



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALINDA BÜYÜME  
HORMONU TEDAVİSİ ALAN ÇOCUKLARIN  
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Semiha BEKFİLAVİOĞLU**

**Samsun  
Ağustos-2017**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALINDA BÜYÜME  
HORMONU TEDAVİSİ ALAN ÇOCUKLARIN  
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Semiha BEKFİLAVİOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hasan Murat AYDIN**

**Samsun  
Ağustos-2017**

## ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım eğitime katkısı olan başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR ve tez danışmanım Prof. Dr. H. Murat AYDIN olmak üzere tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.



Ağustos 2017

Dr. Semiha BEKFİLAVİOĞLU

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar .....	iv
ŞEKİLLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ÖZET .....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Normal Büyüme .....	3
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi .....	7
2.3. Büyümenin Endokrin Kontrolü .....	19
2.3.1. BHRH - BH - IGF-1 Eksenine .....	19
2.4. Boy Kısıklığı .....	29
2.4.1. Boy Kısıklıklarının Nedenleri.....	29
2.4.2. Boy Kısıklığının Tedavisi.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
4. BULGULAR .....	59
5. TARTIŞMA .....	124
6. SONUÇLAR .....	138
7. KAYNAKLAR.....	142

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Çocukluk dönemleri .....	3
<b>Tablo 2.</b> Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri .....	15
<b>Tablo 3.</b> Erkeklerde pubertal gelişim evreleri .....	17
<b>Tablo 4.</b> BH'nu artıran ve azaltan faktörler .....	21
<b>Tablo 5.</b> IGF-1 ve IGFBP-3 salınımı etkileyen nedenler .....	26
<b>Tablo 6.</b> Yaşlara göre yetersiz yıllık büyüme hızları .....	29
<b>Tablo 7.</b> Boy kısalıklarında etiyolojik faktörler .....	30
<b>Tablo 8.</b> İdiyopatik boy kısalığının sınıflaması.....	31
<b>Tablo 9.</b> Boy kısalığının endokrin nedenleri.....	34
<b>Tablo 10.</b> Büyüme hormonu eksikliği nedenleri .....	36
<b>Tablo 11.</b> Büyüme hormonu uyarı test protokolleri .....	43
<b>Tablo 12.</b> Büyüme geriliğine neden olan kronik hastalıklar .....	46
<b>Tablo 13.</b> Büyüme hormonu tedavisinin yan etkileri .....	52
<b>Tablo 14.</b> Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	59
<b>Tablo 15.</b> Hastaların başvuru yaşının, tanı yaşının ve tedaviye başlama yaşının tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları .....	60
<b>Tablo 16.</b> Çalışma grubunun tanı dağılımı.....	61
<b>Tablo 17.</b> Tanı gruplarına göre başvuru yaşı, tanı yaşı ve tedaviye başlama yaşı ortalamaları .....	62
<b>Tablo 18.</b> Tanı alma, izlem ve tedaviye başlama sürelerinin tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları .....	63
<b>Tablo 19.</b> Tanı gruplarına göre, tanı alma, izlem ve tedaviye başlama süreleri .....	64

<b>Tablo 20.</b> BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ortalamalarının tanı gruplarına göre dağılımı.....	65
<b>Tablo 21.</b> Hastaların cinsiyete göre tedavi başlangıcındaki puberte durumu .....	66
<b>Tablo 22.</b> Hastalarının cinsiyete göre tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması .....	66
<b>Tablo 23.</b> Hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması ...	67
<b>Tablo 24.</b> Hastaların tanı gruplarına göre, anne–baba arasındaki akrabalık durumu ve ailede boy kısalığı bulunma öyküsü .....	68
<b>Tablo 25.</b> Eşlik eden kronik hastalıklar .....	68
<b>Tablo 26.</b> Kromozom analizi yapılan hastaların sonuçları .....	69
<b>Tablo 27.</b> Hipofiz MRG sonuçları.....	70
<b>Tablo 28.</b> Tanı gruplarına göre hipofiz MRG sonuçları .....	70
<b>Tablo 29.</b> Hasta tanılarına göre tedavi sonlanma nedenleri .....	71
<b>Tablo 30.</b> Hastaların tanı gruplarına göre tedavi süreleri .....	72
<b>Tablo 31.</b> Çalışma hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki boy SDS, öngörülen boy SDS ve büyüme hızı ortalamaları .....	73
<b>Tablo 32.</b> Çalışma hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki TY–KY, TY/ KY, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerleri.....	74
<b>Tablo 33.</b> Hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki BKİ ortalamaları...75	
<b>Tablo 34.</b> Takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi .....	77
<b>Tablo 35.</b> Tanı gruplarına göre takipler süresince boy SDS ortalamaları .....	80
<b>Tablo 36.</b> Tanı gruplarına göre hedef boy SDS ortalamaları .....	82
<b>Tablo 37.</b> Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi.....	83

<b>Tablo 38.</b> Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tanı gruplarına göre dağılımı.....	85
<b>Tablo 39.</b> Takipler süresince BKİ ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi.....	87
<b>Tablo 40.</b> Hastaların yıllar içindeki $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi .....	90
<b>Tablo 41.</b> Hastaların tanı gruplarına göre $\Delta$ -boy SDS değerlerinin yıllar içindeki değişimi .....	93
<b>Tablo 42.</b> Hastaların yıllar içindeki büyüme hızlarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi .....	96
<b>Tablo 43.</b> Hastaların tanı gruplarına göre büyüme hızlarının zaman içerisindeki değişimi .....	98
<b>Tablo 44.</b> BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının cinsiyete göre ortalamaları .....	100
<b>Tablo 45.</b> BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının tanı gruplarına göre ortalamaları .....	101
<b>Tablo 46.</b> BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtları ile büyüme hızı arasındaki ilişki .....	102
<b>Tablo 47.</b> Tanı gruplarının büyüme hızlarının ortalamalarının BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı gruplarına göre değişimi.....	103
<b>Tablo 48.</b> Hedef boy SDS gruplarında büyüme hızları .....	104
<b>Tablo 49.</b> Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre büyüme hızı değerlerinin ortalamaları .....	108
<b>Tablo 50.</b> Başlangıç BKİ'ne göre büyüme hızları.....	109
<b>Tablo 51.</b> Hipofiz MRG sonuçlarına göre büyüme hızları .....	110



<b>Tablo 52.</b> Hastaların TY/KY oranlarının ve TY–KY farklarının tedavi süresince olan seyri .....	110
<b>Tablo 53.</b> Hasta tanılarına ve muayene yıllarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerleri .....	112
<b>Tablo 54.</b> Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerlerinin ortalaması .....	115
<b>Tablo 55.</b> Takipler süresince IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerin değişimi .....	117
<b>Tablo 56.</b> Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre IGF-1 SDS değerlerinin dağılımı .....	119
<b>Tablo 57.</b> Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre IGFBP-3 SDS değerlerinin dağılımı .....	120
<b>Tablo 58.</b> Takipler süresince kullanılan BH dozunun değişimi .....	120
<b>Tablo 59.</b> Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki boy ve boy SDS değerleri .....	121
<b>Tablo 60.</b> Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki TY/KY, TY–KY, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerleri .....	122
<b>Tablo 61.</b> Yan etki değerlendirmesi .....	123

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Karlberg'in ICP–büyüme eğrisi .....	4
Şekil 2. Desimal takvim .....	10
Şekil 3. Standart deviasyon eğrisi.....	12
Şekil 4. Türk kız çocukları için persentil eğrisi .....	13
Şekil 5. Türk erkek çocukları için persentil eğrisi .....	14
Şekil 6. Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri.....	16
Şekil 7. Yaşa göre kızlarda Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri .....	16
Şekil 8. Prader orşidometresi.....	16
Şekil 9. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri .....	17
Şekil 10. Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri.....	17
Şekil 11. Büyüme hormonunun yapısı .....	20
Şekil 12. Büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri .....	27
Şekil 13. Çalışma grubunun tanı dağılımı .....	61
Şekil 14. Takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi .....	78
Şekil 15. Takipler süresince tanı gruplarına göre boy SDS ortalamalarının değişimi ....	81
Şekil 16. Takipler süresince cinsiyete göre öngörülen boy SDS ortalamalarının değişimi .....	84
Şekil 17. Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi .....	86
Şekil 18. Takipler süresince BKİ ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi .....	88

<b>Şekil 19.</b> Hastaların $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişiminin ve cinsiyete göre olan değişiminin tedavi süresince seyri.....	91
<b>Şekil 20.</b> Hastaların $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tanı gruplarına göre tedavi süresince olan seyri .....	94
<b>Şekil 21.</b> Büyüme hızının tedavi süresince olan değişimi.....	97
<b>Şekil 22.</b> Hasta tanılarına göre büyüme hızlarının tedavi süresince olan seyri .....	99
<b>Şekil 23.</b> Tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasındaki ilişki.....	105
<b>Şekil 24.</b> Hastaların tanılarına göre tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasındaki ilişki .....	105
<b>Şekil 25.</b> Hastaların puberte durumlarına göre tedaviye başlama yaşı ve büyüme hızı arasındaki ilişki .....	106
<b>Şekil 26.</b> Başlangıç kemik yaşı ile büyüme hızı ilişkisi.....	107
<b>Şekil 27.</b> Hedef boy SDS–başlangıçtaki boy SDS farkı ile büyüme hızı arasındaki ilişki .....	107
<b>Şekil 28.</b> Hastaların puberte durumlarına göre büyüme hızlarının tedavi süresince seyri .....	109
<b>Şekil 29.</b> Hastaların tanılarına göre TY/KY oranının tedavi süresince olan seyri.....	113
<b>Şekil 30.</b> Hastaların tanılarına göre TY–KY farkı değerlerinin tedavi süresince olan seyri .....	114
<b>Şekil 31.</b> . Hastaların puberte durumlarına göre TY/KY oranının tedavi süresince olan seyri .....	115
<b>Şekil 32.</b> Hastaların puberte durumlarına göre TY–KY farkının tedavi süresince olan seyri .....	115
<b>Şekil 33.</b> IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişimi.....	117
<b>Şekil 34.</b> $\Delta$ -IGF-1 SDS ve $\Delta$ -IGFBP-3 SDS değerlerinin yıllar içindeki değişimi .....	118

**Şekil 35.** Hastaların boy SDS, BKİ değerlerinin tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki değişimi..... 121

**Şekil 36.** Hastaların TY/KY oranı, TY-KY farkı, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki değişimi..... 122



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALS</b>	: Asite Hassas Alt Birim
<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>BHE</b>	: Büyüme Hormonu Eksikliği
<b>BHRH</b>	: Büyüme Hormonu Releasing Hormon
<b>BH-r</b>	: Büyüme Hormonu Reseptörü
<b>BHRH-r</b>	: Büyüme Hormonu Releasing Hormon Reseptörü
<b>BİBH</b>	: Biyoinaktif Büyüme Hormonu
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>C/S</b>	: Sezaryen
<b>ÇHHE</b>	: Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği
<b>ESPE</b>	: European Society for Paediatric Endocrinology
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü/İnsülin Like Growth Faktor
<b>IGFBP</b>	: IGF Bağlayıcı Protein
<b>IGF-r</b>	: IGF Reseptörü
<b>GMP</b>	: Guanozin Monofosfat
<b>İBK</b>	: İdiyopatik Boy Kısaldığı
<b>İBHE</b>	: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği
<b>İTT</b>	: İnsülin Tolerans Testi
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>kg</b>	: kilogram
<b>KY</b>	: Kemik Yaşı
<b>min –maks</b>	: minimum –maksimum
<b>mg/kg</b>	: miligram/Kilogram
<b>ml</b>	: mililitre
<b>mU/L</b>	: miliünite/Litre
<b>MRG</b>	: Manyetik Resonans Görüntülemesi
<b>ng/ml</b>	: Nanogram/Mililitre
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru

<b>SGA</b>	: Small For Gestational Age/Gestasyon Haftasına Göre Düşük
Doğum Ağırlığı	
<b>TS</b>	: Turner Sendromu
<b>TY</b>	: Takvim Yaşı
<b>\$</b>	: Dolar
<b>mcg/L</b>	: mikrogram/Litre
<b>Δ</b>	: Delta



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi alan hastaların retrospektif olarak oksolojik verilerini değerlendirmek, tedaviye yanıtlarını ve tedaviye yanıtlarını etkileyen faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 01.01.1990–30.07.2016 tarihleri arasında hastanemizde tedavisi başlanmış olan, en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan hastalar dahil edildi. Veriler en az 1 yıl, en çok 5 yıl süreyle toplandı. Hastaların dosya kayıtları incelenerek özgeçmiş ve soy geçmiş verileri, anne–baba boyları, oksolojik verileri, puberte evreleri, tedavi süreleri, laboratuvar sonuçları, ilaç dozları, gelişen yan etkiler, hipofiz MRG sonuçları kaydedildi. Hastaların tedavi süresince olan boy SDS,  $\Delta$ -boy SDS, hedef boy, öngörülen erişkin boy, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, TY–KY, TY/KY değerleri ve büyüme hızları hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan toplam 204 hastanın 111'i kız (%54,4), 93'ü ise erkekti (%45,6). Hastaların ortalama başvuru yaşı 9,2, tanı yaşı 11,1, tedaviye başlama yaşı 11,2 olarak bulundu. Çalışmaya alınan 84 hastanın (%41,2) İBHE, 40 hastanın (%19,6) TS, 25 hastanın (%12,3) ÇHHE, 22 hastanın (%10,8) BİBH, 20 hastanın (%9,8) İBK ve 13 hastanın (%6,4) SGA tanılı olduğu belirlendi. Hastaların ortalama tanı alma süresi 694,5 gün, hedef boy SDS ortalaması -1,38, tedavi başlangıcındaki boy SDS ortalaması -3,89 bulundu. BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ortalaması birinci testte İBHE için 4,1, TS için 5,0, ÇHHE için 2,8, SGA için 11,6, İBK için 12,2, BİBH için 15,5, ikinci testte İBHE için 5,0, TS için 5,9, ÇHHE için 3,5, BİBH için 18,5, İBK için 11,0, SGA için 8,1, olarak tespit edildi. Çalışma grubunun büyüme hızı ortalaması tedavi başlangıcında 4,31, 1. yılda 9,2, 2. yılda 7,6, 3. yılda 6,7, 4. yılda 6,2, 5. yılda 6,6 cm/yıl;  $\Delta$ -boy SDS değerleri 1. yılda 0,67, 2. yılda 0,49, 3. yılda 0,27, 4. yılda 0,33 ve 5. yılda 0,36 bulundu. Hastaların boy SDS'lerinin, tüm grupta ve İBHE, TS ve ÇHHE tanı gruplarında yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli ölçüde artış gösterdiği;  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin en yüksek tedavinin birinci yılında olduğu tespit edildi. Tanı grupları arasında, tedaviye başlama yaşının ve başlangıç KY'nın büyüme hızı üzerine etkisi olmadığı, tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastaların, büyüme hızı ortalamalarının yıllar içerisinde benzer olduğu tespit edildi. Hastaların TY/KY ve TY–KY değerlerinin en yüksek tedavi başında, en düşük ise

tedavinin beşinci yılında olduğu; IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği,  $\Delta$ -IGF-1 ve  $\Delta$ -IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavinin birinci yılında en yüksek değerlerde olduğu bulundu.

**Sonuç:** BH tedavisine en yüksek cevap tedavinin ilk yılında alınırken sonraki yıllarda büyüme hızı ve boy SDS kazanımı kademeli olarak düşmektedir. Hastaların boy SDS değerleri İBHE, TS ve ÇHHE tanılı hastalarda tedavi süresinde istatistiksel olarak önemli ölçüde artış göstermiştir. Büyüme hızı ve  $\Delta$ -boy SDS değerleri, tedavi süresince cinsiyetler ve tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Büyüme hormonu eksikliği, Büyüme hormonu tedavisi, Büyüme hızı, Boy SDS,  $\Delta$ -boy SDS, IGF-1 SDS



## ABSTRACT

**Aim:** In this study, it was aimed to evaluate retrospectively the auxological data of the patients who were followed up in the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department and treated with growth hormone (GH) therapy and to determine the patients' responds to GH therapy and the factors affecting their responds to treatment.

**Material and Method:** The patients who were treated at our hospital between 01.01.1990–30.07.2016 and who have received treatment with GH treatment for at least one year were included in the study. The data were collected for at least 1 year and at most 5 years. By reviewing patients' file records, their curriculum vitae and family history data, their parents' height, auxological data, puberty stages, treatment duration, laboratory results, drug doses, developing side effects and pituitary MRI results were recorded. During the treatment of patients, height SDS, delta height SDS, target height, predicted adult height, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, chronologic age (CA)–bone age (BA), CA/BA and growth velocity were calculated.

**Results:** Of the total 204 patients enrolled in the study, 111 were female (54,4%) and 93 were male (45,6%). The patients' mean age of application was 9,2, the age of diagnosis was 11,1 and the age of onset of treatment was 11,2. In the study, 84 patients (41,2%) were diagnosed with isolated growth hormone deficiency (IGHD), 40 patients (19,6%) were diagnosed as Turner syndrome (TS), 25 (12,3%) patients were diagnosed as Multiple pituitary hormone deficiency (MPHD), 22 patients (10,8%) were diagnosed as bioinactive growth hormone (BIGH), 20 patients (9,8%) were diagnosed as idiopathic short stature (ISS) and 13 patients (6,4%) were diagnosed as SGA. Mean duration of diagnosis was 694,5 days, mean of targeted height SDS was -1.38, mean height SDS at the beginning of treatment was found to be -3.89. The mean maximum GH response to the first GH stimulation tests was 4,1 for IGHD, 5,0 for TS, 8 for MPHD, 15,5 for BIGH, 12,2 for ISS, 11,6 for SGA and the mean maximum GH response to the second GH stimulation tests was 5,0 for IGHD, 5,9 for TS, 3,5 for MPHD, 18,5 for BIGH, 11,0 for ISS and 8,1 for SGA. The average growth velocity of the study group was 4,31 at the beginning of treatment, 9,2 in the first year, 7,6 in the second year, 6,7 in the third year, 6,2 in the fourth year, 6,6 cm/year in the fifth year; delta height SDS values were 0,67 in the first year, 0,49 in the second year, 0,27 in the third year, 0,33 in the fourth

year and 0,36 in the fifth year. It has been found that height SDS of the patients in the whole group and in the IGHD, TS and MPHD diagnostic groups increased statistically significantly over the years; it was determined that the highest values of delta height SDS was in the first year of treatment. Among the diagnostic groups, it was determined that the age of onset of treatment and the initial BA had no effect on the growth velocity and the mean growth velocity of the patients who are prepubertal or pubertal at the beginning of the treatment was similar over the years. It has been found that patients' CA/BA and CA-BA values were the highest at the beginning of treatment and lowest at fifth year of treatment; change of IGF-1 SDS and IGFBP-3 SDS values were not statistically significant during the treatment, delta IGF-1 SDS and delta IGFBP-3 SDS values were the highest in the first year of treatment.

**Conclusion:** While the highest response to GH therapy is taken during the first year of treatment, in the following years the growth velocity and delta height SDS gradually declined. Patients' height SDS values increased statistically significantly during of treatment in patients diagnosed as IGHD, TS and MPHD. Growth velocity and delta height SDS values did not show statistically significant changes between genders and diagnostic groups during treatment.

**Keywords:** Growth hormone deficiency, Growth hormone therapy, Growth velocity, Height SDS, Delta height SDS, IGF1 SDS

## 1. GİRİŞ

Büyüme, döllenmeden başlayıp, kişinin erişkin boyu kazanılmaya kadar devam eden, genetik ve çevresel pek çok faktörün birbiriyle etkileşimi ve uyum içinde çalışması sonucu gerçekleşen bir süreçtir (1, 2).

İnsan hayatında büyüme, asıl olarak anne ve babadan gelen genlerin etkisi altındadır. Doğum sonrası dönemde büyüme, beslenme, bireyin bulunduğu çevresel ortam, iklim, ruhsal durum gibi faktörlerin ve büyüme hormonu, tiroid hormonu, testosteron ve östrojen gibi hormonların etkisi altındadır (3, 4).

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (5).

Boy kısalığı, çocuk için bir hastalık göstergesi olmasının yanında, bedensel bir engel ve stres kaynağıdır (6). Birçok araştırmada boy, mesleki başarı, akademik kariyer, siyasi başarı, askerlik, liderlik gibi konularla ilişkili bulunmuştur. Boy ve irilik, özellikle erkek çocuklarda, statü ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ayrıca büyüme geriliği olan adölesanlarda öz bakım ve sosyal davranışlarda sorunlar olduğu gözlenmektedir (7, 8, 9).

Büyüme hormonu (BH), ön hipofiz bezinden salınan ve 191 aminoasitten oluşan bir hormondur. Doğum sonrası dönemdeki büyüme üzerinde etkisi olan BH'nun, protein, yağ, karbonhidrat metabolizmaları, azot ve mineral dengesi üzerinde de etkisi vardır. BH, bu fonksiyonlarını, kemik, karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin yüzeylerinde bulunan büyüme hormonu reseptörüne (BH-r) bağlandıktan sonra salgılanan insülin like growth faktör gibi moleküllerin aracılığı ile gerçekleştirir (10).

Postnatal büyüme için, genetik ve çevresel faktörlerin kontrolü altında normal seviyelerde salınan BH, bazı çocuklarda ve erişkinlerde, genetik ya da edinsel durumlardan dolayı sentez edilemez. BH eksikliği görülen çocuklar ve erişkinler, hastalığın semptomlarını hafifletmek veya ortadan kaldırmak amacı ile genetik olarak üretilen rekombinant büyüme hormonu ile tedavi edilirler. Boy kısalığının insanlar üzerinde psikolojik ve fiziksel olumsuz etkileri düşünüldüğünde, BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, tedavi edilebilir olması nedeniyle önemlidir (11).

BH uyarı testi, büyüme hormonu eksikliği (BHE) tanısı için en etkili testtir. BH uyarı testine maksimum BH yanıtının kaç olması gerektiği ise tartışmalıdır. Genel olarak uyarı testlerinde bakılan BH düzeylerinin <10 ng/ml altında olması yetersiz BH salgısı olarak değerlendirilmektedir (12).

BH tedavisine başlangıç yaşının, hedef boyu etkileyen en önemli parametre olduğu ve yaş küçüldükçe elde edilen boy, boy standart deviasyon skoru kazancının daha fazla olduğu bildirilmiştir. BHE'nin geç tanı ve tedavisi, pubertenin gecikmesine yol açmakta, bu çocuklarda hızlı gelişen puberte kemik yaşını ilerleterek, puberte ile kazanılması gereken boy uzamasını sağlayamamaktadır. Tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun normal hedef boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerle, BHE tanısı konulan hastalara, zaman kaybetmeksizin tedavi başlanması, hedef boyu yakalamaya yardımcı olması, bireylerin sosyal davranışlarını ve öz güvenlerini iyileştirmesi açısından önemlidir (13, 14).

BHE tedavisinin maliyeti oldukça yüksek olup, 20 kg'lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri Amerika Birleşik devletleri (ABD)'nde yaklaşık 15000\$'dır (10). Bu gider ülkemizde 5000 ile 8000 TL civarında değişmektedir. Bu nedenle tedavi uygulanacak hastaların özenle seçilmesi gerekir.

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen ve 01.01.1990 ila 30.07.2016 tarihleri arasında, en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan hastaların retrospektif olarak oksolojik verilerini değerlendirmek, tedaviye yanıtlarını ve tedaviye yanıtlarını etkileyen faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Büyüme

Hücrelerin sayısal ve hacimsel olarak artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artması büyüme olarak tanımlanır (1). Büyüme, intrauterin dönemden başlayarak pubertenin sonuna kadar süren bir süreçtir (15) ve beslenme, çevresel etkenler, genotip, hormonlar, büyüme faktörleri gibi karmaşık, birbiriyle ilişkili birçok etkenin kontrolü altındadır (1, 2).

Genetik faktörler, büyümenin her döneminde etkilidir, ancak intrauterin yaşamdan başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenme, daha sonra da hormonal faktörlerin büyüme üzerindeki etkileri ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler çocukluk çağının her döneminde büyümeyi olumsuz olarak etkileyebilmektedir (3,4).

Normal büyüme için, birçok hormonun, metabolik faktörün ve büyüme faktörünün birbiriyle uyum içinde çalışması gereklidir (1).

İnsan hayatında büyüme prenatal ve postnatal olarak iki evreye ayrılır. Değişik organ sistemlerinin büyümesi, yağ kitlesi, kas–iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda olmaktadır (16). Buna göre çocukluk dönemleri Tablo 1’de gösterildiği gibidir.

**Tablo 1.** Çocukluk dönemleri (17)

Doğum öncesi dönem	Embriyonel dönem (0–8 hafta) Fetal dönem (9 hafta–doğum)
Doğum sonrası dönem	Yeni doğan dönemi (0–4 hafta) 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)

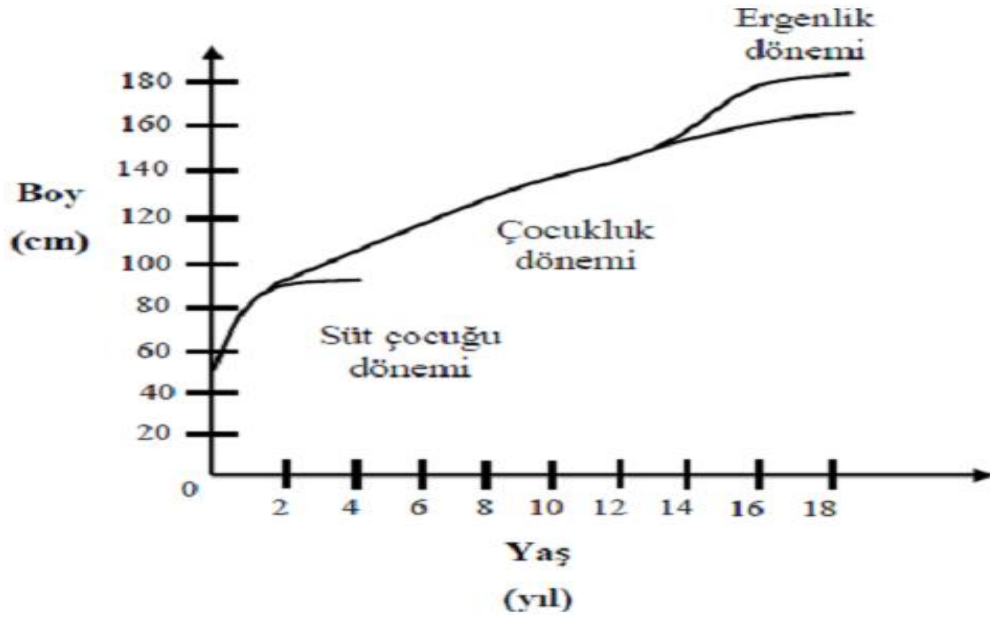
Başka bir kaynakta ise, büyümenin evreleri dörde ayrılmıştır. Burada Karlberg’in ICP (infancy–childhood–puberty, süt çocukluğu–çocukluk ergenlik) büyüme modelinden esinlenilmiştir (18,19). Karlberg’in ICP–büyüme modeli, büyüme

eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır.

Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisindeki doğum sonrası ilk 3 yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve sonrasında 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 (Şekil 1) (18,19).

Karlberg'in ICP–büyüme modeline göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

- İntrauterin fetal dönem,
- Süt çocukluğu dönemi,
- Çocukluk dönemi
- Ergenlik dönemi



Şekil 1. Karlberg'in ICP–büyüme eğrisi (18)

### İntrauterin Büyüme

Fetal dönem, insan hayatı boyunca büyümenin ve farklılaşmanın en hızlı olduğu, dolayısıyla dış etkenlerden en çok etkilendiği dönemdir (2). Birinci trimesterde, hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile ana organ sistemleri oluşur. İkinci trimesterde, boy uzama ve büyüme hızı en yüksek seviyeye ulaşır (12–24. haftalar arasında ortalama

62 cm/yıla yükselir). Bu hız üçüncü trimesterde giderek azalır ve 24. hafta-doğum arasında ortalama 48 cm/yıla geriler (2, 10). Üçüncü trimesterde ağırlık artışı en yüksek seviyeye ulaşır ve dış ortama uyum sağlamak üzere organ sistemleri olgunlaşırlar (2, 10, 20).

Fetal uzama, genetik, hormonal, çevresel (yeterli oksijen ve besin sağlanması) ve anneye ait birçok faktörün kontrolü altındadır (17). Fetüsün büyümesi üzerine en önemli etkiyi ise, insülin benzeri büyüme faktörleri (insülin like growth faktor, 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 BH'nun IGF düzeyleri üzerine etkisi çok zayıftır (20).

İntrauterin dönemde fetüsün büyümesi üzerine etki eden faktörler, çocuğun doğum boyunu ve ağırlığını etkilediği gibi, doğumdan sonraki büyümesini de etkileyebilmektedir. Genel olarak doğum öncesi büyüme geriliği ile dünyaya gelen bebeklerin %15'i, çocukluk ve erişkin yaşta da kısa boylu olmaktadır (21, 22).

### **Süt Çocukluğu Dönemi**

Bebekler yaşamının ilk yılında, büyüme ivmesindeki belirgin düşüğe rağmen hızlıca uzar ve kilo alır (2, 17). İlk 1-2 yaşa özgü, hızlı ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme tarzı, ön planda büyüme faktörleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. Doğumdan sonraki ilk 2 ay, boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıla geriler ve toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur (10).

İlk yıl, özellikle ilk 6 ay büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir ve bu dönemde büyüme BH ile tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır (19).

Doğum boyu veya süt çocukluğu dönemindeki boy persentili, çocuğun erişkin boyu açısından bir ölçüt olarak kabul edilmez. Ancak 2 yaşından itibaren boy persentili, erişkin dönemindeki boy persentili ile ilişkili olmaya başlar (23).

### **Çocukluk Dönemi**

Bir yaşından sonra başlayan bu dönemde, süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini üçüncü yılın sonuna kadar sürdürür (2). Çocukluk ve süt çocukluğu dönemi birbirinden keskin çizgilerle ayrılmak yerine iç içe geçmiş durumdadır. Çocukluk

dönemi 1 yaşından sonra başlayıp, ergenliğin başladığı ortalama 10–11 yaşlarına kadar devam eder (17).

Çocukluk tipi büyüme eğrisi, ICP modeline göre, altı aylıkken ortaya çıkmaya başlar, üç yaş sonunda büyüme çocukluk döneminin yavaş temposuna düşer. Yaşamın ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, üçüncü yılında çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıla geriler. Ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, ergenlik öncesi 5–5,5 cm/yıla düşer (2).

Çocukluk dönemi, büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal olduğu sürece) büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BHE varsa ilk kez süt çocukluğunda, altı aylıkken fenotipe yansımaya başlar ve dört yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (2,19).

### **Ergenlik/Puberte Dönemi**

Sekonder cinsiyet özelliklerinin kazanılmaya başlaması ile erişkin vücut formunun oluşmasına kadar geçen dönemdir (2). Bazı bireylerde bu dönem 2 yıl gibi kısa sürerken bazılarında bu sürenin üç katına kadar uzayabilmektedir. Puberte dönemi ortalama olarak 2,5–3 yıl kadar sürer. Bu dönemin en önemli özelliği büyümenin hızlanmasıdır (18).

Kız çocuklarda ergenlik meme gelişiminin başlaması ile başlarken, kızların %10–20'sinde pubik kıllanma ile başlamaktadır. Meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Ergenliğin başlamasından ortalama  $1,8 \pm 0,6$  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 (17).

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 (17).

Ergenlik boyunca kızlar ortalama 16–25 cm, erkekler 25–28 cm uzar. Ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun %99'una ulaşmış olur. Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında büyüme kırıldıklarının kapanması ile büyüme durur (17,24).



Kızlarda erkeklere göre puberte yaklaşık iki sene önce başladığından ve puberte döneminde erkeklerde büyüme atağının boyutu kızlara göre daha fazla olduğundan, erişkin dönemde iki cins arasında 12,5 cm'lik bir boy farkı oluşur (23).

## **2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi**

Normal büyüme, boy, vücut ağırlığı ve baş çevresindeki artışın yaş, cinsiyet ve genetik potansiyele göre beklenen değerler içinde olmasıdır (15). Normal büyümenin gerçekleşebilmesi için, yeterli beslenme koşullarının ve duygusal dengenin sağlandığı güvenli bir aile ortamı, bununla birlikte normal ve etkili çalışan bir hormon sisteminin olması gerekmektedir (2). Ayrıca çocukta büyümeyi engelleyici kronik hastalık veya hücrel/kemik bozuklukların olmaması gerekmektedir (1).

Normal büyümeden sapmalar hastalık, beslenme problemi ya da gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (25). Bu nedenle çocukluk çağında büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının, yıllık büyüme hızının takibi, normalden sapmaların saptanmasında ve patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (26).

Boy uzunluğu ve takipteki bir çocuk için büyüme hızı, büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli ölçütlerdir (27).

Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi minimum 1 yıl olmalıdır (28, 29).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

- Vücut ağırlığı
- Boy uzunluğu ve büyüme hızı
- Baş çevresi
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- Hedef boy
- Kemik yaşı
- Ergenlik değerlendirmesi

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan gereçler ise şunlardır:

- Büyüme eğrileri
- Teraziler
- Harpenden stadiyometresi

- Özel boy ölçüm masası
- Esnemeyen mezür
- Diz (bebeklerde) ve dominant olmayan el, bilek grafisi (çocuklarda)
- Prader orşidometresi

### **Vücut Ağırlığı**

İki yaşından küçük çocuklar için en fazla 10 gr'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 gr'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır.

Bebekler giysisiz ve bezsiz olarak, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalı ve bebek/çocuk, terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (25).

### **Boy Uzunluğu**

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. Boy ölçümü için en uygun araç, Harpenden stadiyometresi'dir. Bu cihazda başa temas eden düzlemin geniş olması sebebi ile başın en tepe noktasından ölçüm yapılabilmektedir.

Boy uzunluğu, iki yaşa kadar sırt üstü yatar pozisyonda, özel "yatay ölçüm masasında yapılır. Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta yapılan boy ölçümüne göre ortalama 1 cm daha uzundur. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta boy ölçümü ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması, diüurnal özelliği, nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde yapılmalıdır (25, 26).

### **Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları**

Vücut oranların hesaplanması büyümeyi etkileyen bazı hastalıklar hakkında bilgi verebilir.

Vücut oranları hesaplanırken oturma yüksekliği/boy uzunluğu, kulaç uzunluğu, distal–proksimal ekstremite uzunluğu, üst/alt ekstremite oranları hesaplanır.

Akondroplazi, hipokondroplazi, Turner sendromu gibi durumlar, ekstremite kısalığı yaparken, spondiler displaziler ve skolyozla giden durumlarda gövde kısalığı olur (28).

Rizomeli ekstremitelerin proksimal kısımlarının kısalığıdır. Bu kısalığa özellikle hipokondroplazi ve akondroplazide rastlarız. Buradaki oransızlığı anlamak için kol proksimal ve distal ekstremite ölçümü yapılır. Bu iki değer oranının 1'in altında olması rizomelik hastalıkların göstergesi olabilir (29).

### **Takvim Yaşı (Desimal Yaş)**

Ölçümleri yapılan çocuğun değerlerinin Z-skoru olarak hesaplanmasında takvim yaşının desimal yaş olarak kaydedilmesi uygundur. Desimal yaş hesaplanmasında, bir yılın 10'luk düzene çevrimi esastır. Uygulamada yılın her günü için hesaplanmış değerler tablosu kullanılır. Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden, doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (17).

Desimal takvimi kullanılarak, olgunun yaşını daha doğru ve ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım, özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarken kolaylık sağlamaktadır (17).



	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 2. Desimal takvim (17)

### **Büyüme Hızı**

Büyüme hızı, çocuğun iki farklı zamanda ölçülen boyunun farkının, iki ölçüm arasındaki geçen zamana bölünmesi ile hesaplanır. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirip, büyüme hızını en iyi hesaplamak için, çocuğun boyunun bir ya da iki yıl düzenli aralıklarla ölçülmesi gerekir. Büyüme hızı hesaplamasında, iki ölçüm arasında geçen zaman desimal takvim kullanılarak hesaplanır (17).

Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme bozukluğu şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen, büyüme hızınının 25. persentil değerinin üzerinde bulunması çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür (17).

Türk çocuklarının yaşa göre büyüme eğrileri Batı Avrupa ve ABD’li beyaz ırktan çocuklar için yapılmış olan eğrilere hemen hemen eşittir. Bu nedenle izlemde Tanner ve arkadaşlarının hazırladığı boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri kullanılmaktadır (30,31).

### **Büyüme Eğrileri**

Sağlıklı çocuklar arasında genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu farklılık gösterir. Bu nedenle çocukların büyümeleri değerlendirilirken, ölçümlerin benzer etnik, coğrafi ve iklimsel özellikleri paylaştıkları çocukların ölçümleriyle karşılaştırılması gerekir. Bu amaçla hazırlanmış olan özel tablolar mevcuttur. Bu standart tablolar aynı popülasyondaki, beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan, ağırlıklı olarak orta/yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanır (25, 32, 33).

Standart normal değerlerin hesaplanarak tablo ve grafik durumuna getirilmesi de iki şekilde yapılabilir:

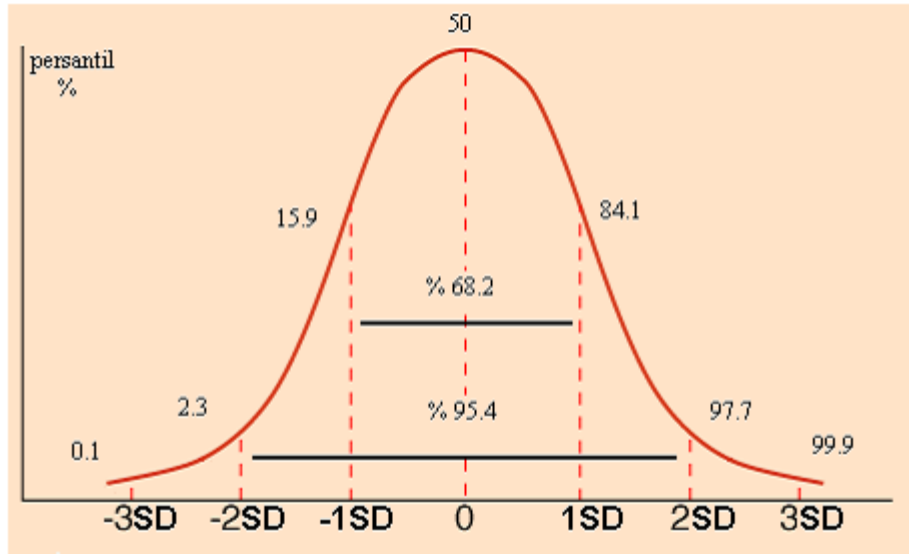
Standart Deviasyon Skoru (SDS):

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. SDS için, ortadan sapma veya Z-skoru terimleri de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, büyüme durumununun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini sağlar. Özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir (17).

Ortalama değerin + ve -2 SDS aralığı normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir. Yaklaşık olarak -2 SDS, 3 (2,3) persentile ve + 2 SDS ise 97 (97,7) persentile denk gelmektedir. Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri sıfırdır (Şekil 2) (17).

Bir çocuğun boy uzunluğu için SDS aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

Çocuğun boyu (cm) –yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50. Persentil değeri (cm))  
Yaş ve cinsiyete göre standart deviasyon

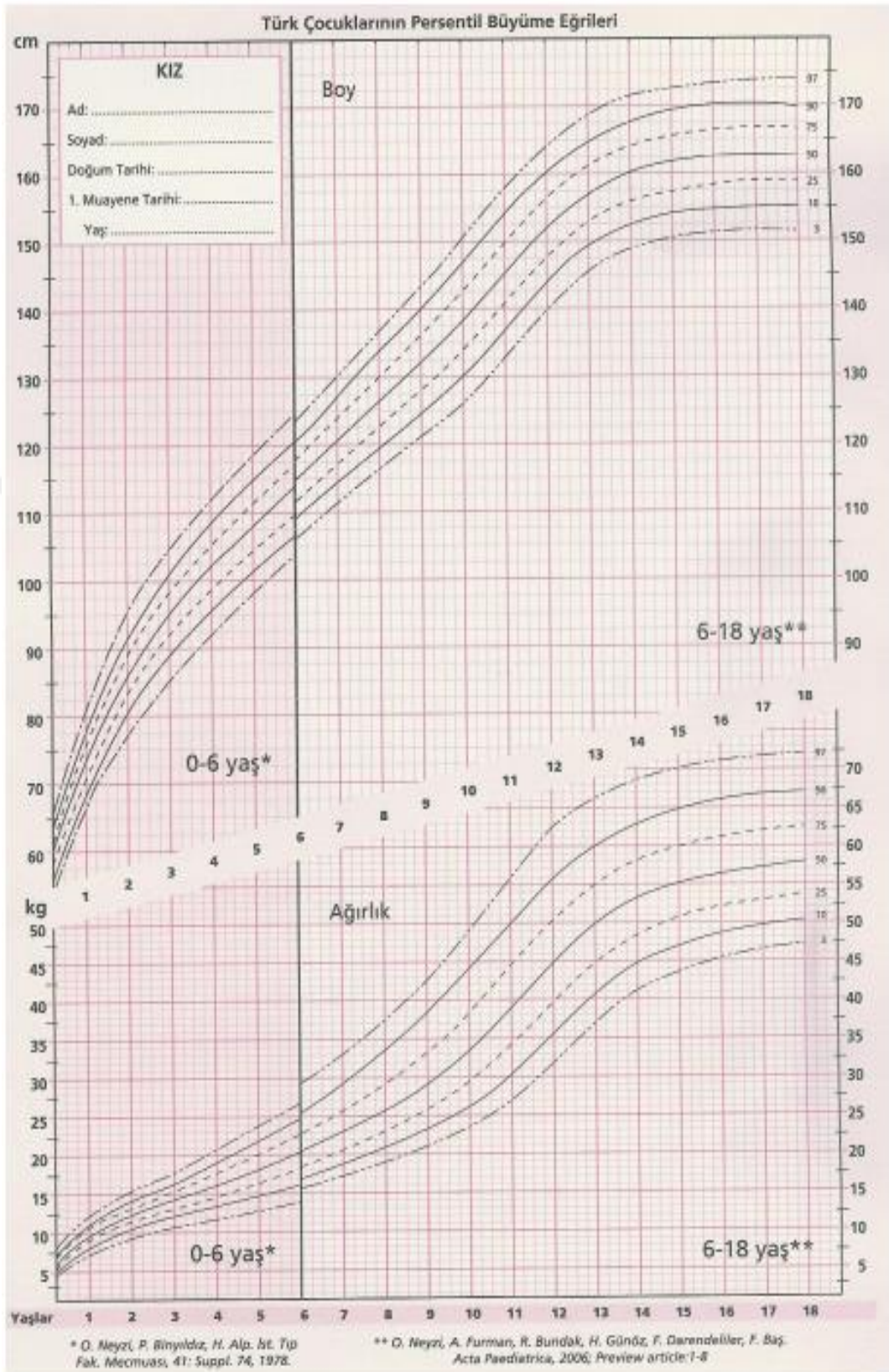


Şekil 3. Standart deviasyon eğrisi (17)

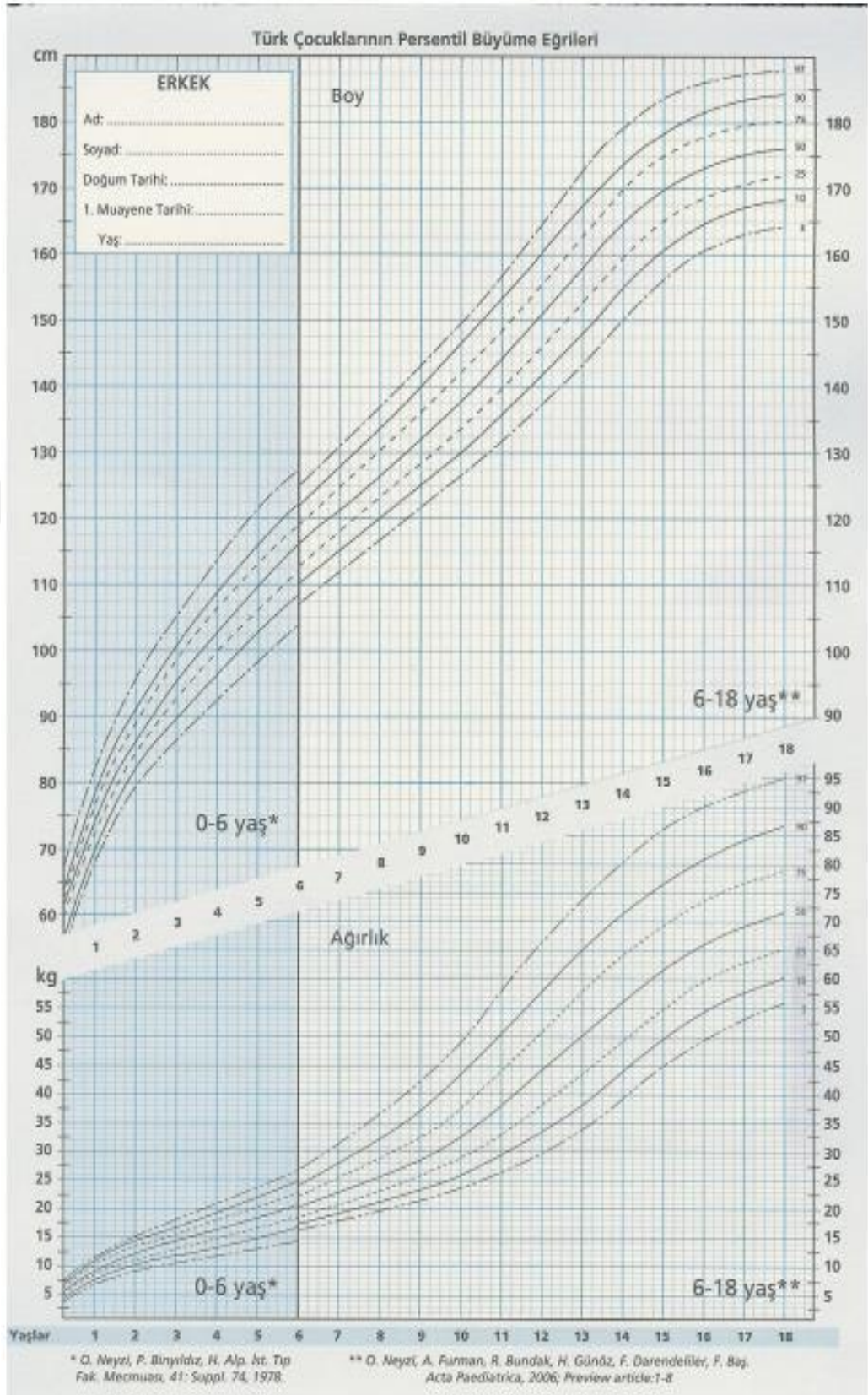
Persentil (Yüzdelik) Eğrileri:

Persentil eğrileri, değişik yaşlardan sağlıklı çocuk gruplarında yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak oluşturulmuş, yaşlara göre vücut ölçümlerinin dağılımını gösteren eğrilerdir.

