



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

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLGULARINDA TANI
VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Uzm. Dr. Yılmaz KÖR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KESKİN**

Şubat - 2012

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLGULARINDA TANI
VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Uzm. Dr. Yılmaz KÖR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KESKİN**

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ENDOKRİNOLOJİ
ve METABOLİZMA BİLİM DALI**

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLGULARINDA TANI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Yılmaz KÖR

24. 02. 2012

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Doç. Dr. Mehmet KESKİN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ayşe BALAT
2. Doç. Dr. Mehmet KESKİN
3. Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL
4. Prof. Dr. Ali Kemal TOPALOĞLU
5. Prof. Dr. Metin KILINÇ

TEZ ONAY SAYFASI

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

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ENDOKRİNOLOJİ
ve METABOLİZMA BİLİM DALI**

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLGULARINDA TANI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Yılmaz KÖR

24. 02. 2012

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Doç. Dr. Mehmet KESKİN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ayşe BALAT
2. Doç. Dr. Mehmet KESKİN
3. Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL
4. Prof. Dr. Ali Kemal TOPALOĞLU
5. Prof. Dr. Metin KILINÇ

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Rektörü saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN'a,

Eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen, beraber çalışmaktan büyük onur duyduğum sayın hocam Doç. Dr. Mehmet KESKİN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Seval KUL'a,

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği geçen aileme,

Tanıdığım günden beri sevgisini ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren hayatıma değer katan, sevgili eşim Uzm. Dr. Deniz KÖR'e,

Doğduğu günden bu yana sıkıntılarımızı unutturup hayata sınıksız sarılmamızı sağlayan neşe kaynağımız sevgili kızım Elif Su'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Uzm. Dr. Yılmaz KÖR
Gaziantep 2012

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Normal Büyüme.....	3
2.1.1. İntrauterin Büyüme:.....	4
2.1.2. Doğum Sonrası Büyüme:.....	5
2.1.2.1.Süt Çocukluğu Dönemi:	6
2.1.2.2. Çocukluk Dönemi:.....	6
2.1.2.3. Ergenlik/Puberte Dönemi:	7
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi:	7
2.2.1.Vücut Ağırlığı:.....	8
2.2.2.Boy Uzunluğu:.....	9
2.2.3. Takvim Yaşı (Desimal Yaş):	9
2.2.4. Büyüme Hızı:.....	10
2.2.5. Büyüme Eğrileri:.....	10
2.2.6. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı:.....	14
2.2.7. Hedef Boy ve Erişkin Boyu Hesaplaması:	14
2.2.8. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends):.....	14
2.3. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü.....	15
2.3.1. Büyüme Hormonu (BH):.....	15
2.3.1.1. Büyüme Hormonunun Kimyasal Yapısı.....	15
2.3.1.2. Büyüme Hormonunun Salgılanması.....	16
2.3.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)	17
2.3.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR)	17
2.3.4. Somatostatin (SST)	18

2.3.5. Ghrelin.....	18
2.4. Büyüme ve Sistemik Etkiler.....	18
2.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) ve IGF Sistemi.....	20
2.5.1. IGF-I ve IGF'ler.....	20
2.5.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR)	21
2.5.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP) ve Asite Hassas Alt Birim (ALS)	21
2.6.Boy Kısaliğı.....	22
2.6.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi.....	22
2.6.2. Boy Kısaliğının Sınıflandırılması	25
2.6.2.1. İdiyopatik Boy Kısaliğı (ISS):	25
2.6.2.2. Patolojik Boy Kısaliıkları:	27
2.6.2.2.1. Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri:	27
2.6.2.2.2. Radyasyon Etkisi:	27
2.6.2.2.3. Hipofosfatemik Rikets:	28
2.6.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliğı:	28
2.6.2.2.5. Endokrin Nedenler:.....	29
2.6.2.2.6. Kronik hastalıklar:	34
2.6.2.2.7. Beslenme Bozuklukları:.....	34
2.6.2.2.8. Duygusal Açlık Sendromu:.....	35
2.6.3. Boy Kısaliğı Tedavisi:	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Olguların Genel Özellikleri.....	38
3.2. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri.....	39
3.3. Tedavi Dozu ve Uygulama.....	40
3.4. Kontroller.....	40
3.5. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59
8. EKLER.....	75

III. ÖZET

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLGULARINDA TANI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yılmaz KÖR

Yan Dal Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Mehmet KESKİN
Şubat 2012, 76 Sayfa

Bu çalışma; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Bilim Dalında büyüme hormon eksikliği tanısı konulup tedavi verilen olgular değerlendirilerek literatüre katkıda bulunmak amacıyla yapıldı.

Haziran 2006- Kasım 2010 tarihleri arasında büyüme hormon tedavisi alan 142 olgu geriye dönük değerlendirildi. Olguların 142'si en az bir, 73'ü en az iki, 25'i en az üç, 9'u en az dört ve ikisi en az beş yıl süreyle tedavi almıştı. Boy, boy SDS, VKİ, tedavi başlangıç yaşı, kemik yaşı, hipofiz MRG, boy yaşı, anne boyu, baba boyu, AHB, AHB SDS'si, IGF-I, IGFBP-3, büyüme hormonu uyarı testlerine alınan yanıt ve BH tedavisi ile boy, boy SDS'nin belirli periyotlardaki kazançları kaydedildi. Kliniğimizde rhGH dozu 0.2-0.25 mg/kg/hafta olarak uygulanmaktadır.

Çalışma sonucunda, yaş ortalaması 9.97 ± 3.22 yıl (E/K: %55,6/44.4) bulundu. Tedavi öncesi boy SDS -3.46 ± 1.18 , delta SDS -2.49 ± 1.39 , AHB SDS'si -0.96 ± 0.72 , kemik yaşı 6.69 ± 3.13 yıl, boy yaşı 6.50 ± 2.77 yıl ve VKİ 17.05 ± 3.43 kg/m² bulundu. Tedavi sonrası boy kazancı (cm/yıl); ilk altı ay 11.42 ± 2.89 , ikinci altı ay 8.55 ± 2.48 , birinci yılsonu 9.92 ± 2.44 , ikinci yılsonu 8.41 ± 1.92 , üçüncü yılsonu 7.74 ± 1.63 , dördüncü yılsonu 7.00 ± 1.52 ve beşinci yılsonu da 6.25 ± 2.47 idi. Tedavinin birinci yılsonu boy SDS kazancı 0.80 ± 0.45 olarak bulundu. Tedavinin birinci yılsonu boy kazancının cinsiyet, SGA, pubertal durum, ağır boy kısalığı ve delta SDS'ye göre farklılık göstermediği, hipotiroidisi olan olguların ise daha iyi yanıt verdiği görüldü. Boy SDS kazancının prepubertal, ağır boy kısalığı olan ve delta SDS'si -2.5 'in altında olanlarda daha iyi olduğu saptandı.

Sonuç olarak büyüme hormonu tedavisi sırasındaki büyüme hızının pek çok faktörle ilişkili olabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Büyüme geriliği, Büyüme hormonu eksikliği, Büyüme hormonu tedavisi

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF THE DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF RESPONSE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Dr. Yilmaz KOR

Sub-specialty thesis, Department of Pediatrics, Endocrinology and Metabolism Unit
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Keskin

February 2012, 76 pages

This study was performed for contribution to literature by evaluation of children who were diagnosed as growth hormone deficiency and treated in the Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism.

One hundred and forty-two children who were treated with growth hormone between June 2006 and November 2010 were evaluated retrospectively. 142 cases at least one year, 73 cases at least two years, 25 cases at least three years, 9 cases at least four years and two cases at least five years were followed. Body height, SDS of height, BMI, age at the beginning of medical therapy, bone age, pituitary MRG, height age, parents' height, midparental height, SDS of midparental height, IGF-1 level, IGFBP-3 level, responses to the growth hormone stimulation tests and gaining height and SDS of height were recorded in certain periods during GH therapy. Dose of rhGH was applied between 0.2-0.25 mg/kg/week in our department.

The average age of the patients was 9.97 ± 3.22 year (55.6% male and 44.4% female). SDS of height was found -3.46 ± 1.18 and delta SDS -2.49 ± 1.39 , SDS of midparental height 0.96 ± 0.72 , bone age 6.69 ± 3.13 year, height age 6.50 ± 2.77 year and BMI 17.05 ± 3.43 kg/m² before treatment. Height gaining was 11.42 ± 2.89 cm/year in the first six months, 8.55 ± 2.48 cm/year in the second six month, 9.92 ± 2.44 cm/year at the end of the first year, 8.41 ± 1.92 cm/year at the end of the second year, 7.74 ± 1.63 cm/year at the end of the third year, 7.00 ± 1.52 cm/year at the end of the fourth year, 6.25 ± 2.47 cm/year at the end of the fifth year of the medical therapy. SDS of height gaining was 0.80 ± 0.45 after the first year of the medical therapy. While height gaining levels after the first year of the medical therapy were not different according to the sex, SGA, status of puberty, severe short stature and levels of delta SDS, the patients with hypothyroidism had better responses to the medical therapy. We found that the patients had better gaining SDS of height if there was severe short stature or delta SDS under -2.5 or being treated at prepubertal age.

In conclusion, this study showed that growth velocity during the growth hormone therapy was associated with multiple factors.

Key Words: Growth Retardation, Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Treatment

V. KISALTMALAR

BH	:Büyüme hormonu
aa	:aminoasit
BHR	:Büyüme hormonu reseptörü
IGF-I	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
BHE	:Büyüme hormonu eksikliği
IGFBP-3	:İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
rhGH	:Rekombinan büyüme hormonu
ICP	:Infancy-childhood-puberty
IGF	:İnsüline benzer büyüme faktörleri
IGFBP	:IGF bağlayıcı proteinler
VKİ	:Vücut kitle indeksi
SDS,SSS	:Standart deviasyon skoru veya Ortadan sapma
SD	:Standart deviasyon
AHB	:Ailevi hedef boy
BHRH	:Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
SST	:Somatostatin
GABA	:Gama amino butirik asit
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
VIP	:Vazoaktif intestinal peptid
CRH	:Kortikotropin salgılatıcı hormon
BHRHR	:Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
cAMP	:Siklik adenzin monofosfat
ISS	:İdiyopatik boy kısalığı
IBHE	:İzole büyüme hormonu eksikliği
BHRP	:Büyüme hormonu salgılatıcı peptid
BHS	:Büyüme hormonu sekretagogları
IGF-IR, IGF-IIR	:İnsülin benzeri büyüme faktörü I/II reseptörü
ALS	:Asite hassas alt birim
ITT	:İnsülin tolerans test
ESPE	:Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği
SGA	:Small for gestational age

IUGR	:İntrauterin büyüme geriliği
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
ERK	:Hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz
BHD	:Büyüme hormonu direnci (duyarsızlığı)
JAK2/STAT5b	:Janus kinase 2, sinyal iletici ve transkripsiyonu başlatan 5b
CJD	:Creutzfeldt-jakob disease
ÇHY	:Çoklu Hipofizer Yetmezlik

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk dönemleri.....	3
Tablo 2. Desimal Takvim.....	11
Tablo 3. Boy kısalığı anamnezi.....	23
Tablo 4. Büyüme geriliği için yapılan tetkikler.....	24
Tablo 5. Boy kısalıklarının sınıflaması.....	25
Tablo 6. İdiyopatik Boy Kısalığının Sınıflaması, ESPE Sınıflaması.....	26
Tablo 7. Olguların genel özellikleri.....	41
Tablo 8. Olguların klinik ve radyolojik özellikleri.....	42
Tablo 9. Olguların laboratuvar bulguları.....	43
Tablo 10. Cinsiyete göre genel özellikler.....	43
Tablo 11. Olguların tedavi süresince yıllık boy uzama ve SDS kazançları.....	44
Tablo 12. Birinci yılsonu boy kazancı ve boy SDS'ini etkileyen faktörler.....	45
Tablo 13. Yaş gruplarına göre boy ve boy SDS kazançları.....	46
Tablo 14. Radyolojik bulgulara göre boy ve boy ve boy SDS kazançları.....	47
Tablo 15. Laboratuvar bulgularına göre boy ve boy SDS kazancı.....	48
Tablo 16. Birinci yılsonu boy boy SDS kazancını etkileyen faktörler	49

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ICP- Büyüme modeli.....	4
Şekil 2 a. Harpenden Stadiyometresi, b. Yatay Ölçüm Masası.....	9
Şekil 3. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi	12
Şekil 4. 0-3 yaş Türk çocuklarının persentil eğrileri	12
Şekil 5. 2-18 yaş Türk çocuklarının boy persentil eğrileri	13
Şekil 6. Tedavi süresi ile boy, boy SDS kazançları	44
Şekil 7. Delta SDS'ye göre 1. yılsonu boy SDS kazancının değişimi	45
Şekil 8. Yaşlara göre 1.yılsonu boy kazancı	46
Şekil 9. Yaş gruplarına göre 1. yılsonu boy SDS kazancı	46
Şekil 10. Birinci yılsonu boy kazancının yaşlara göre dağılımı	47
Şekil 11. IGFBP-3 SDS'nin 1. yılsonu boy kazancına göre değişimi	48
Şekil 12. IGFBP-3 SDS'nin 1. yılsonu boy SDS kazancına göre değişimi	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, genetik ve çevresel pek çok faktörün ortak etkileşimi sonucu cereyan eden olaylar zinciri olarak ifade edilmektedir. İnsan hayatında büyüme doğum öncesi ve doğum sonrası olarak iki evreye ayrılır. Bu evrelerde büyüme; ebevyenlerden gelen genler, bireyin bulunduğu çevresel ortam ile doğum öncesinde büyüme hormonları (koryoniksomatomammatotrofinler), doğum sonrası dönemde büyüme hormonu (BH) ve tiroit hormonu, ergenlikte testesteron ve östrojen gibi yaşamın farklı evrelerinde rol alan hormonların ortak etkileşimi sonucu cereyan eden bir süreç olarak ifade edilmektedir (1). Büyüme hormonu ön hipofiz bezinden salınan ve 191 aminoasitten (aa) oluşan bir hormondur. Memelilerde doğum sonrası dönemde büyüme üzerinde etkisi olan BH protein, yağ, karbonhidrat metabolizmaları üzerinde de görevlere sahiptir. BH bu fonksiyonlarını kemik, karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin yüzeylerinde konumlanan Büyüme Hormonu Reseptörü (BHR) adı verilen reseptöre bağlandıktan sonra İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) gibi moleküllerin ekspresyonunu gerçekleştirir (2).

Büyüme hormon eksikliği (BHE); büyüme hormon sentezinin az olması, BH'nin moleküler bioinaktivasyonu ve BH molekülüne reseptör düzeyinde yanıtızsızlık olmak üzere üç farklı klinik tabloda karşımıza çıkabilir (3). İzole büyüme hormon eksikliği 1/3480-1/10000 doğumda bir sıklığa sahiptir (4-7). Boyun -2.25 SD'nin altında veya ailevi hedef boy persentilinden -2 SD'nin altında olması, büyüme hızının kemik yaşına göre 25 persentilden geri olması, kemik yaşının takvim yaşından en az 2 yıl geride olması, düşük IGF-I ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ile birlikte klinik bulguların varlığında BH eksikliğinden şüphelenilmelidir. Bunun yanında hipofiz bezinin agenezisi veya hipoplazisi, empty sella, sellar ya da suprasellar kitle veya ektopik hipofiz bezinin saptanması da BHE'yi destekler (8).

Büyüme hormonu uyarı testleri BHE tanısında sıkça kullanılır. Arjinin, klonidin, glukagon, L-Dopa ve pridostigmin ile uyarı testleri, insülin tolerans testi BHE tanısında

kullanılan testlerdir. Bu testler genelde açlığı takiben sabah ilaç verildikten 30–180 dakika arasında değişen zamanlarda örnek alınarak yapılır (9). Büyüme hormon uyarı testlerinde referans aralık değerleri değişmekle birlikte genellikle uyarı sonrası BH'unun 10µg/ml altında olması yetersiz BH salgısı olduğunu göstermektedir. Test sonrası yanıt 3–5 µg/ml'nin altındaysa ve IGF-I yaşa göre -2 SD'nin altındaysa BHE tanısı tartışmasızdır (10).

Büyüme hormon eksikliği tedavisinde ilk yıllarda insan kaynaklı hormon kullanılırken 1985 yılından beri rekombinan insan BH'u (rhBH) kullanılmaya başlanmıştır. Rekombinan insan BH dozu etiyolojiye göre değişmekle birlikte önerilen doz 25–100 µg/kg/gün'dür (8). Büyüme geriliği olan adolesanlarda öz bakım ve sosyal davranışlarda da sorunlar olduğu gözlenmektedir (11). Bu nedenle BHE tanısı konulan hastalara zaman kaybetmeksizin tedavi başlanması erişkin hedef boyu yakalamaya yardımcı olması yanında bu bireylerin sosyal davranışlarını ve öz güvenlerini de iyileştirecektir. Tedavi maliyetinin yüksek olması nedeniyle BHE olguları dikkatli seçilmelidir.

Bu çalışma ülkemizde büyüme hormon tedavisine yanıtın değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunması nedeniyle literatüre katkıda bulunmak amacıyla yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Normal Büyüme

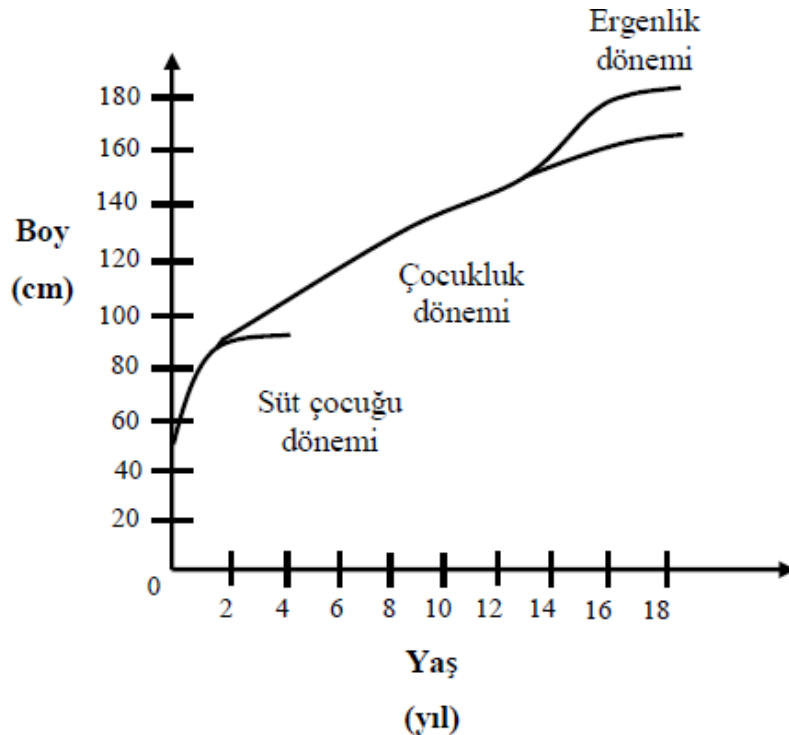
Hücrelerin sayısal ve hacimsel olarak artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artması büyüme olarak tanımlanır. Hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanması da gelişme olarak tanımlanır (12,13). Büyüme ve gelişme, genetik faktörlerin yanı sıra hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme, iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimlerinin yer aldığı karmaşık bir süreç olup hücre hiperplazisi, hipertrofisi ve hücre ölümünü programlayan apoptozise bağımlıdır (14). Normal çocuklar arasında genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu, fizyolojik özellikler ve kişilik yönlerinden büyük farklılıklar vardır. Organ sistemlerinin büyümesi yağ, kas-iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda olmaktadır. Çocukluk dönemleri Tablo 1’de gösterildiği gibidir (15).

Tablo 1. Çocukluk dönemleri

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

Karlberg’in büyüme modeline göre çocuklarda boy büyümesi infant, süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve ergenlik dönemi olarak dörde ayrılmıştır (16,17). Karlberg’in ICP (infancy-childhood-puberty) büyüme modeli büyüme eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır. Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisi, doğum sonrası ilk üç yıl önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşça ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır. Çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek

yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenerek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (16,17) (Şekil 1).



Şekil 1. ICP- Büyüme modeli

2.1.1. İntrauterin Büyüme:

İnsan hayatı boyunca büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. İlk trimesterin 1–3. haftasında embriyonik diskten ektoderm, mezoderm ve endoderm gelişir. 4–8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. 16–20. haftalarda ayda 10–11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. Üçüncü trimesterde ise büyüme hızı azalmaya başlar (13).

Embriyonel dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (18). Günümüzde ön hipofiz bezinin gelişim ve farklılaşmasıyla ilgili çeşitli homeodomain transkripsiyon faktörleri gösterilmiştir (19). Sınıf 1 homeoboks genleri iskelet, gastrointestinal, genital ve sinir sistemi gelişiminde rol oynar. SHOX, HESX1, PIT1, PROP1 gibi homeoboks gen mutasyonlarında sırası ile boy kısalığı ve Leri-Weill diskondrosteoz, ailevi septo-optik displazi, büyüme hormonu-tirotropin-prolaktin eksikliği ve doğumsal hipopituitarizm

gibi hastalıklar görülür (18). Fetal büyümede genetik faktörlerden çok beslenme ve metabolik etkenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlar etkilidir (20).

Büyüme gelişme üzerinde etkili birçok hormonun üretiminden sorumlu organ olan hipofiz bezinin yetişkin insanlarda ortalama boyutları 13x9x6mm, ortalama ağırlık 600 mg olmakla beraber 400–900 mg arasında değişir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla ağır olmakla birlikte gebelik esnasında tipik olarak hacmi artar. Yeni doğanlarda ortalama hipofiz ağırlığı 100 mg civarındadır. Nadiren kraniyofaringeal kanal açık kalarak adenohipofizer kalıntı hücreler faringeal hipofiz oluşumuna yol açar. Ektopik yerleşimli olan bu hücreler de hormon üretme yeteneğindedir (21).

Fetüsün büyümesi üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran, insüline benzer büyüme faktörleri (IGF) gösterir. Doğum öncesi dönemdeki serum IGF düzeyleri doğum sonrası döneme göre düşük olup hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir. Doğum öncesi dönemde büyüme hormonunun (BH) IGF-I düzeyleri üzerine etkisi çok zayıftır (22). İnsüline benzer büyüme faktörlerinin doğum öncesi dönemdeki etkileri tip1 IGF reseptörleri, biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenir (23). İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir.

