac{IGFBP3-y}{SD}$ ve $y=(\beta x yaş)+\alpha$ formülü kullanıldı.

Serum FSH ve LH Ölçümü

Serum FSH ve LH ölçümü ARCHITECH System, Abbott Laboratory Diagnostics, USA hazır kiti ile ICMA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Serum Estradiol ve Testosteron Ölçümü

Serum estradiol ölçümü ARCHITECH System, Siemens, USA hazır kiti ile ICMA yöntemi kullanılarak yapıldı. Serum testosteron düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kiti ile ICMA yöntemi ile ölçüldü.

Serum Serbest T4 ve TSH Ölçümü

Serum serbest T4 düzeyi ve TSH düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntem ile ölçüldü.

Serum Kortizol ve Plazma ACTH Ölçümü

Serum kortizol düzeyi ve plazma ACTH düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntem ile ölçüldü.

Serum Prolaktin Ölçümü

Serum prolaktin düzeyi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntem ile ölçüldü.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise One-Way ANOVA ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey HSD testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare veya olabilirlik oran testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson'un korelasyon testiyle araştırıldı. Gruplar içerisinde tanı ve test tekrarı zirve BH düzeylerinin dağılımı yönünden farkın önemliliği ise marjinal homojenlik veya McNemar testiyle araştırıldı.

İzole BHE olup test tekrarında zirve hormon düzeyi < 10 ng/ml olanlar ile ≥ 10 ng/ml olanları ayırt etmede IGF-1 SSS ve IGFBP-3 SSS düzeylerinin istatistiksel olarak yeterli düzeyde belirleyici olup olmadığı duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri ile doğruluk oranları hesaplanarak değerlendirildi.

İzole BHE olup test tekrarında zirve büyüme hormon düzeyi < 10 ng/ml olanlar ile ≥ 10 ng/ml olanları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör veya faktörleri tespit etmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda test tekrarı zirve BH düzeyi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülen bütün faktörler aday etkenler olarak çok değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Ayrıca, her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya 265 olgu dahil edildi. Olguların 104'ü (%39,2) kız, 161'i (%60,8) erkek idi. Olguların başvuru yaşı ortalaması $8,4 \pm 4,3$ yıl, tanı yaşı ortalaması $10,1 \pm 4,1$ yıl idi. Tanı anında olguların %75'i prepubertal, % 15'i puberte evre 2, % 7'si evre 3, % 2'si evre 4, % 1'i evre 5 idi. Tanı anındaki klinik ve oksolojik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların tanı anındaki klinik ve oksolojik özellikleri

Klinik Özellik	Ortalama $\pm$ SS (n=265)	Minimum	Maksimum
Takvim Yaşı (yıl)	$10,1 \pm 4,1$	2	17,0
Boy Yaşı (yıl)	$7,0 \pm 3,4$	0,66	13,0
Kemik Yaşı (yıl)	$7,4 \pm 3,9$	0,5	14,0
Δ Takvim-Kemik Yaşı (yıl)	$2,7 \pm 1,3$	0	4,5
Boy-SSS	$-2,8 \pm 1,1$	-5,5	-1,8
VKİ-SSS	$0,4 \pm 1,5$	-3,0	3,5
Hedef Boy SSS	$-1,1 \pm 0,9$	-2,9	1,1
Δ Tanı-Hedef Boy SSS	$-1,7 \pm 1,4$	-4,9	-1,0
Kemik Yaşına Göre Boy SSS	$0,1 \pm 1,5$	-3,9	2,7
Δ Boy SSS Tanı	$-1,1 \pm 1,2$	-2,8	-0,1

Olguların 170'inde (%64,2) İBHE, 95'inde (%35,8) ise ÇHHE saptandı. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırdığımızda; ÇHHE olan olguların başvuru yaşı, tanı yaşı, tanıda kemik yaşı, tanıda boy-SSS, tanıda Δ boy SSS, Δ tanı-hedef boy SSS, tanı anındaki zirve BH ve IGFBP-3 SSS düzeyleri İBHE olan gruba göre daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p=0,003$, $p=-0,007$, $p<0,001$, $p=0,025$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, tanıda Δ takvim-kemik yaşı ve IGF-1 SSS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,851$, $p=0,698$, $p=0,121$). Tanıda VKİ-SSS düzeyi ÇHHE olan olgularda İBHE olan olgulara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel

olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Tablo 4.2’de İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.2. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	İBHE n=170 (%64,2)	ÇHHE n=95 (%35,8)	p-değeri
Başvuru Yaşı (yıl)	9,0±3,9	7,3±4,7	0,003 ^a
Tanı Yaşı (yıl)	10,6±3,5	8,9±4,8	0,007 ^a
Tanıda Kemik Yaşı (yıl)	8,0±3,6	6,0±4,2	< 0,001 ^a
Δ Kemik Yaşı Tanı (yıl)	2,7±1,2	2,8±1,5	0,698
Cinsiyet			0,851 ^b
<i>Kız</i>	66 (%38,8)	38 (%40,0)	
<i>Erkek</i>	104 (%61,2)	57 (%60,0)	
Tanıda Boy-SSS	-2,6±0,8	-2,9±1,3	0,025 ^a
Tanıda VKİ-SSS	0,1±1,4	0,8±1,5	< 0,001 ^a
Δ Boy SSS Tanı	-0,9±0,3	-1,5±1,9	0,008 ^a
Δ Tanı –Hedef Boy SSS	-1,3±1,2	-2,1±1,4	< 0,001
Tanıda Zirve BH düzeyi (ng/ml)	6,1±2,5	1,7±2,1	< 0,001 ^a
IGF-1 SSS	-1,0±0,5	-1,2±0,8	0,112 ^a
IGFBP-3 SSS	-1,7±1,6	-2,8±1,4	< 0,001 ^a

a: Student’s t testi, b: Pearson’un Ki-Kare testi.

Test Tekrarı

Olgulara BHE tanısı konup BH replasman tedavisi başladıktan ortalama 1,22 ± 0,42 yıl sonra klonidin ile test tekrarı yapıldı. Test tekrarı sırasında olguların klinik özellikleri tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların test tekrarı sırasındaki klinik özellikleri

Klinik Özellik	Ortalama $\pm$ SS (n=265)	Minimum	Maksimum
Takvim Yaşı (yıl)	11,2 $\pm$ 3,1	4,0	18,2
Kemik Yaşı (yıl)	9,2 $\pm$ 3,8	2,0	18,0
Δ Takvim-Kemik Yaşı (yıl)	2,1 $\pm$ 1,3	-1,5	3,5
Boy-SSS	-1,8 $\pm$ 1,9	-4,4	1,7
VKİ-SSS	0,3 $\pm$ 1,4	-3,4	5,8
Kemik Yaşma Göre Boy SSS	0,1 $\pm$ 1,4	-3,4	3,7

Test tekrarı sonuçları:

Test tekrarı ile değerlendirilen 265 olgunun 69'unda (%26) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml olarak saptandı. Test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml olarak saptanan olguların hepsi İBHE olan olgulardı. Diğer bir deyişle İBHE olan 170 olgunun 69'unda (%40,6) test tekrarında BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandı. ÇHHE olan olguların hiçbirinde test tekrarında BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptanmadı.

İzole BHE olan 170 olguyu tanı anındaki zirve BH düzeyi açısından incelediğimizde 52'sinin (%30,6) zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml olduğu, 118'inin (%69,4) 5-10 ng/ml arasında olduğu görüldü. ÇHHE olan 95 olgunun 84'ünün (%88,4) tanı anındaki zirve BH düzeyi < 5 ng/ml iken 11'inin (%11,6) zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasındaydı. Test tekrarında ise İBHE olanların 45'inin (%26,5) zirve BH düzeyi < 5 ng/ml, 56'sının (%32,9) 5-10 ng/ml, 69'unun (%40,6) ≥ 10 ng/ml olduğu görüldü. ÇHHE olan olguların 89'unun (%93,7) test tekrarında zirve BH düzeyi < 5 ng/ml iken yalnızca 6'sının (%6,3) zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasındaydı (Tablo 4.4).

İzole BHE olan olgular ile ÇHHE olanlar arasında tanı ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$). Tanıdaki zirve BH düzeylerine baktığımızda; İBHE olan grupta 5-10 ng/ml arasında olanların, ÇHHE olan grupta ise < 5 ng/ml olanların oranı daha fazlaydı. Test tekrarındaki zirve BH düzeylerine baktığımızda; İBHE olan grupta 5-10 ng/ml arasında olanların ve ≥ 10 ng/ml olanların, ÇHHE olan grupta ise < 5 ng/ml olanların oranı daha fazlaydı. Tablo 4.4'de hormon eksikliklerinin çeşidine göre

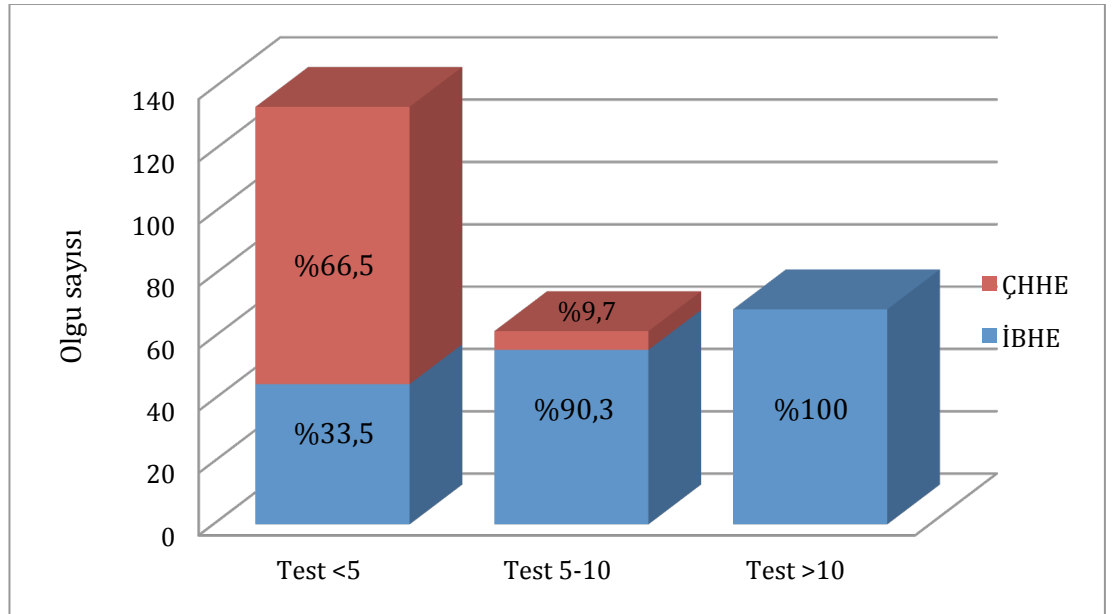
olguların tanı anında ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Şekil 4.1'de İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Olguların hormon eksikliklerine göre tanı anında ve test tekrarındaki zirve büyüme hormon yanıtlarının dağılımı

	Hormon Eksiklikleri		p-değeri ^a
	İBHE n=170	ÇHHE n=95	
Tanıda zirve BH düzeyi (ng/ml)			<u>< 0,001</u>
< 5	52 (%30,6)	84 (%88,4)	
5-10	118 (%69,4)	11 (%11,6)	
Test tekrarında zirve BH düzeyi (ng/ml)			<u>< 0,001</u>
< 5	45 (%26,5)	89 (%93,7)	
5-10	56 (%32,9)	6 (%6,3)	
≥ 10	69 (%40,6)	-	

a: Pearson'un Ki-Kare testi.

Şekil 4.1. İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre dağılımı



İzole BHE olup tanı anında zirve BH düzeyi < 5 ng/ml olan toplam 52 hastadan 30'unun (%57,7) test tekrarında zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml olarak kaldığı, 12'sinin (%23,1) test tekrarında zirve BH düzeyinin 5-10 ng/ml arasında olduğu, 10'unun (%19,2) test tekrarı zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olduğu görüldü. İzole BHE olup tanı anında zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasında olan 118 olgudan 15'inin (%12,7) test tekrarında zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml'e azaldığı, 44 olgunun (%37,3) test tekrarı zirve BH düzeyinin 5-10 ng/ml arasında kalmaya devam ettiği, 59 olgunun (%50) ise test tekrarı zirve BH düzeyinin 10 ng/ml'in üzerine çıktığı görüldü (Tablo 4.5).

İzole BHE olanlardan tanı anında zirve BH düzeyi < 5 ng/ml olan 52 hastadan 10'unun (%19,2), tanı anında zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arası olan 118 hastadan 59'unun (%50) test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olduğu görüldü. Diğer bir deyişle tanı anında zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arası olan parsiyel eksiklik olan olguların test tekrarında zirve BH düzeylerinin normal bulunma olasılığının daha fazla olduğu, tanı anında komplet BHE olan (zirve BH düzeyi < 5 ng/ml) olguların ise test tekrarında zirve BH düzeylerinin normal bulunma olasılığının mevcut olmakla beraber daha düşük olduğu görüldü. İBHE olan grup içerisinde tanı anındaki zirve BH düzeyleriyle test tekrarındaki zirve BH düzeylerinin dağılımı arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Tanı anında zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasında olanların oranı test tekrarında azalırken, bunların büyük kısmının (%50'sinin) test tekrarında zirve BH düzeylerinin ≥ 10 ng/ml olduğu görüldü (Tablo 4.5).

ÇHHE olan ve tanı anında zirve BH düzeyi < 5 ng/ml olan toplam 84 hastadan 83'ünün (%98,8) test tekrarında zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml olarak kaldığı, 1'inin (%1,2) zirve BH düzeyinin 5-10 ng/ml arasında bulunduğu görüldü. ÇHHE olan ve tanı anında zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasında olan 11 olgudan 6'sının (%54,5) test tekrarında zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml'e azaldığı, 5 olgunun (%45,5) zirve BH düzeyinin 5-10 ng/ml arasında kalmaya devam ettiği görüldü. ÇHHE olanlardan hiçbirinin test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olmadığı yani normal bulunmadığı görüldü (Tablo 4.5).

Çoklu hipofizer hormon eksikliği olan olguların çok büyük bir kısmının (%88,4) tanı anındaki zirve BH düzeyleri < 5 ng/ml idi yani bu olguların büyük

kısımında komplet BHE vardı ve komplet eksiklik olan bu olguların neredeyse hepsinde (%98,8'inde) test tekrarında de komplet BHE devam etmekteydi. ÇHHE olan ve tanı anında zirve BH düzeyine göre parsiyel eksiklik olan olguların ise %54,5'inin test tekrarında komplet BHE'ye ilerlediği görüldü. ÇHHE olan grup içerisinde tanı anındaki zirve BH düzeyleriyle test tekrarındaki zirve BH düzeylerinin dağılımı arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,435$). Tablo 4.5'de İBHE ve ÇHHE olan olgularda tanı anında ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerinin dağılımı ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.5. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anı ve test tekrarındaki zirve büyüme hormonu yanıtlarının dağılımı

Test tekrarı zirve BH düzeyi (ng/ml)	Tanı testi zirve BH düzeyi (ng/ml)			p-değeri
	< 5	5-10	Toplam	
İBHE				$< 0,001^a$
< 5	30 (%17,6)	15 (%8,8)	45 (%26,5)	
5-10	12 (%7,1)	44 (%25,9)	56 (%32,9)	
≥ 10	10 (%5,9)	59 (%34,7)	69 (%40,6)	
<i>Toplam</i>	52 (%30,6)	118 (%69,4)	170 (%100,0)	
ÇHHE				0,453 ^b
< 5	83 (%87,4)	6 (%6,3)	89 (%93,7)	
5-10	1 (%1,0)	5 (%5,3)	6 (%6,3)	
≥ 10	-	-	-	
<i>Toplam</i>	84 (%88,4)	11 (%11,6)	95 (%100,0)	

a: Marjinal homojenlik testi, b: McNemar testi.

Olguları hormon eksikliklerinin tipine ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerine göre İBHE olup test tekrarında zirve BH yanıtı < 10 ng/ml olanlar (İBHE < 10 ng/ml), İBHE olup test tekrarında zirve BH yanıtı ≥ 10 ng/ml olanlar (İBHE ≥ 10 ng/ml) ve ÇHHE olup test tekrarında zirve BH yanıtı < 10 ng/ml olanlar (ÇHHE < 10 ng/ml) olarak 3 gruba böldüğümüze bu 3 grup arasında cinsiyet

dağılımı, tanıda Δ takvim-kemik yaşı ve tanı IGF-1 SSS yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırası ile $p=0,195$, $p=0,698$, $p=0,241$). Başvuru yaşı, tanı yaşı, tanıda kemik yaşı, tanıda boy-SSS, tanıda Δ boy SSS, tanıda IGFBP-3 SSS, tanıda zirve BH düzeyi $\text{İBHE} \geq 10$ ng/ml olan grubun en yüksek iken bunu $\text{İBHE} < 10$ ng/ml olan grup izlemekteydi, ÇHHE olan grubun ise en düşük saptandı (Tablo 4.6).