Neyzi ve arkadaşları 2006'da 6-18 yaş arası, 2008'de Gökçay ve arkadaşları 15 gün-5 yaş arası Türk çocuklarının standart büyüme persentil eğrilerini oluşturmuşlardır (32, 33).



Şekil 4. Türk kız çocukları için persentil eğrisi (27)



Şekil 5. Türk erkek çocukları için persentil eğrisi (27)



## Kemik Gelişimi Ve Kemik Yaşı

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (17). Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı, daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında bilgi verir (25).

Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir. Kemik yaşı değerlendirmesi normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (17, 25). Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem vardır: Greulich–Pyle atlası ve Tanner–Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de kullanılmayan taraf el ve el bilek ön–arka grafisi kullanılır (10).

## Ergenlik/Puberte Değerlendirilmesi

Günümüzde pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner–Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Tanner'e göre evre 1 prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir (34).

Kızlarda pubertenin gelişim basamakları:

Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir (34). Sağlıklı kızlarda meme gelişiminin ortalama başlama yaşı  $11,15 \pm 1,10$  yıldır (27).

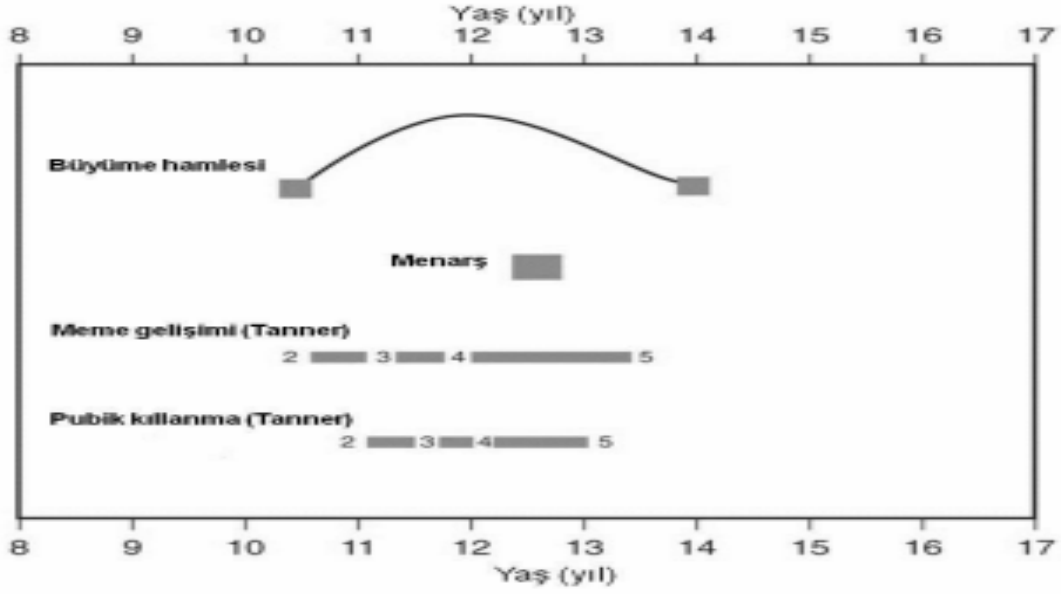
Türk toplumu için, puberte başlama yaşı kızlarda  $10,1 \pm 1,0$  yıl, pubik kıllanma yaşı  $11,0 \pm 1,0$  yıl, aksiller kıllanma yaşı  $11,6 \pm 1,0$  yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması ise  $12,2 \pm 0,9$  yıldır (34). Sağlıklı kızlarda kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (34).

**Tablo 2.** Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri (35)

Evre 1	Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz
Evre 4	Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşur.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür



Şekil 6. Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri (35)



Şekil 7. Yaşa göre kızlarda Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri (35)

Sağlıklı erkeklerde pubertal gelişim basamakları:

Erkeklerde, pubertenin ilk bulgusu testisin uzun çapının  $\geq 2,5$  cm ya da testis hacminin  $\geq 4$  ml ulaşmasıdır (36). Testis boyutlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem Prader orşidometresidir (Resim 3) (27, 28).

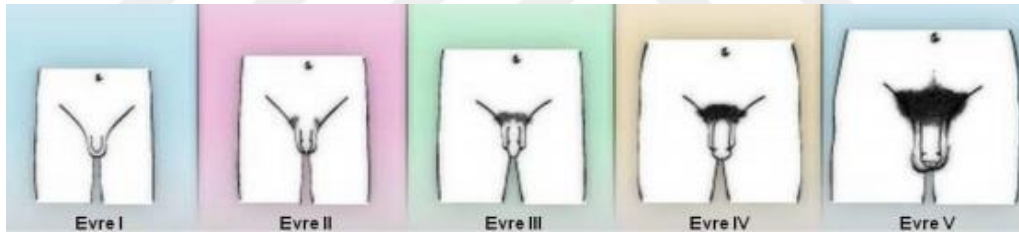


Şekil 8. Prader orşidometresi (35)

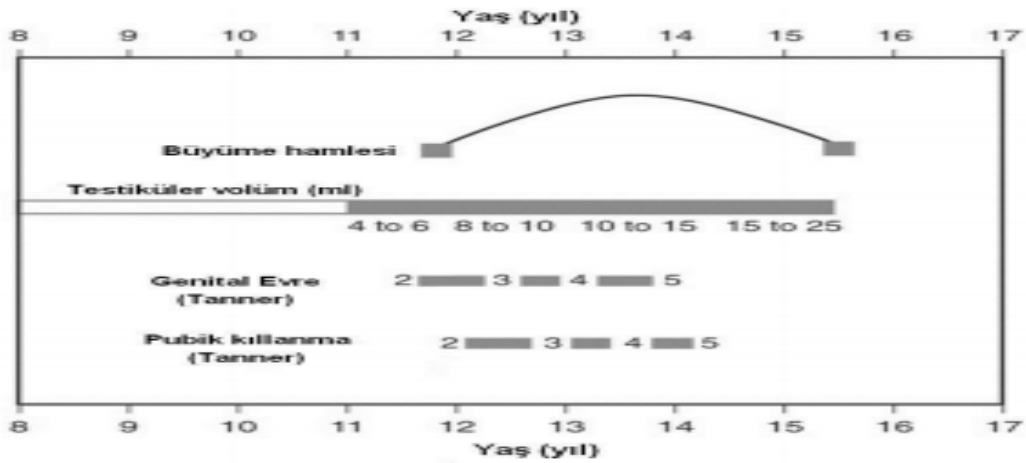
Erkeklerde testis volümündeki artış ortalama 9,5–13,5 yaş aralığında, ortalama 12 yaş civarında başlamaktadır. Pubik kıllanma ise testis hacmindeki artıştan ortalama 18–24 ay sonra gözlenmektedir (37). Türk erkek çocuklarında ortalama puberte başlama yaşı  $11,6 \pm 1,2$  yıl, pubik kıllanma yaşı  $12,3 \pm 0,9$  yıl, aksiller kıllanma yaşı  $13,1 \pm 1,0$  yıl olarak saptanırken, puberte süresi  $4,9 \pm 0,6$  yıl olarak saptanmıştır (11). Kemik yaşı erkeklerde 17 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (25).

**Tablo 3.** Erkeklerde pubertal gelişim evreleri (35)

Evre 1	Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.
Evre 2	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
Evre 3	Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4	Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
Evre 5	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.



**Şekil 9.** Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri (35)



**Şekil 10.** Yaşa göre erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri (35)

### **Hedef Boy Hesaplaması**

Genetik, büyümeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Normal büyüyen bir çocuk, yaklaşık 12. ayda, genetik potansiyeline uygun bir persentil değerine yaklaşır ve 2–3 yaşından sonra çocuğun boyu anne–baba boyu ile anlamlı korelasyon göstermeye başlar (17). Bu nedenle, anne–baba boyu kullanılarak çocuğun hedef boyu hesaplanmaktadır (17).

Hedef boy formülü:

$$\text{Kız çocuk için: } (\text{anne boyu} + \text{baba boyu} - 13) / 2$$

$$\text{Erkek çocuk için: } (\text{anne boyu} + \text{baba boyu} + 13) / 2$$

Hedef boyu belirlemek, boy kısalığı ile başvuran çocuklarda, çocuğun boyunun genetik mirasına uygun olup normal sayılmasına ya da anne–babasına göre geri olduğuna karar verilmesine yardım eder (10). Hedef boy, çevresel faktörlerin etkisiyle 5–10 cm'lik sapma gösterebilir (10).

### **Erişkin Boyun Öngörülmesi**

Tahmini boy, ölçülen boy ve kemik yaşının birlikte değerlendirilmesi ile hesaplanan, çocuğun ileride ulaşabileceği öngörülen boydur (37).

Çocuğun ulaşacağı erişkin boyu hesaplamada sıkça kullanılan 3 yöntem vardır:

1. Bayley–Pinneau Metodu: En sık ve en eski yöntemdir. Temel olarak Greulich–Pyle atlasındaki kemik yaşı gelişimi esas alınır. Her kemik yaşının, çocuğun ulaştığı erişkin boyunun belirli bir yüzdesini göstermekte olduğu prensibine dayanır. Dokuz yaşından sonra erişkin boyu ile kemik yaşının korelasyonu iyidir, ancak 9 yaşından önce yöntem yanıltıcı olabilmektedir (29).
2. Tanner–Whitehouse Metodu: Ölçülen boy ve kemik yaşı esas alınır, ancak hesaplamada çocuğun boyunun yanında, kronolojik yaş ve anne–baba boyu da kullanılır. Ayrıca kızlarda menarş yaşı da dikkate alınır (29).
3. Roche–Wainer–Thissen Metodu: Yatarak boy, tartı, kemik yaşı, kronolojik yaş ve anne–baba boyunun esas alındığı bir yöntemdir (29).

Öngörme yöntemleri normal büyüyen çocuklar için geçerli olup, normal büyüme hızı olmayan çocuklarda güvenilir sonuç vermezler (29).

## **Yüzyılın Eğilimi (Secular Trends)**

Tüm toplumlarda büyümede ve gelişmede, nesilden nesile farklılıklar oluşur. Bu farklılıklar, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir. Bu durum büyüme gelişme üzerinde beslenme, sosyo-ekonomik durum gibi çevresel koşulların etkisini ortaya koymaktadır (2).

Endüstrileşmiş toplumlarda, bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da, asıl etkisini 20. yüzyıl içinde göstermiştir, bu nedenle "yüzyılın eğilimi" olarak adlandırılmaktadır (38).

Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri, bir boy artışı vardır; son yıllarda yavaşlamakla birlikte, 10–30 mm/yıl aralığında devam etmektedir (39). Benzer şekilde, ikinci dünya savaşı sonrası Japonya'sında 1940–1990 yılları arasında erişkin boyunda belirgin artış olmuştur (40).

Gelişmekte olan 3. dünya ülkelerinde çevre koşulları, sağlık bilgisi, sağlık hizmetleri, beslenme ve sosyoekonomik durum düzeldikçe yüzyılın eğilimi de belirginleşmektedir. Avrupa'da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması, bu toplumlarda yeni yaşanmaya başlamıştır (38, 39).

Yüzyılın eğilimi, boy uzaması yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken ergenliğe girmeye başlamışlardır (38, 41).

### **2.3. Büyümenin Endokrin Kontrolü**

Çocuklarda büyümeyi kontrol eden başlıca hormon BH'dur. BH etkisini, büyüme hormonu releasing hormon (BHRH)–BH–IGF–1 eksenini üzerinden göstermektedir (2).

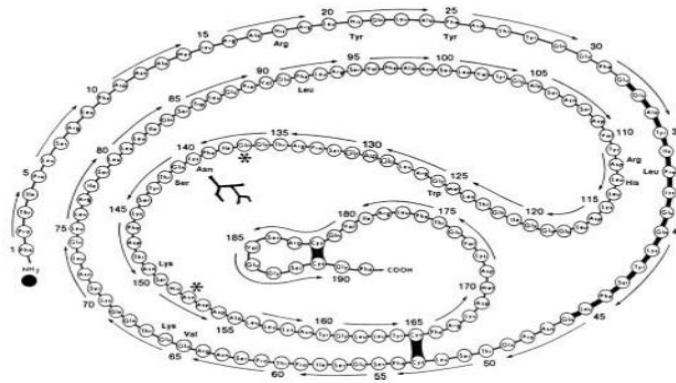
#### **2.3.1. BHRH–BH–IGF–1 Ekseni**

##### **Büyüme Hormonu**

BH polipeptid yapıda, tek zincirli, 191 aminoasitten oluşan ve 22 kDa ağırlığında bir moleküldür. Anterior hipofizdeki somatotrop hücreler tarafından sentez edilir (10). İnsan adenohipofizinde, somatotroplarda üretilen ve sentezlenen BH, hipofiz ağırlığının %4–10'unu oluşturmaktadır. BH salgılayan hücreler, ön hipofizdeki hormon üreten hücrelerin %50'sini oluşturmaktadır. Somatotropların sayısı, morfolojik özellikleri yaşa ve hastalık durumlarına göre değişmektedir (42).

BH geni, 17. kromozom üzerinde bulunur ve 5 tane birbirine benzeyen gen kümesinden oluşur (43).

BH fetal hipofizde 12. haftadan itibaren bulunmaktadır. Üçüncü trimestere kadar giderek artan BH salgısı, son trimesterde geri bildirim mekanizmalarının olgunlaşmaya başlaması ile azalmaya başlar. Çocuklukta tekrar artmaya başlayan BH sekresyonu, pubertenin başlamasıyla zirveye çıkar. Geç ergenlikte BH salınımı düşüşe geçer ve bu azalma erişkin dönem boyunca devam eder (44).



Şekil 11. Büyüme hormonunun yapısı (45)

BH, gün içinde 4–8 kez pulsatil olarak salgılanmaktadır. Serum BH düzeyleri, pulsalar arasında 0,04 ng/ml'den azdır. BH'nin büyük bir kısmı gece, uykunun yavaş dalga evrelerinde (evre 3 ve 4) salgılanmaktadır (46). BH'nun pulsatil salınımının etkisi, dokular arasında farklılık gösterir. Örneğin kas ve kıkırdak dokudaki IGF–1 mRNA miktarı, BH pulsatil salındığında daha yüksek bulunurken, karaciğerdeki düzey devamlı salınım ve pulsatil salınım arasında farklı izlenmemiştir (47).

BH'nun sentezi ve salınımı, BH'nun kendisinin de dahil olduğu birçok hormon, nörotransmitter ve metabolik etken tarafından kontrol edilir (1, 2, 17). Bunlardan en önemlisi BHRH ve somatostatin (48, 49). Ayrıca mideden salınan ghrelin de BHRH gibi BH salınımını uyarmaktadır (50). Bununla birlikte puberte döneminde seks steroidlerinin artması ile BH puls amplitudunde artış olduğu saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak seks steroidlerinin, somatotropların BHRH'ya cevabında artışa, BHRH salınımında artışa veya somatostatinin baskılayıcı etkisindeki azalmaya neden olması olabileceği öne sürülmüştür (51).

BH plazmada %50 oranında BH bağlayıcı proteine bağlı olarak dolaşır ve yarı ömrü 20 dakikadan kısadır (43).

**Tablo 4.** BH'nu artıran ve azaltan faktörler (57)

ETKEN	ARTIRAN	AZALTAN
NÖROJENİK	Uykunun 3. ve 4. Evresi Stres (travma, cerrahi, psikojenik) Alfa-adrenerjik agonist Beta adrenerjik antagonist Dopamin agonistleri Asetilkolin agonistleri	REM uykusu Emosyonel yoksunluk Alfa adrenerjik antagonist Beta adrenerjik agonist Asetilkolin antagonist
METABOLİK	Hipoglisemi Açlık Düşük serbest yağ asidi Aminoasitler Üremi Hepatik siroz	Hiperglisemi Tokluk Yüksek serbest yağ asidi Obezite
HORMONAL	BHRH Düşük IGF-1 düzeyleri Östrojen/androjen Glukagon Arginin vazopressin Ghrelin	Somatostatin Yüksek IGF-1 düzeyleri Düşük tiroid hormon düzeyleri Yüksek glukokortikoid düzeyleri

### **Büyüme Hormonu Reseptörü (BH-r)**

BH'nin bağlandığı BH-r, 638 aminoasit içerir ve geni 5. kromozomda lokalize olup, yapısal olarak prolaktin, interlökin, eritropoetin, interferon ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörle homoloji gösterir.

BH-r, üç bölümden oluşur: hormon bağlayıcı hücre dışı bölüm, transmembran bölümü ve sitoplazmik bölüm.

BH, membrandaki reseptörüne bağlandığında, önce reseptör dimerize olur. BH-r'ne özgü tirozin kinaz olan JAK2 aktive olur. JAK2 ve BH-r'nün tirozin fosforilasyonu olur ve bunun sonucunda sitoplazmik, nükleer proteinlerin fosforilasyonu/defosforilasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak hedef gen transkripsiyonu uyarılır (52).

## **Büyüme Hormonu Releasing Hormon**

BHRH, hipotalamusta arkuat nükleustaki nörosekretuar hücreler tarafından salgılanan bir peptittir. 44 aminoasitten oluşmaktadır ve geni 20. kromozom üzerindedir (53). BHRH fetal yaşamın 18–29. haftalarında belirir. Kordon kanında yüksek olup puberteye kadar azalır. Pubertede erkeklerde 2, kızlarda 5 kat artar ve sonrasında azalmaya başlar. BHRH yapımındaki azalma, somatotrop hipoplaziye, artma somatotrop hiperplaziye neden olur (54, 55).

BHRH, BH sentez ve salınımını yöneten en önemli faktördür (2). BHRH'nun, BH sentezi üzerindeki etkisi transkripsiyon düzeyindedir. BHRH, hücre membranındaki reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz enzimini uyarır, böylelikle hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyi artar ve sonuçta BH salınımı artar. Ca artışının miktarı somatotrop hücrelerden salınan BH ile orantılıdır (46).

BH'nun salınımının sıçrama şiddetini belirleyen hormon BHRH'dur. BHRH sabit düzeyde salınarak BH salınımını devamlı uyarır.

BHRH eksikliğinin en sık nedeni doğum travmasıdır (55). İzole büyüme hormonu eksikliği etiyojisinde yer aldığı düşünülse de, henüz herhangi bir BHRH mutasyonu gösterilememiştir (1, 55).

Glukokortikoid eksikliğinde, BHRH'nun reseptörüne bağlanması azalır ve dolayısıyla BH sekresyonu da azalır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığında BHRH'na BH yanıtı bozulur ve büyüme baskılanır (56).

Tiroid hormonları da somatotrop hücrelerin BHRH'a duyarlılığını arttırmaktadır. Tiroid hormon eksikliğinde, BHRH reseptörünün ekspresyonu ve BH sekresyonu belirgin derecede bozulmaktadır (56).

## **Büyüme Hormonu Releasing Hormon reseptörü (BHRH-r)**

BHRH-r, 7. kromozom üzerinde bulunan, 423 aminoasitlik, G proteini bağlantılı bir transmembran proteindir (1, 55).

BHRH, salgılandıktan sonra bu reseptörüne bağlanır. Reseptör, stimülatör G proteini aktive eder, alfa subünit ile GTP bağlanması gerçekleşir, adenilat siklaz uyarılır, hücre içi cAMP artar, sodyum kanalları açılarak depolarizasyon olur. İntraselüler voltaj değişikliği ile Ca kanalları açılır, içeriye Ca girer ve sentezlenmiş BH sekretuar granüller ile atılır. Artan cAMP aynı zamanda protein kinaz A'yı uyarır. Protein kinaz A, transkripsiyon faktörü CREB'i (c-AMP yanıtı element bağlayan



protein) fosforile ve aktive ederek BH geni üzerinden BH'nunu, BHRH-r geni üzerinden de BHRH-r'nü sentezletir (1, 7).

BHRH-r'nün mutasyonları İBHE etiolojisinde sıklıkla yer almaktadır (55).

### **Somatostatin**

Somatostatin, geni 3. kromozom üzerinde bulunan, 14 aminoasitlik bir peptittir. Somatostatin hem BHRH hem de BH'nun salınımını baskılayarak BH'nin sıçramalar arasında düşük düzeylerde kalmasını sağlar. Somatostatinin baskılayıcı etkisinin zaman zaman kalkması sıçramaların zamanını ve sıklığını belirler (48). Somatostatin, BHRH'un aksine BH sentezi üzerine etkili değildir (7, 57).

### **Ghreltin**

Ghreltin büyük oranda midenin fundus bölümündeki oksintik hücrelerce üretilen, 28 aminoasitlik bir peptit proteindir. Hipotalamus, kalp, barsaklar, böbrek, immün sistem, plasenta, testis, over, akciğer, yağ dokusundan da bir miktar salınır ve reseptörleri BHRH-r'den daha yaygındır.

Ghreltin BH'nu, hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır. Ghreltin'in BH salınımını uyarıcı etkisi, BHRH'na göre çok daha güçlüdür. BHRH'nun 1 µg/kg'ı, kan BH seviyesini 25 ng/ml'ye yükseltirken, aynı dozda ghreltin, BH kan seviyesini 80 ng/ml'ye çıkartır (55).

BH dışında prolaktin ve adrenokortikotropik hormon salınımını arttırıcı, gonadotropinleri baskılayıcı rolü vardır (7, 58).

Ghreltinin ayrıca iştah açıcı ve yağ kitlesini arttırıcı etkisi de bulunmaktadır. Etkisini nöropeptid Y üzerinden gösterir. Nöropeptid Y tokluk sinyallerini veren leptini antagonize eder. Leptinin BHRH-r'nü ve gen transkripsiyonunu azalttığı BH-r gen transkripsiyonunu ise arttırdığı bilinmektedir. Leptin böylece BH düzeyini ve BHRH'a BH yanıtını azaltır, ancak ghreltin BH yanıtını arttırır. Leptinin bu etkisi obezlerde uyarılara yetersiz BH yanıtı ile iyi bilinir (7).

### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri Sistemi**

IGF'ler veya diğer adıyla somatomedinler ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday (59) tarafından tanımlanmış ve BH'nin anabolik ve mitojenik etkilerinin bu sistem aracılığıyla gerçekleştiği ifade edilmiştir. IGF sistemi iki peptid faktör (IGF-1 ve IGF-2), bunlara özel iki reseptör (tip 1 ve tip 2 IGF-r), IGF bağlayıcı protein (IGFBP)

ailesi ve asite hassas alt birim (acid labile subunit, ALS) isimli glikoproteinden oluşur (2, 55).

### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF)**

IGF'ler, memelilerde BH'nun büyüme arttırıcı etkilerine aracılık eden peptid ailesidir (60, 61). Bu moleküller lokal etki gösteren, spesifik hücrelerde büyüme uyarıcı, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsülinine benzeyen küçük peptidlerdir. IGF'lerin üç ana tipi vardır: somatomedin C (IGF-1), somatomedin A (IGF-2) ve somatomedin B'dir. İnsülin ile yaklaşık %50 aminoasit homolojisi taşıdıkları için böyle adlandırılmışlardır (61).

IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyüme tetikler. Ayrıca hipofizde negatif feed-back etkisi göstererek BH salgısını baskılar (7, 62, 63).

IGF-1, üç disülfid bağıyla çapraz bağlanmış, 70 aminoasitlik tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş bir proteindir. On ikinci kromozomda lokalize, altı ekzon ve beş introndan oluşan bir gen tarafından kodlanır. IGF-1, BH'nun kontrolü altında %80 oranında karaciğerde sentezlenir ve kana salgılanır. Doğum sonrası hayatta en güçlü düzenleyicisi BH'dur (61). Beslenme durumu, diyetteki enerji ve protein miktarı IGF-1 gen ifadesini düzenler hatta fetal hayatta en baskın düzenleyicidir (64).

IGF-1 fetal dolaşımında 15. haftadan itibaren bulunmaktadır. Yenidoğan döneminde IGF-1 seviyesi erişkin düzeylerin %30–50'si kadardır IGF-1 serum düzeyi gestasyon yaşı, doğum tartısı, yaş ile doğrudan ilişkilidir (65). Çocukluk dönemi boyunca IGF-1 düzeyleri giderek artar ama IGF-1 düzeylerindeki asıl artış seks steroidlerinin salgılanmasıyla görülür. Adölesan dönemdeki IGF-1 düzeyleri kronolojik yaştan çok puberte evresi ile koreledir. Pubertenin başlamasıyla birlikte, IGF-1 düzeyleri dramatik olarak yükselerek erişkin seviyelerine ulaşır (44, 45).

IGF-1 düzeyi gün boyunca sabit iken, uyku esnasında %30 oranında azalma olduğu görülmüştür ve uykuda BH artışının nedenlerinden birisinin bu azalma olabileceği düşünülmüştür (65).

IGF-2 ise, 11. kromozomda yer alan 10 ekzonlu bir gen tarafından kodlanan, 67 aminoasitlik bir peptittir. IGF-2 düzeyi, doğumda erişkin düzeyin yaklaşık yarısı kadardır, ilk 1 yılda giderek artar ve sonrasında neredeyse 7.–8. dekada kadar sabit kalır (44).

IGF'ler plazmada IGFBP'lere bağılı olarak dolaşırlar (2, 66).

Yapılan çalışmalarda IGF-1'in fetal ve postnatal büyüme için gerekli olduğu, IGF-2'nin özellikle fetal büyümede etkili olduğu gösterilmiştir (65).

### **IGF Reseptörü (IGF-r)**

IGF'ler etkilerini başlıca iki tür reseptör üzerinden gösterir:

1) Tip 1 IGF-r: Yapısal olarak insülin reseptörüne benzerlik gösteren, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşan bir glikoproteindir. Alfa alt ünitesi hücre dışı parçayı oluşturur ve IGF-1'in tanınması ve bağlanması görevini yerine getirir. Beta alt ünitesi ise tirozin kinaz aktivitesi olan, hücre içi parçayı oluşturur. Tip 1 IGF-r, kemik, beyin, testis ve karaciğeri de içine alacak şekilde birçok dokuda bulunmaktadır (67, 68). IGF-1 ve IGF-2, tip 1 IGF-r'ne yüksek afiniteyle bağlanır. Reseptörün, IGF-1'e olan afinitesi IGF-2'den daha yüksektir. Bununla birlikte insülinin bu reseptöre afinitesi çok azdır (67, 69).

2) Tip 2 IGF-r: Bu reseptörler insülin ve tip 1 IGF-r ile yapısal bir benzerlik göstermez. Tip 1 IGF-r'nün aksine IGF-2'yi yüksek, IGF-1'i düşük afinite ile bağlar, insülini hiç bağlamaz (67).

IGF-1 ve IGF-2'nin mitojenik ve metabolik etkileri Tip 1 IGF-r üzerinden gerçekleşirken, IGF-2'nin yalnızca bazı minör etkilerinin Tip 2 IGF-r üzerinden olduğu gösterilmiştir (65).

### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP)**

IGF'ler dolaşımda ve hücre dışı aralıkta çoğunlukla IGFBP'lere bağılı olarak bulunur (2, 66). IGFBP'ler IGF'lere güçlü afinite gösterirler, bu nedenle IGF'lerin %1'den azı plazmada serbest halde bulunur (10,7).

Bu proteinlerin ana görevleri, IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücrelere taşımak ve biyolojik görevlerinin düzenlenmesinde rol almaktır (66). 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 (70).

Altı çeşit IGFBP vardır (IGFBP-1'den IGFBP-6'ya kadar). Kromozomdaki yerleri hepsinin farklıdır. IGFBP-1, 3 ve 4 hem IGF-1 hem de IGF-2'ye eşit oranda ilgi gösterirken, IGFBP-2, 5 ve 6, IGF-2'ye daha fazla ilgi gösterir.

Dolaşımda en yüksek oranda bulunan IGFBP-3'tür. Yüzde 75–90 oranında IGF-1'e bağlanır. Dolaşımdaki miktarı IGF-1 ve 2'nin miktarının toplamına eşittir. Ana yapım yeri karaciğer olmakla beraber birçok dokuda ifade edilir ve sentezi BH'nun kontrolündedir.

IGFBP-1, 2, 4 ve 6, IGF-1 in reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etki göstermesini önlerler. IGFBP-5 ise çeşitli hücrelerde IGF-1 in etkisini güçlendirir (44).

IGF-1 ve IGFBP-3 salınımı etkileyen sebepler Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** IGF-1 ve IGFBP-3 salınımı etkileyen nedenler (65)

	Ciddi derece	Orta derece
ARTIRAN	Akromegali, gigantizm Kronik böbrek yetmezliği Erken puberte	Prematur adrenaş Cushing sendromu Obezite
AZALTAN	BHE Biyoinaktif büyüme hormonu (BİBH) BH antikoru Malnütrisyon Karaciğer yetmezliği IGF-2 salgılayan tümörler	Diyabetes mellitüs Hipotiroidizm Kısmi BH eksikliği Yapısal büyüme gecikmesi

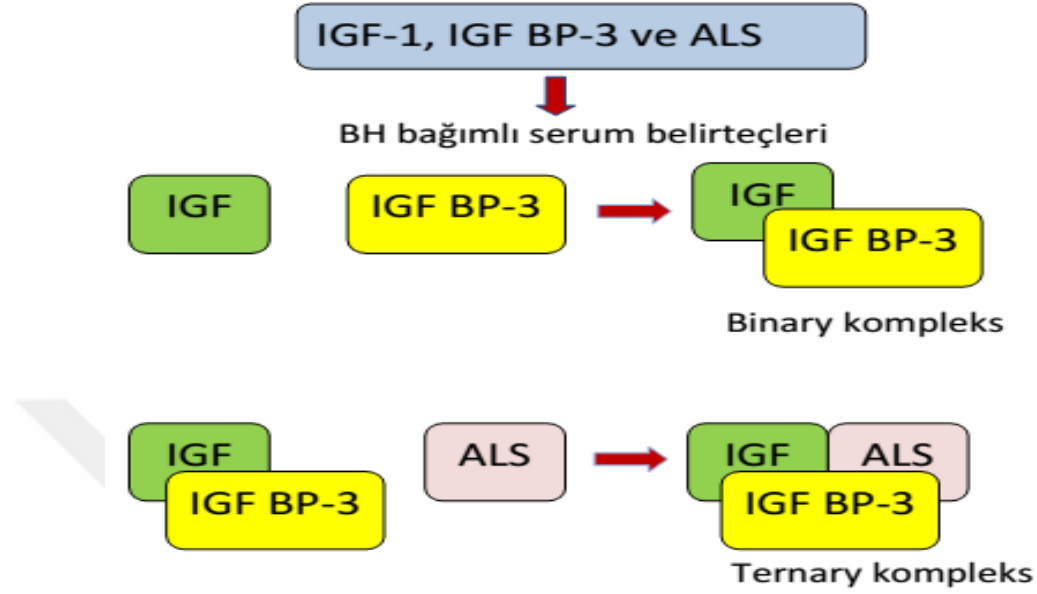
### **Asite Hassas Alt Birim (ALS)**

ALS, hepatositlerde sentez edilen, IGF/IGFBP kompleksinin bütünlüğünü korumayı sağlayan bir proteindir. ALS, IGF-1'in, IGFBP-3 veya IGFBP-5'e bağlanarak oluşturduğu binary kompleksine bağlanır ve ternary kompleksinin oluşmasını sağlar. Ternary kompleks IGF ve IGFBP'lerin ekstavasküler kompartmana çıkmasını önler, böylelikle yarılanma süresini uzatır. Normalde IGF'in yarılanma süresi 10 dakika, IGFBP-3'ün yarılanma ömrü 60–90 dakika iken, ternary kompleksin dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir (71). Diğer 5 bağlayıcı protein ise IGF'lerle binary kompleks oluşturur ve bu kompleksin yarılanma ömrü de 30 dakikadır. IGF'ler için serum deposu görevi gören bu komplekslerden organizmada ternary kompleks daha fazla bulunur (72, 63).

ALS'nin üretim hızı BH tarafından düzenlenir.

ALS'nin komplet eksikliğinde, puberteye kadar olan dönemde ılımlı boy kısalığı (boy sapması -2 SDS/-3 SDS civarında) ile tezat oluşturan ciddi IGF-1 ve

IGFBP-3 eksikliği görülür. ALS eksikliği olan olgularda, farmakolojik uyarılara normal BH yanıtı mevcuttur (73, 74).



Şekil 12. Büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri (71)

### **BH/IGF-1 Etkileri**

BH, IGF sentezini sağlayarak etki göstermektedir.

### **Büyüme Üzerine Etkileri**

Büyüme hormonu epifizyel büyümeyi, osteoklastik farklılaşma ve aktiviteyi, osteoblastik aktiviteyi ve enkontral kemik formasyonunu stimule ederek longitudinal kemik gelişimini sağlar (44).

Normal büyüme için BH'nun direkt etkisi ve lokal IGF etkisi gereklidir. Dolaşımdaki BH, öncül hücrelerin farklılaşmasını stimule eder. Bu farklılaşmış hücrelerden lokal IGF sekresyonu ile klonal ekspansiyon uyarılır (44).

IGF'lerin büyüme üzerindeki etkisi intrauterin dönemden itibaren belirgindir. IGF-2, prenatal dönemde büyüme üzerinde asıl etkili faktördür. İnsanlarda, kord kanındaki IGF-1 ve IGF-2 düzeyleri doğum ağırlığı ile koreledir. Ancak, intrauterin dönemde IGF-1 sentezi büyüme hormonuna bağlı değildir. Genetik olarak kanıtlanmış BHRH, BH-r ve BH gen defekti olan hastalarda, intrauterin büyüme ya etkilenmemiş, ya da çok az etkilenmiştir (44, 67).

Doğum sonrası hayatta karaciğer dışı dokulardan sentezlenen IGF-1'in, otokrin ve parakrin etkiyle büyümeyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Karaciğer kökenli IGF-1'in eksikliği büyüme üzerine olumsuz etkide bulunmamaktadır (75) ancak orantısız organ büyümesine neden olmaktadır. Buradaki IGF-1 eksikliği, negatif geri uyarımın yetersiz kalmasına yol açarak BH salınımının artmasına ve karaciğeri büyümesine neden olmaktadır (76, 77).

### **Metabolik Etkiler**

BH'nun diyabetojenik, IGF'lerin ise kan şekerini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir (45). IGF-1'in, glikoz kullanımını ve insülin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir (106).

Vücutta BH uyarısından 1–2 saat sonra insülin rezistansı tablosu başlar ve yaklaşık 8 saat kadar sürer. BHE olan çocuklarda pankreas adacık hücre hipoplazisine sekonder olarak insülin salınımı azalmıştır. Ancak BHE tablosunda, yine de artmış insülin duyarlılığı nedeniyle açlık hipoglisemisi görülebilir (77).

IGF-1 karbonhidrat metabolizması üzerindeki asıl etkisini kastaki reseptörleri ile gösterir; Glucose transporter-4 ile hücreye glikoz girişi artar. Ayrıca glukoneogenez ve glikojenoliz azalır, insülin sensitivitesi artar (78).

Yapılan çalışmaların çoğunda, BH tedavisi sonrasında açlık ve tokluk glikoz değerlerinde artış olduğu bildirirse de, glikoz metabolizmasının bozulmadığı gösterilmiştir (77).

Büyüme hormonu yağ dokusunda, lipolizi artırır, lipoprotein lipazı inhibe eder, hormon duyarlı lipazı stimule eder, glikoz transportunu azaltır ve lipogenezi azaltır (45). IGF-1 ise akut olarak lipit oksidasyonunu azaltırken, kronik olarak artırır. Ayrıca yağ dokusunda pre-adipositlerin farklılaşmasını indükler. Ancak IGF-1 in yağ doku üzerindeki etkisi sınırlıdır; çünkü adipositlerde seyrek miktarda IGF-1 reseptörü bulunmaktadır (106).

BHE'de, kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi azalmıştır; bu da intrahepatik kolesterol birikimi ile sonuçlanır. Ayrıca 3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A Redüktaz aktivitesi artış sonrasında kolesterol sentezi artar.

Büyüme hormonu kaslarda aminoasit transportunu, yağsız kas kütlelerini ve enerji kullanımını artırır. BH iskelet kasında azot tutulumunu arttırarak, proteolizi etkilemeden, protein sentezini artırır (45).

## 2.4. Boy Kısalığı

Genel olarak, kişinin ait olduğu toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme eğrilerinde, boy uzunluğu 3. persentil altında ya da -2 SDS'nin altında olan çocuklara kısa boylu denilmektedir (6, 12). Boy kısalığı, ölçüm yapılan andaki durumu yansıtan bir terimdir (5). Büyüme geriliği ise, yaş ve cinsiyete göre boyun 3. persentil altında saptanması ve buna ek olarak, yıllık büyüme hızının da normal değerlerin altında olması (25. persentilin altında) durumudur (4).

**Tablo 6.** Yaşlara göre yetersiz yıllık büyüme hızları (4)

1 –2 yaş	2 –3 yaş	3 –4 yaş	4 yaş –ergenlik	Ergenlik
<10 cm	<8 cm	<7 cm	<4,5 cm	<6 cm

Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği var demek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir (10):

- Boyunun 3 persentil/ -2 SDS'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. persentil veya <-0,8 SDS) ve persentil kaybetmesi
- Öngörülen boyunun, hedef boy sınırlarının altında kalması (5–10 cm'den daha fazla fark),
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz olarak ileri olması

### 2.4.1. Boy Kısalıklarının Nedenleri

Boy kısalıklarının %80'ini normalin varyantı, idiyopatik boy kısalıkları meydana getirirken, geri kalan kısmını patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır (80).

**Tablo 7.** Boy kısalıklarında etyolojik faktörler (10)

İdiyopatik boy kısalıkları	Ailevi Olmayan Boy Kısalığı Ailevi Boy Kısalığı	
Patolojik boy kısalıkları	Orantısız	İskelet dispilazileri Hipofosfatemik raşitizm Radyasyon etkisi
	Orantılı	Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı Kromozom anomalisi Kronik hastalılar Malnütrisyon Endokrin patolojiler Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar Psikososyal nedenler

#### a) İdiyopatik Boy Kısalığı (İBK)

Normal toplumda %2 çocuğun boyu kısadır ve bu kısa boylu çocukların %80' inde altta yatan neden belli değildir (81). Bir kişinin boyu içinde bulunduğu toplumda, aynı yaş ve cinsiyet grubuna göre -2 SDS'nin altında ise ve bu kişinin ayrıntılı anamnez, fiziki inceleme ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden tespit edilmediyse tanıya "idiyopatik boy kısalığı" denir (25). İBK tanısı, negatif bulgulara dayanan bir tanımdır. İBK tanısı koymak için:

- Normal doğum ağırlığı ( >-2 SDS) olması,
- Boyun <3. persentil ( -2 SDS) olması,
- Normal vücut oranları olması,
- Kronik hastalık öyküsü olmaması,
- Psikiyatrik hastalık ve ağır duygusal bozukluk olmaması,
- Büyümenin normal veya yavaş olması,
- Normal beslenme durumu olması,
- Endokrin bozukluk durumu olmaması gerekmektedir (25, 12).

Boy kısalığı nedeni hastane başvurularının yaklaşık %80'ini İBK oluşturmaktadır (82).

ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) İBK'nın alt dalları sınıflandırılmıştır (Tablo 8).



**Tablo 8.** İdiyopatik boy kısalığının sınıflaması (12)

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

İBK olan çocukların, doğumda boy ve vücut ağırlığı normaldir ama nihai boyları, hedef boydan 1 SDS geri olur. Çocukların %74'ünde boy -2 SDS altında, geri kalanında da alt normallerdedir (83).

### **b) Patolojik Boy Kısalıkları**

#### **Kemik Hastalıkları –İskelet Displazileri**

Kemik displazileri (osteokondrodistrofiler) doğumsal kemik veya kırıkda büyümesinin yetersiz olduğu bir grup bozukluktur. Her ne kadar istisnaları olsa da, ağırlıklı olarak ya ekstremiteleri ya da omurgayı tutar ve orantısız boy kısalığına neden olur. Birçok kemik displazisi kalıtsaldır, çoğu da otozomal dominant olarak kalıtılır (6, 84).

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; ancak akraba evliliği yapan toplumlarda 500 canlı doğumda 1'e kadar yükselmektedir (85).

Kemik hastalıkları–iskelet displazileri Superti–Furga ve Unger'in hazırladığı sınıflamada moleküler, biyokimyasal ve radyolojik kriterlere göre 37 ana grup altında toplanmıştır ve hastalıkların sayısı 372 'ye ulaşmıştır.

#### **Radyasyon Etkisi**

Bin beş yüz rad (radiation absorbed dose) ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kırıkdaıklarını geri dönüşümsüz olarak tahrip eder. Bu durum özellikle onkolojik nedenlerle yapılan medulla spinalis ışınlanmasında görülür. Ayrıca radyasyon etkisiyle vertebra kırıkdaıkları etkilenebilir ve bunun sonucunda gövde uzaması sınırlanıp, orantısız boy kısalığı gelişebilir (10).

### **Hipofosfatemik Raşitizm**

Çocuklardaki Hipofosfatemik raşitizm ile sonuçlanır. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde genişleme (özellikle kostokondral bileşmelerde), üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş apseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entezopati, dejeneratif eklem hastalıkları görülür (86, 87).

### **Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (Small For Gestational Age, SGA)**

Bebegin doğum haftasına göre doğum ölçülerinin (ağırlık ve/veya boy) ait olduğu popülasyonun standartlarına göre -2 SDS'nin altında olması durumuna SGA denilmektedir (6).

SGA bebekler toplumun yaklaşık %2'sini oluşturur ve bunların da %10–15'inin erişkin boyu kısadır (89). SGA doğan bebeklerin yaklaşık %85'i genellikle ilk 6 ay içinde yaşitlarını yakalarken, boy uzamasındaki eşitlenme 2 yıla kadar uzayabilmektedir. İki yıla kadar büyüme hızlanması yakalamayanlar genellikle kısa kalır (88, 89).

SGA doğan çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarıyla benzerdir; çocuğun boyunun prognozunu etkilemez. Eğer çocuk ergenliğe kısa girdiyse, kısa kalır, normal persentili yakalamış olarak girerse normal uzar (88).

Yapılan araştırmalarda, IGF-1 gen delesyonlarının, nokta mutasyonlarının ve polimorfizmlerinin, IGF-r gen polimorfizmlerinin, delesyonlarının ve IGF-1/IGF-r arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu gösterilmiştir (88).

### **Kromozom Anomalileri**

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve nedeni bilinmeyen ancak kısa boyla seyreden sendromları da içeren geniş bir genetik anomali yelpazesine sahiptir (84).

Kromozom anomalileri Klinefelter sendromu ile XXY sendromu dışında büyüme geriliği ile birlikte gider. Klinikte en sık rastlananlar Down ve Turner sendromlarıdır (5).

Turner Sendromu (TS):

Kız çocuklarında TS'nun en sık bulgusu boy kısalığıdır. Bu sendrom X kromozomunun birinin yokluğu veya anormal yapısı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Klasik formu 45, X olarak bilinmektedir. Bu sendromda kısa boy fenotipine, seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği yol açmaktadır (84). Hastaların bir bölümünde BH'nun nörosekretuar disfonksiyonu da saptanmıştır. TS'da ayrıca gonadal dizgenizi nedeniyle, pubertede beklenen östrojenin büyüme üzerindeki olumlu etkileri de görülmemektedir ve bu durum boy kısalığının bir nedeni olarak görülmektedir (90).