2.1.2. Doğum Sonrası Büyüme:

Doğum sonrası dönemde de doğum öncesi dönemde olduğu gibi genetik faktörler büyümeyi etkiler. X ve Y kromozomu üzerinde büyümeyi düzenleyen genler bildirilmiştir. Ayrıca 17. kromozomun uzun kolunda BH genini oluşturan birbirine benzer beş gen vardır (24–26). Çocuk genetik potansiyeline uygun persentil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşir (27). Ağır beslenme bozukluklarında BH reseptörlerinde ve IGF-I düzeyinde azalma olur. Büyümeyi sağlayan başlıca hormonlar BH ve IGF'lerdir. Tiroid hormonu, adrenal androjenler, cinsiyet steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin de büyüme üzerine etkilidir. Büyüme hormonu ön hipofizden salgılanan tek zincir 191 aminoasitten oluşan protein yapısında bir hormondur. Büyüme hormonunun büyüme üzerindeki etkisi IGF-I ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3'ü uyarmak yolu ile olur. Tiroid hormonu doğum sonrası dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biridir. Ancak BH olmadan tek başına hücre çoğalmasını

sağlayamaz. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve BH salınımında azalma olur, uyarı testlerine BH yanıtı alınamaz (26). Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken BH ve cinsiyet steroidleridir. Androjenler doğrudan IGF-I üretimini uyarır (28).

2.1.2.1.Süt Çocukluğu Dönemi:

Yaşamın ilk yılında büyüme ivmesinde belirgin bir düşüşe rağmen bebek hızlıca uzar ve kilo alır (14,15). İlk 1–2 yaşa özgü hızlı ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme tarzı, ön planda fetal yaşamda etkili olan ve etkisini doğumdan sonra da bir süre gösteren, büyüme faktörleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. İlk yıl özellikle ilk 6 ay BH ve tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır (15,17). Bu dönemde büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir. Doğumdan sonraki ilk 2 ay boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıl'a geriler ve toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur (29). Yaşamın ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, üçüncü yılında çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a geriler (15,29).

2.1.2.2. Çocukluk Dönemi:

Bir yaşından sonra başlayan bu dönemde, süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini üçüncü yılsonuna kadar gösterir (14,15). Bu iki dönem keskin çizgilerle ayrılmak yerine iç içedir. Çocukluk tipi büyüme eğrisi ICP modeline göre altı aylıkken ortaya çıkmaya başlar, üç yaş sonunda büyüme çocukluk döneminin yavaş temposuna düşer. Büyüme dönemleri içinde en uzunudur. Ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a düşmüştür. Ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, ergenlik öncesi 5–5.5 cm/yıl'a düşer (14). Bu dönem ergenliğin başladığı ortalama 10–11 yaşlarına kadar devam eder (15). Çocukluk dönemi, büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal olduğu sürece) büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa ilk kez süt çocukluğunda altı aylıkken fenotipe yansımaya başlar, dört yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (14,17,30).

2.1.2.3. Ergenlik/Puberte Dönemi:

Ergenlik öncesi durumdan ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ile erişkin vücut formunu kazanana kadar geçen dönemdir (14). Bazı bireylerde bu dönem 2 yıl gibi kısa sürerken bazılarında bu sürenin üç katına uzayabilmektedir, ortalama 2.5–3 yıl sürer. Bu dönemin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanmasıdır (16). Büyüme hormonu IGF-I ekseninde değişiklikler olur, BH-IGF-I ve IGFBP3 miktarları bu dönemde artar. Ergenlikte büyüme, BH ile birlikte cinsiyet steroidleri sağlar. Bunun yanında normal büyüme ve boy uzaması için tiroid hormonlarının da normal düzeylerde olması gerekmektedir (15). Ergenlik dönemi kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri gözlenerek, erkeklerde ise testis hacmi ve yine pubik kıllanma evreleri izlenerek takip edilebilir (31). Kız çocuklarda ergenlik meme gelişiminin başlaması ile başlar, kızların %10- 20'sinde pubik kıllanma ile başlar. Meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Erkek çocuklarda ise testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir. Bu durum 9 yaşından itibaren 12 yaşından önce gözlenir ve takiben pubik kıllanma başlar. Ergenliğin başlamasından ortalama 1.8 ± 0.6 yıl sonra menarş olur. Menarş ergenlikte genel olarak geç evrede, büyüme sıçramasının en hızlı yaşandığı evreden sonra, büyüme yavaşlamaya geçtiğinde görülür. Menarş olduğunda çocuk artık nihai boyunun % 97.5'ine ulaşmıştır. Ergenlikte hızlanan büyüme kısa bir dönem boyunca doruk noktasına ulaşır bu büyümenin en hızlı olduğu döneme “doruk/zirve büyüme hızı” evresi adı verilir. Zirve evresine kızlarda ergenliğin başlaması ile yani meme evre 2–3 iken, menarştan 1.3 yıl önce, erkeklerde ise ergenliğin ortasında, genital evre 3-4'te, spermarşla beraber yani ergenlik başlangıcından 1.5-2 yıl sonra ulaşılır. Zirve büyüme hızı kızlarda 7–8 cm/yıl (8.13 ± 0.78), erkeklerde 8-9 cm/yıl (8.8 ± 1.05) civarındadır. Ergenlik boyunca kızlar ortalama 16-25cm, erkekler 25-28cm uzar. Ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun % 99'una ulaşmış olur. Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durur (15).

2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi:

Bebek ve çocuk izleminin en önemli ve vazgeçilmez parçası büyümenin izlenmesidir. Normal büyümeden sapmalar hastalık, beslenme problemi ya da

gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (32). Normal büyümenin tanınması ve izlenmesi için çeşitli standartlara ihtiyaç vardır. İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi gibi.) göre yapılır (14). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için büyüme izlem süresi en az bir yıl olmalıdır. Ölçümlerin olabildiğince hassas ve doğru olabilmesi için mümkünse aynı cihazlarda, aynı kişiler tarafından ölçüm yapılmalı, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılmalıdır. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

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

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

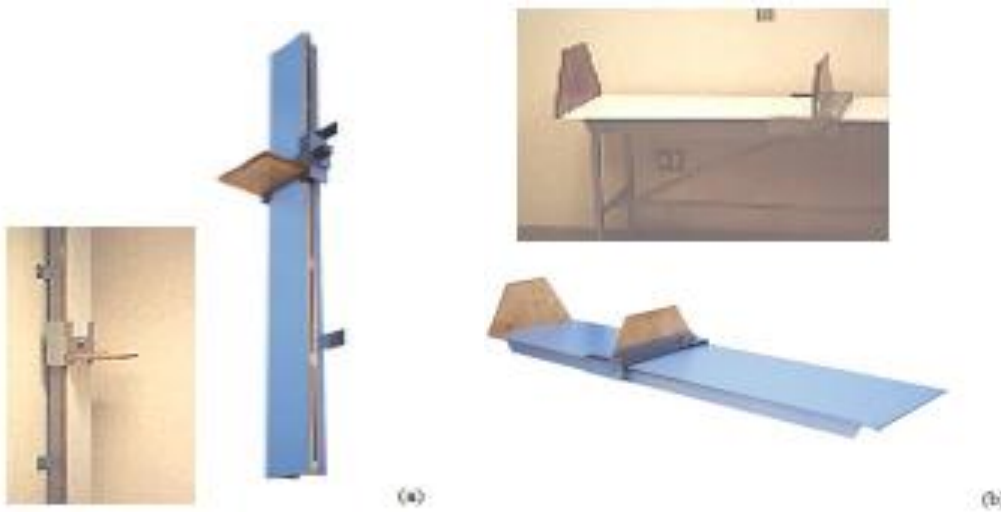
- Büyüme eğrileri,
- Bebekler için en fazla 10 gr'a, çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı terazi,
- Harpenden stadiyometresi,
- Özel boy ölçüm masası,
- Esnemeyen mezur,
- Diz (bebeklerde) ve kullanılmayan (baskın olmayan) el ve bilek grafisi (çocuklarda),
- Prader orşidometresi.

2.2.1.Vücut Ağırlığı:

Vücut ağırlığının ölçümünde kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçükler için en fazla 10 gr'a, daha büyük çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler giysileri tamamen soyularak ölçüm yapılmalıdır. Çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalıdır ve bebek/çocuk terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (15,32).

2.2.2.Boy Uzunluğu:

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



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

Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama bir cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta ölçüm ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması, diüurnal özelliği nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde ve eğitimli kişiler tarafından yapılmalıdır (15,32).

2.2.3. Takvim Yaşı (Desimal Yaş):

Ölçümlerin doğru ve pratik bir şekilde değerlendirilebilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi, her ölçümdeki tarihin de aynı şekilde not edilmesi gerekmektedir. Büyüme eğrilerini kullanırken çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesaplanır. Bunun yanında desimal takvimi kullanarak olgunun yaşını daha doğru ya da daha ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarırken kolaylık sağlamaktadır. Desimal yaş

hesaplamasında bir yıl 10'a bölünür. Yılın her günü için hesaplanmış değerler desimal takvimde bellidir (Tablo 2). Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (15).

2.2.4. Büyüme Hızı:

Bir çocuğun büyüme hızını hesaplayabilmek için çocuğun boyunun, farklı zamanlarda ölçülerek iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi gerekir. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirerek, büyüme hızının iyi hesaplanabilmesi için, çocuğun boyunun bir ya da iki yıl düzenli aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmesi gerekir. Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır. Böylece ölçümleri yıllık değerler şeklinde göstermek kolaylaşır. Büyüme hızı özellikle boy kısalığı şikâyeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme geriliği şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen büyüme hızının 25. persentil ($\sim -1SD$) değerinin üzerinde bulunması bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür (15). Türk çocuklarının yaşa göre büyümesinin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark. (33) tarafından yapılan çalışma sonucunda hazırlanan boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri kullanılmaktadır.

2.2.5. Büyüme Eğrileri:

Çocukların büyümelerini değerlendirmek için ölçümlerinin benzer etnik, coğrafi ve iklimsel özellikleri paylaştıkları çocuklarla karşılaştırılması amacı ile hazırlanan tablolardır. Bu standart tablolar aynı popülasyondaki beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan, sağlıklı orta-yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanır (32,34,35).

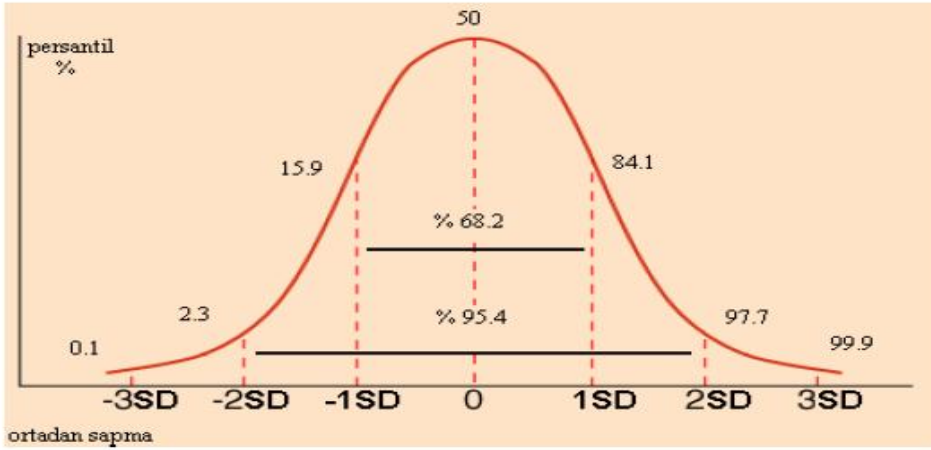
Ortalama ve Ortadan Sapma

Ordinat (dikey eksen) çocuk sayısını, absis (yatay eksen) de ölçümleri gösterecek şekilde değerler grafiksel çizilecek olursa aynı özellikleri paylaşan çocukların boylarının normal dağılım eğrisini (ortadan sapma, standart deviasyon,

Gauss eğrisi) çizdiğini görürüz. Çocukların % 68.2'si, ortalama değerin ± 1 SD sınırları içinde bulunur. Ortalama değerin ± 2 SD sınırına ise daha büyük bir grup yani çocukların yaklaşık olarak % 95.4'u girer (Şekil 3). Normali tanımlarken bu ölçüt alınarak ortalama değerin + ve - 2 SD aralığı kullanılır. Şekilde görüldüğü gibi - 2 SD yaklaşık olarak 3 (2.3) persentile ve +2 SD ise 97 (97.7) persentile denk gelmektedir (Şekil 3) (15).

Tablo 2. Desimal Takvim

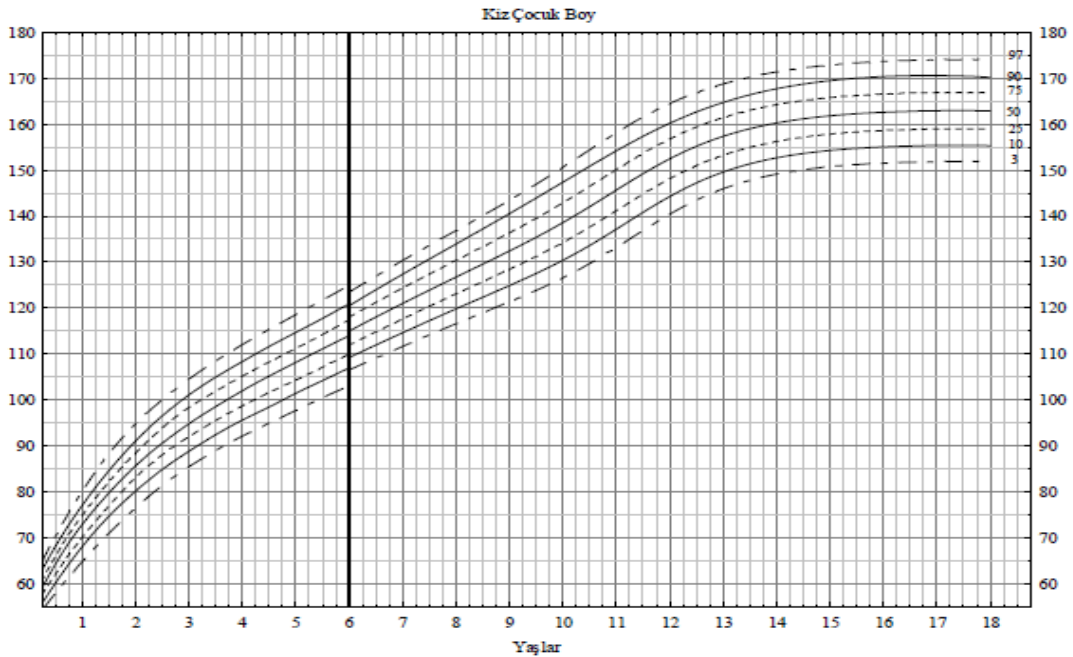
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.000	0.085	0.162	0.247	0.329	0.414	0.496	0.581	0.666	0.748	0.833	0.915
2	0.003	0.088	0.164	0.249	0.332	0.416	0.499	0.584	0.668	0.751	0.836	0.918
3	0.005	0.090	0.167	0.252	0.334	0.419	0.501	0.586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



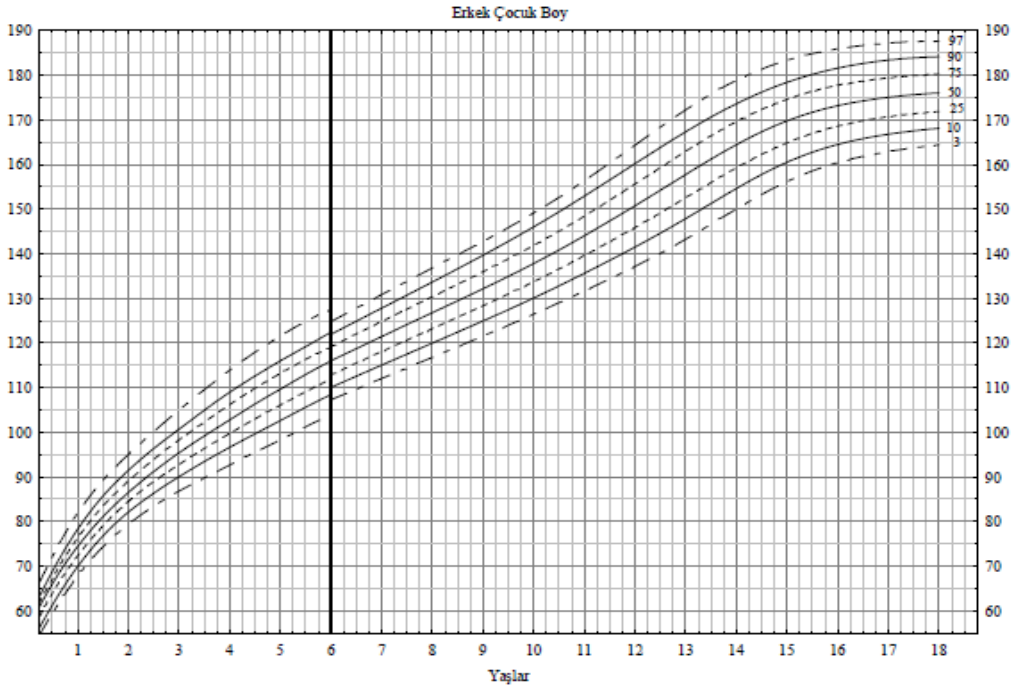
Şekil 3. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi

Persentil (Yüzdellik) Eğrileri

Normal dağılımı gösteren ve daha sık kullanılan yöntemdir. Persentil değerler en doğru olarak izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri (yaşa göre kg veya cm gibi) ile hız eğrileri (zaman birimine göre) olarak belirtilir. Ortanca değer 50. persentile, alttan 1/4. değer 25. persentile eşdeğerdir. Bu persentil değerlerinin karşılık geldiği eğriler normal çocuk izleminde kullanılır (15). 2008'de Gökçay ve ark.(34) 15 gün- 5 yaş arası ve 2008'de Neyzi ve ark.(35) 6-18 yaş arası Türk çocuklarının en son standart büyüme eğrilerini yayımladılar. (Şekil 4-5).



Şekil 4. 0-18 yaş Türk çocuklarının (kız) persentil eğrileri



Şekil 5. 0–18 yaş Türk çocuklarının (erkek) boy persentil eğrileri

Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru

Bireyin ölçülen parametresinin toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SDS) için "Z-skoru" terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesini sağlar. Özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir. Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma skoru (SDS), aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\frac{\text{Çocuğun boyu (cm)} - \text{yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50. persantil) değeri (cm)}}{\text{Yaş ve cinsiyete göre ortadan sapma (standart deviasyon) (SD)}}$$

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. Artı 2 ve – 2 SDS arası değerler (~ 3.-97. persentiller arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir (15).

2.2.6. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı:

Potansiyel boyun hesaplanmasında tübüler kemik epifizlerinin ossifikasyon derecesinden faydalanılır. Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında fikir verir. Kemik olgunlaşmasına etki eden faktörler tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik faktörler, tiroksin, BH ve cinsiyet steroidlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (36). Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (15,32). Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem (ve atlas) vardır: Greulich-Pyle atlası ve Tanner-Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de sol (kullanılmayan taraf) el ve el bilek ön-arka grafisi kullanılır (37,38).

2.2.7. Hedef Boy ve Erişkin Boyu Hesaplaması:

Genetik faktörler çocukların boy ve ağırlık potansiyelinin belirlenmesinde önemlidir. Normal büyüyen bir çocuk yaklaşık 12. ayda genetik potansiyeline uygun bir persentil değerine yaklaşılmaya başlar. Yaklaşık 2–3 yaşından sonra çocuğun boyu anne-baba boyu ile anlamlı korelasyon göstermeye başlar (29). Buna dayanarak anne-baba boyunun ortalaması ile ilişkilendirilerek çocuğun hedef boyu hesaplanabilir. Kız çocuklarda anne-baba boy ortalamasından 6.5 cm çıkartılarak, erkek çocuklarda ise eklenerek ailevi hedef boy (AHB) hesaplanır. (29,38).

Hedef boy çevresel faktörlerin etkisiyle 5–10 cm'lik sapma gösterebilir (29). Hedef boyu belirlemek özellikle boy kısalığı şikâyetiyle başvuran çocuklarda, çocuğun boyunun genetik potansiyeline uygun olup normal sayılmasına ya da anne-babasına göre gerçekten geri olduğuna karar vermemize yardımcı olur (29,38). Ailevi hedef boydan belirgin bir sapma gösteren çocuklar boy kısalıkları açısından detaylı bir şekilde araştırılmalıdır(15).

2.2.8. Yüzyılın Eğilimi (Secular trends):

Tüm toplumlarda büyüme-gelişmede nesilden nesile farklılıklar oluşur. Bu farklılıklar özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir ki bu, büyüme-gelişme üzerinde beslenme, sosyoekonomik durum gibi çevresel koşulların etkilerini ortaya

koymaktadır (14). Endüstrileşmiş toplumlarda özellikle Avrupa ülkelerinde bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da asıl etkisini Avrupa, Amerika, Japonya ve benzer diğer ülkelerde 20. yüzyıl içinde göstermiştir, bu nedenle "yüzyılın eğilimi" olarak adlandırılmaktadır (39). Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri bir boy artışı vardır. Son yıllarda yavaşlamakla birlikte 10–30 mm/yıl aralığında devam etmektedir (40). Benzer şekilde ikinci dünya savaşı sonrası Japonya'sında 1940–1990 yılları arasında erişkin boyunda belirgin artış olmuştur. Hatta 1950–1960 yılları arasında 14 yaş erkek çocuklarında 8 cm'lik rekor bir artış olmuştur (14,40,41). Gelişmekte olan üçüncü dünya ülkelerinde çevre koşulları, hijyen, sağlık hizmetleri, beslenme ve sosyoekonomik durum düzeldikçe yüzyılın eğilimi de belirginleşiyor. Avrupa'da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması bu toplumlarda yeni yeni yaşanıyor (39,40). Ülkemizde ise Şimsek ve ark (42) yaptığı çalışmada, 10 yıllık takibe göre erkek çocuklarda ağırlık için 2.7–6.3 kg, boy için 1.7–5.5 cm, kız çocuklarda ise ağırlık için 2.8–6.5 kg, boy için 1.8–5.7 cm pozitif yönde artış olduğu saptanmıştır. Yüzyılın eğilimi boy uzaması yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken ergenliğe girmeye başlamışlardır (39).