İzole BHE < 10 ng/ml olan grubun başvuru yaşı, tanı yaşı, tanıda kemik yaşı, tanıda boy SSS, tanıda zirve BH düzeyi açısından $\text{İBHE} \geq 10$ ng/ml olan grupla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken tanıda Δ Boy SSS, IGFBP-3 SSS düzeyleri açısından iki grup arasından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,047$, $p<0,001$, $p=0,766$, $p=0,575$). ÇHHE < 10 ng/ml olan grup ile $\text{İBHE} \geq 10$ ng/ml olan grup arasında başvuru yaşı, tanı yaşı, tanıda kemik yaşı, tanıda boy-SSS, tanıda Δ boy SSS, tanıda IGFBP-3 SSS, tanıda zirve BH düzeyi açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,015$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$). ÇHHE < 10 ng/ml olan grup ile $\text{İBHE} < 10$ ng/ml arasında tanıda boy-SSS, tanıda Δ Boy SSS, tanıda IGFBP-3 SSS, tanı zirve BH düzeyleri açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı iken, başvuru yaşı, tanı yaşı, tanıda kemik yaşı açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile $p=0,048$, $p=0,012$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,057$, $p=0,060$, $p=0,056$). Tablo 4.6'da İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarı yanıtlarına göre tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.6. İBHE < 10 ng/ml , İBHE ≥ 10 ng/ml ve ÇHHE < 10 ng/ml olan grupların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	İBHE < 10 ng/ml (n=101)	İBHE ≥ 10 ng/ml (n=69)	ÇHHE < 10 ng/ml (n=95)	P- değeri ^a
Başvuru Yaşı	8,0±4,2 ^b	10,3±3,2 ^{b,c}	7,3±4,7 ^c	<u>< 0,001</u>
Cinsiyet				0,195
<i>Kız</i>	35 (%34,7)	31 (%44,9)	38 (%40)	
<i>Erkek</i>	66 (%65,3)	38 (%55,1)	57 (%60)	
Tanı Yaşı	9,7±3,8 ^b	11,8±2,7 ^{b,c}	8,9±4,8 ^c	<u>< 0,001</u>
Tanı Kemik Yaşı	7,1±3,8 ^b	9,1±2,8 ^{b,c}	6,0±4,2 ^c	<u>< 0,001</u>
Δ Kemik Yaşı Tanı	2,6±1,2	2,7±1,2	2,8±1,5	0,698
Δ Boy SSS Tanı	-0,9±0,4 ^d	-0,8±0,2 ^c	-1,5±1,9 ^{c,d}	<u>0,002</u>
Tanı Boy-SSS	-2,7±1,0 ^{b,d}	-2,5±0,7 ^{b,c}	-2,9±1,3 ^{c,d}	<u>0,025</u>
Tanı IGF-1 SSS	-1,0±0,6	-1,1±0,5	-1,2±0,9	0,241
Tanı IGFBP3 SSS	-1,7±1,5 ^d	-1,6±1,5 ^c	-2,8±1,4 ^{c,d}	<u>< 0,001</u>
Tanıda Zirve BH düzeyi	5,4±2,6 ^{b,d}	7,2±2,0 ^{b,c}	1,7±2,1 ^{c,d}	<u>< 0,001</u>

a: Tek Yönlü Varyans Analizi, b: İBHE < 10 ng/ml olan grup ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05), c: İBHE ≥ 10 ng/ml olan grup ile ÇHHE < 10 ng/ml olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05), d: İBHE < 10 ng/ml olan grup ile ÇHHE < 10 ng/ml olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05).

Pubertenin Etkisi

İzole BHE olan olgular içerisinde tanı anında prepubertal olan 115 olgu (%67,6), pubertal olan 55 olgu (%32,4) vardı. Tanıda prepubertal olan olguların 46'sı (46/115 - %40) test tekrarında puberteye girdi. Test tekrarında puberteye giren 46 olgudan 30'unun (30/46 - %65,2) test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml, 16'sının (16/46 - %34,8) zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml idi. Test tekrarında hala prepubertal olan 69 olgudan 49'unun (49/69 - %71,0) test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml, 20'sinin (20/69 - %29,0) zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml idi. Tanıda pubertal olan 55 olgudan 22'sinin (22/55 - %40,0) test tekrarında zirve BH düzeyi <10 ng/ml, 33'ünün (33/55 - %60,0) test tekrarı zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml idi.

Çoklu hipofizer hormon eksiklikleri olan olgular içerisinde tanı anında prepubertal olan 85 olgu (%89,5), pubertal olan 10 olgu (%10,5) vardı. Tanıda prepubertal olan olguların 42'si (42/85 -%49,4) test tekrarında pubertal idi. Bu olguların bir kısmı kendiliğinden puberteye girerken bir kısmının da seks steroid replasmanı ile pubertesi başlatılmıştı. Tanıda prepubertal olan olgulardan 43'ü (43/85-%49,6) test tekrarında da prepubertal idi. ÇHHE olan hiçbir olgunun test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptanmadı.

İBHE olup tanıda ve test tekrarında pubertal olan olguların test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml saptanma oranı diğer olgulardan daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Tanıda prepubertal olup test tekrarı sırasında puberteye giren olguların test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml saptanma oranı tanı ve test tekrarı sırasında prepubertal olan olgulara göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,291$). Tablo 4.7'de İBHE olan olguların tanıda ve test tekrarında puberte durumu ve test tekrarında zirve BH düzeylerine göre olan dağılımları verilmiştir.

Tanı anında İBHE olup prepubertal olan 115 olgudan 60'ına (60/115-%52,2), ÇHHE olup prepubertal olan 85 olgudan yalnızca 13'üne (13/85-%15,3) BH uyarı testleri öncesi seks steroidi ile hazırlık yapıldı. Böylece tanı anında toplam 265 olgunun 73'üne (73/265-%27,6) seks steroidleri ile hazırlık yapılmış oldu. Test tekrarında ise İBHE olup halen prepubertal olan 69 olgudan 32'sine (32/69-%46,4), ÇHHE olup halen prepubertal olan 43 olgudan 9'una (9/43-%20,9), toplamda ise test tekrarında halen prepubertal olan 112 olgudan 41'ine (41/112-%36,6) seks steroidleri ile hazırlık yapıldı. İBHE olan olgulardan hem tanı anında hem test tekrarı sırasında seks steroidleri ile hazırlık yapılan olgu sayısı 14 idi. Bu olgulardan 8'inin (%57,1) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandı.

Tablo 4.7. İBHE olan olguların tanıda ve test tekrarındaki puberte durumu ve test tekrarındaki zirve BH düzeylerine göre dağılımları

Tanıda puberte durumu	Test tekrarında puberte durumu ve zirve BH düzeyi					
	Prepubertal (n:69)				Pubertal (n:101)	
	< 10 ng/ml (n:49)		≥ 10 ng/ml (n:20)		<10 ng/ml (n:52)	≥10 ng/ml (n:49)
	Hazırlık* (+)	Hazırlık* (-)	Hazırlık* (+)	Hazırlık* (-)		
Prepubertal n=115	13	36	19	1	30	16
Pubertal n=55					22	33

*Seks steroidleri ile hazırlık yapma

İzole BHE olup test tekrarında prepubertal olan olgulardan 32'sine (%46,4) seks steroidleri ile hazırlık yapıldı. Seks steroidleri ile hazırlık yapılan olgulardan 19'unun (19/32-%59,4) zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml çıktı. Seks steroidleri ile hazırlık yapılmayan 37 olgudan 36'sının (%97,3) test tekrarı zirve BH düzeyi < 10 ng/ml iken yalnızca 1'inin (%2,7) zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandı. Tanı anından itibaren pubertede olan olgulardan %60'ının, test tekrarında prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılan olgulardan %59,4'ünün, test tekrarında spontan puberteye giren olgulardan %34,8'inin, test tekrarında prepubertal olup hazırlık yapılmayan olgulardan ise yalnızca %2,7'sinin test tekrarı zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandı. Test tekrarı zirve BH düzeylerinin ≥ 10 ng/ml bulunma olasılığı açısından bu dört grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Tanı anından itibaren pubertede olan olguların ve test tekrarında prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılan olguların test tekrarı zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml saptanma olasılığı her iki grup için benzer ve yüksek idi. Test tekrarında prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılan grubun hazırlık yapılmayanlara göre zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptanma olasılığı belirgin yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Test tekrarı zirve BH düzeyleri ≥ 10 ng/ml olan olgular arasında tanı anından itibaren pubertal olan olgular en fazla iken bunu sırasıyla

prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılan olgular, tanıda prepubertal iken test tekrarında pubertal olan olgular ve test tekrarında prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılmayan olgular izlemekteydi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İBHE olan olguların test tekrarındaki zirve BH düzeyi ve test tekrarındaki pubertal durum açısından dağılımı

Test tekrarı Sırasındaki Puberte Durumu	Test tekrarında Zirve BH Düzeyi		Toplam	p değeri
	< 10 ng/ml	≥ 10 ng/ml		
	n=101	n=69		
Prepubertal ve Hazırlık Yapılan	13 (%40,6)	19 (%59,4)	32 (%100)	0,001
Prepubertal ve Hazırlık Yapılmayan	36 (%97,3)	1 (%2,7)	37 (%100)	
Spontan Puberteye Giren	30 (%65,2)	16 (%34,8)	46 (%100)	
Tanı Anından İtibaren Pubertal Olan	22 (%40,0)	33 (%60,0)	55 (%100)	

MR Bulguları

Tüm olguların 176'sının (%66,4) hipofiz görüntülemesi normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu iken 89'unda (%33,6) sellar ve suprasellar yerleşimli organik lezyon veya yapısal bozukluk mevcuttu. Sellar ve suprasellar yerleşimli organik patolojiler arasında kraniyofarinjioma (25/89), Rathke keft kisti (5/89), germinom (1/89), pilositik astrositom (1/89), Langerhans hücreli histiositoz (1/89), adenohipofizer makroadenom (3/89) yer almaktaydı. Olguların altısında radyolojik görüntülemede boş sella (6/89) görülürken geri kalan 47 olguda (47/89) arka hipofiz yerleşim bozukluğu (ektopik arka hipofiz) mevcuttu. Tüm olgular içerisinde MR bulguları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi olan 176 hastanın 68'inde (%38,6) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml iken MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu olan 89 olgunun ise 1'inde (%1,1) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptandı. Tüm olgular içerisinde MR sonucu normal veya adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olanlarda test

tekrarındaki zirve BH düzeyinin normal düzeylerde olma olasılığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 4.9).

İzole BHE olan olguların 149/170'inde (%87,6) MR bulguları normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu idi. İBHE olup MR bulguları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi olan 149 hastanın 68'inde (%45,6) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml idi. İBHE olan olguların 21/170'inde (%12,4) MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu saptandı. İBHE olup MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu saptanan 21 olgudan sadece birinin (1/21-%4,8) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml idi. Bu bir olguda MR'da arka hipofiz yerleşim bozukluğu olduğu görüldü. İBHE olup MR sonucu normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olanlarda test tekrarında zirve BH düzeyinin de normal düzeylerde olma olasılığı MR sonucunda organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). İBHE olan olgular içerisinde zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml olanlarda MR bulgularının normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olma oranı zirve BH düzeyi < 10 ng/ml olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 4.9).

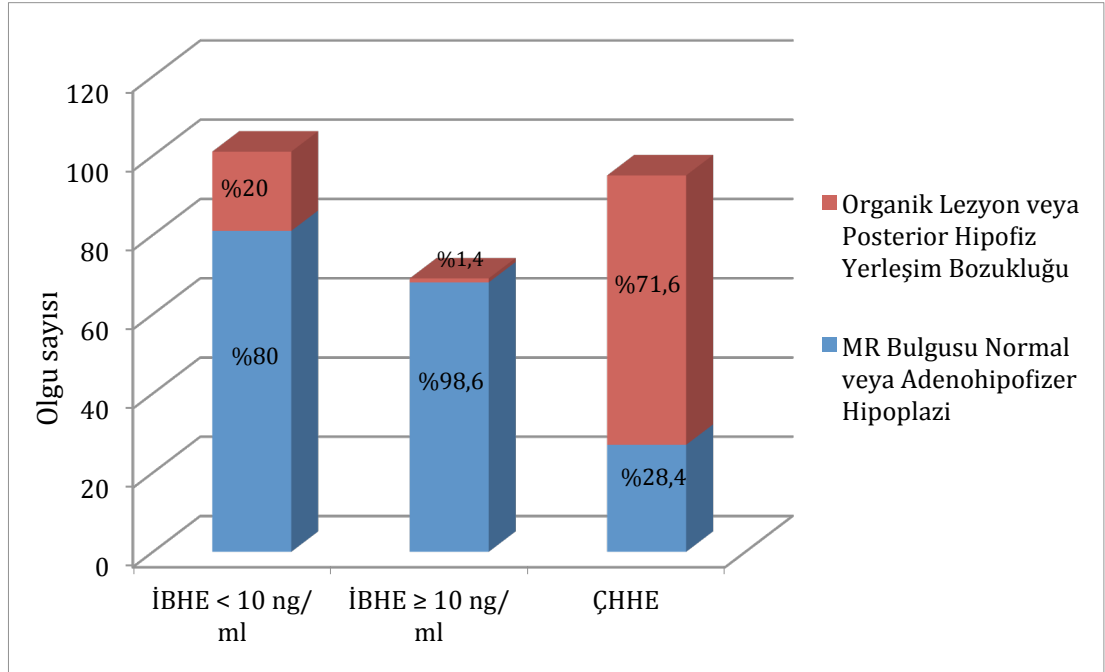
ÇHHE olan olguların 68'inde (68/95-%71,6) MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu mevcutken geriye kalan 27'sinde (27/95-%28,4) MR normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumluydu. ÇHHE olan olguların hiçbirinde test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml saptanmadı. İBHE olan grup ile ÇHHE olan grubu karşılaştırdığımızda; ÇHHE olan grupta İBHE olan gruba göre MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu görülme olasılığı daha yüksekti ($p < 0,001$). Tablo 4.9'da İBHE ve ÇHHE olan olgularda test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre MR bulguları, şekil 4.2'de İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarı yanıtları ve MR bulgularına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.9. İBHE ve ÇHHE olan olgularda test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre MR bulguları

Değişkenler	İBHE <10 ng/ml n=102	İBHE ≥10 ng/ml n=69	ÇHHE <10 ng/ml n=95	Toplam	p- değeri ^a
MR Bulguları					<0,001 ^a
<i>Normal veya</i>	81	68	27	176	
<i>Adenohipofiz Hipoplazisi</i>	(%46,0)	(%38,6)	(%15,4)	(%100)	
<i>Organik Lezyon veya</i>	20	1	68	89	
<i>Arka Hipofiz Yerleşim</i>	(%22,5)	(%1,1)	(%76,4)	(%100)	
<i>Bozukluğu</i>					

^a Pearson'un ki kare testi

Şekil 4.2. İBHE ve ÇHHE olan olguların test tekrarı yanıtları ve MR bulgularına göre dağılımı



Test tekrarı zirve BH düzeyine etki eden faktörler

Tek değişkenli istatistiksel analizlere göre tanı yaşı büyük olanlarda, tanıda ve test tekrarında pubertal olanlarda, tanıda zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasında olanlarda, MR bulguları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi saptananlarda, Δ boy SSS 1.yıl düzeyi daha düşük olanlarda test tekrarı zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olma olasılığı anlamlı olarak artmaktaydı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Tanıda Δ boy SSS, IGF-1 SSS ve IGFBP-3 SSS düzeylerinin test tekrarı zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olma olasılığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi (sırası ile $p=0,776$, $p=0,241$, $p=0,575$). Tablo 4.10'da İBHE olan olguların test tekrarı zirve BH düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri ve tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.10. İBHE olan olguların test tekrarı zirve BH düzeylerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri ve tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçları

Değişkenler	İBHE <10 ng/ml	İBHE ≥ 10 ng/ml	p- değeri	OO (%95 GA)
Tanı Yaşı	9,75 $\pm$ 3,80	11,89 $\pm$ 2,72	$<0,001^a$	1,192 (1,094-1,299)
Δ boy SSS Tanı	-0,99 $\pm$ 0,47	-0,85 $\pm$ 0,24	0,776 ^a	1,138 (1,012-1,278)
Tanıda Puberte				
Prepubertal	79 (%78,2)	36 (%52,2)	-	1,000
Pubertal	22 (%21,8)	33 (%47,8)	$<0,001^b$	3,436 (1,834-6,440)
Tanı IGF-1 SSS	-1,02 $\pm$ 0,63	-1,15 $\pm$ 0,50	0,241 ^a	0,732 (0,522-1,027)
Tanı IGFBP-3 SSS	-1,78 $\pm$ 1,59	-1,64 $\pm$ 1,53	0,575 ^a	1,321 (1,089-1,601)
Tanı Zirve BH Düzeyi				
0-5 ng/ml	42 (%41,6)	10 (%14,5)	-	1,000
5-10 ng/ml	59 (%58,4)	59 (%85,5)	$<0,001^b$	11,721 (5,250-26,170)
MR Bulguları				
Organik Lezyon/ Yerleşim Bozukluğu	20 (%19,8)	1 (%1,4)	-	1,000
Normal/ Hipoplazi	81 (%80,2)	68 (%98,6)	$<0,001^b$	52,826 (7,159-389,814)
Test tekrarı Puberte				
Prepubertal	49 (%48,5)	20 (%29,0)	-	1,000
Pubertal	52 (%51,5)	49 (%71,0)	0,010 ^b	2,235 (1,199-4,167)
Δ Boy SSS 1.Yıl	0,84 $\pm$ 0,62	0,44 $\pm$ 0,28	0,008 ^a	0,097 (0,037-0,254)

a: Student's t testi, b: Pearson'un Ki-Kare testi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin birlikte etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle incelendi. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olması üzerinde en fazla tanı anındaki zirve BH düzeyinin ardından ise Δ Boy SSS 1.yıl düzeyinin etkili olduğu görüldü. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında tanı anındaki zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml arasında olanlarda test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olma olasılığı artmaktaydı (Odds oranı: 13,179; %95 güven aralığı: 5,966-29,114 ve p < 0,001). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında Δ Boy SSS 1.yıl düzeyi azaldıkça test tekrarında zirve BH düzeyinin ≥ 10 ng/ml olma olasılığı artmaktaydı (Odds oranı: 0,122; %95 güven aralığı: 0,031-0,485 ve p=0,003). Tablo 4.11’de İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.11. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörlerin tespit edilmesi

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Tanı Yaşı	1,309	0,958	1,790	2,850	0,091
Tanıda Δ boy SSS	1,098	0,151	7,994	0,008	0,927
Tanıda Pubertal Olmak	0,760	0,246	2,346	0,227	0,633
Tanı IGF-1 SSS	2,465	0,867	7,011	2,862	0,091
Tanı IGFBP-3 SSS	0,723	0,575	0,908	7,748	0,055
Tanıda Zirve BH 5-10 ng/ml	13,179	5,966	29,114	40,665	<0,001
Δ Boy SSS 1.Yıl	0,122	0,031	0,485	8,918	0,003
Test tekrarında Pubertal Olmak	0,521	0,168	1,618	1,271	0,260

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre İBHE < 10 ng/ml ve ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede belirleyici olan Δ Boy SSS 1.yıl düzeyinin etkisi ROC eğrileri çizilerek incelendi. Δ boy SSS 1.yıl ölçümlerine ait ROC eğrisi

altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İBHE < 10 ng/ml ve $\geq$ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede Δ boy SSS 1. yıl için en iyi kesim noktası 0.61 olarak saptandı. Söz konusu kesme noktasına göre duyarlılık %64,2 (68/106); seçicilik %78,1 (50/64); pozitif kestirim değeri %82,9 (68/82), negatif kestirim değeri %56,8 (50/88) ve doğruluk %69,4 (118/170) olarak saptandı. Tedavinin 1.yılı sonundaki Δ boy SSS düzeyleri göz önüne alınarak test tekrarında zirve BH düzeyinin ne yönde olabileceği tahmin edilebilmektedir ($p < 0,001$).

Tüm olgular içerisinde test tekrarında zirve BH düzeyi $\geq$ 10 ng/ml olan olgular ile < 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede IGF-1 için -1 SSS eşik değeri olarak kabul edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,079$). Ancak, IGF-1 için -2 SSS düzeyi eşik değeri olarak kabul edildiğinde iki grubu ayırt edebildiği görüldü ($p=0,028$). IGF-1 SSS < -3 olan olgu saptanmadı. Tablo 4.12’de IGF-1 SSS düzeylerine ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve tanısal doğruluk oranları verilmiştir.

Tablo 4.12. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE $\geq$ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı IGF-1 SSS düzeylerinin tanısal performansı

Göstergeler	Tanımlar	IGF-1 < -1 SSS	IGF-1 < -2 SSS
Olgu Sayısı	N	265	265
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	106/198 (%53,5)	27/198 (%13,6)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	22/67 (%32,8)	65/67 (%97,0)
PKD	GP/(GP+YP)	106/151 (%70,2)	27/29 (%93,1)
NKD	GN/(YN+GN)	22/114 (%19,3)	65/236 (%27,5)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	128/265 (%48,3)	92/265 (%34,7)
p değeri		0,079	0,028

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PKD: Pozitif Kestirim Değeri, NKD: Negatif Kestirim Değeri.

Tüm olgular içerisinde test tekrarında zirve BH düzeyi $\geq$ 10 ng/ml olan olgular ile < 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede IGFBP-3 için -1 SSS eşik değeri olarak kabul edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,426$).

Ancak, IGFBP-3 için -2 ve -3 SSS düzeyleri eşik değer olarak kabul edildiğinde bu iki grubu ayırt edebildiği görüldü ($p=0,006$ ve $p < 0,001$). Tablo 4.13'de IGFBP-3 SSS düzeylerine ilişkin duyarlılık, spesifisite, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve tanısal doğruluk oranları verilmiştir.

Tablo 4.13. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE $\geq$ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı IGFBP-3 SSS düzeylerinin tanısal performansı

Göstergeler	Tanımlar	IGFBP3 SSS < -1	IGFBP3 SSS < -2	IGFBP3 SSS < -3
Olgu Sayısı	N	265	265	265
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	159/197 (%80,7)	110/197 (%55,6)	67/197 (%34,0)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	16/68 (%23,5)	44/68 (%64,5)	60/68 (%89,3)
PKD	GP/(GP+YP)	159/211 (%75,4)	110/134 (%82,0)	67/75 (%89,3)
NKD	GN/(YN+GN)	16/54 (%29,6)	40/120 (%33,3)	60/190 (%31,6)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	175/265 (%66,0)	154/265 (%57,9)	127/265 (%47,9)
p değeri		0,426	<u>0,006</u>	<u>< 0,001</u>

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PKD: Pozitif Kestirim Değeri, NKD: Negatif Kestirim Değeri.

Tüm olgular içerisinde tanı testinde zirve BH düzeyinin 0-5 ng/ml arasında çıkmasının test tekrarında zirve BH düzeyinin < 10 ng/ml olmasını tahmin etmede, tanı testinde zirve BH düzeyinin 5-10 ng/ml arasında çıkmasının test tekrarında zirve BH düzeyinin $\geq$ 10 ng/ml olmasını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olduğu görüldü ($p < 0,001$). Tanı testi için eşik değer 5 ng/ml olarak kabul edildiğinde tüm olgular içerisinde test tekrarında zirve BH düzeyi $\geq$ 10 ng/ml olan olgular ile < 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı testi zirve BH düzeyinin tanısal performansı tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Test tekrarında İBHE < 10 ng/ml olan olgular ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguları ayırt etmede tanı testindeki zirve BH düzeyinin < 5 ng/ml olmasının tanısal performansı

Göstergeler	Tanımlar	Zirve BH düzeyi < 5 ng/ml
Olgu Sayısı	N	265
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	127/198 (%64,1)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	58/67 (%86,6)
PKD	GP/(GP+YP)	127/136 (%93,4)
NKD	GN/(YN+GN)	58/129 (%45,0)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	185/265 (%69,8)
p değeri		< 0,001

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PKD: Pozitif Kestirim Değeri, NKD: Negatif Kestirim Değeri.

Erişkin Boy Verileri

Tüm olgular içerisinde erişkin boya ulaşan hasta sayısı 79 idi. İBHE olup erişkin boya ulaşan hasta sayısı 49, ÇHHE olup erişkin boya ulaşan hasta sayısı 30'du. İBHE olan erişkin boya ulaşan 49 hastanın 30'u (%61,2) test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml bulunan ve BH replasman tedavisi kesilen, 19'u (19/49-%38,8) test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml bulunan ve BH replasman tedavisine devam edilen olgulardı. İBHE < 10 ng/ml olan olguların %18,8'i (19/101) İBHE ≥ 10 ng/ml olan olguların %43,5'i (30/69), ÇHHE < 10 ng/ml olan olguların % 31,6'sı (30/95) erişkin boya ulaştı. İBHE ve ÇHHE olup erişkin boya ulaşan hastaların test tekrarındaki zirve BH düzeyine göre erişkin boy-SSS, Δ Erişkin-Tanı Boy SSS, Δ Erişkin-Hedef Boy SSS gibi oksolojik özellikleri tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.15. İBHE ve ÇHHE olan olgulardan erişkin boya ulaşanların test tekrarı yanıtlarına göre büyümenin izlemi-1

Değişkenler	İBHE < 10 ng/ml	İBHE ≥ 10 ng/ml	ÇHHE < 10 ng/ml	p-değeri ^a
Erişkin Boya Ulaşan	19	30	30	
Olgu Sayısı				
Erişkin Boy SSS				0,230
<i>Ortalama ± SS</i>	-1,3± 0,7	-1,5± 0,7	-1,3± 1,0	
<i>Min-Maks</i>	-2,0/0,2	-1,9/0,3	-2,4/0,5	
Δ Erişkin-Tamı Boy SSS				0,070
<i>Ortalama ± SS</i>	1,1± 0,8	0,9± 0,7	1,3± 1,1	
<i>Min-Maks</i>	1,1/3,2	0,5/2,2	1,2/4,1	
Δ Erişkin -Hedef Boy SSS				0,485
<i>Ortalama ± SS</i>	0,1± 0,8	0,2± 0,7	0,1± 0,8	
<i>Min-Maks</i>	-1,2/1,9	-1,2/1,5	-1,6/1,3	

a. Student's t testi

Tüm olgulara test tekrarına kadar BH replasman tedavisi verildi. Bu nedenle tüm olguların BH tedavisi altındaki birinci yıl boy SSS verileri mevcut olup hepsinin Δ Boy SSS 1.yıl verileri karşılaştırıldı. İBHE < 10 ng/ml ve ÇHHE olan olguların BH replasman tedavisine devam edildi. Bu olgular için tedavinin ikinci ve üçüncü yılında Δ Boy SSS'leri ile İBHE ≥ 10 ng/ml olan BH tedavisi kesilen olguların BH tedavisi kesildikten sonraki birinci ve ikinci yıldaki Δ Boy SSS'leri karşılaştırıldı. ÇHHE olan olguların Δ boy SSS 1.yıl ortalaması İBHE < 10 ng/ml ve İBHE ≥ 10 ng/ml olan olgulara göre; İBHE < 10 ng/ml olan olguların Δ boy SSS 1.yıl ortalaması ise İBHE ≥ 10 ng/ml olan olgulara göre anlamlı olarak daha büyüktü (sırası ile p=0,008, p<0,001 ve p=0,008). İBHE < 10 ng/ml ve İBHE ≥ 10 ng/ml ve ÇHHE olan olgular arasında hem ikinci yıl hem de üçüncü yıl Δ boy SSS ortalamaları ise istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,050 ve p=0,180). İBHE ve ÇHHE olup erişkin boya ulaşan hastaların Δ Boy SSS karşılaştırmaları tablo 4.16'de verilmiştir.

Tablo 4.16. İBHE ve ÇHHE olan olgulardan erişkin boya ulaşanların tekrar testi yanıtlarına göre büyümenin izlemi-2

Değişkenler	İBHE < 10 ng/ml (n=19)	İBHE ≥ 10 ng/ml (n=30)	ÇHHE < 10 ng/ml (n=30)	p-değeri ^a
Δ Boy SSS 1. Yıl *	0,8±0,6 ^{b,c}	0,4±0,2 ^{b,d}	1,1±1,0 ^{c,d}	<0.001 ^a
Δ Boy SSS 2. Yıl **	0,4±0,3	0,4±0,2	0,5±0,4	0,050 ^a
Δ Boy SSS 3.Yıl ***	0,5±0,3	0,4±0,3	0,5±0,4	0,180 ^a

a: Tek Yönlü Varyans Analizi, b: İBHE < 10 ng/ml ve İBHE ≥ 10 ng/ml olan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008), c: İBHE < 10 ng/ml ve ÇHHE olan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008), d: İBHE ≥ 10 ng/ml ve ÇHHE olan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p < 0,001).

* **Δ Boy SSS 1.yıl:** Tüm olgular için BH tedavisi altındaki birinci yıldaki Boy SSS-tanıdaki boy SSS

** **Δ Boy SSS 2. yıl:** Test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml gelen ve BH replasman tedavisine devam edilen olgular için tedavinin 2.yılındaki boy SSS-tedavinin birinci yılındaki boy SSS. Test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml gelen ve BH tedavisi kesilen olgular için tedavi kesildikten bir yıl sonraki boy SSS- tedavi kesildiğindeki boy SSS

*** **Δ Boy-SSS 3. yıl:** Test tekrarında zirve BH düzeyi < 10 ng/ml gelen ve BH replasman tedavisine devam edilen olgular için tedavinin üçüncü yılındaki boy SSS-tedavinin ikinci yılındaki boy SSS. Test tekrarında zirve BH düzeyi ≥ 10 ng/ml gelen ve BH tedavisi kesilen olgular için tedavi kesildikten iki yıl sonraki boy SSS- tedavi kesildikten bir yıl sonraki boy SSS

5.TARTIŞMA

Büyüme hormonu eksikliğinin tanısını koymada uluslararası kabul görmüş tek bir tanı kriteri yoktur. Tanıda çeşitli klinik, oksolojik, biyokimyasal kriterler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Uluslararası toplantılarda kabul edilen bu kriterler kullanıldığında bile BHE olmadığı halde bir grup olguya BHE tanısı konulabilmektedir. Özellikle normalin varyantları olarak da bilinen yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi ve ailevi boy kısalığı olan olgular ve idiopatik boy kısalığı, idiopatik BHE ile karışmaktadır. Bu tanısal karmaşa özellikle BHE'nin hafif veya parsiyel olduğu olgularda belirgin hale gelmektedir. Ağır veya komplet BHE tanısı günümüzde kullanılan tanı kriterleri ile daha kolay konulabilmekte iken BHE'nin parsiyel olduğu olgularda aynı tanı kriterleri kullanıldığında tanı koymak o derece kolay olmamaktadır. Oksolojik ve biyokimyasal tanı parametreleri eksiklik olan ile olmayanı ayırt etmede her zaman yeterince güvenilir değildir. Literatürde tamamen sağlıklı, normal büyüyen çocuklara BH uyarı testleri yapıldığında zirve BH yanıtı BHE için tanımlanmış eşik değerin altında olan bir çok olgu tanımlanmıştır. Farklı çalışmalarda farklı eşik değerler ve farklı farmakolojik uyaranlar kullanıldığında eşik değerin altında kalan sağlıklı çocuk yüzdesinin %11-83 arasında değiştiği gösterilmiştir (46,64,65,67).

İdiopatik BHE, normalin varyantı ve idiopatik boy kısalığı olan olgularda boy veya büyüme hızı gibi oksolojik veriler birbirine benzer olabilmektedir (33). BHE tanısında kullanılan biyokimyasal parametrelerden olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri de komplet BHE tanısında güvenle kullanılmaktayken parsiyel ve idiopatik BHE olan olguların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal aralıkta olabilir (59,60). Bunun tersi de geçerlidir yani BHE olmadığı halde IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük olan olgular da mevcuttur (58). Diğer bir çelişki de IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile BH uyarı testlerinde elde edilen zirve BH düzeylerinin birbiri ile çelişmesidir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük olup BH uyarı testlerinde normal yanıt alınan veya BH uyarı testlerinde düşük yanıt alınan ve IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri normal olan olgulara klinikte sıkça rastlanmaktadır (58). Bu karmaşanın nedeni olarak BHE tanısında kullanılan uyarı testlerinin güvenilirliğinin düşük olması, eşik değerlerin rastgele seçilmiş olması, testlerin yinelenebilirliğinin düşük

olması, ölçüm yönteminin standardize olmaması suçlanmaktadır. Tanıda kullanılan büyüme hormonu uyarı testlerinin yaş ve cinsiyete özgü normal referans değerlerinin olmaması ve yaş, cinsiyet, seks steroid durumu, beslenme ve vücut kompozisyonunun testlere yanıtı etkilemesi de uyumsuz sonuçlar alınmasının diğer nedenleri arasındadır. Kısacası test yanıtını etkileyen bireye ait faktörler arasında yaş, stres, obezite, puberte evresi, menstrüel döngü yer alırken testin tipi, yöntemi, eşik değeri, testte kullanılan farmakolojik ajan gibi testle ilgili bir çok durum da test yanıtını etkileyebilir (33-35).