Boy kısalığı saptanan her kız çocuğunda TS ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Turner sendromlu çocuklar genellikle düşük tartılı doğarlar. Doğumdan sonra el ve ayak sırtlarında lenf ödeme bağlı şişlikler olabilir. Pterygeum koli, kalkan göğüs, konjenital böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları, kubitus valgus, göz ve kulak anomalileri sendroma eşlik edebilir. Dış görünüş dışıdır, ancak gonadlar hipoplazik, klasik vakalarda fibröz bant şeklindedir (90).

Boy kısalığı TS'da genellikle 6–8 yaşlarında belirginleşir. Bu kişilerde ergenlik gelişmesi olmaz ve ergenlik sürecine eşlik eden boy uzaması da görülmez. Erişkin boyu 135–145 cm arasındadır. Çocukluk döneminde kemik yaşı kronolojik yaşa yakın olmasına karşın, 12–13 yaşlarından başlayarak kemik yaşı geri kalır (5).

Her ne kadar TS, BH eksikliğinden kaynaklanmasa da, tedavisinde BH verilmektedir. BH tedavisi TS'lu birçok kızda erişkin boyun artmasını sağlamaktadır (84).

Noonan Sendromu:

Kısa boy, mental retardasyon, TS'na benzer stigmalar, ön dişlerin düzensizliği, düşük saç çizgisi, pterygeum koli, pektus ekskavatus, kubitus valgus, konjenital kalp anomalisi (pulmoner stenoz, septal defekt), küçük penis, kriptorşidizm, sinirsel tipte sağırılık, yüksek damak ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmemektedir. Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir (5).

Ayrıca; Williams Sendromu, Russell–Silver Sendromu, Bloom Sendromu, Werner Sendromu, Cockayne Sendromu, Rubinstein–Taybi Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Mulibrey Sendromu (Perheentupa Sendromu), Dubowitz Sendromu,

De Sanctis–Cacchione Sendromu, Johanson–Blizzard Sendromu, Seckel Sendromu, HallermannStreiff Sendromu, Smith–Lemli–Opitz Sendromu, Aarskog Sendromu, Robinow Sendromu, Opitz Sendromu, Opitz–Frias Sendromu, Progeria (Hutchinson–Gilford Sendromu), Rothmund–Thomson Sendromu, Prader Labhardt–Willi Sendromu boy kısalığı ile giden bazı sendromlardır (5).

### Endokrin Nedenler

Endokrin sorunların birçoğu büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Endokrin nedenler, boy kısalıkları içinde çoğunun tedavi edilebilir olması nedeniyle önemli yer tutmaktadır. Boy kısalıklarının endokrin nedenlerinin başında BH–IGF–1 eksenini etkileyen durumlar gelir (6).

BHE, hipotiroidizm, Cushing sendromu, diyabetes insipitus, kötü kontrollü diyabetes mellitus ve psödohipoparatiroidizm boy kısalığı nedeniyle başvuran hastalardaki endokrin nedenlerdir. Puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazili olgularda ise, tanı anında boy kısalığı olmayıp erişkin boylarının kısa olma olasılığı olan gruptur (91, 5).

**Tablo 9.** Boy kısalığının endokrin nedenleri (5)

BH ile ilgili olanlar: <ul style="list-style-type: none"><li>• BHE</li><li>• BH duyarsızlığı (Laron sendromu)</li><li>• BİBH (Kowarski sendromu)</li><li>• BH'nun nörosekretuar disfonksiyonu</li></ul>
Hipotiroidi
Hiperkortizolemi
Psödohipoparatiroidi
Puberte prekoks
Diyabetes insipitus,
Kötü kontrollü diyabetes mellitus
Konjenital adrenal hiperplazi

## A) Büyüme Hormonu İle İlgili Nedenler

### Büyüme Hormonu Eksikliği

BHE, klasik olarak boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka neden yokken spontan ve farmakolojik uyarılara BH yanıtının azalması ile karakterizedir (92). BHE'nin insidansı 1/3000 ila 1/4000 arasında değişmektedir (93, 94). Çeşitli çalışmalarda BHE olan çocukların yaklaşık %25–75'inin büyüme tamamlandıktan sonra tekrar test edildiğinde BH düzeylerinin normal bulunduğu gösterilmiştir; bu nedenle gerçek büyüme hormonu eksikliği insidansının 1/10 000 olduğunu belirten yayınlar da vardır (93, 95).

BH eksikliği konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital nedenler arasında idiyopatik BHE, genetik nedenler, anatomik bozukluklar sayılabilir. Akkiz nedenler arasında merkezi sinir sistemi tümörleri (en sık kraniyofaringeoma), radyoterapi, infiltratif hastalıklar, enfeksiyonlar, travma yer alır.

BHE olan hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, radyasyon, anatomik kusur vb.) bulunabilirken, olguların çoğunluğu (%75) idiyopattır (101).

BHE tek başına olabileceği gibi diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile beraber de olabilir. Tek başına BHE olmasına izole büyüme hormon eksikliği (İBHE), BHE'ne bir veya daha fazla ön hipofiz hormonunun eksikliği eşlik ediyorsa çoklu hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) denir.

Bazı çalışmalarda, hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ile BH eksikliği olan hastaların %12 ila %80'inde anatomik anormallik saptanmıştır (96, 97). İzole BHE olan olguların %8,8'inde ve ÇHHE olanların %34,9'unda boş sella görülmüştür (98). Ayrıca MRG'deki adenohipofiz volümü ile serum BH düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu da gösterilmiştir (96, 97).

BHE, merkezi sinir sistemi ışınlanması sonrasında zamanla gelişebilir ve bu durum doza bağlıdır. Hastanın yaşı küçüldükçe ve doz arttıkça, ışınlama sonrasında BHE geliştirme olasılığı artar. Biyolojik etkili doz 40 Gy'den büyükse BHE geliştirme olasılığı %50'den fazladır (99). BHE, kraniyal ışınlama sonrası kanser hastalarının yaklaşık %35 gelişebilir (100).

**Tablo 10.** Büyüme hormonu eksikliği nedenleri (91)

<b>Konjenital nedenler</b>	<b>Akkiz nedenler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anatomik gelişim defektleri</li><li>- Pituitör aplazi, hipoplazi, boş sella</li><li>- Stalk disgenезisi, posterior pituitör bez ektopisi</li><li>- Septo-optik displazi</li><li>- Holoprosensefali</li><li>- Orta hat defekti (yarık damak-dudak)</li><li>- Ensefalosel, anensefali</li><li>• Genetik Faktörler</li><li>- İzole BH eksikliği<ul style="list-style-type: none"><li>○ Otozomal resesif Tip IA, tip1B</li><li>○ Otozomal dominant Tip2</li><li>○ X-bağılı geçen Tip 3</li></ul></li><li>- Kombine hipofizer hormon yetersizlikleri<ul style="list-style-type: none"><li>○ Pit-I mutasyonları</li><li>○ PROP-I mutasyonları</li><li>○ Panhipopituitarizm Tip I, Tip II</li></ul></li><li>- BHRH-r gen mutasyonları</li><li>• BH duyarsızlığı</li><li>• İdiyopatik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipofiz veya hipotalamus tümörleri (kraniyofarengioma)</li><li>• Travmalar(zor doğum veya kafa travmaları)</li><li>• Kanamalar</li><li>• Kraniyal radyasyon</li><li>• Enfeksiyonlar (menenjit)</li><li>• İnfiltratif hastalıklar (histiositoz X)</li><li>• Cerrahi girişimler</li><li>• Otoimmün hipofizit</li><li>• İdiyopatik</li></ul>

### **i. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği (İBHE)**

İBHE, BHE'ne diğer hipofiz hormon eksikliklerinin eşlik etmiyor olabilir. BHRH-r, BH geninin mutasyonları İBHE nedenlerindedir (102). Tüm İBHE hastalarına bakıldığında, %3-30'unun birinci derece yakınında boy kısalığı mevcuttur ve durum hastaların birçoğunun gen mutasyonları taşıdığını düşündürmektedir (102,103).

İBHE klinik bulguları; frontal çıkıklık, kronolojik yaşa göre gelişmemiş bebeksi surat yapısı, burun kökünde gelişim geriliği, gecikmiş ikincil dişler, ön fontanelin kapanmasında gecikme, doğumda makat geliş, uzamış yeni doğan sarılığı, yeni doğan hipoglisemisi, tek ön kesici diş, tiz ses ve erkeklerde mikropenistir (103, 97).

İBHE klinik tabloya ve kalıtımına göre 3 alt gruba ayrılır (103):

### İBHE tip 1

Otozomal resesif geçişlidir ve iki gruba ayrılır:

Tip 1A: İBHE'nin en ağır formudur. Yeni doğan döneminde hastaların doğum ağırlıkları düşüktür, hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür. Doğum sonrası altıncı aydan itibaren ciddi büyüme ve gelişme geriliği başlar. Bu hastaların serumunda BH saptanamaz. İBHE tip 1A, BH tedavisine çok iyi cevap verir, fakat zamanla BH'na nötralizan antikor geliştirirler (104, 105).

Tip 1B: İzole BHE'nin daha hafif bir formudur. BHRH-r mutasyonları etiyolojide yer almaktadır. Bu hastalarda BH uyarı testlerine düşük düzeyde BH cevabı tespit edilmektedir. BH'nu seviyesi çok düşüktür ya da serumda saptanamaz. Bu hastaların BH tedavisine yanıtı iyidir ve nötralizan antikor geliştirmezler (104, 105).

### İBHE Tip 2

Otozomal dominant geçişlidir. Genellikle BH gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi, oldukça değişkendir. Fenotipin şiddeti aynı aile içinde bile farklılık gösterir.

Bu hastaların BH tedavisine yanıtı iyidir. Tedavisiz erişkin boyu -1,8 ve -4,5 SDS arasında değişir (ortanca -3,6 SDS'dir) (103, 106).

### İBHE Tip 3

X'e bağlı resesif geçişlidir.

Hastaların fenotipi çok değişkendir, buna çok farklı bölgelerdeki mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (107).

## **ii. İdiyopatik İzole Büyüme Hormon Eksikliği**

İBHE olgularının büyük çoğunluğunda herhangi bir neden saptanamaz ve bu gruba idiyopatik İBHE denilir (12, 103).

İdiyopatik İBHE erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Erkek/kız oranı farklı yayınlarda 1,6–3/1 olarak bildirilmiştir (108, 109).

Klinik bulgular genel olarak İBHE bulgularını sergiler; doğumda makat gelişi, yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları, uzamış yeni doğan sarılığı, mikropenis ve önde tek kesici diş olması bulgular arasında sayılabilir (103, 97).

### iii. Biyoaktif Büyüme Hormonu (BİBH) (Kowarski Sendromu)

BH genini etkileyerek, biyolojik olarak inaktif BH sentezlenmesine yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (110, 111). Bu mutasyonların bulunduğu tablo ilk kez Kowarski ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir ve biyoaktif BH sendromu olarak adlandırılmıştır (112, 113).

Olguların klinik bulguları klasik İBHE'ne benzer, serum BH düzeyleri normal olduğu halde, BH'nun işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-1 sentezi ve salınımı uyarılmaz, dolayısıyla IGF-1 kan düzeyleri düşük bulunur (12, 103).

Hastaların neredeyse hepsinde farklı BH mutasyonları tanımlanmıştır (BH'nun BH-r'ne ilgisini ve bağlanmasını azaltan mutasyonlar, büyümede etkili olan ERK (extracellular signal-regulated kinase) intraselüler sinyal ileti yolağının BH'nu aktive edişini azaltan ya da ortadan kaldıran mutasyonlar gibi) (103, 110, 111).

### iv. Nörosekretuar Disfonksiyon

Bu tanım, uyarılmış durumlarda BH seviyelerinin normal bulunup, doğal salınım döngüsünde yeterli düzeye ulaşmadığı durumlar için kullanılır (12). Nörosekretuar disfonksiyonu olan çocuklarda BH uyarı testine BH cevabı normalken, 24 saatlik spontan salınım monitorizasyonunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeydedir (10).

Nörosekretuar disfonksiyon tanı kriterleri:

- Boy < 1. persentil,
- Prepubertal büyüme hızı  $\leq 4$  cm/yıl,
- Kronolojik yaşa göre kemik yaşı 2 yıl veya daha fazla geri olması
- Uyarı testlerine BH cevabının normal ( $\geq 10$  ng/ml) olması
- Kan IGF-1 düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeylerinin düşük olması (10).

### v. Büyüme Hormonu Direnci

BH direnci, BH-IGF-1 eksenindeki BH dışı bozukluklara bağlı oluşan bir spektrumdur (1). Bu tabloda İBHE'nin aksine BH düzeyleri normal-yüksek bulunurken, IGF-1 düzeyleri anormal düşük bulunur (1, 113).

Laron Sendromu (ya da Laron tipi cücelik), ilk kez 1966'da Laron ve arkadaşları tarafından, genetik geçişli, hipofiz kaynaklı cücelik olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom Godowski ve arkadaşlarının 1989'da BH-r genini tanımlaması ve Laron



sendromuna yol açan genetik mutasyonları göstermesi üzerine moleküler genetik açısından netlik kazanmaya başlamıştır (114, 115).

Klasik olarak otozomal resesif geçişli olan sendromun ismi artık "primer BH direnci (duyarsızlığı)" olarak anılmaktadır (82, 113).

Bu sendromun çok fazla moleküler çeşitliliği olduğu gösterilmiştir, şimdiye kadar 50'den fazla mutasyon gösterilmiştir (1). Klasik olgularda, BH-r genindeki mutasyonlar, BH bağlayıcı ekstraselüler (hücre dışı) parçada değişikliklere neden olarak, reseptörün BH'nuna ilgisini ve bağlanmasını etkilemektedir (1, 116). BH-r'nin hücre içi parçası-sinyal iletimindeki anormallikler de BH direnci sendromuna neden olabilmektedir (117, 118).

Ayrıca IGF-1'in nadiren görülen kendi gen mutasyonları, IGF-r gen mutasyonları ve IGF-1'in taşınması, temizlenmesi ile ilgili moleküler bozukluklar da BH direnci sendromu nedenleridir (1).

Klinik olarak ağır doğum sonrası büyüme geriliği mevcuttur, beraberinde normal veya yüksek kan BH düzeyleri ve belirgin düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri görülür (1, 113). Bazı hastalarda klasik tablonun aksine normal IGFBP düzeyleri olduğu da gösterilmiştir (115).

Bu hastalarda IGF-1 jenerasyon testine yanıt düşüktür (1,113).

### **Çocuklarda BHE Tanısı**

Çocukluk döneminde BHE tanısını koyarken, kapsamlı bir klinik ve oksolojik değerlendirme, BH-IGF aksını değerlendiren çeşitli biyokimyasal testler ve radyolojik tetkikler yapmak ve tüm bunları çok yönlü olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Günümüzde tanının altın standardı BHE'ni destekleyen klinik, oksolojik, biyokimyasal ve radyolojik verilerin kombinasyonudur (118).

### **Klinik ve Oksolojik Değerlendirme**

Kısa boylu bir çocukta hipotiroidi, kronik sistemik hastalıklar, Turner sendromu veya iskelet bozukluğu gibi büyüme geriliğinin diğer nedenleri değerlendirilmeden ve uygun şekilde olasılık dışı bırakılmadan BHE açısından değerlendirmeye başlanılmamalıdır (119).

BHE açısından araştırmanın başlatılması için gereken oksolojik kriterler:

- Boyun takvim yaşı ve cinsiyete göre ortalamadan -3 SDS ve daha kısa olması;
- Boyun ortalamadan 2 SDS ve daha kısa olması ve 1 yılda büyüme hızının kronolojik yaşa göre büyüme hızı ortalamasından 1 SDS ve daha aşağıda olması (25 persentilin altında) veya 2 yaş üzeri çocuklarda 1 yılda boy SDS'de 0,5'den fazla azalma olması
- Kısa boyun görülmediği durumlarda, büyüme hızının 1 yılda ortalamadan 2 SDS ve daha aşağıda olması (5 persentilden düşük)
- Kemik yaşının takvim yaşından en az 2 SDS geri olması
- İntrakraniyal lezyona işaret eden belirtiler
- ÇHHE'ni düşündürecek belirtiler
- Yeni doğanda BHE belirti ve bulguları (uzamış sarılık, mikropenis, hipoglisemi) (120)

### **Radyolojik Değerlendirme**

Bir yaşından büyük büyüme geriliği olan çocuklarda sol el bilek röntgeninden kemik yaşı değerlendirmesi yapılmalıdır. Bir yaşın altındaki bebeklerde kemik yaşının diz ve ayak bileği röntgenlerinden değerlendirilmesi faydalı olabilir (121).

BHE olan olgularda kemik yaşının takvim yaşından en az iki SDS geri olması beklenir. Kemik yaşında beklenen geriliğin derecesi BHE'nin süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir (122).

BHE ve ilgili bozuklukların tanısında MRG önemli yer tutmaya başlamıştır. MRG çalışmaları, ön hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı agenezisi ve arka hipofiz ektopisi gibi farklı morfolojik anomalilerin gösterilmesine olanak sağlamıştır (123). Ayrıca intrakraniyal tümör, infiltratif hastalıklar ve yapısal bozukluk şüphesinde kraniyal MRG tanıya büyük katkı sağlamaktadır.

Hipotalamus ve hipofiz bölgesinin görüntülemesinde bilgisayarlı tomografinin değeri düşüktür ancak kemik anomalileri için faydalı olmaktadır.

Kafa grafilerinde, kraniyofaringeomada sıklıkla görülen intrakraniyal kalsifikasyonlar tespit edilebilir (123).

## **Biyokimyasal Değerlendirme**

BHE'ni değerlendirmede kullanılan başlıca biyokimyasal testler serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzey ölçümü ve fizyolojik veya farmakolojik BH uyarı testleridir.

### **a) Serum IGF-1 düzeyi**

IGF-1'in serum düzeyi, IGFBP ile bağlı olarak bulunduğu için gün içinde sabittir (124). Bu nedenle dolaşımda bulunan IGF-1'in ölçümü ile BH durumunu değerlendirmek olasıdır. Ancak IGF-1 düzeyindeki azalma BHE olan bir çocukta olduğu gibi, kötü beslenen, hipotirodisi olan, hepatik hastalığı olan çocuklarda da görülebilir (125, 126). Ayrıca IGF-1 düzeyi belirgin bir şekilde yaş ve ergenlik gelişiminden de etkilenmektedir (127, 14). IGF-1 düzeyi erken çocukluk döneminde çok düşük iken, ergenlik döneminde yükseliş göstermektedir. Özellikle beş yaşından küçük çocuklarda görülen düşük IGF-1 düzeyleri, bu yaş grubu için normal olabilir. Bu sebeple IGF-1'in değerlendirilmesinde yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş eğrilerin kullanılması önerilmektedir (127).

### **b) Serum IGFBP-3 düzeyi**

Bilinen altı IGFBP içerisinde IGFBP-3, IGF peptidlerinin serumdaki başlıca taşıyıcısıdır. IGFBP-3 değerleri IGF-1 ve IGF-2 konsantrasyonlarını birlikte yansıtmaktadır. Yaş ve beslenme durumunun IGFBP-3 düzeyleri üzerindeki etkisi IGF-1'den daha azdır. Ayrıca IGFBP-3 ölçüm yöntemleri IGFBP'lerin IGF peptidlerinden ayrılmasını gerektirmez ve teknik olarak ölçülmesi daha kolaydır (128, 129). IGFBP-3'ün molar konsantrasyonları ile IGF-1 ve IGF-2 molar konsantrasyonlarının toplamı arasındaki yakın korelasyon, IGFBP-3 değerlendirmesinin, BH durumunu tek başına yapılan IGF-1 değerlendirmesinden daha iyi yansıtabileceğini düşündürmektedir (130).

### **c) BH Uyarı Testleri**

BH salgısı pulsatildir ve rastgele alınan kan örneğinde BH zirve değerini yakalamak çok zordur. Bu nedenle, BHE tanısını koymak için rastgele alınmış tek bir bazal BH düzeyi yerine BH uyarı testleri kullanılmaktadır (27, 131).

BH uyarı testleri, standart olarak sabah 08:30–10:00 arasında ve bir gecelik açlıktan sonra uygulanmalıdır. Ayrıca iki uyarı testinin 24 saat içinde arka arkaya

uygulanması önerilmemektedir (stimulasyon ile hipotalamo–hipofizer aks ve BH izoformlarının bileşimi etkilenebildiği için) (132).

Günümüzde BHE tanısı koymak için en az iki tane BH uyarı testi yapılması tavsiye edilmektedir (118). Bununla birlikte tanımlanmış merkezi sinir sistemi patolojisi, radyoterapi geçmişi, ÇHHE veya genetik bozukluğu olan olgularda tek BH uyarı testi tanı için yeterli olmaktadır (118). Merkezi sinir sistemine radyoterapi alan veya hipofiz/hipotalamus bölgesinin malformasyonları olan hastalarda yıllar içinde BHE gelişebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda BH durumunun tekrarlanan testlerle değerlendirilmesi gerekmektedir (118).

BH uyarı testlerinde, bir gecelik açlığın ardından arjinin, klonidin, glukagon, insülin, propranolol ve L–Dopa gibi farklı uyarıcı ajanlar kullanılır. Farklı merkezlerde iki uyaran sırayla veya kombine bir şekilde de kullanılabilir (131). Büyüme hormonu uyarı test protokolleri Tablo 11’de gösterilmiş.

Genel olarak büyüme hormonu uyarı testi sonuçlarında maksimum BH değerinin <20 mU/l (<10 mcg/L ya da <10 ng/ml) olması BHE’ni gösterir (12).

İnsülin tolerans testi (İTT), erişkinde tercih edilen ve altın standart olarak kullanılan farmakolojik BH uyarı testidir. Erişkin dönemde BHE tanısı için en güvenilir test olduğu kabul edilir (133). Hipoglisemi riski nedeniyle çok az çocuk endokrinolog BHE değerlendirmesinde İTT kullanır. İTT’nin iki yaşının altındaki çocuklarda uygulanması önerilmemektedir (134).

Klonidin alfa adrenerjik agonisttir ve BH salgısını santral etki ile uyarır. Çocuklarda BH uyarımında güvenilir bir ajan olarak kullanılmaktadır (135).

**Tablo 11.** Büyüme hormonu uyarı test protokolleri (132)

<b>UYARAN</b>	<b>DOZ/YÖNTEM</b>	<b>BH İÇİN ÖRNEK ALMA ZAMANI (dakika)</b>	<b>YAN ETKİ</b>
<b>EGZERSİZ</b>	Ergometre, 2W/kg (10 dakika) 0, 15, 20	Merdiven tırmanma	
<b>ARJİNİN HCL</b>	0,5 gr/kg (maksimum 30 gr) (30 dakika içinde %10 arjininin %0,9 NaCl içinde intravenöz infüzyonu)	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Metabolik asidoz
<b>ORNİTİN HCL</b>	12 gr/m <sup>2</sup> (30 dakika içinde %6,25 ornitin %0,9 NaCl içinde intravenöz infüzyonu)	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	
<b>İNSÜLİN</b>	0,1-0,05 IU/kg intravenöz	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Ciddi hipoglisemi
<b>ARGİNİN-İNSÜLİN</b>	Arjinin test protokolünü uygula + arjininden 60 dakika sonra insülin uygula	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150	
<b>KLONİDİN</b>	0,15 mg/m <sup>2</sup> oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150	Yorgunluk Hipotansiyon
<b>GLUKAGON</b>	0,1 mg/kg intravenöz ya da subkütan (glukagondan 2 saat önce verilen 0,75 mg/kg oral propranolol ile kombine edilebilir)	-30, 0, 60, 90, 120, 150, 180	Bulantı
<b>L-DOPA</b>	15 kg altında 125 mg, 35 kg altında 250 mg, 35 kg üstü 500 mg oral	-30, 0, 30, 60, 90, 120	Bulantı
<b>BHRH</b>	1 µg/kg intravenöz bolus	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	

#### **d. BH Durumunu Değerlendirmede Kullanılan Diğer Testler**

Farmakolojik testler normal fizyolojik koşullar altında her zaman BH salgısını yansıtmayabileceğinden, BHE tanısında, 24 saatlik BH profili çıkarılması, üriner BH değerlendirmesi gibi BH salgısını fizyolojik olarak değerlendiren testler de kullanılabilir (132).

## **B) Diğer Endokrin Nedenler:**

### **i. Tiroid Hormonu Eksikliği**

Büyüme geriliğinden şüphelenildiğinde tiroid hormonu taraması ilk yapılacak tetkikler arasındadır (10). Hipotiroidi her ne çeşitte ve şiddette olursa olsun, çocukluk çağında en sık görülen bulgusu büyüme geriliğidir (6).

Tiroid hormonu doğum sonrası dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biridir. Bununla birlikte BH olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz (136).

Hipotiroidili olgularda spontan BH salınımı bozulmuş, somatotrop hücre sayısı azalmıştır. Bu hastaların BH uyarı testlerindeki zirve BH düzeyi düşük saptanmaktadır. Bu nedenle BH uyarı testleri uygulanmadan önce serum tiroid hormon düzeylerine mutlaka bakılmalıdır (52).

Hipotiroidi tanısı klinik bulgulara, kemik yaşına ve kan tiroid hormon düzeylerine bakılarak konur (84, 5).

Hipotiroidiye bağlı boy kısalığında, tiroksin tedavisine cevap oldukça iyidir. Tedaviyle birlikte büyüme hızlanır, çocuk kendisine uygun büyüme çizgisini yakalar ve kemik yaşı normale döner (6).

### **ii. Cushing Sendromu**

Cushing sendromu, endojen veya eksojen kaynaklı glukokortikoid fazlalığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Etkilenen birçok çocukta kısa boy, rölatif obezite, aydede yüz, pletora, bufalo hörgücü, sitria, akne, virilizasyon ve hipertansiyon görülmektedir (84, 5).

### **iii. Diyabetes Mellitus**

İnsülin bağımlı diyabeti olan çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülmektedir.

İnsülin anabolik bir hormondur ve protein metabolizmasını uyarıcı etkisi vardır. Büyüme geriliği daha belirgin olarak kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde görülmektedir (5).

#### **iv. Diyabetes İnsipitus**

Bu hastalarda büyüme hızı, boy kısalığı iyi tedavi edilmezse veya yeterli kontrol ağılanmazsa azalır. Asıl neden yetersiz kalori alımıdır (84).

#### **v. Psödohipoparatiroidizm**

Psödohipoparatiroidizmde boy kısalığı sık görülen bir özelliktir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum kalsiyum düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Bu hastalarda boy kısalığının tedavisi yoktur (5).

#### **vi. Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Bu hastalarda boy erken dönemde yaşlılarından uzun olmakla birlikte, hızlı kemikleşme sonucu bu hastaların erişkin boyları kısa olur (5).

#### **Diğer Nedenler**

##### **i. Beslenme Bozuklukları**

Ülkemizde ve dünyada en sık büyüme geriliği nedeni nütrisyonel nedenlerdir. Çocuklar kalıtsal büyüme potansiyellerine, ancak yeterli ve dengeli beslenme ile erişebilirler. Büyümenin hızlı olduğu dönemlerde alınan enerjinin %10'dan fazlası büyüme için harcanır (137). Bu yüzden nedeni ne olursa olsun, beslenme yetersizliğinin değişmez sonucu büyüme geriliğidir. Çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde olmak üzere, dünyadaki çocuk nüfusunun %50'si, beslenme yetersizliği çekmektedir ve bu durum birçok çocuğun büyüme geriliğinin asıl sorumlusudur (6, 137).

Malnütrisyonadaki boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli nütrientlerin, özellikle protein ve kalorinin, yeterli alınmamasıdır (5). Besin eksikliği kısa süreli ise diyetin düzeltilmesi ile çocuk büyümeyi yakalayabilir. Kronik ise, boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez (5). Kronik beslenme yetersizliğinde görülen büyüme geriliğinin nedeni büyük olasılıkla, beslenme yetersizliğine endokrin cevaptan kaynaklanmaktadır. 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 (138). IGF-1 düzeyleri açlıkla birlikte hızla azalır. Açlık sırasında göreceli bir BH direnci mevcuttur.

Nütrisyonel büyüme geriliğinde, BH'na direnç geliştiği için, bu hastalarda BH tedavisinin yeri yoktur (90).

## ii. Kronik Hastalıklar

Birçok kronik hastalık, çocukluk çağında büyüme geriliğine neden olur; örneğin astım, böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi ve mental retardasyon nedenlerden bir kaçıdır (6).

Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, kronik doku hipoksisi, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenmektedir (5). Genellikle sistemik hastalığın tedavi edilmesinden ya da kontrol altına alınmasından sonra büyüme hızlanır (5).

Büyüme geriliği ile başvuran hastanın ilk değerlendirilmesinde, tam kan sayımı, kan biyokimya testleri, kan gazı ve tam idrar analizi gibi basit testler yapılarak etiyolojide majör organ sistemi ve metabolizma hastalıkları dışlanmalıdır (6). Büyüme geriliğine neden olan kronik hastalıklar Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12.** Büyüme geriliğine neden olan kronik hastalıklar (5)

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Crohn hastalığı, ülseratif kolit Malabsorbsiyon sendromları (çöliak sendromu, kısa bağırsak sendromu) Kistik fibrozis Kronik gastroenterit
Kronik Karaciğer Hastalıkları	
Böbrek Hastalıkları	Konjenital anomaliler (polikistik böbrek vb) Renal tübüler asidoz Nefrotik sendrom Kronik glomerulonefritler Pyelonefrit Obstüriktif üropati Fankoni Lowe Bartter Liddle Nefrojenik diyabetes insipidus



**Tablo 12.** Büyüme geriliğine neden olan kronik hastalıklar (Devamı)

Kalp Ve Dolaşım Sistemi Hastalıkları	PDA VSD Aort stenozu Fallot tetralojisi Pulmoner stenoz Aort koarktasyonu Atriyoventriküler kanal Büyük damarların transpozisyonu
Kronik Anemiler	
Metabolizma Hastalıkları	Mukopolisakkaridozlar Lipidozlar Diğer depo hastalıkları
Solunum Sistemi Hastalıkları	Bronşiektazi Bronşiyal astım

### **iii. Psikososyal Nedenler**

Boy kısalığına, organik, hormonal, biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın yalnızca psikolojik nedenler de yol açabilmektedir (10). Mutsuz, stres altında veya ihmal ve istismara uğrayan çocukların büyüme ve gelişmesinin bozulduğu bilinmektedir.

Tedavi edilmeyen çocuklar kısa boylu kalırken, çocuğun bulunduğu ortamın düzeltilmesi, ya da değiştirilmesi, hem klinik hem de laboratuvar bütün anormalliklerin düzelmesini sağlar (6, 139).

### **iv. Kronik İlaç Alımı**

Bazı tedavi rejimleri büyümeyi olumsuz etkilemekte ve boy kısalığına neden olabilmektedir. Örneğin: glukokortikoidler, hipotalamik BHRH, hipofizer BH ve periferik IGF-1 yapımını durdurmaktadır. Yüksek doz östrojen veya androjen, kemik yaşının ilerlemesine neden olarak epifizlerin erken kapanmasına ve boy kısalığına neden olmaktadır. Yine metilfenidat, dekstroamfetamin gibi ilaçlar, IGF-1'in periferik etkisini inhibe etmektedir (125).

### **2.4.2. Boy Kısalığının Tedavisi**

Boy kısalığının tedavisinde öncelikli olarak altta yatan nedenin tedavi edilmesi gelir. BHE, İBK ve boy kısalığı ile giden bazı durumlarda BH tedavisi uygulanmaktadır (142).

Son dönemde, BH direnci ve primer IGF-1 eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinant insan IGF-1'i üretilmiştir ve bazı ülkelerde kullanılmaya başlanmıştır.

### **Büyüme Hormonu Tedavisi**

BH, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edilmiştir. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatılmıştır (140). İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları 1985 yılına kadar kullanılmış olmakla birlikte, hem tedavi etkinliğinin daha az olması, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığı riskinin gündeme gelmesi üzerine rekombinant genetik teknoloji ile sentetik büyüme hormonu elde edilmesi ihtiyacı doğmuştur (140, 141). İlk sentetik BH, 1981 yılında üretilmiş ve 1985 yılında kullanım onayı almıştır (142, 77).

Rekombinant büyüme hormonu tedavisi ilk ortaya çıktığında, tedavi oral yoldan verilmekteydi; fakat etkinliğin az olması nedeniyle, zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk subkütan enjeksiyon tedavisine geçilmiştir (140).

İlk dönemlerde, yalnızca BHE olan çocuk hastalara tedavi uygulanmaktayken, rekombinant büyüme hormonu üretiminin kolaylaşması ile zaman içinde TS, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlarda, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, çöliak gibi kronik hastalıklarda, İBK ve SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda rekombinant büyüme hormonu tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, erişkinlerde BHE nedeni ile ortaya çıkan bazı durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda da kullanılmaya başlanmıştır (140, 141).

Büyüme hormonu tedavisinde doz ayarlaması, hastanın yaşına, cinsiyetine ve hastalığına göre değişkenlik göstermektedir (140, 208). Doz vücut ağırlığı veya yüzey alanı esas alınarak hesaplanmaktadır. Daha çok vücut ağırlığı kullanılmakla birlikte, obez hastalarda yüzey alanı kullanılması önerilmektedir. Genel olarak BH tedavi dozu Avrupa'da 0,2 mg/kg/hafta (30µg/kg/ gün), ABD'de 0,3 mg/kg/hafta (yaklaşık 45µg/kg/gün) şeklinde kullanılmaktadır. Ancak hastanın büyüme hızının beklenenden

daha az olması durumunda, klinisyen tedaviyi daha yüksek dozlarda verebilmektedir (143).

BH tedavisini yüksek dozda alanların düşük dozda alanlara göre daha iyi bir final boya ulaştıkları gösterilmiştir. Bu nedenle zaman içinde tedavi dozunun 0,36 mg/kg/haftadan 0,46 mg/kg/haftaya yükseltilmesi FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (144). Yine TS'lu hastalarda fizyolojik dozun üstünde BH tedavi dozlarının kullanılmasının büyüme hızını iyileştirdiği gösterilmiştir (145).

Bazı çalışmalarda 0,63 mg/kg/hafta gibi yüksek dozların daha etkili olduğu ancak bu dozu kullanan bazı hastalarda IGF-1 düzeylerinin akromegali hastalarındaki düzeylere yakın değerlere ulaştığı görülmüştür. Uzun süre yüksek seyreden IGF-1 değerlerinin potansiyel kanserojen etkisi olabileceği ve bu nedenle yüksek IGF-1 düzeylerine yol açacak yüksek doz BH tedavilerinden kaçınılması gerektiği belirtilmektedir (146, 147).

BH tedavisi haftada 6 ya da 7 gün, gece, tek doz, subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır (140, 148). Puberte döneminde dozun %50–100 artırılması önerilmektedir. Böylece pubertede boy uzaması daha belirgin olmaktadır (10, 7).

Tedavi sırasındaki büyüme hızı, doğum ağırlığı, mevcut ağırlık, tedavi başlandığı andaki boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi, enjeksiyon sıklığı, BH dozu ile pozitif, tedavinin başındaki yaş ve BH uyarı testlerindeki zirve BH değeriyle negatif korelasyon göstermektedir (150). Küçük yaş, daha kısa boy, kemik yaşındaki geriliğin fazla olması, tedavi başlandığı andaki boy SDS'sinin hedef boy SDS'sinden düşüklük derecesinin daha fazla olması, uyarı testlerinde daha düşük BH yanıtı alınması tedaviye yanıtı arttıran faktörlerdir (77). Büyüme yanıtı özellikle tedaviye prepubertal dönemde başlanan hastalarda daha yüksektir (150). Ayrıca tedaviye geç başlanması büyüme için kalan zamanın az olması nedeniyle kısa yetişkin boyla sonuçlanmaktadır (13). Bunlarla birlikte erken teşhis ve BH tedavisinin daha erken yaşlarda başlanması, küçük çocuklarda daha düşük doz kullanımı gerektirmesi nedeniyle maliyet etkindir (151).

BH tedavisinin maliyeti oldukça yüksek olup, 20 kg'lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15 000\$'dır. Bu gider yaklaşık olarak ülkemizde de

geçerlidir (10). Tedavinin yüksek maliyeti ve tedaviye alınan yanıtın değişken olması nedeni ile tedavinin kişiye özel planlanması önerilmektedir (153).

BH tedavisinin ilk yılı büyüme hızı çok artmaktadır (8–9 cm/yıl), daha sonraki yıllarda bazal değerlere göre yüksek, ancak tedavinin ilk yılına göre daha düşüktür. Bu nedenle BH tedavisine tanı konur konmaz, mümkünse erken yaşlarda başlanması gerekmektedir (149).

BH tedavisine en iyi sonuçlar ağır BHE olan olgularındır (84, 140). İzole BHE tanısıyla tedaviye başlanan olgularda ortalama boy kazancı, 1,5–2 SDS'ye, en fazla 3,5 SDS'ye ulaşmaktadır (103, 154). Hatta BH tedavisine erken yaşta başlayan olgularda, ebeveynlere göre hesaplanan hedef boya ulaşmak mümkün olmaktadır. Yine de gerçek boy beklentisi, normal boy dağılımının alt sınırlarına yakın olmalıdır (152).

Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan hastalar, İBHE olan hastalar ile karşılaştırıldığında tedaviye yanıtları daha iyidir (152).

BH'nu tedavisi genel olarak çocuk hedef erişkin boyuna ulaşana kadar sürer. Fakat tedavi kesilmesi sonucu, büyüme hızında düşme görülebilmektedir (140). Ancak BHE olgularında, erişkin dönemde de tedaviye devam edilmesi söz konusu olduğundan, son yıllarda tedavi süresine yaklaşım değişmiştir (155).

İBK' da BH tedavisinin etkinliği tartışmalıdır (140, 141). Fakat İBK olgularının tedavi verilmediği zaman, normal erişkin boyuna, ya da hedef boylarına ulaşmadıkları görülmektedir (156).

Bazı araştırmalara göre, İBK olgularında BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızında bir artış görülse de kontrol grubuna göre final boyda belirgin bir değişiklik görülmemektedir (156, 157).

Büyüme hızı, büyüme hormonu tedavisi süresince yaşa uygun büyüme hız eğrilerinin 50. persentilinden daha hızlı olmalıdır (158).

### **Büyüme Hormonu Tedavisinin Yan Etkileri Ve Kontraendikasyonları**

Hipofiz kaynaklı BH'nu kullanılırken kaydedilen en ciddi yan etki ölümcül spongiform ensefalopati olan Creutzfeldt-jakob hatalıydı. Ancak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen BH kullanımından sonra bu yan etki hiç gözlenmemiştir (148, 159, 160).

Günümüzde en sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesindeki geçici rahatsızlıklardır (140). Özellikle çocuklara özgü yan etkiler ise, geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır (148).

Tedavinin başlangıcında, bir veya iki haftada kendiliğinden gerileyen ödem, sodyum retansiyonu, ılımlı renin aktivite artışı/aldosteron yüksekliği görülebilmektedir. Santral sinir sistemine sıvı kayması sonucu benign intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) bulguları (başarısı, papil ödem, kusma, görme kaybı), tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkabilir. Pödötümör serebri tablosundan BH'unun su tutucu etkisi ve/veya lokal IGF-1 artışına sekonder beyin omurilik sıvısının artışı sorumlu tutulmaktadır (77).

BH tedavisiyle T4'ün T3'e periferik dönüşümü artmıştır ve bu nedenle tedavi alan çocukların %25'inde hipotiroidi saptanabilmektedir. Ayrıca ÇHHE olanlarda, BH tedavisinin hipotiroidiyi aşık hale getirebileceği bilinmektedir (77).

İnsülin sensitivitesinde azalma BH fizyolojik etkilerindedir. Uzun süreli BH tedavisi ile gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabet sıklığında herhangi bir artış gösterilmemiştir. Ancak TS, Prader Willi sendromu, SGA doğum gibi diyabet geliştirme riski yüksek olan hastalar bu açıdan dikkatle izlenmelidir. Diyabetes mellitus BH tedavisi için bir kontrendikasyon olmayıp, bu olgulara standart diyabet bakımı uygulanması yeterli görülmektedir (161).

Tedavisi esnasında IGF-1 düzeyleri artarken IGFBP-3'ün artmaması durumunda malignite (prostat, meme, kolorektal) riskinin arttığı ileri sürülmektedir (10,7).

BH tedavisi gören çocukların %10–30 kadarında BH'na karşı antikor gelişebilmedir ancak olguların sadece %0,1 kadarında BH etkisi değişmektedir (77).

BH tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde ve tedavisini takiben hastalısız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda, epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontraendikedir (160).

BH tedavisi esnasında görülen yan etkiler Tablo 13'te belirtilmiş, ancak bu yan etkilerin çoğunun yüksek dozlarda görüldüğü bilinmelidir (140).

**Tablo 13.** Büyüme hormonu tedavisinin yan etkileri (140)

Yan Etkinin Sıklığı	Yan etki
En sık	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (nodül, eritem, enjeksiyon sonrası ağrı, morluk, kaşıntı, lipoatrofi, şişlik)
Daha az sıklıkta	Baş ağrısı Bulantı Alt ekstremitte ağrısı Ateş Kusma
Diğerleri	Metabolik: Hafif, geçici periferik ödem Kas iskelet sistemi: Artralji, karpal tünel sendromu, parestezi, Cilt (nadir): Var olan benlerin büyümesi, artmış cilt pigmentasyonu Endokrin: Jinekomasti Pankreatit (nadir)
Özellikle çocuklarda görülen yan etkiler	Geçici kafa içi basınç artışı Femur başı epifizlerinde kayma Jinekomasti

### **Büyüme Hormonu Tedavisinin İzlemi**

BH tedavisi verilen hastaların izlemi, tedaviye uyum ve iyi kontrol açısından önemlidir. Bu hastaların 3–6 aylık aralıklarla çocuk endokrinoloğu tarafından izlemlerinin yapılması gerekmektedir. Yapılacak kontrollerde büyüme hızı ve SDS artışının takibi izlemdaki en önemli parametrelerdir (162). Yine kemik yaşı ve ergenlik durumunun değerlendirilmesi de önemli parametrelerdendir.

Boy uzaması ile ilişkili olması nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir (140). Çocuklarda, özellikle yeni doğanlarda IGFBP-3 izleminin daha önemli olduğu belirtilmektedir (156). Yüksek IGF-1 düzeylerinde malignite riski bulunabileceği için, BH tedavisi süresince IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri izlenmelidir (77). Tedavisi sırasında bu iki parametrenin yılda en az bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (140).

Tedavi sırasında hipotiroidi veya adrenal yetersizlik görülebilmektedir, bu nedenle belirli aralarla tiroid ve adrenal işlevlerini kontrol etmek gerekir (149).

Tedavinin başlangıcında ve her izlemde, hastanın psikososyal durumu ve gelişiminin yaşına uygun olup olmadığı değerlendirilmeli, hasta araya giren medikal problemler ve olası yan etkiler açısından sorgulanmalıdır (13, 14, 33).

BH tedavisinde büyüme yanıtının beklenenden düşük olmasının birçok olası nedeni vardır. Bunlar, tedaviye uyumsuzluk, yanlış uygulama tekniği, tedavinin uygulanma zamanlamasının yanlış olması, endojen veya egzogen yüksek doz glukokortikoid varlığı, tanı konulmamış hipotiroidi, yetersiz beslenme, araya giren hastalıklar, eşlik eden kronik hastalıklar, BH antikorlarının oluşması ya da yanlış tanı konulmuş olması olabilir. Tedaviye yanıtı düşük olan hastaların bu açılardan takip edilmesi gerekmektedir (163).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda büyüme hormonu tedavisi alan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya, 01.01.1990–30.07.2016 tarihleri arasında hastanemizde tedavisi başlanmış ve en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların verileri en az 1 yıl, en çok 5 yıl süresince toplandı. Beş yılının üzerinde tedavi alan 10 hastanın ilk 5 yıllık verileri değerlendirildi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.05.2017 tarihinde 2017/183 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

Büyüme hormonu tedavisi başka bir merkezde başlanmış olan, çalışma esnasında bir yıldan az süreyle tedavi almış olan, tedavisine uyum göstermeyen, herhangi bir nedenle üç ay ve daha uzun süre tedavisine ara vermiş/verilmiş olan, tedavi başlangıcındaki ve/veya izlemdeki verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar tanılarına göre 6 gruba ayrıldı: Grup 1)İBHE, Grup 2)TS, Grup 3) ÇHHE, Grup 4) BİBH, Grup 5) İBK, Grup 6) SGA.

İBHE tanısı, ölçülen boyun o yaş ve cinsiyet için <3. persentil veya <-2 SDS, yıllık uzama hızının <25. Persentil, kemik yaşının takvim yaşına göre 2 yıl ya da daha fazla geride olması, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre düşük bulunması, boy kısalığına neden olabilecek diğer patolojik boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilmesi halinde yapılan farmakolojik uyarı testlerinin en az ikisine yetersiz büyüme hormonu yanıtının (büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtı <10 ng/ml) alınmış olması ile konuldu (5, 84, 91).

TS tanısı, yapılan kromozom analizi sonucuna göre konuldu.

İBHE tanı kriterlerini taşıyan hastalarda, bir veya daha fazla ön hipofiz hormon eksikliğinin bulunması durumunda ÇHHE tanısı konuldu.