2.3. Büyümenin Endokrin ve Genetik Kontrolü:

Büyüme kontrol eden başlıca hormonlar BH ve onun kontrolündeki IGF'lerdir. Bunun yanında normal büyüme için hipotalamus-hipofiz-hedef organ ekseninde birçok hormon ve büyüme faktörünün birbiri ile uyum içinde çalışması gerekmektedir. Büyüme hormonu BHRH-BH-IGF-I eksenini üzerinden etkisini gösterir (14).

2.3.1. Büyüme Hormonu (BH)

2.3.1.1. Büyüme Hormonunun Kimyasal Yapısı:

Büyüme hormonu ön hipofizden salgılanan 191 aa oluşan 22-kd (kilo dalton) ağırlığında bir hormondur. Glikozillenmemiş olmasına rağmen olgun formunda çift disülfid bağı vardır. Büyüme hormonu hipofiz veya plasentadan üretilen diğer protein yapısındaki (prolaktin, koryonik somatomammotropin, plasental laktojen gibi) diğer hormonlarla homolog bir yapı içerir(43,44).

2.3.1.2. Büyüme Hormonunun Salgılanması

Büyüme hormonunun sentezi ve salınımı BH'nin kendisinin de dahil olduğu birçok hormon, nörotransmitter ve metabolik etken tarafından kontrol edilir (12,14,15). Büyüme hormonunun karakteristik pulsatil salgılanması birçok regülatör etkileşimi ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlisi büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) ve somatostatindir (45,46). BHRH'nin amino terminal ucu BH sekresyonunun uyarılması için gereklidir. Somatostatin etkileri BH'nin pulsatil salgılanma ve amplitüdünden çok senteziyle ilişkilidir. Somatostatin bağlayıcı reseptör, somatostatinin kendi özgün reseptörüne bağlanması sonucu adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederek hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Kültür somatotropik hücrelerin BHRH ve somatostatin ile tedavi edilmesi sonucu majör etki hücre içi kalsiyum düzeyi azalması ve BH sekresyonunun inhibe edilmesi şeklinde gözlemlenmiştir (47).

Bunun yanında yakın zamanda mideden salınan ghrelin isimli asetillenmiş küçük bir peptid keşfedilmiştir. Bu peptid BHRH gibi BH salınımını uyarmaktadır (48). Somatostatin (SST) ise baskılayıcı etki göstermektedir (45,49). Büyüme hormonu 3-4 saatte bir sıçrama gösteren ve ara dönemlerde düşük seviyelerde seyreden bir salınım modeli gösterir. Salınımın sıçrama şiddetini belirleyen hormon BHRH'dir. BHRH sabit düzeyde salınarak BH salınımını devamlı uyarır. Somatostatin hem BHRH hem de BH'nin salınımını baskılayarak BH'nin sıçramalar arasındaki düşük düzeylerde kalmasını sağlar. Somatostatinin baskılayıcı etkisinin zaman zaman kalkması sıçramaların zamanını ve sıklığını belirler (45,49). Büyüme hormonu salınımını, BHRH'yi uyararak ya da SST'ni baskılayarak ya da her ikisini yaparak uyaran faktörleri sıralarsak; nöropeptidler (galanin, opioidler), metabolitler (örn; hipoglisemi, aminoasitler, yüksek protein içerikli yiyecekler), hormonlar (östrojen, testosteron), fizik egzersiz, açlık, stres ve uykudur. Büyüme hormonu salınımını baskılayan faktörleri sıralarsak; tokluk, yüksek karbonhidrat içerikli yiyecekler, hiperglisemi, serbest yağ asitleri, obezite (özellikle santral obezite), glukokortikoidler ve yaşlılıktır (50-52). Büyüme hormonunun kendisi ve aracı faktörü IGF-I ise somatostatin üzerinden negatif geri uyarım yaparak BH salınımını baskılar. Ayrıca IGF-I hipofiz üzerinde doğrudan baskılayıcı etki göstermektedir (14,49). Bunların yanında BH salınımıyla ergenliğe girmemiş normal kilolu ve obez çocuklardaki VKİ arasında negatif ilişki saptanmıştır (14). Açlık ve vücut ağırlığında azalma BH salınımını nasıl arttırıyorsa, vücut yağ

oranında artış da BH salınımını azaltmaktadır (50,53). Bu çocuklarda BH düzeyleri düşük olmasına rağmen yüksek düzeydeki IGF-I ve insülinin etkisiyle büyüme hızlanmıştır. Burada hiperinsülineminin IGF-I salınımını arttırdığı ve IGF-I'in de negatif geri uyarımla BH salınımını baskıladığı düşünülmektedir (14).

2.3.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH):

Somatotroplarda büyüme hormonu sentez ve salınımını yöneten en önemli faktör BHRH'dir (14). BHRH ilk kez Thorner ve ark (54) tarafından 1982 yılında akromegalili bir hastada tanımlanmıştır. Beş ekzon içeren 10 kb'lik genin, yerleşimi 20. kromozom üzerinde, tam lokusu 20q11.2'dir. Birinci ekzonun transkripsiyonu dokuya göre değişkenlik gösterir (55). Hipotalamustan BHRH salınımını düzenleyen nörotransmitter ve nöropeptidler şunlardır: Dopamin, GABA (gama aminobutirik asit), substans-P, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), Asetilkolin, VIP (vazoaktif intestinal peptid), gastrin, nörotensin, kalsitonin, nöropeptid-Y, vazopressin, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) (56). BHRH salınımı, hipotalamus dışında birçok kanserli dokuda da tespit edilmiştir. Bu dokularda otokrin ve parakrin etki göstererek, doku üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. Bu maligniteler, bronşiyal karsinoid tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreasın adacık hücre tümörleri, kolorektal, mide ve prostat kanseri olarak sıralanabilir. Hatta bu kanserlerin tedavisinde BHRH'ye karşıt etki gösteren ilaçlar (antagonistler) ile reseptör blokajı uygulanmaktadır (57,58). İzole BHE etiyolojisinde yer aldığı düşünülse de, şu ana kadar herhangi bir olguda BHRH mutasyonu gösterilmemiştir (12,56). En sık BHRH eksikliği nedeni doğum travmasıdır (56).

2.3.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü (BHRHR)

İlk kez 1992 yılında Mayo ve ark. (59) tarafından klonlandı ve dizilendi. Genomdaki yeri 7. kromozom üzerindedir, tam lokalizasyonu 7p15-p14'tur, 13 ekzondan oluşan 423 aa'lık bir proteindir (56,60). G proteini bağlantılı yedi döngülü yapıları bir transmembran reseptördür (12,56). G protein bağlantılı reseptörlerin sekretin ailesine dahildir ve VIP, sekretin, kalsitonin ve paratiroid hormon reseptörleri ile benzerlik gösterir. Somatotrop hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere BHRH bağlanması sonucu Gs proteini aktifleşir, cAMP (siklik adenosin monofosfat) sentezi artarak, BH salınımı uyarılır (12). Farelerin fenotipi ve kalıtımın otozomal resesif oluşu,

insanlardaki IBHE tip Ib ile yakın benzerlik göstermektedir (12,61). İlk yapılan çalışmalarda BHRHR mutasyonları benzer populasyonlarda (Güney Asya, Hindistan, Pakistan ya da Brezilya, İspanya, ABD gibi) görülmüştür ve aralarında ilişki olmayan bireylerde, E72X değişikliğine neden olan anlamsız mutasyona sıklıkla rastlanmıştır (61–63). Önceleri bunun ortak ataya bağlı olabileceği düşünüldüyse de ailevi ve ailevi olmayan IBHE'ler incelendiğinde büyük kısmının benzer E72X mutasyonunu taşıdığı gösterilmiştir (62,63). Son zamanlarda BHRHR'nin mutasyonlarının IBHE etiolojisinde sıklıkla yer aldığı birçok yayında gösterilmektedir (64,56).

2.3.4. Somatostatin (SST)

Genin yeri 3q28'dir. Bu gen 2 ekzon içerir ve 116 aa'lık bir öncü-öncü hormon (pre-prohormon) kodlar. Aktif hormon 14 aa'lık halka şeklinde bir peptidtir (56,65). Endokrin ve sinir sisteminin önemli bir düzenleyicisidir. Etkisini hücre yüzeyinde bulunan SST'ye özel, yüksek ilgili reseptörlere bağlanarak gösterir. Pankreas kaynaklı SST, hem insülin hem de glukagon salınımını baskılar. Merkezi sinir sisteminde ise birçok hipotalamus kökenli hormonu, inhibe eder ki biri de BHRH'dir (56).

2.3.5. Ghrelin

Bundan yaklaşık 30 yıl önce enkefalinlerin BH salınımını uyardıkları keşfedildi ve bu uyarının BHRH'den bağımsız olduğu ortaya çıkarıldı (56,66). Bunun üzerine bu tür ajanlara BHRP (büyüme hormonu salgılatıcı peptidler) ya da BHS (büyüme hormonu sekretagogları) denildi (56). Kojima ve ark (67). 1999 yılında enkefalinlerin işlevini taklit eden bir molekül keşfetti ve bu hormona "ghrelin" adı verildi. Midede oksintik bezin boynundan tabanına kadarki bölgede mukoza altında yer alan X/A benzeri bir hücre grubu tarafından salgılanır. Ek olarak az miktarda hipotalamusta ventro-mediyal ve infundibular çekirdeklerden salgılanır (68). Ghrelin'in BH salınımını uyarıcı etkisi, BHRH'ye göre daha güçlüdür: 1 ug/kg BHRH, kan GH seviyesini 25 ng/ml'ye yükseltirken, aynı dozda ghrelin, BH kan seviyesini 80 ng/ml'ye çıkarır (56).

2.4. Büyüme ve Sistemik Etkiler

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

sonucu IGF-I'in hedef dokularda klasik endokrin etkisini dolaşıma katılarak göstermesiyle sağlanır (69,70). Seksenli yılların sonuna doğru, birçok dokuda IGF-I yapımının gösterilmesi üzerine IGF-I'in otokrin ve parakrin etki de gösterdiği sonucuna varıldı. Bunun üzerine "İkili Cevaplayıcı (Dual Effector) Hipotezi" ortaya atıldı (14,71). Buna göre büyüme, öncü hücrelerin farklılaşması sonucu oluşan hücrelerin klonal olarak çoğalması sonucu oluşur. Burada öncü hücrelerin farklılaşmasını ve IGF-I'e karşı hassaslaşmasını sağlayan BH'dir (14,72). Farklılaşan ve IGF-I'e cevap verme olgunluğuna ulaşan hücreleri de, IGF-I otokrin ve parakrin etkisiyle bölünme ve klonal çoğalma yönünde uyarır (14,71). Doğum sonrası hayatta karaciğer dışı dokulardan sentezlenen IGF-I'in otokrin ve parakrin etkisinin büyümeyi kontrol etmekte olduğu görülmektedir. Karaciğer kökenli IGF-I'in eksikliği büyüme üzerine olumsuz etkide bulunmamaktadır (73,74). Fakat karaciğer IGF-I'inin eksikliği de orantısız organ büyümesine neden olmaktadır. Buradaki IGF-I eksikliği, negatif geri uyarımın yetersiz kalmasına yol açarak BH salınımının artmasına ve karaciğer büyümesine neden olmaktadır. Böbrekte ise IGF-I eksikliği doğrudan böbreklerin küçük kalmasına neden olmaktadır (75). Hem BH hem de IGF-I'in kemik büyümesi üzerinde birbirine karışan etkileri vardır. Büyümekte olan kemik epifizinde BH, germinal katmana (kemik dokusunun geliştiği tabaka) bağlanırken, IGF-I farklılaşması tamamlanmış, bölünen ve hipertrofik katmanlara bağlanır. Hipofizi çıkarılmış farelerde kemik epifizine lokal olarak IGF-I verildiğinde büyümenin çok az olduğu görülmüştür. Bunun nedeni IGF-I'in bağlanması ve etkilemesi için gerekli olan farklılaşmış hücrelerin ancak BH'nin germinal katmandaki öncü hücreleri olgunlaştırması sonucu mümkün olabilmesidir. Büyüme hormonu verilmesi sonrası BH, dokularda IGF-I'in yapımını uyararak otokrin ve parakrin etkisiyle büyümeyi uyarılmaktadır. IGF-I verilmesi sonrası ise IGF-I doğrudan hedef dokulara giderek mitojen etki göstermektedir. Öyle ya da böyle, büyüme için en elverişli ortam yeterli BH salınımı dolaşımda sabit bir IGF-I havuzu ve BH ile IGF-I'in çevre dokularda otokrin ve parakrin etkileri varlığında sağlanmaktadır (14,76).

Büyüme hormonu anabolizan bir hormondur. Etkileri arasında diyetle alınan aminoasitlerin hücre içinde protein sentezine girmelerini sağlaması, kas kitlesini arttırması, yağ dokusunun yıkımını arttırması, insülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşıt etki göstermesi sayılabilir. Büyüme hormonu diyabetojendir ve

insülinin etkilerine karşı etki gösterir. Yüksek dozda BH, hem hepatik hem de çevre dokularda, insülinin glukoz metabolizmasındaki etkisine direnç sağlar ve yağ oksidasyonunu arttırır. Ayrıca kas dokusunda glikojen sentaz aktivitesinde azalmaya neden olur (77). Büyüme hormonu iskelet kasında azot tutulumunu arttırarak ve proteolizi etkilemeden, protein sentezini arttırır (78). Büyüme hormonu ayrıca BH ve IGF-I aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını arttırır. Bu şekilde iskelet kasının dinlenme halinde bile metabolik hızı artmış olur (79,80).

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

İnsülin benzeri büyüme faktörleri veya diğer adıyla somatomedinler ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday (69) tarafından tanımlanmış ve BH'nin anabolik ve mitojenik etkilerinin bu sistem aracılığıyla gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. IGF sistemi iki peptid faktör (IGF-I ve IGF-II), bunlara özel iki reseptör (IGF-IR ve IGF-IIR, insülin benzeri büyüme faktörü I/II reseptörü), IGF bağlayıcı protein ailesi (IGFBP1–6) ve ALS (asite hassas alt birim) isimli glikoproteinden oluşur (14,56,81).

2.5.1. IGF-I ve IGF'ler

Somatomedinler yani IGF'ler, memelilerde büyümede önemli roller oynayan ve BH'nin büyümeyi arttırıcı etkilerinde aracı görevini üstlenen bir peptid ailesidir (70,82,83) Üç ana tipi somatomedin C (IGF-I), somatomedin A (IGF-II) ve somatomedin B'dir. İnsülin ile yaklaşık %50 aminoasit homolojisi taşıdıkları için böyle adlandırılmışlardır (82,83). IGF-I protein üç disülfid bağıyla çapraz bağlanmış, 70 aa'lık tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. IGF-I gen ifadesi promoterlerin ve transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile düzenlenir. Doğum sonrası hayatta en güçlü düzenleyici BH'dir (84). Buna karşılık IGF-I de negatif geri uyarımla BH salınımını baskılar (85). Beslenme durumu ve diyetdeki enerji ve protein alımı da IGF-I gen ifadesini düzenler hatta fetal hayatta en baskın düzenleyicidir (86). İnsanlarda çok fazla IGF mutasyonu saptanmamıştır. İlk kez Woods ve ark. (87) 1996'da doğum öncesi ve sonrası ciddi büyüme geriliği, sensorinöral sağırılığı ve zeka geriliği olan 15 yaşında bir erkek hastada IGF-I geninde homozigot kısmi kayıp (ekzon 4 ve 5) saptamıştır. Bu hastanın yine boy kısalığı ve IGF-I düşüklüğü olan ebeveynlerinde de heterozigot aynı

gen kaybı bulunmuştur. Bu olgunun üzerine IGF-I'in intrauterin büyümede etkin rol aldığı düşünülmüştür (12,81).

2.5.2. IGF-I Reseptörü (IGF-IR)

1970'li yılların başlarında insülin reseptörlerine benzeyen fakat insüline düşük ilgi gösteren ve insülin benzeri etkileri açıklayan reseptörler tanımlanmıştır (88). IGF-I reseptörü (IGF-IR), iki α - ve iki β - alt ünitesinden oluşan farklı dört parçalı bir glikoproteindir (89). Olgun protein 1337 aa içerir, α -alt ünitesi hücre dışı sisteinden zengin parçayı oluşturur, IGF-I'in tanınması ve bağlanması görevini yerine getirir. β -alt ünitesi ise hücre dışı parçanın az bir kısmını zarı kesen parçayı ve tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi parçayı oluşturur. IGF-I'in bağlanması üzerine hücre içi parçanın etkinleşmesiyle sinyal iletimi başlar ve IGF-I'in büyümeyle ilgili etkileri görülür. IGF-IR'nin IGF-I için yüksek ilgisi vardır. IGF-II'yi ise çok daha düşük oranda bağlar (89,90). Buna rağmen IGF-II hem intrauterin hem de doğum sonrası hayatta büyümeyle ilgili mitojen etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir (14,56). Raile ve ark. (91) 2006'daki yayınlarında mikrosefali, intrauterin ve doğum sonrası büyüme geriliği, hafif zeka geriliği olan ikiz kardeşle annelerinde aynı R59X mutasyonunun varlığı bildirilmişlerdir.

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

IGF'ler dolaşımda ve hücre dışı aralıkta çoğunlukla IGFBP'lere bağlı olarak bulunur (14,89). Altı çeşit IGFBP vardır (IGFBP1'den IGFBP6'ya kadar). Birbirlerine %50 oranında, değişik türdeki karşılıklarına da %80 oranında benzerlik gösterirler. Kromozomdaki yerleri hepsinin farklıdır. Bu proteinlerin ana görevleri; IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücrelere taşımak ve biyolojik görevlerinin düzenlenmesinde rol almaktır (89). Ayrıca IGFBP'lerin bir görevi de, dolaşımda insüline göre 1000 kat daha yüksek oranda bulunan ve insülin reseptörüne de etki edebilen IGF'lerin insülin benzeri etkilerini engellemektir (92). IGFBP1,3 ve 4 hem IGF-I hem de IGF-II'ye eşit oranda ilgi gösterirken IGF-2,5 ve 6 IGF-II'ye daha fazla ilgi gösterir. IGFBP'lerde kılcıl damarlara ve hücre yüzeylerine tutunabilen aa motifleri ya da glikozaminoglikan parçaları bulunmaktadır. Dolaşımda en yüksek oranda bulunan

IGFBP-3'tür. Dolaşımdaki miktarı IGF-I ve II'nin miktarının toplamına eşittir. Ana yapım yeri karaciğer olmakla beraber birçok dokuda ifade edilir, sentezi IGF'ler gibi BH'nin kontrolündedir. Dolaşımdaki IGF-I'in tamamı bu yapı içinde bulunur (93,94). IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri düşük, ALS düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olan büyüme geriliği, gecikmiş ve yavaş ilerleyen ergenliği olan 17 yaşında bir hastada ALS geninde homozigot kayıp saptanmıştır (95).

2.6.Boy Kısalığı:

Ait olduğu toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş ve güncellenmiş büyüme eğrilerine göre boy uzunluğu 3. persentil altına ya da - 2 SD altına düşen çocuklara kısa boylu denilmektedir (96,97). Bu eğriler kısa boylu çocuğu ilk değerlendirmede yardımcıdır. Çocuğun daha önceki büyüme seyri, genetik potansiyeli, ergenlik öncesi duraklama döneminde olup olmadığı gibi daha ayrıntılı öykü, inceleme ve izlem gerektiren maddeler, patolojik durumları fizyolojik durumlardan ayırt etmemizi sağlamaktadır (29,96). Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme bozukluğu var demek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3 persentil / -2SD'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. persentil veya <-0.8 SD) ve persentil kaybetmesi (not: ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması (29).

2.6.1. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi

Ayrıntılı Öykü ve Fizik İnceleme:

Kısa boylu çocuğun ilk değerlendirmesinde doğum öyküsü, doğum ölçüleri, büyüme ve beslenme geçmişi, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, beslenme alışkanlıkları yanında anne-babasının büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boyluların, kronik hastalık ya da boy kısalığı ile giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Çocuğun uyku düzeni, parazit öyküsü ve ek bir yakınması olup olmadığı öğrenilir (29,96) (Tablo 3). Fizik incelemede, çocuğun genel görünümü,

ağırlık-boy orantısı, vücut orantısı, cilt rengi, solukluğu ve herhangi bir anomalisinin olup olmadığına bakılır. Kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği ya da optik diskte solukluk gibi bulguları olup olmadığına bakılır. İkinci aşamada çocuğun vücut ölçüleri alınır. Boy, ağırlık, küçük çocuklarda baş çevresi ölçülür. İskelet displazilerinin hafif formlarını, sendromik boy kısalıklarını anlayabilmek için vücut oranları, ekstremiteler uzunlukları, ekstremitenin kendi içinde orantısına bakılır (29).

Yapılacak Tetkikler:

Kısa boylu çocuğun öykü ve fizik incelemesinde belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki tetkikler yapılır (Tablo 4). Bu tetkikler sonucunda organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise çeşitli derecelerde BH eksikliği olanlar ile genetik gecikme olanları kapsar. Bu iki tablo birbirine çok benzemektedir ve genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, kemik yaşına ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (96).

Tablo 3. Boy kısalığı anamnezi

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

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) düşünülen çocuklarda ilk aşamada kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılır (98). Olgunun en az altı aylık izleminde boy kısalığı ve büyüme hız persentilinin düşük olduğu tespit edilip ek bir organik sorunu saptanmazsa BHE ön tanısı ile ileri tetkik edilir. Eğer IGF-I, IGFBP-3 ve ilk BH değerleri yaşa göre düşük saptanırsa ikinci aşamada klonidin, arjinin, L-dopa, insülin tolerans testi (ITT)

gibi BH uyarı testleri yapılır (96,98). İlk aşamada bir BH uyarı testi yapılır; eğer BH doruk değeri <10 ng/ml bulunursa ek olarak IGFBP-3 ve IGF-I düzeylerine bakılarak tanı konulduğu belirtilmektedir (98). Birçok klinikte BHE tanısında iki uyarı testi kullanılmaktadır, ilkinde doruk BH düzeyi <10 ng/ml ise ikinci test yapılmaktadır. Tekrar düşük bulunursa hasta BHE kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml bulunursa hasta tekrar değerlendirilir ve izleme alınır. Hiç bir test kesin tanı koydurucu özelliğe sahip değildir.