Büyüme hormonu eksikliği tanısında kullanılan testler ile ilgili yukarıda bahsedilen bir çok durum testlerin güvenilirliğini azaltmaktadır. Ancak bunlardan bir tanesi diğerlerinden daha ön plana çıkmaktadır. Bu durum testlerin yinelenebilirliğinin çok düşük olması ve olgu içi değişkenliklerinin çok yüksek olmasıdır. Aynı test aynı bireyde birden fazla tekrarlandığında farklı sonuçlar alınabilmekte ve bu da tanının doğruluğunu engellemektedir. Örneğin Zadik ve ark. (65) normal boylu 39 çocuğa BH uyarı testi uyguladığında 3'ünde (%7,7) zirve BH düzeyini iki kez 5 ng/ml altında bulmuştur. Burada dikkati çekmesi gereken bir nokta da komplet BHE gibi sonuç veren bir teste bile kesin gözüyle bakılmaması gerekliliğidir. Öyledir ki %7,7'lik oran BHE'nin insidansından çok daha yüksektir ve bu nedenle 5 ng/ml altında iki zirve BH değeri bile saptandığında bu komplet BHE için yüksek bir öngörü değeri oluşturmaz.

Tüm bu nedenlerden dolayı bazı kısa boylu bireylere BHE olmadığı halde BHE tanısı konulabilmektedir. Literatürde BHE tanısı ile takip edilen olguların büyük bir kısmının tekrar test edildiğinde zirve BH düzeylerinin normal bulunduğu ve aslında bu hastaların BHE olmadığı saptanmıştır. BH düzeylerinin test tekrarı ile normal bulunması hakkında farklı yazarlar farklı görüşler ortaya koymuştur. Geçmişte birçok araştırmacı geçici BHE şeklinde adlandırılan bir durumun var olduğuna inanmakta idi. Wacharasindhu ve ark. (87) pubertede seks steroidlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak BH salgısının hipotalamik kontrolünün olgunlaştığını ve prepubertal dönemde bu olgulaşmanın gerçekleşmemesi nedeni ile geçici BHE olabileceğini ileri sürmüştür. Cacciari ve ark. (70) ise çocukluk döneminde replasman tedavisi alan 184 olguya tedavi başladıktan ortalama $2,8 \pm 1,1$ yıl sonra test tekrarı yapmış ve bunların bir kısmının zirve BH düzeyinin normal

olduğunu göstermiştir. Bu olguların bazıları ilk test tekrarından $1,5\pm0,4$ yıl sonra yeniden test edildiğinde ilk test tekrarında BH düzeyi normal bulunan olguların %45,6'sının ikinci test tekrarında zirve BH düzeylerinin eşik değerin altına düştüğü görülmüştür. Araştırmacılar test tekrarında normal bulunma durumunun geçici bir BHE durumunun bitişinden çok testlerin güvenilirliğinin ve yinelenebilirliğinin düşük ve olgu içi değişkenliğinin yüksek olmasına bağlamışlardır.

Marin ve ark. (48) zirve BH düzeylerinin çocukluktan erişkin döneme doğru yaş ile beraber giderek arttığı düşünüldüğünde tüm yaşlar için aynı eşik değerini kullanmanın ileri yaşta test edilen bireylerin daha çok normal yanıt vermesine yol açacağını ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde seks steroidleri ile hazırlık yapılmadığında ergenlik öncesi dönemde parsiyel BHE tanısı alan olgular puberte sonrası tekrar test edildiğinde BH yanıtlarının normal olduğu görülmektedir. Bu durum özellikle yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan olgularda önem kazanmaktadır ve pubertede fizyolojik olarak olması gereken BH salgısındaki artış bu olgularda henüz görülmediği için seks steroidleri ile hazırlık yapılmadığında bu olgulara yanlış olarak BHE tanısı konduğu göze çarpmaktadır. Zucchini ve ark. (96) da benzer şekilde puberte öncesi tanı almış idiyopatik İBHE olan 69 olguya puberte sırasında tekrar test yaptığında bu olguların 1/3'ünün zirve BH değerlerinin normal bulunduğunu göstermiş ve pubertenin BH salgısının normal bulunma olasılığının en fazla olduğu dönem olduğunu vurgulamıştır.

Genel olarak literatür taraması yapıldığında BHE tanısı ile takip edilen ve BH replasman tedavisi kullanılan olgularda yapılan test tekrarı çalışmalarının çoğunun büyümenin tamamlandığı erişkinliğe geçiş dönemi veya erişkin dönemde ve BH tedavisi kesildikten sonra yapıldığı görülmektedir. Çocukluk yaş grubunda tedavinin erken döneminde yapılmış çalışma sayısı ise çok azdır. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar özellikle idiyopatik İBHE olan olgularda BH salgısının BH tedavisi tamamlanmadan ve erişkin döneme geçmeden önce çocukluk yaş grubunda yapılmasını önermektedir (82). Erken dönemde yapılan test tekrarları ile BH yanıtı normal bulunan grubun geçiş dönemine veya erişkin döneme kadar gereksiz yere uzun süre tedavi alınması önlenabilmektedir. Bilindiği gibi BH tedavisinin olası bir çok yan etkisi vardır ve maliyetli bir tedavidir. Çeşitli çalışmalarda test tekrarı normal bulunup tedavisi kesilen olguların erişkin boylarının hedef boyları ile uyumlu

olduğu, tanıdan erişkin döneme kadar olan boy kazanımlarının ve erişkin boylarının test tekrarı düşük bulunup tedavisi devam eden grup ile benzer olduğu gösterilmiştir (96). BHE olmayan olguların erkenden tespiti ve gereksiz uzun süre tedavi almalarını önlemek bu nedenle de önemlidir.

Büyüme hormonu eksikliği tanısı ile takip edilen olguların test tekrarı ile yeniden değerlendirilmesi çocukluk döneminde nadirdir. Literatürde çocukluk yaş grubunda yapılmış dikkat çeken başlıca makalelerden biri Thomas ve ark. 'ın (107) yaptıkları idiyopatik BHE tanısı ile izlenen ve BH tedavisi alan olguların tedavinin birinci yılında test tekrarları ile değerlendirildiği prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada 16 İBHE, 2 ÇHHE olan toplam 18 olguya test tekrarı uygulandığında ÇHHE olan 2 olgu ve İBHE olan 13 olguda zirve BH düzeyi < 10 ng/ml olarak bulunmuştur. Yazarlar ÇHHE olan olguların hepsinde, İBHE olan olguların ise %82'sinde bir yıl sonra hala eksiklik olduğunu belirtmiştir. Bu çalışma hastalarda büyüme sona ermeden önce çocukluk yaş grubunda yapılan BH salgısının normal bulunup bulunmadığını inceleyen nadir çalışmalardan biri olmasına rağmen içerdiği olgu sayısı bakımında kısıtlı bir çalışmadır.

Çocukluk yaş grubunda yapılmış bir diğer çalışma da Darendeliler ve ark. (121) yaptığı ülkemizden bir çalışmadır. Bu çalışmaya BH tedavisi alan ortalama yaşları $13,2 \pm 4,2$ olan 35 olgu ve BH tedavisi kesilen ortalama yaşları $19,7 \pm 4,1$ olan 15 olgu dahil edilmiştir. BH tedavisi kullanmaya devam eden olguların 11'inin (%31,4), tedavisi kesilen olguların 2'sinin (%13,3) test tekrarında zirve BH düzeyi 10 ng/ml ve üzerinde bulunmuştur. Cacciari ve ark. (70) BH replasmanı kullanan yaşları 3,7-15,7 arası değişen 184 çocuğu değerlendirdiklerinde olguların %18,5'inde, Zucchini ve ark. (96) ise 6 yaşından küçük prepubertal 69 çocuğu değerlendirdiklerinde olguların %36,3'ünde test tekrarında zirve BH düzeyinin normal değerlere geldiğini göstermiştir. Loche ve ark. (88) da yaşları 5,2-10 yaş arasında değişen 33 prepubertal çocuğa 1-6 ay sonra test tekrarı yapmış ve bu olguların 28'inde zirve BH yanıtını ≥ 10 ng/ml olarak bulmuştur. Görüldüğü gibi literatürde bildirilen çocukluk yaş grubunda yapılan test tekrarı çalışmalarının tümünde olgu sayısı fazla değildir. Çalışmamız ise vaka sayısı bakımından şu ana kadar çocukluk çağında yapılmış en geniş çalışmadır.

Bu çalışmadaki amacımız BHE tanısı ile takip edilen ve BH replasman tedavisi alan olgulara erken dönemde test tekrarı uygulayarak gerçekte BHE olmayan ancak kullanılan tanı yöntemleri yeterince ayırt edici olmadığı için BHE tanısı ve tedavisi alan hastaları saptamak, BHE olan olguların oksolojik ve laboratuvar parametreleri açısından bu diğer olgulardan farkını belirlemek, hangi hastaların test tekrarı ile yeniden değerlendirilmesi gerektiğini öngören parametreleri belirlemektir. Bu amaçla 265 olguya ortalama tedavinin $1,22 \pm 0,42$ yılında test tekrarı yapıldı. Olguların 2/3'ünü İBHE olan olgular geriye kalan 1/3'ünü ise ÇHHE olan olgular oluşturmaktaydı. İBHE ve ÇHHE olan olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; ÇHHE olan olguların başvuru ve tanı yaşının daha küçük olduğu, tanı boyunun daha kısa olduğu, büyüme hızının daha düşük olduğu, tanı anındaki zirve BH ve IGFBP-3 SSS düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü. ÇHHE olan olgularda BHE'nin komplet olma olasılığı daha fazla olduğu için bu olgularda boy kısalığı daha ağırdı, tanı anındaki zirve BH ve IGFBP-3 düzeyleri daha düşüktü. Bu nedenle bu olguların sağlık kuruluşuna daha küçük yaşta başvurduğu ve daha erken yaşta tanı aldığı düşünüldü.

Bu çalışmada BHE tanısı alarak BH replasman tedavisi başlanan ve test tekrarları ile değerlendirilen 265 olgunun 69'unda (%26) BH düzeyinin normal bulunduğu saptandı. Bu oran literatürdeki çalışmalarda elde edilen oranlara benzerdi. Thomas ve ark.'ın (107) çocukluk yaş grubunda İBHE ve ÇHHE olan olguları beraber değerlendirdiği prospektif çalışmasında test tekrarında olguların %16,7'sinde BH düzeyinin normal bulunduğu bildirilmiştir. Bu oran çalışmamızdaki orandan daha düşük iken İBHE ve ÇHHE olan erişkin olguları beraber değerlendiren Longobardi ve ark. (122) çalışmasında ise %43 gibi (30/69) yüksek bir oran elde edilmiştir. Çalışmamızda İBHE ve ÇHHE olan olgular birlikte değerlendirildiğinde test tekrarında elde edilen normal bulunma oranı Juul ve ark.'nın saptadığı orana benzemektedir. Juul ve ark. (123) da İBHE ve ÇHHE tanıları ile izlenen genç erişkin 108 olguyu tekrar değerlendirdiğinde olguların %26,7'sinde test tekrarı yanıtlarının normal bulunduğunu bildirmiştir.

İzole ve çoklu hipofizer hormon eksikliğinin test tekrarındaki büyüme hormonu yanıtına etkisi

Bu çalışmada BH yanıtı normal bulunan olguların hepsinin İBHE olduğu, ÇHHE olan olguların hiçbirinde test tekrarında zirve BH düzeyinin 10 ng/ml'nin üzerine çıkmadığı görüldü. İBHE olan 170 olgudan 69'u (%40,5'i) test tekrarında normal BH yanıtı gösterdi. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlara benzerdi. Literatürde İBHE olan ancak hepsinde erişkin olguların değerlendirildiği çalışmalarda Clayton ve ark. (63) %36 (5/19), Nicholson ve ark. (62) %25 (8/32), Rutherford ve ark. (124) %50 (3/6), Wacharasinder ve ark. (87) %88 (7/8), Juul ve ark. (123) %45 (28/62) oranında test tekrarı ile BH yanıtının normal bulunduğunu göstermiştir. Çocukluk yaş grubundaki çalışmalarda ise İBHE olan olgularda test tekrarında BH yanıtının normal bulunma oranını Thomas ve ark. (107) %18,8 (3/16), Cacciari ve ark. (70) %18,5 (34/184), Darendeliler ve ark. (121) %43 (13/30), Zucchini ve ark. (96) %36,2 (25/69) olarak bildirmiştir.

Bu çalışmada ÇHHE olan olguların hiçbirinin test tekrarında BH yanıtları normal bulunmadı. ÇHHE olan erişkin olgularda yapılan çalışmalarda test tekrarında normal bulunma yüzdesini Clayton ve ark. (63) %0 (0/3), Rutherford ve ark. (124) %16,7 (1/6), Juul ve ark. (123) %2,2 (1/46) oranında bildirmişlerdir. Nicholson ve ark. (62) kraniyofarinjomalı olguları test tekrarı ile değerlendirmiş ve 13 olgunun hiçbirisinde BH yanıtının normal olmadığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada merkezi sinir sistemi radyasyonuna ikincil BHE geliştiren olgularda test tekrarında %4,7 (2/43) oranında BH yanıtının normal bulunduğu gösterilmiştir. Clayton ve ark.'ın (63) çalışmasında ise merkezi sinir sistemine radyoterapi alan 15 erişkin olgunun hiçbirisinde test tekrarında büyüme hormonu yanıtı normal bulunmamıştır. Yapısal hipofiz bozukluğu ile beraber olsun veya olmasın ÇHHE olan olgularda kalıcı BHE olduğu ve bunların tekrarlanan testlerde BH yanıtının düşük olmaya devam edeceği düşünülmektedir. Çalışmamızda da yapısal bozukluk olsun ya da olmasın tüm ÇHHE olan olgularda test tekrarında BH yanıtının düşük olmaya devam ettiği ve bu olgularda kalıcı BHE olduğu gösterildi. ÇHHE olan ve IGF-1 düzeyi çok düşük saptanan olgularda kalıcı ve komplet BHE olma olasılığının yüksek olduğu

göz önünde bulundurulduğunda bu olgulara test tekrarı yapılmasına gerek olmadığını bildiren çalışmalar vardır (94).

Çocukluk çağında ÇHHE olduğu halde tekrar test edildiğinde normal BH yanıtını gösteren olgulara ait örnekler nadir de olsa mevcuttur (33). Di Iorgi ve ark.'ın (125) çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmasında test tekrarında zirve BH yanıtı ≥ 5 ng/ml olan 13 olgudan 4'ünde ÇHHE olduğu ve bu dört olgunun ikisinin zirve BH düzeyinin 10 ng/ml'in üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu iki olgudan birinin 16.3 yaşında olup BHE'ye TSH eksikliği eşlik ettiği, diğeri ise 16.8 yaşında olup BHE'ye gonadotropin eksikliği eşlik ettiği belirtilmiştir. Ancak ilk olguda TSH eksikliğinin BH tedavisi başlamadan önce mi sonra mı geliştiği ve TSH düzeyi belirtilmemiştir. Bu olgu BH tedavisi başladıktan sonra TSH düzeyinde hafif değişiklik olan ve bu nedenle tiroid hormon replasman tedavisi başlanmış bir olgu olabilir ve gerçek santral hipotiroidi olmayabilir. Bu durum ile ilgili veriler çalışmada açık bir şekilde belirtilmediği için kafa karışıklığına neden olmaktadır. Benzer bir karmaşa olmasın diye çalışmamızda BH tedavisi başladıktan sonra TSH düzeyinde değişiklik görülen ve bu nedenle tiroid hormon tedavisi başlanan olgular çalışma dışında tutulmuştur. Di Iorgi ve ark.'ının ikinci olgusunda ise BHE'ye gonadotropin eksikliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir ancak hastanın yaşı henüz küçük olduğu için bu olguda gerçekten hipogonadotropik hipogonadizm mi yoksa sadece gecikmiş puberte mi olduğu net değildir. Bu olgu da yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olabilir. Yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan olgular ise gerçek BHE ile en çok karışan olgulardır.