BİBH tanısı boyu <3. persentil veya <-2 SDS olan, büyüme hızı <25. persentil olan, kemik yaşı takvim yaşından 2 yıl ve daha fazla geri olan, düşük doğum ağırlığı öyküsü olmayan, sistemik hastalığı ve malnütrisyonu bulunmayan, büyüme hormonu eksikliği olmayan (büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtı  $\geq$ 10 ng/ml), serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi <-2 SDS olan, IGF jenerasyon testinde bazal IGF-1 düzeyindeki artışı >15 ng/ml olan hastalara konuldu (12, 103, 112).



Boy <3. persentil veya <-2 SDS olan, doğum ağırlığı gestasyon süresine göre normal, vücut oranları normal, kronik hastalığı olmayan, psikiyatrik veya duygusal bozukluğu bulunmayan, beslenme durumu normal, büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olan hastalara İBK tanısı konuldu (25, 92, 141) .

Bu gruplar dışında büyüme hormonu tedavisi başlanmış olan ve grup oluşturmak için yetersiz sayıda olan iki Noonan sendromu ve bir sarkoidoz tanılı hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların dosyalarından doğum tarihleri, yıllık muayene tarihleri belirlendi. Hastaların tedavi başlangıcındaki ve her muayenedeki yaşı desimal takvim yaşı olarak hesaplandı.

Çalışma grubunun başvuru tarihinden tanı tarihine kadar geçen süre “ tanı alma süresi”, başvuru anından tedavi başlandığı zamana kadar olan süre “izlem süresi” ve tanı konulduktan sonra tedavi başlanana kadar geçen süre “tedaviye başlama süresi” olarak not edildi.

Hastaların doğum ağırlıkları Lubchenko’nun büyüme eğrisine yerleştirildi ve gestasyon yaşına göre 10. persentilin altında olan bebekler SGA olarak değerlendirildi. Diğer tanı gruplarına dahil olmayan SGA tanılı hastalar Grup 6’ya dahil edildi.

Hasta dosyalarından hastaların doğum verilerine ulaşıldı. Otuz yedi haftanın altında doğan bebekler prematüre olarak değerlendirildi.

Yıllık kontrollerindeki boy ölçümleri ‘SECA 242’ marka dijital boy ölçüm cihazı ile, ağırlık ölçümleri ‘SECA 813’ marka dijital tartı ile yapıldı.

Olguların boy ve ağırlık SDS’leri aşağıdaki formüle göre, ülkemiz referansları kullanılarak hesaplandı (33):

$$\text{Boy SDS} = \frac{(\text{Ölçülen boy (cm)} - \text{aynı yaş ve cinsiyetteki 50. persentil boy})}{\text{Standart Sapma}}$$

Standart Sapma

Hastaların boy ve vücut ağırlığı değerlerinden BKİ hesaplandı. Hastaların yaş ve cinsiyete göre BKİ persentilleri O. Neyzi’nin referans değerleri esas alınarak belirlendi (27) ve DSÖ–2007 referans değerleri esas alınarak sınıflandırıldı. Buna göre BKİ, <15. persentil zayıf, 15–84. persentil normal, 85–94. persentil fazla kilolu, ≥95. persentil obez olarak değerlendirildi (166).

Hastaların pubertal muayene bulguları dosyalardan tarandı ve puberte değerlendirilmesi Tanner evrelemesine göre yapıldı (167). Erkeklerde testis ölçümleri için Prader orşidometresi kullanıldı.

Hasta kayıtlarından anne ve baba boyu bilgisine ulaşıldı. Anne ve baba boyu kullanılarak aşağıdaki formüle göre hastaların hedef boyu hesaplandı.

Kız çocuk için hedef boy:  $\frac{(\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13)}{2}$

2

Erkek çocuk için hedef boy:  $\frac{(\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} + 13)}{2}$

2

Çalışma grubunun kemik yaşları, çekilen el bilek grafilerinden Greulich Pyle metoduyla belirlendi (37). Hastaların yaş ve kemik yaşı bilgisi kullanılarak Bayley-Pinneau yöntemi ile “öngörülen erişkin boy”ları hesaplandı (168).

Fizik muayenesi esnasında genetik anomalisi olabileceği düşünülen hastalardan genetik konsültasyonu istendi ve gerekli görülenlere kromozom analizi yapıldı.

Çalışmamızda hastaların tamamına klonidin ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. Test öncesi hastalardan bazal kan örneği alındı, sonrasında hastalara klonidin 0,15 mg /m<sup>2</sup> oral olarak verildi ve 30., 60., 90., 120. dakikalarda büyüme hormonu düzeylerine bakıldı (132). Uyarı testlerinde maksimum büyüme hormonu yanıtının <10 ng/ml altında olması yetersiz BH salgısı olarak değerlendirildi. Birinci testte BH yetersizliği tespit edilen hastalara ikinci büyüme hormonu uyarı testi yapıldı.

Hastaların IGF-1, IGFBP-3 değerlerine laboratuvar kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS düzeyleri ülkemiz referansları esas alınarak hesaplandı (169). Elde edilen boy SDS kazanımları ( $\Delta$ -boy SDS), IGF-1 SDS kazanımları ( $\Delta$ -IGF-1 SDS), IGFBP-3 SDS kazanımları ( $\Delta$ -IGFBP-3 SDS), TY–KY farkı, TY/KY oranı hesaplandı.

Kullanılan ilaç dozları, tedavi başlangıcında ve yıllık kontrollerde mg/kg/gün olarak hesaplandı.

Hastaların hipofiz MRG sonuçlarına hasta kayıtlarından ulaşıldı. Hipofiz MRG sonuçları normal ve patolojik olarak gruplandırıldı. Patolojik hipofiz MRG sonuçları, hipofiz bez kalınlığı azalmış, pariyel empty sella, empty sella, kraniofaringeoma, hipofizde kist/mikroadenom bulunması şeklinde beş gruba ayrıldı.

Hastaların hipofiz bez kalınlığı yaşı göre değerlendirildi. Buna göre normal hipofiz bez kalınlığı 0-1 yaş için 3,5–0,5 mm, 1,1–5 yaş için 4,0–0,7 mm, 5,1–10 yaş için 4,5–0,6 mm, 10,1–15 yaş için 5,3–0,8 mm, 15,1–20 yaş için 6,1–0,3 mm olarak belirlendi (170). Hipofiz MRG’de hipofiz bez kalınlığı  $\geq 3$  mm ve sella’nın  $< \%50$ ’si serebrospinal sıvı ile dolu olanlar parsiyel empty sella olarak, hipofiz bez kalınlığı  $\leq 2$  mm ve sella’nın  $> \%50$ ’si serebrospinal sıvı ile dolu olanlar empty sella olarak kabul edildi (171).

Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler, hastaların ek hastalıkları, tedavisi sonlanan hastaların tedavi sonlanma nedenleri hasta kayıtları taranarak belirlendi.

Tedaviye uyum, hasta ve/veya yakının beyanına göre belirlendi. Tedaviyi düzensiz olarak kullandığını belirten veya üç ay ve üzerinde herhangi bir nedenle tedaviye ara vermiş olan hastalar tedaviye uyumsuz olarak değerlendirildi ve çalışmadan çıkarıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmadaki verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde sayısal veriler için ortalama, median, standart sapma, minimum ve maksimum değerler; kategorik veriler için ise frekans ve yüzde değerleri kullanıldı.

Çalışmada zaman içinde değişimin değerlendirildiği bağımlı veri grubu karşılaştırmalarında, iki grup arasındaki karşılaştırmalar Wilcoxon signed–ranks testi ile, ikiden fazla grup arası değerlendirmeler Friedman non–parametrik varyans analizi ile gerçekleştirildi; yıllar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli bulunması durumunda, farkın hangi parametlerden kaynaklandığının tespit edilmesi için post–hoc ikişerli pairwise karşılaştırmaları yapıldı ve bunun için Wilcoxon signed–ranks testi kullanıldı. Çalışmada bağımsız veri grubu karşılaştırmalarında iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile, ikiden fazla grup arası değerlendirmeler Kruskal–Wallis non–parametrik varyans analizi ile gerçekleştirildi; gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli bulunması durumunda, farkın hangi gruptan kaynaklandığının tespit edilmesi için yapılan post–hoc ikişerli karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi kullanıldı.

İki sayısal parametre arası ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Çalışmanın verilerinin grafiksel gösterimlerinde bar grafiklerinden, pasta grafiklerinden, çizgi grafiklerinden, stacked (bindirme) grafiklerinden ve scatter-dot (saçılım) grafiklerinden faydalanıldı.

Çalışmada gerçekleştirilen tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak %5 Tip-1 hata ( $p < 0,05$ ) kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık tespit edilmesinden sonra gerçekleştirilen post-hoc ikişerli karşılaştırmalarda ise Bonferroni düzeltmesine göre ( $0,05/\text{ikişerli karşılaştırma sayısı}$ ) anlamlılık değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 21.0 (IBM Inc, Armonk, NY, USA) yazılımı ile yapılmıştır.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1990 ila 30 Temmuz 2016 tarihleri arasında, büyüme hormonu tedavisi alan toplam 337 hastanın verileri değerlendirildi ve çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 204 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Kayıtlarda verilerine ulaşılamayan 75, başlangıç ve takip verileri eksik olan 22, tedaviye dış merkezde başlanmış olan 18, tedaviye uyumsuz olan 14, tedaviyi red eden 1, grup oluşturmak için yetersiz sayıda olan 2 Noonan sendromlu ve 1 sarkoidozlu hasta olmak üzere toplam 133 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 204 hastanın, 111'i kız (%54,4), 93'ü ise erkekti (%45,6). Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı

	n (%)
Cinsiyet	
<i>Kız</i>	111 (54,4)
<i>Erkek</i>	93 (45,6)

Hastaların başvuru yaşının, tanı yaşının ve tedaviye başlama yaşının tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları Tablo 15'te belirtilmiştir. Buna göre çalışma grubunun ortalama başvuru yaşı  $9,2 \pm 4,7$  (0,01–16,83); kızların ortalama başvuru yaşı  $8,7 \pm 4,7$  (0,04–16,83); erkeklerin ortalama başvuru yaşı ise  $9,9 \pm 4,6$  (0,01–16,8) olarak belirlendi. Kızların başvuru yaşının erkeklerinkinden istatistiksel olarak önemli derecede küçük ( $p=0,047$ ) olduğu tespit edildi.

Hastaların tanı alma yaş ortalamalarına bakıldığı zaman, çalışma grubunun ortalama tanı yaşı  $11,1 \pm 4,0$  (1,1–17,7); kızlarınki  $10,5 \pm 3,7$  (1,2–17,7); erkeklerinki ise  $11,7 \pm 4,0$  (1,1–17,7) olarak belirlendi. Kızların tanı yaşının erkeklerinkinden istatistiksel olarak önemli derecede küçük ( $p=0,011$ ) olduğu tespit edildi.

Tedaviye başlama yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, hastaların ortalama tedaviye başlama yaşı  $11,2 \pm 3,9$  (1,1–17,7); kızların ortalama tedaviye başlama yaşı  $10,7 \pm 3,8$  (1,2–17,6); erkeklerin ortalama tedaviye başlama yaşı  $11,9 \pm 3,9$  (1,1–17,7)

olarak belirlendi. Kızların tedaviye başlama yaşının erkeklerinkinden istatistiksel olarak önemli derecede küçük ( $p=0,007$ ) olduğu tespit edildi.

**Tablo 15.** Hastaların başvuru yaşının, tanı yaşının ve tedaviye başlama yaşının tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları

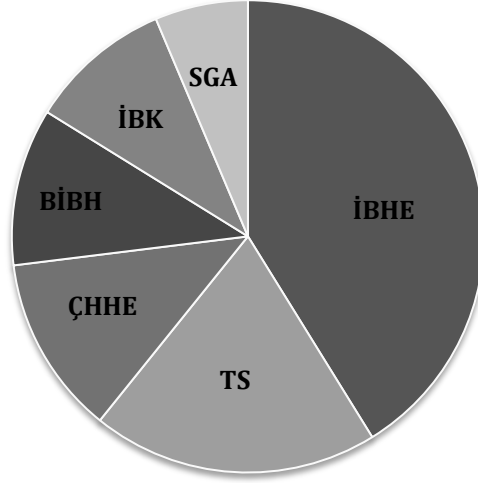
Başvuru yaşı	Ort±SS (min–maks)	Median	p
<i>Kız</i>	8,7±4,7 (0,04–16,83)	9,7	<b>0,047</b>
<i>Erkek</i>	9,9±4,6 (0,01–16,8)	10,7	
<i>Tüm grup</i>	9,2±4,7(0,01–16,83)	10	
<hr/>			
Tanı yaşı			
<i>Kız</i>	10,5±3,7 (1,2–17,7)	11,4	<b>0,011</b>
<i>Erkek</i>	11,7±4,0 (1,1–17,7)	12,7	
<i>Tüm grup</i>	11,1±4,0 (1,1–17,7)	12,1	
<hr/>			
Tedaviye başlama yaşı			
<i>Kız</i>	10,7±3,8(1,2–17,6)	11,5	<b>0,007</b>
<i>Erkek</i>	11,9±3,9(1,1–17,7)	12,9	
<i>Tüm grup</i>	11,2±3,9(1,1–17,7)	12,1	

Hastaların tanı dağılımı Tablo 16’da sunulmuştur. Buna göre 84 hastanın (%41,2) izole büyüme hormonu eksikliği, 40 hastanın (%19,6) Turner sendromu, 25 hastanın (%12,3) çoklu hipofiz hormon eksikliği, 22 hastanın (%10,8) biyoaktif büyüme hormonu, 20 hastanın (%9,8) idiyopatik boy kısalığı ve 13 hastanın (%6,4) SGA tanılı olduğu belirlendi. Erkeklerin yarıdan fazlasının (%54,8) İBHE tanısı aldığı, kızların ise 40’ının (%36) TS, 33’ünün (%29,7) İBHE tanısı aldığı tespit edildi. TS tanılı hastalar çıkarıldığında, kızların %46,4’ünün İBHE tanılı olduğu görüldü.

Hastaların tanı dağılımı grafiksel olarak Şekil 13’te gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Çalışma grubunun tanı dağılımı

Tanı	Tüm grup	Kız	Erkek
	n (%)	n (%)	n (%)
<i>İBHE</i>	84 (41,2)	33 (29,7)	51 (54,8)
<i>TS</i>	40 (19,6)	40 (36)	–
<i>ÇHHE</i>	25 (12,3)	9 (8,1)	16 (17,2)
<i>BİBH</i>	22 (10,8)	11 (9,9)	11 (11,8)
<i>İBK</i>	20 (9,8)	8 (7,2)	12 (12,9)
<i>SGA</i>	13 (6,4)	10 (9)	3 (3,2)



**Şekil 13.** Çalışma grubunun tanı dağılımı

Hastaların tanı gruplarına göre, başvuru yaşı, tanı yaşı ve tedaviye başlama yaşı ortalamaları Tablo 17’de gösterilmiştir. Yapılan analizlerde, başvuru yaşı ( $p<0,001$ ), tanı yaşı ( $p<0,001$ ) ve tedaviye başlama yaşı ( $p=0,008$ ) ortalamalarının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği tespit edildi. Buna göre, SGA tanılı hastaların en küçük yaşta başvuruda bulunduğu, tanı aldığı ve tedaviye başladığı belirlenirken, İBHE tanılı hastaların en büyük yaşta başvuruda bulunduğu, tanı aldığı ve tedaviye başladığı tespit edildi.

**Tablo 17.** Tanı gruplarına göre başvuru yaşı, tanı yaşı ve tedaviye başlama yaşı ortalamaları

Tanı	Başvuru yaşı		Tanı yaşı		Tedaviye başlama yaşı	
	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median
İBHE	10,5±4,26 (0,01-16,8)	11,8	11,79±3,84 (1,05-17,66)	12,7	11,95±3,7 (1,05–17,72)	13
TS	10,34±5,03 (0,05-16,83)	11,5	11,58±4,19 (1,19-17,69)	12,6	11,61±4,19 (1,2-17,69)	12,6
ÇHHE	6,94±5,06 (0,12-16,02)	5,8	9,75±5,14 (1,91-17,37)	11,1	9,77±5,14 (1,91-17,46)	10,8
İBK	6,62±3,1 (1,41-13,64)	5,8	10,46±3,22 (4,53-16,36)	10,7	10,68±3,24 (4,54-16,36)	11,1
BİBH	8,33±4,45 (0,26-14,56)	8,2	10,95±3,05 (4,9-14,81)	12	11,12±3,04 (4,9-14,81)	12,3
SGA	6,57±3,37 (1,05-13)	6,7	8,7±2,25 (8,7-13,66)	8,6	8,77±2,28 (4,48-13,8)	8,6
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,008</b>	

Başvuru yaşının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-İBK ( $p<0,001$ ), İBHE-SGA ( $p=0,002$ ) ve TS-İBK ( $p=0,002$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, başvuru yaşı değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede düşük olduğu ve SGA grubunda İBHE grubundan önemli derecede düşük olduğu görüldü.

Tanı yaşının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-SGA ( $p=0,001$ ) ve TS-SGA ( $p=0,003$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, tanı yaşı değerlerinin SGA grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede düşük olduğu görüldü.

Tedaviye başlama yaşının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından



kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-İBK ( $p<0,001$ ), TS-ÇHHE ( $p=0,002$ ) ve TS-İBK ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, tedaviye başlama yaşı değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu, ayrıca ÇHHE grubunda TS grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

Hastaların tanı alma, izlem ve tedaviye başlama sürelerinin tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları Tablo 18’de özetlenmiştir.

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda, hastaların tanı alma sürelerinin, izlem sürelerinin ve tedaviye başlama sürelerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi.

**Tablo 18.** Tanı alma, izlem ve tedaviye başlama sürelerinin tüm gruptaki ortalamaları ile cinsiyete göre olan ortalamaları

	Tanı alma süresi		İzlem süresi		Tedaviye başlama süresi	
	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median
Tüm grup	694,5 ±917,5 (1–5561)	310	734,3±918,3 (2–5561)	339	39,8±127,4 (0–998)	0
Cinsiyet						
<i>Kız</i>	692,4±999,9 (1–5561)	275	720,9±1002,7 (4–5561)	295	28,5±118,5 (0–998)	0
<i>Erkek</i>	696,8±816,8 (2–3667)	339	750±814,3 (2–3673)	371	53,1±136,6 (0–754)	0
<b>p</b>	<b>0,322</b>		<b>0,181</b>		<b>0,279</b>	

Hastaların tanı gruplarına göre, tanı alma süreleri, izlem süreleri ve tedaviye başlama süreleri Tablo 19’da özetlenmiştir. Yapılan analizlerde, hastaların tanı alma sürelerinin ( $p<0,001$ ) ve izlem sürelerinin ( $p<0,001$ ) tanı grupları arasında önemli fark gösterdiği görüldü. Tedaviye başlama süresi ise ( $p=0,898$ ) ise tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermemekte idi.

**Tablo 19.** Tanı gruplarına göre, tanı alma, izlem ve tedaviye başlama süreleri

Tanı	Tanı alma süresi		İzlem süresi		Tedaviye başlama süresi	
	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median	Ort±SS (min–maks)	Median
İBHE	479,8±809,3 (1–5561)	246	535,2±816,2 (2–5561)	280	55,3±149,1 (0–743)	0
TS	449,5±725,9 (9–3166)	144,5	461,3±739,5 (9–3263)	178	11,8±29,5 (0–127)	0
ÇHHE	972±954,8 (37–3288)	573,5	1035,5±951,7 (37–3288)	573	63,5±211,2 (0–998)	1,5
İBK	1442,2±869,5 (28–2760)	1737,5	1482±840 (45–2760)	1737,5	39,9±124,8 (0–544)	1,5
BİBH	964,9±1188,8 (60–4558)	372	981,3±1187,7 (60–4558)	382	16,4±32,7 (0–146)	0
SGA	761,5±910,8 (2–2913)	478	786,6±893,9 (4–2913)	478	25,1±47,1 (0–139)	0
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,898</b>	

Tanı alma süresinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan ikişerli karşılaştırma analizlerinde elde edilen sonuçlarda İBHE-İBK ( $p<0,001$ ) ve TS-İBK ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, tanı alma süresi değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

İzlem süresinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-İBK ( $p<0,001$ ), TS-ÇHHE ( $p=0,002$ ) ve TS-İBK ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, izlem süresi değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu, ayrıca ÇHHE grubunda TS grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastaların tamamına tedavi başlanmadan önce bir veya iki büyüme hormonu uyarı testi yapılmıştı. Birinci veya ikinci BH uyarı testine maksimum

BH yanıtı 10 ng/ml ve üzerinde olan toplam 51 (%25) hastaya ise IGF jenerasyon testi yapılmıştı.

Hastaların BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ortalamalarının, tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 20’de özetlenmiştir. Buna göre BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtının 1. test ve 2. test için en düşük değerlerinin ÇHHE tanılı hastalarda, en yüksek değerlerinin ise BİBH tanılı hastalarda olduğu görüldü.

**Tablo 20.** BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ortalamalarının tanı gruplarına göre dağılımı

Tanı	BH uyarı testi 1		BH uyarı testi 2	
	Ort±SS	min–maks	Ort±SS	min–maks
İBHE	4,14±2,63	0,06–9,9	5,08±2,61	0,18–9,4
TS	5,09±3,54	0,1–15,4	5,91±3,76	0,29–18,4
ÇHHE	2,89±4,23	0,05–20,6	3,55±6,81	0,05–28
İBK	12,26±6,29	1,12–26	11,08±4,76	4,42–26,8
BİBH	15,58±8,23	2,29–33,3	18,56±4,76	14,4–25,6
SGA	11,66±6,19	3,85–21,3	8,14±4,05	4,9–15,2
Tüm grup	6,68±6,2	0,05–33,3	6,24±4,94	0,05–28

Hastaların cinsiyete göre tedavi başlangıcındaki puberte durumu Tablo 21’de gösterilmiş. Buna göre, tedavi başlangıcında tüm grubun 129’unun (%65,2), kızların 79’unun (%73,1), erkeklerin ise 50’sinin (%55,6) prepubertal dönemde (puberte evre 1) olduğu belirlendi.

Hastaların tedavi başlangıcındaki puberte durumu tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcında TS tanılı hastaların tamamının, İBHE tanılı hastaların 38’inin (%45,2), ÇHHE tanılı hastaların 18’inin (%72), BİBH tanılı hastaların 13’ünün (%59), SGA tanılı hastaların 10’unun (%77) ve İBK tanılı hastaların 10’unun (%50) prepubertal dönemde olduğu görüldü.

**Tablo 21.** Hastaların cinsiyete göre tedavi başlangıcındaki puberte durumu

	<b>Genel</b>	<b>Kız</b>	<b>Erkek</b>
	<b>n=198</b>	<b>n=108</b>	<b>n=90</b>
Puberte evresi			
1	129	79	50
2	53	21	32
3	16	8	8
4	–	–	–
5	–	–	–

Hastaların tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması cinsiyete göre Tablo 22’de gösterilmiştir. Buna göre tüm grubun 133’ünün (%67,9), kızların 78’inin (%73,6), erkeklerin ise 55’inin (%61,1) BKİ sınıflamasına göre normal BKİ değerlerine sahip olduğu tespit edildi.

**Tablo 22.** Hastalarının cinsiyete göre tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması

	<b>Kız</b>	<b>Erkek</b>	<b>Tüm grup</b>
	<b>n=106 (%)</b>	<b>n=90 (%)</b>	<b>n=196 (%)</b>
BKİ sınıflaması			
<i>Zayıf</i>	12 (11,3)	23 (25,6)	35 (17,9)
<i>Normal</i>	78 (73,6)	55 (61,1)	133 (67,9)
<i>Kilolu ve obez</i>	16 (15,1)	12 (13,3)	28 (14,3)

Hastaların tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması Tablo 23’te gösterilmiştir. Buna göre, İBHE tanısı olan hastaların 53’ünün (%63,1), TS tanısı olan hastaların 26’sının (%65), ÇHHE tanısı olan hastaların 15’inin (%60), İBK tanısı olan hastaların 15’inin (%70), BİBH tanısı olan hastaların 15’inin (%68,2) ve SGA tanısı olan hastaların 9’unun (%69,2) tedavi başlangıcında BKİ sınıflamasına göre normal kiloda olduğu tespit edildi.

**Tablo 23.** Hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflaması

Tanı	BKİ sınıflaması		
	Zayıf n (%)	Normal n (%)	Kilolu ve obez n (%)
<i>İBHE</i>	18(21,4)	53(63,1)	10(12,9)
<i>TS</i>	2(5)	26(65)	9(22,5)
<i>ÇHHE</i>	6(24)	15(60)	3(12)
<i>İBK</i>	2(10)	15(75)	3(15)
<i>BİBH</i>	4 (18,18)	15(68,18)	2(9,1)
<i>SGA</i>	3(23,1)	9(69,2)	1(7,7)

Çalışma grubunun 118'i (%57,8) NSVY ile 64'ü (%31,4) sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 2731±904 (775–5000) gr ve ortalama gebelik süresi 37±2 (26–40) hafta olarak belirlendi. Hastaların 14'ü (%6,9) prematür, 26'sı ise (%12,7) SGA idi.

Çalışma grubundaki hastaların aile özellikleri incelendiğinde, 47 hastanın (%23) öyküsünde annesi ve babası arasında akrabalık bulunduğu ve 39'unun (%19,1) ailesinde boy kısalığı öyküsü olduğu tespit edildi. Hastaların tanı gruplarına göre, anne ve babası arasındaki akrabalık durumu ve ailede boy kısalığı bulunma öyküsü Tablo 24'te özetlenmiştir. Buna göre, İBHE tanısı olan hastaların 25'inin (%37,3), TS tanısı olanların 7'sinin (%17,9), BİBH tanısı olanların 7'sinin (%33,3), ÇHHE tanısı olanların 6'sının (%27,3), İBK tanısı olan hastaların 1'inin (%6,7) ve SGA tanısı olan hastaların 1'inin (%7,7) annesi ve babası arasında akrabalık bulunmaktaydı. Ailede boy kısalığı bulunma öyküsüne bakıldığı zaman, İBHE tanısı olan hastaların 19'unun (%55,9), TS tanısı olanların 7'sinin (%36,8), ÇHHE tanısı olanların 6'sının (%75), BİBH tanısı olanların 2'sinin (%25) ve İBK tanısı olanların 2'sinin (%25) ailesine boy kısalığı bulunma öyküsü mevcuttu.

**Tablo 24.** Hastaların tanı gruplarına göre, anne–baba arasındaki akrabalık durumu ve ailede boy kısalığı bulunma öyküsü

Tanı	Anne–Baba akrabalık		Ailede boy kısalığı bulunma öyküsü	
	Var n=47 (%)	Yok n=130 (%)	Var n=39 (%)	Yok n=42 (%)
<i>İBHE</i>	25 (37,3)	42 (62,7)	19 (55,9)	15 (44,1)
<i>TS</i>	7 (17,9)	32 (82,1)	7 (36,8)	12 (63,2)
<i>ÇHHE</i>	6 (27,3)	16 (72,7)	6 (75)	2 (25)
<i>İBK</i>	1 (6,7)	14 (93,3)	5 (25)	3 (15)
<i>BİBH</i>	7 (33,3)	14 (66,7)	2 (25)	6 (75)
<i>SGA</i>	1 (7,7)	12 (92,3)	–	4 (100)

Hastalardaki eşlik eden kronik hastalıklar Tablo 25’te gösterilmiştir. Buna göre, 80 hastanın (%43) eşlik eden kronik bir hastalığı bulunmazken, 106 hastanın (%57) en az bir tane kronik hastalığı bulunmaktaydı. Çalışmadaki hastalarda görülen en sık kronik hastalık 40 hastada (%37,7) görülen hipotiroidi idi. Malignite tanısı bulunan 20 (%18,9) hastanın 7’si medulloblastom, 3’ü ALL, 2’si nöroblastom, 3’ü menenjiom, 3’ü kranifaringeoma, 1’i hepatoblastom, 1’i optik gliom tanılı idi. Hastaların 20’sinde (%18,9) konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 4’ünde biküspit aortik valv, 3’ünde pulmoner stenoz, 2’sinde patent duktus arteriyozus, 2’sinde atriyal septal defekt, 2’sinde tirüküspit yetmezliği 2’sinde patent foramen ovale, 2’sinde aort yetmezliği, 1’inde mitral yetmezlik, 1’inde aort darlığı, 1’inde ventriküler septal defekt mevcuttu.

**Tablo 25.** Eşlik eden kronik hastalıklar

Kronik hastalık	n (%)
Yok	80 (43)
Var	106 (57)
<i>Hipotiroidi</i>	40(37,7)
<i>Konjenital kalp hastalığı</i>	20(18,9)
<i>Malignite</i>	20(18,9)
<i>Diğer</i>	26(24,5)

Hastaların dosyalarında belirtildiği kadarıyla 6 hastanın radyoterapi alma öyküsü, 8 hastanın kraniyel cerrahi öyküsü, 3 hastanın kraniyel enfeksiyon öyküsü ve 2 hastanın kafa travması öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastaların 68'ine (%33,3) fizik muayeneleri esnasında genetik anomalisi olabileceği düşünüldüğü için, kromozom analizi yapılmıştı. Bu hastaların genetik analiz sonuçları Tablo 26'da sunulmuştur. Buna göre 27 (%39,7) hastanın kromozom analizi sonucu normal çıkarken, 41 (%60,3) hastada kromozom anomalisi tespit edilmiştir. En sık görülen kromozomal anomali, 18 (%26,5) hastada görülen 45, X idi.

**Tablo 26.** Kromozom analizi yapılan hastaların sonuçları

	<b>n</b>
Kromozom analizi	68
46,XX veya 46,XY	27
45,X	18
45,X/46,X,i(Xq)	13
45,X/46,X,r(X)	2
45,X/46,XX	2
46,X,der(X) inv del(X)	1
45,X/46,X,del(X)(p11.1? pter)	1
45,X/46,X,isoXq/46,X,r(X)	1
46,X,del(Xp)dn	1
46,X,der(Xq),?dup(Xq)dn	1
46,X,del(X)(p11?)	1

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 98'ine (%48) hipofiz MRG yapılmıştı. Bu hastaların hipofiz MRG sonuçları Tablo 27'de gösterilmiştir. Hipofiz MRG yapılan hastaların yarısının hipofiz MRG sonucunda patolojik bulgu tespit edildi. Patolojik hipofiz MRG sonucu olan hastalarda en sık tespit edilen patolojik bulgunun, 29 hastada (%59,2) görülen hipofiz bez kalınlığının azalması ve 10 hastada (%20,4) görülen parsiyel empty sella olduğu tespit edildi.

**Tablo 27.** Hipofiz MRG sonuçları

	n (%)
Hipofiz MRG	98(48)
Normal	49 (50)
Patolojik	49(50)
<i>Hipofiz bez kalınlığı azalmış</i>	29 (59,2)
<i>Parsiyel empty sella</i>	10 (20,4)
<i>Empty sella</i>	5 (10,2)
<i>Kraniofaringeoma</i>	3 (6,1)
<i>Kist/mikroadenom</i>	2 (4,1)

Çalışmamızda İBHE tanısı olan 84 hastanın 58'ine (%69), ÇHHE tanısı olan 25 hastanın 21'ine (%84), TS tanısı olan 40 hastanın 4'üne (%10), BİBH tanısı olan 22 hastanın 5'ine (%22,7), İBK tanısı olan 20 hastanın 7'sine (%35), SGA tanısı olan 13 hastanın 3'üne (23,1) hipofiz MRG yapılmıştı. Hastaların, hipofiz MRG sonuçlarının tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 28'de gösterilmiştir. Buna göre İBHE tanılı hastaların 30'unun (%35,7), ÇHHE tanısı olan hastaların 16'sının (%64), BİBH tanısı olan hastaların 3'ünün (%13,6) hipofiz MRG sonucunda patolojik bulgu tespit edilmiştir.

**Tablo 28.** Tanı gruplarına göre hipofiz MRG sonuçları

Tanı	Hipofiz						Toplam
	gland		Parsiyel		Kist /	Toplam	
	Normal	azalmış	empty	Empty			
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>İBHE</i>	28(33,3)	21(25)	7(8,3)	1(1,2)	–	1(1,2)	58 (69)
<i>TS</i>	4(10)	–	–	–	–	–	4(10)
<i>ÇHHE</i>	5(20)	5(20)	3(12)	4(16)	3(12)	1(4)	21(84)
<i>İBK</i>	7(35)	–	–	–	–	–	7(35)
<i>BİBH</i>	2(9,1)	3(13,6)	–	–	–	–	5(22,7)
<i>SGA</i>	3(23,1)	–	–	–	–	–	3(23,1)



Çalışmamız esnasında hastalarının 98'inin (%48) tedavisinin sonlandığı, 44'ünün (%21,6) tedavisinin devam ettiği, 62 hastanın ise izlemleri esnasında takipten çıktığı tespit edildi.

Hastaların tanılarına göre tedavi sonlanma nedenleri Tablo 29'da özetlenmiştir. Genel olarak ve tüm tanı gruplarında en sık görülen tedavi sonlanma nedeni, 63 hastada (%64,3) görülen 'epifiz plaklarının kapanması' idi. Yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastaların 3'ünde yüksek seviyelerde seyreden IGF-1 düzeyleri, 2'sinde insülin direnci, birinde mandibulada kitle oluşumu, birinde çoklu melanositik nevüs oluşumu meydana geldiği için tedavileri sonlandırılmıştır.

**Tablo 29.** Hasta tanılarına göre tedavi sonlanma nedenleri

Tanı	Epifiz plakları kapanmış	Fayda görmeme	Tedaviyi reddetme	Hedef boya ulaşmış	Yan etki nedeniyle	Toplam
	n	n	n	n	n	n (%)
<i>İBHE</i>	31	4	1	2	4	42 (43)
<i>TS</i>	17	6	3	–	1	27 (27,6)
<i>ÇHHE</i>	6	1	–	2	–	9 (9,3)
<i>İBK</i>	5	3	–	1	1	10 (10,4)
<i>BİBH</i>	4	2	1	1	1	9(9,9)
<i>SGA</i>	–	1	–	–	–	1(1,1)
Toplam	63	17	5	6	7	98(100)

Çalışma hastalarının tedavi alma süreleri incelendiğinde, hastaların 58'inin (%28,4) 1 yıl süresince, 67'sinin (%32,8) 2 yıl süresince, 38'inin (%18,6) 3 yıl süresince, 26'sının (%12,7) 4 yıl süresince ve 15'inin (%7,4) ise en az 5 yıl süresince BH tedavisi aldığı belirlendi. Tedavisi sonlanan 98 hastanın tedavi süreleri değerlendirildiğinde, 21'inin (%21,4) 1 yıl, 34'ünün (%34,7) 2 yıl, 19'unun (%19,4) 3 yıl, 15'inin (%15,3) 4 yıl, 9'unun (%9,2) 5 yıl tedavi gördüğü tespit edildi.

Hastaların tedavi sürelerinin tanı gruplarına göre olan dağılımları Tablo 30'da sunulmuştur.

**Tablo 30.** Hastaların tanı gruplarına göre tedavi süreleri

Tanı	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>İBHE</i>	20 (23,8)	27 (32,1)	19 (22,6)	12 (14,3)	6 (7,1)
<i>TS</i>	10 (25)	14 (35)	11 (27,5)	5 (12,5)	–
<i>ÇHHE</i>	7 (28)	7 (28)	1 (4)	4 (16)	6 (24)
<i>İBK</i>	8 (40)	6 (30)	1 (5)	3 (15)	2 (10)
<i>BİBH</i>	8 (36,3)	8 (36,3)	5 (22,7)	–	1 (4,5)
<i>SGA</i>	5 (38,5)	5 (38,5)	1 (7,7)	2 (15,4)	–
Tüm grup	58 (28,4)	67 (32,8)	38 (18,6)	26 (12,7)	15 (7,4)

Tanı gruplarına göre, tedavi başlangıcındaki boy SDS, öngörülen boy SDS, büyüme hızı ortalamaları Tablo 31’de gösterilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda, tedavi başlangıcındaki boy SDS ( $p=0,182$ ) ve büyüme hızı ( $p=0,125$ ) değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi. Ancak tedavinin başlangıcında en düşük boy SDS değerlerinin İBK tanı grubunda, en yüksek TS tanı grubunda olduğu; benzer şekilde tedavi başlangıcındaki büyüme hızı değerlerinin de en düşük İBK tanı grubunda, en yüksek TS tanı grubunda olduğu görüldü.

Tanı grupları arasında tedavi başlangıcındaki öngörülen boy SDS değerlerinin ( $p=0,008$ ) istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği tespit edildi. Buna göre en düşük öngörülen boy SDS değerleri İBK tanı hastalarda iken, en yüksek öngörülen boy SDS değerleri ÇHHE tanı hastalarda idi.

**Tablo 31.** Çalışma hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki boy SDS, öngörülen boy SDS ve büyüme hızı ortalamaları

Tanı	Boy SDS		Öngörülen boy SDS		Büyüme hızı	
	Ort±SS	min –maks	Ort±SS	min –maks	Ort±SS	min –maks
<i>İBHE</i>	-3,96±1,35	-7,55–(-0,45)	-2,43±1,55	-7,67–0,65	4,19±2,19	0,02–16,2
<i>TS</i>	-3,93±1,27	-5,77–0,48	-3,29±1,27	-5,21–1,26	4,89±2,89	0,70–12,5
<i>ÇHHE</i>	-3,57±2,18	-8,71–(-0,98)	-2,02±1,81	-4,91–0,65	3,9±1,67	1,20–9,3
<i>İBK</i>	-4,14±0,97	-6,21–(-2,59)	-3,39±1,17	-5,41–(-1,49)	3,86±1,32	0,90–6,4
<i>BİBH</i>	-3,98±1,1	-6,52–(-1,97)	-2,73±1,87	-6,45–1,75	4,16±1,65	0,00–6,4
<i>SGA</i>	-3,42±1,26	-6,35–(-1,51)	-3,31±0,86	-4,19–2,06	5,11±1,22	3,8–8,0
Toplam	-3,89±1,39	-8,71–0,48	-2,74±1,6	-7,67–1,75	4,31±2,1	0–16,2
<b>p</b>	<b>0,182</b>		<b>0,008</b>		<b>0,125</b>	

Tedavi başlangıcındaki öngörülen boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS (p=0,002) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, öngörülen boy SDS değerlerinin İBHE grubunda TS grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

Çalışma hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki TY/KY oranı, TY–KY farkı, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerleri Tablo 32’de gösterilmiştir. Hastalar arasında en yüksek TY/KY oranı ve TY–KY farkı ÇHHE tanı grubunda iken, en düşük değerler BİBH tanı grubunda idi. Ancak yapılan karşılaştırmalarda, tanı grupları arasında tedavi başlangıcındaki TY/KY oranı (p=0,065), TY–KY farkı (p=0,347) değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi.

Tedavi başlangıcındaki IGF-1 SDS (p<0,001), IGFBP-3 SDS (p<0,001) değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği görüldü. Hastalar arasında en yüksek IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri SGA tanı grubunda iken, en düşük değerler ÇHHE tanı grubunda idi.

Tablo 32. Çalışma hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki TY-KY, TY / KY, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerleri

Tanı	TY / KY			TY-KY			IGF-1 SDS			IGFBP-3 SDS		
	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks
IBHE	1,34±0,35	0,83-2,89	2,51±1,76	-2,23-6,43	-2,31±0,45	-3,25-(-1,26)	-1,55±0,71	-3,35-(-0,88)				
TS	1,31±0,39	1,00-3,40	2,23±1,46	0,05-6,43	-1,91±0,50	-2,59-(-1)	-0,88±0,92	-2,56-1,20				
ÇHHE	1,82±0,87	1,01-4,18	3,02±1,76	0,51-7,35	-2,5±0,28	-3,25-(-2,06)	-1,94±0,67	-3,28-(-0,62)				
İBK	1,44±0,62	0,95-3,28	2,02±1,62	-0,61-5,75	-1,80±0,74	-2,7-0,35	-1,27±0,83	-2,79-0,04				
BİBH	1,28±0,31	0,81-2,12	1,91±1,70	-2,4-5,67	-1,96±1,00	-2,89-1,47	-1,2±0,9	-2,50-1,12				
SGA	1,49±0,48	0,92-2,27	2,24±2,04	-0,90-6,35	-1,15±1,36	-2,78-1,41	-0,28±0,68	-1,05-1,23				
p	0,065		0,347		<0,001		<0,001					

Tedavi başlangıcındaki IGF-1 SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS (p=0,003), İBHE-SGA (p=0,001), TS-ÇHHE (p=0,001), ÇHHE-İBK (p=0,001), ÇHHE-SGA (p<0,001) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, IGF-1 SDS değerlerinin İBHE grubunda TS ve SGA gruplarına göre önemli derecede düşük, ÇHHE grubunda ise TS, İBK ve SGA gruplarından önemli derecede düşük olduğu görüldü.

Tedavi başlangıcındaki IGFBP-3 SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-SGA (p<0,001), TS-ÇHHE (p<0,001), ÇHHE-SGA (p<0,001) ve BİBH-SGA (p=0,001) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, IGFBP-3 SDS değerlerinin İBHE grubunda SGA gruplarına göre önemli derecede düşük, TS grubunda ÇHHE grubundan önemli derecede yüksek, ÇHHE grubunda SGA grubundan önemli derecede düşük ve BİBH grubunda SGA grubundan önemli derecede düşük olduğu görüldü.

Hastalarının tanı gruplarına göre, tedavi başlangıcındaki BKİ ortalamaları Tablo 33'te gösterilmiştir. Tanı grupları arasında, tedavi başlangıcındaki BKİ değerlerinin (p<0,001) istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği tespit edildi. Buna göre en düşük BKİ değerleri SGA tanılı hastalarda, en yüksek değerler TS tanılı hastalardaydı.

**Tablo 33.** Hastalarının tanı gruplarına göre tedavi başlangıcındaki BKİ ortalamaları

	BKİ	
	Ort±SS	min - maks
<i>İBHE</i>	18,4±3,5	12,9-27,1
<i>TS</i>	19,7±3,5	14,0-28,2
<i>ÇHHE</i>	17,2±2,8	13,9-23,0
<i>İBK</i>	17,9±3,1	14,1-25,0
<i>BİBH</i>	16,4±2,6	11,7-23,2
<i>SGA</i>	15,1±1,8	12,8-18,2
Toplam	18,0±3,4	11,7-28,2
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Tedavi başlangıcındaki BKİ değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-SGA ( $p=0,001$ ), TS-BİBH ( $p<0,001$ ) ve TS-SGA ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, BKİ değerlerinin İBHE grubunda SGA gruplarına göre önemli derecede yüksek, TS grubunda BİBH ve SGA gruplarından önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

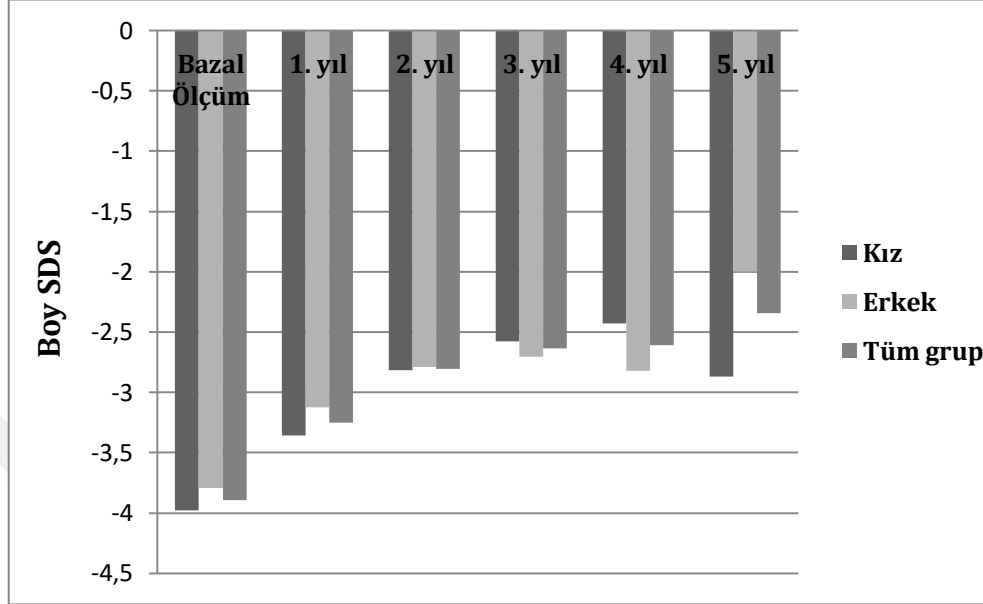
Hastalarının takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi Tablo 34’te özetlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde hastaların boy SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişiminin, hem tüm grupta ( $p<0,001$ ), hem kızlarda ( $p<0,001$ ), hem de erkeklerde ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Buna göre tüm grupta, kızlarda ve erkeklerde boy SDS değerleri zaman içerisinde istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir.

Boy SDS değerlerinin bazal ölçümünün ( $p=0,318$ ), 1. yıl ( $p=0,273$ ), 2. yıl ( $p=0,805$ ), 3. yıl ( $p=0,837$ ), 4. yıl ( $p=0,296$ ) ve 5. yıl ( $p=0,479$ ) ölçümlerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli değişim göstermediği tespit edildi.