Büyüme hormonu eksikliği endokrin eksende, çeşitli aşamalardaki bozukluklardan kaynaklanabilir. Hipofiz-BH eksenindeki aksamalarda ve BH salgılanma bozukluklarında, uyarı testleri anormal bulunur. Nörosekretuar disfonksiyon grubunda ise uyarı testleri normal bulunurken kan IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri ve egzersiz testine yanıt düşük bulunabilir. Bu grupta hastanın fizyolojik BH dorukları normal mi diye 24 saat ya da gece uykusu boyunca BH düzeylerine bakılır (20 dk arayla). Eğer BH doruk sayısı ve düzeylerinde anormallik bulunursa kısa dönem BH tedavisi uygulanarak, tedavinin cevabına bakılır ve hastaya tanı konur (96,99). Nörosekretuar disfonksiyon denen ve hafif derece BHE grubuna giren bu durum, idiyopatik boy kısalığı (ISS) olarak takip edilen hastaların bir kısmındaki asıl sorundur (99). İdiyopatik boy kısalığı olan çocukların uyku testi ve 24 saat'lik BH profilinin normal olması beklenir (100). Nörosekretuar disfonksiyonu olan hastaya uyku testi ya da 24 saat'lik monitorizasyon yapılmadığında hasta, uyarı testi sonuçları normal olduğundan ISS olarak tanımlanır. Yine bazı ISS hastalarında hafif düzeyde BH eksikliği, düşük doz BH tedavisine alınan olumlu cevapla gösterilmiştir (99).

Tablo 4. Büyüme geriliği için yapılan tetkikler

	İlk aşamada yapılacaklar		İleri düzeyde yapılacaklar
1	El- el bilek grafisi, kemik yaşı tayini	1	Sella ve hipofizin görüntülenmesi, sella- hipofiz MRG
2	Böbrek fonksiyon testleri: Üre, kreatinin, idrar analizi, idrar kültürü	2	Parathormon, serbest vit D3 düzeyleri
3	Karaciğer fonksiyon testleri: ALT, AST, GGT	3	İskelet grafileri
4	Ca, P, ALP	4	LH/FSH
5	Na, K, Cl	5	Karyotip (özellikle kısa boylu kızlarda)
6	Eritrosit sedimentasyon hızı	6	Dinamik GH ve diğer uyarı testleri: ITT, L Dopa, Clonidin, TRH, vb..
7	Tam kan sayımı	7	Uykuda GH salınımı (uyku testi)
8	Kan folat ve vit B12 düzeyi	8	IGF-I jenerasyon testi
9	Çölyak hastalığına yönelik: Antiendomisyum IgA, IgG	9	Malabzorsiyona yönelik D-ksiloz testi
10	TSH, ft4	10	Çölyak ve diğer malabzorsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi
11	IGF-I, IGFBP3 düzeyleri	11	Supresyon testleri: Cushing hastalığı için deksametazon supresyon testi, vb..

Boy kısalığına organik, hormonal, biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın yalnızca psikolojik nedenler de yol açabilir. Aile içi stres, psikolojik bir travma, duygusal açlık sendromu gibi nedenler araştırılıp ortaya çıkartılmalıdır (29).

2.6.2. Boy Kısalığının Sınıflandırılması

Boy kısalığının nedenlerine göre sınıflaması Tablo 5'te görüldüğü gibidir (29,99).

Tablo 5. Boy kısalıklarının sınıflaması

1.İdiyopatik boy kısalığı	
Genetik boy kısalığı	
Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi	
2.Patolojik boy kısalıkları:	
a.Vücut oranlarını bozanlar	b.Vücut oranlarını bozmayanlar
İskelet displazileri	İntrauterin büyüme geriliği
Radyasyon etkisi	Kromozom anomalileri
Raşitizm	Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar
	Endokrin bozukluklar
	Psikososyal nedenler, sevgi yoksunluğu
	Malnütrisyon
	Kronik hastalıklar

2.6.2.1. İdiyopatik Boy Kısalığı (ISS):

Son yapılan çalışmalara göre ISS tanımı, negatif bulgulara dayanan bir tanımdır. Bir kişinin boyu, içinde bulunduğu toplumda aynı yaş ve cinsiyet grubuna göre -2 SD'nin (3. persentil) altında ise ve bu kişinin ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden saptanamazsa "idiyopatik boy kısalığı" tanımı kullanılır. Bu terim, eskiden kullanılan "normalin varyantı boy kısalığı" veya "BH eksikliği olmayan boy kısalığı" terimlerinin yerine kullanılmaktadır (97).

İdiyopatik boy kısalığı tanısı için:

Normal doğum ağırlığı, normal vücut oranları ve beslenme yanında; kronik organik hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık ve ağır duygusal bozukluk ile endokrin bozukluk olmaması gerekmektedir. Büyüme temposu normal ya da yavaş olabilir (97,101). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ISS alt gruplara ayrılmıştır (101). Buna göre çocuğun topluma göre kısa kaldığı ama ebeveynlerine göre hedef erişkin boyu

sınırları içinde kaldığı "ailevi boy kısalığı" bir grubu oluşturur. İkinci grup hem ailesine hem de topluma göre kısa kaldığı "ailevi boy kısalığı dışı kısalık"tır. Büyüme temposuna göre yapılan alt sınıflamada, büyüme temposu yavaşlayan gruplar da dahil edilmiştir. Burada büyüme gecikmesi için alınan ölçüt, büyüme hızı ya da kemik yaşından çok ergenlik başlangıç yaşı olarak belirlenmiştir (97,99). Büyüme yavaşlaması veya gecikmesi, hem ailevi hem de ailevi olmayan boy kısalıklarında görülmektedir ve klasik olarak "konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi" olarak bilinen grup "ergenlik gecikmesi olan ailevi boy kısalığı dışı kısalık" grubuna girmektedir (99,101). En son ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği) sınıflamasına göre ISS'nin alt dalları şöyle sıralanmıştır (97) (Tablo 6)

Tüm ISS gruplarına bakıldığında doğal uzama seyri final boy, ergenlik öncesi boya göre yaklaşık 1 SD daha uzun olmaktadır (102). Ailevi ve ailevi olmayan kısalıklar karşılaştırıldığında ise ailevi boy kısalığında kemik yaşında fazla gecikme olmazken, ailevi olmayan özellikle konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi olan grupta kemik yaşı yaklaşık -2 SD' dedir.

Tablo 6. İdiyopatik Boy Kısalığının Sınıflaması, ESPE Sınıflaması

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

Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda her iki ebeveynde de kısalık varsa, ailede sendromik-genetik nedenli kısalıktan şüphelenilmiyorsa, patolojik bir bozukluk bulma ihtimali azdır. Bunun yanında eğer ebeveynlerden yalnız biri kısa ise ailede dominant geçişli genetik bir patolojiden şüphelenilebilir. Eğer çocuğun boy SDS'si hedef boyunun altında ve ailede konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi öyküsü varsa çocukta da benzer bir tablo beklenebilir. Ailede konstitüsyonel gecikme öyküsü yok ve çocuk aileye göre kısa ise çocuk daha ileri araştırılmalıdır (99). Büyüme hormonu tedavisi açısından da iki grup arasında fark vardır: Ailevi boy kısalığında çocuğun boy SDS'si hedef boy SDS'sine yakındır bu nedenle BH tedavisi daha az etkilidir, ailevi olmayan kısalıklarda ise tedavi daha etkilidir (103). İdiyopatik boy kısalığının olası nedenlerine yönelik bir alt sınıflama daha yapılmaktadır:

Büyüme hormonu ile ilgili patolojiler:

- 1- Büyüme hormonunun hafif salınım kusurları (nörosekretuvar disfonksiyon),
- 2- Hafif BH duyarlılık kusurları
- 3- Büyüme plağı biyolojisini etkileyen genetik faktörlerin bir karışımı

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I ile ilgili patolojiler:

- 1- Sekonder IGF-I eksikliği (BH'nin hafif salınım kusurlarına bağlı olarak)
- 2- Primer IGF-I eksikliği (normal BH ve düşük IGF-I düzeyi ile seyreder)
- 3- İnsülin benzeri büyüme faktörü-I direnci
- 4- Diğer nedenler (104).

Her ne kadar nedeni bilinmeyen olarak tanımlansa da bir kısım olgudaki kesin patoloji ileri incelemelerde aydınlatılabilmektedir. Genetik bilimi ve araştırmalar ilerledikçe ISS yerini yeni tanılara bırakacaktır (99).

2.6.2.2. Patolojik Boy Kısalmaları:

2.6.2.2.1 Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri: İskelet sisteminin hastalıkları yaygın ve ağır seyirli olan birkaçı dışında, ağırlıklı olarak ya ekstremiteyi ya da omurgayı tutar. Buna bağlı olarak orantısız boy kısalığına neden olur (96). Bunun için oturma uzunluğunun boy uzunluğu ile karşılaştırılması ve yaşa-cinsiyete göre belirlenmiş standart eğrilere göre değerlendirilmesi gerekir (105). Boy kısalığına yol açan kemik hastalıkları klinik ve genetik olarak oldukça geniş ve çeşitlilik gösteren bir gruptur. Tüm grup göz önüne alındığında görülme sıklığı 4000 canlı doğumda 1'dir. Akraba evliliği yapan toplumlarda 500 canlı doğumda 1'e kadar yükselmektedir (106). Yeni klinik tablolar ve genetik nedenler bulunduğu tanımlanan hastalıklar moleküler, biyokimyasal ve radyolojik kriterlere göre 37 ana grup altında toplanmıştır ve hastalıkların sayısı en son 372 'ye ulaşmıştır (107)

2.6.2.2.2. Radyasyon Etkisi: Büyüme kıkırdakları radyoaktif ışınlama nedeniyle zarar görebilir. Binbeşyüz rad (radiation absorbed dose, emilen radyasyon dozu) ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını geri dönüşümsüz harap eder. Bu durum özellikle onkolojik nedenlerle yapılan medulla spinalis ışınlamasında görülür. Vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi sonucu gövde uzaması sınırlanır, orantısız boy kısalığı gelişebilir (29).

2.6.2.2.3. Hipofosfatemik Rikets: Çocuklarda hipofosfatemi, rikets ile sonuçlanır. Beslenme eksikliğine bağlı ve diğer benzer tipleri dışında özel tedavi ve izlem gerektiren genetik geçişli hipofosfatemi sendromları vardır. Burada ortak bozukluk azalmış serum fosforu ve artmış renal tubuler fosfor atılımıdır. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde genişleme, üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş abseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entezopati ve dejeneratif eklem hastalıkları görülür (108).

2.6.2.2.4. İntrauterin Büyüme Geriliği: İntrauterin büyüme geriliğini tanımlamada kullanılan ve genelde birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı olan iki grup vardır: Gebelik haftasına göre küçük doğan bebekler (SGA, small for gestational age) ve intrauterin büyüme geriliği olan bebekler (IUGR). İntrauterin büyüme geriliği, gebelikte tekrarlayan kontrollerde zamanla fark edilen ve gebeliğin herhangi bir döneminde başlayabilen, devam eden ya da etmeyen, bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış büyümedir. Bu bebekler SGA da doğabilirler, normal ölçülerde de doğabilirler. Gebelik haftasına göre küçük doğan bebek tanısı ise doğum sonrası konan bir tanıdır. Bebeğin doğum haftasına göre doğum ölçüleri (ağırlık ve/veya boy) ilgili popülasyonun standartlarına göre $\leq -2SD$ ise SGA tanısı konur. Her SGA, IUGR olmayabilir (96,109). İntrauterin büyüme geriliği ya da SGA bebekle ilgili, anneyle ilgili ya da çevresel nedenlere bağlı olabilir. Yapılan araştırmalarda IGF-I'in gen delesyonları, nokta mutasyonları ve polimorfizmleri, IGF-IR, gen polimorfizmleri, delesyonları, ve IGF-I/IGF-IR arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu gösterilmiştir (109-112). Kısa boylu erişkinlerin %20-30'u SGA doğmuştur; SGA bebekler toplumun yaklaşık %2'sini oluşturur ve bunların da %10 -15'inin erişkin boyu kısadır (113). Küçük doğan bebeklerin yaklaşık % 85'i genellikle ilk 6 ay içinde ağırlık olarak akranlarını yakalarken boy uzamasındaki eşitleme 2 yıla kadar uzamaktadır (109,113). İki yıla kadar büyüme hızlanması yakalayamayan grup genellikle kısa kalır. Bu çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarına benzer. Ergenlik süreci öncesinde boy uzaması akranlarını yakalayanlarda yetişkin tahmini hedef boy normaldir. Tam tersi ergenliğe kısa boylu olarak giren yani boy uzaması akranlarını yakalayamayan çocuklar ise kısa boylu olarak kalır (109).

2.6.2.2.5. Endokrin Nedenler: Endokrin sorunların çoğu büyümeyi etkiler. Bunların başında BH-IGF-I eksenini etkileyen durumlar gelir. Endokrin nedenlerin diğer bir önemi de çoğunda bir eksiklik ya da fazlalık söz konusu olduğundan tedavi edilmeye uygundur (96). Boy kısalığına neden olan endokrin nedenler en son ESPE sınıflamasına göre aşağıdaki gibidir (97).

A. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği: Büyüme hormonu eksikliğine, hipotalamus-hipofiz eksenindeki gelişim kusurları, enfeksiyonlar, travmalar, tümörler, konjenital malformasyonlar, genetik gelişimsel ve/veya işlevsel kusurlar neden olabilir. Bu durum diğer hormon eksiklikleriyle beraber görülebilir. Sendrom ya da malformasyon dizisine eşlik edebilir ki burada boy kısalığı ve büyüme geriliğine diğer sistemlere ait bulgular eklenir (96,97,114). İzole BHE insidansı, yaklaşık 4000–10.000 canlı doğumda 1'dir. İzole BHE'nin büyük kısmı sporadiktir ve çoğu kez intrauterin dönemde ya da doğum sonrası hayatta oluşan hipotalamus-hipofiz eksenindeki hasarlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (114). Çeşitli çalışmalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hastaların %12'ile %80'inde anatomik anormallik saptanmıştır (115,116). Ayrıca MRG'deki adenohipofiz volümü ile serum BH düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (97,115,116). Tüm bu açıklamalara rağmen hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir neden saptanmaz. Bu gruba idiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği adı verilmiştir (97,114). Gün geçtikçe bu idiyopatik diye nitelendirilen olgularda çeşitli genetik anormallikler saptanmaktadır. İzole BHE olgularının klinik bulguları; frontal çıkıklık, kronolojik yaşa göre gelişmemiş, bebeksi yüz yapısı, burun kökünde gelişim geriliği, gecikmiş ikincil dişler, ön fontanelin kapanmasında gecikme, doğumda makat gelişi, uzamış yeni doğan sarılığı, yeni doğan hipoglisemisi, tek ön kesici diş, tiz ses ve erkeklerde mikropenistir (114,116). İzole BHE klinik tabloya ve kalıtımına göre üç alt gruba ayrılır, bu gruplandırma etiyojiden bağımsızdır (114).

İzole BHE tip 1: Otozomal resesif geçişlidir iki gruba ayrılır:

Tip 1a: İzole BHE'nin en ağır formudur, hastaların doğum ağırlıkları düşüktür. Yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür. Ciddi büyüme gelişme geriliği, doğum sonrası 6. aydan itibaren başlar. Bu hastalarda serumda BH saptanamaz, BH tedavisine çok iyi cevap verirler, fakat zamanla BH'ye nötralizan antikor geliştirirler (114,117).

Tip 1b: İzole BHE'nin daha hafif bir formudur. Uyarı testlerine düşük düzeyde BH cevabı alınır. BH tedavisine yanıt iyidir ve nötralizan antikor gelişmez. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptör mutasyonları etiyolojide yer almaktadır. Büyüme hormonu seviyesi oldukça düşüktür ya da BH serumda gösterilemez (114,117).

İzole BHE Tip 2: İdiyopatik form hariç tutulursa en sık görülen izole BHE'dir. Otozomal dominant geçişlidir. Genellikle BH1 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Büyüme hormonu gen mutasyonları ile ilgili olanların BH seviyeleri oldukça düşüktür. BH tedavisine yanıt iyidir. Fenotipin şiddeti aynı aile içinde bile farklılık gösterir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi oldukça değişkendir. Tanı sırasında çocuklar zayıf yapılıdır. Tedavisiz erişkin boyu -1.8 ve -4.5 SD arasında değişir (ortanca -3.6 SD'dir) (114,118).

İzole BHE Tip 3: X'e bağlı resesif geçişlidir ve fenotip çok değişkendir. Büyüme hormonu eksikliğine genellikle B hücre tipi immun yetmezlik eşlik eder. Buna çok çeşitli bölgelerdeki mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (114). Bu sınıflandırmanın genetik alanındaki hızlı ilerleme ile gelecek yıllarda değişmesi beklenmektedir. İzole BHE hastalarının çoğunda BHRHR ve BH1 gen mutasyonları saptanmaktadır. Tüm izole BHE hastalarına bakıldığında, %3-30'unun birinci derece yakınında da hastalık mevcuttur ki hastaların birçoğu kalıtılan gen mutasyonları taşımaktadır (119,120). Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü başlıca hipofizde bulunan bir reseptördür. Büyüme hormonu üzerinde pozitif salgılatıcı etkisi olan BHRH bu reseptör üzerinden etki eder. İzole BHE olgularında etiyoloji olarak BHRHR'yi etkisiz kılan çeşitli mutasyonlar gösterilmiştir. İlk kez Wanjnrajch ve ark.(61), Hint-Müslüman asıllı akraba evliliği olan bir ailede 72. pozisyonda [72(E72X)] sonlanma kodunu tanımlayan bir anlamsız mutasyon bildirmişlerdir. Bunu takiben birçok izole BHE (özellikle tip 1b) tanılı hasta ve ailesi üzerinde yapılan çalışmalar sonucu çeşitli BHRHR gen mutasyonları ortaya çıkarıldı (64,121-123). Büyüme hormonu geninin mutasyonları da izole BHE nedenlerindedir. Ağır hormon eksikliği görülen hastaların %10-15'inde BH1 gen kayıpları gösterilmiştir (114). Kalıtım şekli otozomal resesif (tip 1a-1b), otozomal dominant (tip 2), X'e bağlı resesif (tip 3) olabilir. BH1 geni mutasyonları, izole BHE tip 1b'de oldukça nadir rastlanırken, tip 2 etiyolojisinde rol oynayan birçok yanlış anlamlı mutasyon ve intron 3'te çeşitli alıcı kırılma yeri mutasyonları gösterilmiştir (124,125). İtron 3 kırılma yeri mutasyonları, yanlış anlamlı mutasyonlara göre daha ağır fenotipe neden olmaktadır (125). İzole BHE'ye ek

olarak ilk kez Kowarski ve ark.(126) oldukça nadiren görülen ve çeşitli BH1 mutasyonları sonucu oluşan "biyo-inaktif BH sendromu"nu (Kowarski sendromu) tanımlamışlardır.

B. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İdiyopatik IBHE): Tıpkı ISS tanısında olduğu gibi elemeler sonucu ortaya çıkan bir tanıdır. İzole büyüme hormonu eksikliği olgularının büyük kısmı idiyopatikdir. Tanıyı koyabilmek için uyarılmamış ve uyarılmış BH düzeylerinin düşük olması gerekmektedir. Yanlış pozitif sonuçları engelleyebilmek için en az iki uyarı testinin yapılması ve sonuçlarının BH < 20mU/l (<10, 7.7 ya da 6.7 µg/l ya da ng/ml) olması gerekmektedir (1 mg sırasıyla = 2, 2.6 ya da 3 IU olarak alındığında bu değerlere karşılık gelir) (97). İdiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği olgularının çoğunda kısmi BH eksikliği söz konusudur (127). Normal boy, normal uzama hızı ya da normal kemik yaşı genelde tanıyı ekarte ettirmese de tanıdan oldukça uzaklaştırmaktadır. Benzer şekilde normal IGF-I, IGFBP3 ve ALS değerleri de tanıdan uzaklaştırır (97). Klinik bulgular çeşitlidir ve genel izole BHE bulgularını sergiler. Doğumda makat gelişi, yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları, uzamış yeni doğan sarılığı, mikropenis ve önde tek kesici diş olması, bulgular arasında sayılabilir (114,116). Yakın zamanda, MRG ile yapılan araştırmalarda idiyopatik IBHE olgularının adenohipofiz hacimlerinin BH salınım kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterildi (116). Kısmi idiyopatik IBHE klinik olarak idiyopatik boy kısalığı ile karışabilmektedir. İdiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği olarak tanı alan bazı çocuklarda, BH seviyeleri, ileri dönemde uyarı testleri tekrarlandığında normal bulunurken, ISS olarak tanı alan çocukların bazılarında tekrarlanan BH uyarı testleri sonucu BH seviyeleri düşük bulunabilir (99). Bunun nedenlerinden biri BH promotör bölgesi polimorfizmleri ve bunların oluşturduğu haplotiplerdir. Bu haplotipler, BH gen bölgesinin fonksiyonunu, 3 kata kadar azaltıp artırabilmektedir (128). Bu haplotipler, uyarı testine BH cevabını çok etkilemezken bazal BH seviyelerini ve BH' nin fonksiyonunu etkilemektedir (99,129). Sonuçta BH uyarı testi normal olan bir çocuğun 24 saatlik BH profili ya da gece salınım testi sonuçları düşük olabilmektedir. Bu çocuklara ISS ya da 24 saatlik salınım testi sonrası nörosekretuar disfonksiyon denilmektedir (99,130). IBHE'de tedaviye yanıt ile ilgili yapılan bir araştırmada, olgular BH tedavisi ve puberte indüksiyonu almadıkları zaman ortalama -4.7 SD'lik bir erişkin boyuna ulaşmaktadır. Buna karşılık hem BH tedavisi hem de puberte indüksiyonu alan olgular ortalama -1.6

SD'lik boy ortalamasına ulaşmaktadırlar. Yani tedavi edilen olgularda ortalama boy kazancı, 1.5-2 SD'ye, en fazla 3.5 SD'ye ulaşmaktadır (114,131). Hatta BH tedavisine erken yaşta başlayan olgularda ebeveynlere göre hesaplanan hedef boya ulaşmak mümkündür. Yine de gerçek boy beklentisi, normal boy dağılımının alt sınırlarına yakın olmalıdır (132).