Drake ve ark. (126) ÇHHE olan 13 olgudan sadece birinde tekrar testi BH yanıtını 10 ng/ml'nin üzerinde bulmuştur. Bu bir olguda BHE'ye sadece ACTH eksikliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Ancak pratikte TSH eksikliği olmadan ACTH eksikliği olması beklenen bir durum değildir ve bu nedenle bu olguda ACTH eksikliği olduğu şüphe ile karşılanmalıdır. Çalışmada bu bir olgunun idiyopatik ÇHHE olduğu özellikle vurgulanmıştır. Bu veri Radovick ve ark.'ın (93) önerdiği algoritma ile uyum sağlamaktadır. Radovick ve ark. ÇHHE idiyopatik olduğunda yani altta yatan organik bir patoloji saptanmadığında test tekrarında BH yanıtının erişkin BHE kriterlerini karşılayacak şekilde normal saptanma olasılığı olduğunu ve

bu idiyopatik ÇHHE olgularının orta risk olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Quigley ve ark. (127) da çalışmasında idiyopatik ÇHHE olan 14 olgudan 13'ünde (%93), organik ÇHHE olan olguların ise hepsinde test tekrarında BH yanıtının normal saptandığını bildirmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta her iki çalışmada da normal BH yanıtı olarak eşik değerin erişkin BHE kriterlerini karşılayacak düzeyde tutulmasıdır. Erişkin dönemde yapılan çoğu çalışmada eşik değer olarak 3-5 ng/ml kabul edilmektedir. Örneğin Maghnie ve ark. (97) eşik değeri 3.5 ng/ml olarak kabul ettiğinde ÇHHE olan 18 olgudan üçünün test tekrarında BH yanıtının normal saptandığını, eşik değeri 6.1 ng/ml olarak kabul ettiklerinde ise sadece birinin BH yanıtının normal saptandığını bildirmiştir. Juul ve ark. (123) çalışmasında 7.5 ng/ml'yi eşik değer olarak almış ve ÇHHE olan 45 olgudan 1'inin test tekrarı yanıtının normal olduğunu belirtmiştir ve bu bir olguda BHE'ye sadece TSH eksikliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde Berberoğlu ve ark. (128) da ÇHHE olan 18 olguyu incelemiş ve eşik değer olarak 5 ng/ml alındığında bu olguların %11,1'inde (2/18) test tekrarında normal BH yanıtı alındığını bildirmiştir. Aynı çalışmada BH yanıtı 10 ng/ml'in üzerinde olan olgu ise saptanmamıştır. Farklı eşik değerler dikkate alındığında farklı sonuçlar alınmaktadır. Çalışmamızda 10 ng/ml eşik değer olarak alınmıştır ve ÇHHE olup test tekrarında bu eşik değerin üzerinde BH yanıtı saptanan olgu bulunmamıştır.

ÇHHE olan olgularda dikkat edilmesi gereken bir diğer faktör de BHE'ye eşlik eden diğer hipofiz hormon eksikliklerinin sayısıdır. BHE'ye bir hormon eksikliği eşlik ediyorsa test tekrarında BH yanıtının normal saptanma olasılığı az da olsa mevcut iken, iki veya daha fazla hormon eksikliği eşlik ettiğinde normal yanıt alınma olasılığı çok azalmaktadır. Bunun nedeni olarak da eşlik eden tek hormon eksikliğinde gerçek ÇHHE olma olasılığının birden çok hormon eksikliği eşlik eden durumlara göre az olması sayılabilir. Örneğin TSH eksikliği eşlik ettiğinde bu gerçek santral hipotiroidi olmayabilir; bu olgular BH tedavisi başladıktan sonra TSH'da görülen hafif değişiklik sonucu yanlış olarak santral hipotiroidi tanısı alan olgular olabilir. Benzer şekilde BHE'ye sadece gonadotropin eksikliği eşlik ediyorsa bu olgularda yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olabilir ve bu olgular gerçek hipogonadotropik hipogonadizm olmayabilir. Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda

ÇHHE olan olguların hiçbirisinde test tekrarında BH yanıtının normale gelmediği gösterilmiş olduğundan bu olgulara test tekrarı yapmaya gerek olmadığı sonucuna varılabilir.

Komplet ve parsiyel büyüme hormonu eksikliğinin test tekrarındaki büyüme hormonu yanıtına etkisi

Büyüme hormonu eksikliğinin kalıcı olup olmamasının BHE'nin şiddeti ile orantılı olduğu, komplet eksikliklerin daha çok kalıcı BHE'ye neden olduğu, parsiyel eksikliklerin ise ikinci kez test edildiğinde normal bulunma olasılığının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır (82,90,107). Zirve BH değeri < 5 ng/ml olanların komplet, 5-10 ng/ml arası olanların parsiyel BHE olduğu kabul edildiğinde, bu çalışmada tanı sırasında İBHE olan olguların yaklaşık %30'unda (52/170) komplet, %70'inde (118/170) parsiyel BHE olduğu, İBHE olan olgulardan tanıda komplet eksiklik olanların %20'sinin, tanıda parsiyel eksiklik olanların ise %50'sinin test tekrarında zirve BH düzeyinin normal bulunduğu görüldü. İBHE olup tanı anında parsiyel eksiklik olan olguların test tekrarında zirve BH düzeylerinin normal bulunma olasılığı komplet eksiklik olanlara göre daha fazlaydı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığının İBHE olup tanıda parsiyel eksiklik olanlarda komplet eksiklik olanlara göre daha fazla olduğu gösterildi. Literatürde yapılan bir çok çalışma bu görüşü desteklemektedir. Örneğin Tauber ve ark. (90) çocukluk yaş grubunda BH tedavisi kesilen olguları test tekrarı ile değerlendirirken olguları parsiyel ve komplet eksiklik olarak ikiye böldüklerinde parsiyel eksiklik olanların %71'inde (70/98) komplet eksiklik olanların %36'sında (12/33) BH yanıtının normal bulunduğunu göstermiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Tauber ve ark.'ının elde ettiği değerler kadar yüksek olmasa da aynı görüşü desteklemektedir. Çalışmamızda parsiyel İBHE olan olguların yarısının, komplet eksiklik olanların ise 1/5'inin test tekrarında BH düzeyinin normal bulunduğu görüldü. Burada dikkati çekmesi gereken bir nokta da komplet eksiklik olduğu halde olguların 1/5'i gibi azınsanmayacak bir kısmının test tekrarı sırasında BH düzeylerinin normal bulunmasıdır. Bu bulgular ister parsiyel ister komplet olsun tüm İBHE olan olguların

belli bir süre sonra test tekrarı ile değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Thomas ve ark. (107) da çalışmalarında olguları parsiyel ve komplet eksiklik olanlar olarak gruplandırmışlardır. Bu çalışmanın iki bacağı vardır. Yazarlar birinci kısımda erişkin boya ulaşan 33 İBHE ve 10 ÇHHE olan olguda test tekrarı yapmışlar, verileri retrospektif olarak toplamışlar ve çalışmanın bu bacağına retrospektif çalışma demişlerdir. Çalışmanın prospektif kısmında ise ÇHHE olan 2 olgu ve İBHE olan 16 olguyu bir yıllık BH tedavisi sonrası test tekrarı ile değerlendirmişlerdir. Retrospektif olarak değerlendirilen İBHE olan 33 hastanın tanısında 19'unda komplet, 14'ünde parsiyel eksiklik olduğunu, BH eşik değeri olarak pediatrik eşik değeri olan 10 ng/ml kullanıldığında parsiyel eksiklik olanların %53'sinde, komplet eksiklik olanların %14'ünde BH yanıtının normal bulunduğunu göstermişlerdir. Prospektif olarak değerlendirilen İBHE olan 16 olgudan 4'ünde komplet, 12'sinde parsiyel eksiklik olduğunu ve komplet eksiklik olanların hepsinde parsiyel eksiklik olanların ise %75'inde BHE'nin kalıcı olduğunu belirtmişlerdir. Maghnie ve ark. (82) çocuklukta parsiyel BHE olan olguların %81'inde ve komplet BHE olanların %26'sında BH tedavisinin tamamlanmasından sonra yapılan test tekrarında BH yanıtının normal bulunduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ÇHHE olan olguların tanıda yaklaşık %90'ında komplet, %10'unda parsiyel BHE mevcuttu. ÇHHE olan olguların büyük bir çoğunluğunda BHE komplet olsa da az bir kısmında parsiyel olabilmektedir. Burada dikkat çekmesi gereken nokta ÇHHE olan olgularda BHE ister parsiyel ister komplet olsun test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığının az olduğudur. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (63,82,107,123).

Pubertenin ve seks steroidleri ile hazırlık yapılmasının test tekrarındaki büyüme hormonu yanıtına etkisi

Pubertenin test tekrarında BH yanıtının normal bulunması üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Zucchini ve ark. (96) bu amaçla puberte öncesi tanı almış olguları puberte ortasında tekrar değerlendirdiğinde olguların 1/3'ünün BH düzeylerinin normal bulunduğunu göstermiştir. Silva ve ark. (41) da normal prepubertal çocukların %33,3'ünün yanlış BHE tanısı aldığını ortaya koymuştur. Boy kısalığı olmayan normal büyüyen çocuklarda BH uyarı testlerinde elde edilen zirve

BH yanıtının pubertal evre ile birlikte arttığı bildirilmiştir (50). Puberte evresinin alınan BH yanıtı üzerinde etkisi olduğunu düşündüğümüz için bu çalışmada puberte durumu da göz önünde bulunduruldu.

Çalışmada İBHE olan olgular içerisinde tanı anında yaklaşık %70 olgu prepubertal, %30 olgu pubertal idi. Tanıda prepubertal olan olguların yaklaşık %40'ının test tekrarı sırasında puberteye girdiği görüldü. Tanıda prepubertal olup test tekrarı sırasında pubertal olan olguların %35'inin, tanıdan itibaren pubertal olan olguların ise %60'ının BH yanıtının normal olduğu görüldü. İBHE olup test tekrarında prepubertal olan olguları seks steroidleri ile hazırlık yapılan ve yapılmayan olgular olarak ikiye ayırdığımızda hazırlık yapılan olguların %59,4'ünün, hazırlık yapılmayan olguların ise sadece birinin (%2,7) BH yanıtının normal bulunduğu görüldü. Tanıdan itibaren pubertal olan olguların ve test tekrarı sırasında prepubertal olan ve seks steroidi ile hazırlık yapılan olguların test tekrarı BH yanıtının normal bulunma olasılığı benzer olarak yüksek bulundu. Test tekrarında normal BH yanıtı elde etme olasılığı açısından bu iki grubu tanıda prepubertal olup test tekrarında spontan puberteye giren olgular izlemekteydi. Test tekrarında prepubertal olup seks steroidleri ile hazırlık yapılmayan olguların ise BH yanıtının normal bulunma olasılığı çok düşüktü. Tanıdan itibaren pubertal olup test tekrarında puberte evresi ilerlemiş olmak ve tanıda prepubertal olup test tekrarı sırasında puberteye girmiş olmak BH yanıtının normal bulunma olasılığını artıran faktörlerdi. Bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak puberte durumunun BH yanıtını etkilediği ve puberte evresi arttıkça olguların BH yanıtının normal bulunma olasılığının arttığı gösterildi. Tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçlarına göre tanıda ve test tekrarı sırasında pubertal olanların prepubertal olanlara göre test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığı daha fazlaydı. Test tekrarı sırasında prepubertal olan olgulardan seks steroidleri ile hazırlık yapılanların hazırlık yapılmayanlara göre BH yanıtının normal bulunma olasılığı da anlamlı derecede artmaktaydı. Prepubertal olgulara seks steroidleri ile hazırlık yapmak da BH yanıtının normal bulunma olasılığını arttıran bir faktör olarak dikkati çekmektedir. Ayrıca tanıda seks steroidleri ile hazırlık yapıldığı halde BH uyarı testinde düşük yanıt alınan ancak test tekrarında ikinci kez seks steroidleri ile hazırlık yapıldığında normal gelen olgular da mevcuttu. Her iki testte de hazırlık yapılan bu olguların

%57'sinde BH yanıtının normal bulunduğu görüldü. Tekrarlayan kez seks steroidleri ile hazırlık yapmak da BH yanıtının normal bulunma olasılığını arttıran başka bir faktör olarak değerlendirildi. Tüm bu nedenlerle pubertal yaş grubunda olan ancak henüz pubertesi başlamamış veya erken pubertal olgularda BH uyarı testleri öncesi seks steroidleri ile hazırlık yapılması gerektiğı veya tanı anında seks steroidleri ile hazırlık yapılsa bile bu olguları puberte döneminde BHE açısından tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

MR bulgularının test tekrarındaki büyüme hormonu yanıtına etkisi

Bu çalışmanın bir diğer önemi de tüm olguların hipofiz MR ile radyolojik görüntülemelerinin yapılmış olmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar BHE tanısında manyetik rezonans görüntülemenin önemli yer tuttuğunu göstermiştir. Bilinen genetik kusuru olsun olmasın İBHE veya ÇHHE olan tüm hastaların hipofiz görüntülenmesinin yapılması ve ön hipofiz yüksekliği veya hacmi, hipofiz sapı anatomisi ve arka hipofizin konumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Hipofiz sapı agenezisi, ektopik arka hipofiz varlığı gibi bazı yapısal bozukluklar saptanan olguların ve organik lezyonu olan olguların kalıcı BHE olma olasılığının daha fazla olduğu ve bu olguları tekrar test etmeye gerek olmadığını bildiren yayınlar vardır (52). MR görüntülemesi normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi saptanan olguların bazılarının ise test tekrarı ile değerlendirildiğinde normal BH yanıtı gösterme olasılıkları vardır. Bu nedenle BHE saptanan olguların yeniden değerlendirme kararının hipofiz bölgesinin radyolojik görüntüleme bulgularına dayandırılması gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur (82). Bu çalışmada tüm olguların hipofiz MR incelemeleri mevcut olduğundan kalıcı BHE'yi öngören parametreleri belirlemede olguların radyolojik görüntülemeleri de değerlendirmeye alınmıştır.

Radyolojik değerlendirmeyi yaparken olguların MR bulgularını iki grupta değerlendirildi. Birinci grup olarak hipofiz görüntülemesi normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi olan olgular, ikinci grup olarak da hipofiz ve hipotalamus yerleşimli organik lezyon veya konjenital yapısal bozuklukları olan olgular sınıflandırıldı. Çalışmada olguların yaklaşık %66'sının hipofiz görüntülemesi normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu iken %34'ünde sellar ve suprasellar yerleşimli organik lezyon veya yapısal bozukluk saptanmıştır. Hormon eksikliklerine

göre ayırmadan sadece MR bulgularına göre olguları değerlendirdiğimizde MR bulguları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi olan hastaların yaklaşık %40'ında, MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu olan olguların ise sadece %1'inde test tekrarında BH düzeyinin normal bulunduğu saptandı. Literatürde de benzer şekilde sadece adenohipofiz hipoplazisi saptanan olguların büyük bir kısmında kalıcı BHE olmadığı gösterilmiştir. Maghnie ve ark. (82) BHE tanısı sırasında yapılan hipofiz görüntülemesinde adenohipofiz hipoplazisi saptanan yedi hastayı ikinci bir hipofiz MR ile tekrar değerlendirmiş ve bunların altısında hipofiz hacminin normale geldiğini göstermiştir. Benzer şekilde sağlıklı bireylerde de hipofiz büyüklüğünde yaşla beraber fizyolojik bir artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tamamen normal büyüyen sağlıklı çocuklarda hipofiz görüntülenmesi yapıldığında adenohipofiz hipoplazisi saptanma olasılığı da mevcuttur. Tüm bu çalışmalar tek başına saptanan adenohipofiz hipoplazisinin patolojik bir bulgudan çok normalin bir varyantı olabileceğini akla getirmektedir. Pubertenin de hipofiz hacminin artmasında rolü olduğunu belirten yayınlar vardır (84). Böyle bir durumda prepubertal çekilen hipofiz MR'da adenohipofiz hipoplazisi saptanan bir olgu puberte sonrasında tekrar değerlendirildiğinde hipoplazi ile uyumlu bulgusu olmayabilir. Adenohipofiz boyutunu değerlendirmede karşılaşılan başka bir sıkıntı da hipofiz bezinin boyutunun günümüzde henüz doğru bir şekilde tanımlanmamış olmasıdır. Yaş ve cinsiyete göre tanımlanmış normal aralıklar olmasına rağmen hipofiz bezinin boyutunun daha geniş bir normal aralığı olduğu düşünülmektedir.