Tablo 34. Takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi

	1. yıl		2. yıl		3. yıl		4. yıl		5. yıl		p
	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	
Boy SDS											
Tüm grup	-3,89±1,39 [-8,71-0,48]	-3,25±1,35 [-7,31-0,81]	-2,81±1,43 [-6,84-2,42]	-2,64±1,28 [-6,01-0,4]	-2,61±1,26 [-5,58-(-0,52)]	-2,35±1,25 [-4,79-(-0,43)]	<0,001				
Cinsiyet											
Kız	-3,98±1,29 [-8,30-0,48]	-3,36±1,31 [-7,31-(-0,77)]	-2,81±1,44 [-6,13-2,42]	-2,58±1,36 [-5,60-0,40]	-2,43±1,27 [-5,20-(-0,52)]	-2,41±1,52 [-4,79-(-1,28)]	<0,001				
Erkek	-3,79±1,50 [-8,71-0,45]	-3,13±1,40 [-6,95-0,81]	-2,79±1,43 [-6,84-1,85]	-2,70±1,19 [-6,01-(-0,98)]	-2,68±1,25 [-5,58-(-0,71)]	-1,99±0,9 [-3,21-(-0,43)]	<0,001				
p	0,318	0,273	0,805	0,837	0,296	0,479					

Hastalarının takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi grafiksel olarak Şekil 14’te gösterilmiştir.



Şekil 14. Takipler süresince boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi

Takipler süresince tüm grupta, kızlarda ve erkeklerde boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, tüm yıllar arasında istatistiksel olarak önemli fark görüldüğü belirlendi (tümü için  $p < 0,0033$ ). Kızlarda ve erkeklerde 5. yıl takiplerinin diğer yıllar ile istatistiksel olarak önemli fark göstermemesinin ise yetersiz hasta sayısına bağlı olarak istatistiksel karşılaştırmaların yeterli güce sahip olmamasından kaynaklandığı belirlendi. Tüm ikişerli karşılaştırma sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi sonucu, boy SDS değerlerinin yıllar içinde istatistiksel olarak önemli bir artış trendi gösterdiği belirlenmiştir.

Tanı gruplarına göre takipler süresince boy SDS ortalamalarının değişimi Tablo 35’te gösterilmiştir. İBHE ( $p=0,001$ ), TS ( $p < 0,001$ ) ve ÇHHE ( $p=0,001$ ) tanı hastaların boy SDS değerlerinin yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Buna göre her üç tanı grubunda da boy SDS değerleri yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli ölçüde artış göstermiştir.



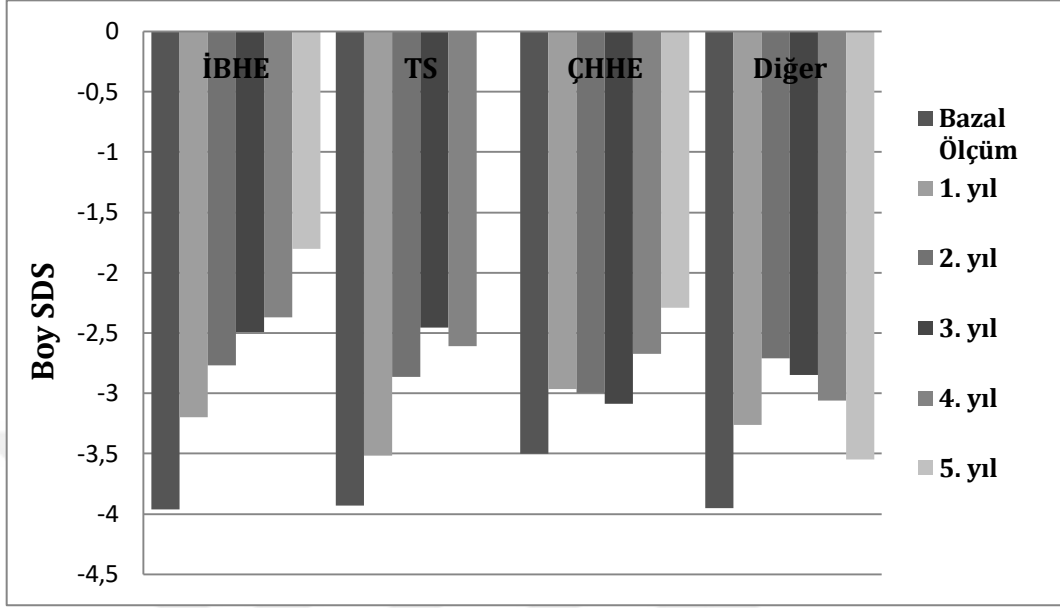
Boy SDS değerlerinin bazal ölçümünün ( $p=0,227$ ), 1. yıl ( $p=0,168$ ) ölçümünün, 2. yıl ( $p=0,960$ ) ölçümünün, 3. yıl ( $p=0,794$ ) ölçümünün, 4. yıl ( $p=0,705$ ) ölçümünün ve 5. yıl ( $p=0,159$ ) ölçümünün ise tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği tespit edildi.



Tablo 35. Tanı gruplarına göre, takipler süresince boy SDS ortalamaları

	1. Yıl		2. Yıl		3. Yıl		4. Yıl		5. Yıl		p
	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	
Boy SDS											
<i>İBHE</i>	-3,96±1,35 [(-7,55)-0,45]	-3,2±1,18 [-6,54-0,03]	-2,77±1,3 [-5,85-1,85]	-2,49±0,99 [-4,57-0,52]	-2,37±1,02 [-4,32-0,71]	-1,8±0,87 [-2,92-0,43]					0,001
<i>TS</i>	-3,93±1,28 [-5,77-0,48]	-3,52±1,15 [-5,65-(-0,77)]	-2,86±1,29 [(-5,34)-(-0,57)]	-2,46±1,59 [-4,83-0,4]	-2,36±1,3 [-4,29-(-0,98)]	-					<0,001
<i>ÇHHE</i>	-3,5±2,18 [-8,71-(-0,98)]	-3,1±2,21 [-7,31-0,81]	-3,09±1,99 [-6,84-0,53]	-3,08±1,76 [-6,01-(-0,52)]	-2,65±1,66 [-5,58-(-0,52)]	-2,29±1,42 [-4,79-(-0,72)]					0,001
<i>Diğer</i>	-3,95±1,1 [-6,52-(-1,51)]	-3,26±1,22 [-6,93-(-0,77)]	-2,71±1,49 [-6,13-2,42]	-2,85±1,16 [-7,39-0,98]	-3,06±1,3 [-5,2-(-0,97)]	-3,55±0,98 [-4,65-(-2,78)]					0,157
<b>p</b>	<b>0,227</b>	<b>0,168</b>	<b>0,96</b>	<b>0,794</b>	<b>0,705</b>	<b>0,159</b>					

Hastalarının tanı gruplarına göre takipler süresince boy SDS ortalamalarının değişimi grafiksel olarak Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Takipler süresince tanı gruplarına göre boy SDS ortalamalarının değişimi

Takipler süresince İBHE, TS ve ÇHHE olan hastalarda boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine, bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE grubunda 4. ve 5. yıllar arasındaki değişim hariç tüm yıllar arasında istatistiksel olarak önemli fark görüldüğü belirlendi (tümü için  $p \leq 0,001$ ). TS grubunda bazal ölçüme göre, 1. yıl ve 2. yıl ölçümlerinin önemli ölçüde yükseldiği, sonrasında önemli bir değişim olmadığı; ÇHHE grubunda ise sadece bazal ölçümün, 1. ve 2. yıl ölçümlerinden önemli derecede düşük olduğu görüldü.

Çalışma grubunun hedef boy SDS ortalaması  $-1,38 \pm 1,05$  ( $-5,4 - 2,3$ ), kızların hedef boy SDS ortalaması  $-1,37 \pm 1,12$  ( $-5,4 - 2,3$ ), erkeklerin hedef boy SDS ortalaması  $-1,39 \pm 0,98$  ( $-3,5 - 1$ ) olarak belirlendi. Hastaların cinsiyete göre hedef boy SDS değerleri karşılaştırıldığında, cinsiyetler arasında hedef boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi ( $p=0,723$ ).

Hastaların tanı gruplarına göre hedef boy SDS ortalamaları Tablo 36'da gösterilmiştir. Hastaların tanı gruplarına göre hedef boy SDS değerleri

karşılaştırıldığında, tanı grupları arasında hedef boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği tespit edildi ( $p=0,018$ ). Buna göre hedef boy SDS değeri İBK tanı grubunda en küçük değerlerde iken, TS tanı hastalarda en yüksek değerlerde idi.

**Tablo 36.** Tanı gruplarına göre hedef boy SDS ortalamaları

Tanı	Hedef boy SDS	
	Ort±SS	min –maks
<i>İBHE</i>	-1,45±0,95	-5,38–1
<i>TS</i>	-1,01±0,92	-3,51–0,85
<i>ÇHHE</i>	-1,06±1,06	-2,66–0,73
<i>İBK</i>	-1,9±1,27	-3,71–0,7
<i>BİBH</i>	-1,44±1,17	-2,95–2,26
<i>SGA</i>	-1,67±1,05	-3,53–0,29
<b>p</b>		<b>0,018</b>

Hedef boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TS-İBK ( $p=0,006$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, hedef boy SDS değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu, ayrıca ÇHHE grubunda TS grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

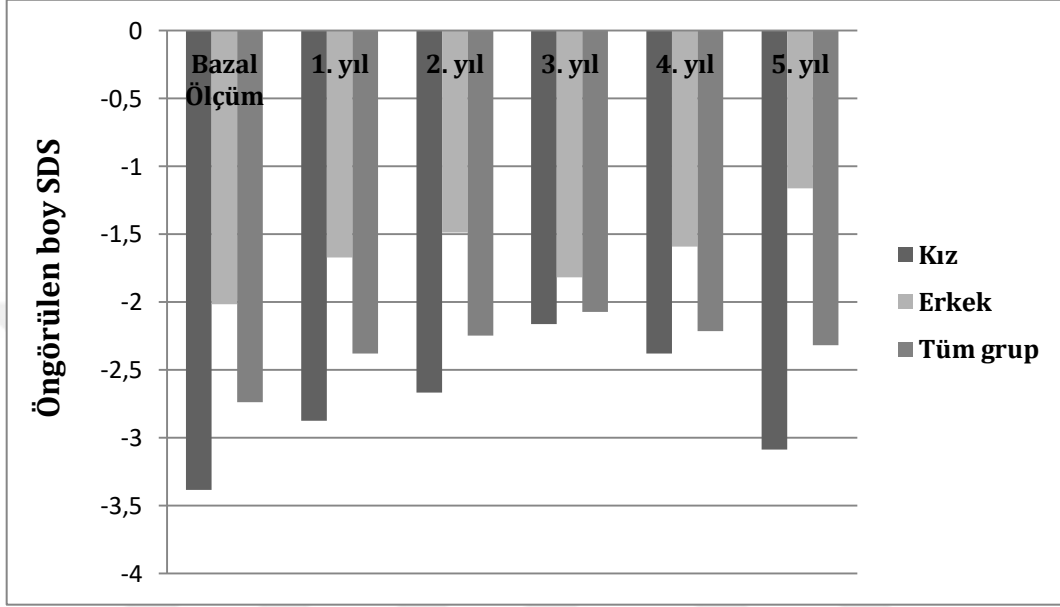
Hastaların öngörülen boy SDS ( $p=0,267$ ) değerlerinin takipler süresince tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi Tablo 37’de gösterilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde hastaların öngörülen boy SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişiminin, hem tüm grupta ( $p=0,267$ ), hem kızlarda ( $p=0,083$ ), hem de erkeklerde ( $p=0,365$ ) istatistiksel olarak önemli değişim göstermediği tespit edildi.

Öngörülen boy SDS değerlerinin bazal ölçümünün ( $p<0,001$ ), 1. yıl ( $p<0,001$ ) ölçümlerinin ve 2. yıl ölçümlerinin ( $p<0,001$ ) cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Buna göre bazal ölçümde, 1. yıl ve 2. yıl ölçümlerinde kızların öngörülen boy SDS değerleri, erkeklerin öngörülen boy SDS değerlerinden istatistiksel olarak önemli derecede küçük bulunmuştur.

Tablo 37. Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi

Bazal Ölçüm		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	
Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
		[min-maks]	[min-maks]	[min-maks]	[min-maks]	[min-maks]	
<b>Öngörülen boy SDS</b>							
Tüm grup	-2,74±1,55 [-7,67-1,75]	-2,38±1,41 [-5,61-1,32]	-2,25±1,48 [-7,39-3,68]	-2,07±1,51 [-6,89-2,92]	-2,22±1,44 [-6,35-0,05]	-2,32±2,15 [-7,-0,17]	0,267
<b>Cinsiyet</b>							
Kız	-3,38±1,36 [-7,67-1,75]	-2,88±1,11 [-5,61-1,32]	-2,71±1,16 [-7,39-3,68]	-2,06±1,67 [-6,89-0,60]	-2,08±0,49 [-6,35-0,31]	-2,90±2,49 [-7,0-0,17]	0,083
Erkek	-2,02±1,44 [-5,41-1,75]	-1,67±1,49 [-5,18-1,32]	-1,49±1,64 [-4,14-3,68]	-1,81±0,95 [-3,50-0,60]	-1,59±1,17 [-3,37-0,31]	-1,16±1,17 [-2,75-0,17]	0,365
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,255	0,337	0,088	

Hastalarının takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi, grafiksel olarak Şekil 16’da gösterilmiştir



Şekil 16. Takipler süresince cinsiyete göre öngörülen boy SDS ortalamalarının değişimi

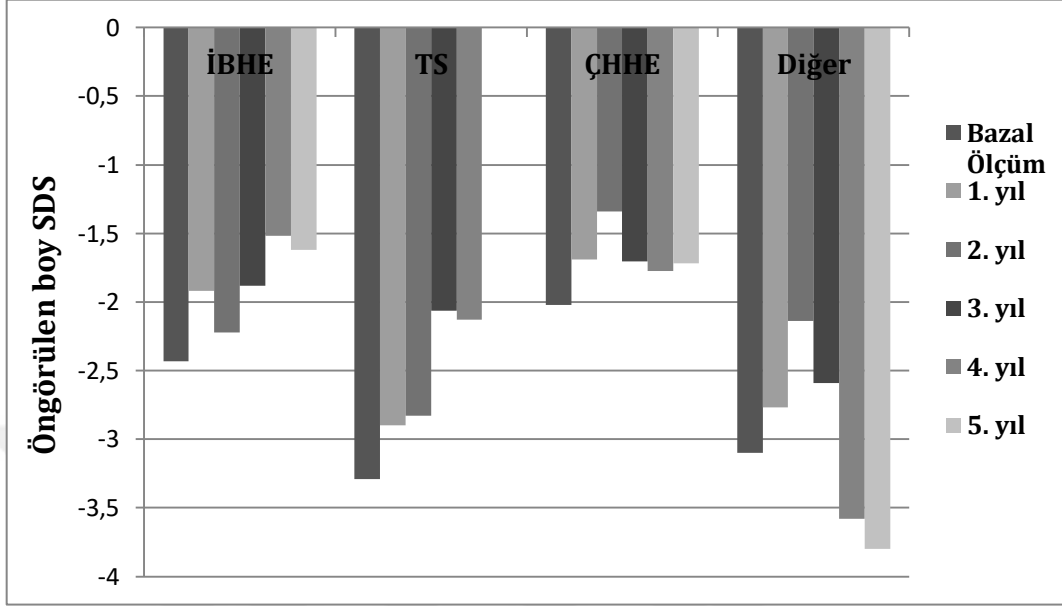
Tanı gruplarına göre, takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının değişimi Tablo 38’de gösterilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda tanı grupları arasında öngörülen boy SDS değerlerinin yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği tespit edildi.

Öngörülen boy SDS değerlerinin bazal ölçümünün ( $p=0,003$ ) ve 1. yıl ( $p=0,002$ ) ölçümünün tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Buna göre, bazal ölçümde ve 1. yıl ölçümünde en düşük öngörülen boy SDS değerleri TS tanılı hastalarda iken, en yüksek değerler ÇHHE tanılı hastalarda idi. Diğer yıllardaki öngörülen boy SDS ölçümleri ise, tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli değişim göstermemektedir.

Tablo 38. Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tanı gruplarına göre dağılımı

	1. yıl		2. yıl		3. yıl		4. yıl		5. yıl		p		
	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]			
Öngörülen													
Boy SDS													
İBHE	-2,43±1,55	[-7,67-0,65]	-1,92±1,43	[-4,74-1,09]	-2,22±1,24	[-4,14-0,9]	-1,88±1,1	[-3,78-0,75]	-1,53±0,79	[-2,43-(-0,26)]	-1,62±1,18	[-2,75-(-0,39)]	0,231
TS	-3,29±1,27	[-5,21-1,26]	-2,92±0,92	[-4,71-(-1,38)]	-2,83±1,14	[-4,66-(-0,99)]	-2,06±1,95	[-4,19-0,93]	-2,13±0,75	[-2,92-(-1,1)]	-	-	0,463
ÇHHE	-2,02±1,82	[-4,91-0,65]	-1,69±1,87	[-4,68-1,32]	-1,34±2,2	[-1,99-3,68]	-1,71±1,24	[-3,49-(-0,13)]	-1,77±1,79	[-4,38-0,05]	-1,72±2,03	[-4,63-(-0,17)]	0,549
Diğer	-3,10±1,47	[-6,45-1,75]	-2,77±1,3	[-5,61-0,8]	-2,14±1,62	[-7,39-0,98]	-2,59±1,75	[-6,89-(-0,76)]	-3,58±1,57	[-6,35-(-1,71)]	-3,8±2,89	[-7,00-(-1,33)]	0,483
p	0,003		0,002		0,112		0,433		0,052		0,445		

Hastalarının takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi grafiksel olarak Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. Takipler süresince öngörülen boy SDS ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi

Tedavi başlangıcındaki öngörülen boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS ( $p=0,002$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, bazal öngörülen boy SDS değerlerinin İBHE grubunda TS gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

Birinci yıldaki öngörülen boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine, bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS ( $p=0,001$ ) ve İBHE-Diğer ( $p=0,004$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 1. yıl öngörülen boy SDS değerlerinin İBHE grubunda TS ve Diğer gruplarına göre önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

Hastaların takipler süresince BKİ ortalamalarının tanı gruplarına göre olan değişimi Tablo 39’da özetlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde İBHE ( $p=0,028$ ) ve TS



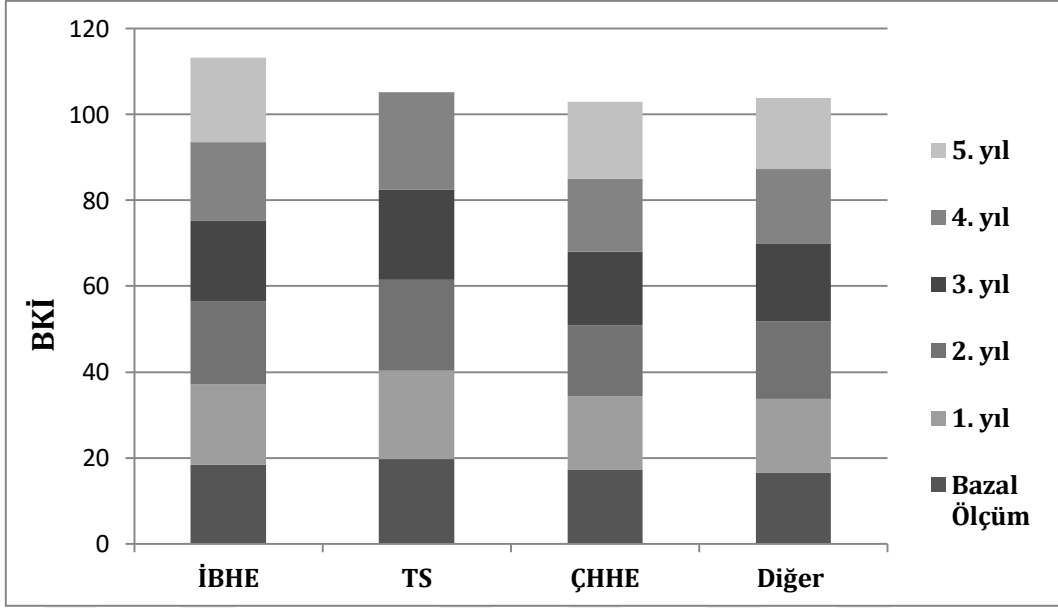
( $p=0,005$ ) tanıli hastaların BKİ değerlerinin yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Hem İBHE hem de TS tanıli hastaların en düşük BKİ değerleri bazal ölçümde iken, İBHE tanıli hastaların en yüksek BKİ değerleri 5. yıl ölçümlerinde, TS tanıli hastaların ise 4. yıl ölçümlerinde idi.

BKİ değerlerinin bazal ölçümünün ( $p<0,001$ ), 1. yıl ( $p<0,001$ ) ölçümünün ve 2. yıl ( $p<0,001$ ) ölçümünün tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Buna göre, bazal ölçümde, 1. yıl ölçümünde ve 2. yıl ölçümünde en yüksek BKİ değerleri TS tanıli hastalarda idi.

**Tablo 39.** Takipler süresince BKİ ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi

	<b>Bazal Ölçüm</b>	<b>1. yıl</b>	<b>2. yıl</b>	<b>3. yıl</b>	<b>4. yıl</b>	<b>5. yıl</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min- maks)</b>	
<b>BKİ</b>							
<i>İBHE</i>	18,3±3,4 (12,9–27,1)	18,8±3,7 (13,2–30,3)	19,2±3,7 (12,7–30,4)	18,8±3,7 (13,4–29,7)	18,4±2,5 (15,6–24)	19,6±4,1 (16,2–27)	<b>0,028</b>
<i>TS</i>	19,7±3,5 (14–28,2)	20,6±3,6 (14,1–28,3)	21,2±3,8 (14–28,5)	21±4,9 (13,25–29,7)	22,7±4,9 (15–28,9)	–	<b>0,05</b>
<i>ÇHHE</i>	17,2±2,7 (13,9–28)	17,1±3,2 (13,6–28,7)	16,6±3,3 (12,8–28,6)	17,2±3,1 (14,3–26)	16,9±2,8 (14,5–24,2)	16,9±2,9 (15–24,1)	<b>0,315</b>
<i>Diğer</i>	16,6±2,7 (11,7–25,2)	17,1±3 (11,1–25,1)	18,1±3,8 (12,8–30,1)	18±3,9 (14,3–30,1)	17,5±2,6 (14,9–22,2)	16,6±4,1 (16,2–17)	<b>0,085</b>
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,079</b>	<b>0,052</b>	<b>0,403</b>	

Hastalarının takipler süresince BKİ değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 18’de gösterilmiştir.



Şekil 18. Takipler süresince BKİ ortalamalarının tanı gruplarına göre değişimi

Bazal BKİ değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-Diğer ( $p=0,002$ ), TS-ÇHHE ( $p=0,007$ ) ve TS-Diğer ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu; bazal BKİ değerlerinin TS grubunda ÇHHE ve Diğer gruplarından daha yüksek olduğu, İBHE grubunda da Diğer grubundan daha yüksek olduğu görüldü.

Birinci yıl BKİ değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS ( $p=0,008$ ), TS-ÇHHE ( $p<0,001$ ) ve TS-Diğer ( $p<0,001$ ) grupları arasında ise istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu; 1. yıl BKİ değerlerinin TS grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü.

İkinci yıl BKİ değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-ÇHHE ( $p=0,006$ ), TS-ÇHHE ( $p<0,001$ ) ve TS-Diğer ( $p=0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 2. yıl BKİ değerlerinin TS grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü.

Takipler süresince İBHE olan hastalarda BKİ değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE grubunda BKİ değerlerinin 3. yıla kadar önemli bir artış trendi izlediği, sonrasında ise anlamlı bir artış görülmediği tespit edildi. Beşinci yıl değerlendirmesinin ise yeterli hasta sayısı bulunmamasından dolayı istatistiksel gücünün düşük olduğu görüldü.

Takipler süresince TS olan hastalarda BKİ değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine, bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TS grubunda BKİ değerlerinin 2. yıla kadar önemli bir artış trendi izlediği, sonrasında ise önemli bir artış görülmediği tespit edildi. Beşinci yıl değerlendirmesinin ise yeterli hasta sayısı bulunmamasından dolayı yapılamadığı görüldü.

Hastaların yıllar içindeki  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi Tablo 40'da sunulmuştur.

Yapılan değerlendirmelerde tüm grubun  $\Delta$ -boy SDS ( $p=0,008$ ) değerlerinin, tedavi süresince istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Hastaların  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin en yüksek olduğu dönemin tedavinin başlangıcından 1 yıl sonrası olduğu, ilerleyen dönemlerde boy SDS kazanımlarının azaldığı ve 3. yıldan sonra platoya yakın bir seyir gösterdiği görülmüştür.

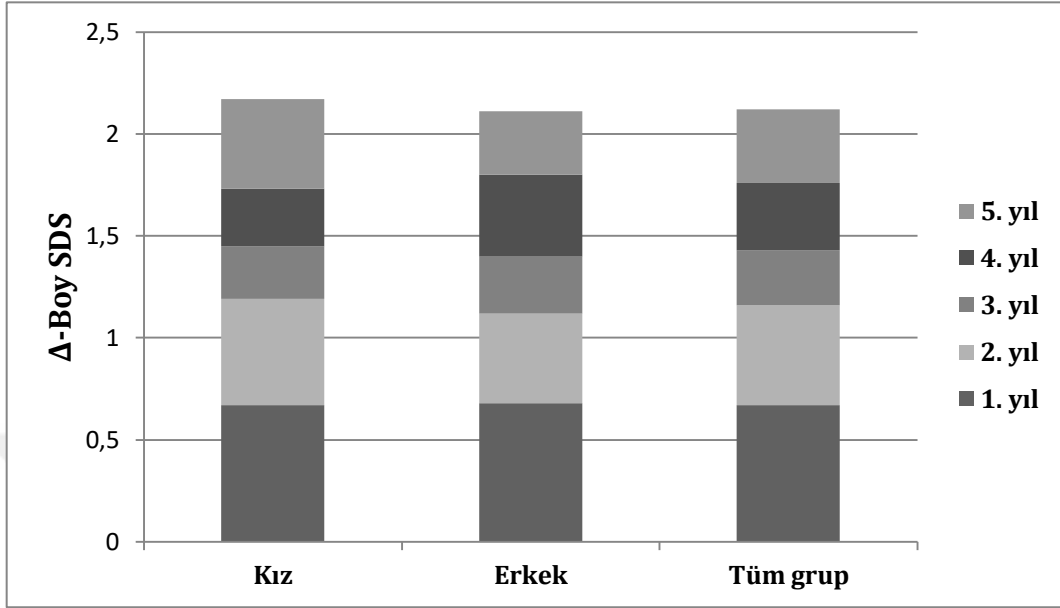
Cinsiyetler arasında  $\Delta$ -boy SDS karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark görülmediği tespit edildi.

$\Delta$ -boy SDS değerlerinin bazal ölçümünün, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl ve 5. yıl ölçümlerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak önemli değişim göstermediği tespit edildi.

Tablo 40. Hastaların yıllar içindeki  $\Delta$ -Boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi

	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	p
	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	Ort±SS [min-maks]	
Tüm grup	0,67±0,63 [-1,25-4,41]	0,49±0,66 [-0,72-5,04]	0,27±0,9 [-4,56-3,19]	0,33±0,56 [-2,16-1,58]	0,36±0,28 [-0,1-0,9]	0,008
Cinsiyet						
Kız	0,67±0,7 [-1,25-4,41]	0,52±0,69 [-0,48-5,04]	0,26±0,98 [-4,56-3,19]	0,28±0,67 [-2,16-1,58]	0,44±0,22 [0,07-0,68]	0,238
Erkek	0,68±0,55 [-0,49-1,84]	0,44±0,64 [-0,72-3,96]	0,28±0,8 [-3,73-1,06]	0,4±0,41 [-0,67-1,23]	0,31±0,31 [-0,1-0,9]	0,121
p	0,646	0,351	0,460	0,425	0,157	

Hastaların  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişiminin ve cinsiyete göre olan değişiminin tedavi süresince seyri grafiksel olarak Şekil 19’da gösterilmiştir.



**Şekil 19.** Hastaların  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tüm gruptaki değişiminin ve cinsiyete göre olan değişiminin tedavi süresince seyri

Takipler süresince hastalarda  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine, bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinde elde edilen sonuçlarda,  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin 1. yıl ile 2. yıl arasında önemli düşüş gösterdiği, diğer yıllar arasında ise önemli bir değişim gerçekleşmediği görüldü. Tüm ikişerli karşılaştırma sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi sonucu en yüksek  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tedavinin 1. yılında izlendiği belirlenmiştir.

Hastaların tanı gruplarına göre  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin yıllar içindeki değişimi Tablo 41’de gösterilmiştir.  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin 1. yıl ölçümünün ( $p=0,095$ ), 2. yıl ölçümünün ( $p=0,324$ ), 3. yıl ölçümünün ( $p=0,193$ ) ve 5. yıl ölçümünün ( $p=0,836$ ) tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği tespit edildi. Sadece 4. yıl  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği görüldü ( $p=0,002$ ). Dördüncü yıldaki değerlendirmede en yüksek  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin ÇHHE tanılı hastalarda olduğu tespit edilmiştir.

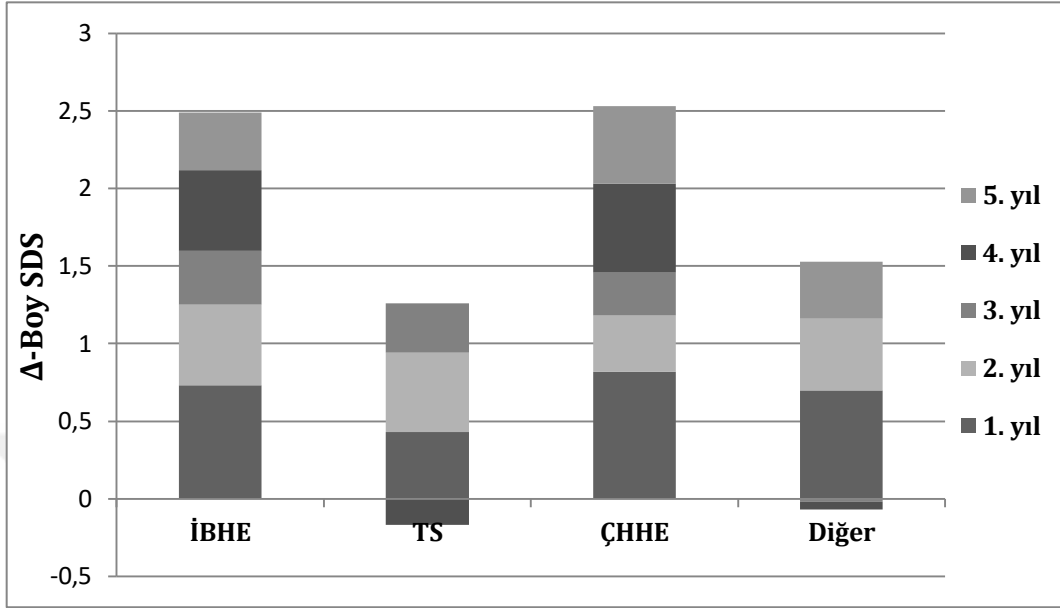
$\Delta$ -boy SDS değerlerindeki değişimin, İBHE tanı grubunda ( $p=0,205$ ), TS tanı grubunda ( $p=0,782$ ), ÇHHE tanı grubunda ( $p=0,260$ ) ve Diğer tanı grubunda ( $p=0,339$ ) yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği tespit edildi.



Tablo 41. Hastaların tanı gruplarına göre  $\Delta$ -Boy SDS değerlerinin yıllar içindeki değişimi

Tanı	1. yıl		2. yıl		3. yıl		4. yıl		5. yıl		P
	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	
İBHE	0,73±0,72	[-0,49-4,41]	0,52±0,63	[-0,5-3,96]	0,35±0,79	[-3,73-1,06]	0,52±0,32	[-0,03-1,23]	0,37±0,27	[0,13-0,9]	0,205
TS	0,43±0,54	[-1,25-1,37]	0,51±0,4	[-0,37-1,22]	0,32±0,88	[-0,43-3,19]	-0,17±1,13	[-2,16-0,54]	-	-	0,782
ÇHHE	0,82±0,62	[-0,12-1,84]	0,36±0,57	[-0,54-1,37]	0,28±0,47	[-0,53-0,95]	0,57±0,42	[-0,01-1,58]	0,5±0,54	[-0,1-0,68]	0,260
Diğer	0,7±0,51	[-0,47-2,81]	0,46±0,93	[-0,72-5,04]	-0,02±1,35	[-4,56-0,73]	-0,05±0,3	[-0,67-0,4]	0,37±0,34	[-0,02-0,59]	0,339
p	0,095		0,324		0,193		0,002		0,836		

Hastaların  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tanı gruplarına göre tedavi süresince olan seyri grafiksel olarak Şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. Hastaların  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tanı gruplarına göre tedavi süresince olan seyri

Dördüncü yıl  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-Diğer ( $p<0,001$ ) ve ÇHHE-Diğer ( $p=0,001$ ) grupları arasında ise istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 4. yıl  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin Diğer grubunda, İBHE ve ÇHHE gruplarından daha düşük olduğu görüldü.

Hastaların yıllar içindeki büyüme hızlarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi Tablo 42’de sunulmuştur. Buna göre hastaların büyüme hızı ( $p=0,014$ ) değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği tespit edildi. Hastaların büyüme hızlarının en yüksek tedavinin 1. yılında  $9,2\pm 2,9$  (2,2-23,7); en düşük ise tedavinin başlangıcında  $4,31\pm 2,1$  (0-16,2) olduğu tespit edildi.

Büyüme hızı ortalamalarının cinsiyete göre yıllar içindeki değişimine bakıldığı zaman, kız ve erkekler arasında başlangıç ( $p=0,009$ ) ve 1. yıl ( $p=0,001$ ) büyüme hızlarının önemli fark gösterdiği, diğer yıllarda ise kız ve erkeklerin büyüme hızlarının benzer olduğu görüldü. Erkeklerde ve kızlarda en yüksek büyüme hızı



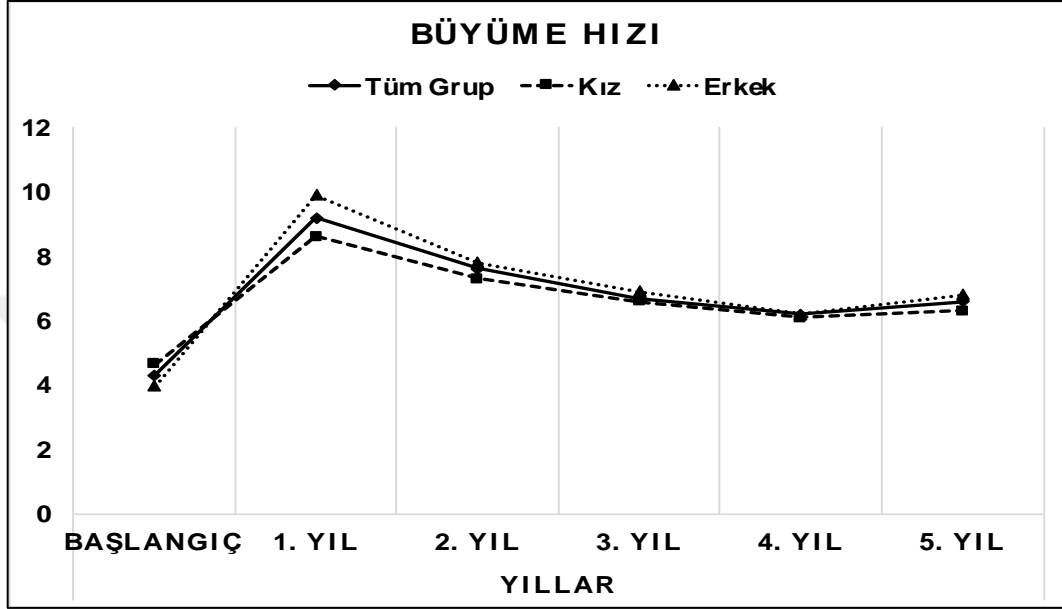
değerleri, tedavinin 1. yılında iken, en düşük değerler tedavinin başlangıcında idi. Yapılan analizlerde kızların büyüme hızlarının yıllar içerisindeki değişimi istatistiksel olarak önemli bulunmazken ( $p=0,979$ ), erkeklerin büyüme hızının yıllar içindeki değişimi istatistiksel olarak önemli ( $p=0,002$ ) bulundu.



**Tablo 42.** Hastaların yıllar içindeki büyüme hızlarının tüm gruptaki değişimi ile cinsiyete göre olan değişimi

	1. Yıl		2. Yıl		3. Yıl		4. Yıl		5. Yıl		P
	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	
<b>Başlangıç</b>											
	(n=173)		(n=145)		(n=79)		(n=41)		(n=15)		
<b>Tüm grup</b>	4,31±2,1	[0-16,2]	7,6±2,0	[2,6-13,1]	6,7±1,9	[2,7-12,4]	6,2±2,0	[0,9-8,8]	6,6±2,2	[0,9-8,8]	0,014
<b>Cinsiyet</b>											
<i>Kız</i>	4,6±2,2	[0-12,5]	7,3±2,1	[3,1-13,1]	6,6±1,8	[3,2-12,3]	6,1±1,7	[3,2-9,5]	6,3±2,9	[0,9-8,8]	0,979
<i>Erkek</i>	4,0±2,0	[0,2-16,2]	7,8±1,9	[2,6-11,9]	6,9±1,9	[2,7-12,4]	6,2±2,3	[2,5-10,9]	6,8±1,4	[3,8-8,2]	0,002
<b>P</b>	0,009		0,067		0,385		0,896		0,906		

Hastaların büyüme hızlarının, tüm gruptaki tedavi süresince olan değişimi ile cinsiyete göre tedavi süresince olan değişimi Şekil 21’de sunulmuştur. Bu grafikte de görüldüğü gibi, tüm grupta yapılan değerlendirmelerde ve cinsiyete göre yapılan değerlendirmelerde büyüme hızı en düşük tedavinin başlangıcında, en yüksek ise tedavinin 1. yılındadır.



Şekil 21. Büyüme hızının tedavi süresince olan değişimi

Takipler süresince tüm grupta ve erkeklerde büyüme hızı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, büyüme hızı değerlerinin bazal ölçümlerinin en düşük, 1. yıl ölçümlerinin en yüksek, 2.-3.-4. yıl değerlerinin ise benzer oldukları tespit edilmiştir.

Hastaların tanı gruplarına göre büyüme hızlarının zaman içerisindeki değişimi Tablo 43’te gösterilmiştir. Tanı grupları arasında büyüme hızları karşılaştırıldığında, 1. yıl ( $p<0,001$ ) ve 2. yıl ( $p=0,001$ ) büyüme hızlarında istatistiksel olarak önemli fark olduğu tespit edildi. Buna göre, 1. yıldaki ve 2. yıldaki büyüme hızlarının en düşük TS’da, en yüksek ise İBHE grubunda olduğu tespit edildi.

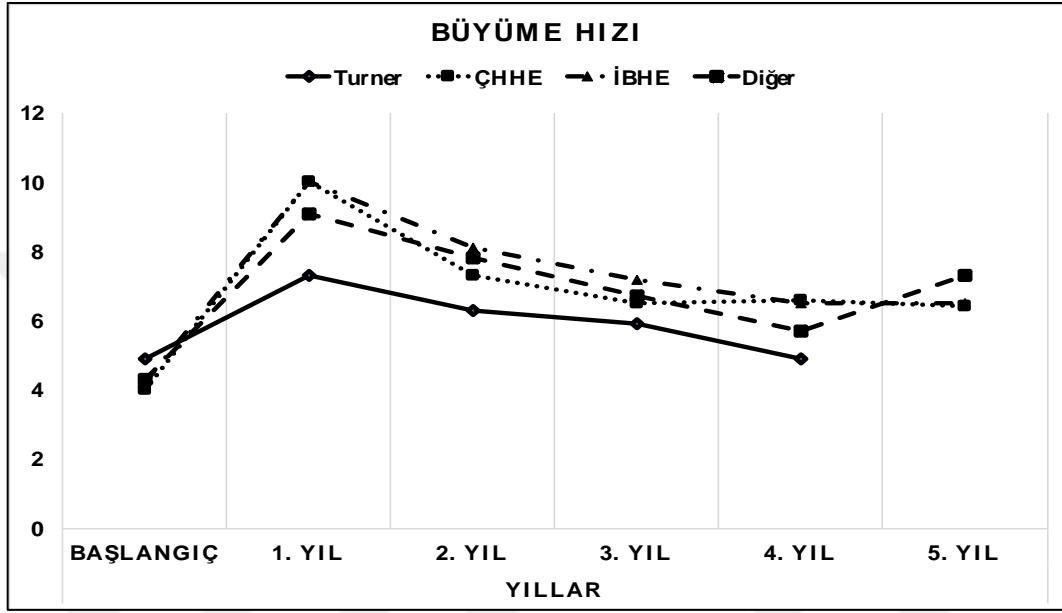
Tanı gruplarının yıllar içerisindeki büyüme hızlarının değişimi değerlendirildiğinde, İBHE ( $p=0,023$ ) ve TS ( $p=0,014$ ) olan gruplarda, istatistiksel olarak önemli değişim olduğu tespit edildi. İBHE ve TS tanı gruplarında büyüme hızı

değerlerinin en düşük tedavinin başlangıcında, en yüksek tedavinin 1. yılında olduğu, zaman içerisinde giderek azaldığı belirlendi.

Tablo 43. Hastaların tanı gruplarına göre büyüme hızlarının zaman içerisindeki değişimi

Tanı	Başlangıç		1. Yıl		2. Yıl		3. Yıl		4. Yıl		5. Yıl		p
	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	[min-maks]	Ort±SS	
İBHE	4,2±2,2	10,1±2,7	8,1±2	7,2±2,1	6,5±2,1	6,4±1,5	0,023						
	[0,2-16,2]	[2,6-17,6]	[4,1-13,1]	[2,7-12,4]	[2,8-10,9]	[3,8-8,2]							
TS	4,9±2,9	7,3±1,9	6,3±1,9	5,9±1,7	4,9±1,4	0,014							
	[0,7-12,5]	[3,1-13]	[3,6-11,8]	[3,2-9,2]	[3,7-6,5]	-							
ÇHHE	4,0±1,7	10±4,3	7,3±2,6	6,5±1,6	6,6±2,3	6,4±2,9	0,216						
	[1,2-9,3]	[2,2-23,7]	[2,6-12,9]	[2,7-8,6]	[2,6-9,5]	[0,9-8,8]							
Diğer	4,3±1,5	9,1±2,5	7,8±1,4	6,7±1,3	5,7±1,6	7,3±1,3	0,339						
	[0-8,0]	[3,6-17,3]	[4-10,2]	[4,4-8,8]	[2,5-8,1]	[5,8-8,1]							
p	0,231	<0,001	0,001	0,145	0,353	0,864							

Hastaların büyüme hızlarının, tanı gruplarına göre tedavi süresince olan seyri Şekil 22’de sunulmuştur. Bu şekilde de görüldüğü gibi, tanı gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde büyüme hızı en düşük tedavinin başlangıcında, en yüksek ise tedavinin 1. yılında kaydedilmiş olup zaman içerisinde büyüme hızında düşüş izlenmiştir.



Şekil 22. Hasta tanılarına göre büyüme hızlarının tedavi süresince olan seyri

Takipler süresince İBHE ve TS gruplarında büyüme hızı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, büyüme hızının İBHE grubunda bazal ölçümlerde en düşük, 1. yıl ölçümlerinde ise 2. ve 3. yıl ölçümlerinden yüksek olduğu görülmüştür. TS grubunda ise bazal ölçümün en düşük, 1. yıl ölçümünün 3. yıldan yüksek olduğu belirlenmiştir.

Birinci yıl büyüme hızı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS ( $p<0,001$ ), TS-ÇHHE ( $p=0,003$ ) ve TS-Diğer ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 1. yıl büyüme hızı değerlerinin TS grubunda diğer gruplardan daha düşük olduğu görüldü.

İkinci yıl büyüme hızı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-TS ( $p<0,001$ ) ve TS-Diğer ( $p=0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 2. yıl büyüme hızı değerlerinin TS grubunda İBHE ve Diğer gruplarından daha düşük olduğu görüldü.

Hastaların BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının cinsiyete göre ortalaması Tablo 44'te özetlenmiştir. Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda birinci test ( $p=0,972$ ) ve ikinci test ( $p=0,5$ ) maksimum değerlerinin cinsiyete göre istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edilmiştir.

**Tablo 44.** BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının cinsiyete göre ortalamaları

	BH uyarı testi 1		BH uyarı testi 2	
	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min - maks
Cinsiyet				
<i>Kız</i>	6,53±5,8	0,06–31,9	6,7±5,52	0,05–28
<i>Erkek</i>	6,86±6,6	0,05–33,3	5,77±4,17	0,08–21,3
<b>p</b>	<b>0,972</b>		<b>0,5</b>	

Çalışma grubunun BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının tanı gruplarına göre ortalamaları Tablo 45'te gösterilmiştir. Buna göre, BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının hem birinci test ( $p<0,001$ ) hem de ikinci test ( $p<0,001$ ) için tanı grupları arasında önemli derecede fark gösterdiği, en yüksek değerlerin BİBH grubunda, en düşük değerlerin ise ÇHHE grubunda olduğu tespit edildi.

**Tablo 45.** BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtlarının tanı gruplarına göre ortalamaları

Tanı	BH uyarı testi 1		BH uyarı testi 2	
	Ort±SS	min - maks	Ort±SS	min -maks
<i>İBHE</i>	4,14±2,63	0,06–9,9	5,08±2,61	0,18–9,4
<i>TS</i>	5,09±3,54	0,1–15,4	5,91±3,76	0,29–18,4
<i>ÇHHE</i>	2,89±4,23	0,05–20,6	3,55±6,81	0,05–28
<i>İBK</i>	12,26±6,29	1,12–26	11,08±4,76	4,42–26,8
<i>BİBH</i>	15,58±8,23	2,29–33,3	18,56±4,76	14,4–25,6
<i>SGA</i>	11,66±6,19	3,85–21,3	8,14±4,05	4,9–15,2
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

Hastaların birinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine, bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, *İBHE-ÇHHE* ( $p=0,003$ ), *İBHE-İBK* ( $p<0,001$ ), *İBHE-BİBH* ( $p<0,001$ ), *İBHE-SGA* ( $p<0,001$ ), *TS-ÇHHE* ( $p=0,001$ ), *TS-İBK* ( $p<0,001$ ), *TS-BİBH* ( $p<0,001$ ), *TS-SGA* ( $p=0,001$ ), *ÇHHE-İBK* ( $p<0,001$ ), *ÇHHE-BİBH* ( $p<0,001$ ) ve *ÇHHE-SGA* ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu belirlendi. Buna göre, birinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının, *ÇHHE* grubunda tüm gruplardan düşük, *İBHE* ve *TS* gruplarında *İBK*, *BİBH* ve *SGA* gruplarından düşük olduğu, diğer gruplar arasında ise fark olmadığı belirlendi.

Hastaların ikinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, *İBHE-ÇHHE* ( $p<0,001$ ), *İBHE-İBK* ( $p<0,001$ ), *İBHE-BİBH* ( $p<0,001$ ), *TS-ÇHHE* ( $p=0,001$ ), *TS-İBK* ( $p=0,002$ ), *TS-BİBH* ( $p<0,001$ ), *ÇHHE-İBK* ( $p<0,001$ ), *ÇHHE-BİBH* ( $p=0,002$ ) ve *ÇHHE-SGA* ( $p=0,003$ ) grupları arasında ise istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu görüldü. İkinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının, *ÇHHE* grubunda tüm gruplardan düşük, *İBHE* ve *TS* gruplarında, *İBK* ve *BİBH* gruplarından düşük olduğu, diğer gruplar arasında ise fark olmadığı belirlendi.

BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtları ile büyüme hızı arasındaki ilişki Tablo 46’da gösterilmiştir. BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı <3, 3-5, 5,1-6,9, 7-10 ve >10 şeklinde kategorize edildiğinde, büyüme hızlarının, her iki BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ile ilişkili olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 46.** BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtları ile büyüme hızı arasındaki ilişki

BH uyarı testi 1	Büyüme hızı		BH uyarı testi 2	Büyüme hızı	
	Ort±SS	min-maks		Ort±SS	min-maks
<3	7,2±1,8	4,2 –9,9	<3	7,4±2,1	4,2 –10,1
3-5	6,5±1,7	3,6 –10,1	3-5	6,8±1,4	4,7 –9
5,1-6,9	6,4±1,5	3,3 –9,2	5,1-6,9	6,7±1,5	4,7 –9,4
7-10	6,1±1,2	4,6 –8,3	7-10	6±1	4,2 –7,4
>10	7,7±1,9	4,8 –10,5	>10	6,7±1,2	4,6 –8,2
<b>p</b>	<b>0,069</b>		<b>p</b>	<b>0,222</b>	

Tanı gruplarının büyüme hızlarının, BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı gruplarına göre değişimi Tablo 47’de gösterilmiştir. Tanı grupları arasında, birinci ve ikinci BH uyarı testine maksimum BH yanıtı kategorilerinin, büyüme hızı ile ilişkili olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).



**Tablo 47.** Tanı gruplarının büyüme hızlarının ortalamalarının BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı gruplarına göre değişimi

Tanı	BH uyarı testi 1	Büyüme Hızı	p	BH uyarı testi 2	Büyüme Hızı	p
İBHE	<3	7,7±1,8 (4,3–9,9)	<b>0,407</b>	<3	8,3±1,9 (4,6–10,1)	<b>0,061</b>
	3–5	7,2±1,4 (6–10,1)		3–5	7,3±0,9 (6–8,5)	
	5,1–6,9	7,2±1 (5,8–9,2)		5,1–6,9	7,6±1,2 (6,1–9,4)	
	7–10	6,8±1 (5,8–8,1)		7–10	6,4±0,7 (5,8–7,4)	
	>10	–		>10	–	
TS	<3	5,6±1,1 (4,2–7,1)	<b>0,803</b>	<3	5,2±1,1 (4,2–6,9)	<b>0,745</b>
	3–5	4,9±1,2 (3,6–6,4)		3–5	5,4±0,7 (4,7–6,4)	
	5,1–6,9	4,9±1,1 (3,3–5,8)		5,1–6,9	5,4±0,4 (5–6)	
	7–10	5,1±0,4 (4,6–5,6)		7–10	5±0,7 (4,2–5,9)	
	>10	5,5±0,8 (4,9–6)		>10	–	
ÇHHE	<3	8,5±0,9 (7,4–9,5)	<b>0,765</b>	<3	8±0,9 (7,4–8,6)	<b>0,259</b>
	3–5	7,6±1,9 (6,3–9)		3–5	9	
	5,1–6,9	–		5,1–6,9	6,3	
	7–10	8,3		7–10	–	
	>10	–		>10	–	
İBK	<3	7,5	<b>0,093</b>	<3	–	<b>0,305</b>
	3–5	–		3–5	8,5	
	5,1–6,9	6,8±0,6 (6,4–7,2)		5,1–6,9	5,9	
	7–10	5,2±0,9 (4,6–5,9)		7–10	6,8±0,6 (6,4–7,2)	
	>10	8,2±0,7 (7,2–9,1)		>10	7,1±1,4 (4,6–8,2)	
BİBH	<3	6,1	<b>0,499</b>	<3	–	–
	3–5	–		3–5	–	
	5,1–6,9	–		5,1–6,9	–	
	7–10	6,4±0,9 (5,5–7,3)		7–10	–	
	>10	8,2±2,6 (4,8–10,5)		>10	6,3±0,8 (5,5–7,3)	
SGA	<3	–	<b>0,259</b>	<3	–	<b>0,165</b>
	3–5	5,1		3–5	6,84	
	5,1–6,9	6,8±0,6 (6,4–7,2)		5,1–6,9	5,3±0,8 (4,7–5,9)	
	7–10	6,84		7–10	–	
	>10	7,1±0,8 (4,5–10,8)		>10	9,2	

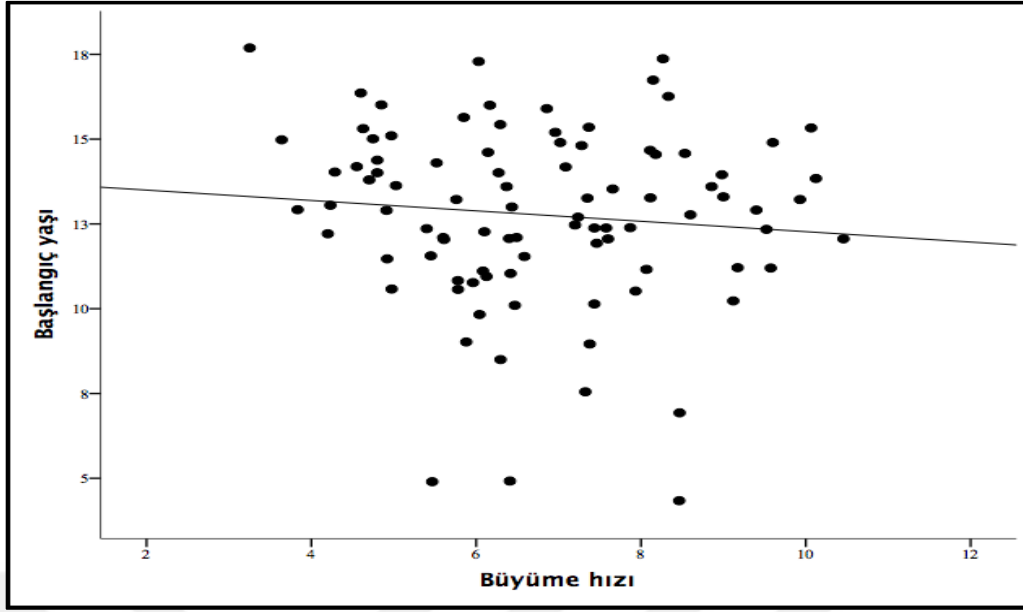
Hastaların hedef boy SDS gruplarına göre büyüme hızları Tablo 48’de özetlenmiştir. Hedef boy SDS değerleri  $\leq (-2)$ ,  $(-1,99)$ – $(-1)$ ,  $(-0,99)$ – $0$ ,  $0,01$ – $1$ ,  $\geq 10$

şeklinde gruplandırılarak yapılan karşılaştırmalarda, büyüme hızlarının hedef boy SDS grupları arasında, tüm çalışma grubunda ( $p=0,235$ ), kızlarda ( $p=0,154$ ) ve erkeklerde ( $p=0,473$ ) istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edildi.

**Tablo 48.** Hedef boy SDS gruplarında büyüme hızları

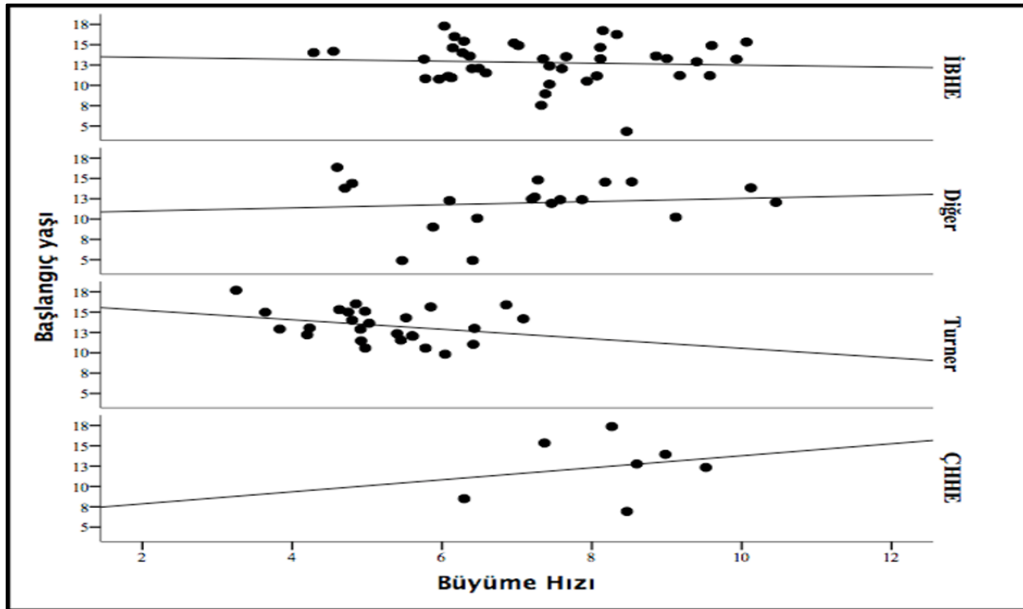
Hedef boy SDS	Büyüme hızı	
	Ort±SS	min–maks
Tüm grup		
≤ (-2 SDS)	7,1±1,2	3,8–9,1
(-1,99 SDS) – (-1 SDS)	6,7±1,8	4,2–10,5
(-0,99 SDS) – (0 SDS)	6,2±1,8	3,3–9,6
(0,01 SDS) – (1 SDS)	7,3±1,2	5,5–8,5
≥ (1,01 SDS)	6,5±1,1	6,5–6,5
<b>p</b>		<b>0,235</b>
Kız		
≤ (-2 SDS)	6,8±1,5	3,8–9,1
(-1,99 SDS) – (-1 SDS)	5,7±1,1	4,2–8,1
(-0,99 SDS) – (0 SDS)	5,7±1,9	3,3–9,6
(0,01 SDS) – (1 SDS)	6,7±1,4	5,5–8,3
≥ (1,01 SDS)	6,5±1,2	6,5–6,5
<b>p</b>		<b>0,154</b>
Erkek		
≤ (-2 SDS)	7,3±0,8	6,1–9
(-1,99 SDS) – (-1 SDS)	7,9±1,8	4,6–10,5
(-0,99 SDS) – (0 SDS)	7,1±1,3	6–9,5
(0,01 SDS) – (1 SDS)	8±0,6	7,2–8,5
≥ (1,01 SDS)	–	–
<b>p</b>		<b>0,473</b>

Hastaların tedaviye başlama anındaki yaşlarının büyüme hızları üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde, yapılan korelasyon analizinde, tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasında ters yönlü bir ilişki olduğu, ancak bu ilişkinin oldukça zayıf ve istatistiksel olarak da önemli olmadığı görüldü ( $r= -0,103$ ;  $p=0,327$ ). Görülen bu zıt yönlü ilişki, tedaviye başlama yaşı ne kadar küçük ise büyüme hızının da o kadar yüksek olacağı yönünde bir bulgu vermiştir (Şekil 23).



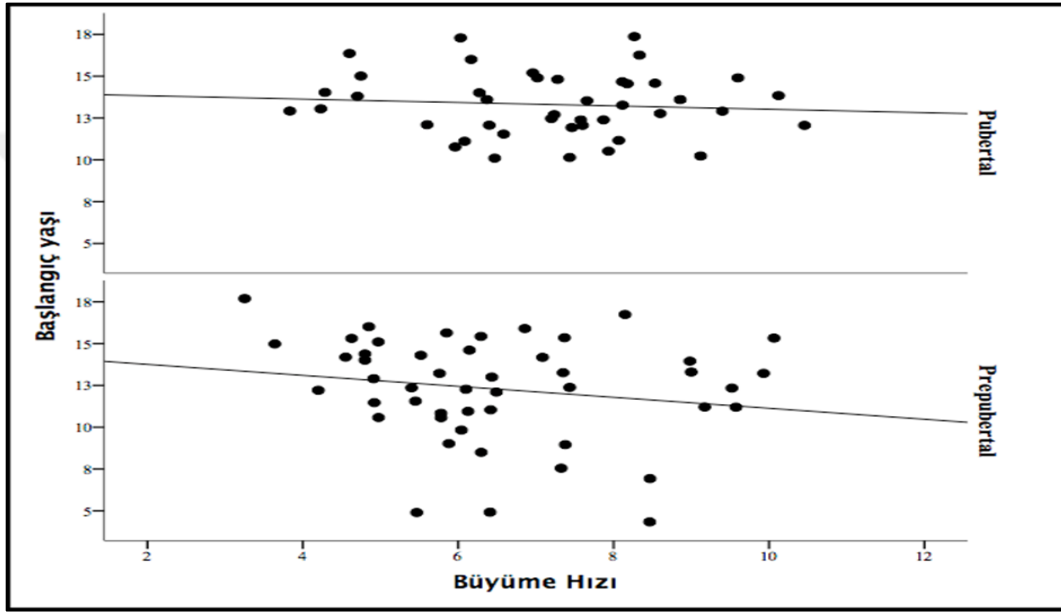
Şekil 23. Tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasındaki ilişki

Hastaların tedaviye başlama yaşlarının büyüme hızları üzerine olan etkisi tanı gruplarına göre ayrı ayrı incelendiğinde, yapılan korelasyon analizlerinde TS olan hastalarda ( $r=-0,288$ ;  $p=0,153$ ), ÇHHE olanlarda ( $r=-0,071$ ;  $p=0,879$ ) ve İBHE grubunda ( $r=-0,001$ ;  $p=0,997$ ) istatistiksel olarak önemli değildi (Şekil 24).



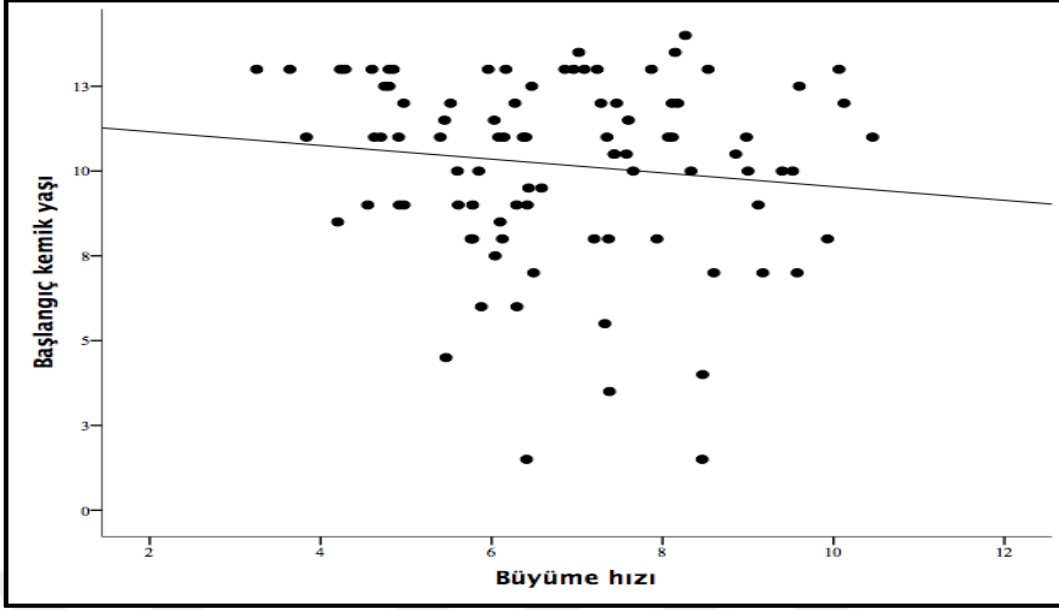
Şekil 24. Hastaların tanılarına göre tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasındaki ilişki

Hastaların tedaviye başlama yaşlarının büyüme hızı üzerine olan etkisi, çalışma hastaları tedavinin başlangıcında prepubertal ve pubertal olarak gruplandırılıp incelendiğinde, yapılan korelasyon analizinde her iki grupta da başlangıç anındaki yaş ile büyüme hızı arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu ve daha erken tedavi alan hastaların büyüme hızlarının daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 25). Bu zıt yönlü ilişki her ne kadar prepubertal grupta ( $r=-0,188$ ;  $p=0,200$ ) pubertal gruba göre ( $r=-0,053$ ;  $p=0,740$ ) daha kuvvetli gibi görünse de, istatistiksel olarak önemli değildi.



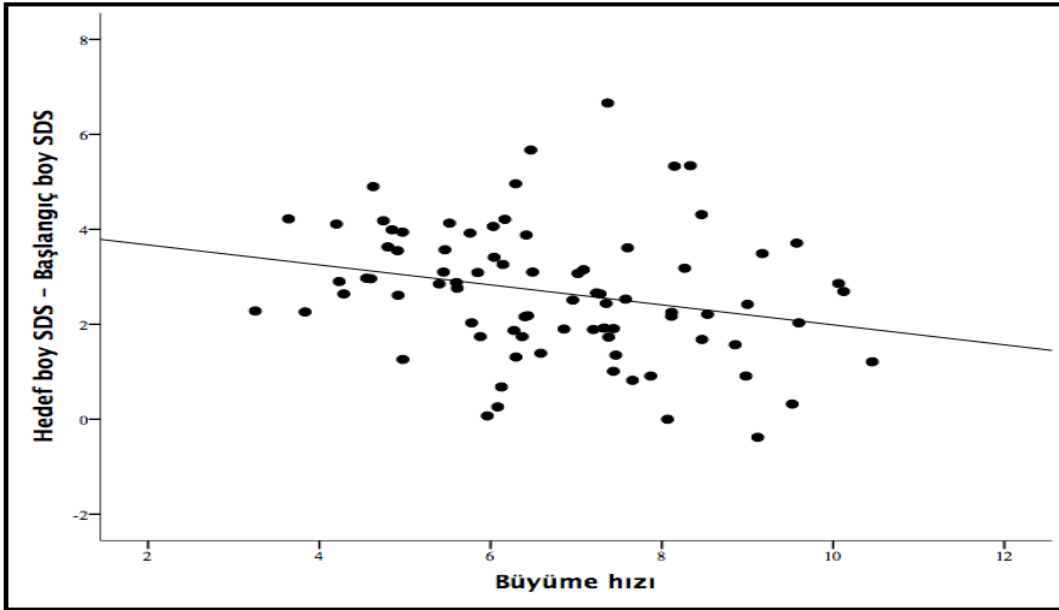
Şekil 25. Hastaların puberte durumlarına göre tedaviye başlama yaşı ve büyüme hızı arasındaki ilişki

Başlangıç kemik yaşının büyüme hızı üzerine olan etkisi incelendiğinde, yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır ( $r=-0,126$ ;  $p=0,233$ ) (Şekil 26).



Şekil 26. Başlangıç kemik yaşı ile büyüme hızı ilişkisi

Hedef boy SDS–tedavi başlangıcındaki boy SDS farkı ile büyüme hızı arasındaki ilişki Şekil 27’de sunulmuştur. Hedef boy SDS–başlangıçtaki boy SDS farkı ile büyüme hızı arasında yapılan korelasyon analizinde ters yönlü, zayıf kuvvetli ve istatistiksel olarak önemli bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r=-0,255$ ;  $p=0,022$ ). Buna göre hedef boy SDS–başlangıçtaki boy SDS farkı artıkça büyüme hızında azalma izlenmiştir.



Şekil 27. Hedef boy SDS–başlangıçtaki boy SDS farkı ile büyüme hızı arasındaki ilişki

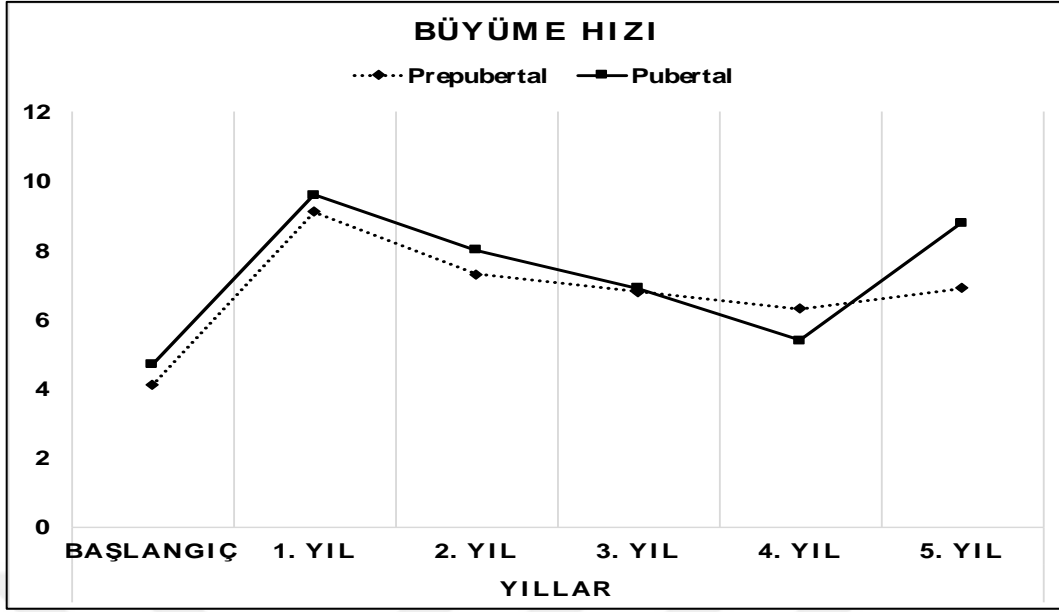
Hastaların tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre, tedavi süresince olan büyüme hızı değerleri Tablo 49’da özetlenmiştir. Buna göre, tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastaların, bazal ölçümlerinde ( $p=0,283$ ), 1. yıl ölçümlerinde ( $p=0,053$ ), 2. yıl ölçümlerinde ( $p=0,384$ ), 3. yıl ölçümlerinde ( $p=0,496$ ) ve 4. yıl ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediği tespit edildi.

Pubertal ve prepubertal olan hastaların, yıllar içerisindeki büyüme hızlarının değişimi değerlendirildiğinde, her iki grupta da en düşük büyüme hızının tedavinin başlangıcında olduğu, en yüksek büyüme hızının ise tedavinin birinci yılında olduğu görüldü. Hastaların, yıllar içerisindeki büyüme hızlarının değişimi prepubertal grupta istatistiksel olarak önemliyken ( $p=0,001$ ), pubertal grupta ( $p=0,267$ ) önemli bulunmadı.

**Tablo 49.** Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre büyüme hızı değerlerinin ortalamaları

	<b>Başlangıç</b>	<b>1. Yıl</b>	<b>2. Yıl</b>	<b>3. Yıl</b>	<b>4. Yıl</b>	<b>5. Yıl</b>	<b>p</b>
	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	
<b>Büyüme hızı</b>							
<i>Prepubertal</i>	3,95±1,4 (0-7,2)	9,4±2,6 (3,9-17,6)	7,9±1,9 (4-13,1)	7,1±1,8 (2,7-12,3)	6,3±2 (2,5-10,9)	6,8±1,4 (3,8-8,2)	<b>0,001</b>
<i>Pubertal</i>	4,53±2,38 (1-16,2)	10±2,6 (2,6-16,7)	8,1±1,7 (4,1-11)	6,9±2,2 (3,9-12,4)	4,7±2,2 (3,2-6,2)	-	<b>0,267</b>
<b>p</b>	<b>0,283</b>	<b>0,053</b>	<b>0,384</b>	<b>0,496</b>	<b>0,321</b>	-	

Tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemdeki hastaların büyüme hızlarının zaman içindeki değişimleri Şekil 28’de sunulmuştur. Bu grafikte de görüldüğü gibi, büyüme hızı puberte grupları arasında çok belirgin bir fark göstermemekle birlikte, tedavinin ilk yıllarında pubertal hastalarda izlenen büyüme hızı daha yüksektir.



Şekil 28. Hastaların puberte durumlarına göre büyüme hızlarının tedavi süresince seyri

Takipler süresince prepubertal grupta büyüme hızı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, büyüme hızının prepubertal grupta bazal ölçümlerde en düşük, 1. yıl ölçümlerinin ise 2.-3.-4. yıl ölçümlerinden yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların başlangıç BKİ kategorilerine göre büyüme hızları Tablo 50’de özetlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda başlangıç BKİ kategorileri arasında ( $p=0,884$ ) büyüme hızlarının istatistiksel olarak önemli fark göstermediği görülmüştür.

Tablo 50. Başlangıç BKİ’ne göre büyüme hızları

	Büyüme hızı	
	Ort±SS	min–maks
Başlangıç BKİ		
<i>Zayıf</i>	7±1,7	4,6 –10,1
<i>Normal</i>	6,8±1,7	3,3 –10,5
<i>Kilolu ve obez</i>	6,6±1,6	4,2 –9,6
<b>p</b>	<b>0,884</b>	

Hipofiz MRG yapılan hastaların MRG sonuçları, normal ve patolojik olanlar olarak iki gruba ayrılıp, gruplar arasında büyüme hızları karşılaştırıldığında, her iki grup

arasında büyüme hızlarının istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği ( $p=0,067$ ) tespit edildi (Tablo 51).

**Tablo 51.** Hipofiz MRG sonuçlarına göre büyüme hızları

	Büyüme hızı	
	Ort±SS	min–maks
Hipofiz MRG		
Normal	6,8±1,4	4,2–10,1
Patolojik	7,6±1,5	4,8–9,9
<b>p</b>	<b>0,067</b>	

Hastaların takipler boyunca TY/KY oranlarında ve TY–KY farklarında olan değişimler Tablo 52’de özetlenmiştir. Buna göre takipler süresince TY/KY oranı ( $p=0,001$ ) ve TY–KY farkı ( $p=0,007$ ) değerlerinin istatistiksel olarak önemli derecede düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. Hastaların en yüksek TY/KY oranları ve en yüksek TY–KY farklarının tedavi başlangıcında olduğu, en düşük değerlerin ise tedavinin beşinci yılında olduğu tespit edildi.

**Tablo 52.** Hastaların TY/KY oranlarının ve TY–KY farklarının tedavi süresince olan seyri

	Bazal Ölçüm	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	p
	Ort±SS (min–maks)	Ort±SS (min–maks)	Ort±SS (min–maks)	Ort±SS (min–maks)	Ort±SS (min–maks)	Ort±SS (min–maks)	
TY/KY	1,41±0,5 (0,81–4,18)	1,28±0,34 (0,81–3,53)	1,22±0,26 (0,85–2,85)	1,18±0,18 (0,95–2,34)	1,17±0,18 (0,97–2,03)	1,14±0,16 (0,9–1,43)	<b>0,001</b>
TY–KY	2,39±1,71 (-2,4–7,35)	2,11±1,64 (-2,28–6,44)	1,91±1,6 (-1,83–6,75)	1,79±1,38 (-0,6–5,82)	1,78±1,43 (-0,47–4,85)	1,44±1,78 (-1,14–5,37)	<b>0,007</b>

Takipler süresince TY/KY oranı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TY/KY oranının bazal ölçümlerin en yüksek, 1. yıl ölçümlerinin ise 2.–3.–4.–5. yıl ölçümlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Takipler süresince TY–KY farkı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının



belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TY–KY farkının bazal ölçümlerde 1.–2.–3.–4.–5. yıl ölçümlerinden daha yüksek olduğu, diğer yıllar arasında ise önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışma hastalarının tedavi yıllarına ve tanı gruplarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerleri Tablo 53’te sunulmuştur.

Tanı grupları arasında TY/KY oranı karşılaştırıldığında, bazal değerlendirmelerde ( $p=0,002$ ), 1. yıl değerlendirmelerinde ( $p=0,03$ ), 2. yıl değerlendirmelerinde ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu tespit edildi. Buna göre bütün yıllarda TY/KY oranının en yüksek ÇHHE grubunda olduğu, en düşük değerlerin ise bazal ölçümde TS, 1. yıl ve 2. yıl ölçümlerinde Diğer tanı grubunda olduğu görüldü.

TY–KY farkı için yapılan değerlendirmelerde ise, sadece 2. yıldaki TY–KY farklarının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği ( $p=0,018$ ) ve bütün yıllarda en yüksek değerlerin, TY/KY oranındakine benzer şekilde, ÇHHE tanı grubunda görüldüğü tespit edildi.

Tanı gruplarının yıllar içindeki TY/KY oranı değişimine bakıldığı zaman, tüm tanı gruplarında yıllar içinde TY/KY oranında azalma görülürken, istatistiksel olarak önemli fark olmadığı tespit edildi.

Tanı gruplarının yıllar içindeki TY–KY farkı değişimine bakıldığı zaman, tüm tanı gruplarında yıllar içinde TY–KY farkı değerlerinin istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediği tespit edildi.

**Tablo 53.** Hasta tanılarına ve muayene yıllarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerleri

	<b>Bazal</b>	<b>1. Yıl</b>	<b>2. Yıl</b>	<b>3. Yıl</b>	<b>4. Yıl</b>	<b>5. Yıl</b>	<b>p</b>
	<b>(n=195)</b>	<b>(n=197)</b>	<b>(n=138)</b>	<b>(n=77)</b>	<b>(n=40)</b>	<b>(n=15)</b>	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<b>TY/KY Oranı</b>							
<i>İBHE</i>	1,34±0,35 (0,83–2,89)	1,26±0,33 (0,84–3,53)	1,18±0,23 (0,88–2,33)	1,16±0,1 (0,97–1,4)	1,15±0,08 (1,01–1,27)	1,07±0,11 (0,93–1,22)	<b>0,059</b>
<i>TS</i>	1,31±0,39 (1–3,44)	1,27±0,27 (1,03–2,66)	1,19±0,16 (0,99–1,8)	1,18±0,15 (1–1,54)	1,17±0,13 (1,02–1,36)	–	<b>0,905</b>
<i>ÇHHE</i>	1,82±0,87 (1,06–4,18)	1,49±0,51 (0,95–3,24)	1,48±0,42 (1,1–2,85)	1,32±0,38 (0,95–2,34)	1,31±0,29 (0,99–2,03)	1,24±0,16 (1,03–1,43)	<b>0,105</b>
<i>Diğer</i>	1,39±0,48 (0,81–3,28)	1,23±0,29 (0,81–2,45)	1,17±0,18 (0,85–1,8)	1,14±0,12 (0,97–1,39)	1,07±0,09 (0,97–1,24)	1,06±0,14 (0,9–1,17)	<b>0,210</b>
<b>p</b>	<b>0,002</b>	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,489</b>	<b>0,058</b>	<b>0,134</b>	
<b>TY–KY Farkı</b>							
<i>İBHE</i>	2,51±1,76 (-2,23–6,43)	2,14±1,65 (-2,28–6,44)	1,74±1,76 (-1,76–6,75)	1,87±1,35 (-0,47–5,3)	1,82±1,15 (0,08–3,58)	0,79±1,41 (-0,68–3,28)	<b>0,107</b>
<i>TS</i>	2,26±1,46 (0,05–6,43)	2,32±1,36 (0,21–5,1)	1,95±1,4 (-0,1–5,53)	1,48±1,18 (0,06–4,02)	2,15±1,6 (0,13–4,34)	–	<b>0,570</b>
<i>ÇHHE</i>	3,02±1,76 (0,51–7,35)	2,64±1,79 (-0,72–6,31)	2,91±1,29 (1,1–5,79)	2,3±1,9 (-0,6–5,82)	2,48±1,67 (-0,11–4,85)	2,46±1,87 (0,39–5,37)	<b>0,355</b>
<i>Diğer</i>	2,03±1,73 (-2,4–6,35)	1,68±1,69 (-1,88–5,8)	1,62±1,49 (-1,83–4,8)	1,54±1,22 (-0,33–3,89)	0,68±1,07 (-0,47–2,64)	0,64±1,67 (-1,14–2,16)	<b>0,173</b>
<b>p</b>	<b>0,143</b>	<b>0,107</b>	<b>0,018</b>	<b>0,437</b>	<b>0,083</b>	<b>0,207</b>	

Bazal TY/KY oranı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-ÇHHE ( $p<0,001$ ), TS-ÇHHE ( $p<0,001$ ) ve ÇHHE-Diğer ( $p=0,002$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, bazal TY/KY oranı değerlerinin ÇHHE grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü.

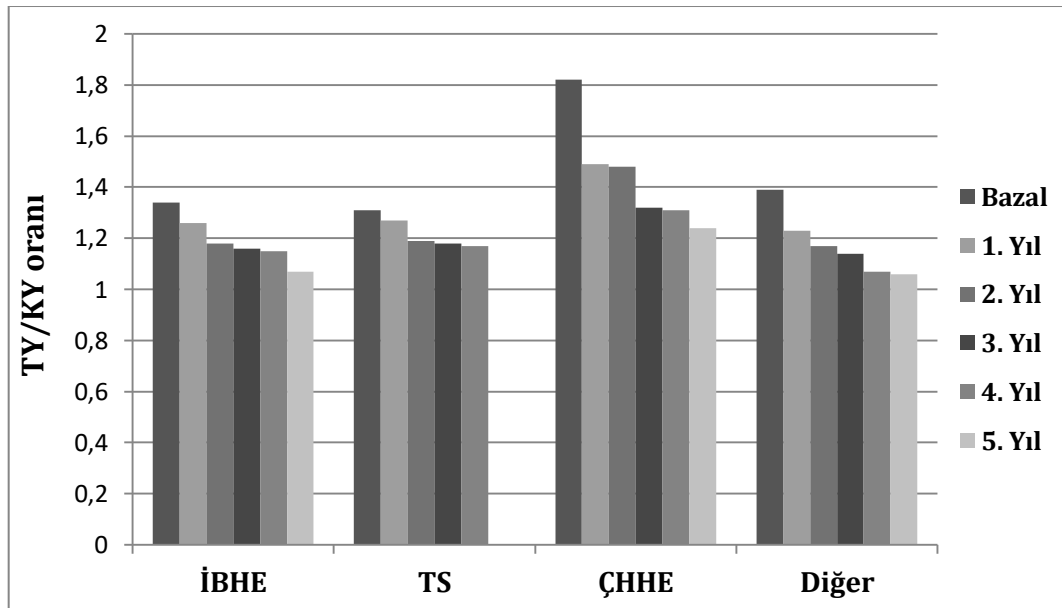
Birinci yıl TY/KY oranı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, ÇHHE-Diğer ( $p=0,006$ ) grupları arasında istatistiksel olarak

önemli fark bulunduğu, 1. yıl TY/KY oranı değerlerinin ÇHHE grubunda, Diğer grubundan daha yüksek olduğu görüldü.

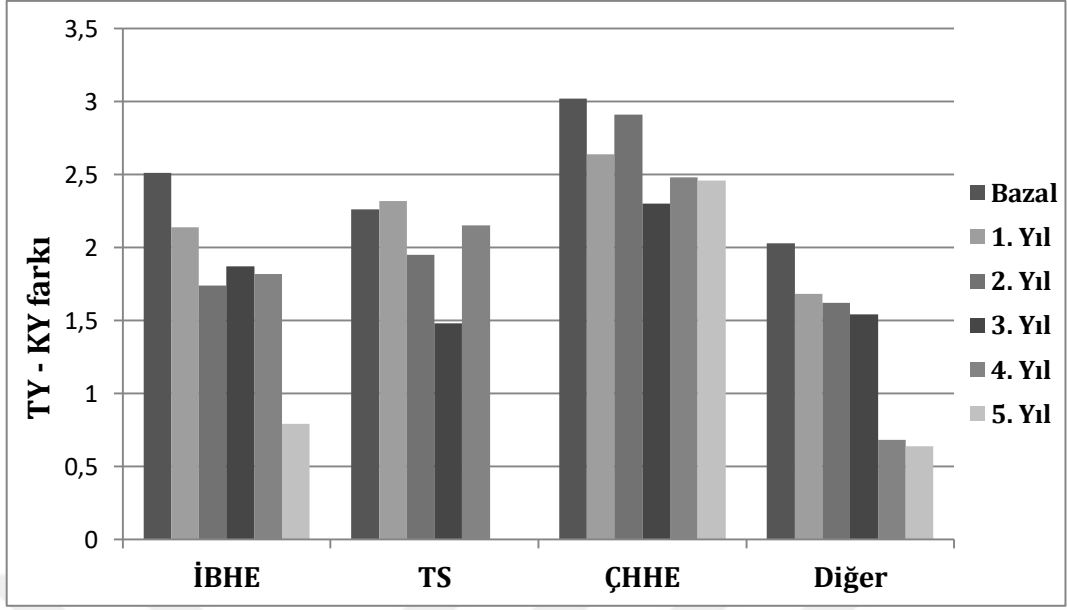
İkinci yıl TY/KY oranı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-ÇHHE ( $p<0,001$ ), TS-ÇHHE ( $p<0,001$ ) ve ÇHHE-Diğer ( $p<0,001$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 2. yıl TY/KY oranı değerlerinin ÇHHE grubunda diğer gruplardan daha yüksek olduğu görüldü.

İkinci yıl TY-KY farkı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi tanı grubundan/gruplarından kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, İBHE-ÇHHE ( $p=0,003$ ) ve ÇHHE-Diğer ( $p=0,006$ ) grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunduğu, 2. yıl TY-KY farkı değerlerinin ÇHHE grubunda İBHE ve Diğer gruplarından daha yüksek olduğu görüldü.

Hastaların tanılarına göre TY/KY oranı değerlerinin zaman içindeki değişimleri Şekil 29'da, TY-KY farkı değerlerinin zaman içindeki değişimleri ise Şekil 30'da sunulmuştur. Bu grafiklerde de görüldüğü gibi, TY/KY oranı ve TY-KY farkı değerlerinin en yüksek tedavinin başlangıcında kaydedildiği, zaman içerisinde bu değerlerde bir düşüş izlendiği belirlendi.



Şekil 29. Hastaların tanılarına göre TY/KY oranının tedavi süresince olan seyri



Şekil 30. Hastaların tanılarına göre TY–KY farkı değerlerinin tedavi süresince olan seyri

Çalışma hastalarının tedavi yıllarına ve tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerleri Tablo 54’te sunulmuştur.

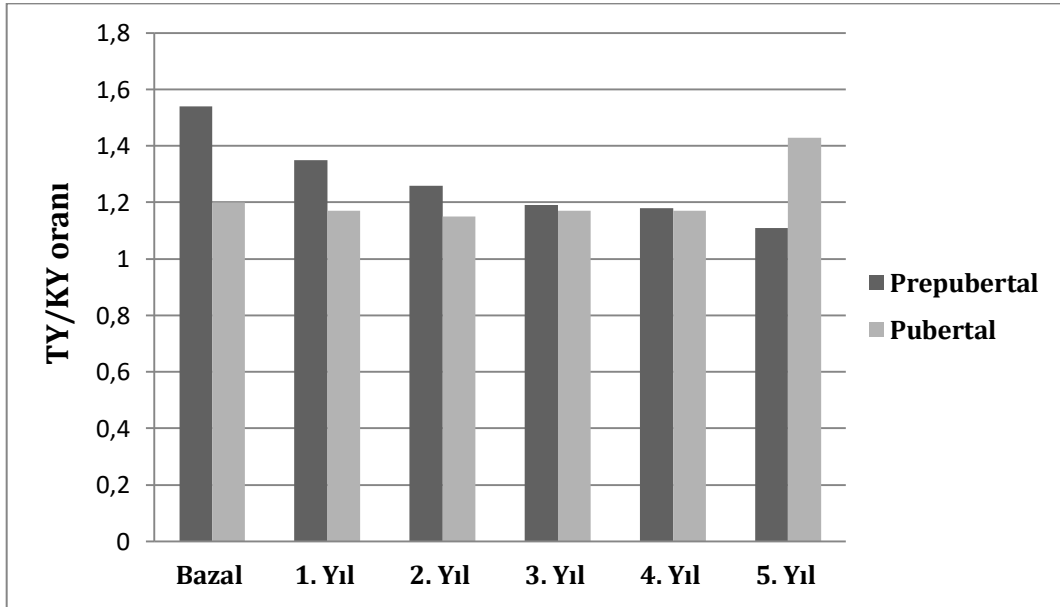
Tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal olan gruplar arasında TY/KY oranı karşılaştırıldığında, bazal ölçümlerde, 1. yıl ölçümlerinde, 2. yıl ölçümlerinde, 3. yıl ölçümlerinde ve 4. yıl ölçümlerinde prepubetal olan grubun TY/KY oranının daha yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin sadece tedavinin başlangıcında ( $p<0,001$ ) ve 1. yıl ölçümlerinde ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu.

Tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal olan hastaların TY–KY farkı değerleri karşılaştırıldığında ise, tedavi süresince her iki grubun benzer değerlerde oldukları tespit edildi.

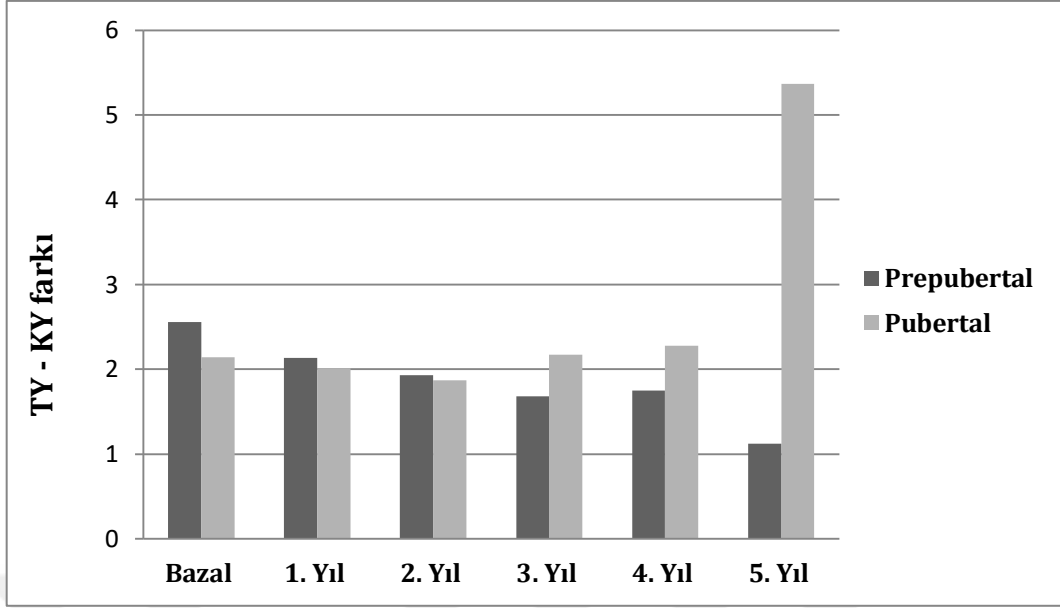
Çalışma başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastalarda TY/KY oranının tedavi süresince değişimi Şekil 31’de, TY–KY farkı değerlerinin tedavi boyunca olan değişimi ise Şekil 32’de gösterilmiştir.

**Tablo 54.** Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerlerinin ortalaması

	Bazal	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4. Yıl	5. Yıl	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<b>TY/KY</b>							
<b>Oranı</b>							
<i>Pre</i>	1,54±0,59	1,35±0,41	1,26±0,3	1,19±0,2	1,18±0,2	1,11±0,14	<b>&lt;0,001</b>
<i>pubertal</i>	(0,93-4,18)	(0,81-3,53)	(0,85-2,85)	(0,95-2,34)	(0,97-2,03)	(0,9-1,4)	
<i>Pubertal</i>	1,2±0,18	1,17±0,15	1,15±0,14	1,17±0,14	1,17±0,14	1,43±0,14	<b>0,355</b>
	(0,81-1,82)	(0,84-1,72)	(0,88-1,64)	(0,97-1,58)	(1,02-1,4)	(1,43-0,43)	
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,056</b>	<b>0,755</b>	<b>0,902</b>	<b>0,107</b>	
<b>TY–KY</b>							
<b>Farkı</b>							
<i>Pre</i>	2,56±1,62	2,13±1,53	1,93±1,57	1,68±1,31	1,75±1,43	1,12±1,51	<b>0,001</b>
<i>pubertal</i>	(-0,41-7,35)	(-1,88-6,44)	(-1,83-6,75)	(-0,6-5,03)	(-0,47-4,34)	(-1,14-4,14)	
<i>Pubertal</i>	2,14±1,85	2,01±1,8	1,87±1,74	2,17±1,62	2,28±1,7	5,37±1,7	<b>0,809</b>
	(-2,4-6,26)	(-2,28-6,31)	(-1,76-5,79)	(-0,47-5,82)	(0,13-4,85)	(0,37-5,37)	
<b>p</b>	<b>0,313</b>	<b>0,83</b>	<b>0,938</b>	<b>0,219</b>	<b>0,564</b>	<b>0,107</b>	



**Şekil 31.** Hastaların puberte durumlarına göre TY/KY oranının tedavi süresince olan seyri



Şekil 32. Hastaların puberte durumlarına göre TY–KY farkının tedavi süresince olan seyri

Prepubertal grupta, takipler süresince TY/KY oranı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TY/KY oranı bazal ölçümlerinin, 1.–2.–3.–4. yıl ölçümlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Prepubertal grupta, takipler süresince TY–KY farkı değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğunun belirlenmesi üzerine bu farkın hangi yıldan/yıllardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırma analizlerinden elde edilen sonuçlarda, TY–KY farkı bazal ölçümlerinin, 1.–2.–3.–4. yıl ölçümlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların takipler süresince IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinde izlenen değişimler Tablo 55’te özetlenmiştir. Buna göre IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği, ancak en düşük değerlerin tedavi başlangıcında, en yüksek değerlerin ise tedavinin 5. yılında olduğu tespit edildi.

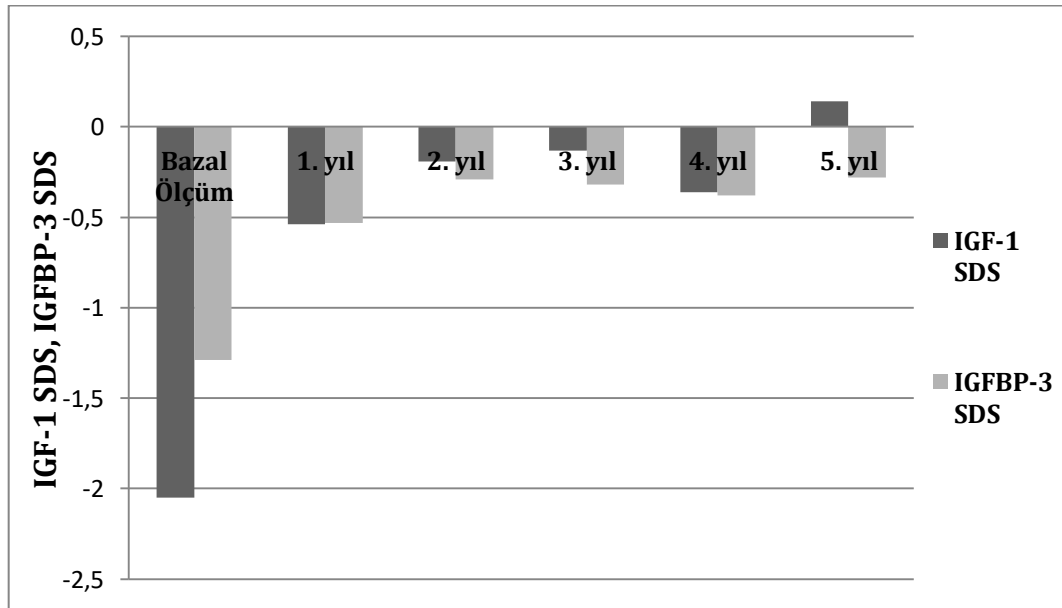
Çalışma hastalarının yıllar içerisindeki IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS kazanımları değerlendirildiğinde, hastaların  $\Delta$ -IGF-1 SDS ve  $\Delta$ -IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği, ancak

tedavinin 1. yılında en yüksek değerlerde olduğu, sonraki yıllarda ise bir önceki yıla göre çok düşük seviyelerde kaldığı tespit edildi.

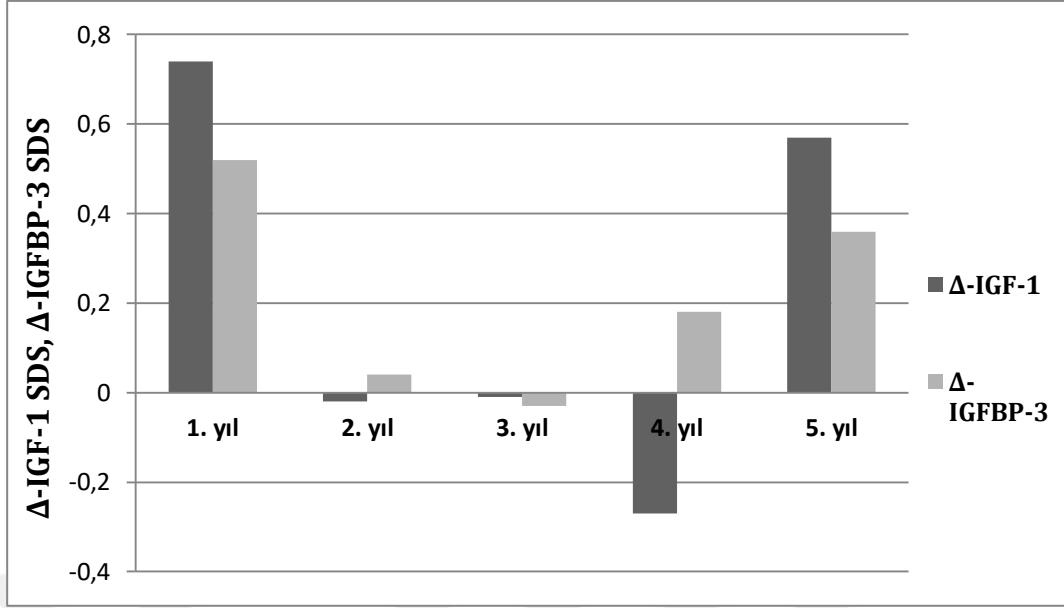
**Tablo 55.** Takipler süresince IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerin değişimi

	Bazal Ölçüm	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	P
	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	Ort±SS (min-maks)	
IGF-1 SDS	-2,05±0,78 (-3,25-1,47)	-0,54±1,58 (-2,96-6,63)	-0,19±1,94 (-3,11-11,58)	-0,13±1,78 (-3,08-5,56)	-0,36±2,05 (-2,49-6,14)	0,14±1,58 (-1,25-3,96)	<b>0,186</b>
Δ-IGF-1 SDS		0,74±1,11 (-5,16-2,52)	-0,02±1,25 (-9,26-2)	-0,01±1,3 (-4,42-3,4)	-0,27±1,63 (-5,54-2,2)	0,57±1,03 (-1,13-2,25)	<b>0,678</b>
IGFBP-3 SDS	-1,29±0,89 (-3,35-1,23)	-0,53±1,03 (-3,67-1,98)	-0,29±1,17 (-3,38-3,92)	-0,32±1,15 (-2,93-2,02)	-0,38±1,13 (-2,21-2,34)	-0,28±0,5 (-1,06-0,77)	<b>0,334</b>
Δ-IGFBP-3 SDS		0,52±0,82 (-1,66-2,41)	0,04±0,82 (-3,64-3,15)	-0,03±0,71 (-2,11-1,98)	0,18±0,81 (-1,94-2,28)	0,36±0,78 (-0,64-2,04)	<b>0,776</b>

Hastaların IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişimi grafiksel olarak Şekil 33'te, Δ-IGF-1 SDS ve Δ-IGFBP-3 SDS değerlerin yıllar içerisindeki değişimi Şekil 34'te gösterilmiştir.



**Şekil 33.** IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişimi



Şekil 34. Δ-IGF-1 SDS ve Δ-IGFBP-3 SDS değerlerinin yıllar içindeki değişimi

Hastaların tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına ve yıllara göre IGF-1 SDS değerlerinin dağılımları Tablo 56'da özetlenmiştir. Buna göre, tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastaların bazal ölçümlerde ( $p=0,082$ ), 1. yıl ölçümlerinde ( $p=0,116$ ), 2. yıl ölçümlerinde ( $p=0,192$ ), 3. yıl ölçümlerinde ( $p=0,225$ ) ve 4. yıl ölçümlerinde ( $p=0,866$ ) IGF-1 SDS değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediği tespit edildi.



**Tablo 56.** Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre IGF-1 SDS değerlerinin dağılımı

	<b>Bazal</b>	<b>1. Yıl</b>	<b>2. Yıl</b>	<b>3. Yıl</b>	<b>4. Yıl</b>	<b>5. Yıl</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Prepubertal</b>						
$\leq -2$ SDS)	50 (61)	15 (15,3)	12 (16,9)	10 (21,3)	5 (20,8)	-
(-1,99 SDS) - (-1 SDS)	30 (36,6)	37 (37,8)	18 (25,4)	8 (17)	5 (20,8)	3 (25)
(-0,99 SDS) - (0 SDS)	1 (1,2)	19 (19,4)	17 (23,9)	11 (23,4)	8 (33,3)	4 (33,3)
(0,01 SDS) - (1 SDS)	-	14 (14,3)	14 (19,7)	10 (21,3)	2 (8,3)	2 (16,7)
$\geq (1,01$ SDS)	1 (1,2)	13 (13,3)	10 (14,1)	8 (17)	4 (16,7)	3 (25)
<b>Pubertal</b>						
$\leq -2$ SDS)	35 (68,6)	5 (7,9)	3 (7,5)	1 (5,9)	1 (16,7)	-
(-1,99 SDS) - (-1 SDS)	11 (21,6)	15 (23,8)	5 (12,5)	4 (23,5)	2 (33,3)	-
(-0,99 SDS) - (0 SDS)	1 (2)	19 (30,2)	12 (30)	2 (11,8)	1 (16,7)	1 (100)
(0,01 SDS) - (1 SDS)	2 (3,9)	11 (17,5)	10 (25)	3 (17,6)	1 (16,7)	-
$\geq (1,01$ SDS)	2 (3,9)	13 (20,6)	10 (25)	7 (41,2)	1 (16,7)	-
<b>p</b>	<b>0,082</b>	<b>0,116</b>	<b>0,192</b>	<b>0,225</b>	<b>0,866</b>	<b>-</b>

Hastaların puberte durumlarına ve yıllara göre IGFBP-3 SDS değerlerinin dağılımları Tablo 57’de özetlenmiştir. Buna göre, tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastaların bazal ölçümlerde ( $p=0,671$ ), 1. yıl ölçümlerinde ( $p=0,594$ ), 2. yıl ölçümlerinde ( $p=0,903$ ), 3. yıl ölçümlerinde ( $p=0,966$ ) ve 4. yıl ölçümlerinde ( $p=0,916$ ) IGFBP-3 SDS değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediği tespit edildi.

**Tablo 57.** Puberte durumuna ve muayene yıllarına göre IGFBP-3 SDS değerlerinin dağılımı

	<b>Bazal</b>	<b>1. Yıl</b>	<b>2. Yıl</b>	<b>3. Yıl</b>	<b>4. Yıl</b>	<b>5. Yıl</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Prepubertal</b>							
$\leq(-2 SDS)$	19 (22,9)	15 (15,3)	12 (16,9)	10 (21,3)	5 (20,8)	-	
$(-1,99 SDS) - (-1 SDS)$	34 (41)	37 (37,8)	18 (25,4)	8 (17)	5 (20,8)	3 (25)	
$(-0,99 SDS) - (0 SDS)$	24 (28,9)	19 (19,4)	17 (23,9)	11 (23,4)	8 (33,3)	4 (33,3)	
$(0,01 SDS) - (1 SDS)$	3 (3,6)	14 (14,3)	14 (19,7)	10 (21,3)	2 (8,3)	2 (16,7)	
$\geq(1,01 SDS)$	3 (3,6)	13 (13,3)	10 (14,1)	8 (17)	4 (16,7)	3 (25)	
<b>Pubertal</b>							
$\leq(-2 SDS)$	13 (24,5)	5 (7,9)	3 (7,5)	1 (5,9)	1 (16,7)	-	
$(-1,99 SDS) - (-1 SDS)$	26 (49,1)	15 (23,8)	5 (12,5)	4 (23,5)	2 (33,3)	-	
$(-0,99 SDS) - (0 SDS)$	10 (18,9)	19 (30,2)	12 (30)	2 (11,8)	1 (16,7)	1 (100)	
$(0,01 SDS) - (1 SDS)$	3 (5,7)	11 (17,5)	10 (25)	3 (17,6)	1 (16,7)	-	
$\geq(1,01 SDS)$	1 (1,9)	13 (20,6)	10 (25)	7 (41,2)	1 (16,7)	-	
<b>p</b>	<b>0,671</b>	<b>0,594</b>	<b>0,903</b>	<b>0,966</b>	<b>0,916</b>	<b>-</b>	

Hastaların takipler süresince kullandığı BH dozları mg/kg/gün olarak Tablo 58’de gösterilmiştir. Buna göre hastaların kullandıkları dozların zaman için de istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği tespit edildi ( $p=0,215$ ).

**Tablo 58.** Takipler süresince kullanılan BH dozunun değişimi

	<b>Bazal Ölçüm</b>	<b>1. yıl</b>	<b>2. yıl</b>	<b>3. yıl</b>	<b>4. yıl</b>	<b>5. yıl</b>	
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>p</b>
	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	<b>(min-maks)</b>	
Doz	0,042±0,011 (0,022-0,081)	0,04±0,01 (0,01-0,08)	0,04±0,01 (0,02-0,07)	0,04±0,01 (0,01-0,07)	0,04±0,01 (0,02-0,07)	0,04±0,01 (0,02-0,07)	<b>0,215</b>

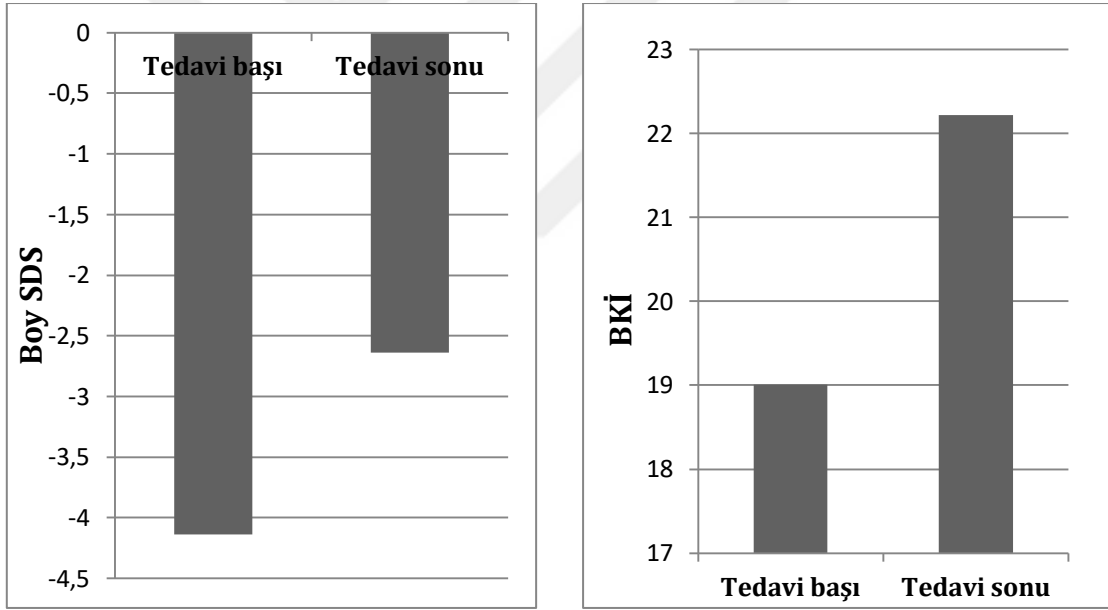
Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki boy ve boy SDS değerlerinin karşılaştırması Tablo 59’da sunulmuştur. Buna göre her iki parametrenin tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdiği tespit edildi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 59.** Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki boy ve boy SDS değerleri

	Tedavi başı		Tedavi sonu		p
	Ort±SS	min –maks	Ort±SS	min –maks	
Boy	127,65±13,11	78,5 –158,5	149,82±10,34	119,5 –170,9	<0,001
Boy SDS	-4,14±1,31	-8,71 –(-0,47)	-2,64±1,18	-5,97 –0,52	<0,001

Tedavisi sonlanan hastaların, tedavi başlangıcında BKİ ortalaması 19,01±3,57 (13,37–28,2), tedavi sonunda 22,22±3,85 (13,95–32) olarak tespit edildi. Buna göre BKİ ortalamasının tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdiği belirlendi ( p<0,001).

Tedavisi sonlanan hastaların, tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki boy SDS, BKİ değerlerinin değişimi Şekil 35’te gösterilmiştir.



**Şekil 35.** Hastaların boy SDS, BKİ değerlerinin tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki değişimi

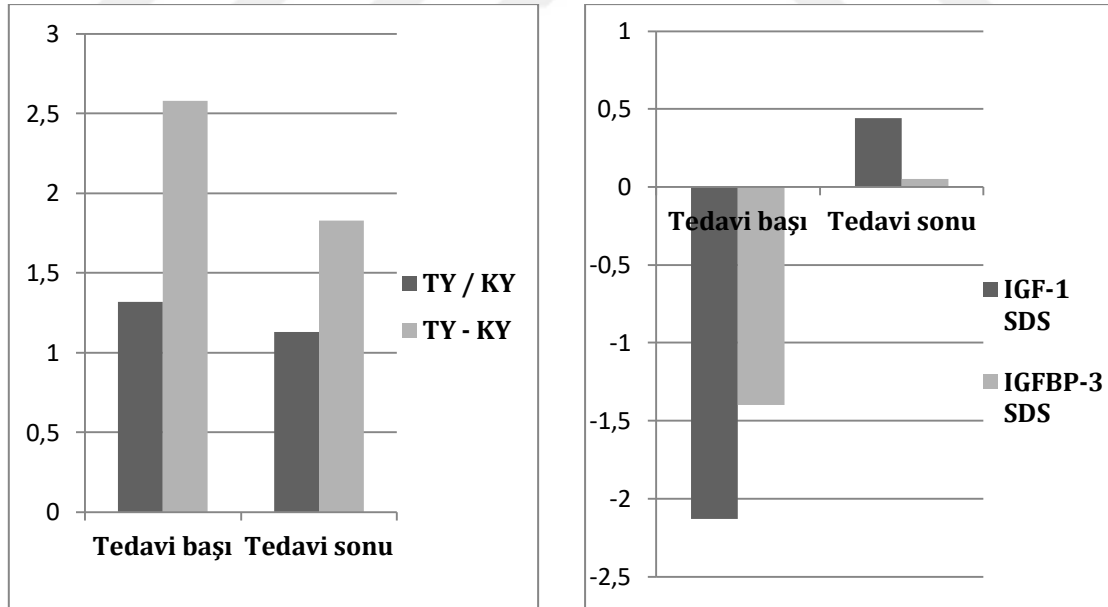
Tedavisi sonlanan hastaların, tedavinin 1. yılındaki  $\Delta$ -boy SDS ortalaması 0,59±0,53 (-0,49–1,84), tedavi sonundaki  $\Delta$ -boy SDS ortalaması 1,54±1,20 (-0,85–6,97) olarak belirlenmiştir. Yapılan karşılaştırmada, tedavinin sonundaki  $\Delta$ -boy SDS ortalamalarının, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir (p<0,001).

Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki TY/KY, TY-KY, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin karşılaştırması Tablo 60'da sunulmuştur. Buna göre tüm parametrelerin tedavi sonunda, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli derecede değişim gösterdiği tespit edildi (tümü için  $p < 0,001$ ).

**Tablo 60.** Tedavisi sonlanan hastaların tedavi başındaki ve sonundaki TY/KY, TY-KY, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerleri

	Tedavi başı		Tedavi sonu		p
	Ort±SS	min -maks	Ort±SS	min -maks	
TY/KY	1,32±0,36	0,81-3,28	1,13±0,13	0,84-1,42	<0,001
TY-KY	2,58±1,75	-2,4-7,35	1,83±1,78	-2,57-5,8	<0,001
IGF-1 SDS	-2,13±0,64	-2,89-0,35	0,44±1,91	-2,94-5,84	<0,001
IGFBP-3 SDS	-1,4±0,74	-2,56-0,44	0,05±0,97	-2,42-2,64	<0,001

Tedavisi sonlanan hastaların, tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki TY-KY farkı, TY/KY oranı, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin değişimi Şekil 36'da gösterilmiştir.



**Şekil 36.** Hastaların TY/KY oranı, TY-KY farkı, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki değişimi

Hastalarda takipleri esnasında görülen yan etkiler Tablo 61’de sunulmuştur. Buna göre izlem süresince görülen en sık yan etkinin eklem ağrısı/bacak ağrısı olduğu; bunun dışında ise baş ağrısı, insülin direnci/hiperglisemi, jinekomasti, çok yüksek seyreden IGF-1 düzeyleri, baş dönmesi, enjeksiyon yerinde lipodistrofi, skapula üzerinde kitle, mandibulada kitle, psödotümör serebri, çoklu melanositik nevüs oluşumu gibi yan etkilerin geliştiği belirlendi.

**Tablo 61.** Yan etki değerlendirilmesi

Yan etki	n
<i>Eklem ağrısı, bacak ağrısı</i>	14
<i>Baş ağrısı</i>	6
<i>İnsülin direnci/ Hiperglisemi</i>	5
<i>Jinekomasti</i>	4
<i>Yüksek IGF-1 düzeyleri</i>	4
<i>Baş dönmesi</i>	2
<i>Kitle</i>	2
<i>Psödotümör serebri</i>	1
<i>Enjeksiyon yerinde lipodistrofi</i>	1
<i>Çoklu melanositik nevüs oluşumu</i>	1

## 5. TARTIŞMA

Büyüme hormonu tedavisi 1950'li yılların başından itibaren denenmeye başlanmış, ilk rekombinant insan büyüme hormonu 1985 yılında FDA onayı alarak piyasaya çıkarılmıştır. Büyüme hormonu eksikliği kalıtsal ve edinsel nedenlere bağlı olabilmektedir ve izole veya birçok hormon eksikliği ile birlikte görülebilmektedir (92).

Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğine yaklaşımda temel amaç, erken tanı konulması, erken tedaviye başlanması ve çocukların genetik hedef boylarına ulaşabilmelerinin sağlanmasıdır (145). Tedavi edilmemiş BHE'nin, büyümede yavaşlama, iskelet ve pubertal maturasyonda gecikme gibi pek çok ciddi fizyolojik geriliği beraberinde getirdiği bilinmektedir (172). Ayrıca tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun normal hedef boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır (173).

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1990 ila 30 Temmuz 2016 tarihleri arasında, büyüme hormonu tedavisi alan olgulardan çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 204 hastanın demografik, klinik ve oksolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu olguların tedavi yanıtları ile tedaviye yanıtı etkileyen faktörler belirlenmiştir.

Çalışmamızda BH tedavisi alan hastaların %54,4'ünün kız, %45,6'sının erkek olduğu, erkek/kız oranının 0,84 olduğu saptandı. Ülkemizde Vurallı ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve BHE tanısı ile BH kullanan 265 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %39,2'sinin kız, %60,8'inin ise erkek oldukları tespit edilmiştir (174). Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bölümüne boy kısalığı şikayeti ile başvuran ve yapılan değerlendirmelerde BHE tespit edilen 40 olgu değerlendirilmiş, bu hasta grubunun %37,5'inin kız ve %62,5'inin erkek olduğu belirtilmiştir (175). Göncü ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve BH tedavisinin uzun dönem etkilerinin değerlendirildiği başka bir araştırmada İBHE ve ÇHHE olan 50 hasta incelenmiş, İBHE olan 35 hastadan 22'sinin erkek ve 13'ünün kız, ÇHHE olan 15 hastadan ise 11'inin erkek ve 4'ünün kız olduğu bildirilmiştir (176). Demirel ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve Ocak 2002-Nisan 2004 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde boy kısalığı nedeniyle izlenen toplam

385 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların %49,4'ünün kız ve %50,6'sının erkek oldukları bildirilmiştir (177). Bu konuda yapılmış olan ve tüm dünyada 55000'den fazla katılımcısı ile literatürdeki en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan KIGS (Pfizer International Growth Database) çalışmasının Türkiye kolunda 1989-2004 tarihleri arasında 26 merkezin katılımı ile 1008 hastanın verileri toplanmış ve bu veriler Darendeliler ve ark. tarafından değerlendirilmiştir (178). Bu geniş kapsamlı çalışmanın uluslararası kapsamda 20 yıllık değerlendirmesinde ise erkek/kız oranının idiopatik BHE'de 2,1 ve organik BHE'de 1,5 olarak bildirildiği görülmektedir(179). Bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımının literatürdeki aksine kız yönünde baskın olduğu görülmüştür. Bunun olası nedenleri arasında hasta popülasyonumuzun seçim kriterlerinin yer aldığı düşünülmüştür. Çalışma için hasta seçimine başlamadan önce yaptığımız kayıt taramasında kliniğimizde toplam 337 hastanın büyüme hormonu tedavisi gördükleri tespit edilmiş, ancak çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 204 hasta ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Orijinal popülasyonun cinsiyet dağılımlarının tespiti ise mümkün olmamıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların cinsiyet dağılımlarının orijinal popülasyonu yansıtmama ihtimali ortaya çıkmıştır. Ayrıca Samsun ve çevresinde başvuru oranın kızlarda daha fazla olması da söz konusu olabilir. Bunun dışında kalan diğer bir neden olarak kızlarda pubertenin daha erken ortaya çıkışı nedeniyle ailelerin kızlarının boylarının kısa kalacağından endişe duymaları başvuru oranını artırmış olabilir. Ancak literatürde bunun tersi yönünde, yani kızlarda boy kısalığının toplumsal olarak daha kabul edilebilir bir durum olduğu ve buna bağlı olarak başvuru oranlarının daha düşük gerçekleştiği yönünde raporlar da mevcuttur. Ayrıca ebeveynlerin farkındalığı, ailenin sosyoekonomik durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı da başvuru cinsiyetini etkileyebilecek faktörlerdir.

Çalışmamızda hastaların ortalama başvuru yaşı  $9,2\pm 4,7$ , tanı yaşı ise  $11,1\pm 4,0$  olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubunun ortanca başvuru yaşının 10 yıl, ortanca tanı ve tedaviye başlama yaşının ise 12,1 yıl olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu çocukların gelişimlerinin akranlarına nazaran geri kalışının özellikle okul döneminde aileleri/öğretmenleri tarafından fark edildiği ve hastaneye daha çok bu dönemlerde başvurdukları düşünülmüştür. Çalışmamızda kızların başvuru yaşlarının, tanı yaşlarının ve tedavi başlama yaşlarının erkeklere göre istatistiksel olarak önemli derecede küçük

olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı yaşlarının dağılımları değerlendirildiğinde, Vurallı ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, olguların başvuru anındaki ortalama yaşlarının  $8,4\pm 4,3$  yıl (1,5–16,5 yıl), tanı anındaki ortalama yaşlarının ise  $10,1\pm 4,1$  yıl (2–17 yıl) olduğu bildirilmiştir (174). Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, olguların ortalama tanı yaşının ise  $12,3\pm 2,04$  yıl olduğu bildirilmiştir (175). Demirel ve ark. tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada hastaların %11,2'sinin 6 yaşın altında, %47,3'ünün 6–12 yaş arasında, %41,5'inin ise 12 yaşın üstünde oldukları bildirilmiştir (177). Ranke ve arkadaşlarının KIGS verilerini kullanarak 1017 BHE olgusu ile yaptıkları bir araştırmada ortanca tanı yaşı 10,8 yıl idi (153). KIGS çalışmasının Türkiye kolunda hastaların ortalama tanı yaşlarının 11,3 yıl olduğunu bildirmişlerdir (179). Bizim çalışmamızda başvuru ve tanı yaşının genellikle literatürde bildirilen oranlarla benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda BH tedavisi alan hastaların tanısal dağılımları incelendiğinde 84 (%41,2) hastanın İBHE, 40 (%19,6) hastanın TS, 25 (%12,3) hastanın ÇHHE, 22 (%10,8) hastanın BİBH, 20 (%9,8) hastanın İBK ve 13 (%6,4) hastanın SGA tanılı olduğu belirlendi. Tüm grupta İBHE'nin en sık görülen (%41,2) tanı olduğu, kızlarda en sık görülen tanının TS (%36) ve erkeklerde en sık görülen tanının İBHE (%54,8) olduğu görülmüştür. Guyda tarafından gerçekleştirilen ve tüm dünyada BH tedavisi alan yaklaşık yüz bin olgunun değerlendirildiği dört büyük BH çalışma grubunun (National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), KIGS, Australian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (IGGS)) kapsamlı araştırmalarının toplu halde gözden geçirildiği bir çalışmaya göre, dünyada toplam BH kullanan hastaların %35–40'ını İBHE, %10–15'ini TS ve %10–14'ünü ÇHHE tanılı hastaların oluşturduğu saptanmıştır (180). Ülkemizde yapılan çalışmalarda BH tedavisi alan çocukların tanısal değerlendirmelerine dair veri bulunamamıştır. Ancak, Alaçakır ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde boy kısalığı nedeniyle tedavi gören 200 olgunun değerlendirildiği bir araştırmada olguların %65'inin patolojik nedenlere bağlı boy kısalıklarının olduğu, bu patolojik nedenler arasında BHE, hipotiroidi, nutrisyonel kısalık, Turner/Noonan sendromu, intrauterin gelişme geriliği gibi nedenler bulunduğu bildirilmiş, ancak tanısal dağılımlar



belirtilmemiştir (181). Bizim sonuçlarımız literatürde bildirilen tanısal özellikler ile karşılaştırıldığında İBHE'nin en sık görülen tanı olması bakımından benzer nitelikler taşıdığı görülmüştür. Ancak, bu konuda detaylı veri bulunmaması nedeniyle ileri kıyaslamalar gerçekleştirilememiştir.

Çalışmamızda hastaların tanı alma sürelerinin ortalama 694,5 gün olduğu tespit edilmiştir. Literatürde çocukluk çağında BHE tanısının kompleks bir süreç olduğu ve tanısal testlerin hastaların oksolojik verileri ile birlikte takip edilerek dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (182). Hastaların büyüme durumlarının takibi kesin tanı konulması için gerekli süreleri uzatmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalardan sadece Kör tarafından gerçekleştirilmiş olan araştırmada tanı öncesi izlem sürelerinin  $0,89 \pm 0,38$  yıl olduğu bildirilmiş, bunun dışında bir veriye rastlanmamıştır (183). Bizim çalışmamızda yaklaşık 2 yıl olarak tespit ettiğimiz izlem sürelerinin bu araştırmadaki yaklaşık 1 yıllık süreden uzun olmasının çocukların başvuru yaşlarının farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki hastaların pubertal durumları değerlendirildiğinde olguların %65,1'inin prepubertal evrede oldukları, %26,8'inin Tanner evre 2 ve %8,1'inin Tanner evre 3 oldukları görüldü. Tanılara göre yapılan değerlendirmede ise ÇHHE, BİBH, TS ve SGA olan olguların büyük kısmının tedavi başlangıcında prepubertal evrede oldukları belirlendi. İBHE tanılı hastaların %54,8'inin pubertal dönemde olduğu görüldü. Ülkemizde yapılan araştırmalardan biri olan Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada BHE tanısıyla değerlendirilen 40 olgunun 8'inin prepubertal, 18'inin Tanner evre 2 ve 14'ünün Tanner evre 3 olduğu bildirilmiştir (175). Literatürde yer alan araştırmalar incelendiğinde BHE olan olguların puberteye girme durumlarının çalışmalar arasında fark gösterebileceği ve özellikle tedavi yanıtlarının optimum gerçekleşebilmesi için prepubertal dönemde tanı konmasının öneminin vurgulandığı görülmüştür.

Çalışmamızda tedavi başlangıcında yapılan BKİ ölçümlerine göre olguların sadece %14,3'ünün kilolu ve obez grupta yer aldıkları görülmüştür. Bu oran erkeklerde %13,3 iken, kızlarda %15,1 olarak saptanmıştır. Tanı grupları arasında yapılan BKİ karşılaştırmalarında ise en yüksek değerlerin TS ve İBHE tanı gruplarında olduğu belirlenmiştir. BH tedavisi süresince yıllık kontrollerde ölçülen BKİ değerleri incelendiğinde, TS ve İBHE tanılı grupta istatistiksel olarak önemli artış izlenmiş, ancak

diğer tanı gruplarının BKİ değerlerinde önemli yükselmeler tespit edilmemiştir. Bu konuda ülkemizde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada boy kısalığı nedeniyle başvuran çocuklardan BHE tanısı alanlarla İBK tanısı konulan olgular değerlendirilmiş, ancak her iki grup arasında BKİ değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark göstermediği bildirilmiştir (184). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan olgulardan tanı anında ve BH tedavisinin 2. yılında pubertal ve prepubertal dönemdeki hastaların BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark görülmediği belirtilmiştir (185). Ancak araştırmacılar, daha düşük BKİ değerlerinin pubertede daha iyi BH yanıtı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Yine Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve BHE olan prepubertal çocuklarda BH tedavisinin başlangıcındaki BKİ değerlerinin SGA'lı hastalarda en düşük ve TS olan hastalarda en yüksek olduğu bildirilmiştir (186). Aynı çalışmada ikinci en yüksek BKİ değerlerinin ise İBHE tanılı hastalarda olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürdeki bu çalışmalarla karşılaştırıldığında genel olarak benzer sonuçlar alındığı görülmüştür. Literatürde visseral adipozite ve BKİ'nin spontan BH sekresyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (187,188). Endojen BH sekresyonundaki düşüklükler sadece obez çocuklarda değil, normal kilolu ancak adipozite artışı izlenen bireylerde de tespit edilmektedir. Bu durum erkeklere göre kızlarda ve prepubertal çocuklara göre puberteye girmiş olanlarda daha fazla görülmektedir (189). Bu nedenle obez veya kilolu çocukların BHE yönünden değerlendirilirken buna dikkat edilmesi ve BH uyarı testleri sonuçlarının titiz bir şekilde yorumlanması gerektiği bildirilmektedir.

Çalışmamızda BHE olan olguların ailesel özellikleri değerlendirildiğinde tanı gruplarına göre anne-baba arasında akrabalık öyküsü bulunma oranlarının %6,7 ila %37,3 arasında değiştiği, en yüksek akrabalık öyküsü bulunma oranlarının İBHE ve BİBH grubunda, en düşük anne-baba akrabalık öyküsü bulunma oranlarının ise İBK ve SGA gruplarında olduğu tespit edilmiştir. Olguların ailelerinde boy kısalığı bulunma öyküsü incelendiğinde ise, İBK ve BİBH gruplarında %25, TS grubunda %36,8, İBHE grubunda %55,9 ve ÇHHE grubunda %75 oranında boy kısalığı görüldüğü tespit edilmiştir. Fujieda ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve KIGS çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir araştırmada İBK olan hastaların %24'ünün ailesinde boy kısalığı bulunma öykülerinin pozitif olduğu bildirilmiştir (179). The Growth Hormone Research

Society tarafından yayınlanan konsensüs kılavuzunda da İBHE olan olgularda mutlaka aile öyküsü veya akraba evliliğinin sorgulanması gerektiği bildirilmiştir (190). Türkiye Milli Pediatri Derneği'nin 2014 yılında yayınlamış olduğu Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları'nın Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliğine Yaklaşım bölümünde ailevi boy kısalıklarının ebeveyn boylarından etkilenen çocuklarda görülebileceği, anne-baba boyları kısa olan çocukların boylarının da kısa olmasının beklendiği bildirilmiştir (191). Literatürde BHE olan çocukların ailelerinde akraba evliliği bulunma öyküsü ile ilgili veri bulunamamıştır, ancak ailede boy kısalığı bulunma öyküsü yönünden olan verilerin çalışmamızda elde edilen bulgularla benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda genetik inceleme yapılan hastalarda en sık izlenen kromozomal anomalinin 18 hastada izlenen 45,X karyotipi olduğu görülmüştür. Fujieda ve ark. KIGS çalışmasında yer alan hastalarda izlenen en sık kromozomal anomalinin de bizim çalışmamızdakine benzer şekilde TS olduğu bildirmiştir (179).

Çalışma grubumuzdaki hastaların doğum özellikleri değerlendirildiğinde %57,8'inin NSVY ve %31,4'ünün C/S ile doğdukları, olguların %6,9'unun prematür ve %12,7'sinin ise SGA oldukları belirlendi. Literatürde obstetrik travmaların BHE etiyolojisinde rol oynayabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır. Van den Broeck ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada BHE tanısı almış olan 177 hastanın fetal prezentasyonları ve doğum şekillerini kapsayan obstetrik öyküleri incelenmiş, sefalik olmayan prezentasyonların kontrol grubuna göre 10 kat daha sık görüldüğü ve NSVY gerçekleşen makat doğumlarda Pituitar travmanın BHE etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (192). Rona ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada İngiltere ve Galler bölgesinde idiopatik BHE tanılı 164 çocuk retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu olgularda BHE gelişimi bakımından zorlu makat doğumların rölatif riskinin (RR) 5,9, forsepsli doğumlarda 2,8, C/S doğumlarda ise 1,4 olduğu bildirilmiştir (95). Aynı çalışmada spontan baş gelişlerde ise RR 0,8 olarak hesaplanmıştır. Bu konudaki diğer geniş kapsamlı bir çalışma olan KIGS araştırmasında İBHE ve ÇHHE olan olgularda makat doğumların ve C/S oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir (193). Ancak, özellikler ÇHHE'nin olası intrauterin etiyolojik nedenlerinin gestasyonel süreç ve obstetrik özellikleri etkileyebileceği, bu nedenle doğum öyküsünün tek başına BHE'nin etiyolojik bir nedeni olarak değerlendirilmemesi gerektiği de

bildirilmektedir. Çalışmamızda hastaların doğum travması, müdahaleli doğum öyküsü, prezantasyon bilgilerine dosya verilerinden ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda tanı gruplarına göre hedef boy SDS değerleri incelendiğinde İBK olan grupta en düşük, TS olan olgularda en yüksek olduğu görüldü. Alaçakır ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada normal varyant boy kısalığı olan olguların hedef boy SDS değerlerinin  $-1,34 \pm 0,89$  ve patolojik idiopatik boy kısalığı olan olguların hedef boy SDS değerlerinin  $-1,08 \pm 1,32$  olduğu bildirilmiştir (181). Huang ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları bir çalışmada İBHE olgularının ortalama hedef boy SDS'si  $-0,96 \pm 0,34$ , ÇHHE olan olgularının hedef boyu SDS'si ise  $-0,82 \pm 0,80$  bulunmuştur (194). Rogol ve arkadaşları, 300 BHE olgusunun ortalama hedef boy SDS'si  $-0,7 \pm 1$  olarak bildirmişlerdir (195). KIGS verileri ile yapılan 2337 olgunun denetlendiği bir çalışmada hedef boy SDS'si ve tedaviye 1. yıl uzama yanıtı arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır (196). Ranke ve arkadaşları BH alan olguların final boylarının hedef boy ile pozitif ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (197). Huang ve arkadaşları ise 1. yıl  $\Delta$ -Boy SDS ile hedef boy arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (192). Fujieda ve arkadaşları da hedef boy SDS ve 1. yıl  $\Delta$ -Boy SDS arasında önemli ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda büyüme hızlarının hedef boy SDS grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği tespit edilmiştir (179).

Hasta grubumuzda boy SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermedikleri ancak en düşük boy SDS değerlerinin İBK tanı grubunda, en yüksek ise TS tanı grubunda olduğu tespit edildi. KIGS çalışmasının sonuçlarına göre BHE olan hastaların doğum anında boy SDS değerleri incelendiğinde İBHE grubunda  $-2,9 \pm 1,0$ , ÇHHE grubunda  $-3,6 \pm 1,5$ , İBK grubunda  $-3,1 \pm 0,8$ , SGA grubunda  $-3,4 \pm 1,1$  ve TS grubunda  $-3,4 \pm 1,1$  olduğu bildirilmiştir (185). Yine KIGS çalışmasının diğer bir değerlendirme araştırmasında hastaların BH tedavisi başlangıcında ölçülen boy SDS değerlerinin ise İBHE grubunda  $-2,8$ , TS grubunda  $-2,5$ , İBK grubunda  $-2,5$  ve intrauterin gelişme geriliği grubunda  $-3,0$  olduğu bildirilmiştir (198). Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE tanısı ile tedavi edilen olguların boy SDS değerlerinin  $-2,75 \pm 0,42$ , kontrol grubu olarak alınan sağlıklı çocuklarda ise  $0,27 \pm 0,81$  olduğu bildirilmiştir (175). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan olgular ile İBK olan olgular

karşılaştırılmış, boy SDS değerlerinin BHE olan olgularda  $-2,3\pm 0,4$  ve İBK olan olgularda  $-2,3\pm 0,3$  olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı bildirilmiştir (184). Yine Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve ülkemizde KIGS araştırması dahilinde değerlendirilmiş olan BHE olan olguların incelendiği bir çalışmada, pubertal ve prepubertal dönemdeki olguların boy SDS değerlerinin sırasıyla  $-4,2\pm 1,4$  ve  $-3,2\pm 1,1$  olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark görüldüğü bildirilmiştir (185). Tillmann ve arkadaşlarının 60 BHE olgusu ile yaptıkları, çalışmamızla benzer tanı ve dışlama ölçütlerinin kullanıldığı çalışmada ortalama boy SDS  $-2,7\pm 1$  bulunmuştur (199). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda tespit ettiğimiz boy SDS değerlerinin BHE olan hastalar için literatürde bildirilen oranlarla benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların tedavi başlangıcındaki boy SDS ortalaması  $-3,89\pm 1,39$ , tedavinin 1. yılı sonundaki boy SDS ortalaması  $-3,25\pm 1,35$ , 2. yılı sonundaki boy SDS ortalaması  $-2,8\pm 1,43$ , 3. yılı sonundaki boy SDS ortalaması  $-2,64\pm 1,28$ , 4. yılı sonundaki boy SDS ortalaması  $-2,61\pm 1,26$  ve 5. yılı sonundaki boy SDS ortalaması  $-2,35\pm 1,25$  olarak bulunmuştur. Hastalarımızda boy SDS değerlerinin takipler boyunca olan değişimleri incelendiğinde hem tüm grupta, hem de cinsiyetlere göre yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği ve BH tedavisi ile birlikte yıllar içinde artış trendi izlediği belirlenmiştir. Benzer şekilde tanı gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda da İBHE, TS ve ÇHHE olan gruplarda bu önemli yükseliş trendinin devam ettiği belirlenmiştir.

Hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirildiği diğer bir parametre olan boy SDS kazanımlarının incelendiği  $\Delta$ -boy SDS değerleri tedavinin 1. yılı sonunda  $0,67\pm 0,63$ , 2. yılı sonunda  $0,49\pm 0,66$ , 3. yılı sonunda  $0,27\pm 0,9$ , 4. yılı sonunda  $0,33\pm 0,56$  ve 5. yılı sonunda  $0,36\pm 0,28$  olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi  $\Delta$ -boy SDS değerleri tedavi başlangıcından sonraki ilk bir yılda en fazla değişim gösterdiği ve üçüncü yıldan sonra platoya yakın bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir. Tanı gruplarına ve cinsiyetlere göre yapılan karşılaştırmalarda  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin genel olarak klinik açıdan önemli farklar göstermediği görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde çalışma hastalarımızın BH tedavisinden tanı ve cinsiyetten bağımsız olarak fayda gördükleri, ancak en yüksek klinik faydaların tedavinin ilk üç yılı içinde görüldüğü tespit edilmiştir. Bang ve ark. tarafından

gerçekleştirilen bir çalışmada KIGS ve NCGS çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş ve BHE olan çocuklarda BH tedavisi sonucunda  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının 1. yılın sonunda 0,6 ve 3. yılın sonunda 1,1 olduğu, bu değerlerin beklenen sınırlarda olmakla birlikte alt sınırlara yakın olduğu ifade edilmiştir (155). Ülkemizde Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve TS olan olgularda BH tedavi sonuçlarının değerlendirildiği araştırmada boy SDS değerlerinin ilk yıl -3,4'e ikinci yıl ise -2,7'ye yükseldiği bildirilmiştir (200). Yine Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan çocukların pubertal özellikleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmelerde hem prepubertal hem de puberteye giren olguların 2 yıllık takiplerinde boy SDS değerlerinin ve  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının istatistiksel olarak önemli artış sergilediği, bu artışların tedavi başında prepubertal olan olgularda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (185). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan prepubertal dönemdeki çocuklarda çalışma başlangıcında boy SDS değerlerinin İBHE, TS, İBK ve SGA olan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermediği, tedavinin 1. yılı sonunda yapılan değerlendirmelerde  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının 0,4–0,5 arasında değiştiği ve bu kazanımların tanı grupları arasında yine önemli fark göstermediği belirtilmiştir (186). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve İBHE olan olgular ile ÇHHE olan olguların BH tedavisine verdikleri yanıtın takip edildiği diğer bir çalışmada tedavi başlangıcındaki boy SDS değerlerinin ÇHHE olan olgularda İBHE olan olgulara göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu, ancak her iki grupta da  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının BH tedavisi ile birlikte puberteye kadar önemli artış gösterdiği ve puberte sonrasında bu önemli artışın devam etmediği bildirilmiştir (201). Binay ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada BHE olan 40 çocuğun tedavi öncesinde  $-2,74 \pm 0,42$  olan boy SDS değerlerinin BH tedavisinin 1. yılında yapılan antropometrik değerlendirmelerde  $-2,05 \pm 0,59$ 'a yükseldiği ve  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının yaklaşık 0,7 olduğu bildirilmiştir (175). Literatürdeki sonuçlar bizim çalışmamızda tespit edilen bulgularla karşılaştırıldığında, BH tedavisine yanıt olarak boy SDS değerlerinde tespit edilen düzelmelerin benzer olduğu, yine tedavi süresince olan  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının da diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Olgularımızın 5 yıllık takipleri boyunca boy SDS kazanımlarının tedavinin ilk yılında maksimum seviyede izlenmesi ve tedavinin üçüncü yılından sonra platoya yakın bir seyir göstermesi ile

tedavi boyunca olan  $\Delta$ -boy SDS kazanımlarının tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermemesi KIGS araştırmasında tespit edilen benzer sonuçlarla örtüşmektedir. Çalışmamızda tedavisi sonlanan hastaların, tedavi başındaki boy SDS ortalamalarının ve tedavinin 1. yılındaki  $\Delta$ -boy SDS ortalamalarının tedavi sonunda, istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir. Literatürdeki araştırmalar incelendiğinde, BHE olan olgularda BH tedavisine yanıtın özellikle tedavinin ilk yıllarında yüksek, sonrasında durağan bir seyir izlemesinin en önemli nedeninin olguların puberteye girmeleri olduğu belirtilmektedir. Özellikle İBHE olan olgularda BH tedavisinin puberte öncesi dönemde başlamasının nihai hedef boya en yakın değerlerin elde edilebilmesi için gerekli olduğu (202–204), puberte sonrasında ise boy SDS değerlerinin tedavinin doz artımı ile birlikte devam etmesine rağmen düzelme göstermedikleri bildirilmiştir (205). Bu bulgular ile uyumlu olarak bizim hastalarımızda da tedavinin ilk yılında en fazla boy SDS kazanımı izlenmiş, 3. yıldan sonra ise plato seyri gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların büyüme hızları incelendiğinde tedavi başında ortalama  $4,3\pm 2,1$  olduğu, tedavinin 1. yılında ise istatistiksel olarak önemli bir artış sergileyerek  $9,2\pm 2,9$ 'a yükseldiği görülmüştür. Cinsiyete göre yapılan değerlendirmelerde erkeklerin 1. yıl büyüme hızlarının kızlardan istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olmasına rağmen tedavinin sonraki yıllarında cinsiyetler arası farkın ortadan kalktığı ve benzer seyrettiği tespit edilmiştir. Tanı grupları arasındaki karşılaştırmalarda ise büyüme hızının tedavi başlangıcında gruplar arasında benzer olmasına rağmen, tedavinin 1. yılında TS grubunda, 2. yılında TS ve İBHE gruplarında diğer gruplardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Binay ve ark. ve Çoker ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda da tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı değerlerinin takipler esnasındaki en yüksek değerler oldukları bildirilmiş, bu bakımdan bizim bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (175, 206). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada büyüme hızları İBHE ve ÇHHE olan olgular arasında karşılaştırılmış, BH tedavisinin 1. yılı sonunda İBHE olan olguların büyüme hızlarının ÇHHE olan olgulardan istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (201). Bizim olgularımızda da İBHE olan olguların 2. yıl büyüme hızı değerlerinin diğer tanı gruplarından düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda büyüme hızlarının puberte ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında prepubertal ve puberteye girmiş olguların büyüme hızlarının istatistiksel olarak önemli fark göstermediği, ancak gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında prepubertal dönemdeki hastaların büyüme hızlarının tedavinin ilk yıllarında istatistiksel olarak önemli artış gösterirken, tedavi başında puberteye girmiş hastaların tedaviler boyunca istatistiksel olarak önemli artış göstermediği tespit edilmiştir. Literatürde büyüme hızının BHE tansısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dikkatli şekilde takip edilmesi gerektiği ve büyüme hızlarında optimum iyileşmenin sağlanabilmesi için BH tedavisinin prepubertal dönemde başlamasının önemi vurgulanmaktadır. Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada pubertal dönemde optimum büyüme hızının yakalanabilmesi için BH dozunun artırılmasına rağmen prepubertal başlangıçlı tedavilere göre düzelme sağlanmadığı bildirilmiştir (185). Stanhope ve ark tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada yüksek BH tedavisi verilen olgularda büyüme hızlarında iyileşme kaydedilmediği ve yüksek dozda verilen tedavi ile puberteye girişin hızlandığı da bildirilmiştir (207). Bizim olgularımızda da benzer şekilde pubertal hastaların takipleri süresince olan büyüme hızları arasında istatistiksel olarak önemli bir değişim izlenmemiştir. Ranke ve ark. 51 prepubertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, prepubertal grupta ortalama nihai boy SDS değerini -0,5 ve kazanılan boy SDS değerini 2,3 olarak bildirmiştir (205). Puberteden sonra BH tedavisi alan hastalarda bu değerler sırasıyla -1,3 ve 1,4'tür. Coste ve ark.'nın yaptığı çalışmada prepuberte döneminde olan ve BH tedavisi başlanan çocukların nihai boy SDS ve kazanılan boy SDS değerini daha yüksek olarak rapor etmiştir (208).

Çalışmamızda BH uyarı testlerine alınan maksimum yanıtlar kızlar ve erkekler arasında karşılaştırıldığında, her iki uyarı testinde de cinsiyete göre istatistiksel olarak önemli fark izlenmediği görülmüştür. Tanılara göre yapılan karşılaştırmalarda ise en düşük değerlerin ÇHHE tanılı hastalarda, en yüksek değerlerin ise BİBH tanılı hastalarda olduğu görülmüştür. Bu bulgu tanıların patogenezi ile uyumlu bir bulgudur. Ancak yine de büyüme hormonu uyarı testlerinin her zaman tutarlı sonuç vermemeleri, tekrarlanabilirliklerinin düşük oluşu, fizyolojik özellik taşıyamaları, o anki BH sekresyon paterninden etkilenebilmeleri gibi nedenlerle, büyüme hormonu uyarı testlerinin sonuçların dikkatli şekilde yorumlanması gereklidir (182, 209).



Çalışmamızda BH uyarı testlerine alınan yanıtların büyüme hızı değerleriyle de istatistiksel olarak önemli bir korelasyonunun bulunmadığı görülmüştür. BH uyarı testleri BHE tanısında standart olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu testlerde kullanılan stimülanlar ve eşik değerler ise farklı merkezler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Ülkemizde BHE olan olguların tedavilerinin sosyal güvenlik sistemi tarafından karşılanması için iki ardışık BH uyarı testi ile BHE tanısının konfirmasyonu gereklidir. Bu nedenle bu hasta grubunun tanı ve tedavisi ile ilgilenen sağlık kuruluşlarının tümünde bu test yaygın olarak kullanılmaktadır. Poyrazoğlu ve ark. tarafından ülkemizdeki pediatrik endokrinoloji merkezlerinin uygulama pratiklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ülkemizde stimülan olarak genellikle L-dopa ve eşik değer olarak da 10 ng/ml kullanılmakta olduğu tespit edilmiştir (196). Ancak farklı stimülanların farklı eşik değerler ile yorumlanması gerektiği, hatta aynı stimülan için farklı eşik değerlerin tutarlı olmayan sonuçlar verebileceği de bilinmektedir. Tilman ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada BHE olan ve BHE olmaksızın kısa boylu olan hastalardan oluşan bir popülasyonda 7,5 ng/ml eşik değeri ile yapılan BH uyarı testinin sensitivitesinin %73, spesifitesinin ise %85 olduğu bildirilmiştir (199). Ghigo ve ark. tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise büyüme hızları normal ve BHE olmayan 472 çocukta yapılan incelemede BH uyarı testlerinin sıklıkla 10 ng/ml eşiğini geçemediği ve yanlış pozitif sonuçlar alındığı bildirilmiştir (210). Çalışmamızda BH uyarı testlerine alınan maksimum yanıtlar <3, 3-5, 5,1-7, 7,1-10, >10 şeklinde keyfi olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde, kategoriler arasında büyüme hızı değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark göstermediği tespit edilmiştir. Enes ve arkadaşları, hastalarının tanı aşamasında bakılan klonidin ve glukagon uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ile boy uzaması arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve klonidin ile glukagon uyarı test sonuçları daha düşük çıkanlarda BH tedavisine verilen cevabın daha olumlu olacağını öngörmüşlerdir (211). Cole ve ark.'nın yaptığı iki yıllık bir çalışmada da büyüme hormonu uyarı testi sonuçları ile tedavi sonrası boy uzaması arasında istatistiksel olarak önemli ve negatif bir ilişki bulunmuştur (187). Ranke ve ark. (205) büyüme hormonu uyarı testi sonuçlarının, tedavi sonrası boy uzaması için önemli bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Elde ettiğimiz bulgular ve literatürde BH uyarı testlerinin genel özellikleri ile ilgili olarak var olan kanıtlar birlikte incelendiğinde, BH uyarı testleri her ne kadar standart şekilde kullanılıyor olsalar da tek başlarına değil,

olguların diğerklinik ve oksolojik özellikleri ile birlikte değerkendirilmeleri gerektiği görülmüştür.

Çalışmamızda BHE olan olguların kemik yaşı ve kronolojik takvim yaşı ile ilgili değerkendirmelerde TY/KY oranının ve TY–KY farkının takipler boyunca istatistiksel olarak önemli derecede düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda bu parametrelerin ÇHHE olan olgularda en yüksek değerkere sahip olduğu görülmüştür. Puberte gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda ise TY/KY oranının tedavinin ilk yılında pubertal grupta istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğu ve diğerk yıllarda prepubertal ve pubertal hastalarda benzer olduğu, TY–KY farkının ise puberteden etkilenmediği görülmüştür. Alaçakır ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada normal varyant boy kısalığı ve patolojik boy kısalığı olan olgularda kronolojik yaşa göre kemik yaşı geriliği karşılaştırılmış ve patolojik boy kısalığı olan grupta istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür (181). Ülkemizde yapılan diğerk çalışmalarda kemik yaşı geriliği ve takvim yaşının kemik yaşına oranı ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Kemik yaşının BHE olan olgularda tedavi süresince düzenli olarak kontrol edilmesi BH kullanımına devam etme kararının verilmesinde de önemlidir. BH tedavisi ideal olarak yıllık büyüme hızı 2 cm altına inene ya da kemik yaşı kızlarda 14 ve erkeklerde 16 yaşa ulaşana dek sürdürülmelidir (212). Bizim olgu grubumuzda da tedavi sonlanma nedenleri incelendiğinde hastaların %64,2'sinin epifiz plaklarının kapanması nedeniyle BH tedavilerinin sonlandırıldığı görülmüştür. Bu nedenle BHE olan olguların takiplerinde kemik yaşı değerkendirilmesi son derece önemlidir. Olgularımızın diğerk tedavi sonlanma nedenleri değerkendirildiğinde en sık nedenlerin sırasıyla BH tedavisine yetersiz yanıt, yan etki gelişimi, hedef boya ulaşma ve tedaviyi reddetme nedenler olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzda IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerklerine ait bulgularımız tanı grupları arasında en yüksek değerklerin ÇHHE ve İBHE olan hastalarda izlendiğini, ancak pubertal ve prepubertal gruplar arasında ve takipler boyunca olan değerişimlerde istatistiksel olarak önemli bir fark görülmediğini göstermiştir. Hastaların zaman içindeki değerişimlerinden ziyade tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki değeri karşılaştırıldığında ise hem IGF-1 SDS hem de IGFBP-3 SDS değerklerinin istatistiksel olarak önemli derecede yükseldiği görülmüştür. Benzer bulgular ülkemizde yapılan

çalışmalardan biri olan Binay ve ark. çalışmasında de elde edilmiştir (175). Araştırmacılar BH tedavisi gören olguların tedavi başlangıcındaki IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi sonunda yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Darendeliler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada boy kısalığı olan olgularda IGF-1 ve IGFBP-3 testlerinin sonuçları değerlendirilmiş, bazal ve pik IGF-1 SDS değerleri ile  $\Delta$ -IGF-1 SDS değerlerinin BHE ve İBK olan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermediğini, ancak bazal ve pik IGFBP-3 SDS değerlerinin İBK olan grupta istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (184). Bununla birlikte  $\Delta$ -IGFBP-3 değişiminin gruplar arasında benzer olduğu tespit edilmiştir. Serum IGF-1 esas olarak karaciğerde BH kontrolü altına sentezlenmektedir. IGFBP-3 ise serumda bağlı şekilde dolaşıma geçtiği ana moleküldür. Bu her iki biyobelirteç gün içinde BH'na göre nispeten daha stabil konsantrasyonlarda bulunmakta ve tespit edilebilmektedir. Ancak düzeyleri yaşa ve pubertal evreye göre farklılık gösterebilmektedir (213). Bu nedenle değerlendirme yaparken olgunun yaşına ve Tanner pubertal evresine göre düzeltme yapılmalıdır. Chinoy ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise IGF-1 ve IGFBP-3 kötü beslenmeden, hipotiroididen, kronik hastalıklardan, böbrek yetmezliğinden ve diyabetten etkilenebileceği, bu nedenle değerlendirmelerin dikkatli yapılması gerektiği bildirilmiştir (214). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürdeki bu bilgiler ile değerlendirildiğinde olgularımızdaki IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin diğer antropometrik özelliklerden ve pubertal durumdan etkilenmediği ve tedavi yanıtlarını doğru bir şekilde yansıttığı belirlenmiştir.

Çalışmamızın bulguları literatürde var olan bilgiler ışığında genel olarak değerlendirildiğinde daha önce yapılmış olan araştırmalarla benzer sonuçlar elde ettiğimiz görülmüştür. Bulgularımızın ülkemizde bu konuda yapılacak araştırmalar için gerek hasta grubumuzun büyüklüğü, gerek çalışmaya alma kriterlerimizin sonuçlarımızın güvenilirliğini artırması, gerekse literatürde ülkemizde BHE hakkında yapılmış olan çalışmalarda değerlendirilmemiş olan yeni bulguların bildirilmesi bakımından kıymetli bir kaynak olacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan toplam 204 hastanın, 111'i kız (% 54,4), 93'ü ise erkek (%45,6) idi.
2. Hastaların ortalama başvuru yaşı 9,2, ortalama tanı yaşı 11,1, ortalama tedaviye başlama yaşı 11,2 olarak bulundu.
3. Kızların başvuru, tanı ve tedaviye başlama yaşının, erkeklerinkinden istatistiksel olarak önemli derecede küçük olduğu (sırasıyla kızlarda 8,7–10,5–10,7; erkeklerde 9,9–11,7–11,9) tespit edildi.
4. Çalışma grubunun %41,2'si İBHE, %19,6'sı TS, %12,3'ü ÇHHE, %10,8'i BİBH, %9,8'si İBK ve %6,4'ü SGA tanılı idi.
5. Çalışmadaki erkeklerin %54,8'inin İBHE tanısı aldığı, kızların ise %36'sının TS, %29,7'sinin İBHE tanısı aldığı belirlendi. TS tanılı hastalar çıkarıldığında, kızların %46,4'ünün İBHE tanısı aldığı tespit edildi.
6. Tanı grupları arasında yapılan değerlendirmelerde, SGA tanılı hastaların en küçük yaşta başvuruda bulunduğu, tanı aldığı ve tedaviye başladığı; İBHE tanılı hastaların ise en büyük yaşta başvuruda bulunduğu, tanı aldığı ve tedaviye başladığı tespit edildi.
7. Hastaların ortalama izlem süresi 734,3 gün, ortalama tanı alma süresi 694,5 gün ve ortalama tedaviye başlama süresi 39,8 gün olarak belirlendi.
8. Hastaların ortalama izlem süresi değerlerinin İBK grubunda İBHE ve TS gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, ortalama tanı alma süresinin İBK grubunda, İBHE ve TS gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. Tanı grupları arasında tedaviye başlama süresi ortalamalarının istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği bulundu.
9. BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtı ortalaması birinci testte ÇHHE için 2,8, İBHE için 4,1, TS için 5,0, SGA için 11,6, İBK için 12,2, BİBH için 15,5; ikinci testte ÇHHE için 3,5, İBHE için 5,0, TS için 5,9, SGA için 8,1, İBK için 11,0, BİBH için 18,5 olarak tespit edildi
10. BH uyarı testlerine maksimum BH yanıtının, hem 1. test hem de 2. test için, en düşük değerlerinin ÇHHE tanılı hastalarda, en yüksek değerlerinin ise BİBH tanılı hastalarda olduğu belirlendi.
11. Tedavi başlangıcında hastaların 129'unun (%65,2), kızların 79'unun (%73,1), erkeklerin ise 50'sinin (%55,6) prepubertal dönemde olduğu, hastaların %26,8'inin Tanner evre 2'de, %8,1'inin Tanner evre 3'te olduğu belirlendi.

12. Tedavi başlangıcındaki BKİ sınıflamasına göre, tüm grubun 133'ünün (%67,9), kızların 78'inin (%73,6), erkeklerinse 55'inin (%61,1) normal BKİ sınıfında olduğu, tüm grubun 28'inin (%14,3), kızların 16'sının (%15,1), erkeklerinse 12'sinin (%13,3) kilolu ve obez sınıfında olduğu tespit edildi
13. Hipofiz MRG sonucunda patolojik bulgu tespit edilen hastalarda en sık görülen patolojik bulgunun, hipofiz bez kalınlığının azalması (%59,2) ve parsiyel empty sella (%20,4) olduğu tespit edildi.
14. Tedavi başlangıcındaki boy SDS ve büyüme hızı değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği tespit edildi. Öngörülen boy SDS değerlerinin ise istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği, öngörülen boy SDS değerlerinin İBK tanılı hastalarda en düşük, ÇHHE tanılı hastalarda en yüksek olduğu belirlendi.
15. Hastalarının tedavi başlangıcındaki IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinin tanı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği tespit edildi. En yüksek IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri SGA tanı grubunda, en düşük ÇHHE tanı grubunda bulundu.
16. Tanı grupları arasında tedavi başlangıcındaki BKİ değerlerinin istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği, en düşük BKİ değerlerinin SGA tanılı hastalarda, en yüksek ise TS tanılı hastalarda olduğu belirlendi.
17. Hastaların boy SDS değerlerinin, tüm grupta, kızlarda, erkeklerde, İBHE, TS ve ÇHHE tanı gruplarında yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli artış gösterdiği tespit edildi. Tanı grupları arasında boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği tespit edildi.
18. Birinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının, ÇHHE grubunda tüm gruplardan düşük, İBHE ve TS gruplarında İBK, BİBH ve SGA gruplarından düşük olduğu, diğer gruplar arasında ise benzer olduğu belirlendi
19. İkinci büyüme hormonu uyarı testine maksimum BH yanıtının, ÇHHE grubunda tüm gruplardan düşük, İBHE ve TS gruplarının İBK ve BİBH gruplarından düşük olduğu, diğer gruplar arasında ise benzer olduğu belirlendi.
20. Tanı grupları arasında, her iki BH uyarı testlerine alınan maksimum BH yanıtı ile büyüme hızı arasında bir ilişkili olmadığı tespit edildi

21. Hastaların öngörülen boy SDS değerlerinin, tanı grupları arasında yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği, bazal ölçümde, 1. yıl ve 2. yıl ölçümlerinde erkeklerin öngörülen boy SDS değerlerinin kızlarından daha yüksek olduğu tespit edildi.
22. Hem tüm grupta hem de tanı grupları arasında  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin en yüksek olduğu dönemin tedavinin başlangıcından 1 yıl sonrası olduğu, ilerleyen dönemlerde  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin azaldığı belirlendi. Tanı grupları ve cinsiyetler arasında  $\Delta$ -boy SDS değerlerinin yıllar içerisindeki değişiminin benzer olduğu belirlendi.
23. Tanı grupları arasında, 1. yıl ve 2. yıl büyüme hızlarında istatistiksel olarak önemli fark olduğu, 1. yıldaki ve 2. yıldaki büyüme hızlarının en düşük TS'da, en yüksek ise İBHE grubunda olduğu tespit edildi. Diğer yıllarda ise tanı gruplarının büyüme hızlarının benzer olduğu görüldü.
24. Cinsiyetler arasında başlangıç ve 1. yıl büyüme hızlarının istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği, başlangıçta kızların büyüme hızı değerleri daha yüksek iken, tedavinin birinci yılında erkeklerin büyüme hızı değerleri daha yüksek bulundu. Diğer yıllarda ise kız ve erkeklerin büyüme hızlarının benzer olduğu görüldü.
25. Çalışma grubunun tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasında ters yönlü, ancak oldukça zayıf ve istatistiksel olarak da önemli olmayan bir ilişki olduğu belirlendi. Bu bulgu, tedaviye başlama yaşı ne kadar küçük ise büyüme hızının da o kadar yüksek olacağı yönünde bir izlenim vermiştir.
26. Tanı grupları arasında, tedaviye başlama yaşının ve başlangıç kemik yaşının büyüme hızları üzerine etkisi olmadığı belirlendi.
27. Ancak tedavinin başlangıcında prepubertal ve pubertal olan hastaların her ikisinde de, tedaviye başlama yaşı ile büyüme hızı arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu, daha erken tedavi alan hastaların büyüme hızlarının daha yüksek olduğu tespit edildi.
28. Tedavi başlangıcında pubertal ve prepubertal olan hastaların en yüksek büyüme hızlarının tedavinin 1. yılında, en düşük ise tedavinin başlangıcında olduğu görüldü. Her iki grubun da büyüme hızı değerleri yıllar içerisinde kademeli olarak azalmakta idi.
29. Çalışma grubunda takipler süresince TY/KY oranının ve TY-KY farkının istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı, en yüksek TY/KY oranlarının ve TY-KY farklarının tedavi başlangıcında, en düşük ise tedavinin 5. yılında olduğu tespit edildi.

30. Tanı grupları arasında tedavi süresince TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerlerinin en yüksek ÇHHE grubunda olduğu tespit edildi.
31. Tedavi başlangıcında prepubertal olan hastaların TY/KY oranı ve TY–KY farkı değerlerinin yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı belirlendi.
32. Çalışma grubunun IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği, ancak en düşük değerlerin tedavi başlangıcındaki değerler olduğu tespit edildi.
33. Çalışma grubunun  $\Delta$ -IGF-1 SDS ve  $\Delta$ -IGFBP-3 SDS değerlerinin tedavi süresince istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği, ancak tedavinin 1. yılında en yüksek değerlerde olduğu, sonraki yıllarda ise düşük seviyede kaldığı tespit edildi.
34. Tedavi başlangıcında prepubertal ve pubertal dönemde olan hastaların, tedavi süresince IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerlerindeki değişimin benzer olduğu tespit edildi.
35. Hastaların tedavinin başlangıcındaki boy SDS ortalaması -4,14; tedavi sonundaki boy SDS ortalaması -2,64 olarak bulundu.
36. Tedavisi sonlanan hastaların, tedavinin 1. yılındaki  $\Delta$ -boy SDS ortalaması 0,59, tedavi sonundaki  $\Delta$ -boy SDS ortalaması 1,54 olarak belirlendi
37. Tedavisi sonlanan hastaların TY/KY ve TY–KY değerlerinin, tedavi sonunda tedavi başlangıcına göre, istatistiksel olarak önemli derecede azalma gösterdiği; boy SDS,  $\Delta$ -boy SDS, IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS ortalamalarının, tedavi sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdiği tespit edildi.
38. Çalışma grubunda görülen en sık yan etki eklem ağrısı/bacak ağrısı olarak tespit edildi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):11-31.
2. Clayton PE, Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC, editör. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001: 95-114.
3. Bereket A. Definition and clinical approach to growth retardation in children, UMEMPS Congress, 49. Milli Pediatri Kongresi, 5. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi, 93-99, 2005.
4. Lifshitz F. Worrisome growth. In: *Pediatric Endocrinology*, Marcel Dekker Inc. Newyork, 2003: 1-25.
5. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. 1. 3. baskı, İstanbul: Nobel, 2002:120-3.
6. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, editör. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1989: 96-117.
7. Lifshitz F. Growth and Growth Disorders. In: Lifshitz F, editör. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Health Care Inc. 2007,1-40, 65-90, 113-145.
8. Ann E. Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems? *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 35-39.
9. Balen HV, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child* 2006,91:433-439.
10. Günöz H. Büyüme bozuklukları, *Pediatric Endocrinology*. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S, editörler. *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji yayınları 1*, Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003; 43-62, 66-131.
11. Taşkale M.G, Kumbasar A.B, Osman N.Ü, Yaflar N. Erişkinlerde Growth Hormon Tedavisi, *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 1: 1-6.
12. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl. 2):1-120.
13. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Massa G et al. Quality of life and retrospective perception of the effect of growth hormone treatment in adult patients with childhood growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14: 1249-62.
14. Sandberg DE, MacGillivray MH, Growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency: adult anthropometric and psychological outcomes, *J Endocrine*, 2000; 12: 173-82.



15. Gönç N, Özön A, Alikashifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2015; 58: 80-85.
16. Darendeliler F, Bundak R. Boy kısalığına yaklaşım. Güncel Pediatri Dergisi, 2005: 78.
17. Bundak R. Normal Büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editör. Pediatrik Endokrinoloji. 1st ed. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003; 1: 39-64.
18. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. Acta Paediatr Scand Suppl, 1987; 337: 12-29.
19. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. Acta Paediatr Scand, 1987; 76: 478-88.19, 20.
20. Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol. 1998; 25: 917-938.
21. Hokken-Koelega AC, de Ridder MAJ, Lemmen RJ, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? Pediatr Res, 1995; 38: 267-7.
22. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to adult height. Pediatr Res, 1995; 38: 733-9.
23. Vaughan VC, Litt IF. Developmental Pediatrics. In: Behrman RE, Vaughan VC, editors. Nelson WE. Nelson Text, book of Pediatrics Thirteenth edition. WB Saunders Company Philadelphia 1987; 6-20.
24. Karlberg J, Kwan CW, Gelerand L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. Horm Res. 2003; 60(1): 27-35.
25. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;115-23.
26. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editör. Pediatri 1. 3. baskı. Nobel. İstanbul: 2002;79-99.
27. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 5: 1-14.
28. Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. Eur J Pediatr 2014;173:861-9.

29. Bundak R. Büyüme-Gelişme. Nobel Tıp Kitapevileri. İstanbul: 2010;89-113.
30. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. I. Arch Dis Child 1966; 41(219): 454-71.
31. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. Arch Dis Child 1966; 41(220): 613-35.
32. 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. 44.
33. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr 2006; 95(12):1635-41.
34. Bilgin T. Pediatrik Endokrinoloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2014; 22-102.
35. Abacı A. Normal Puberte ve Pubertal Bozukluklar, in Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları (4), Abacı A, Çatlı G, and Aydın M, Editors. 2014, Türkiye Milli Pediatri Derneği.
36. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr 2014; 5-164.
37. Gerulich WW. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 1983.
38. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 7-14.
39. Cole TJ. Secular trends in growth. J Pediatr Soc 2000; 59(2): 317-24.
40. Takaishi M. Secular changes in growth of Japanese children. J Pediatr Endocrinol 1994; 7(2): 163-73.
41. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255:8-12.
42. Chanoine JP. Ghrelin in growth and development. Horm Res. 2005; 63: 129-38.
43. Pescovitz OH, Eugster EA. In: Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Lipincot Williams and Wilkins. 2004;123-231.
44. Woods KA, Rosenfield RG. Physiology of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. Pediatric Endocrinology Mechanisms, Manifestations and Management. Philadelphia, USA 2004;151-171.

45. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of Growth Hormone/Insulin- like Growth Factor Secretion and Action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*, Third Edition. Philadelphia, USA 2008; 254-334.
46. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992; 21: 483-517.
47. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res.* 2003; 60: 237-46.
48. 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.
49. Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature.* 1983; 306: 84.
50. 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.
51. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO and Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 172-8.
52. Brooks AJ and Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 515-25.
53. 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.
54. Millar RP, Pawson AJ, Morgan K, Rissman EF. Diversity of actions of GnRHs mediated by ligand-induced selective signaling. *Front Neuroendocrinol.* 2008; 29:17-35.
55. 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>
56. Sato M, Takahara J. Gene regulation of growth hormone-releasing hormone and its receptor. *Endocr J.* 1997; 44: 765-74. 37. Levy A. Physiological implications of pituitary trophic activity. *J Endocrinol* 2002; 174: 147-55.
57. Anderson LL and Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med (Maywood)* 2012; 237: 126-42.

58. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
59. Salmon WDJ, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825.
60. 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.
61. 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.
62. Darcan Ş, Mir S. Insulin like growth factor and growth hormon axis in end stage renal failure. *Journal of the Turkish Nephrology, Association* 1998; 3: 117-120.
63. Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 109-29.
64. Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol*.1989;123(1): 3-9.
65. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16(1):3-34.
66. Kaplan SA and Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4529-35.
67. Rosenbloom AL, Connor EL. Hypopituitarism and Other Disorders of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor-1 Axis. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology, Fifth Edition*. New York, USA 2007; 65-99.
68. Bajpai A, Menon PS. Insulin like growth factors axis and growth disorders. *Indian J Pediatr*. 2006; 73(1): 67-71.
69. Al-Kharobi H, El-Gendy R, Devine DA and Beattie J. The role of the IGF axis in osteogenic and odontogenic differentiation. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71: 1469-76.
70. Lamson G, Giudice L, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor binding proteins: Structural and molecular relation-ships. *Growth Factors*. 1991; 5:19.
71. Paulo F, Collett-Solberg P, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology ve Metabolism Clinics of North America*. 1996; 25: 591-614.

72. 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.
73. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG; International ALS Collaborative Group. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res*. 2009; 72: 129-41
74. Scarth J. Modulation of the growth hormone-insulin like growth factor axis by pharmaceutical, nutraceutical and environmental xenobiotics: an emerging role of xenobiotic- metabolizing enzymes and transcription factors regulating their expressions. *Xenobiotica* 2006; 36: 119.
75. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V et al. Liverderived IGF-1 is the principal source of IGF-1 in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(12):7088-92.
76. 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.
77. Nathan BM, Allen DB. Growth Hormone Treatment. In: Liftshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology, Fifth Edition*. New York, USA 2007; 113-143.
78. Oliveira CR, Meneguz-Moreno RA, Aguiar-Oliveira MH, Barreto-Filho JA. Emerging role of the GH/IGF-I on cardiometabolic control. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(5): 434-439.
79. Christ ER, Cummings MH, Albany E, Umpleby AM, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Naoumova RP, Boroujerdi MA, Sönksen PH, Russell-Jones DL. Effects of growth hormone replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(1): 307-316.
80. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatrics* 1978; 62: 529-532.
81. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur Pediatr* 1998; 157: 93.
82. 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.

83. Buchlis J.G, Irizarry L, Crotzer BC, et al. Comparison of final heights of growth hormone treated vs. untreated children with idiopathic growth failure, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 9.
84. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediyatrik Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İkinci baskı, Nobel; 2007. 1103-8.
85. 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.
86. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(2): 171-80.
87. Saggese G, Baroncelli GI. Hypophosphataemic rickets. *Horm Res* 2000; 53: 57-60.
88. 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.
89. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 525-37.
90. Tarım Ö. *Büyüme Fizyolojisi ve Büyüme Gerilişinin Nedenleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı*.
91. Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2: 1-6.
92. Tarım ve ark. Büyüme Hormonu Eksikliği, *Güncel Pediyatri* 2010; 8: 36-8.
93. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C. ve diğerleri. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2004; 151 (1), 67-72.
94. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of pediatrics*, 1994; 125 (1), 29-35.
95. Rona RJ, Tanner, JM Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Archives of disease in childhood*, 1977; 52 (3), 197-208.
96. Cacciari E, Zucchini S, Carlà G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M ve ark. 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.

97. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *J neuroradiol* 1998; 19(9): 1609-15.
98. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A ve diğerleri. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1994; 78 (3), 767-771.
99. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004; 89 (2), 662-666.
100. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, et al, Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review, *Cancer Treat Rev*, 2009; 35: 616-32.
101. Molitch M, Clemmons D, Malozowski S, Merriam GR, Shale SM, Vance ML et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006; 91 (5), 1621-1634.
102. Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004; 151Suppl 1: 3-9.
103. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007; 10(4): 351-7.
104. Phillips JA 3rd, Cogan JD. Genetic basis of endocrine disease. 6. Molecular basis of familial human growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(1):11-6.
105. Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, Ogawa M. Hereditary isolated growth hormone deficiency caused by GH1 gene mutations in Japanese patients. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 31-6.
106. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eblé A, Besson A, Vuissoz JM ve ark. Isolated dominant growth hormone deficiency: an evlin pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2089-96.
107. Wagner JK, Eblé A, Hindmarsh PC, Mullis PE. Prevalence of human GH-1 gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 1998; 43(1): 105-10.
108. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August, G, Moshang, T, Rosenfeld, R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1996; 81 (5), 1704-1710.

109. Root W, Kemp S, Rundle AC, Dana K, Attie KMEffect of long-term recombinant growth hormone therapy in children-the National Cooperative Growth Study, UA, 1985-1994. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism: JPEM*, 1998; 11 (3), 403-412.
110. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J ve ark. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1159-65.
111. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L ve ark. A novel dysfunctional growth hormone variant exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1068-75.
112. 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.
113. Rosenfeld RG. Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? İçinde: 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.
114. Laron Z, Pertzalan 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.
115. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R ve ark. 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.
116. Ayling RM, Ross R, Towner P, Von Laue S, Finidori J, Moutoussamy S ve ark. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Natura Genet* 1997; 16(1): 13-4.
117. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J ve ark. Growth hormone insensitivity associated with a STAT 5b mutation. *N Engl J Med*, 2003; 349(12): 1139-47.
118. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; 85 (11), 3990-3993.



119. Saggese G, Ranke B, Saenger P, Rosenfeld G, Tanaka T, Chaussain JL ve diğerleri. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Hormone research* 1998; 50 (6), 320-340.
120. Wilson T, Rose R, Cohen P, Backeljauw P, Brown R ve diğerleri. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *The Journal of pediatrics* 2003;143 (4), 415-421.
121. Tanner M, Whitehouse H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood* 1976; 51 (3), 170-179.
122. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine reviews*, 1998; 19 (2), 203-223.
123. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Zernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005; 90 (2), 650-656.
124. Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P, Fielder P, Gargosky SE, Muller H. Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation. *Acta paediatrica* 1994; 399, 154-158.
125. Soliman T, Hassan E, Aref K, Hintz L, Rosenfeld G, Rogol A. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric research* 1986; 20 (11), 1122-1130.
126. Baxter R, Brown A, Turtle J. Radioimmunoassay for somatomedin C: comparison with radioreceptor assay in patients with growth hormone disorders, hypothyroidism, and renal failure. *Clinical chemistry* 1982; 28 (3), 488-495.
127. Luna M, Wilson M, Wibbelsman C, Brown C, Nagashima RJ, Hintz L ve diğerleri. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983; 57 (2), 268-271.
128. Blum WF, Rank MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel, HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990; 70 (5), 1292-1298.
129. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short

- children with suspected growth hormone deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1994;131 (1), 27-32.
130. Phillip M, Chalew SA, Kowarski AA, Stene MA. Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clinical endocrinology*, 1993; 39 (4), 427-432.
  131. Frasier, S.D. A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics*, 1974; 53 (6), 929-937.
  132. Ranke MB. Disorders of Growth Hormone Deficiency: Diagnostic Principles and Practice. In: Ranke MB, Mullis PE, editors. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*, Ed 4. Basel, Karger 2011; 102-137.
  133. Biller M, Samuels H, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87 (5), 2067-2079.
  134. Lone SW, Khan YN, Qamar F, Atta I, Ibrahim MN, Raza, J. Safety of insulin tolerance test for the assessment of growth hormone deficiency in children. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 2011; 61 (2), 153-157.
  135. Silva EG, Shlessarenko N, Arnhold J, Batista C, Estefan V, Osorio M. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Hormone research* 2003; 59 (5), 229-233.
  136. Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev.* 1994; 46: 1-34.
  137. Keane V. Assessment of growth. In Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. Ed.s Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Saunders Elsevier 2011, 39-44.
  138. Mohan PS, Jaya Rao KS. Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition. *Arch Dis Child* 1979; 54(1): 62-4.
  139. Jackson AD. Wednesday's children: a review of child abuse. *J R Soc Med* 1982; 75(2): 83-8.
  140. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59(5): 500-16.
  141. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004440.
  142. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(8): 901-903.

143. Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first year growth hormone responses in short children, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 352-7.
144. Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010; 2: 111-22.
145. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child* 1971; 46: 745-82.
146. Spiliotis BE. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(6): 1177-83.
147. Bannink EM, van Doorn J, Stijnen T, et al. Free dissociable IGF-I, total IGF-I and their binding proteins in girls with Turner syndrome during long-term growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 310-9.
148. 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.
149. Trepp R, Fluck M, Stettler C, Boesch C, Ith M, Kreis R, et al. Effect of GH on human skeletal muscle lipid metabolism in GH deficiency. *J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294: E1127-34.
150. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIGS*. Ed. MB Ranke, DA Price, EO Reiter. Karger, Basel, 2007.
151. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J, Factors influencing the one-and two-year growth response in children treated with growth hormone: Analysis from an observational study, *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010.
152. Reiter EO, Price DA, Wilton P, et al., Effect of growth hormone treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 2047-54.
153. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Prediction of longterm response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4212-8.
154. 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.
155. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, Coutant R, Rosenfeld G, Walenkamp J, Savage O. Identification and management of poor

- response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77: 169-81.
156. Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(3): 483-503.
  157. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 425-50.
  158. Loche S, Casini R, Ubertini M, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(2):193-8.
  159. Ranke B, Lindberg A, Price A, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P ve ark. 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.
  160. Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115: 62.
  161. Fradkin JE. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist*. 1993; 3: 108.
  162. Takala J, Ruokonen E, Webster N, Nielsen M, Zandstra F, Vundelinckx G et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*. 1999; 341(11): 785-92.
  163. Yordam N, Kandemir N, Alikasıfoğlu A. The results of long-term growth hormone replacement therapy in Turkish children with growth hormone deficiency. *Turk J Pediatr* 1998; 4: 55-60.
  164. 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.
  165. Smyczynska J, Hilczer M, Stawerska R, Lewinski A, Thyroid function in children with growth hormone deficiency during the initial phase of GH replacement therapy - clinical implications, *Thyroid Res*, 2010; 3: 2.
  166. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T, editors. *The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response*. WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark: 2007.
  167. Abacı A. Normal Puberte ve Pubertal Bozukluklar, in *Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları (4)*, Abacı A, Çatlı G, and Aydın M, Editors. 2014, Türkiye Milli Pediatri Derneği.

168. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952; 40: 423-441.
169. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res* 2006; 65: 96-105.
170. Voutetakis A, Argyropoulou, M, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Maniati-Christidi M. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004; 89 (5), 2200-2206.
171. Guitelman M, Basavilbaso NG, Vitale M. Primary Boş Sella: a review of 175 cases. Springer published online: 09 August 2012.
172. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38: 9-13.
173. Tanaka T: Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Gunnarsson R, eds. *Progress in Growth Hormone Therapy—5 years of KIGS*. Mannheim, J & J Verlag, 1994. 112–28
174. Vuralli, D, et al., Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research*, 2017. 34: p. 31-37.
175. Binay C, et al., Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Hormone & IGF Research*, 2015. 25(6): p. 294-297.
176. Gonc EN. and Kandemir N. Long-term effects of growth hormone (GH) on bone mineral status and bone turnover markers in patients with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*, 2007.66(5):p:672-677.
177. Demirel F, et al., Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. *Türk Pediatri Arşivi*, 2005. 40: p. 39-43.
178. Darendeliler F, et al., Büyüme Hormonu Eksikliği Etiyolojisi, Demografik Veriler ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Türkiye Verileri. KIGS (Pfizer Uluslararası Büyüme Veri Tabanı) Analiz Sonuçları. *Çocuk Dergisi*, 2004. 4(3): p. 141-148.
179. Fujieda K. and Tanaka T, Diagnosis of Children with Short Stature: Insights from KIGS. 2007: p. 16-22.
180. Guyda HJ. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(12): p. 4307-4316.

181. Alaçakır N, et al., Endokrin Polikliniğine Boy Kısaliğı Yakınması İle Başvuran Kronik Sistemik Hastalığı Olmayan Olguların Antropometrik Ve Tanısal Özellikleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2009. 3(4): p. 23-33.
182. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 2012. 19(1): p. 47-52.
183. Kör Y. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Olgularda Tanı ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi, in Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma. 2012, Gaziantep Üniversitesi: Gaziantep.
184. Darendeliler F, Ocal C. and Bas F. Evaluation of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 generation test in short stature. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. 18(5): p. 443-52.
185. Darendeliler F, et al., Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. 18(10): p. 949-54.
186. Darendeliler F, et al., Bone Age Progression during the First Year of Growth Hormone Therapy in Pre-Pubertal Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Turner Syndrome or Idiopathic Short Stature, and in Short Children Born Small for Gestational Age: Analysis of Data from KIGS Hormone Research in Paediatrics, 2005. 63(1): p. 40-47.
187. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Arch Dis Child 2004;89:1024-7.
188. Radetti G, et al., Growth hormone bioactivity, insulin-like growth factors (IGFs), and IGF binding proteins in obese children. Metabolism, 1998. 47(12): p. 1490-3.
189. Novick RP, et al., Genetic translocation in Staphylococcus aureus. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979. 76(1): p. 400-4.
190. Growth Hormone Research, Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 3990-3.
191. Aydın M. Boy Kısaliğı ve Büyüme Geriliğine Yaklaşım, in Çocuk Sağığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları (4), Abacı A, Çatlı G, Aydın M, Editors. 2014, Türkiye Milli Pediatri Derneğı.
192. Van den Broeck J, Vanderschueren-Lodeweyckx M. and Malva P. Growth hormone deficiency: a hidden obstetrical trauma? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1987. 26: p. 329-334.

193. Ranke M.B. Modalities and Characteristics at Birth: Commentaries Based on KIGS Data. 2007: p. 60-69.
194. Huang YH, Wai YY, Van YH, Lo FS. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111: 355-63.
195. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-1) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy? *Clinical Endocrinology.* 2003; 58: 229–237.
196. Poyrazoğlu Ş, et al., Current Practice in Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood: A Survey from Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2015. 7(1): p. 37-44.
197. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO; KIGS International Board. 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: 53-62.
198. Ranke M.B, et al., 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. *Acta Paediatrica*, 1993. 82(s392): p. 82-88.
199. Tillmann V, et al., Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 531-5.
200. Darendeliler F, et al., Turner Sendromunda büyüme hormonu tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye KIGS verileri (Pfizer Uluslararası büyüme veritabanı) veritabanı analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi*, 2005. 5: p. 21-26.
201. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to Growth Hormone Treatment in Isolated Growth Hormone Deficiency versus Multiple Pituitary Hormone Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, 2011. 76(s1): p. 42-46.
202. August GP, Julius R and Blethen S. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics*, 1998. 102(2 Pt 3): p. 512-6.
203. Thomas M, et al., Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res*, 2001. 55(2): p. 88-94.
204. Ranke M.B, et al., Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(4): p. 1174-83.

205. Ranke MB, Price DA, Aibertsson-Wikland K, et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res*, 1997;48:62-71.
206. Coker A, et al., Characterization of GH-1 mutations in children with isolated growth hormone deficiency in the Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009. 22(10): p. 937-46.
207. Stanhope R, et al., Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1991. 372: p. 47-52; discussion 53.
208. Darendeliler F. Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Çocuk Dergisi*, 2009. 9(4): p. 158-166.
209. Devesa J, et al., Reasons for the variability in growth hormone (GH) responses to GHRH challenge: the endogenous hypothalamic-somatotroph rhythm (HSR). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989. 30(4): p. 367-77.
210. Ghigo E, et al., Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(9): p. 3323-7.
211. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Diagnostic Criteria of Growth Hormone Deficiency Needs to be Reevaluated Doi: 10.4274/Jcp.10.01, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.
212. Cutfield WS, et al, Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One*, 2011. 6(1): p. 62-23.
213. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*, 2011. 57(4): p. 55-59.
214. Chinoy A. and Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(6): p. 737-747.