C. Biyo-İnaktif Büyüme Hormonu Sendromu (Kowarski Sendromu): Büyüme hormonu gen bölgesini etkileyerek, biyolojik olarak inaktif BH sentezlenmesine yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (133-136). Bu tablo ilk kez Kowarski ve ark.(126) tarafından bildirilmiş ve biyo-inaktif BH sendromu olarak adlandırılmıştır. Olguların klinik bulguları klasik IBHE'ye benzer; serum BH düzeyleri normal olduğu halde, BH'nin işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz, dolayısıyla IGF-I kan düzeyleri düşük bulunur (97,114). Bu hastaların neredeyse hepsinde farklı BH1 mutasyonu tanımlanmıştır (BH'nin GHR'ye ilgisini ve bağlanmasını azaltan mutasyonlar, büyümede etkili olan ERK (extracellular signal-regulated kinase, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz) intraselüler sinyal ileti yolağını BH'nin aktivasyonunu azaltan ya da ortadan kaldıran mutasyonlar, gibi) (114,133–136).

D. Nörosekretuvar Disfonksiyon: Bu tanım uyarılmış durumlarda BH seviyelerinin normal bulunup doğal salınım döngüsünde yeterli düzeye ulaşmadığı durumlar için kullanılır (97). Nörosekretuvar disfonksiyonu olan çocuklarda uyarı testi sonrası BH cevabı normal iken 24 saatlik spontan salınım monitorizasyonunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeydedir (29,97,99,130). Nörosekretuvar disfonksiyon tanı kriterleri:

Boy < 1. persantil,

Büyüme hızı $\leq 4\text{cm/yıl}$ (ergenlik öncesi),

Kronolojik yaşa göre kemik yaşı 2 yıl veya daha fazla geri,

Uyarı testlerine BH cevabı normal ($\geq 10\text{ng/ml}$),

Kan IGF-I düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşük olmalıdır (29,130).

İzole BHE grubunda olan çocuklarda da spontan BH düzeyleri düşüktür ve BH tedavisine başlandıktan sonra ilk yıl cevabına bakıldığında nörosekretuvar disfonksiyon grubundaki hastalar da IBHE grubundaki hastalara benzer yanıt vermişlerdir. Bu benzerliklere dayanarak bu iki tanının aynı BH salınım anomalileri grubunun farklı iki ucunu oluşturduğu söylenebilir (131).

E. Büyüme Hormonu Direnci (Duyarsızlığı): Büyüme hormonu direnci (BHD), BH-IGF-I eksenindeki BH dışı eksikliklere bağlı oluşan bir spektrumdur (12). Bu tabloda IBHE'nin aksine BH düzeyleri normal-yüksek bulunurken IGF-I düzeyleri anormal düşük bulunur (12,137). İdiyopatik boy kısalığı olan hastalarla yapılan araştırmalarda özellikle IGFBP düzeylerinin, ISS hastalarının yaklaşık %90'ında yaşa ve cinsiyete göre ortalamanın altında olduğu gösterilmiştir. Buna bakarak hastaların çoğunun BH'ye azalmış yanıtı olduğu söylenebilir (138). Benzer şekilde Buckway ve ark.(139), ISS olguları üzerinde yaptıkları araştırmada, IGF-I düzeylerinin normal değer aralığının alt yarısında olduğunu ve 4-7 günlük kısa BH tedavisine IGF-I yanıtlarının düşük olduğunu göstermiştir. Çoğu ISS olgusunda görülen bu görece azalmış IGF-I yanıtının, kısmi (parsiyel) BH direncine bağlı olduğu düşünülmektedir (137). Bazı kaynaklarda bu tabloyu yaratan durumun, ISS olgularının yaklaşık %25'inde primer IGF-I eksikliği ve % 5'inde BHR mutasyonları olduğu belirtilmiştir (12,99). İnsülin benzeri büyüme faktörü – I eksikliği moleküler bozukluğun türü açısından üç ana gruba ayrılabilir (12):

- 1) Primer BH direnci (duyarsızlığı) sendromu ki burada BHR gen mutasyonları mevcuttur. İlk kez Laron ve ark.(140) tarafından tanımlanmıştır, Laron sendromu olarak da bilinir.
- 2) BH sinyal yolağını özellikle JAK2/STAT5b (Janus kinase 2, sinyal iletici ve transkripsiyonu başlatan 5b) yolağını etkileyen genetik bozukluklar,
- 3) IGF-I geninin kayıpları ve mutasyonlarıdır.

İlk kez 1966'da Laron ve ark.(140) tarafından bir grup yahudi çocukta serum BH seviyelerinin yüksek bulunması sonucu genetik geçişli hipofiz kaynaklı cücelik olarak tanımlanan Laron sendromu (ya da Laron tipi cücelik), Godowski ve ark.(141) 1989'da BHR genini tanımlaması ve Laron sendromuna yol açan genetik mutasyonları göstermesiyle moleküler genetik açısından netlik kazanmaya başladı. Klasik olarak otozomal resesif geçişli olan sendromun ismi son zamanlarda "primer BH direnci (duyarsızlığı)" olarak anılmaktadır (12,99,137). Klinik olarak doğum sonrası ağır büyüme geriliği mevcuttur. Beraberinde normal-yüksek kan BH düzeyleri ve belirgin düşük IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri görülür. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I'in jenerasyon testine yanıt düşüktür (137). Bazı hastalarda klasik tablonun aksine normal IGFBP düzeyleri olduğu gösterilmiştir (141). Genetik ve mutasyon analizleri sonucu bu sendromun çok fazla moleküler çeşitliliği olduğu gösterilmiştir (12). Klasik olgularda

BHR genindeki mutasyonlar, BH bağlayıcı hücre dışı parçada değişikliklere neden olarak BH ilgisini ve bağlanmasını etkilerken iki hastada farklı BHR gen mutasyonlarının, BH bağlanmasıyla başlayan STAT-5 tirozin fosforilasyonunda aksamaya neden olduğu gösterilmiştir (12,142,143). BHR'nin hücre içi parçası sonrası sinyal iletimindeki anormallikler de BH direnci sendromuna neden olabilmektedir. Bu durum klasik BH direnci bulguları olan bir hastada STAT-5b geninde homozigot yanlış anlamlı bir mutasyon gösterilerek kanıtlanmıştır (144). Zorunlu heterozigot mutasyon taşıyıcılarının bazıları kısa boylu iken diğerleri normal boylu gelişmektedir. Ayrıca IGF-I'in nadiren görülen kendi gen mutasyonları, IGF-IR gen mutasyonları ve IGF-I'in taşınması ve organizmadan temizlenmesi ile ilgili moleküler bozukluklar da boy kısalığı nedenleri arasındadır (12).

F. Tiroid Hormonu Eksikliği: Tiroid hormonu taraması büyüme geriliğinden şüphelenildiğinde ilk yapılacak tetkikler arasındadır (29). Konjenital hipotiroidide bulgular, özellikle ağır olgularda hayatın ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Daha hafif formlarında erken çocukluk döneminde bulgu vermezken ileriki yaşlarda kendini gösterebilmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen bulgu büyüme geriliğidir. Tiroksin tedavisine cevap oldukça iyidir. Büyüme hızlanır, çocuk kendine uygun büyüme çizgisini yakalar ve kemik yaşı normale döner (96).

2.6.2.2.6. Kronik Hastalıklar:

Birçok kronik hastalık çocukluk çağında büyüme geriliğine neden olur. Astım, böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi ve zeka geriliği nedenlerden bir kaçıdır. Sistemik hastalıklar, ancak ilerlediklerinde büyümeyi durdurabilmektedir; büyüme duraksaması oluşana kadar genelde o hastalığa bağlı diğer bulgu ve yakınmalarla hastaneye başvurulmaktadır. İlk aşamada yapılan tam kan sayımı, kan biyokimya testleri, kan gazı ve tam idrar analizi gibi basit testler normalse, etiolojide major organ sistemi ve metabolizma hastalıkları elenmelidir (96).

2.6.2.2.7. Beslenme Bozuklukları:

Beslenme yetersizliğinin nedeni ne olursa olsun değişmez sonucu büyüme geriliğidir. En belirgin olarak görüldüğü durumlar, Kwashiorkor ve Marasmus beslenme yetersizliği sendromlarıdır. Çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünyadaki

çocuk nüfusunun % 50'si, beslenme yetersizliği çekmektedir ve bu durum birçok çocuğun büyüme geriliğinin asıl sorumlusudur (96). Kronik beslenme yetersizliğinin sık görüldüğü ülkelerde, çocuklarda zayıflıktan çok büyüme geriliği görülmektedir. Bu büyük olasılıkla, beslenme yetersizliğine endokrin cevaptan kaynaklanmaktadır (145). Beslenme yetersizliğindeki büyüme geriliği aslında çevresel strese karşı bir adaptasyondur. Bu şekilde organizma, besin kaynaklarını daha hayati fonksiyonlar için kullanır. Bu adaptasyon başlıca IGF'lerin düşük plazma düzeyleri ile düzenlenmektedir (146).

2.6.2.2.8. Duygusal Açlık Sendromu:

Bu sendrom Powell ve ark.(147) tarafından "anneden mahrumiyet sendromu" olarak tanımlanmıştır. Çocukların genel özelliği, görünür bir hastalıkları olmamasına rağmen buldukları aile ortamında büyüme geriliği yaşamalarıdır. İlgili eksikliğin küçük bebeklerde de büyüme geriliğine neden olduğu görülürken, bu duruma en sık okul çağı çocuklarında rastlanmaktadır (96). Bu çocuklar aile içi sorunlar ya da ebeveynlerden kaynaklanan sorunlar sonucu ihmal edilirler (96,147). Çocuğun bulunduğu ortamın düzeltilmesi ya da ilgili başka bir ortama alınması, hem klinik hem de laboratuvar bütün anormalliklerin düzelmesini sağlar. Tedavi edilmeyen çocuklar kısa boylu kalır (96).

2.6.3. Boy Kısalığı Tedavisi:

Boy kısalığının tedavisinde öncelikli olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bunun yanında BHE, ISS ve boy kısalığı ile giden bazı ek tablolarda BH tedavisi uygulanmaktadır (148). Ergenlik döneminde epifizlerin kapanması ve büyüme için yeterli zaman kalmamasından dolayı ergenlik öncesi dönemde, hedef boyuna göre hala çok kısa olanlar ya da tedaviye geç başlayanlara, ek olarak gonadotropin salgılatıcı hormon tedavisi başlanarak ergenlik bir süre geciktirilir (149). Son dönemde BH direnci ve primer IGF-I eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinan insan IGF-I üretilmiştir ve bazı ülkelerde tedavi onayı almıştır (150).

Büyüme hormon eksikliği tanısı konulur konulmaz tedaviye hızlıca başlanmalıdır. Tedavinin asıl amacı çocukluk çağında büyümeyi yakalayarak normal erişkin boyuna ulaşmaktır. Normal büyümeyen kraniofaringioma ve diğer BHE vakaları

BH'nun diğ er metabolik etki ve faydaları, pubertal büyüme yi arttırıcı etkileri nedeniyle tedavide kullanılmalıdır. Büyüme Hormonu insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edildi. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatıldı (148). İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları 1985 yılına kadar kullanılırken; hem tedavinin etkinliğinin daha az oluşu, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi üzerine rekombinant genetik teknoloji ile sentetik büyüme hormonu elde edilmesi ihtiyacı doğdu (148,151). Rekombinan büyüme hormonu (rhBH) tedavisi ilk ortaya çıktığında tedavi oral yoldan verilmekteydi. Etkinliğin az oluşu nedeniyle zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk cilt altı enjeksiyon tedavisine geçildi (148,152). İlk dönemlerde sadece BHE hastalarına tedavi verilirken, rhBH üretiminin kolaylaşması ile Turner sendromu, Noonan Sendromu, Prader Willi sendromu, Down sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, çölyak gibi kronik hastalıklar, ISS ve SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda da rhBH tedavisi kullanılmaya başlandı. Ek olarak erişkinlerde BHE nedeni olan durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda kullanılmaktadır (153–157). Büyüme hormonu tedavisinde doz ayarlaması hastanın yaşına, cinsiyetine ve altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir (148,152).

Büyüme hormonu tedavisi verilen hastaların izlemi, tedaviye uyum ve iyi kontrol açısından önem arz etmektedir. Üç-altı aylık aralıklarla pediatrik endokrinolog tarafından yapılacak kontrollerde büyüme hızı, SDS artışı en önemli parametrelerdir. Bunun yanında serum IGF-I ve IGFBP-3 düzeyi, hipotiroidi, hiperglisemi ve yan etkiler açısından değerlendirme de yapılmalıdır (158).

A. Büyüme Hormonu Eksikliğinde rhBH Tedavisi

Büyüme hormon eksikliğinde tedavi dozu 25–100 µg/kg/gün olmakla birlikte tedaviye yanıt, yaş, altta yatan hastalık, pubertal durum gibi değişkenlere göre doz değiştirilebilir (159,160). Bu tedavi sonucu BHE olguları normal hedef boylarına ulaşır. En iyi sonuçlar ağır BHE olgularında olup ebeveynlere göre hesaplanmış hedef boyları kısa olan çocuklardır (148). Araştırmalara göre bu ağır olgularda standart tedaviye ek olarak gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile ergenliğin geciktirilmesi ve rhBH dozunun arttırılması daha etkili olmaktadır (149). Genel olarak tedavi çocuk hedef erişkin boyuna ulaşana kadar sürer (148,161). Büyüme hormonu eksikliği olgularında

erişkin dönemde de tedaviye devam edilmesi söz konusu olduğundan, son yıllarda tedavi süresine yaklaşım değişmiştir (161).

B.İdiyopatik Boy Kısaldığında BH Tedavisi

Gerçek BHE ile ISS vakalarının ayırt edilmesinde BH uyarı testlerinin yetersiz olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (162,163). Ek olarak normal kısa boylu çocuklarda da sınıflandırılmayan sendrom, kronik hastalık veya endokrin bozukluk olabilir. Bu gruptaki çocuklarda BH tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Fakat ISS olgularına tedavi verilmediği takdirde normal erişkin boyuna ya da hedef boylarına ulaşmadıkları görülmektedir. Bazı araştırmalara göre BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızında bir artış görülse de kontrol grubuna göre final boy belirgin değişmemektedir (164). Tedavi dozu genel olarak standart dozlarda iken bazı hastalarda boy uzamasını sağlamak için yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ergenlik döneminde doz artışına ek olarak, gonadotropin analoglarının tedaviye eklenmesi de boy uzamasında artış sağlamaktadır (148,149). Çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber çoğunun altını çizdiği nokta, boy uzamasında artış olsa da bunun çok da belirgin bir fark yaratmadığıdır. Bu nedenle tedaviye başlarken bu konuda ailenin ve çocuğun beklentilerini yüksek tutmamak, boy kısalığının yarattığı psikolojik durumu değerlendirmek, oldukça pahalı ve uygulaması zor olan bu tedavi hakkında aileye gerçekçi bir danışma verilmesi gerekmektedir (148,152,164).

C.Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar

Hipofiz kaynaklı BH'ü kullanılırken kaydedilen en ciddi yan etki ölümcül spongiform ensefalopati olan Creutzfeldt-jakob disease (CJD) idi. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen BH'ü kullanımından sonra bu yan etki hiç gözlenmemiştir (151,163). Özellikle çocuklara özgü yan etkiler; geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır (165,166). Büyüme hormonu tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malinitelerde (yeni tanı almış ya da tekrarlamış olabilir) ve tedavisini takiben hastaliksız 2 yıl sonraya kadar tüm malinitelerde kontraendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda, epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontraendikedir (166).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde Haziran 2006-Kasım 2010 tarihleri arasında büyüme hormonu eksikliği tanısı konulup tedavi verilen, 16 yaş altında 142 olgu ile yapıldı. Çalışma için, Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 22.11.2011 tarih ve 236 karar numarasıyla onay alındı. Onaltı yaşın altında olan, en az iki büyüme hormonu uyarı testi ile gösterilmiş büyüme hormon eksikliği olan, tedaviye düzenli devam eden olgular çalışmaya dahil edildi. Bioinaktif growth hormon, nörosekretuar disfonksiyon ve büyüme hormonu direnci olanlar ile iatrojenik büyüme hormonu eksikliği olanlar ve tedavisi herhangi bir nedenle kesintiye uğramış olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.1 Olguların Genel Özellikleri

Çalışma kapsamında değerlendirilen olgular dikkatli bir öyküden sonra detaylı fizik muayenesi yapılarak veriler büyüme hormonu eksikliği takip formuna (Ek 1) kaydedildi. Her olgudan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, elektrolitler, tam idrar tahlili, doku transglutaminaz antikoru, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), eritrosit sedimentasyon hızı, kemik yaşı, IGF-1, IGFBP-3, kız çocuklarında suprapubik pelvik ultrasonografi rutin olarak istendi. Sendromik bulguları olan olgulardan kromozom analizi de çalışıldı. Kronik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Boy ölçümü için Harpender Stadiyometrisi, ağırlık ölçümü için elektronik hassas tartı kullanıldı. Boy ve ağırlık ölçümleri persentil eğrilerine kaydedildi. Kulaç uzunluğu, baş-pubis, pubis-ayak mesafesi, oturma yüksekliği, kol-ön kol oranı esnemeyen mezur ile ölçülüp orantısız boy kısalığı olan olgular ile iskelet displazileri çalışma dışında bırakıldı. Her olgunun, hayatta ise anne-babası polikliniğe çağrılarak boy ölçümleri yapıp kaydedildi. Hayatta olmayan olguların ise anamnez verinin ifadesine dayanılarak anne-baba boyları kaydedildi.

Boy persentil eğrisi için ve/veya SDS -2'nin altında olanlar poliklinik takibine alındı. Ağır boy kısalığı (SDS<-3) olanlar en az altı aylık, orta derecede boy kısalığı olanlar (SDS<-2) ise en az bir yıllık takip sonrası, yıllık büyüme hızları yaşına göre geri ise, kemik yaşları takvim yaşından iki yıl veya daha geri ise, hipotiroidi saptanmamış ise ve orantılı boy kısalığı varsa büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirildi.

Ailevi hedef boy kız ve erkek hastalar için $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} \pm 13) / 2$ formülü ile hesaplanıp elde edilen değerlerin yetişkin boy SDS' si hesaplandı. Delta SDS değeri olgunun tedavi başlangıcındaki boy SDS- AHB SDS olarak tanımlandı.

Kız çocuklarında meme gelişimi Taner Evrelemesine göre T2, erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü 4 ml olanlarda puberte başlamış olarak kabul edildi.

Kemik yaşının değerlendirilmesinde Greulich and Pyle radyoloji atlası kullanıldı. Tanı öncesi, tanı anında ve tedavi başladıktan sonra yılda bir kez olmak üzere kemik yaşı sol el bilek veya dominant olmayan el bilek grafisi çekilerek değerlendirildi. Epifiz hatları açık olan olgularda yıllık uzama hızı yeterli olması durumunda tedaviye devam edildi.

3.2. Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

Her olguya önce L-Dopa (madopar) kilosuna uygun dozda sabah aç karnına ağızdan verilerek 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. Büyüme hormonu 5 ng/dl'nin altında ağır, 5-7 ng/dl arasında olanlar orta ve 7-10 ng/dl arasında olanlar hafif büyüme hormonu eksikliği kabul edildi. İlk testte BH yanıtı olmayan olgulara farklı günde 150 mcg/m² klonidin (catapressan) sabah aç karnına ağızdan verilerek 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. Yine 10 ng/dl'nin altında BH değeri yanıtı olarak kabul edildi.

Büyüme hormonu eksikliği saptanan bütün olguların hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi yapıldı. Hipofiz bezi yüksekliği azalmış, parsiyel empty sella ve/veya ektopik hipofiz dokusu saptanan olguların hipofiz MRG'si patolojik kabul edildi. Bu olgulardan ön ve arka hipofiz hormon düzeyleri de çalışıldı. Kafa içi kitle saptanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

3.3. Tedavi dozu ve uygulama

Olgulara ülkemizde farklı müstahzar isimlerde piyasada bulunan rekombinant insan büyüme hormonu 0.2–0.25 mg/kg/hafta dozunda gece uyumadan yarım saat önce cilt altı enjeksiyonlar şeklinde günlük uygulandı. İlacın prospektüs bilgilerine uygun saklama koşullarında muhafaza edilmesi önerildi.

3.4. Kontroller

Tedavisi başlanan olgular üçer aylık aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her kontrolde olguların detaylı fizik muayenesi, boy ve ağırlık ölçümleri, pubertal durumu, boy SDS'leri ve SDS kazançları, boy uzama hızları kaydedildi. İlk yıl her kontrolde tiroid fonksiyon testleri, kan şekeri, IGF–1, IGFBP–3 ve tam idrar tahlili rutin olarak bakıldı (Ek–2). Yıllık büyüme hızı 5.5 cm altında olan, epifiz hattı kapanan ve/veya boy persentili 25'ten büyük olan (yeni sağlıkta uygulama tebligatına göre erkeklerde 165 cm, kadınlarda 155 cm ve üstü boya erişen) olguların tedavisi sonlandırıldı.

3.5. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 13.0) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma verildi. Grup ortalamaları student's-t testi ile karşılaştırıldı. Çoklu gruplardaki ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve varyans analizi sonucu anlamlı bulunan ($p < 0.05$) grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc testlerden Tukey testi kullanıldı. Bağımlı değişkenler üzerinde birden fazla bağımsız değişkenin toplu etkisini değerlendirmek için linear regresyon testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Bilim Dalında Haziran 2006-Kasım 2010 tarihleri arasında büyüme hormon eksikliği tanısı konulup tedavi verilen 16 yaş altında 142 olgunun retrospektif değerlendirilmesiyle yapıldı.