Olguları İBHE ve ÇHHE olanlar olarak ayırdığımızda İBHE olan olguların yaklaşık %85'inde MR bulguları normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu idi. İBHE olup MR bulguları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olan hastaların %45'inde, İBHE olup MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu saptanan olgulardan ise sadece birinde (%4,8) BH yanıtının normal bulunduğu görüldü. BH yanıtı normal bulunan bu bir olguda MR'da hipofiz sapı kesisi olmadan sadece arka hipofiz yerleşim bozukluğu vardı. Thomas ve ark. (107) yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bir şekilde sapta kesi olmadan ektopik arka hipofiz olan bir olguda BHE'nin kalıcı olmadığı gösterilmiştir. Burada önemli bir nokta olgularda hipofiz sapında kesi olup

olmadığıdır. Leger ve ark. (52) MR'da görünürde hipofiz sapı olmayan veya sapta kesi olan olguların, daima medyan eminans düzeyinde bir ektopik arka hipofizle ve ÇHHE ile ilişkili olduğunu ve bu olgularda BHE'nin daha şiddetli olduğunu, buna karşın hipofiz sapının görünür olmasının muhtemelen hipofiz sapının farklı seviyelerinde bulunan bir ektopik arka hipofizle ve İBHE ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Ektopik arka hipofiz olgularında görülen ön hipofiz işlev bozukluğunun patogenezi belirsiz olmaya devam etmekle birlikte hipofiz sapı boyunca ektopik arka hipofizin konumu ve MR'da hipofiz sapının görünür olmasının hastalığın daha az şiddetli formlarını öngörmede önemli belirleyiciler olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle gadolinyum enjeksiyonu sonrasında ektopik arka hipofizin kesin konumu ve hipofiz sapı görünürlüğünün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçlarına göre MR sonuçları normal olan veya sadece adenohipofiz hipoplazisi olanlarda, test tekrarında normal BH yanıtı saptanma olasılığının istatistiksel anlamlı olarak artmakta olduğu görüldü. Bu nedenle kalıcı BHE için bir öngörü kriterinin MR'da organik lezyon veya hipotalamus ve hipofiz bölgesinde konjenital bir bozukluk bulunması olduğu düşünülmektedir. Maghnie ve ark. (82) da benzer bir sonuca ulaşmıştır. Yazarlar hipofiz MR'sine göre olguları alt gruplara ayırmış ve normal ve küçük hipofiz hacmine sahip olan tüm olgularının BH yanıtının normal bulunduğunu, hipofiz hipoplazisine eşlik eden hipofiz sapı agenezisi ve ektopik arka hipofiz bezi olan tüm hastalarda ise BHE'nin kalıcı olduğunu göstermiştir. Tauber ve ark. (90) da organik BHE olan 10 olgudan sadece 1'inin (%10), idiyopatik BHE olan olguların büyük bir çoğunluğunun (%67) BH yanıtının normal bulunduğunu göstermiştir. Loche ve ark. (88) da BHE olan olgularda tekrar değerlendirme kararının dayanması gereken en önemli kriterin hipotalamus ve hipofiz bölgesindeki MR bulguları olduğunu, hipotalamus ve hipofiz bölgesinde anatomik bozukluğu olan BHE olgularında eksikliğin kalıcı olduğunu göstermiştir.

ÇHHE olan olguların ise yaklaşık %70'inde MR'da organik lezyon veya arka hipofiz yerleşim bozukluğu mevcutken geriye kalan yaklaşık %30'unun hipofiz görüntülemesi normal veya sadece adenohipofiz hipoplazisi ile uyumluydu. ÇHHE olduğunda MR bulgularından bağımsız olarak test tekrarında zirve BH yanıtının

düşük olduğu ve bu olguların kalıcı BHE olduğu gösterildi. Bu nedenle ÇHHE olduğunda MR değerlendirilmesine gerek olmadan bu olguların kalıcı BHE olduğu öngörülebilir.

Sonuç olarak bu bulgular İBHE olup hipofiz MR bulguları normal veya adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olan olguların BHE tanısını kesin olarak yerleştirmeden önce tekrar değerlendirilmesi gerektiğini, hipofiz bezinde organik lezyon veya yapısal bozukluk olan İBHE olgularının test tekrarında normal saptanma olasılığı çok düşük olduğu için bu olguların tekrar test edilmesine gerek olmayabileceğini düşündürmektedir. ÇHHE olan olgularda da MR bulgusundan bağımsız olarak BHE'nin kalıcı olduğu düşünüldüğünden bu olgulara da MR'da ister adenohipofiz hipoplazisi ister organik lezyon veya yapısal bozukluk olsun test tekrarı yapmaya gerek olmadığı savunulabilir.

Tanıda kalıcı BHE'yi öngören klinik ve oksolojik kriterler

Bu çalışmada İBHE olup test tekrarı yanıtı normal bulunan ve İBHE olup test tekrarında kalıcı eksiklik olan olguları karşılaştırdığımızda; kalıcı hormon eksikliği olan olguların daha erken yaşta doktora başvurduğu ve erken tanı alarak büyüme hormonu tedavisine daha erken başladığı, tanıda boylarının daha kısa olduğu ancak tanı anında büyüme hızı gibi oksolojik parametrelerin kalıcı eksiklik olan ve olmayan olguları ayırt etmede yeterli olmadığı görüldü. Thomas ve ark. (107) ve Darendeliler ve ark. (121) da benzer şekilde kalıcı BHE olan olguların tanıda boylarının daha kısa olduğunu göstermiştir. Loche ve ark. (88) ise çalışmalarında test tekrarındaki BH yanıtını öngörebilecek hiçbir oksolojik parametre bulamadıklarını belirtmiştir.

Tanıda kalıcı BHE'yi öngören biyokimyasal parametreler

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

İzole BHE olup test tekrarı yanıtı normal bulunan ve İBHE olup test tekrarında kalıcı eksiklik olan olguların tanıda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin tek başına veya kombinasyon halinde değerlendirilmesinin çocuklarda BHE tanısında yeterli seçiciliğe sahip olmadığı bilindiğinden kalıcı eksiklik ile BH

yanıtı normal bulunan olgular arasında ayırım yapamaması da kabul edilebilir bir sonuçtur (123).

Çoklu hipofizer hormon eksiklikleri olan olguların tanıdaki serum IGF-1 düzeylerinin İBHE olan olgulardan belirgin farklı olmadığı, ancak serum IGFBP-3 düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Literatürde önerilen bazı algoritmalara göre ÇHHE olan olgularda olduğu gibi kalıcı BHE olasılığının fazla olduğu olgularda tekrar BH uyarı testi yapmadan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ölçümleri belirgin düşük ise bu olgularda kalıcı BHE olduğu söylenebilmektedir (94). Bu çalışmada da ÇHHE olan olguların IGFBP-3 düzeylerinin belirgin düşük saptanması bu görüşü desteklemektedir. IGFBP-3 düzeyleri IGF-1 ve IGF-2 konsantrasyonlarını birlikte yansıttığı için IGFBP-3 değerlendirmesinin BH durumunu tek başına IGF-1 değerlendirmesinden daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (31,32) ve bu da ÇHHE olan olgularda İBHE olan olgulara göre IGFBP-3 açısından fark saptanırken IGF-1 açısından saptanmamasının nedeni olabilir. Ayrıca IGF-1 düzeyi malnutrisyon, hipotirodi, karaciğer hastalığı gibi birçok farklı nedenden etkilenirken IGFBP-3 düzeyinin bu parametrelerden etkilenmesi daha az olasıdır (23).

Tauber ve ark. (90) da çalışmalarında test tekrarı sırasında olguların serum IGF-1 düzeylerini ölçmüş ve önerilen algoritmalar ile uyumlu olarak test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguların IGF-1 düzeylerinin de daha yüksek olduğunu, kalıcı eksiklik olan olguların IGF-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuştur. Ancak tanı anındaki serum IGF-1 düzeylerinin test tekrarı yanıtını öngörmedeki rolü incelenmemiştir.

İzole BHE olup test tekrarında BH yanıtı normal bulunan ve test tekrarında kalıcı eksikliğin devam ettiği olguları ayırt etmede IGF-1 SSS ve IGFBP-3 SSS için eşik değer saptanamadı. Ancak tüm olgular içinde test tekrarında BH yanıtı normal bulunan ve test tekrarında kalıcı eksikliğin devam ettiği olguları ayırt etmede IGFBP-3 için -2 ve -3 SSS düzeyleri ve IGF-1 için -2 SSS düzeyi eşik değer olarak kabul edildiğinde bu iki grubu ayırt edilebildiği görüldü. Darendeliler ve ark. (121) benzer şekilde IGF-1 ve IGFBP-3 için -2 SSS eşik değer olarak aldığıında BH yanıtı normal bulunan ve kalıcı eksiklik olan olguların ayırt edilebildiğini göstermiştir. Çalışmamızda IGF-1 ve IGFBP-3 için eşik değer -2 SSS olarak kabul edildiğinde hesaplanan seçicilik ve pozitif kestirim değeri Darendeliler ve ark. çalışmasındakine

benzer iken, duyarlılık, negatif kestirim değeri ve doğruluk değerleri Darendeliler ve ark. çalışmasındakinden belirgin düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin BH yanıtı normal bulunanlarda daha yüksek, kalıcı BHE olan olgularda daha düşük olduğu gösterilmiş ancak çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamamıştır.

Tanı testlerinde zirve BH düzeyleri

Bu çalışmada İBHE olup test tekrarı yanıtı normal bulunan, İBHE olup test tekrarında kalıcı eksiklik olan ve ÇHHE olan olguların tanı testlerindeki zirve BH düzeylerini karşılaştırdığımızda ÇHHE olan olgularının en düşük, İBHE olup test tekrarında normal yanıt alınan olgularının en yüksek, İBHE olup test tekrarında kalıcı eksikliğin devam ettiği olgularının ise diğer iki grubun ortasında olduğu görüldü.

Kalıcı BHE olan ve test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörün tanı anındaki zirve BH düzeyi olduğu görüldü. Tanı anında zirve BH düzeyi 5 ng/ml altında olduğunda BHE'nin kalıcı olma olasılığı daha fazla bulundu. Literatürde tanı testindeki zirve BH düzeyinin BHE'nin kalıcı olup olmaması üzerinde etkili olup olmadığı, olguları komplet ve parsiyel eksiklik olarak ayıran çalışmalarda dolaylı olarak incelenmiştir. Tanıda zirve BH düzeyi < 5 ng/ml olan ve bu nedenle komplet eksiklik olarak değerlendirilen olguların çoğunluğunun test tekrarında kalıcı BHE'nin devam ettiği, tanıda zirve BH düzeyi 5-10 ng/ml olan parsiyel BHE olgularının büyük bir kısmının test tekrarında BH yanıtının normal bulunduğu gösterilmiştir (82,90,107).

Test tekrarı yapılan olgularda büyümenin izlemi

Çoklu hipofizer hormon eksikliği olan olguların İBHE olan olgulara göre tanıda boylarının daha kısa olduğu ancak tedavi boyunca büyüme hızlarının özellikle tedavinin 1.yılındaki büyüme hızının daha iyi olduğu ve erişkin boylarının İBHE olan olgulardan belirgin farklı olmadığı görüldü. Kalıcı İBHE olan olguların özellikle birinci yıl büyüme hızlarının daha iyi olduğu ve erişkin boy verilerinin hedef boyları ile uyumlu olduğu, test tekrarı BH yanıtı normal bulunan olguların ise özellikle büyüme hormonu tedavisi aldıkları birinci yılda büyüme hızlarının daha düşük olduğu ancak test tekrarı sonrası BH tedavisi kesildikten sonra erişkin döneme kadar toplam boy kazanımlarının, yıllık büyüme hızlarının ve erişkin boylarının

eksikliğin kalıcı olduğu ve BH tedavisine devam edilen olgulardan belirgin farklı olmadığı görüldü.

Bu çalışma BH tedavisi alırken test tekrarı yapılan Thomas ve ark. (107) ve Zucchini ve ark.'nın (96) çalışmasına kısmi olarak benzemektedir. Thomas ve ark. prospektif çalışmada, olgulara tedavinin birinci yılında test tekrarı yapmıştır ve BH yanıtı normal bulunan olguların tedavisini kesmiştir. Ancak çalışmanın prospektif kısmının erişkin boy verileri yoktur. Zucchini ve ark. puberte öncesi tanı alan olguları puberte döneminde tekrar değerlendirmiş ve BH yanıtı normal bulunan olguların BH replasman tedavisini kesmiştir. BH yanıtı normal olan çocukların erişkin boyların test tekrarında BH yanıtı düşük gelen ve BH tedavisine devam edilen olgularınkiyle kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma BHE tanısı ile izlenen ve test tekrarı ile değerlendirildiğinde BH yanıtı normal bulunan olgularda BH tedavisinin kesildiği ve erişkin boy verilerini veren literatürdeki nadir çalışmalardan biridir. Bu çalışmada çalışmamıza benzer olarak BH tedavisi kesilen ve devam edilen grupta erişkin boy verileri dışında yıllık büyüme hızları arasında da farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada Thomas ve ark.'nın (107) çalışmasına benzer ancak Zucchini ve ark. çalışması (96) ile uyumsuz şekilde tedaviye verilen birinci yıldaki büyüme yanıtının kalıcı eksikliği olan olgularda BH düzeyi normal bulunan olgulara göre daha iyi olduğu gösterildi. Kalıcı BHE olan olguların BH tedavisi ile ilk yılda daha iyi uzadığı görüldü. İBHE olup test tekrarı yanıtı normal bulunan ve test tekrarında kalıcı eksiklik devam eden olguları ayırt etmede Δ boy SSS 1.yıl için en iyi kesim noktasının 0.61 olduğu görüldü. BH tedavisinin birinci yılında boy kazanımı 0.61'den daha büyük olan olguların kalıcı hormon eksikliği olma olasılığı daha fazlaydı. Bu çalışmada kalıcı eksiklik olan ve olmayan olgular arasında kısa vadeli büyüme yanıtları arasında farklılık saptanmışken Thomas ve ark. (107) çalışmalarında benzer bir farklılık gösterememiş ve tedavinin birinci yılındaki boy SSS farkını kalıcı İBHE olan olgular için 0.7 SSS, geçici İBHE olan olgular için 0.6 SSS olarak bulmuştur.

Olguların boy sonuçları incelendiğinde erişkin boyları ve tanıdan itibaren olan boy kazanımlarının tedavisi kesilen ve tedaviye devam eden olgular arasında

farklı olmadığı görüldü. Olguların hepsi hedef boyuna uygun bir erişkin boya ulaştı. Attanasio ve ark. (129) 10 ülkede 38 merkezin katıldığı çalışmada çocukluk yaş grubunda BHE tanısı alan 167 olguyu erişkin dönemde tekrar değerlendirdiklerinde olguların ortalama erişkin boy SSS'ini -1 SSS olarak bulmuştur ve bu değerin test tekrarında BH yanıtı normal saptanan olgular ve kalıcı eksikliğin devam ettiği olgular için değişmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda da Attanasio ve ark. çalışmasına benzer şekilde tüm olgular için ortalama erişkin boy SSS -1 olarak bulunmuştur. Attanasio ve ark.'ın çalışmasında olgular erişkin döneme kadar BH tedavisi almaya devam etmiş ve ancak erişkin dönemde tekrar değerlendirilmiştir. Attanasio ve ark.'ın sonuçları değerlendirilirken tüm olguların test yanıtından bağımsız olarak BH almaya devam ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda ise test tekrarı erken dönemde yapıldı ve test yanıtı normal saptanan olguların BH tedavisi kesildi. BH tedavisi kesildikten sonra da bu olguların kabul edilebilir bir erişkin boya ulaştığı, hedef boyları ile erişkin boyları arasında anlamlı bir fark olmadığına dikkat edilmelidir.