Olguların 63'ü (%44.4) kız, 79'u (%56.4) erkek idi. Tedavi öncesi ortalama takip süresi 0.89 ± 0.38 takvim yılı olarak saptandı. Tedavi öncesi yıllık büyüme hızları 2.92 ± 1.02 cm/yıl (1-6) idi. Olguların ebeveynlerine bakıldığında anne boyu ortalaması 157.23 ± 6.06 cm, baba boyu ortalaması ise 169.94 ± 5.32 cm idi. Genetik potansiyelin belirteci olan tahmini ailevi hedef boyu 164.4 ± 7.95 cm ve AHB Z skoru (SDS) -0.96 ± 0.72 idi. Olguların tedavi başındaki boy ortalaması 117.29 ± 17.61 , boy SDS'si -3.46 ± 1.18 , boy yaşı 6.5 ± 2.77 yıl, kemik yaşı 6.69 ± 3.13 yıl, vücut ağırlığı 24.58 ± 10.59 kg, VKİ 17.05 ± 3.43 kg/m² olarak bulundu. Tedavi başındaki boy SDS'si ile AHB SDS'si arasındaki fark (delta SDS) -2.49 ± 1.39 olarak saptandı. Olguların genel özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Olguların genel özellikleri

Olgu sayısı	142
Yaş ortalaması (yıl)	9.97 ± 3.22
Cinsiyet	K/E:63/79
Tedavi öncesi takip süresi (yıl)	0.89 ± 0.38
Tedavi öncesi büyüme hızı (cm/yıl)	2.92 ± 1.02
Anne boyu (cm)	157.23 ± 6.06
Baba boyu (cm)	169.94 ± 5.32
AHB (cm)	164.40 ± 7.95
AHB SDS	-0.96 ± 0.72
Boy (cm)	117.29 ± 17.61
Boy SDS	-3.46 ± 1.18
Boy yaşı (yıl)	6.5 ± 2.77
Kemik yaşı (yıl)	6.69 ± 3.13
Ağırlık (kg)	24.58 ± 10.59
VKİ (kg/m ²)	17.05 ± 3.43
Delta SDS	-2.49 ± 1.39

Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 22'si (%15.5) 6 yaş altı, 59'u

(%41.5) 6–11 yaş arasında, 61'i (%43) 11 yaş üstünde idi. Olguların 59'u (%41.5) 10 yaş altında, 83'ü (%58.5) 10 yaş üstünde idi. Doğum öyküleri dikkate alındığında 20'sinde (%14.1) SGA olduğu saptandı. Tanı anında ve/veya tedavi sırasında 17 olguda (%12) hipotiroidi saptandı. Tanner evrelemesine göre pubertal gelişimleri değerlendirildiğinde 44'ü (%31) pubertal gelişim göstermekte idi. Olguların 57'sinin (%40.1) boy SDS'si -3 ve altında saptanırken 85'inin de (%59.9) boy SDS'si -2 ile -3 arasında idi. Olguların 75'inde (%52.8) kemik yaşı takvim yaşından 2-3 yıl, 43'ünde (%30.3) 3-4 yıl, 14'ünde (%9.9) 4-5 yıl ve 10'unda (%7) 5 yıldan fazla gerilik saptandı. Hipofiz MRG'de olguların 35'inde (%24.6) hipofizer anatomik bozukluk saptandı (hipofiz bezi yüksekliği azalmış, parsiyel empty sella veya ektopik yerleşimli posterior hipofiz varlığı). Olguların klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların klinik ve radyolojik özellikleri

		n	%
Olguların yaşlarına göre sınıflandırılması	<6 yaş	22	15.5
	6-11 yaş	59	41.5
	>11 yaş	61	43
Olguların yaşlarına göre sınıflandırılması	10 yaş altı	59	41.5
	10 yaş üstü	83	58.5
SGA	Var	20	14.1
	Yok	122	85.9
Hipotiroidi	Var	17	12
	Yok	125	88
Pubertal bulgular	Var	44	31
	Yok	98	69
Ağır boy kısalığı	-3SDS ve altı	57	40.1
	-2,-3SDS	85	59.9
Kemik yaşının takvim yaşına göre durumu (gerilik süresi)	2-3 yıl	75	52.8
	3-4 yıl	43	30.3
	4-5 yıl	14	9.9
	>5 yıl	10	7.0
Hipofiz MRG	Normal	107	75.4
	Patolojik	35	24.6

Olguların somatomedin (IGF-I) ortalaması 76.24 ± 61.0 , IGFBP-3 ortalaması 2.56 ± 0.91 mg/L idi. Percentil eğrilerine göre değerlendirildiğinde SDS değeri 26 olguda (%18.3) -1 ile -2 arasında ve 116 olguda (%81.7) -2'nin altında bulundu. IGFBP-3 percentil eğrilerine göre değerlendirildiğinde ise SDS değeri 12 olguda (%8.5) -1 ile -2 arasında ve 130 olguda (%91.5) -2'nin altında bulundu. Büyüme hormonu uyarı testleri değerlendirildiğinde L-dopa ile ortalama yanıt 3.95 ± 1.76 , klonidin ile ortalama yanıt ise 4.53 ± 2.07 olarak saptandı. L-dopa ile uyarı testinde olguların 113'ünde (%79.6) ağır

BHE, 23'ünde (%16.2) orta ve altısında (%4.2) hafif BHE saptandı. Klonidin ile uyarı testinde olguların 91'inde (%64.1) ağır BHE, 32'sinde (%22.5) orta ve 19'unda (%13.4) hafif BHE saptandı. Olguların laboratuvar bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olguların laboratuvar bulguları

		Ort/n	%
IGF-I (ng/ml) (ort±SD)		76.24±61.0	
IGF-I SDS grup	-1-2	26	18.3
	<-2	116	81.7
IGFBP-3 (mg/L) (ort±SD)		2.56±0.91	
IGFBP-3 SDS grup	-1-2	12	8.5
	<-2	130	91.5
L-dopa (ort±SD)		3.95±1.76	
L-dopa en yüksek yanıt	<5	113	79.6
	5-7	23	16.2
	7-10	6	4.2
Klonidin (ort±SD)		4.53±2.07	
Klonidin en yüksek yanıt	<5	91	64.1
	5-7	32	22.5
	7-10	19	13.4

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde (K/E) 63/79 (%44.4/55.6) tedavi başlangıç yaşı, tedavi öncesi takip süresi, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı, anne boyu, baba boyu, AHB SDS'si, tedavi başlangıç boyu, tedavi başlangıç boy SDS'si, boy yaşı, kemik yaşı ve VKİ'leri ile delta SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), AHB erkeklerde beklendiği gibi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Cinsiyete göre genel özellikler Tablo 10'da gösterilmiştir.

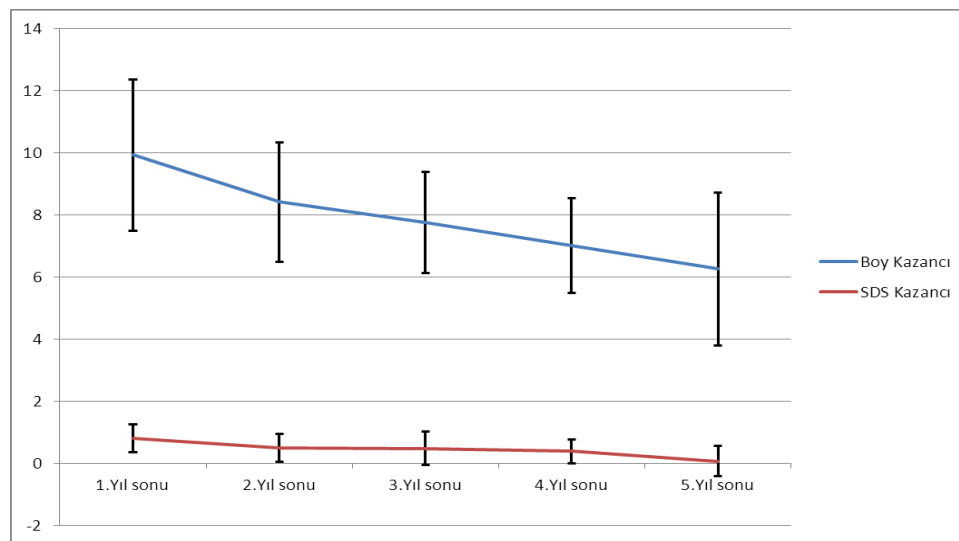
Tablo 10. Cinsiyete göre genel özellikler

	Ortalama±SS		p
	K (63)	E (79)	
Tedavi başlangıç yaşı	9.75±3.06	10.14±3.35	0.48
Tedavi öncesi takip süresi	0.87±0.41	0.91±0.36	0.61
Tedavi öncesi büyüme hızı	3.03±1.08	2.82±0.96	0.23
Anne boyu	156.73±5.87	157.62±6.21	0.39
Baba boyu	169.79±5.62	170.05±5.10	0.78
Ailevi hedef boy	156.97±4.45	170.34±4.27	<0.05
Ailevi hedef boy SDS	-0.99±0.77	-0.94±0.69	0.69
Tedavi başlangıç boyu	116.77±18.05	117.71±17.35	0.75
Tedavi başlangıç boy SDS	-3.52±1.14	-3.41±1.22	0.58
Tedavi başlangıç boy yaşı	6.44±2.76	6.55±2.79	0.81
Tedavi başlangıç kemik yaşı	6.70±2.90	6.67±3.32	0.95
Tedavi başlangıç vücut ağırlığı	23.75±10.01	25.24±11.05	0.41
BMI	16.66±3.18	17.37±3.61	0.22
Delta SDS	-2.53±1.35	-2.47±1.42	0.79

Çalışma boyunca olguların 142'si en az bir yıl, 73'ü en az iki yıl, 25'i en az üç yıl, 9'u en az dört yıl ve sadece iki olgunun beş yıl tedavi aldığı saptandı. Tedavinin ilk altı ayındaki yıllık boy uzama hızı (YBUH) ortalama $11,42 \pm 2.89$ cm/yıl, ikinci altı ayındaki YBUH 8.55 ± 2.48 ve birinci yılsonu boy uzama hızı 9.92 ± 2.44 cm/yıl idi. Bir yıldan daha fazla süre tedavi alan olgularda YBUH'larının gittikçe azaldığı saptandı. Birinci yılsonu boy SDS kazancı 0.80 ± 0.45 olarak bulundu. Olguların tedavi sürelerine göre sayıları, boy uzama hızları ve boy SDS kazançları Tablo 11 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 11. Olguların tedavi süresince yıllık boy uzama ve SDS kazançları

	n	Ortalama \pm SS
Tedavi izlem süresi (yıl)	142	2.01 \pm 0.99
Tedavi öncesi yıllık uzama hızı(cm)	142	2.92 \pm 1.02
0-6 ay arası yıllık uzama hızı (cm)	142	11.42 \pm 2.89
6-12 ay arası yıllık uzama hızı (cm)	142	8.55 \pm 2.48
1.yılsonu boy kazancı (cm)	142	9.92 \pm 2.44
1.yılsonu SDS kazancı	142	0.80 \pm 0.45
2.yılsonu boy kazancı (cm)	73	8.41 \pm 1.92
2.yılsonu SDS kazancı	73	0.49 \pm 0.45
3.yılsonu boy kazancı (cm)	25	7.74 \pm 1.63
3.yılsonu SDS kazancı	25	0.47 \pm 0.54
4.yılsonu boy kazancı (cm)	9	7.0 \pm 1.52
4.yılsonu SDS kazancı	9	0.38 \pm 0.39
5.yılsonu boy kazancı (cm)	2	6.25 \pm 2.47
5.yılsonu SDS kazancı	2	0.06 \pm 0.49

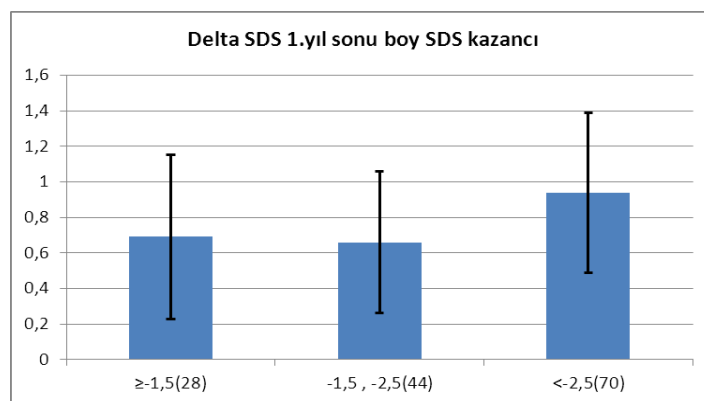


Şekil 6. Tedavi süresi ile boy, boy SDS kazançları

Tedavinin birinci yılsonundaki boy kazancının cinsiyet, SGA doğum öyküsü, pubertal bulguların varlığı ya da yokluğuna göre, ağır boy kısalığı ve delta SDS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Hipotiroidisi olan 17 olgunun 8'inde hipofiz MRG'si patolojik idi. Hipotiroidisi de olan olgularda boy kazancı olmayanlara göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Birinci yılsonundaki boy SDS kazancı cinsiyet, hipotiroidi varlığı ve SGA doğum öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken pubertesi henüz başlamamış, ağır boy kısalığı olan ve delta SDS yüksek olanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 12, Şekil 7).

Tablo 12. Birinci yılsonu boy kazancı ve boy SDS'ini etkileyen faktörler

		1.yılsonu boy kazancı	p	1.yılsonu boy SDS kazancı	P
Cinsiyet	K(63)	9.76±2.51	0.314	0.75±0.39	0.242
	E (79)	10.04±2.38		0.84±0.50	
Hipotiroidi	Var (17)	11.15±2.64	0.031	0.89±0.60	0.406
	Yok (125)	9.83±2.31		0.79±0.43	
SGA	Var (20)	10.74±2.62	0.126	0.85±0.52	0.588
	Yok (122)	9.86±2.32		0.80±0.44	
Puberte	Var (44)	9.78±2.19	0.485	0.86±0.43	0.031
	Yok (98)	10.08±2.46		0.68±0.49	
Ağır boy kısalığı	Var (57)	10.06±2.46	0.747	0.67±0.42	0.004
	Yok (85)	9.93±2.34		0.89±0.46	
Delta SDS	≥-1.5(28)	9.86±2.36	0.071	0.69±0.46	0.002
	-1.5,-2.5(44)	9.38±2.41		0.66±0.40	
	<-2.5(70)	10.42±2.31		0.94±0.45	



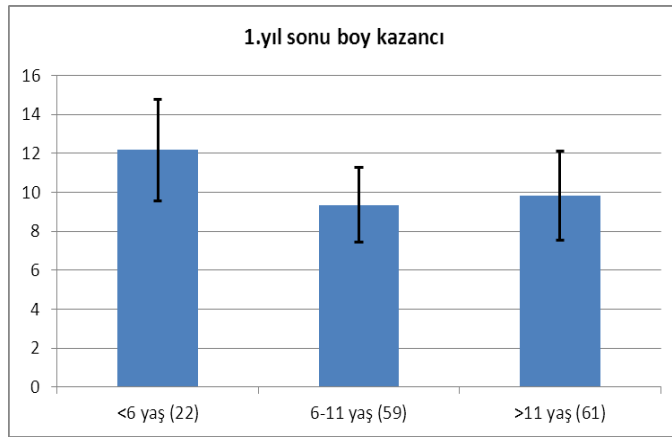
Şekil 7. Delta SDS'ye göre 1.yılsonu boy SDS kazancının değişimi

Olgular yaş gruplarına göre dağıtıldığında, tedavisi okul öncesi dönemde başlayanlarda birinci yılsonu boy kazancı (12.17±2.62, p<0.001) ve boy SDS kazancı

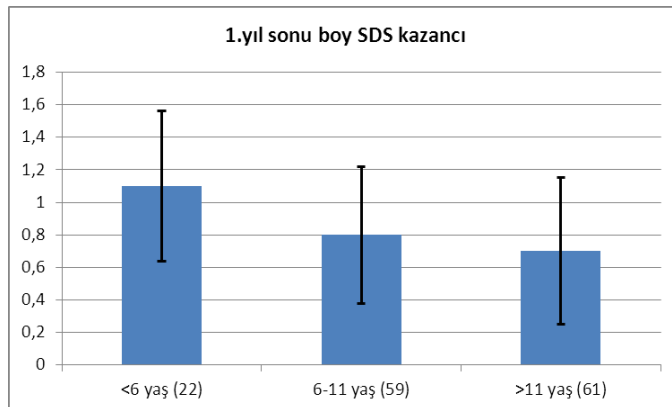
(1.10 ± 0.46 , $p=0.002$) diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İlkokul çağında tedavisi başlayan prepubertal çocuklarda daha büyük çocuklara göre birinci yılsonu boy uzaması daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Boy SDS kazancı ise bu çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 13, Şekil 8,9,10).

Tablo 13. Yaş gruplarına göre boy ve boy SDS kazancı

		1.yılsonu boy kazancı	P	1.yılsonu boy SDS kazancı	P
Olguların yaşlarına göre sınıflandırılması	<6 yaş (22)	12.17±2.62	<0.001	1.10±0.46	0.002
	6-11 yaş (59)	9.35±1.91		0.80±0.42	
	>11 yaş (61)	9.82±2.27		0.70±0.45	
Olguların yaşlarına göre sınıflandırılması	<10 yaş (59)	10.26±2.60	0.249	0.98±0.43	<0.001
	>10 yaş (83)	9.79±2.20		0.68±0.43	

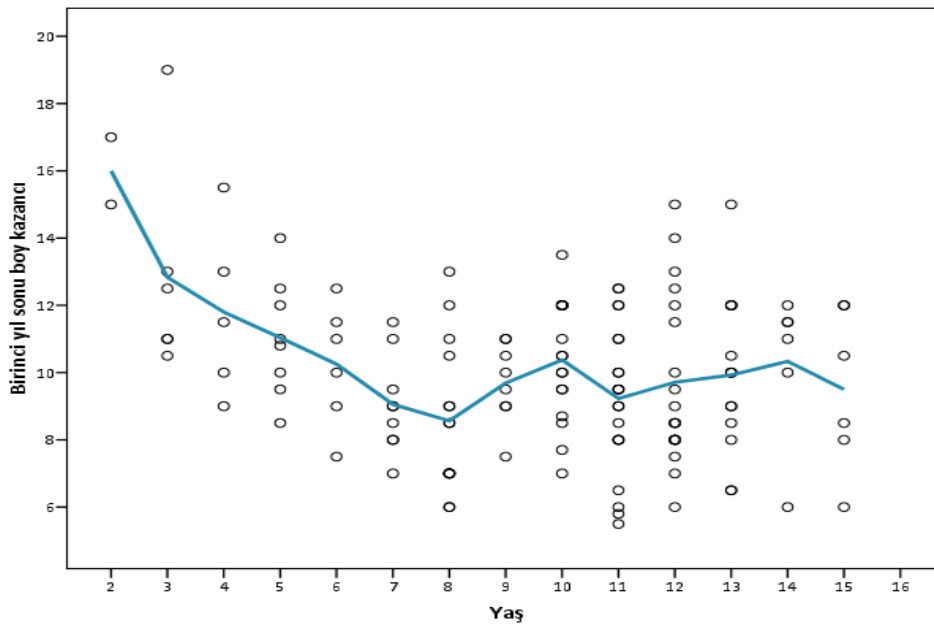


Şekil 8. Yaşlara göre 1. yılsonu boy kazancı



Şekil 9. Yaş gruplarına göre 1. yılsonu boy SDS kazancı

Tedavi başlanan olgularda, kemik yaşının takvim yaşına göre en az iki yıl geride olduğu, birinci yılsonu boy ve boy SDS kazancının kemik yaşının takvim yaşına göre gerilik derecesiyle arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Tedavi başlanan bütün olgulara hipofiz MRG yapıldığı, hipofizer anatomik bozukluk saptananlarla saptanmayanlar arasında birinci yılsonu boy ve boy SDS kazancında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 14).



Şekil 10. Birinci yılsonu boy kazancının yaşlara göre dağılımı

Tablo 14. Radyolojik bulgulara göre boy ve boy SDS kazancı

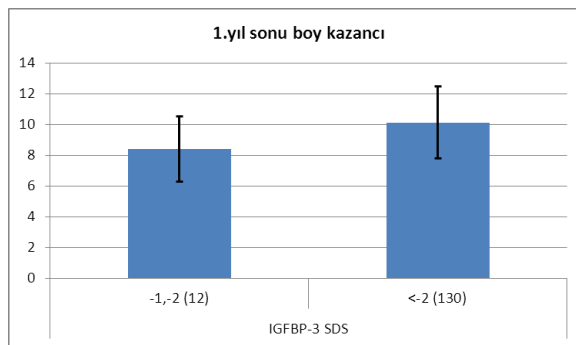
		1.yılsonu boy kazancı	p	1.yılsonu boy SDS kazancı	P
Takvim yaşı- Kemik yaşı	2-3 yıl (75)	10.20 ±2.53	0.096	0.44±0.05	0.098
	3-4 yıl (43)	9.62 ±2.06		0.47±0.07	
	4-5 yıl (14)	9.07 ±2.16		0.44±0.12	
	>5 yıl (10)	11.20 ±2.27		0.42±0.13	
Hipofiz MRG	Patolojik (35)	10.63±2.99	0.063	0.92±0.58	0.086
	Normal (107)	9.77±2.12		0.77±0.40	

Olguların IGF-I SDS gruplarına göre birinci yılsonu boy ve boy SDS kazançları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. IGFBP-3 SDS değeri -2'nin altında olanlarda birinci yılsonu boy ve boy SDS kazancı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Büyüme hormonu uyarı testlerine alınan yanıt ile birinci yılsonu boy

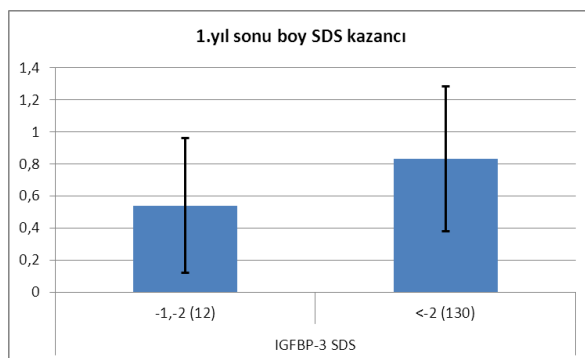
ve boy SDS kazancı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 15, Şekil 11,12).

Tablo 15. Laboratuvar bulgularına göre boy ve boy SDS kazancı.