İzole BHE olup test tekrarında BH yanıtı düşük ve normal saptanan olgular ile ÇHHE olan olguların tümünün tanıdan itibaren erişkin boya ulaşana kadar olan boy kazanımları benzer bulunmuştur. Tanıdan itibaren boy kazanımı tüm olgular için yaklaşık 1 SSS idir. Thomas ve ark. (107) ise olguların boy kazanımlarının çalışmamızdakine benzer olarak hormon eksikliğinin izole veya çoklu olmasından ve test tekrarı zirve BH düzeyinden bağımsız olarak benzer olduğunu ve tüm olgular için yaklaşık 2 SSS olduğunu belirtmiştir. Thomas ve ark.'ın çalışmasında olguların boy kazanımları belirgin yüksek saptanmış olmasına rağmen olguların erişkin boyları çalışmamızdakine benzer şekilde hedef boyları ile uyumlu bulunmuştur. Thomas ve ark. olguların hedef boyları ile erişkin boyları arasında yaklaşık 0.1-0.2 SSS fark olduğunu ve tüm olgular için ister kalıcı ister geçici BHE olsun hedef boyuna göre düzeltilmiş erişkin boylarının benzer olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda erişkin boya ulaşan hasta sayısı fazla olmadığı için daha büyük bir çalışma örneğiyle daha anlamlı bir farklılık tespit edilebilirdi. Literatürde erişkin boy verilerini veren çalışmalar ile kıyaslandığında verilerimizin daha homojen olgu gruplarından elde edildiği göze çarpmaktadır ve bu da çalışmanın sonuçlarının güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın zayıf yönlerinden birisi test

tekrarında elde edilen BH yanıtı ≥ 10 ng/ml olan olguların rastgele olarak bir kısmının tedavisini kesip bir kısmının tedavisine devam etmek şeklinde tasarlanmış olmamasıdır. Çalışma bu şekilde tasarlanmış olsa idi erken dönemde yapılan test tekrarının yararlılığı ve güvenilirliği hakkında daha net bilgi sahibi olunabilirdi. Bu çalışmada kalıcı olmayan BHE olgularında BH tedavisinin kesilmesinin tedavi kesildikten sonraki yıllık büyüme hızı, erişkin boyu, hedef boya ulaşma, tanıdan itibaren olan boy kazanımı gibi oksolojik veriler açısından tedavisi devam eden gruba göre anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada BHE tanısı ile takip edilen ve BH tedavisi alan olguların %26'sında BH düzeyinin normal bulunduğu saptandı. BH yanıtı normal bulunan olguların hepsinin İBHE olduğu, ÇHHE olan olguların hiçbirisinde BH yanıtlarının normal bulunmadığı görüldü. İBHE olan olguların ister parsiyel ister komplet eksiklik olsun hepsinin test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığı olduğu için bu olguların hepsine test tekrarı yapılmasını, ÇHHE olan olgularda ise ister parsiyel ister komplet BHE olsun test tekrarında normal bulunma olasılıkları çok düşük olduğu için bu olgulara test tekrarı yapılmasına gerek olmayabileceği gösterildi. Puberte durumunun olguların BH yanıtını etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıktığı ve puberte ilerledikçe olguların BH yanıtının normal bulunma olasılığının arttığı görüldü. Seks steroidleri ile hazırlık yapmak da BH yanıtının normal bulunma olasılığını artıran başka bir faktör olarak bulundu. Bu çalışma ile pubertal yaş grubunda olan ancak henüz pubertesi başlamamış veya erken pubertal olgularda BH uyarı testleri öncesi seks steroidleri ile hazırlık yapılmasının veya olguların puberte döneminde BHE açısından tekrar değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. BHE'nin kalıcı olup olmayacağını öngören parametreler arasında hipofiz bezinin radyolojik görüntüleme bulguları da yer almaktadır. İBHE olup hipofiz MR bulguları normal veya adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olan olguların BHE tanısını kesinleştirmeden önce tekrar değerlendirilmesini gerektiğini, hipofiz bezinde organik lezyon veya yapısal bozukluk olan İBHE olgularının test tekrarında zirve BH yanıtının normal bulunma olasılığının çok düşük olduğu, ÇHHE olgularında ise MR bulgularından bağımsız olarak test tekrarı yapmaya gerek olmadığı görülmüştür. Test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguları ayırt etmede en güçlü belirleyici faktörün tanı anındaki zirve

BH düzeyi olduğu ardından da tedavinin birinci yılındaki boy kazanımı olduğu, tanı anında zirve BH düzeyi 5 ng/ml altında olan veya tedavinin birinci yılında boy kazanımı 0.61 SSS'in üzerinde olan olgularda BHE'nin kalıcı olma olasılığının daha fazla olduğu gösterildi. Kalıcı olmayan BHE olgularının tedavileri kesildikten sonra hedef boylarına ulaştığı, tanıdan itibaren olan boy kazanımları ve erişkin boylarının kalıcı BHE olup tedavi almaya devam edenlerinkine benzer olduğu görüldü.

Bu çalışma sonucunda BHE tanısında kullanılan oksolojik ve biyokimyasal kriterlerin güvenilirliğinin düşük olması nedeni ile BHE olmadığı halde BHE tanısı konularak izlenen olguları yakalayabilmek için erken dönemde test tekrarı uygulanması gerektiği, hangi hastalara test tekrarı yapılması gerektiği ve tanıdaki hangi özelliklerin kalıcı BHE'ye işaret ettiği belirlendi. Bu çalışma BHE olmadığı halde BHE tanısı ve BH replasman tedavisi alan olguları belirlemede ve bu olguların erişkin boylarına katkı sağlamayacağı düşünüldüğü halde olası yan etkisi ve maliyeti fazla olan BH tedavisini gereksiz yere kullanmalarını önlemede şüphesiz fayda sağlayacaktır. Ancak BH-IGF-1 aksını ilgilendiren birçok konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan kriterler eşliğinde rastgele seçilen bir eşik değerin altında zirve BH yanıtı olan ve BHE tanısı alarak konvansiyonel bir dozda BH replasman tedavisi başlanan olguların eşik değerin üzerinde BH yanıtı olan ve tedavi edilmeyen olgular ile karşılaştırıldığında uzun vadede büyüme yanıtı ve erişkin boyları ne olacaktır? Bu çocukların sosyal ve eğitimsel performansları açısından bir fark olacak mıdır? Normal çocuklarda uzun ve kısa vadede büyümede görülen değişkenliklerin altında yatan fizyolojik açıklamalar nelerdir? Bunlar ve benzeri birçok soruya günümüzde halen yanıt verilememektedir. Bu konularla ilgili yeterli vaka sayısı içeren özellikle uzun vadeli izlemlerin yapılması ve bu konuların daha ayrıntılı olarak irdelenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Büyüme hormonu eksikliği tanısı ile takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi alan 265 olguya erken dönemde (tedavinin $1,22 \pm 0,42$ yılında) test tekrarı yapıldı. Bu çalışma olgu sayısı bakımından şu ana kadar çocukluk çağında yapılmış en geniş çalışmadır.
2. Olguların yaklaşık %65'inde (170/265) İBHE, %35'inde (95/275) ÇHHE saptandı.
3. ÇHHE olan olguların İBHE olan olgulara göre başvuru ve tanı yaşının daha küçük olduğu, tanı boyunun daha kısa olduğu, büyüme hızının daha düşük olduğu, tanı anındaki zirve BH ve IGFBP-3 SSS düzeyinin daha düşük olduğu görüldü.
4. Test tekrarında tüm olguların %26'sının BH düzeyinin normal olduğu saptandı. BH yanıtı normal bulunan olguların hepsinin İBHE olduğu, ÇHHE olan olguların hiçbirinin test tekrarında BH yanıtlarının normal olmadığı görüldü. İBHE olan olguların yaklaşık %40'ı test tekrarında normal BH yanıtı gösterdi.
5. İBHE olan olguların çoğunluğunun parsiyel BHE olduğu görüldü. İBHE olup tanı anında parsiyel eksiklik olan olguların test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığı komplet eksiklik olanlara göre daha fazlaydı. İzole ve komplet BHE olan olguların da 1/5'inin test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığı, ister parsiyel ister komplet olsun tüm İBHE olan olguların belli bir süre sonra test tekrarı ile değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
6. ÇHHE olan olguların çoğunluğunda tanıda komplet BHE mevcuttu. ÇHHE olan olgularda BHE ister parsiyel ister komplet olsun test tekrarında BH yanıtının normal olmadığı saptandı. Bu bulgu ÇHHE olan olgulara test tekrarı yapılmasında gerek olmadığını düşündürmektedir.
7. İBHE olup hipofiz MR bulguları normal veya adenohipofiz hipoplazisi ile uyumlu olan olguların BHE tanısını kesin olarak yerleştirmeden önce tekrar değerlendirilmesi gerektiği, hipofiz bezinde organik lezyon veya yapısal bozukluk olan İBHE olgularının test tekrarında BH yanıtının normal bulunma olasılığı çok düşük olduğu için bu olguların tekrar test edilmesine gerek olmayabileceği düşünülmektedir.

8. ÇHHE olduğunda MR bulgularından bağımsız olarak test tekrarında zirve BH yanıtının düşük olma ve bu olguların kalıcı BHE olma olasılığı fazla olduğundan bu olgulara MR bulgusu ne olursa olsun test tekrarı yapmaya gerek olmayabileceği düşünülmektedir.
9. Tanıdan itibaren pubertal olup test tekrarında puberte evresi ilerlemiş olmak ve tanıda prepubertal olup test tekrarı sırasında puberteye girmiş olmak BH yanıtının normal bulunma olasılığını artıran faktörlerdir.
10. Prepubertal olgulara seks steroidleri ile hazırlık yapmak da BH yanıtının normal bulunma olasılığını artıran başka bir faktördür.
11. Çalışma sonuçları pubertal yaş grubunda olan ancak henüz pubertesi başlamamış veya erken pubertal olgularda BH uyarı testleri öncesi seks steroidleri ile hazırlık yapılması veya tanı anında seks steroidleri ile hazırlık yapılmasa bile bu olgularının puberte döneminde BHE açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
12. Kalıcı İBHE olan olgular test tekrarında BH yanıtı normal bulunanlara göre daha erken yaşta tanı alarak büyüme hormonu tedavisine daha erken başlamakta, tanıda boyları daha kısa olmakta ancak tanı anında büyüme hızı gibi oksolojik parametreler kalıcı eksiklik olan ve olmayan olguları ayırt etmede yeterli olamamaktadır. Günümüzde kalıcı ve kalıcı olmayan İBHE olan olguları klinik ve oksolojik veriler ile ayırt etmek mümkün olmamaktadır.
13. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri İBHE olup test tekrarı yanıtı normal bulunan ve İBHE olup test tekrarında kalıcı eksiklik olan olguların ayırımını yapamamaktadır.
14. ÇHHE olan olguların tanıdaki serum IGF-1 düzeylerinin İBHE olan olgulardan belirgin farklı olmadığı, ancak serum IGFBP-3 düzeylerinin belirgin daha düşük olduğu saptandı.
15. İBHE ve ÇHHE olan tüm olgular içinde test tekrarında BH yanıtı normal bulunan ve test tekrarında kalıcı eksikliğin devam ettiği olguları ayırt etmede IGFBP-3 için -2 ve -3 SSS düzeyleri ve IGF-1 için -2 SSS düzeyi eşik değer olarak kabul edildiğinde bu iki grubu ayırt edilebildiği görüldü.
16. ÇHHE olan olguların tanıda zirve BH düzeyinin en düşük, İBHE olup test tekrarında normal yanıt alınan olgularınının en yüksek olduğu görüldü.

17. Kalıcı BHE olan ve test tekrarında BH yanıtı normal bulunan olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktörün tanı anındaki zirve BH düzeyi olduğu görüldü. Tanı anında zirve BH düzeyi 5 ng/ml altında olması BHE'nin kalıcı olma olasılığı artıran en güçlü faktördü.
18. Tedaviye verilen birinci yıldaki büyüme yanıtını kalıcı eksikliği olan olgular ile test tekrarında BH düzeyi normal bulunan olguları ayırt etmede en güçlü ikinci faktör olarak saptandı. İBHE olup test tekrarında BH yanıtı normal bulunan ve test tekrarında kalıcı eksiklik devam eden olguları ayırt etmede BH tedavisi altında birinci yıldaki boy kazanımı için en iyi kesim noktasının 0.61 olduğu görüldü. Boy kazanımı 0.61 SSS'den daha büyük olan olguların kalıcı hormon eksikliği olma olasılığı daha fazlaydı.
19. Geçici BHE saptanarak BH tedavisi kesilen olguların erişkin boyları, hedef boyları ile uyumlu ve BH tedavisi almaya devam eden grubun boyuyla benzer bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Thomas, M., Massa, G., Craen, M., de Zegher, F., Bourguignon, J.P., Heinrichs, C. ve diğeri. (2004) Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 151 (1), 67-72.
2. Lindsay, R., Feldkamp, M., Harris, D., Robertson, J., Rallison, M. (1994) Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of pediatrics*, 125 (1), 29-35.
3. de Boer, H., van der Veen, E.A. (1997) Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (7), 2032-2036.
4. Rona, R.J., Tanner, J.M. (1977) Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Archives of disease in childhood*, 52 (3), 197-208.
5. Molitch, M.E., Clemmons, D.R., Malozowski, S., Merriam, G.R., Shalet, S.M., Vance, M.L. ve diğeri. (2006) Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91 (5), 1621-1634.
6. Blethen, S.L., Allen, D.B., Graves, D., August, G., Moshang, T., Rosenfeld, R. (1996) Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 (5), 1704-1710.
7. Frindik, J.P., Baptista, J. (1999) Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics*, 104 (4 Pt 2), 1000-1004.
8. Root, A.W., Kemp, S.F., Rundle, A.C., Dana, K., Attie, K.M. (1998) Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children--the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 11 (3), 403-412.
9. Cohen, L.E., Radovick, S. (2002) Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocrine reviews*, 23 (4), 431-442.

10. Dattani, M.T. (2005) Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clinical endocrinology*, 63 (2), 121-130.
11. Moseley, C.T.,Phillips, J.A., 3rd. (2000) Pituitary gene mutations and the growth hormone pathway. *Seminars in reproductive medicine*, 18 (1), 21-29.
12. Wajnrajch, M.P., Gertner, J.M., Harbison, M.D., Chua, S.C., Jr.,Leibel, R.L. (1996) Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nature genetics*, 12 (1), 88-90.
13. Cacciari, E., Zucchini, S., Ambrosetto, P., Tani, G., Carla, G., Cicognani, A. ve diğ erleri. (1994) Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78 (3), 767-771.
14. Gleeson, H.K., Gattamaneni, H.R., Smethurst, L., Brennan, B.M.,Shalet, S.M. (2004) Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89 (2), 662-666.
15. Saggese, G., Ranke, M.B., Saenger, P., Rosenfeld, R.G., Tanaka, T., Chaussain, J.L. ve diğ erleri. (1998) Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Hormone research*, 50 (6), 320-340.
16. Wilson, T.A., Rose, S.R., Cohen, P., Rogol, A.D., Backeljauw, P., Brown, R. ve diğ erleri. (2003) Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *The Journal of pediatrics*, 143 (4), 415-421.
17. Richmond, E.J.,Rogol, A.D. (2008) Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*, 11 (2), 115-120.
18. Rosenfeld, R.G. (1997) Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (2), 349-351.

19. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. (1976) Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*, 51 (3), 170-179.
20. Hindmarsh, P.C., Swift, P.G. (1995) An assessment of growth hormone provocation tests. *Archives of disease in childhood*, 72 (4), 362-367; discussion 367-368.
21. Daughaday, W.H., Rotwein, P. (1989) Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine reviews*, 10 (1), 68-91.
22. Rosenfeld, R.G., Pham, H., Cohen, P., Fielder, P., Gargosky, S.E., Muller, H. ve diğ erleri. (1994) Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation. *Acta paediatrica*, 399, 154-158.
23. Soliman, A.T., Hassan, A.E., Aref, M.K., Hintz, R.L., Rosenfeld, R.G., Rogol, A.D. (1986) Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric research*, 20 (11), 1122-1130.
24. Baxter, R.C., Brown, A.S., Turtle, J.R. (1982) Radioimmunoassay for somatomedin C: comparison with radioreceptor assay in patients with growth-hormone disorders, hypothyroidism, and renal failure. *Clinical chemistry*, 28 (3), 488-495.
25. Luna, A.M., Wilson, D.M., Wibbelsman, C.J., Brown, R.C., Nagashima, R.J., Hintz, R.L. ve diğ erleri. (1983) Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 57 (2), 268-271.
26. Rosenfield, R.I., Furlanetto, R., Bock, D. (1983) Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *The Journal of pediatrics*, 103 (5), 723-728.
27. Juul, A., Bang, P., Hertel, N.T., Main, K., Dalgaard, P., Jorgensen, K. ve diğ erleri. (1994) Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78 (3), 744-752.

28. Martin, J.L., Baxter, R.C. (1986) Insulin-like growth factor-binding protein from human plasma. Purification and characterization. *The Journal of biological chemistry*, 261 (19), 8754-8760.
29. Baxter, R.C. (1988) Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 67 (2), 265-272.
30. Blum, W.F., Ranke, M.B., Kietzmann, K., Gauggel, E., Zeisel, H.J., Bierich, J.R. (1990) A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 70 (5), 1292-1298.
31. Hasegawa, Y., Hasegawa, T., Aso, T., Kotoh, S., Nose, O., Ohyama, Y. ve diğ erleri. (1994) Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 131 (1), 27-32.
32. Phillip, M., Chalew, S.A., Kowarski, A.A., Stene, M.A. (1993) Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clinical endocrinology*, 39 (4), 427-432.
33. Shalet, S.M., Toogood, A., Rahim, A., Brennan, B.M. (1998) The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine reviews*, 19 (2), 203-223.
34. Frasier, S.D. (1974) A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics*, 53 (6), 929-937.
35. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. (2000) *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85 (11), 3990-3993.
36. Gale, E.A., Bennett, T., Macdonald, I.A., Holst, J.J., Matthews, J.A. (1983) The physiological effects of insulin-induced hypoglycaemia in man: responses at differing levels of blood glucose. *Clinical science*, 65 (3), 263-271.
37. Shah, A., Stanhope, R., Matthew, D. (1992) Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ*, 304 (6820), 173-174.

38. Lone, S.W., Khan, Y.N., Qamar, F., Atta, I., Ibrahim, M.N., Raza, J. (2011) Safety of insulin tolerance test for the assessment of growth hormone deficiency in children. *J.P.M.A. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61 (2), 153-157.
39. Hoffman, D.M., Nguyen, T.V., O'Sullivan, A.J., Baxter, R.C., Ho, K.K. (1994) ITT and IGF-I in the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*, 344 (8922), 613-614.
40. Biller, B.M., Samuels, M.H., Zagar, A., Cook, D.M., Arafah, B.M., Bonert, V. ve diğerleri. (2002) Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87 (5), 2067-2079.
41. Silva, E.G., Shessarenko, N., Arnhold, I.J., Batista, M.C., Estefan, V., Osorio, M.G. ve diğerleri. (2003) GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Hormone research*, 59 (5), 229-233.
42. Ali, A., Hashim, R., Khan, F.A., Sattar, A., Ijaz, A., Manzoor, S.M. ve diğerleri. (2009) Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor binding protein-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 21 (3), 40-45.
43. Conceicao, F.L., da Costa e Silva, A., Leal Costa, A.J., Vaisman, M. (2003) Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *Journal of endocrinological investigation*, 26 (11), 1065-1070.
44. Gelato, M.C., Malozowski, S., Caruso-Nicoletti, M., Ross, J.L., Pescovitz, O.H., Rose, S. ve diğerleri. (1986) Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone during pubertal development in normal boys and girls: comparison to idiopathic short stature and GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 63 (1), 174-179.
45. Butenandt, O. (1989) Diagnostic value of growth hormone-releasing hormone tests in short children. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, 349, 93-99; discussion 100.
46. Ghigo, E., Bellone, J., Aimaretti, G., Bellone, S., Loche, S., Cappa, M. ve diğerleri. (1996) Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory

status. Study in 472 normally growing children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 (9), 3323-3327.

47. Valetto, M.R., Bellone, J., Baffoni, C., Savio, P., Aimaretti, G., Gianotti, L. ve diğerleri. (1996) Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 135 (5), 568-572.

48. Marin, G., Domene, H.M., Barnes, K.M., Blackwell, B.J., Cassorla, F.G., Cutler, G.B., Jr. (1994) The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 79 (2), 537-541.

49. Martha, P.M., Jr., Rogol, A.D., Veldhuis, J.D., Kerrigan, J.R., Goodman, D.W., Blizzard, R.M. (1989) Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 69 (3), 563-570.

50. Mauras, N., Blizzard, R.M., Link, K., Johnson, M.L., Rogol, A.D., Veldhuis, J.D. (1987) Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 64 (3), 596-601.

51. Weldon, V.V., Gupta, S.K., Klingensmith, G., Clarke, W.L., Duck, S.C., Haymond, M.W. ve diğerleri. (1975) Evaluation of growth hormone release in children using arginine and L-dopa in combination. *The Journal of pediatrics*, 87 (4), 540-544.

52. Leger, J., Danner, S., Simon, D., Garel, C., Czernichow, P. (2005) Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90 (2), 650-656.

53. Voutetakis, A., Argyropoulou, M., Sertedaki, A., Livadas, S., Xekouki, P., Maniati-Christidi, M. ve diğerleri. (2004) Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89 (5), 2200-2206.

54. Kelberman, D., Dattani, M.T. (2006) The role of transcription factors implicated in anterior pituitary development in the aetiology of congenital hypopituitarism. *Annals of medicine*, 38 (8), 560-577.
55. Cowell, C.T., Dietsch, S., Greenacre, P. (1996) Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *Journal of paediatrics and child health*, 32 (2), 86-93.
56. Cianfarani, S., Tondinelli, T., Spadoni, G.L., Scire, G., Boemi, S., Boscherini, B. (2002) Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clinical endocrinology*, 57 (2), 161-167.
57. Blum, W.F., Ranke, M.B., Savage, M.O., Hall, K. (1992) Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria. The Kabi Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta paediatrica*, 383, 125-126.
58. Juul, A., Skakkebaek, N.E. (1997) 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. *The Journal of pediatrics*, 130 (2), 197-204.
59. Tillmann, V., Buckler, J.M., Kibirige, M.S., Price, D.A., Shalet, S.M., Wales, J.K. ve diğ erleri. (1997) Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (2), 531-535.
60. Moore, D.C., Ruvalcaba, R.H., Smith, E.K., Kelley, V.C. (1982) Plasma somatomedin-C as a screening test for growth hormone deficiency in children and adolescents. *Hormone research*, 16 (1), 49-55.
61. Rosenfeld, R.G., Wilson, D.M., Lee, P.D., Hintz, R.L. (1986) Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *The Journal of pediatrics*, 109 (3), 428-433.
62. Nicolson, A., Toogood, A.A., Rahim, A., Shalet, S.M. (1996) The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood [see comment]. *Clinical endocrinology*, 44 (3), 311-316.

63. Clayton, P.E., Price, D.A., Shalet, S.M. (1987) Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. *Archives of disease in childhood*, 62 (3), 222-226.
64. Rahim, A., Toogood, A.A., Shalet, S.M. (1996) The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. *Clinical endocrinology*, 45 (5), 557-562.
65. Zadik, Z., Chalew, S.A., Kowarski, A. (1990) Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 71 (4), 932-936.
66. Hilczer, M., Smyczynska, J., Lewinski, A. (2006) Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocrine regulations*, 40 (3), 69-75.
67. Hoeck, H.C., Vestergaard, P., Jakobsen, P.E., Laurberg, P. (1995) Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 133 (3), 305-312.
68. Hoffman, D.M., O'Sullivan, A.J., Baxter, R.C., Ho, K.K. (1994) Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet*, 343 (8905), 1064-1068.
69. Kaplan, S.L., Abrams, C.A., Bell, J.J., Conte, F.A., Grumbach, M.M. (1968) Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. *Pediatric research*, 2 (1), 43-63.
70. Cacciari, E., Tassoni, P., Cicognani, A., Pirazzoli, P., Salardi, S., Balsamo, A. ve diğ erleri. (1994) 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 79 (6), 1663-1669.
71. Faria, A.C., Bekenstein, L.W., Booth, R.A., Jr., Vaccaro, V.A., Asplin, C.M., Veldhuis, J.D. ve diğ erleri. (1992) Pulsatile growth hormone release in normal women during the menstrual cycle. *Clinical endocrinology*, 36 (6), 591-596.

72. Zadik, Z., Chalew, S.A., Gilula, Z., Kowarski, A.A. (1990) Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 71 (5), 1127-1130.
73. Cavallo, L., Acquafredda, A., Liuzzi, S., Russo, R., Zecchino, C., Leuzzi, R. ve diğ erleri. (1992) Growth hormone release during insulin tolerance, clonidine, arginine and growth hormone releasing hormone tests in short normal children and adolescents. *Journal of endocrinological investigation*, 15 (2), 131-135.
74. Gil-Ad, I., Gurewitz, R., Marcovici, O., Rosenfeld, J., Laron, Z. (1984) Effect of aging on human plasma growth hormone response to clonidine. *Mechanisms of ageing and development*, 27 (1), 97-100.
75. Ghigo, E., Goffi, S., Nicolosi, M., Arvat, E., Valente, F., Mazza, E. ve diğ erleri. (1990) Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 71 (6), 1481-1485.
76. Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S. (1988) Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 67 (3), 493-500.
77. Gourmelen, M., Pham-Huu-Trung, M.T., Girard, F. (1979) Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatric research*, 13 (4 Pt 1), 221-224.
78. Vahl, N., Jorgensen, J.O., Jurik, A.G., Christiansen, J.S. (1996) Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 (6), 2209-2215.
79. Martha, P.M., Jr., Gorman, K.M., Blizzard, R.M., Rogol, A.D., Veldhuis, J.D. (1992) Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74 (2), 336-344.
80. Rose, S.R., Municchi, G., Barnes, K.M., Kamp, G.A., Uriarte, M.M., Ross, J.L. ve diğ erleri. (1991) Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty

in normal girls and boys. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 73 (2), 428-435.

81. Albertsson-Wikland, K., Rosberg, S., Karlberg, J., Groth, T. (1994) Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78 (5), 1195-1201.

82. Maghnie, M., Strigazzi, C., Tinelli, C., Autelli, M., Cisternino, M., Loche, S. ve diğ erleri. (1999) Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84 (4), 1324-1328.

83. Doraiswamy, P.M., Potts, J.M., Axelson, D.A., Husain, M.M., Lurie, S.N., Na, C. ve diğ erleri. (1992) MR assessment of pituitary gland morphology in healthy volunteers: age- and gender-related differences. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 13 (5), 1295-1299.

84. Nagel, B.H., Palmbach, M., Petersen, D., Ranke, M.B. (1997) Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *European journal of pediatrics*, 156 (10), 758-763.

85. Dietrich, R.B., Lis, L.E., Greensite, F.S., Pitt, D. (1995) Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 16 (7), 1413-1419.

86. Rosenfeld, R.G., Albertsson-Wikland, K., Cassorla, F., Frasier, S.D., Hasegawa, Y., Hintz, R.L. ve diğ erleri. (1995) Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80 (5), 1532-1540.

87. Wacharasindhu, S., Cotterill, A.M., Camacho-Hubner, C., Besser, G.M., Savage, M.O. (1996) Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clinical endocrinology*, 45 (5), 553-556.

88. Loche, S., Bizzarri, C., Maghnie, M., Faedda, A., Tzialla, C., Autelli, M. ve diğ erleri. (2002) Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short

children with apparent growth hormone deficiency. *The Journal of pediatrics*, 140 (4), 445-449.

89. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. (1998) *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83 (2), 379-381.

90. Tauber, M., Moulin, P., Pienkowski, C., Jouret, B., Rochiccioli, P. (1997) Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (2), 352-356.

91. Hartman, M.L., Crowe, B.J., Biller, B.M., Ho, K.K., Clemmons, D.R., Chipman, J.J. (2002) Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87 (2), 477-485.

92. Maghnie, M., Moretta, A., Valtorta, A., Larizza, D., Sayegh, M., Greco, A.M. ve diğ erleri. (1996) Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone varies with the hypothalamic-pituitary abnormalities. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 135 (2), 198-204.

93. Radovick, S., DiVall, S. (2007) Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92 (4), 1195-1200.

94. Clayton, P.E., Cuneo, R.C., Juul, A., Monson, J.P., Shalet, S.M., Tauber, M. (2005) Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 152 (2), 165-170.

95. Aimaretti, G., Baffoni, C., Bellone, S., Di Vito, L., Corneli, G., Arvat, E. ve diğ erleri. (2000) Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85 (10), 3693-3699.

96. Zucchini, S., Pirazzoli, P., Baronio, F., Gennari, M., Bal, M.O., Balsamo, A. ve diğ erleri. (2006) Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone

deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91 (11), 4271-4276.

97. Maghnie, M., Aimaretti, G., Bellone, S., Bona, G., Bellone, J., Baldelli, R. ve diğerleri. (2005) Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 152 (4), 589-596.

98. Tauber, M., Jouret, B., Cartault, A., Lounis, N., Gayrard, M., Marcouyeux, C. ve diğerleri. (2003) Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88 (11), 5101-5106.

99. Philip, S., Howat, I., Carson, M., Booth, A., Campbell, K., Grant, D. ve diğerleri. (2013) An audit of growth hormone replacement for GH-deficient adults in Scotland. *Clinical endocrinology*, 78 (4), 571-576.

100. Mathioudakis, N., Salvatori, R. (2008) Adult-onset growth hormone deficiency: causes, complications and treatment options. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 15 (4), 352-358.

101. Rosen, T., Hansson, T., Granhed, H., Szucs, J., Bengtsson, B.A. (1993) Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta endocrinologica*, 129 (3), 201-206.

102. Salomon, F., Cuneo, R.C., Hesp, R., Sonksen, P.H. (1989) The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *The New England journal of medicine*, 321 (26), 1797-1803.

103. Balducci, R., Toscano, V., Pasquino, A.M., Mangiantini, A., Municchi, G., Armenise, P. ve diğerleri. (1995) Bone turnover and bone mineral density in young adult patients with panhypopituitarism before and after long-term growth hormone therapy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 132 (1), 42-46.

104. Allen, D.B. (1999) Issues in the transition from childhood to adult growth hormone therapy. *Pediatrics*, 104 (4 Pt 2), 1004-1010.

105. Monson, J.P., Hindmarsh, P. (2000) The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional period. *Clinical endocrinology*, 53 (5), 545-547.
106. Rosenfeld, R.G. (2002) Transitioning patients with childhood-onset growth hormone deficiency to treatment in adulthood. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 15 Suppl 5, 1361-1365.
107. Thomas, M., Massa, G., Maes, M., Beckers, D., Craen, M., Francois, I. ve diğ erleri. (2003) Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Hormone research*, 59 (1), 7-15.
108. Grumbach, M.M., Bin-Abbas, B.S., Kaplan, S.L. (1998) The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Hormone research*, 49 (# Suppl 2), 41-57.
109. de Onis, M., Onyango, A.W. (2008) WHO child growth standards. *Lancet*, 371 (9608), 204.
110. Tanner, J., Oshman, D., Bahhage, F., Healy, M. (1997) Tanner-Whitehouse bone age reference values for North American children. *The Journal of pediatrics*, 131 (1 Pt 1), 34-40.
111. Gonc, E.N., Yordam, N., Kandemir, N., Alikasifoglu, A. (2001) Comparison of stimulated growth hormone levels in primed versus unprimed provocative tests. Effect of various testosterone doses on growth hormone levels. *Hormone research*, 56 (1-2), 32-37.
112. Agwu, J.C., Spoudeas, H., Hindmarsh, P.C., Pringle, P.J., Brook, C.G. (1999) Tests of adrenal insufficiency. *Archives of disease in childhood*, 80 (4), 330-333.
113. Gonc, E.N., Kandemir, N., Kinik, S.T. (2003) Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Hormone research*, 60 (4), 191-197.
114. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takaishi, M. (1966) Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Archives of disease in childhood*, 41 (219), 454-471.

115. Fredriks, A.M., van Buuren, S., Wit, J.M., Verloove-Vanhorick, S.P. (2000) Body index measurements in 1996-7 compared with 1980. *Archives of disease in childhood*, 82 (2), 107-112.
116. Milner, G.R., Levick, R.K., Kay, R. (1986) Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clinical radiology*, 37 (2), 119-121.
117. Marshall, W.A., Tanner, J.M. (1969) Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*, 44 (235), 291-303.
118. Marshall, W.A., Tanner, J.M. (1970) Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*, 45 (239), 13-23.
119. Brabant, G., von zur Muhlen, A., Wuster, C., Ranke, M.B., Kratzsch, J., Kiess, W. ve diğeri. (2003) Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Hormone research*, 60 (2), 53-60.
120. Juul, A., Dalgaard, P., Blum, W.F., Bang, P., Hall, K., Michaelsen, K.F. ve diğeri. (1995) Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80 (8), 2534-2542.
121. Darendeliler, F., Spinu, I., Bas, F., Bundak, R., Isguven, P., Arslanoglu, I. ve diğeri. (2004) Reevaluation of growth hormone deficiency during and after growth hormone (GH) treatment: diagnostic value of GH tests and IGF-I and IGFBP-3 measurements. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 17 (7), 1007-1012.
122. Longobardi, S., Merola, B., Pivonello, R., Di Rella, F., Di Somma, C., Colao, A. ve diğeri. (1996) Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 (3), 1244-1247.
123. Juul, A., Kastrup, K.W., Pedersen, S.A., Skakkebaek, N.E. (1997) Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-

binding protein-3. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82 (4), 1195-1201.

124. Rutherford, O.M., Jones, D.A., Round, J.M., Preece, M.A. (1989) Changes in skeletal muscle after discontinuation of growth hormone treatment in young adults with hypopituitarism. *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement*, 356, 61-63; discussion 64, 73-64.

125. di Iorgi, N., Secco, A., Napoli, F., Tinelli, C., Calcagno, A., Fratangeli, N. ve diğerleri. (2007) Deterioration of growth hormone (GH) response and anterior pituitary function in young adults with childhood-onset GH deficiency and ectopic posterior pituitary: a two-year prospective follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92 (10), 3875-3884.

126. Drake, W.M., Carroll, P.V., Maher, K.T., Metcalfe, K.A., Camacho-Hubner, C., Shaw, N.J. ve diğerleri. (2003) The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88 (4), 1658-1663.

127. Quigley, C.A., Zagar, A.J., Liu, C.C., Brown, D.M., Huseman, C., Levitsky, L. ve diğerleri. (2013) United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *International journal of pediatric endocrinology*, 2013 (1), 6.

128. Berberoglu, M., Siklar, Z., Darendeliler, F., Poyrazoglu, S., Darcan, S., Isguven, P. ve diğerleri. (2008) Evaluation of permanent growth hormone deficiency (GHD) in young adults with childhood onset GHD: a multicenter study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 1 (1), 30-37.

129. Attanasio, A.F., Shavrikova, E.P., Blum, W.F., Shalet, S.M. (2005) Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90 (8), 4525-4529.