		1.yılsonu boy kazancı	P	1.yılsonu boy SDS kazancı	P
IGF-I SDS	-1,-2 (26)	10.77±2.76	0.063	0.83±0.37	0.732
	<-2 (116)	9.81±2.26		0.80±0.47	
IGFBP-3 SDS	-1,-2 (12)	8.39±2.12	0.015	0.54±0.42	0.034
	<-2 (130)	10.13±2.35		0.83±0.45	
L-dopa en yüksek yanıt	<5	10.09±2.43	0.807	0.85±0.46	0.315
	5-7	9.52±1.95		0.37±0.78	
	7-10	9.78±3.10		0.53±0.21	
Klonidin en yüksek yanıt	<5	10.18±2.36	0.465	0.88±0.48	0.061
	5-7	9.47±2.35		0.62±0.39	
	7-10	9.95±2.52		0.75±0.32	



Şekil 11. IGFBP-3 SDS'nin 1. yılsonu boy kazancına göre değişimi



Şekil 12. IGFBP-3 SDS'nin 1. yılsonu boy SDS kazancına göre değişimi

Birinci yılsonu boy kazancının %37 oranında VKI, tedavi başlama kemik yaşı, l-dopa, klonidin değerleri ve delta SDS faktörlerine bağlı olarak şekillendiği saptandı. Söz konusu değişkenler arasındaki ilişki p<0.01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. Birinci yılsonu boy SDS kazancının ise %29 oranında VKI, tedavi başlama kemik yaşı, l-dopa, klonidin değerleri ve delta SDS faktörlerine bağlı olarak şekillendiği görüldü. Söz konusu değişkenler arasındaki ilişki ise VKI dışında $p < 0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu, VKI'nin ise birinci yılsonu boy SDS kazancına anlamlı bir katkı yapmadığı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Birinci yılsonu boy ve boy SDS kazancını etkileyen faktörler.

	1.yılsonu boy kazancı		1.yılsonu boy SDS kazancı	
	B	p	B	P
VKI	0.148	0.009	0.008	0.498
Tedavi başlama kemik yaşı	-0.152	0.015	-0.039	0.002
L-dopa	-0.427	<0.001	-0.047	0.033
Klonidin	-0.237	0.009	-0.041	0.024
Delta SDS	-0.260	0.041	-0.069	0.007

5. TARTIŞMA

Boy kısalığının insanlar üzerinde psikolojik ve fiziksel olumsuz etkileri düşünüldüğünde tedavi edilebilir olması nedeniyle endokrin sebepli boy kısalığının erken tanı ve tedavisi ciddi önem arz etmektedir. Bu çalışmada idiopatik BHE tanısı konulan olguların tanı aşamaları, tedaviye yanıt ve yanıtı etkileyen faktörler araştırılmıştır. Ranke ve ark.'nın (167) çalışmasında ağır BHE olgularında tedavi başlangıç yaşı 6.44, ağır olmayanlarda 6.86 yıl, başka bir çalışmada 10.9 yıl (168), Reiter ve ark.'nın (132) çalışmasında ise tedavi başlangıç yaşı 9.3-11.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda olguların tedavi başlangıç yaşları 9.97 ± 3.22 olarak saptandı. Ebeveynlerin farkındalığı, ailenin sosyoekonomik durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı tedaviyi ve tedaviye başlama zamanını etkileyebilecek faktörlerdir. Bu çalışmada tedaviye başlangıç yaşının diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği izlendi.

Cohen ve ark.'nın (169) çalışmasında tedavi başındaki ortalama yaş 6.67 yıl, ağırlık 17.94 kg, VKİ 15.87 kg/m^2 , boy SDS'si -2.65 olarak bildirilmiş. Başka bir çalışmada boy SDS -2.7, tedavi öncesi büyüme hızı 4.8 cm/yıl saptanmış (170). Cutfield ve ark. (171) çalışmasında AHBSDS -0.8, tedavi öncesi boy SDS -3.1 olarak bildirilmiş. Çalışmamızda olguların tedavi öncesi takip süresi 0.89 ± 0.38 yıl, tedavi öncesi büyüme hızı $2.92 \pm 1.02 \text{ cm/yıl}$, boy SDS'si -3.46 ± 1.18 , VKİ $17.05 \pm 3.43 \text{ kg/m}^2$, AHB SDS - 0.96 ± 0.72 saptandı. Tedavi başındaki boy SDS'si pubertal durum ve tedavi başlangıç yaşı, AHB SDS'si de toplumlara göre değişiklik gösterebilir.

Kalina ve ark.'nın (172) çalışmasında BHE nedeniyle tedavi verilen olguların %25.9'unda, başka bir çalışmada ise İBHE olgularının %53'ünde, ÇHY olgularının ise %79'unda MRG'de hipofizer anatomik bozukluk bildirilmiştir (173). Bu çalışmada olguların tamamına hipofiz MRG çekildiği, olguların 35'inde (%24.6) patolojik bulgu olduğu saptandı. Hipotiroidi varlığı olgularımızın 17'sinde (%12) ve SGA doğum öyküsü 20'sinde (%14.1) mevcuttu. Büyüme hormon eksikliği tanısı konulan bütün olgularda hipofiz bezi nöro görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. Hipofizer anatomik bozukluk saptanan olgularda ÇHY sıklığı da artmaktadır (173). Çalışmamızdaki

hipofizer anatomik bozukluk oranı olgularımızın ağırlıklı olarak İBHE olmasıyla ilişkili olabilir.

Tayland'da yapılan bir çalışmada yaşları ortalama 8.8 yıl olan ve tedavi verilen grupta boy SDS -2.2, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 3.9 ± 0.1 cm/yıl, IGF-I SDS -0.6 \pm 0.8, IGFBP-3 SDS -1.6 \pm 1.3 olarak bildirilmiş (174). Aynı çalışmada ITT ve klonidin ile uyarı testleri yapılmış en iyi yanıtı 10 ng/ml altında olan olgular BHE kabul edilmiş (174). Jorge ve ark.'nın (175) çalışmasında kronolojik yaş ortalaması 8.9 \pm 3.8 yıl, IGF-I değeri 29 \pm 30 μ g/L, IGFBP-3 ise 0.9 \pm 0.5 μ g/L, Cohen ve ark.'nın (176) çalışmasında IGF-I SDS -3.75 \pm 2.08, başka bir çalışmada IGF-I SDS -2.8 \pm 2.2, IGFBP-3 -1.8 \pm 1.5 olarak bildirilmiştir (177). Bu çalışmada IGF-I 76.24 \pm 61.0 ng/ml, IGF-I SDS'si de olguların 116'sında (%81.7) -2'nin altında, IGFBP-3 değeri ise 2.56 \pm 0.91 mg/L, IGFBP-3 SDS ise 130 olguda (%91.5) -2'nin altında saptandı. Büyüme hormon eksikliği olgularında IGF-I ve IGFBP-3 değerleri diğer çalışmalara benzer şekilde düşük bulundu. IGF-I ve IGFBP-3 değerleri olguların yaş, beslenme durumları ve moleküler yapılarındaki genetik farklılıklarına göre değişiklik gösterebilir.

Büyüme hormon uyarı testleri İTT, arginin, klonidin, pridostigmin ve L-dopa kullanılarak yapılabilmektedir. Tanısal sınır değer çalışmalara göre farklılık göstermekle birlikte iki testte 10 ng/ml altında yanıt alındığında BHE tanısı kabul edilmektedir. Değişik çalışmalarda BH uyarı testlerine alınan yanıtlar 3.3, 4.9 \pm 2.7, 4.5 \pm 2.9, 5.6 \pm 2.7 ng/ml olarak bildirilmiş (171,174,177,178). Çalışmamızda L-dopa'ya alınan yanıt ortalama 3.95 \pm 1.76, klonidin ile ortalama 4.53 \pm 2.07 ng/ml olarak saptandı. Bu değerler diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Başka merkezlerde yapılan çalışmalarda tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 3.9-4.0 \pm 1.7, 4.8 \pm 2.4, 3.6-5.2cm/yıl olarak bildirilmiştir (174,179-181). Büyüme hormon tedavisinin birinci yılı sonundaki boy kazancı 9.3, 8.1-9.3, 8.21 \pm 1.62, 9.2 (174,182-184). Tedavi öncesi yıllık uzama hızı 2.92 \pm 1.02 cm/yıl, tedavinin ilk altı ayında yıllık uzama hızı 11.42 \pm 2.89 cm/yıl, ikinci altı ayında 8.55 \pm 2.48 cm/yıl ve birinci yılsonu boy kazancı 9.92 \pm 2.44 cm/yıl, birinci yılsonu boy SDS kazancı ise 0.80 \pm 0.45 olarak saptandı. Tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirildiği bir çalışmada dördüncü aydaki boy SDS kazancı ortalama +0.19 ve seçilen regresyon modelinde birinci yılsonu boy ile en fazla ilişkili parametre olarak bildirilmiştir (168). Başka bir çalışmada verilen BH tedavi dozu 29.3 \pm 4.6 μ g/kg/gün, tedavi öncesi büyüme hızı (cm/yıl) 3.9 \pm 2.5,

tedavinin altıncı ayında 9.3 ± 2.5 , birinci yılsonu 8.1 ± 1.5 , ikinci yılsonu 7.2 ± 2.2 , üçüncü yılsonu 6.8 ± 2.2 , dördüncü yılsonu 7.6 ± 2.4 ve beşinci yılsonunda da 6.5 ± 1.8 olarak bildirilmiştir (174). Bu çalışmada BH tedavi dozu bütün olgularda $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ olarak verildi. Tedaviye altıncı ayda alınan yanıt, ikinci altıncı ay ve tedavinin birinci yılsonu boyuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Tedavinin ikinci yılsonu boy kazancı $8.41\pm 1.92\text{cm}$, üçüncü yılsonu $7.74\pm 1.63\text{cm}$, dördüncü yılsonu $7.0\pm 1.52\text{cm}$ ve beşinci yılsonunda $6.25\pm 2.47\text{cm}$ olarak saptandı. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer tedavi dozunda BH kullanıldığı ve tedavi süresi uzadıkça yıllık boy uzama hızının da düştüğü görüldü. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde tedaviye yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Büyüme hormonu tedavisine yanıt tedavinin başlangıç yaşı, tedavi başlangıç boyu, tedavi dozu, pubertal durum, ailevi hedef boy, AHBSDS gibi değişkenlerle ilişkili olabilir.

Kriström ve ark.(185) çalışmasında tedavinin birinci yılsonunda boy SDS kazancı 0.72 ($0.3-2.26$), Ranke ve ark. (186) çalışmasında ağır BHE olgularında 1.04 ± 0.68 , orta-hafif BHE olgularında da 0.72 ± 0.42 , Lee ve ark. (168) IBHE 0.61 ± 0.49 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada birinci yılsonu SDS kazancı 0.80 ± 0.45 ve IBHE tanısı olan diğer çalışmalara benzer bulundu. Boy SDS kazancı tedavi başlangıç yaşı, tedavi dozu ve pubertal durum gibi parametrelerle ilişkili olarak değişiklik gösterebilir.

Çoklu hipofizer yetmezliği olan olgularda tedavinin birinci yılsonunda SDS kazancı 0.85 ± 0.76 olarak bildirilmiştir (168). Yine KIGS veri tabanından elde edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada IBHE olguları ile ÇHY olgularının tedaviye yanıtları değerlendirilmiş. Tedavinin birinci yılsonunda boy SDS kazancı IBHE'de $0.7(0.3-1.3)$, ÇHY'de $0.9(0.4-1.9)$ ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p:<0.001$) (187) Büyüme hormonu eksikliği yanında hipotiroidisi de olan ÇHY olgularının birinci yılsonu boy kazançları $11.15\pm 2.64\text{cm}$, olmayanlarda ise $9.83\pm 2.31\text{cm}$ ($p:0.031$), boy SDS kazancı ise 0.89 ± 0.60 ($p:0.406$) idi. Bu çalışmada hipotiroidi saptanan olguların boy kazançlarının izole BHE olan gruba göre daha fazla olması L-tiroksin-BH arasındaki etkileşim ve L-tiroksinin etkisiyle ilişkili olabilir.

Değişik çalışmalarda SGA doğum öyküsü olan ve BH tedavisi alan olguların birinci yılsonu boy kazançları 8.6 ± 1.92 , boy SDS kazancı 0.79 ± 0.45 (167) ve $9.96 \text{ cm}/\text{yıl}$, SDS 0.80 ± 0.59 (168) ve $8.0 \text{ cm}/\text{yıl}$ (7-9), SDS kazancı 0.54 ($0.31-0.69$) olarak bildirilmiştir(188). Bu çalışmada SGA olanlarda birinci yılsonu boy kazancı 10.74 ± 2.62

cm olmayanlarda ise 9.86 ± 2.32 cm ($p:0.126$), boy SDS kazancı ise 0.85 ± 0.52 , 0.80 ± 0.44 ($p:0.588$) olup diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. SGA doğum öyküsü olan vaka sayısının az olması ve tedavi dozları arasındaki farklılık, alınan yanıtların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Prepubertal yaş grubundaki olguların değerlendirildiği bir çalışmada tedavinin birinci yılsonu boy kazancı IBHE olgularında 9.1 cm/yıl ($7.8-10.2$) bütün çalışma grubunda ise 8.7 ($7.5-9.9$) cm/yıl ve anlamlı istatistiksel fark saptanmamış. Yine aynı çalışmada birinci yılsonu boy SDS kazancı IBHE' de 0.74 ($0.46-0.97$) bütün grupta ise 0.65 ($0.40-0.90$) olarak bildirilmiştir (188). Çalışmamızda tedavi başlangıcında prepubertal olgularda tedavinin birinci yılı sonu boy kazancı 10.8 ± 2.46 ($p:0.485$) kazançları arasında anlamlı farklılık saptanmazken boy SDS kazancı 0.68 ± 0.49 daha yüksek bulundu ($p:0.031$). Çalışma grubunda turner sendromu ve iskelet displazilerinin de dahil edilmiş olması aradaki farklılığı açıklayabilir.

BHR-ekson-3 gen mutasyonlarına göre tedavide alınan yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada tedavi öncesi boy SDS'si -4.3 ± 1.1 olan fl/fl homozigot mutasyonu olan ağır boy kısalığı olgularında birinci yılsonu boy kazancı 10.6 ± 2.3 cm, heterozigot mutasyonu olanlarda ise 12.3 ± 2.6 cm ($p < 0.05$) boy SDS kazancı da 0.9 ± 0.5 'e karşı 1.4 ± 0.6 ($p < 0.001$) olarak bildirilmiştir (175). Bu çalışmada ağır boy kısalığı olanlarda ve boy delta SDS'si -2.5 'in altında olan grupta birinci yılsonu boy SDS kazançları sırasıyla 0.67 ± 0.42 ($p:0.004$) ve 0.94 ± 0.45 ($p:0.002$) olarak saptandı. Ağır boy kısalığı olan olgularda boy SDS kazancı uygulanan BH dozu ve BH-BHR etkileşiminde rol alan faktörlerin genetik farklılığıyla ilişkili olabilir. Yetişkin hedef boyun yakalanması için bu olgular yakın takip edilmeli ve gerektiğinde de tedavi dozu tekrar gözden geçirilmelidir.

Üç yaş öncesi tedavi başlanan bir çalışmada tedavi öncesi boy SDS'si -3.6 ve tedavinin beşinci yılında kümülatif SDS kazancı $+2.6$ ve SDS -0.8 'e kadar yükselmiş (189). İdyopatik BHE olan 2323 erkek ve 842 kız olgunun dahil edildiği bir çalışmada tedaviye başlangıç yaşının hedef boyu etkileyen en önemli parametrelerden biri olduğu ve yaş küçüldükçe elde edilen boy ve boy SDS kazancının daha fazla olduğu bildirilmiştir (190). Yaş ortalaması 6.0 ($4.4-8.9$) olan IBHE olgularında tedavinin birinci yılsonu boy kazancı 9.1 cm ($7.8-10.2$), boy SDS kazancı da 0.74 ($0.46-0.97$) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda 6 yaş altı olguların boy kazancı 12.17 ± 2.62 cm/yıl

($p<0.001$) ve SDS kazancı 1.10 ± 0.46 ($p<0.002$) idi. Bu çalışmada da tedavi başlangıç yaşı gruplara ayrıldığında; ilkokul öncesi dönemde tedavi başlananlarda, tedavinin birinci yılsonundaki boy ve boy SDS kazancının diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, yaş büyüdükçe tedaviye alınan yanıtın azaldığı görüldü. Tedavisi 10 yaşın altında başlanan olguların birinci yılsonu boy kazancı 10.26 ± 2.60 cm, 10 yaş üstünde olan grupta 9.79 ± 2.2 cm ($p=0.249$) anlamlı istatistiksel fark saptanmazken boy SDS kazancı 10 yaş altında olan grupta daha yüksek bulundu (sırasıyla 0.98 ± 0.43 , 0.68 ± 0.43 ve $p<0.001$). On yaş üstünde olan olgularda boy SDS kazancının daha fazla olması, pubertal dönemde cinsiyet steroidlerinin büyüme üzerindeki etkileriyle açıklanabilir.

Hipofizer anatomik bozukluğun BH tedavisine alınan yanıtla ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada olguların %25.9'unda hipofizer bozukluk, %11.8 olguda ektopik hipofiz dokusu, %14.1 olguda empty-sella saptanmış. Tedavinin birinci yılsonu boy, boy SDS kazançları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş (172) Maghnie ve ark (191) çalışmasında hipofizer anatomik bozukluk saptanan olgularda kemik yaşının daha fazla geri olduğu ancak tedaviye alınan yanıtlarda bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da kemik yaşının takvim yaşına göre olgunluk derecesiyle boy, boy SDS kazançları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Hipofizer anatomik bozukluk saptanan olguların birinci yılsonu boy kazancı 10.63 ± 2.99 cm, saptanmayanların 9.77 ± 2.12 cm ($p=0.063$) ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu grupta da birinci yılsonu boy SDS kazançları arasında da fark bulunmadı ($p=0.086$). Çalışmamızda elde edilen bulgular diğer çalışmalara benzer şekilde bulundu.

IGF-I düzeylerine göre BH dozu düzenlenen bir çalışmada IGF-I düzeyi yüksek olan grupta (IGF-I SDS: -3.57) boy SDS kazancı diğer gruplara (IGF-I SDS: -3.75) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Aynı çalışmada IGF-I yüksek olan grupta tedavinin birinci yılsonu boy kazancı 11.2 cm, düşük olan grupta ise 9.71cm olarak bildirilmiştir. Tedavi dozu IGF-I düzeyi yüksek olan grupta ortalama $110\mu\text{g/kg/gün}$ iken diğer grupta $33\mu\text{g/kg/gün}$ olarak verilmiş (176). Bu çalışmada IGF-I SDS gruplarına göre boy ve boy SDS kazançları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0.063 ve 0.732). Çalışmamızda uygulanan tedavi dozunun standart olması nedeniyle gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olabilir.

Tedavi başlangıç yaşı, BH dozu, kemik yaşı gerilik derecesi, VKİ, boy SDS ve bazal IGFBP-3 düzeyleri arasında fark olmayan bir çalışmada 202 A/C IGFBP-3 mutasyonları ve tedaviye alınan yanıtlar değerlendirilmiş. AA homozigot olan grupta tedavi sırasında IGFBP-3 düzeyinin daha çok yükseldiği (p:0.002), tedavinin birinci yılsonu boy kazancının daha yüksek olduğu (13.1±2.1cm, 11.4±2.5cm, 10.8±1.9cm, p:0.016) ancak yetişkin boy, boy SDS arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir (192). Çalışmamızda genetik inceleme yapılmadı ancak benzer şekilde IGFBP-3 düzeyi düşük olanlarda birinci yılsonu boy 10.13±2.35cm (p:0.015) ve boy SDS kazancı 0.83±0.45 (p:0.034) olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Büyüme üzerinde etkili hormon ve reseptörlerin moleküler yapılarının aydınlatılması ve tedavi dozlarının buna göre düzenlenmesi alınacak yanıtların daha tatmin edici olmasını sağlayacaktır.

Büyüme hormonu uyarı testlerinde alınan yanıt <5 ve 5-10 µL olarak keyfi sınıflamanın yapıldığı bir çalışmada tedavinin birinci yılsonu boy (10.39±3.08, 8.58±2.07 cm) ve boy SDS kazancı (1.11±0.69, 0.74±0.43) BH yanıtı daha düşük olan grupta daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (167). Bu çalışmada da büyüme hormonu uyarı testlerinde alınan yanıtla göre birinci yılsonu boy ve boy SDS kazançları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Farklı tedavi dozlarının boy kazancı üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada birinci yılsonu boy kazancı üzerine tedavi başlangıç yaşı ve tedavi dozunun en fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (193). Ranke ve ark.(103) çalışmasında tedavinin birinci yılsonu boy kazancının BH dozu, yaş, ağırlık SDS ve delta SDS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sadece ISS olgularının değerlendirildiği başka bir çalışmada da doğum ağırlığı, haftalık injeksiyon sayısı ve delta SDS ile ilişkili olduğu görülmüştür (194). Bu çalışmada birinci yılsonu boy kazancının %37 oranında VKİ, tedavi başlangıcındaki kemik yaşı, L-dopa ve klonidin uyarı testine alınan yanıt ve delta SDS değerleri gibi faktörlere bağlı olarak şekillendiği görüldü. Bu oranın VKİ ile pozitif, tedavi başlangıcındaki kemik yaşı, uyarı testlerine alınan yanıt ve delta SDS değerleri negatif ilişkili olduğu görüldü. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde araştırmacının seçtiği modele göre etkileyebilecek parametreler farklılık gösterebilir.

Büyüme hormonu tedavisi ile özellikle çocuklara özgü yan etkiler; geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kayma olarak bildirilmiştir (165). Bu çalışmada hiçbir olguda ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışmada, büyüme hormonu eksikliği tanısı alarak tedavi edilen olgular geniş periyotta ve çoklu parametrelerle ilişkisi araştırılarak incelenmiş olup literatüre katkı sağlayacak veriler kazanılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada yaş ortalaması 9.97 ± 3.22 olan $63(\%44.4)$ 'ü kız toplam 142 olgu değerlendirilmiştir.
2. Tedavi başındaki boy SDS -3.46 ± 1.18 , delta SDS -2.49 ± 1.39 , AHB SDS'si -0.96 ± 0.72 , kemik yaşı 6.69 ± 3.13 yıl, boy yaşı 6.5 ± 2.77 yıl ve VKİ 17.05 ± 3.43 kg/m^2 bulundu.
3. Olguların 20 ($\%14.1$)'sinde SGA, 17 ($\%12$)'sinde hipotiroidi, 57 ($\%40.1$)'sinde ağır boy kısalığı, 35 ($\%24.6$)'inde hipofizer anatomik bozukluk saptandı.
4. IGF-I (ng/ml) ortalaması 76.24 ± 61.0 , IGFBP-3 (mg/l) 2.56 ± 0.91 idi.
5. L-Dopa ile uyarı testinde olguların $113(\%79.6)$ 'ünde, Klonidin ile uyarı testinde ise 91 ($\%64.1$)'inde ağır BHE saptandı.
6. Bütün olgulara rhBH 0.2mg/kg/hafta dozunda tedavi verildiği, bu olguların 142'sinin en az bir, 73'ünün en az iki, 25'inin en az üç, 9'unun en az dört ve ikisinin en az 5 yıl boyunca tedavi aldığı görüldü.
7. Tedavinin ilk altı ayında boy kazancı 11.42 ± 2.89 cm/yıl, ikinci altı ayında 8.55 ± 2.48 cm/yıl ve birinci yılsonu boy kazancı 9.92 ± 2.44 cm/yıl, tedavinin birinci yılsonu boy SDS kazancı 0.80 ± 0.45 olarak bulundu. Tedavinin ikinci yılsonu boy kazancı 8.41 ± 1.92 , üçüncü yılsonu 7.74 ± 1.63 , dördüncü yılsonu 7.0 ± 1.52 ve beşinci yılsonunda da 6.25 ± 2.47 cm olarak gerçekleştiği ve tedavi süresi uzadıkça boy kazancının azaldığı görüldü.
8. Tedavinin birinci yılsonu boy kazancının cinsiyet, SGA, pubertal durum, ağır boy kısalığı ve delta SDS'ye göre farklılık göstermediği, hipotiroidisi olan olguların ise daha iyi yanıt verdiği görülürken boy SDS kazancının prepubertal, ağır boy kısalığı olan ve delta SDS'si -2.5 'in altında olanlarda daha iyi olduğu saptandı.
9. Okul öncesi dönemde tedavi başlanan olgularda boy, boy SDS kazancının diğer yaş gruplarına göre daha iyi olduğu saptandı.
10. Kemik yaşı olgunluk derecesi ve hipofizer anatomik bozukluk olup olmasına göre boy, boy SDS kazançları arasında farklılık saptanmadı.

11. Tedavinin birinci yılsonu boy ve boy SDS kazancı IGF-I, L-dopa ve klonidin ile uyarı testine alınan yanıtta göre farklılık göstermezken, IGFBP-3 düzeyi düşük olanlarda hem boy hem de boy SDS kazancı daha yüksek saptandı.
12. Tedavinin birinci yılsonu boy kazancı VKİ, L-dopa, klonidin ile birinci yılsonu boy SDS kazancı ise tedavi başlama kemik yaşı ve delta SDS ile ilişkili olarak şekillendiği görüldü.
13. Boy kısalığı yakınmasıyla başvuran her olgu dikkatli değerlendirilmeli, BHE tanısı alanlara zaman kaybetmeden tedavi başlatılmalı ve tedavi dozları alınacak yanıtlara göre bireyselleştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bundak R, Neyzi O, Günöz H, Darendeliler F. Büyüme-gelişme ve bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri* (4. baskı). Nobel tıp kitabevleri. 2010:89-137.
2. Moller N, Jorgensen J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews*. 2009;30(2):152-77.
3. Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. *Endocrine & Metabolic Disorders*. 2004;5:15-23.
4. Rona RJ, Tanner JM. A etiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child*. 1977;52:197-208.
5. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J*. 1977;2:427-430.
6. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125:29-35.
7. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA III, Souza AHO, Gondo RG et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:917-923.
8. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143:415-21.
9. Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, Veldhorst MAB, Brummer RJ, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *JPEM*. 2009;22:679-694.
10. Rappaport R. Growth Hormone Deficiency: Optimizing Therapy and New Issues. *Indian J Pediatr*. 2011;10.1007:12098-011-0598-3.
11. Rosenfeld RG, Northcraft GB, Hintz RL. A prospective, randomized trial of testosterone treatment of constitutional short stature in adolescent males. *Pediatrics*. 1982;69:681.
12. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):11-31.
13. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. 4 th ed. New York, London. Mc Grow-Hillinc. 2002:1265-1314.

14. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;95-114.
15. Bundak R. Normal büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editor. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:39-64.
16. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1987;337:12-29.
17. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(3):478-88.
18. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1997;42:421-429.
19. Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:39.
20. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:664-669.
21. Boyd JD. Observations on human pharyngeal hypophysis. *J Endocrinol*. 1956;14:66.
22. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol*. 1998;25:917-938.
23. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;124:72.
24. Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic disorders associated with over growth. *Clin Pediatr*. 1997;36:39-49.
25. Kosho T, Muroya K, Negai T. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: Implications for the development of Turner syndrom. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4613-4621.
26. Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev*. 1994;46:1-34.
27. Smith DW. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancs. *J. Pediatr*. 1976;89:225-230.
28. Kelch RP, Lindholm UB, Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;32:449.

29. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editör. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:65-135.
30. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study and the Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990;370:115-21.
31. Karlberg J, Kwan CW, Gelande L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res*. 2003;60(1): 27-35.
32. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;115-23.
33. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
34. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev*. 2008;34(4):454-63.
35. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr*. 2006;95(12):1635-41.
36. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3689.
37. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, second edition. Stanford, CA: Stanford University Press. 1959.
38. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45(244):755-62.
39. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediyatri Arşivi*. 2005;40:7- 14.
40. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(2):317-24.
41. Takaishi M. Secular changes in growth of Japanese children. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7(2):163-73.
42. Şimsek F, Ulukol B, Gulnar S.B. The secular trends in height and weight of Turkish school children during 1993–2003. *Child: Care, Health and Development*. 2005;31(4):441–447.

43. Cook NE, Ray J, Watson MA. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns. *J Clin Invest.* 1988;82:270.
44. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evaluation of the growth hormone gene family. *Endocr Rev.* 1983;4(2):97.
45. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998;19(6):717-97.
46. Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature.* 1983;306:84.
47. Hartman ML, Faria ACS, Vance ML. Temporal sequence of in vivo growth hormone secretory events in man. *Am J Physiol.* 1991;260:E101.
48. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004;25(3):426-57.
49. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.* 1994;46(1):1-34.
50. Melander T, Hokfelt T, Rokaeus A. Distribution of galanin-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1986;218:175.
51. Deler JJ, Plunket DC, Forsham PH. Growth hormone studies in growth retardation: Therapeutic response to administration of androgen. *Calif Med.* 1966;104:359.
52. Zeitler P, Argente J, Chowen-Breede JA. Growth hormone releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone. *Endocrinology.* 1990;127:362.
53. Frohman LA. Neurotransmitters as regulators of endocrine function. In Krieger DT, Hughes JC (eds.), *Neuroendocrinology.* Sunderland, MA: Sinauer Associates. 1980.
54. Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, Rogol AD, Draznin M, Johanson A et al. Somatotroph hyperplasia. Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *J Clin Invest.* 1982;70(5):965-77.
55. Gonzalez-Crespo S, Boronat A. Expression of the rat growth hormone-releasing hormone gene in placenta is directed by an alternative promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(19):8749-53.

56. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, ed. Pediatric Endocrinology (İnternette) 2011, 12 Aralık. Erişim 12.12.2011, <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics1/pediatricsframe1a.htm>.
57. Kiaris H, Schally AV, Varga JL, Groot K, Armatis P. Growth hormone-releasing hormone: an autocrine growth factor for small cell lung carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(26):14894-8.
58. Kanashiro CA, Schally AV, Groot K, Armatis P, Bernardino AL, Varga JL. Inhibition of mutant p53 expression and growth of DMS-153 small cell lung carcinoma by antagonists of growth hormone-releasing hormone and bombesin. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(26):15836-41.
59. Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for growth hormone-releasing hormone. Mol Endocrinol. 1992;6(10):1734-44.
60. Gaylinn BD, von Kap-Herr C, Golden WL, Thorner MO. Assignment of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR) to 7p14 by in situ hybridization. Genomics. 1994;19(1):193-5.
61. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet. 1996;12:88-90.
62. Wajnrajch MP, Gertner JM, Sokoloff AS, Ten I, Harbison MD, Netchine I et al. Haplotype analysis of the growth hormone releasing hormone receptor locus in three apparently unrelated kindreds from the Indian subcontinent with the identical mutation in the GHRH receptor. Am J Med Genet A. 2003;120A(1):77-83.
63. Desai MP, Upadhye PS, Kamijo T, Yamamoto M, Ogawa M, Hayashi Y et al. Growth hormone releasing hormone receptor (GHRH-r) gene mutation in Indian children with familial isolated growth hormone deficiency: a study from western India. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18(10):955-73.
64. Haskin O, Lazar L, Jaber L, Salvatori R, Alba M, Kornreich L ve ark. A new mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in two Israeli Arab families. J Endocrinol Invest. 2006;29(2):122-30.
65. Shen LP, Pictet RL, Rutter WJ. Human somatostatin I: sequence of the cDNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1982;79(15):4575-9.
66. Bowers CY, Chang J, Momany FA, Folkers K. Effects of the enkephalins and enkephalin-analog on release of pituitary hormones in vitro. In: 6th International Conference on Endocrinology Book. North Holland;1977.
67. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999;402(6762):656-60.

68. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974-7.
69. Salmon WDJ, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*. 1957;49:825.
70. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, Messenger ribonucleic acid and genetic structures, serum tissue concentrations. *Endocr Rev*. 1989;10:68.
71. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation*. 1985;29(3):195-8.
72. Stallings-Mann ML, Ludwiczak RL, Klinger KW, Rottman F. Alternative splicing of exon 3 of the human growth hormone receptor is the result of an unusual genetic polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(22):12394-9.
73. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(12):7088-92.
74. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7324-9.
75. Behringer RR, Lewin TM, Quaife CJ, Palmiter RD, Brinster RL, D'Ercole AJ. Expression of insulin-like growth factor I stimulates normal somatic growth in growth hormone-deficient transgenic mice. *Endocrinology*. 1990;127(3):1033-40.
76. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev*. 1998;19(1):55-79.
77. Bak JF, Møller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol*. 1991;260(5Pt1):736-42.
78. Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB, Kelly JM, Thomason M, Umpleby AM et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(4):427-31.
79. Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF- I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest*. 1996;97(5):1319-28.

80. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996;98(12):2706-13.
81. NCBI. Databases: Online Mendelian Inheritance in Man. Insulin-like growth factor I (İnternette) 2011, 8 Aralık. Erişim 08.12.2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=147440>.
82. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem.* 1978;253:2769.
83. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure on human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett.* 1978;89:283.
84. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989;10(1):68-91.
85. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science.* 1981;212(4500):1279-81.
86. Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol.* 1989;123(1):3-9.
87. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1363-7.
88. Hintz RL, Clemmons DR, Underwood LE. Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1972;69:2351.
89. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34.
90. Werner H, Adamo M, Roberts CT Jr, LeRoith D. Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam Horm.* 1994;48:1-58.
91. Raile K, Klammt J, Schneider A, Keller A, Laue S, Smith R et al. Clinical and functional characteristics of the human Arg59Ter insulin-like growth factor i receptor (IGF1R) mutation: implications for a gene dosage effect of the human IGF1R. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2264-71.
92. Lamson G, Giudice L, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor binding proteins: Structural and molecular relation-ships. *Growth Factors.* 1991;5:19.

93. Furlanetto RW. The somatomedin C binding protein: evidence for a heterologous subunit structure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(1):12-9.
94. Baxter RC. Circulating levels and molecular distribution of the acidlabile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1347-53.
95. Domene HM, Bengolea SV, Martinez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med.* 2004;350(6):570-7.
96. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;96-117.
97. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res.* 2007;68(2):1-120.
98. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):531-5.
99. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110.
100. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB Jr. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. A Clinical Research Center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1063-8.
101. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45(2):64-6.
102. Wit JM. Idiopathic Short Stature: Reflections on Its Definition and Spontaneous Growth. *Horm Res.* 2007;67(1):50-7.
103. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68(2):53-62.
104. Cohen P. Controversy in clinical endocrinology: problems with reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4235-6.
105. Tanner JM. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arneil CG, ed. *Textbook of Paediatrics.* 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1984.

106. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:302-9.
107. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A.* 2007;143(1):1-18.
108. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2): 171-80.
109. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25(10):951-78.
110. Walenkamp MJ, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):433-46.
111. Klammt J, Pfaffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(6):197-205.
112. Ester WA, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):415-31.
113. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):525-37.
114. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2007;10(4):351-7.
115. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M et al. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: a study with magnetic resonance. *Arch Dis Child.* 1990;65(11):1199-202.
116. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(9):1609-15.
117. Moseley CT, Orenstein MD, Phillips JA III. GH gene deletions and IGHD type IA. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002;3:339-46.
118. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eble A, Besson A, Vuissoz JM et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2089-96.
119. Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):3-9.

120. Procter AM, Phillips JA 3rd, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet.* 1998;103:255–72.
121. Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, Yamamoto M, Ogawa M, Choski CS et al. A nonsense mutation (E72X) in growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) gene is the major cause of familial isolated growth hormone deficiency in western region of India: founder effect suggested by analysis of dinucleotide repeat polymorphism close to GHRHR gene. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(5):394-401.
122. Salvatori R, Fan X, Mullis PE, Haile A, Levine MA. Decreased expression of the GHRH receptor gene due to a mutation in a Pit-1 binding site *Mol Endocrinol.* 2002;16(3):450-8.
123. Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, Espigares-Martin R, Martin De Lara I, Freeman KL et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):273-9.
124. Takahashi I, Takahashi T, Komatsu M, Sato T, Takada G. An exonic mutation of the GH-1 gene causing familial isolated growth hormone deficiency type II. *Clin Genet.* 2002;61(3):222-5.
125. Binder G, Keller E, Mix M, Massa GG, Stokvis-Brantsma WH, Wit JM et al. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3877-81.
126. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:461-4.
127. Hanew K, Tachibana K, Yokoya S, Fujieda K, Tanaka T, Igarashi Y et al. Studies of very severe short stature with severe GH deficiency: from the data registered with the foundation for growth science. *Endocr J.* 2005;52(1):37-43.
128. Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsday V, Mo N et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Hum Mutat.* 2003;21(4):408-23.
129. Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibana K, Tanaka T et al. Identification of novel human GH-1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1290-5.
130. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA.* 1984;251:2223-30.

131. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res.* 1996;39(2):95-302.
132. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertson-Wikland WK, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54.
133. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1159-65.
134. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med.* 1996;334:432-6.
135. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L et al. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1068-75.
136. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz JM, Eble A, Bidlingmaier M et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2493-9.
137. Rosenfeld RG. Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? In: *Serono Symposia International, A Current Review of Pediatric Endocrinology Course Book.* Seattle, Washington: Serono Symposia International Inc. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 2003:17-24.
138. Carlsson LM, Attie KM, Compton PG, Vitangcol RV, Merimee TJ. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. National Cooperative Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1325-30.
139. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5176-83.
140. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 1966;2(2):152-5.
141. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a

partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(20):8083-7.

142. Ayling RM, Ross R, Towner P, Von Laue S, Finidori J, Moutoussamy S et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet*. 1997;16(1):13-4.

143. Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Nose O, Okimura Y, Abe H et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome with high serum GH-binding protein levels caused by a heterozygous splice site mutation of the GH receptor gene producing a lack of intracellular domain. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):531-7.

144. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1139-47.

145. Cutting WA, Elton RA, Campbell JL, Minton EJ, Spreng JM. Stunting in African children. *Arch Dis Child*. 1987;62(5):508-9.

146. Mohan PS, Jaya Rao KS. Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition. *Arch Dis Child*. 1979;54(1):62-4.

147. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med*. 1967;276(23):1271-8.

148. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep*. 2007;59(5):500-16.

149. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:226-33.

150. Ranke MB, Wolfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(43):703-9.

151. Fradkin JE. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist*. 1993;3:108.

152. Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, Alter C, Saenger P, Anhalt H et al. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care*. 2000;6(15):805-16.

153. Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U. Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr*. 1990;116:561.

154. Rudman D, Goldsmith M, Kutner M, Blackston D. Effect of growth hormone and oxandrolone singly and together on growth rate in girls with X chromosome abnormalities. *J Pediatr*. 1980;96:132.
155. Anneren G, Sara VR, Hall K. Growth and somatomedin responses to growth hormone in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1986;61:48.
156. deZegher F, Maes M, Heinrichs C. High-dose growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;399:77.
157. Kelnar CJ, Albertsson-Wikland K, Hintz RL. Should we treat children with idiopathic short stature? *Horm Res*. 1999;52:150.
158. Cowell CT, Loke KY, Baxter RC. The response of the insulin-like growth factor binding protein 3 complex to growth hormone. *Clin Pediatr Endocrinol*. 1993;2:45.
159. Saggese G, Ranke MB, Saenger P. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: Towards a consensus, Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. *Horm Res*. 1998;50:320.
160. Cohen P, Rosenfeld RG for the American Norditropin Trial Group. Dose response effects of growth hormone on auxological and biochemical parameters in GH deficient children. *Endocrinol Metab*. 1997;4S:59.
161. Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol*. 2004;3(1):53-66.
162. Van Vliet G, Styne DM, Kaplan SL. Growth hormone treatment for short stature. *N Engl J Med*. 1983;309:1016.
163. Hopwood NJ, Hintz RL, Gertner JM. Growth response of children with non-growth hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr*. 1993;123:215.
164. Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(2):193-8.
165. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2002;2(1):27-52.
166. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999;341(11):785-92.
167. Ranke M.B, Lindberg A and on behalf of the KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: Guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *JCEM*. 2010;95(3):1229-37.

168. Lee P.A, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;6.
169. Cohen P, Germak J, Rogol A.D, Weng W, Kappelgaard A.M, Rosenfeld R.G, on behalf of the American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: Evidence from an IGF-based dosing study of short children. *JCEM.* 2010;95(5):2089–2098.
170. Carel E.C, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ.* 2002;325:70.
171. Cutfield W, Lindberg A, Wikland K.A, Chatelain P, Ranke M.B, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatrica.* 1999;88:72-75.
172. Kalina M.A, Kalina-Faska B, Gruszezynska K, Baron J, Malecka-Tendera E. Usefulness of magnetic resonance findings of the hypothalamic-pituitary region in the management of short children with growth hormone deficiency: evidence from a longitudinal study. *Childs Nerv Syst.* 2011;00381-011:1594-7.
173. Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Sanghvi DS, Menon PS, Bandgar TR et al. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):49-54.
174. Wacharasindhu S, Supornsilchai V, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S. Diagnosis and growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency: experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(10):2047-52.
175. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1076-80.
176. Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG; American Norditropin Study Group. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2480-6.
177. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG; American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):90-8.

178. Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):925-31.
179. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5247-53.
180. Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW et al. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4171-4.
181. Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E et al, German Lilly Growth Response Study Group. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(1):3-20.
182. Carrascosa A, Audí L, Esteban C, Fernández-Cancio M, Andaluz P, Gussinyé M et al. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):147-53.
183. Böber E, Büyükgebiz A. İzole idiopatik büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların tedavi sırasında yeniden değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi.* 2000;14(2):117-123.
184. Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Validation and calibration of the Kabi Pharmacia International Growth Study prediction model for children with idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1223-7.
185. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9(1):1-10.
186. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-37.
187. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Hormone Research In Pediatrics.* 2009;76(1):42-46.
188. Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45.

189. Rappaport R, Mugnier E, Limoni C, Crosnier H, Czernichow P, Leger J et al. A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. French Serono Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):452-6.
190. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352-7.
191. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1324-28.
192. Costalonga EF, Antonini SR, Guerra-Junior G, Mendonca BB, Arnhold IJ, Jorge AA. The -202 A allele of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) promoter polymorphism is associated with higher IGFBP-3 serum levels and better growth response to growth hormone treatment in patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):588-95.
193. De Muinck Keizer-Schrama S, Rikken B, Hokken-Koelega A, Wit JM, Drop S. Comparative effect of two doses of growth hormone for growth hormone deficiency. The Dutch Growth Hormone Working Group. *Arch Dis Child.* 1994;71(1):12-8.
194. Ranke MB, Guilbaud O, Lindberg A, Cole T. Prediction of the growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: analyses of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. international board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr.* 1993;82(391):82-88.

8. EKLER

EK-1: PEDIATRİK ENDOKRİN BÜYÜME GERİLİĞİ İLK BAŞVURU FORMU

ADI SOYADI:

IGF1

DOĞUM

IGFBP3

TARİHİ TANI TARİHİ

L-DOPA

TANI YAŞI

KLONİDİN

TANI BOYU:

TSH:

BOY SDS:

Ft4:

AĞIRLIK

Kemik yaşı

AĞIRLIK SDS

Boy yaşı:

DTG:

ACTH

KORTİZOL

Tedavi:

LH

FSH E2/TESTESTERON

CBC: WBC:

Hgb:

Rbc:

MCV:

Plt:

MCHC:

BYK: Glu:

Cr:

BUN:

AST:

ALT:

Ca:

P:

ALP:

Na:

K:

Cl:

TİT:

CİNSİYET KROMOZOMU/EK TETKİK:

HİPOFİZ MR:

ABDOMİNO-PELVİK USG:

FM:

GD:

BB:

SS:

KVS:

GİS:

GÜS:

NMS:

CİLT:

BAŞ-PUBİS/PUBİS-AYAK MESAFESİ

OTURMA YÜKSEKLİĞİ:

KULAÇ MESAFESİ

PUBERTAL GELİŞİM: T:

M:

A:

P:

TESTİS VOLUMU:

PENİS BOYU:

ÖNERİLER:

EK-2: PEDİATRİK ENDOKRİN BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TAKİP FORMU

Adı soyadı: Ağırlık (p): Boy (p): Takvim yaşı:

Ağırlık SDS: Boy SDS: Kemik yaşı:

Dosya numarası: Ağırlık artışı: Boy artışı: Boy yaşı:

Tedavi başlangıç tarihi: BMI artışı Boy SDS artışı

Toplam tedavi süresi: FM:

BB:

SS:

Kullanılan preperat: KVS:

GİS:

Büyüme hormonu tedavi dozu (mg/kg/hafta): GÜS:

NMS:

CİLT:

Puberte başlangıç yaşı:

PUBERTAL GELİŞİM:

Ek tedaviler

T: M: A: P:

1. L-tiroksin

Testis volumu:

Penis boyu:

Var () yok ()

2.hidrokortizon

Laboratuar:

Var () yok ()

TİT:

3.puberte indüksiyonu

IGF-1

IGFBP-3

Var () yok ()

sT4

TSH

Diğer tetkikler: