





**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**İZOLE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN  
BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÖZLEM YILMAZ**

**DÜZCE**

**EKİM 2015**



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**İZOLE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN  
BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÖZLEM YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. İLKNUR ARSLANOĞLU**

**DÜZCE**

**EKİM 2015**

## ÖNSÖZ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin oluşmasında değerli katkıları bulunan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlkur Arslanoğlu' na, tecrübelerini bizlere aktarmayı bir borç bilen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kenan Kocabay' a, yenidoğan konusundaki bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için büyük özveri gösteren Prof. Dr. Dursun Ali Şenses' e, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım, Prof. Dr. Bünyamin Dikici' ye, Doç. Dr. Hakan Uzun' a, Doç. Dr. Mesut Okur' a, tez istatistiklerimi hazırlamam esnasında büyük bir sabır ve özveri gösteren Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali Sungur' a, her zaman desteğini hissettiğimiz ve bizlere büyük desteği olan Çocuk Cerrahisi Anabilim dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Aybars Özkan' a, tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Semih Bolu' ya, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, bizlere iyi bir işbirliğiyle destek veren hemşire arkadaşlarıma, bölüm çalışanları ve personelimize sonsuz teşekkür ederim. Her zaman en sıkıntılı anlarımda yanımda olan ve bana destek veren sevgili aileme ve eşim Hakan Yılmaz' a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### İZOLE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANILI HASTALARIN BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI

**Amaç:** Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan, izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaların, büyüme hormonu(BH) tedavisine verdikleri yanıtları ve hangi faktörlerden etkilendiğini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvuran ve izole BH eksikliği tanısı alan 111 hasta arasından kriterlerimize uygun olan 80 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta seçiminde en az 1 yıl tedavi almış olmasına ve hipotiroidi dışında büyüme ve gelişmesini etkileyecek kronik hastalığının olmamasına dikkat edildi. Hastaların cinsiyetleri, doğum tartısı, doğum haftası, tedavi öncesi yaşları, ebeveyn boyları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, radyolojik değerlendirmeleri incelenerek, tedaviye yanıtları ne yönde etkiledikleri araştırıldı. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak dikkate alındı.

**Bulgular:** Hastalar en az 1 desimal yıl, en fazla 6,6 desimal yıl olmak üzere ortalama 2,7 desimal yıl tedavi aldılar. 80 hastanın 40' ı erkek, 40' ı kız olmak üzere erkek/kız oranı 1 olarak saptandı. Hastaların 1.yıl uzama hızları değerlendirilerek yapılan korelasyon analizinde hedef boy ile başvuru VKİ SDS' leri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı. Tedavi öncesi boy SDS,  $\Delta$ KY, BH uyarı testlerine maksimum yanıtlar ve IGFBP-3 düzeyleri ile negatif yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı.

Hastaların tedavi yanıtları doğum haftasıyla ilişkilendirilemezken, doğum ağırlığı düşük olan hastaların tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu görüldü. 1.yıl sonunda VKİ SDS değişiminde anlamlı bir farklılık görülmezken, 2. ve 3.yılda VKİ SDS değerlerinde artış olduğu ve VKİ' nin normal sınırlara yaklaştığı görüldü. Hastalarımızın başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin BH tedavi yanıtına etkisi değerlendirildiğinde tedavinin ilk üç yılında da, IGFBP-3 SDS düzeyi düşük olan olguların tedavi yanıtının daha yüksek olduğu görüldü. BH uyarı testlerine

maksimum yanıtın 3 yıllık boy SDS değerleriyle karşılaştırılmasında üç yılda da, BH maksimum yanıtı yüksek olan hastaların tedavi yanıtlarının daha düşük olduğu görüldü. Bunun yanında tüm incelenen parametrelerde gruplar arasında fark olmasa da tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Olgularımızın tedavi başarısının değerlendirilmesinde Bakker kriterlerinden faydalandıldı. Bunlardan biri olan tedavi sonrası 1.yıl boy SDS artışının  $>0,5$  olması kriteri ele alındığında hastalarımızın tedaviye yanıtlılığın %56,3 oranında olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu bulgulardan yola çıkarak daha kısa boylu daha kilolu, KY daha geri, BH uyarı testlerine maksimum yanıtları daha düşük, hedef boyları daha yüksek ve tedavi öncesi IGFBP-3 düzeyleri daha düşük olan hastaların boy uzamasının daha fazla olduğu saptandı. BH tedavisinin hem Bakker kriterlerine göre hem de istatistiksel olarak başarılı olunduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Büyüme hormonu tedavisi, çocukluk çağı, izole büyüme hormonu eksikliği, kısa boy

## SUMMARY

### THE RESPONSE TO GROWTH HORMONE TREATMENT IN PATIENTS WITH ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY

**Objectives:** In this study, we aimed to investigate the response to growth hormone (GH) treatment and the factors that affecting in patients, who had complaints of short stature and had the diagnosis of isolated growth hormone deficiency, applied to the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic in Duzce University Faculty of Medicine Hospital.

**Material and Methods:** 80 patients in accordance with our criteria of 111 patients were investigated retrospectively who admitted to our hospital's pediatric endocrinology clinic, complaining of short stature and had been diagnosed as isolated GH deficiency. In selection criteria, we accepted that patients that should receive treatment for at least 1 year and had not a chronic disease affecting the growth and development, except hypothyroidism. Sex, birth weight, birth height, parental height, pretreatment ages, physical examination findings, laboratory findings, radiological assessments of the patients were examined and their affects in response to treatment were investigated. Statistical analysis were performed by the SPSS v.22 programe package and the level of  $p < 0.05$  were considered as statistically significant.

**Results:** Patients received the growth hormone treatment for at least one decimal year, maximum 6.6 decimal years and mean 2.7 decimal years. There were 40 males, 40 females and male / female ratio was found 1 for 80 patients. A significant positive correlation was observed for the target height and baseline BMI SDS when analysed against the first year growth. A significant negative correlation was found between pre-treatment height SDS,  $\Delta$ BA(bone age), maximum stimulated GH and IGFBP-3 levels.

While responses to the treatment couldn't be associated with gestational week, responses to the treatment of the patients with low birth weights were found to be better. While there was not a significant difference within the first year variational BMI SDS values, there were significant increments in second and third year BMI SDS values when they reached near-normal values. When we evaluated the effect of

baseline IGFBP-3 SDS levels to the GH treatment responses, the patients with lower IGFBP-3 SDS levels showed a higher response to the treatment in the first three years.

When we compared the maximum stimulated GH with the height SDS values for the first three years, the patients with higher levels of maximum stimulated GH showed a lower response to the treatment. Besides, although there was not a difference between groups for all examined parameters, treatment responses were found statistically significant.

Bakker criterias were used for the evaluation of the success of therapy. Response to the treatments of the patients were found 56,3%, when we handled the Bakker' s criteria of post treatment 1st year increase of height SDS  $>0,5$ .

**Conclusion:** If patient, who were shorter and fatter and had lower BA, lower maximum stimulated GH, higher target height and lower pretreatment IGFBP-3 levels, grew more than others. GH treatment was successful according to both Bakker criterias and statistically comparisons.

**Key words:** Growth hormone treatment, childhood, isolated growth hormone deficiency, short stature.



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Normal Büyüme Seyri .....	4
2.2. Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler .....	6
2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi .....	6
2.4. Ölçümlerin Yorumlanması .....	8
2.5. Boy Kısaliğı .....	11
2.6. Boy Kısaliğına Yaklaşım .....	12
2.6.1. Öykü .....	12
2.6.2. Fizik Muayene .....	13
2.6.3. Laboratuar ve radyolojik incelemeler .....	13
2.6.4. Klinik izlem ve büyüme hızının hesaplanması .....	14
2.6.5 Tanı .....	14

2.6.6. Tedavi .....	16
2.6.7. Büyüme hormonunun komplikasyonları .....	18
2.6.8. Büyüme hormonunun kontraendikasyonları .....	18
2.7. Boy Kısallıklarının Sınıflandırılması .....	19
2.7.1. İdiyopatik boy kısallıkları .....	19
2.7.1.1. Ailesel boy kısallığı .....	19
2.7.1.2. Konstitüsyonel boy kısallığı .....	20
2.7.2. Patolojik boy kısallıkları .....	20
2.7.2.1. Orantısız boy kısallıkları .....	20
2.7.2.2. Orantılı boy kısallıkları .....	21
o Büyüme hormonu eksikliği .....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Hasta grubu .....	30
3.2. Çalışmaya alınma kriterleri .....	30
3.3 Çalışmadan dışlanma kriterleri .....	31
3.4. Veri toplama yöntemi .....	31
3.5. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi .....	32
3.6. İstatistiksel yöntem .....	32
3.7. Etik kurul onayı .....	33
4.BULGULAR .....	34
5. TARTIŞMA .....	67
6. SONUÇLAR .....	75

7. KAYNAKLAR .....77



## KISALTMALAR

<b>a.a.</b>	: aminoasit
<b>BA</b>	: Bone Age
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>BHBP</b>	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
<b>BHE</b>	: Büyüme hormonu eksikliği
<b>BHRH</b>	: Büyüme hormonu releasing hormon
<b>E2</b>	: estradiol
<b>FGF-23</b>	: Fibroblast growth faktör 23
<b>ICP</b>	: Infancy childhood puberty
<b>IGF-1</b>	: İnsülin like growth faktör 1
<b>IGF-2</b>	: İnsülin like growth faktör 2
<b>IGFBP-3</b>	: İnsülin like growth faktör binding protein 3
<b>IUGR</b>	: Intrauterin büyüme geriliği
<b>i.v.</b>	: intravenöz
<b>KF</b>	: Kistik fibrozis
<b>KY</b>	: Kemik yaşı
<b>maks.</b>	: maksimum
<b>p</b>	: persentil
<b>PHEX</b>	: X kromozomunda yer alan fosfat düzenleyici endopeptidaz
<b>rhBH</b>	: Rekombinan büyüme hormonu
<b>rhIGF-1</b>	: Rekombinan insülin like growth faktör-1
<b>SDS</b>	: Standard deviyasyon skoru
<b>TS</b>	: Turner Sendromu

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1</b> : Çocukluk dönemleri .....	6
<b>Tablo 2</b> : Boy kısalığı öyküsünde önemli bilgiler .....	13
<b>Tablo 3</b> : Boy kısalığı muayenesinde önemli bulgular .....	15
<b>Tablo 4</b> : Boy kısalığı olan çocuklarda tanısal testler .....	15
<b>Tablo 5</b> : Boy kısalığının sınıflandırılması .....	19
<b>Tablo 6</b> : Büyümeyi etkileyen kronik hastalıklar .....	23
<b>Tablo 7</b> : Büyüme hormonu eksikliği nedenleri .....	27
<b>Tablo 8</b> : Kız ve erkek olgularda 1 yıllık boy uzamasının karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 9</b> : Puberte evresine göre 1 yıllık uzama hızının karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 10</b> : Tedavi sonrası 1.yıl uzama hızı korelasyon analizi .....	38
<b>Tablo 11</b> : Kız ve erkek olgularda, başvuru boy SDS değerleri .....	39
<b>Tablo 12</b> : Kız ve erkek olgularda, yıllara göre boy SDS değerleri .....	41
<b>Tablo 13</b> : Tedavi başlangıç boyu ve boy SDS' leri ile doğum haftası ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki .....	43
<b>Tablo 14</b> : Olguların hedef boy değerleri ile 3 yıllık boy SDS değişimlerinin karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 15</b> : Tedavi öncesi boy SDS değerlerinin tedavi sonrası ilk 3 yıl boy SDS değerleriyle karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 16</b> : Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 3 yılda VKİ' nin değişimi .....	49
<b>Tablo 17</b> : Başlangıç $\Delta$ KY' nin tedavi yanıtına etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirmesi .....	52
<b>Tablo 18</b> : Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 19</b> : Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin tedavi üzerine etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirilmesi .....	59
<b>Tablo 20</b> : Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin tedavi üzerine etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirilmesi .....	62
<b>Tablo 21</b> : BH uyarı testleri maksimum yanıtı ile ilk üç yıl boy SDS ilişkisi .....	63
<b>Tablo 22</b> : İlk bir yıllık tedavi başarısı ile $\Delta$ KY, başlangıç IGF-1, başlangıç IGFBP-3 ilişkisi .....	64

**Tablo 23 :** İlk bir yıllık tedavi başarısı ile doğum haftası ve doğum ağırlığı ilişkisi.65

**Tablo 24 :** İlk bir yıllık tedavi başarısı ile puberte ilişkisi .....65



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : ICP büyüme modeli .....	5
Şekil 2 : Kısa boylu çocuğa yaklaşım .....	12
Şekil 3 : Tedavinin ilk yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi .....	40
Şekil 4 : Tedavinin ilk iki yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi .....	40
Şekil 5 : Tedavinin ilk üç yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi .....	42
Şekil 6 : Hedef boy SDS değerleri ile boy SDS' lerinin etkileşimi(1.yıl) .....	44
Şekil 7 : Hedef boy SDS değerleri ile boy SDS' lerinin etkileşimi(ilk iki yıl) .....	44
Şekil 8 : Hedef boy SDS değerleri ile boy SDS' lerinin etkileşimi(ilk üç yıl) .....	46
Şekil 9 : Başlangıç $\Delta$ KY' nın, tedavi yanıtına etkisi(1.yıl) .....	50
Şekil 10 : Başlangıç $\Delta$ KY' nın, tedavi yanıtına etkisi(ilk iki yıl) .....	51
Şekil 11 : Başlangıç $\Delta$ KY' nın, tedavi yanıtına etkisi(ilk üç yıl) .....	51
Şekil 12 : Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi(1.yıl) .....	53
Şekil 13 : Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi(ilk iki yıl) .....	54
Şekil 14 : Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi(ilk üç yıl) .....	56
Şekil 15 : Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(1.yıl) .....	57
Şekil 16 : Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(ilk iki yıl) .....	58
Şekil 17 : Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(ilk üç yıl) .....	58
Şekil 18 : Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(1.yıl) .....	60
Şekil 19 : Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(ilk iki yıl) .....	61
Şekil 20 : Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi(ilk üç yıl) .....	63

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme ve boy uzaması, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte önemli ve dinamik bir süreçtir (1, 2). Büyüme, hücre replikasyonu, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve hücre farklılaşması üzerine etki eden pek çok farklı faktörün toplamını içeren karmaşık bir süreçtir (3). Tüm bu süreç, asıl olarak kişinin genotipi tarafından belirlenirken, beslenme, cinsiyet, iklim, ruhsal durum, kronik hastalık varlığı gibi dış ve iç çevrenin de kontrolü altındadır (2). Esas düzenleyici hormonal etken ise büyüme hormonudur (BH) (2).

BH, anabolizan bir hormon olup, ön hipofizden salgınır. İki zincir içi disülfid bağına sahip, 191 aminoasit içeren, tek zincirli 22-KD bir peptiddir. BH pulsatil salgılanan bir hormondur. Salınımsal patlamaların her biri büyük ihtimalle, hipotalamustan salgılanan BH salgılatıcı hormonun (BHRH) salgınımı tarafından yönetilir.

Somatostatin ise (somatotropin salgınımını durdurucu faktör) hiperglisemi ve serbest yağ asitlerinin artışı gibi etkilere yanıt olarak yine hipotalamustan salgınır ve BH salgınımını durdurur. BH ve İnsülin Like Growth Faktör-1(IGF-1, somatomedin), somatostatin salgınımı için hipotalamusu uyarır ve böylece BH salgınımı negatif geri bildirim (feed back) yoluyla durdurulur (4).

Büyüme hormonunun yapımı ve salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli etken, çeşitli dokularda sentezini uyardığı IGF-1' in, negatif geri bildirim etkisidir.

BH salgılanmasını arttıran fizyolojik durumlar içerisinde ise en önemlisi uykudur. İlk yavaş dalga uykusu evresine geçişte, BH artar (5). Özellikle derin uykunun başlangıcının ilk bir saati içinde BH' nin büyük miktarları salgınır (4). Diğer yükselişleri yemekten 2 ile 3 saat sonra ve zorlu egzersize, fiziksel ve emosyonel strese cevap olarak meydana gelmektedir (4). BH obezitede baskılanır, açlıkta artar. Egzersiz ve stres BH' yi arttırır, psikososyal yoksunluk baskılar. Ayrıca travma, akut hastalıklar, puberte, gonad steroidleri, özellikle estradiol (E2) ve hipoglisemi GH' yi arttırırken, hiperglisemi, hipotiroidi ve glukokortikoid fazlalığı BH' yi baskılar (4, 5).

IGF-1, BH yapım ve salgılanmasında ve eksikliğinde tanısal olarak önemlidir (4). IGF-1 gen transkripsiyonundan BH sorumludur. Pubertede, E2 salgısının artması da IGF-1 transkripsiyonunu arttırır. IGF-1' in fetal ve postnatal dönemde büyüme



için gerekli olduğu, İnsülin Like Growth Faktör 2 (IGF-2)' nin özellikle fetal büyümede etkili olduğu gösterilmiştir. IGF-1 düzeyi intrauterin dönemde büyümeyi etkileyen önemli bir faktör olduğu için, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığıyla doğrudan ilişkilidir. Çocukluk çağında düzeyleri düşükken puberte döneminde artar. Bu nedenle IGF-1 düzeyi puberte evresi ve kemik yaşı(KY) ile ilişkilidir. IGF-1' in insüline benzerliği çoktur. Dolaşımdaki IGF-1' in çoğu karaciğerde (KC) sentez edilir. Ayrıca lokal olarak mezoderm ve ektoderm hücrelerde ve özellikle epifiz plaklarında sentez edilir. Etkisini parakrin ve otokrin mekanizmalarla gösterir. IGF-1 düzeyini etkileyen temel faktörler BH ve beslenme durumudur (5). Bu nedenle düşük IGF-1 düzeyi tanıyı doğrulamada kullanılamayabilir. Çünkü malnütrisyon, hipotiroidizm, uzamış açlık ve çeşitli kronik hastalıklar gibi birçoğu büyüme yetersizliğine neden olan durumlarda ve kazanılmış IGF eksikliği sendromunda düzeyi zaten düşüktür. İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP3) de BH tarafından düzenlenir ve beslenme durumundan daha az etkilendiği için BH sentez ve etkisinin göstergesi olarak ölçümleri yapılabilir (4).

BH' nin %45' i BH bağlayıcı proteine (BHBP) bağlıdır. Bağlanma büyüme hormonunun glomerülden filtrasyonunu önler, proteine bağlı BH serumda daha çok kalır ve böylece biyolojik etkinliği artar. Diyabetes Mellitus (DM), beslenme bozukluğu, hipotiroidi ve KC hastalığında BHBP düşüktür. Obezite, beslenme ve E2 tedavisi BHBP düzeyini artırır. Böylece BH etkinliği artar. BH' nin büyüme üzerine etkisini dolaylı (sentezini uyardığı IGF üzerinden) ve ayrıca direkt olarak gösterir. IGF-1' den bağımsız olarak lipolizi artırır, aminoasit transportunu ve protein sentezini uyarır, insülin direncine ve azot retansiyonuna neden olur (5).

Çocukluk çağında sağlıklı büyümenin en önemli göstergelerinden biri boy uzamasıdır. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (6).

Büyüme hormonu (BH) tedavisi, giderek daha çok sayıda BH eksikliği (BHE) vakasında ve ayrıca BHE dışında boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda uygulanmaya başlanmıştır. BH tedavisinin amacı, kısa dönemde büyüme hızını arttırmak ve uzun dönemde nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır. BHE' de fizyolojik

dozda, BHE dışındaki diğer uygulamalarda ise daha yüksek BH dozları verilmektedir (7).

Doğaldır ki genetik, prenatal, postnatal ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir (6).

Bu alışmada Hastanemize başvuran ve izole BH eksikliği tanısı konulan hastaların tedavi yanıtlarını ve bu yanıtların hangi etmenlerden ne şekilde etkilendiğini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

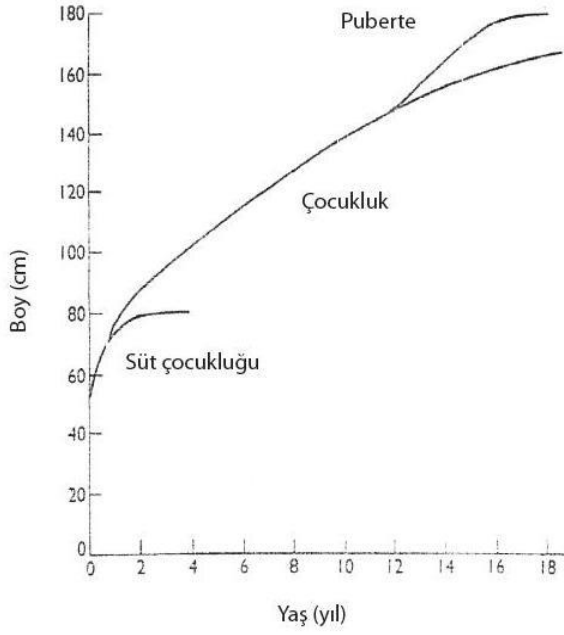
### 2.1. Normal Büyüme Seyri

Büyüme, vücut hacminin ve kütlesinin artması anlamına gelir. Gelişme (olgunlaşma, farklılaşma) biyolojik işlevlerin kazanılmasını anlatan bir terimdir. Büyüme, organizmadaki hücre sayısının ve hücrelerin büyüklüğünün artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu oluşur. “Sağlıklı çocuk” hastalık belirtileri göstermeyen, aynı zamanda takvim yaşına (kronolojik yaşına) uygun bir vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zeka gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır. Olumsuz koşulların en fazla etkilediği kesim, büyümenin en hızlı ve dış etkilere en duyarlı olduğu antenatal dönem ile süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemleridir. Bu yaşlarda karşılaşılan kötü beslenme, enfeksiyonlar gibi olumsuz durumlar, geri dönüşümsüz bozukluklarla sonuçlanabilir. Bu nedenle bir toplumun çocuklarının büyüme ve gelişme durumu, o toplumun sosyoekonomik durumunun da güvenilir bir göstergesidir (1, 8). Lineer boy uzaması sürekli bir süreç olmayıp, periyodik sıçrama ve duraklamalarla seyretmektedir (3). Karlberg’ in, Infancy-childhood-puberty (ICP)- büyüme modeli olarak adlandırılan modeline göre büyüme hızları dönemlere göre değişkenlik gösterir. (Şekil-1) Boy büyümesi, süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 dönemde incelenir. Büyüme doğum öncesi dönemde en hızlıdır. Boy büyüme hızının doruğu, antenatal dönemin 4. ayında görülür, bundan sonra büyüme hızı giderek yavaşlar.

Süt çocukluğunda vücut büyümesi ve gelişme hızla devam eder. Bu dönemdeki hızlı gelişim, fetal yaşamdaki faktörlerin doğum sonrasındaki yansımalarının bir sonucu olarak görülür. Bu dönemde beslenme çok önemli bir faktördür. İlk yaştan sonra azalmaya başlayan büyüme ve gelişme hızı, üçüncü yaştan sonra 10-11 yaşlarına kadar daha yavaş ve yaşa göre çok değişmeyen bir tempo ile devam eder. Bu dönemde boy uzamasını sağlayan esas faktör BH’ dir. Ergenlik döneminde BH’ nin etkisine, seks steroidlerinin etkisi de eklenir ve bir süre sonra seks steroidlerinin etkisi ön plana geçer, büyüme yeniden hızlanır (2, 8).

Büyüme ve gelişme sürecinde belirli bir sıra düzeni vardır. Örneğin vücut kısımlarının büyümesinde başlangıçta en hızlı büyüyen bölüm baştır, ilk 6 aydan sonra göğüs çevresi hızla artar, 9-12 aydan sonra ekstremiteler hızla uzaması ön plana geçer.

Şekil 1 ICP Büyüme Modeli (1,8)



Ergenlikte görülen büyüme hızlanmasında da önce ayak ve bacak uzunluğunda hızlı bir artış gözlenir. Bunu kalçaların enine büyümesi, daha sonra da göğsün ön-arka çapının artması, omuzların genişlemesi ve gövde uzunluğunun artması izler (1, 8).

Pubertenin başlama zamanı ve pubertal büyüme atağının görüldüğü yaş sağlıklı çocuklar arasında da değişkenlik gösterir. Puberte kız çocuklarında, erkek çocuklarına göre daha erken başlar ve erken tamamlanır, böylece büyüme daha erken sonlanır. (Kızlarda 14-15 yaş erkeklerde 16-17 yaş). Bu durum Türk toplumunda erişkin erkek ve kadın boyunda yaklaşık 13 cm' lik bir farka neden olur (3). Sağlıklı çocuklar arasında genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu, fizyolojik özellikler ve kişilik yönlerinden büyük farklılıklar vardır. Sağlıklı bir çocuğun vücut hacmi genetik yapısına bağlı olarak görece küçük ya da iri olabilir. Bazı çocuklar diğerlerine kıyasla daha hızlı büyür, ergenliğe daha erken erişir ve büyümeleri daha erken yaşta tamamlanır. Yavaş büyüme temposu gösteren çocuklar ise genellikle ergenlik öncesinde yaşlılarına kıyasla daha ufaktırlar, ergenliğe ve erişkin vücut yapısına daha geç yaşta erişirler. Biyolojik farklılıklar, yaş ilerledikçe daha belirgin olur ve psikososyal anlam kazanır (1, 8). Biyolojik değişim ve olgunlaşmanın tamamlanmasıyla büyüme süreci durur (8).

<b>Tablo 1. Çocukluk Dönemleri (2)</b>
<b>Doğum öncesi (gestasyonel, antenatal, prenatal veya İntrauterin) dönem</b>
Embriyo (0-8 hafta) Fetus (9 hafta-doğum)
<b>Doğum sonrası (postnatal) dönem</b>
Yenidoğan (neonatal) (0-4 hafta) Süt çocuğu (1 ay-12 ay) (Bazı kaynaklarda 1 ay-24 ay kabul edilir.) Oyun çocuğu (1-3 yaş) Okul öncesi çocuğu (4-5 yaş) Okul çocuğu ( kız 6-10 yaş, erkek 6-12 yaş) Ergenlik (kız:10-16 yaş, erkek: 12-18 yaş)

## 2.2. Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler

Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkili olmasına rağmen, intrauterin yaşamdan başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenme, daha sonra özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi diğer çevresel faktörler de çocukluk çağının her döneminde büyüme olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2).

## 2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi, bebek ve çocuk takibinin ayrılmaz bir parçasıdır. Normal büyümeden sapmalar, bir hastalık, beslenme problemi ya da gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (2, 9). Her çocuğun doğumdan itibaren büyümesinin izlenip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminin ilk 15 gününde özellikle ağırlık artışı sık aralarla (haftada bir kez ya da daha sık) değerlendirilir. Birinci aydan itibaren 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan iki yaşına kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir ve 6 yaşından başlayarak erişkin döneme kadar yılda bir her çocuğun büyüme ve gelişme yönünden değerlendirilmesi uygundur. Bu değerlendirme aynı yaşta normal çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri göz önünde tutularak yapılır (8).

İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi,

gibi) göre yapılır (2, 10). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi minimum 1 yıl olmalıdır (2, 11, 12). Değerlendirmede uygun ve doğru ölçümler çok önemlidir. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, VKİ, vücut bölümlerinin birbirine oranları değerlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü, uluslararası bir standardın tüm ülkelerde kullanılmasını önermektedir (8, 13). Referans olarak her toplumun, kendi sağlıklı ve iyi ortamda yetişmiş çocuklarının ölçümlerinden, uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilmiş değerlerin kullanılması en uygun yoldur (8).

### **2.3.1. Vücut ağırlığı**

Vücut ağırlığı (VA)' nı ölçmek için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar en fazla 10 g'a duyarlı bebek terazileri, daha büyük çocuklar ise 100 g'a duyarlı teraziler kullanılarak ölçülmelidir. Ölçüm sırasında bebek giysisiz ve bezsiz olmalıdır. Daha büyük çocuklar iç çamaşırları ile tartılabilirler (1, 2, 8, 9, 14). Sağlıklı bir çocukta ilk 6 ayda günde 20-30 gr/gün ağırlık artışı görülür. Büyümenin kısmen yavaşlaması ile ikinci 6 ayda ağırlık artışı 15-20 gr/gündür. 12-24 ay arasında sağlıklı çocuk ortalama haftada 50 gr kadar alır. Kabaca 5. Ayda çocuğun VA' sı doğum ağırlığının iki katına, 12. Ayda üç katına, 24. Ayda dört katına ulaşır (1).

### **2.3.2. Boy uzunluğu**

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. İlk 2 yaşta sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyüklerde ayakta dik pozisyonda ölçülür. Uyum güçlüğü olan çocuklarda 3-4 yaşından önce ayakta boy ölçümü yapılamayabilir. 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, 2 yaşa kadar sırt üstü yatar pozisyonda, özel "yatay ölçüm masası" nda yapılır. Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama 1 cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta ölçüm, ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması, diurnal özelliği nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde yapılmalıdır (1, 2, 8, 9, 14).

### **2.3.3. Baş çevresi**

Baş çevresi esnek olmayan bir mezür ile ölçülmelidir. Ölçüm, mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapılır (1, 8).

### **2.3.4. Vücut bölümlerinin birbirine oranları**

Gövde ve ekstremitte büyümesinin birbirine uyumlu olup olmadığını kontrol için kullanılan ölçütlerdir. Bunlar arasında baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu sayılabilir. En çok kullanılanlar oturma yüksekliği ve kulaç uzunluğudur.

Yenidoğanda baş-pubis/pubis-ayak oranı 1.7' dir. İlk yaşlarda ekstremitelerin gövdeye kıyasla hızlı büyümesi ile bu oran gittikçe küçülür. Bu oran 10 yaşında 1.0, ergenlik döneminden sonra 1.0'den küçüktür. Ekstremitte büyümesinin geri kaldığı durumlarda (tiroid hormonu eksikliği, akondroplazi gibi) bu oranlar infantil değerlerde kalır (1, 8).

## **2.4. Ölçümlerin Yorumlanması**

### **2.4.1. Takvim yaşı hesaplanması**

Büyüme ve gelişme, yaş ile bağımlıdır. Bu nedenle ölçümlerin değerlendirilip yorumlanması için takvim yaşının (kronolojik yaş) doğru olarak bilinmesi çok önemlidir (1, 8). Büyüme eğrilerini kullanırken çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesaplanır (2, 14). Tam yaşı doğru hesaplamak açısından desimal yaş hesabı yapmak en uygun olanıdır. Çocuğun muayene edildiği tarihten doğum tarihi çıkarılarak bulunur (1, 8). Bu ölçüm özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarken kolaylık sağlamaktadır (2, 14).

### **2.4.2. Persentil (yüzdeler) tablolar ve eğriler**

Pediatride en yaygın kullanımı olan referans değerlerdir (1). Persentil eğrileri, değişik yaşlardan sağlıklı çocuk gruplarında genellikle aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı

gösteren eğrilerdir (1, 8). Persentil eğriler genellikle yaşa göre 3, 10, 25, 50, 75, 90 ve 97. Persentil(p) gösteren 8 eğriden oluşur. Standartı oluşturan sağlıklı çocuk grubunda aynı yaş ve cinsten 100 normal çocuk olduğu varsayılırsa elde edilen boy ölçüm değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanırsa, alttan 3. çocuğun ölçüm değeri 3. p, 10. çocuğunki 10. p, 25. çocuğunki 25. p, ortanca(median) değer 50. p olacaktır. Yukarıdan aşağıya 3. en uzun boylu 97. p, 10. en uzun boylu 90. p, 25. en uzun boylu 75. p oluşturacaktır (1, 2, 15).

### 2.4.3. Standart deviasyon skoru

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Kıyaslamada yalnız ortanca değerler kullanıldığı zaman sağlıklı çocuklar arasında var olan farklılıklar dikkate alınmamış olur ve muayene edilen çocuğun büyüme durumu doğru olarak değerlendirilemez. Bu nedenle sağlıklı çocuklardan elde edilen ve standart normları oluşturacak tüm ölçümler normal dağılımı gösterecek biçimde, ortalama ve ortadan sapma olarak ifade edilir (1, 16).

Vücut ölçümlerinin standart deviasyon skoru (SDS)(Z skoru) olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde persentil dağılımı gibi güvenilir bir yöntemdir. SDS değerleri genellikle kesitsel yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır. Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri “0” dır. +2 SDS ve -2 SDS arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir. -2 SDS yaklaşık olarak 3. persentile, +2 SDS 97. persentile karşılık gelir. SDS değeri kabaca şu formülle hesaplanır (1).

$$\text{Boy Z skoru (SDS)} = \frac{\text{Bireyin boy ölçümü} - \text{Yaş ve cinse göre normal ortalama değer}}{\text{Yaş ve cinse göre normal standart sapma (SDS)}}$$



#### 2.4.4. Hedef boy

Bir çocuğun büyüme gelişmesinde ki en önemli faktörlerden birisi anne ve baba boyudur. Normal büyüyen bir çocuğun boyu 6-12 aylıktan sonra genetik potansiyeline uygun bir persentile yaklaşılmaya başlar. 2-3 yaşından sonra anne, baba ile çocuğun boyu korelasyon göstermeye başlar. Bu nedenle çocuğun hedef boyunu hesaplamak önemlidir.

Bu hesaplama sırasında her toplumun kendi standartlarına göre kadın ve erkek arasındaki farkı göz önüne almak gerekir. Türk toplumunda bu fark 13 cm' dir. Bu nedenle bir kız çocuğunda hedef boy, [(baba boyu – 13 cm) + anne boyu] /2 formülü ile hesaplanır. Erkek çocuğunda hedef boy ise [(anne boyu+13) + baba boyu] /2 formülü ile hesaplanır (1, 2, 17, 18).

#### 2.4.5. Büyüme hızı

Büyüme hızı hesabı, yapılan iki ölçümün aradaki zamana bölünmesiyle hesaplanır. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirerek, büyüme hızının iyi hesaplanabilmesi için, çocuğun boyunun 1 ya da 2 yıl düzenli aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmesi gerekir. Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme bozukluğu şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. p sınırında olmasına rağmen, büyüme hızınının 25. p (~-1 SD) değerinin üzerinde bulunması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür (2, 8). Altı yaşından sonra yılda 4.5 cm'nin altında bir büyüme hızı patolojiktir. Puberte öncesi dönemde görülebilen geçici büyüme yavaşlaması ile pubertenin tamamlanmasına doğru yavaşlayan büyüme hızı bu değerlendirmenin dışındadır (16).

#### 2.4.6. Kemik yaşı

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (1, 2, 8). Kemik olgunlaşma düzeyinin belirlenmesi, somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır. Kemik olgunlaşma düzeyinin değerlendirilmesi, kronolojik yaşın saptanması gereken durumlarda, çocuğun erişkin yaşta ulaşacağı boy uzunluğunun hesaplanmasında,

büyüme-gelişme bozukluklarının tanısında ve izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Olgunlaşmanın derecesi hakkında bilgi verirken, ergenliğin başlangıcı hakkında kronolojik yaşa göre ek bir tahmin gücü sağlamaz (2, 9). Tek istisna kızlarda menarştır ki, kronolojik yaştan bağımsız KY 13 olduğunda menarş olur (2, 9, 16, 19).

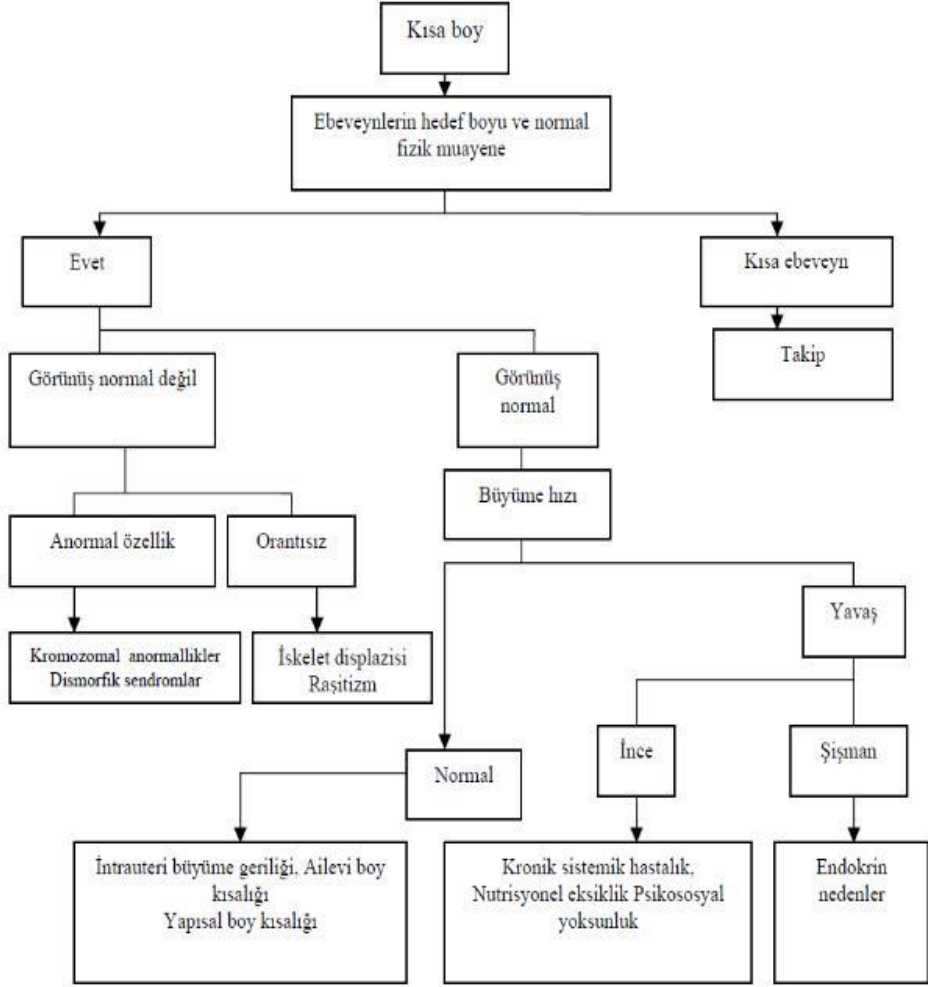
KY değerlendirilmesi, ilk 3 ayda diz ve ayak bileği kemiklerinin, daha büyüklerde el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelemesi ile yapılır. İlk 6 yaşta kemik olgunlaşma düzeyi, direkt grafide sekonder kemikleşme merkezlerinin ve bilek kemiklerinin sayı ve büyüklüğü dikkate alınarak değerlendirilir. Daha ileri yaşlarda ise ölçüt, epifiz-diyafiz birleşme derecesidir. El ve el bileği grafilerinin okunmasında standart olarak kullanılan atlaslar vardır (Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası). Bu atlaslar sol el-el bileği grafilerinden hazırlanmıştır. El ve el bileği epifizlerinin kapanmaları kız çocuklarında 13 yaş, erkeklerde 15 yaş civarında distal falanks epifizlerinden başlar. En son olarak radius distal epifizini kapanarak (kızlarda 16-16.5, erkeklerde 17.5-18 yaşta) el ve ön kol büyümesi durur. KY normalde çocuğun kronolojik yaşı ile uygunluk gösterir. Büyüme bozukluğu olan bir çocukta KY değeri, etioloji ve prognoz yönünden önemli bir parametredir (8). Boy kısalığı olan çocuklarda ise KY, takvim yaşından(TY) genelde geridir.

## 2.5. Boy Kısalığı

Boy kısalığı genel olarak o andaki durumu yansıtan bir terim olup, yaşa ve cinse göre çocuğun boyunun 3. p altında veya ortalama boyun iki standart sapma (-2 SDS) altında saptanmasıdır (2). Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği olduğunu söylemek için aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3 persentilin/ -2 SDS altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25 p veya -0.8 SDS) ve persentil kaybetmesi,
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm' den daha fazla fark),
- Boy kısalığına eşlik eden şişmanlık, mikropenis vb. gibi ek bulguların olması
- KY' nin takvim yaşına göre -2 SDS altında olması,
- Vücut oranlarının bozuk olması
- Dismorfik özelliklerin varlığı (2, 16)

## 2.6. Boy kısalığına yaklaşım



Şekil 2 Kısa Boylu Çocuğa Yaklaşım (16)

### 2.6.1. Öykü

Eğer bir çocuk yukarıdaki kriterleri taşıyorsa; detaylı hikaye, soy ağacı, bilgileri, diğer aile bireylerinin boyları, perinatal hikaye bilgileri, değerlendirilir (3). Boy kısalığı bir sorun olarak görülmeye başlandığı zaman sorgulanmalı ve daha önce ölçülen boy uzunlukları mevcutsa bunlar değerlendirilmelidir (2, 18). Özellikle büyümenin bozulduğu dönemdeki sosyal ve tıbbi bozukluklar değerlendirilmelidir (3). (Tablo-2)

<b>Tablo 2. Boy kısalığı öyküsünde önemli bilgiler (18)</b>	
<p>Ön büyüme bilgisi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kısalık ilk ne zaman fark edildi?</li> <li>• ilerleyici mi?</li> <li>• önceki boy ölçümleri var mı?</li> </ul>	<p>Şikayetleri var mı?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• baş ağrısı, görme bozukluğu,</li> <li>• kabızlık, karın ağrısı, ishal,</li> <li>• çok su içme, çok idrara çıkma,</li> <li>• öksürük, solunum sıkıntısı</li> <li>• bulantı, kusma.</li> </ul>
<p>Doğum öyküsü:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gebelik özellikleri, sorunları, ilaç kullanımı</li> <li>• doğum biçimi</li> <li>• doğum ağırlığı, boyu</li> <li>• doğum sonrası sarılık, kabızlık, el-ayak şişliği</li> </ul>	<p>Yapılan tedaviler, ameliyatlar (varsa)</p> <p>Geçirdiği hastalıklar,</p>
<p>Süt çocukluğu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anne sütü alma süresi</li> <li>• ek gıdalar ve başlanma zamanları</li> <li>• tartı alma durumu</li> <li>• nöromotor gelişme basamakları: kabızlık, diyet</li> </ul>	<p>Psikososyal durum:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• evde kim bakıyor?</li> <li>• kardeş ve ev içi ilişkileri nasıl?</li> <li>• yuva veya okula gidiyor mu?</li> <li>• başarı nasıl?</li> </ul>
<p>Aile öyküsü:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaç kardeş?, doğum aralıkları</li> <li>• diğer kardeşlerin büyümleri nasıl?</li> <li>• anne, baba boyu mümkünse ölçülmeli.</li> <li>• her iki tarafın aile boy sicili</li> <li>• akrabalık, genetik hastalıklar</li> <li>• ailede ergenlik yaşı ve sosyokültürel yapı</li> <li>• annenin iş öyküsü (gözlem ve açıklamalardan yorumlanmalı)</li> </ul>	<p>Beslenme durumu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iştah nasıl?</li> <li>• yedikleri, yemedikleri</li> </ul>

### 2.6.2. Fizik muayene

Çocuğun boyu ve kilosu karşılaştırılır (3). Boyu yaşa ve cinsiyete göre 3 persentilin altında veya ebeveynlere göre beklenenden daha kısa olanlar boy kısalığı yönünden daha detaylı araştırılmalıdır. Fizik incelemede ikinci aşama ise tüm sistemleri içeren detaylı bir muayene ile boy kısalığına neden olabilecek hastalıklar konusunda ipuçları elde edilmeye çalışılmalıdır (Tablo-3)(2, 18). Boyuna göre kilosu düşük olan çocuklarda kronik sistemik hastalık olasılığı, hipopituitarizm ve endokrin bozukluktan daha önce düşünülmelidir. Orantısız boy kısalıkları kondrodisplazi gibi hastalıkları düşündürür. Vücudun alt segment, üst segment oranının yapılması kulaç boyu ve oturma yüksekliği ölçülmesi bu hastalıklar için önemlidir (3).

### 2.6.3. Laboratuvar incelemeleri ve radyolojik incelemeler

İlk basamakta boy kısalığı açısından tarama testleri yapılır. Bunlar tablo-4' de verilmiştir. El ve el bilek grafileri değerlendirilirken yaş ve cinsiyete göre normal

bulguların yer aldığı Greulich ve Pyle atlasındaki bulgularla karşılaştırılarak KY hesaplanır. Puberte öncesi gonadotropin üretimi hakkında bilgi edinmek zordur. Beyin ve hipofiz MR incelemeleri ile hipofiz kesisi ya da yokluğu, ektopik posterior hipofiz, anterior hipofiz hipoplazisi gibi karakteristik hipotalamo-hipofizer anomalileri ortaya çıkarabilir (3).

#### **2.6.4. Klinik izlem ve büyüme hızının hesaplanması**

Genel olarak 4 yaş altında 7 cm/yıl, 6 yaş altında 6 cm/yıl ve 6 yaşından puberteye kadar 4.5 cm/yıl altındaki büyüme hızı düşük olarak kabul edilir. Boy kısalığı olan çocuk ve adölesanlarda büyüme hızı da düşük ise ileri araştırma yapılması gerekir (2, 20).

#### **2.6.5. Tanı**

Yapılan bu tetkikler sonucunda, organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise, çeşitli derecelerde BH eksikliği olanlar ile konstitüsyonel büyüme geriliği ve ailevi boy kısalığı olanları kapsar. Bu iki tablo birbirine çok benzemektedir ve genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, KY' ye ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (2, 21).

BHE düşünülen çocuklarda ilk aşamada kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılabilir. Tamamen normal olan IGF-1 değerleri BH eksikliği ihtimalini azaltır, ancak IGF-1 düzeyinin düşük olması BH eksikliği tanısını kesin koydurmaz. IGF-1 düzeyleri, beslenme bozukluğu, hipotiroidi, kronik hastalıklara bağlı olarak da düşebilir (3). IGFBP-3 düzeyleri de IGF-1 ile benzer özellik göstermekle birlikte, malnütrisyonun çok etkilenmez. İki değer de düşük olması BH eksikliği veya direncini düşündürür.

BH pulsatil salgılandığından ve yarı ömrü 20-25 dk. kadar kısa olduğundan, anlık bakılan BH düzeyleriyle yorum yapmak güçtür (3, 5). En az 2 adet farmakolojik BH uyarı testi yapmak gerekir. Bilinen santral sinir sistemi (SSS) patolojisi, radyoaktif ışın hikayesi, çoğul hipofizer hormon eksiklikleri veya genetik

<b>Tablo 3. Boy kısalığı muayenesinde önemli bulgular (18)</b>	
<p>Genel görünüm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genel izlenim</li> <li>• zeka, çevreyle ilgisi</li> <li>• yüz görünümü (pletore, miksödem vb.)</li> <li>• bakışları, ilgisi</li> <li>• tepkileri</li> <li>• çarpıcı dismorfik bulguların varlığı</li> </ul>	<p>Göz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoplazi, nistagmus</li> <li>• hipotelorizm, hipertelorizm</li> <li>• badem göz, düşük göz kapağı</li> </ul>
<p>Vücut yapısı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vücudun oransal görünümü</li> <li>• kalkan göğüs</li> <li>• ayrık meme başları</li> <li>• batın distansiyonu</li> <li>• kaşeksi, obezite</li> <li>• hemihipertrofi</li> </ul>	<p>Dismorfi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• üçgen yüz, belirgin kulaklar</li> <li>• dismorfik burun</li> <li>• yarı damak / dudak</li> </ul>
<p>Deri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sütlü kahve lekesi</li> <li>• pigmentasyon artışı</li> <li>• kuru deri, hirsutizm</li> <li>• solukluk</li> </ul>	<p>Cinsel yapı:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dış genital yapı</li> <li>• mikropenis</li> <li>• kriptorşidi</li> <li>• puberte durumu</li> </ul>
<p>El/ayak :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metakarp /metatars kısalığı</li> <li>• kısa parmak, gömük tırnaklar</li> <li>• parmaklar arası perde</li> <li>• çomak parmak</li> <li>• parmak sayısında değişiklik</li> </ul>	

<b>Tablo 4. Boy Kısalığı Olan Çocuklarda Tanısal Testler (3)</b>	
<b>Test</b>	<b>Amaç</b>
Tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı (ESR)	Anemi ve artmış sedimentasyon hızı ile inflamatuvar barsak hastalıklarını araştırmak.
Renal fonksiyon testleri ( tam idrar tetkiki, serum üre, kreatinin, kan gazı)	Asidoz taraması ile kronik böbrek yetmezliğini ve renal tübüler hastalıkları ekarte etmek.
Serum kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz	Riketsi ekarte etmek.
Serum serbest tiroksin ve TSH	Hipotiroidiyi ekarte etmek.
IGF-1, IGFBP-3	Eğer normalse BH eksikliği olasılığı düşük.
Doku transglutaminaz IgA, IgA düzeyi	Çölyak hastalığını ekarte etmek
Karyotip analizi (tüm kısa boylu kız çocuklarına yapılmalı)	Turner sendromunu ekarte etmek için
El ve el bilek filmi	Kemik yaşını tayin etmek; hipopituitarizm ve pek çok büyüme bozukluğunda geridir. İskelet displazilerinde geri değildir.

bozukluklarda tek uyarı testi yapılabilir (3). Maksimum BH yanıtının iki uyarı testinde de 10 ng/ml' nin altında olması yetersiz yanıt olarak kabul edilir. Bu hastalar izole BH eksikliği olarak sınıflandırılır (2, 3, 5). Testlerden birine yanıt varsa hastalar nörosekretuar disfonksiyon veya biyoinaktif büyüme hormonu eksikliği açısından ileri değerlendirmeye alınır.

#### 2.6.5.1 Kullanılan farmakolojik BH uyarı testleri

- İnsülin hipoglisemisi: Kristalize insülin 0,05-0,1 ü/kg intravenöz (i.v.) yapılır. Yeterli test koşullarının oluşması için kan şekeri %50 oranında azalmalıdır. Doruk BH yanıtı 30-60 dakika(dk.) sonra oluşur. Kan örneklerinde glukoz, BH, kortizol tayini yapılır. Semptomatik hipoglisemi görülebilir.
- L-dopa testi: L-dopa oral (p.o.) olarak verilir. <15 kg ise 125 mg, 15-30 kg arasında ise 250 mg, >30 kg ise 500 mg verilir. Doruk BH yanıtı 30-60 dk. sonra oluşur. 30 dk. arayla toplamda 5 kez BH düzeyi bakılır. Test sırasında bulantı kusma görülebilir.
- Klonidin testi: Klonidin p.o. yoldan 150 mcg/m<sup>2</sup> dozunda verilir. Doruk BH salgısı 60-120. dk.' da oluşur. 30 dk. ara ile 6 kez BH düzeyine bakılır. Test sırasında hipotansiyon ve halsizlik görülebilir.
- Glukagon testi: 30 mcg/kg dozunda intramuskuler (i.m.) veya subkutan (s.c.) yapılır. [maksimum (maks.) 1 mg] Doruk BH salgısı 30-60 dk. sonrasında görülür. Test sırasında bulantı kusma ve karın ağrısı görülebilir.
- Propranolol uyarı testi: 0,75 mg/kg (maks 40 mg) p.o. verilir. Primer uyaran cevabını arttırmak için diğer uyarı testlerinden önce kullanılır veya tek başına kullanılabilir (3, 5).

#### 2.6.6. Tedavi

BH tedavisinde şuan rekombinan yöntemle elde edilmiş biyosentetik BH kullanılmaktadır (5). BH, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edilmiştir. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatılabildiği (2, 22). İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları, 1985 yılına kadar kullanılırken, hem tedavinin etkinliğinin daha az oluşu, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi üzerine rekombinan genetik teknoloji ile sentetik büyüme hormonu

elde edilmesi ihtiyacı doğmuştur (2, 22, 23). Rekombinan büyüme hormonu (rhBH) tedavisi ilk ortaya çıktığında, tedavi oral yoldan verilmekteydi, fakat etkinliğin az oluşu nedeniyle, zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk subkutan enjeksiyon tedavisine geçildi (2, 22, 24).

İlk dönemlerde, hasta grubu, yalnızca BHE olan çocuk hastalarken, rhBH üretiminin kolaylaşması ile Turner sendromu, Noonan Sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz (KF), çölyak gibi kronik hastalıklar, İdiyopatik boy kısalığı ve SGA gibi durumlarda da rhBH tedavisi kullanılmaya başlandı (2, 22-24).

Laron sendromu ve BH' ye dirençli tüm vakalarda, IGF-1 ile birlikte BH tedavisi uygulanmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (5). Ek olarak, erişkinlerde BHE nedeni olan durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda da kullanılmaktadır (2, 22-24).

BH dozu 0,025-0,035 mg/kg/gün' dür. Her gün ya da haftanın 6 günü şeklinde tedavi uygulanır (2, 5, 22, 25). Tedaviye yanıtın, tedaviye başlama yaşı, enjeksiyon sıklığı, kullanılan doz, tedaviye başlandığında boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi gibi etkenlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye başlandıktan sonraki ilk yıl büyüme hızı çok artar. Sonraki yıllarda uzama hızı azalır ancak yine de tedavi öncesi dönemdeki uzama hızından daha fazladır (3, 5). En iyi sonuçlar ağır BHE' de olup, ebeveynlere göre ayarlanmış hedef boyları uzun olan ve tedaviye erken yaşta başlanan, boy kısalığına yol açacak psikolojik sorunu olmayan çocuklardır (2, 4, 22). BH' ye yanıt tedaviye başlama yaşı ile ters orantılıdır. Bunun yanında nihai boy ergenlik öncesi boy ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle ergenlik öncesi dönemde büyüme hızını arttırmak için her şey yapılmalıdır (4).

Ağır BHE olgularında ve ergenlik yıllarında, standart tedaviye ek olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile ergenliğin geciktirilmesi veya yavaşlatılması ve BH dozunun arttırılması daha etkili olmaktadır (2, 4, 26-28).

Tedavi sırasında hipotiroidi ya da adrenal yetersizlik görülebilir. Bu nedenle belirli aralıklarla tiroid işlevlerini ve adrenal işlevleri kontrol etmek gerekir. Tedaviye hipotiroidi durumunda L\_tiroksin (genellikle 100 mcg/m<sup>2</sup>/gün başlanmakla



birlikte sT4 düzeyine göre karar verilir.), adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğinde hidrokortizon (7-10 mg/m<sup>2</sup>/gün, stres durumlarında doz artırılır) verilir.

Gonadotropin eksikliğinde kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron verilerek, puberte indüklenir (5).

### **2.6.7. BH' nin komplikasyonları**

BH oldukça güvenli bir ilaçtır ve az sayıda yan etkisi vardır (5, 29). Lösemi ile BH arasında ilişki gösterilememekle birlikte, lösemi sıklığını arttırdığına dair endişe devam etmektedir (29). Tümör sonrası gelişen BH eksikliğinin tedavisinde kullanıldığında, sekonder tümör oluşumunu arttırdığına işaret eden bazı veriler bulunmakla birlikte, bu konuda daha uzun süreli ve iyi yapılmış izlemlere ihtiyaç vardır.

Tedavi sırasında hiperinsülinemi oluşmakta ancak glukoz toleransı bozulmamaktadır. BH tedavisi tip 1 diyabetes mellitus (DM) sıklığını arttırmaz. Ancak bazı çalışmalarda, kronik böbrek yetmezliği, Turner Sendromu, Prader Willi Sendromu olan olgularda tip 2 DM gelişme riskinin arttığına dair veriler mevcuttur (7, 30, 31). Genel olarak bu komplikasyon sürveyans çalışmalarında % 1 dolaylarındadır.

Femur başı epifiz kayması, skolyozda ağırlaşma, nadiren nevüslerde büyüme, pseudotümör serebri ve prepübertal jinekomasti görülebilir. Tedaviye ara vermek ile pseudotümör serebri ve prepübertal jinekomasti düzelir. Sonra yavaş arttırılan dozlarla tedaviye devam edilebilir.

### **2.6.8. BH' nin kontraendikasyonları**

BH tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde (yeni tanı almış ya da tekrarlamış olabilir) ve tedavisini takiben hastaliksız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda, epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir (2, 32).

## 2.7. Boy Kısallıklarının Sınıflandırılması

Tablo 5. Boy kısallıklarının Sınıflandırılması (5, 18)	
<b>İdiyopatik boy kısallıkları</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ailesel (genetik) boy kısallığı</li><li>• Yapısal(konstitüsyonel) büyüme-gelişme gecikmesi</li></ul>	
<b>Patolojik boy kısallıkları</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Orantısız boy kısallıkları</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Orantılı boy kısallıkları</i></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- İskelet displazileri</li><li>- Rezistan rahitisler</li><li>- Radyasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İntrauterin büyüme geriliği</li><li>- Kromozom anomalileri</li><li>- Dismorfik sendromlar</li><li>- Endokrin patolojiler</li><li>- Malnutrisyon</li><li>- Kronik hastalıklar</li><li>- Psikososyal nedenler</li></ul>

### 2.7.1. İdiyopatik Boy Kısallıkları

Bu çocukların BH salınım dinamikleri genellikle normaldir, ancak bazen uyarı testleri yanıtları künt olabilir. IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri kronolojik yaşa göre genellikle düşük ancak KY' ye göre normaldir. Büyüme ve ergenlik yaşının gecikme sebebi belli olmamakla birlikte, bu durumun standart testlerle açıklanamayan hipotalamus-hipofiz-IGF aksı patolojileri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (33, 34). Bu geniş gruba, yapısal büyüme gelişme geriliği ("geç yakalayıcılar") ve ailesel boy kısallığının da bulunduğu pek çok hasta grubu dahildir.

#### 2.7.1.1. Ailesel boy kısallığı

Tüm boy kısallıklarının ortalama %40'ını oluşturur (2, 5, 35-39). Çocukta büyüme özellikleri ve erişilen nihai boy genetik olarak belirlenir ve poligenik bir geçiş gösterir (5).

Ailesel boy kısallığı temelde birçok etiyolojik nedene bağlı oluşabilir. Heterojen bir grup olup, bu olguların bir kısmında tübüler kemik büyümesine ilişkin genetik bir iskelet bozukluğu bulunur (16).

Anne ve baba boyları genellikle kısa (genellikle her ikisi de 10. p altı) ve puberte hikayeleri normaldir. Doğum ağırlığı ve boyları normaldir. Büyüme eğrisi ilk iki yıldan sonra 3. p' nin altındadır ve bu eğriye paralel seyretmesi şarttır. Yıllık

büyüme hızı çocuğun yaşına uygun alt normaldedir (2, 5, 35-39). Boy kısalığı -2.5 SDS' nin altına pek inmez (16).

Bu hastalarda BH-IGF sistemi normal olmakla birlikte orta çocukluk döneminde BH tedavisi ile vücut oranları bozulmadan lineer büyüme hızı bir miktar arttırılabilir.

#### 2.7.1.2. Yapısal (konstitüsyonel) boy kısalığı

Yapısal gerilikten kasıt çocukluk çağında normal büyüme hızı olan boy kısalığı, normal erişkin boy, gecikmiş puberte başlangıcı ve pubertal boy sıçraması ile karakterize varyant bir gelişim temposudur. Bu grup çocuklar için geçici işlevsel bir hipopituitarizmden dolayı "tembel hipofiz" deyimini de kullanılmaktadır. Gecikmiş pubertenin en sık karşılaşılan nedenidir (2, 5, 35, 39, 40).

Bu çocukların doğum ağırlıkları normal olup, doğum sonrası ilk birkaç yıl içerisinde büyüme hızlarında azalma gözlenir (41). Yapısal boy kısalığı olan çocukların boylarının yaşa göre olması gerekenden 2 SDS düşük olmasına karşın, kemik yaşlarına göre düzeltilmiş boyları normal veya normale yakındır. KY, kronolojik yaşı ortalama 2 yıl geriden izler (2, 5, 35, 39). Final boy genellikle normal popülasyon boy aralığında olmakla birlikte anne-baba hedef boyunun genellikle alt kısmına ulaşır, az vakada nihai boy hedef boyu geçer (42-44).

#### 2.7.2. Patolojik Boy Kısalıkları

##### 2.7.2.1. Orantısız boy kısalıkları

- İskelet displazileri

İskelet sistemi, kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast ve kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Bu yapıların gelişim, büyüme ve devamlılığında görülen aksamalar oluşmasına iskelet displazileri denir. Günümüzde birçoğunda genetik analizle kesin tanı koyulabilmektedir (1).

##### o Akondroplazi

En sık görülen iskelet displazisi olup sıklığı 1/26.000'dir (16). Epifiz kıkırdaklarının gelişim kusuru sonucunda oluşan, özellikle üst kol ve uyluğun kısa olması ile karakterize otozomal dominant (O.D.) bir hastalıktır. Erişkin boyu 120-

140 cm arasında değişir (1). Tedavi olarak temel yöntem kemik uzatma operasyonlarıdır. (1, 16, 45-49).

- Rickets

Hipofosfatemik rickets X' e bağlı dominant(X.D.), O.D. veya O.R. geçiş gösterir. Gelişme geriliği X.D. formunda görülür. (3, 16). Hipokalsemiyle ilişkili klinik bulgular görülür. Kanda fosfor(P) düşük olup, idrarla atılan P oranı artmıştır (16). Tanısal hipofosfatemi (<3 mg/dl) 6. aydan sonra ortaya çıkar. Serum kalsiyumu(Ca) normal veya hafif düşük, ALP yüksek, PTH ve 25OH-D vitamin düzeyleri normaldir. Aktif D vitamini ve P tedavisine yanıt verir.

- *Radyoaktif Işınlatma*

Kraniyal radyoterapi sonucu BH eksikliği gelişebilir. Çocukluk çağı malignitelerinde kullanılan radyasyon dozlarında hipotalamus bozukluğu daha yaygındır (5). BH salınımını azaltmasının yanında, radyasyonun ergenlik döneminde spinal büyüme üzerine de etkisi olur ve lineer büyüme aşırı geri kalabilir (29).

#### 2.7.2.2. Orantılı boy kısalıkları

- İntrauterin büyüme geriliği

Doğum ağırlığının gestasyon yaşına göre -2 SD' nin altında olmasıdır. Bu vakalarda da BH tedavisi denenmiş ve başarılı sonuçlar görülmüştür (1).

- Kromozom anomalileri

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve nedeni bilinmeyen ancak kısa boyla seyreden sendromları da içeren geniş bir genetik anomali yelpazesine sahiptir (2, 35). Klinefelter ve XYY sendromu dışındaki tüm sendromlar boy kısalığıyla birlikte dir. Bunlardan en sık görülenleri Down ve Turner sendromlarıdır (1).

- *Down Sendromu*

21. kromozomun trizomisidir. 800 canlı doğumda bir görülür (1, 16). Mental retardasyon, tipik yüz görünümü ve diğer stigmatların yanı sıra boy kısalığı da hastalığın sık görülen bir bulgusudur. Doğum ağırlıkları normal çocuklara oranla yaklaşık 600 gr. daha az, boyları da 2-3 cm daha kısadır (1). FDA tarafından BH tedavisi onaylanmıştır.

○ Turner Sendromu

Cinsiyet kromozomlarından birinin kaybı veya yapısal bozukluğu sonucu oluşan Turner sendromu(TS) yaklaşık 1:2500 doğumda bir görülür (16). Boy kısalığı TS' nin en tipik özelliklerinden biridir (1, 2).

Her ne kadar TS' nin BH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, TS tedavisinde BH (klasik BH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi TS' li birçok kızda erişkin boyun artmasını sağlamaktadır (2, 35).

• Dismorfik sendromlar

Bu gruba etyolojisi bilinmeyen ve tipik fenotipleri ile tanınan bazı sendromlar girmektedir. Bu hastalarda büyüme geriliği prenatal dönemde başladığı için bu çocuklar aynı zamanda IUGR grubuna da girmektedirler (1).

○ Noonan sendromu

O.D. geçişlidir ancak yeni mutasyon da olabilir. Sıklığı 1000-2500 doğumda birdir (16). Noonan sendromlu olgularda GH tedavisi için FDA onay vermiştir. *PTPNI* gen mutasyonu olan olguların büyüme hormonu tedavisine yanıtı daha düşüktür. (16, 50-56).

○ Prader Willi sendromu(PWS)

Hastaların yarısından fazlasında 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmında 15q11-q13 bölgesinde delesyon bulunur(uniparental dizomi). Sıklığı 1:15000, kardeşlerde ise 1:1000'dir. Yaşam süresi kısa olan bu olgularda büyüme hormonu tedavisi ile vücut yağ oranında azalma, kas kitlesinde artma ve final boyun uzatılması mümkün görünmektedir (16, 19, 22, 24, 27, 28, 57).

○ Diğer sendromlar

Williams sendromu, Russell-Silver Sendromu, Bloom Sendromu, Werner Sendromu, Cockayne Sendromu, Rubinstein-Taybi Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Dubowitz Sendromu, Seckel Sendromu, Hallermann-Streiff Sendromu, Smith-Lemli–Opitz Sendromu, Progeria (Hutchinson-Gilford Sendromu) gibi sendromlar da boy kısalığıyla gider (1).

• Malnütrisyon

Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli elemanların, özellikle protein ve kalorinin yeterli alınmamasıdır. Açlıkta BH düzeyleri yüksektir ancak,

malnütrisyonunda hem IGF-1 yapımı bozulmuştur, hem de BHBP düzeyi düşmüştür (1, 3, 5). Ancak jeneralize malnütrisyon (marasmus) durumlarında BH düzeyleri normal ya da düşük olarak bulunmuştur (3).

- Kronik hastalıklar

Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın çoğu kez önde gelen bir bulgusudur. Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, kronik doku hipoksisi, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenebilir. Genellikle sistemik hastalığın tedavi edilmesinden ya da kontrol altına alınmasından sonra büyüme hızlanır (2, 3). Büyüme hızını etkileyen başlıca hastalıklar Tablo -6'da verilmiştir.

- Psikososyal boy kısalığı (Duygusal açlık sendromu)

Çevresel psikolojik koşulların iyi olmadığı çocuklarda büyümenin durakladığı bilinir. Hastanede uzun süre yatırılan çocuklarda anneden ayrılmaya bağlı olarak, evde anne ve babadan birinin gerçek ebeveyn olmaması veya ev içi ilişkilerin sağlıklı olmaması sonucu büyüme yavaşlaması görülebilir. İçinde buldukları ortamın düzeltilmesi ile düzelmeye olabileceği bildirilmektedir (1, 2).

**Tablo 6. Büyüme hızını Etkileyen Kronik Hastalıklar (1)**

Tablo 6. Büyüme hızını Etkileyen Kronik Hastalıklar (1)	
<p>Gastrointestinal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Crohn hastalığı</li><li>• Ülseratif Kolit</li><li>• Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu)</li><li>• Kistik fibrozis</li><li>• Kronik gastroenterit</li></ul> <p>Kronik karaciğer hastalıkları</p> <p>Böbrek hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital anomaliler ( polikistik böbrek vb.)</li><li>• Kronik glomerülonefrit</li><li>• Pyelonefrit, obstrüktif üropati</li><li>• Nefrotik sendrom</li><li>• Renal tübüler asidoz</li><li>• Fanconi sendromu, Lowe sendromu</li><li>• Bartter sendromu, Liddle sendromu</li><li>• Nefrojen diyabetes insipidus</li></ul>	<p>Kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ductus arteriozus açıklığı</li><li>• Ventriküler septal defekt</li><li>• Fallot tetralojisi</li><li>• Atrioventriküler kanal</li><li>• Aort stenozu, Pulmoner stenoz</li><li>• Büyük damarların transpozisyonu</li><li>• Aort koarktasyonu</li></ul> <p>Kronik anemiler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Talasemi</li><li>• Orak hücreli anemi</li></ul> <p>Metabolizma hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mukopolisakkaridozlar</li><li>• Lipidozlar</li><li>• Diğerleri</li></ul> <p>Solunum sistemi hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Astım</li><li>• Bronşiektazi</li></ul>

- Endokrin patolojiler

Endokrin bezlerin hemen hepsinin büyüme üzerine etkisi vardır. Bu etki hızlandırıcı veya baskılayıcı olabilir. (1). Endokrin kökenli boy kısalıkları arasında en önemlileri büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, Cushing sendromu, kötü kontrollü tip 1 diyabet ve erken pubertedir (58).

- Hipotiroidi

Boy büyümesinde yavaşlama hipotiroidinin sabit bir bulgusudur ve hipotiroidi lineer büyümeyi olumsuz etkilemektedir. (1).

Erken tanı özellikle beyin gelişiminin korunması açısından önem taşır (59). Günümüzde gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yenidoğan tarama programları ile erken tanı koyulup, erken dönemde tedavi başlatılabilmektedir (58). Tedavi tiroid hormon replasman tedavisidir. Tedaviye yanıt iyidir (1).

- Cushing sendromu

Glukokortikoid hormonlarının fazlalığı sonucunda oluşan Cushing sendromunda, aydede yüzü, kılınma, obezite, hipertansiyon gibi belirtiler ortaya çıkmadan önce, ilk belirti olarak büyümede duraklama görülür (1).

Erken başlanan ve glukokortikoid tedavisine eşlik eden büyüme hormonu tedavisi büyümedeki baskılanmayı önler. Ailede diyabet veya insülin direnci öyküsü olan olgularda kan şekeri ve insülin düzeyi yakın izlenmelidir (16).

- Psödohipoparatiroidi

Boy kısalığı önde gelen bir özelliktir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum Ca düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Boy kısalığının tedavisi yoktur (1, 16). Yüksek doz D vitaminiyle hiperkalsemi kontrol altına alınabilir.

- Diyabetes mellitus

İnsüline bağımlı diyabeti (Tip 1 DM) olan çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. Büyüme geriliği kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde daha belirgindir (1, 2).

- Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Puberte prekoks, kız çocuklarında 8 yaşından önce meme gelişimi veya erkek çocuklarda 9 yaşından önce testislerde volüm artışının ( $\geq 4$  ml) olmasıdır. Büyüme

tanı konulduğu sırada iyi ve hatta yaşlılarına oranla uzundur. Benzer özellik konjenital adrenal hiperplazi (KAH) olguları için de geçerlidir. KY' nin hızlı ilerlemesi sonucu, erken pubertede, 21 ve 11 hidroksilaz eksikliği gösteren KAH' lı olgularda büyümenin erken durmasına bağlı olarak nihai boy, hedef boyun altında kalır. Bu olgularda lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri ile puberteyi geciktirme, beraberinde BH kullanma gibi tedavi seçenekleri olup, tedavinin başarısı da olgunun özelliğine göre farklılık göstermektedir (1, 16, 29, 47, 60-62).

o *Büyüme hormonu eksikliği*

Hipofizin arka lobu (nörohipofiz) bezin %20 ' sini oluşturur. Hipofizin %80' ini oluşturan ön lob (adenohipofiz ) üç bölümden oluşur. Pars distalis esas hormon salgılayan kısım olup sıklıkla ön hipofiz olarak adlandırılır. Pars intermedia pek gelişmemiştir. Pars tuberalis (infundibularis) ön lobun yukarı uzanan kısmıdır ve hipofiz sapına bağlıdır (5).

Ön hipofiz normal büyüme, seksüel olgunlaşma ve endokrin işlevler için çok önemlidir. Hipofiz, beyin ve hipotalamusun endokrin sistem üzerine etkilerine aracılık eder ve yönetir. Hipotalamus ön hipofiz işlevlerini, ön hipofiz hormon salınımını uyarıcı veya baskılayan, sentezleyici ve salgılayıcı küçük peptidler aracılığıyla düzenler. Bunlar BHRH, Somatostatin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) , kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve gonadotropin salgılatıcı hormondur. (GnRH)' dir. Bu faktörlerin salınımı kısmen dopamin, norepinefrin, serotonin ve endojen opioidler gibi santral sinir sistemi nörotransmitterleri tarafından kontrol edilir. Bu nörotransmitterler, hipotalamik-hipofizyal portal dolaşım yoluyla ön hipofiz hücrelerine taşınırlar, membranöz reseptörlere bağlanırlar ve ön hipofize özgün hormonların salınımına yol açan hücre içi etkinlik kaskadının faaliyetini sağlarlar (4).

Ön hipofizde sentez edilen tüm hormonlar, hipotalamustan yapılan ve median kabarıklıktan hipofizer portal dolaşım ile ön hipofize gelen düzenleyici ( salgılatıcı veya inhibe edici) hormonların kontrolü altındadır. Bu uyarılar ile ACTH 8. gestasyon haftasından, tiroid stimulan hormon-tirotropin (TSH) 15. Haftadan, büyüme hormonu (growth hormon- BH) 10-11. Haftalardan, prolaktin (PRL) 12. haftadan ve gonadotropinlerden luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) 11. haftalardan itibaren salgılanmaya başlar.



Ön hipofiz hormonları portal venöz sistemden kavernöz sinüse, oradan da dolaşıma girerler ve hedef bezlerde etkilerini gösterirler. BH, karaciğerde ve epifizlerde IGF-1 üzerinden büyümeyi etkiler, ayrıca başta yağ dokusu olmak üzere metabolik etkilerini gösterir. Tüm ön hipofiz hormonları pulsatil (aralıklı, nabız atışı gibi) salgılanır. Bu nedenle rastgele alınmış tek bir kan örneği hormon düzeyini yeterli yansıtmayabilir (5).

Hipofiz işlev bozukluğu olan hastaların çoğunda BHE olduğu için “hipofiz yetmezliği” terimi “BHE” yerine kullanılır olmuştur. İzole antidiüretik hormon (ADH) eksikliğine bağlı diyabetes insipidus ve izole gonadotropin eksikliğini (Kalmann sendromu) ayrı tutmak gerekir (4). BH eksikliği olan vakaların çoğu doğumsal, hipotalamik kökenli ve idiyopattır. BH eksikliği ya tek başına (izole) ya da çoklu (multipl, diğer ön hipofiz hormonlarının eksikliğiyle birlikte ) olur (5). Çoklu hipofiz hormon eksikliği (ÇHHE) vakalarında BHE genellikle daha ağır seyreder(4). Sıklık yaklaşık 1:4000 olarak bildirilmektedir. Bugün için BHE vakalarının çoğunluğu İdiyopatik grupta yer almaktadır. Genetik nedenler izole BH eksikliğinin% 13’ ünü, multipl BH eksikliğinin ise %20’ sini açıklamaktadır (5). BH eksikliği nedenleri Tablo-7’de görülmektedir.

o Çoklu hormon eksikliği

▪ *Genetik nedenler*

Tablo-7’ de belirtildiği gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri ön hipofiz hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonundan sorumludur. Bu proteinler homeoboks genlere benzeyen DNA bağlayan protein ailesindedir. Bu genler diğer organlarda da bulunduğu hipopituitarizm dışında bulgulara da rastlanır.

▪ *Edinsel nedenler*

Bu vakaların büyük bölümü kraniyofaringioma, medulloblastom, gliom gibi neoplastik oluşumlardır. Pediatrik beyin tümörlerinin %6-10’ unu oluşturan kraniyofaringiomaların 2/3’ ü suprasellar yerleşimlidir. Tanı sırasında %95 vakada çoklu hormon eksikliği vardır. Eozinofilik granülom, tüberküloz, sarkoidoz, toksoplazmoz, menenjit gibi durumlarda hipotalamo-hipofizer sistem bozukluğu olabilir. Travma sonrası sarsılmış bebek sendromunda, kazalardan sonra hipoksi veya enfarktılara bağlı hasar olabilir. Makat geliş ve perinatal asfiksi hipofizde iskemik

hasar yapabilir, ancak makat gelişinin neden değil daha ziyade sonuç olduğu varsayımı üzerinde durulmaktadır. BH eksikliğine yol açan benign lezyonlar içinde Rathke kisti, araknoid kist sayılabilir (5). Yine kraniyal radyoterapi sonrası da yüksek dozlarda çoklu hipofizer hormon eksikliği olabilir.

**Tablo 7. Büyüme hormonu eksikliği nedenleri (4, 5)**

Genetik nedenler	
<i>Çoklu hormon eksikliği</i>	
Gen	Eksik hormonlar, hipofiz anatomisi, ek bulgular ve kalıtım
POU1F1	GH, TSH, PRL; ön hipofiz normal veya küçük; R, D
PROP1	GH, TSH, PRL, LH, FSH±ACTH;ön hipofiz boyu değişken; R
SOX3	GH, diğer hormonlar değişken; ön hipofiz ve sap küçük, ektopik nörohipofiz; mental retardasyon; X' e bağlı geçiş
GLI2	Çoğul hormonlar; ön hipofiz küçük; holoprosensefali, orta hat defektleri; D
LHX3	GH, TSH, PRL, LH, FSH; ön hipofiz boyu değişken; kısa boyun ve servikal vertebra kısıtlılığı; R
LHX4	GH, TSH, ACTH; ön hipofiz küçük, ektopik nörohipofiz, serebellar bozukluklar; D
<i>İzole GH eksikliği</i>	
Gen	Eksik hormonlar, hipofiz anatomisi, ek bulgular ve kalıtım
GHRH	GH, ön hipofiz küçük; baş küçük olabilir; R
GH1 (Tip IA ve Tip IB)	GH, ön hipofiz küçük veya normal;R
GH1 (Tip II)	Biyoinaktif GH; D
BTX (Tip III)	GH; hipogamaglobulinemi; X-geçiş
SOX3	GH; mental retardasyon; X-geçiş
Hipotalamus hastalıkları: GH salgılatan hormon(GHRH) eksikliği	
Gelişimsel anomaliler	
İnfundibuler disgeneziler ( ön hipofiz hipoplazisi, ince hipofiz sapı, arka hipofiz yokluğu ya da ektopisi); sıklıkla doğum travması ve diğer perinatal sorunlarla birlikte	
Yüz ve santral sinir sistemi gelişimini etkileyen orta hat defektleri: septooptik displazi, holoporeensefali, yarık damak-dudak, tek üst kesici diş	
Enfeksiyon, Histiositosis	
Hipotalamik tümör	
Kraniofaringioma, Hamartoma, Nörofibroma, Glioma, Germinoma	
Psikososyal cücelik	
İdiyopatik Hastalıklar	
Hipofiz hastalıkları : hipoplazi, aplazi	
İntrasellar tümörler: kraniofaringioma, adenoma	
Tümoral olmayan doku hasarları: travma ile birlikte olan infarktlar, enfeksiyon, kraniyal ışınlama	
R: resesif; D: dominant	

- İzole GH eksikliği
  - *Genetik nedenler*

BHRH reseptörü ve BH ile ilgili gen mutasyonları sayılabilir.

- BH1 mutasyonu:

**Tip 1** O.R geçişli olup, Tip 1A veya Tip1B olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Tip 1A da BH geninde delesyon veya mutasyon bulunur. Koryonik somatomotropin ve BH geninin farklı bölgelerinde homolog olmayan çaprazlaşma ile ortaya çıkan delesyonlar sonucu hipofiz de BH sekresyonu hiç yoktur. BHE' nin en ağır klinik bulgularını gösterirler. BH salgısı fetal dönemde de yoktur. Doğumda kısa boylu doğarlar ve ağır hipoglisemi belirtileri gösterirler. Çıkık alınlı, semer burunlu ve seyrek saçlıdırlar. İskelet ve motor gelişimleri de geri kalabilir. Uyarı testlerine BH yanıtı yoktur. IGF-I düşüktür, ancak somatomedin jenerasyon testi ile artar. BH tedavisine başlangıçta iyi yanıt veren bu çocuklarda büyüme yanıtı daha sonra bozulur ve BH' ye karşı antikorlar gelişir. Antikor gelişenler IGF-I ile tedavi edilebilirler (80-240 mg/kg/gün dozu ile). Son yıllarda kullanılan BH' ler ile antikor gelişimi daha az bildirilmektedir.

Tip 1B'de tam hormon kaybı yoktur. İntron 4'deki baz kayması sonucu, 103-126 arası amino asit(a.a.) kaybı oluşmaktadır. Daha sonra intron 5' te transversiyon sonucu benzer bir durum bildirilmiştir. BH molekülünün eksikliğinin veya biyoaktivitesinin derecesine bağlı olarak daha heterojen fenotipik özellikler gösterirler. BH eksikliği ağır veya kısmi olabilir. BH tedavisine iyi yanıt verirler, antikor gelişimi olmaz.

**Tip 2**, Tip 1B'ye benzer. Geçışı O.D.' dir. Hasta bir ebeveyn ve sıklıkla bir kardeş bulunur. Bir ailede sentezlenen mutant BH' nin baskın negatif etki ile normal BH salgısını baskıladığı gösterilmiştir. Büyüme geriliği -3.5 SDS' nin gerisindedir. BH tedavisine yanıt verirler.

**Tip 3** X' e bağlı olarak geçer (Xp22.3'de delesyon Xq13.3-q21.2'e mikro duplikasyon bildirilmiştir). X kromozomunun uzun kolunda gamaglobülin sentezi ile ilgili genin bulunduğu bilinmektedir. Dört erkek çocukta görülmüştür ve beraberinde hipogammaglobülinemi gösterilmiştir. BH tedavisi, boy artışı kadar immünglobülin düzeylerinde de artışa yol açmıştır. Hastalarda bir yaşından önce tekrarlayan

pnömoni, otit vb. gibi enfeksiyonlar görülür. Büyüme hormonu eksikliği sonra fark edilir (4, 5, 16, 47, 53, 60, 63-65).

– BHRH reseptör mutasyonları

Somatotropoların proliferasyonu kusurludur ve bu hücrelerden BH salınımı olmaz (5). BHRH ve diğer BH uyarılarına cevap vermezler (4, 16, 47, 63, 64). Hipofiz bezi küçüktür. Fetal büyüme kısıtlıdır ve doğum sonrasında ağır boy kısalığı görülür (5). Bugüne kadar *BHRH* geninde mutasyon bildirilmemiştir (16).

– BH duyarsızlığı: (BH reseptör bozuklukları)

Laron sendromu (primer BH duyarsızlığı), BH reseptöründe mutasyonlar sonucu oluşan ve BH' ye duyarsızlık ile belirlenen bir hastalıktır. Bu çocuklarda doğum boyu kısadır. İlk yılda ağır boy kısalığı gözlenir. BH düzeyleri yüksek, IGF düzeyi düşüktür.

– Postreseptör BH duyarsızlığı

Bu formlarda BH yüksek, IGF düşük, BHBP normaldir. Bu hastalarda ek olarak pulmoner enfeksiyonlar görülür.

– IGF gen anormallikleri

IGF-1 gen anormalliklerinde de fetal ve postnatal ağır boy kısalığı olur. Mikrosefali, mental retardasyon ve sağırlık olabilir.

– IGFBP anormallikleri

Asit labil subünit(ALS) mutasyonları ağır boy kısalığı yapabilir. IGF düzeyleri çok düşüktür. Normalde IGFBP-3, BH etkisiyle IGF-1'in %75' ini bağlar ve ALS ile kompleks oluşturur.

– IGF reseptör gen anormallikleri

Fetal ve postnatal boy kısalığı vardır. Ancak IGF yokluğundaki gibi ağır değildir. Mental retardasyon ve sağırlık yoktur.

▪ *Edinsel nedenler:*

Malnütrisyonda kötü kontrollü diyabette ve kronik böbrek yetersizliğinde BH direnci vardır. BHBP düşük, BH yüksek, IGF-1 azalmış ve IGFBP-3 normal/azalmıştır. Düşük doz kranial radyoterapi de izole BH eksikliği ve edinsel BH duyarsızlığı nedeni olabilir (5).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Grubu**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine Aralık 2007-Temmuz 2014 tarihleri arasında boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan, hipotiroidi dışında büyüme ve gelişmesini etkileyecek çölyak hastalığı, KAH, Turner sendromu, kondrodisplaziler gibi kronik hastalığı olmayan en az 1 yıl tedavi almış olma kriteri aranan 111 hastadan, kriterlerimize uygun 80 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Bu hastaların 40' ı kız, 40' ı erkekti. Ortalama tedavi süreleri 2,7 yıl, en uzun süre tedavi alan hastaların tedavi süresi 6 yıl idi. Ortalama tedaviye başlama yaşları 11,2 yıl idi.

Hastalar tedavi başlamadan önceki puberte evrelerine göre, puberte öncesi dönemde (evre 1) ve puberte döneminde (evre 2-5) şeklinde iki gruba ayrıldı. Olguların 32' si (%40) puberte öncesi dönemde, 48' i (%60) puberte dönemindeydi. Evre 3-4-5' te hasta sayısı az olduğu için evre 1 ve evre 2-5 şeklinde iki grup oluşturuldu.

Tüm hastalara 30 mcg/kg/gün dozunda BH başlandı. Bir yıl sonunda büyüme yanıtı yetersiz olanların dozunda %25 oranında artış yapıldı. Pubertesi ileri olan, kemik epifizleri kapanmaya yakın olan hastalara, 35-50 mcg/kg/gün dozda BH tedavisi başlandı.

#### **3.2. Çalışmaya alınma kriterleri:**

- 1) Boyu  $-2,5$  SD' nin altında olan, prepubertal hastalarda en az 6 ay takip ve yıllık uzama hızı yaşına göre sınırın altında olma şartı aranan, pubertal ise bu şart aranmayan hastalarda yapılan, iki BH uyarı testine de yanıt alınamayan hastalar (ikisinde de alınan BH düzeyleri  $<10$  ng/ml olan hastalar) dahil edildi.
- 2) Büyüme hormonu tedavisi başlanan hastalardan en az bir yıl süreyle tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- 3) Hipotiroidisi olan hastalar, ötiroid hale getirildikten sonra büyüme hormonu başlandığı için, çalışmaya dahil edildi.

### 3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) İki BH uyarı testinden herhangi birine yanıt veren hastalar (alınan BH düzeylerinden herhangi biri  $>10$  ng/ml olan hastalar) çalışmaya alınmadı.
- 2) Bir yıldan kısa süreli takip edilen hastalar araştırma dışında tutuldu.
- 3) İskelet displazisi, Sendromlar, Kronik hastalıklar gibi büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek ek hastalığı olan hastalar dışlandı.

### 3.4. Veri Toplama Yöntemi

Hastaların klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve tedavi sonuçları dosya taraması ile elde edildi. Ayrıca hastaların bulguları her muayenesinde elektronik olarak da kaydedildi. Dolayısıyla çalışmamız retrospektif yöntemle yapılmış bir çalışmadır.

#### 3.4.1 Fizik muayene ve ölçümler

Boy ölçümü Harpenden stadyometresi, ağırlık ölçümü standart elektronik tartı (SECA ®) ile ölçüldü. Boy ölçümleri mm' ye, ağırlık ölçümleri 10 gr' a kadar hassastı. Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Boy, ağırlık ve VKİ değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.' nın Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanıldı (66). Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Tüm oksolojik veriler SDS skoru belirlenerek istatistiksel değerlendirmede kullanıldı.

Hastaların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi.

Çalışmamızda büyüme hormonu tedavisi başlanan hastaların boy uzamasının, cinsiyetten, doğum ağırlığından, doğum haftasından, anne-baba boyundan, delta KY ve puberteden ne şekilde etkilendiği, yapılan ölçümlerin ve VKİ' nin tedavi sonrası ne yönde değiştiği değerlendirildi. Hedef boy ile büyüme hormonu tedavisine yanıtlar arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

### 3.4.2. Laboratuvar Ölçümleri

Biyokimyasal parametrelerden IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri hasta dosyalarından tarandı. IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri için Bereket ve arkadaşlarının belirlediği SDS değerleri kullanıldı (67).

BH eksikliği, L-dopa, klonidin ve glukagon BH uyarı testlerinden ikisi kullanılarak araştırıldı. Bu testlerden elde ettiğimiz en yüksek BH yanıtıyla hastaların boy uzamaları arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

BH uyarı testleri, IGF-1, IGFBP-3 gibi ölçüm ve parametrelerle büyüme hormonu tedavisine yanıtlar arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

### 3.4.3. Radyolojik değerlendirme

El bilek grafileri Greulich Pyle yöntemiyle değerlendirilerek KY belirlendi. Takvim yaşı ile KY arasındaki fark hesaplanarak Delta ( $\Delta$ ) KY belirlendi.

Biz çalışmamızda büyüme hormonu tedavisinin en klasik endikasyonu olan, izole büyüme hormonu eksikliği olan hastaları çalışmaya almayı uygun gördük.

### 3.5. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye yanıtını etkileyebilecek olan parametreler, devamlı değişkenler ve kategorik değişkenler ile değerlendirildi.

- a) Tedaviye yanıtın belirlenmesinde en önemli kriterlerden biri olarak kabul edilen 1. yıl sonundaki uzama hızı açısından,
- b) Başlangıç boy SDS' leri ile ilk 3 yıldaki boy SDS' leri arasındaki değişim açısından ve,
- c) Bakker ve arkadaşlarının başarı kriteri olarak belirlediği özellikle 1. yılda boy SDS farkının 0,5' in üstünde olması kriterine göre değerlendirildi.

### 3.6. İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için oran ve frekans şeklinde verilmiştir.

Grupların sürekli değişkenler bakımından karşılaştırılmasında grup sayısına bağlı olarak Independent Samples t test veya ANOVA kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Chi-square veya Fisher's exact testlerinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla ise Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, farklı zamanlarda ölçülen boy uzunluklarının zaman içindeki değişimi ve gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesinde Repeated Measures of ANOVA kullanılmıştır. İstatistik analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alınmıştır.

### **3.7. Etik kurul onayı**

Çalışmamız için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Tarafından 2015/53 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışma grubumuza dahil edilen 80 hastadan doğum ağırlığı bilinen 61' nin (%76,25) ortalama doğum ağırlığı 2970 gr olmak üzere en düşük olan 1050 gr, en yüksek olan 5000 gr doğum ağırlığına sahipti. Doğum haftası bilinen 74 hastanın doğum haftaları, en düşük olan 28 hafta, en yüksek olan 40 hafta olmak üzere ortalama 39 hafta idi.

Hastaların başvurusu sırasında, en düşük yaş 2,9 yıl, en yüksek yaş 16,5 yıl, ortalama yaş 10,6 yıl idi.

Başvuru boyu bilinen 79 hastadan, en düşük başvuru boyuna sahip olan 83,6 cm(boy SDS -4,33), en yüksek başvuru boyuna sahip olan 148,7 cm(boy SDS -3,21), ortalama boy ise 123,3 cm(boy SDS -2,72) idi.

Hastaların en düşük delta KY' si -6,83, en yüksek KY' si 1,66, ortalama delta KY ise -2,07 idi.

Hedef boyu hesaplanabilen 76 hastanın en düşük hedef boya sahip olanı 145,5 cm, en yüksek hedef boya sahip olanı 176, 5 cm, ortalama hedef boy 160,6 cm idi.

Hastaların tedavi öncesi en düşük IGF-1 düzeyi 1,26 ng/ml(IGF-1 SDS <-2), en yüksek IGF-1 düzeyi 587 ng/ml(IGF-1 SDS 1-0 arası), ortalama IGF-1 düzeyi 148,5 ng/ml(IGF-1 SDS <-2) idi. En düşük IGFBP-3 düzeyi 0,54 ng/ml(IGFBP-3 SDS<-2), en yüksek IGFBP-3 düzeyi 9,7 ng/ml(IGFBP-3 SDS >2), ortalama IGFBP-3 düzeyi 3,89 ng/ml(IGFBP-3 SDS<-2) idi.

Hastaların yapılan BH uyarı testlerine yanıtlarını değerlendirirsek;

- L-dopa testine en düşük yanıt 0,05 ng/ml, en yüksek yanıt 9,89 ng/ml, ortalama yanıt 4,22 ng/ml,
- Klonidin testine en düşük yanıt 0,2 ng/ml, en yüksek yanıt 9,84 ng/ml, ortalama yanıt 5,87 ng/ml,

- Glukagon testine en düşük yanıt 0,33 ng/ml, en yüksek yanıt 9,7 ng/ml, ortalama yanıt 5,38 ng/ml idi.

Hastalardan tedavi öncesi yaşı en düşük olan 4,4 desimal yıl, en yüksek olan 16,5 desimal yıl, ortalama ise 11,16 desimal yıl idi. Tedavi öncesi boyları ise en düşük 82,5 cm(boy SDS -5,26), en yüksek 149,9 cm(boy SDS -2,18), ortalama 125,3 cm(boy SDS -3,07) idi.

Tedavi öncesi VKİ' lerinden en düşük olanı 12,17(VKİ SDS -3,94), en yüksek olanı 22,93(VKİ SDS 0,46), ortalama olarak 17,02(VKİ SDS -0,47) idi.

Hastaların hipofiz MR sonuçları değerlendirildiğinde, 3 hastada mikroadenom, 1 hastada rudimente hipofiz ve Arnold Chiari tip 1 malformasyon, 1 hastada tentoryum komşuluğunda 12x8 mm aksiyel yerleşimli kistik lezyon mevcuttu. 3 hastanın da hipofiz boyutları, birinin 4 mm, diğer ikisinin ise 3 mm olmak üzere normalin altındaydı. Bir hastamızın beyin MR sonucunda septum pellicidum yokluğu saptandı.

16 hasta, hipotiroidi tanısı alan ve tiroid hormon replasmanı tedavisi başlanıp ötiroid hale getirildikten sonra büyüme hormonu tedavisi başlanan hastalardı.

3 hasta primer epilepsi tanısıyla takipliydi ve antiepileptik tedavi almaktaydı. 1 hasta pulmoner stenoz, 1 hasta da Fallot Tetralojisi nedeniyle opere olmuş, mevcut haliyle büyüme gelişmesini etkileyecek kardiyak patolojisi olmayan hastalardı. 1 hasta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle tedavi almaktaydı. 2 hastada hafif TY mevcuttu. 1 hastada hidrosefali mevcuttu.

Hastalarımızın 1.yıl boy uzamaları değerlendirildiğinde en az uzayan 2,8 cm, en fazla uzayan 16,3 cm olmak üzere, ortalama olarak 9 cm boy uzaması gerçekleşmişti.

Hastalar en az 1 desimal yıl, en fazla 6,6 desimal yıl olmak üzere ortalama 2,7 desimal yıl tedavi aldılar.

Çalışmamızda tedaviye, 2.yılda devam eden 26' sı kız, 29' u erkek toplam 55 hasta, 3.yılda 13' ü kız, 18' i erkek toplam 31 hasta, 4.yılda 7' si kız, 9' u erkek

toplam 16 hasta, 5.yılda 3' ü kız, 2 si erkek 5 hasta ve 6.yılda 2' si kız, 1' i erkek 3 hasta devam etti. Bu hastalardan 2' sine başka bir tıp merkezinde tedavi başlanmıştı. Hastanemizde bu iki hastanın tedavilerine, birinde 2 yıl diğerinde 3 yıl daha devam edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar değerlendirilirken;

- 1.yıl uzama hızlarının tedaviyle ne şekilde değiştiği ve hangi parametrelerden etkilendiği,
- tedavi öncesi boy SDS değerleri ile sonraki 3 yıl boyunca her yıl boy SDS farklarının hangi parametrelerden etkilendiği ve tedaviye yanıtların ne yönde değiştiği,
- son olarak da tedavi başarı kriteri olarak Bakker ve ark' nın belirlediği kriterlerden biri olan 1. yıl boy SDS farkının yeterli artıp artmadığı ve hangi kriterlerden etkilendiği ve tedavi başarımız açısından değerlendirmeler yapıldı.

BH tedavisi sonrası 1. yıl tedavi yanıtının daha iyi olduğu ve bu dönemde hastaların, uzama hızlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 1.yıl uzama hızları, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en önemli parametre olacaktır. Biz de çalışmamızda öncelikle, hastalarımızın 1.yıl uzama hızlarını değerlendirdik.

Çalışmamıza dahil edilen 80 hastanın boylarının 1. yıl uzama hızları kız ve erkek olguların uzama hızı ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,258$ )(Tablo 8).

<b>Tablo 8. Kız ve erkek olgularda, 1 yıllık boy uzamasının karşılaştırılması</b>					
	Cinsiyet	N	Ort.(cm)	SDS	p
Ted. Son.1.yıl uzama	Kız	40	8,69	1,58	0,26
	Erkek	40	9,32	3,06	

Hastalar, puberte evrelerine göre prepubertal ve pubertal olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra 1. yıl boy uzama hızları karşılaştırıldı. Her iki grup arasında tedavinin ilk yılında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,38$ )(Tablo 9).

<b>Tablo 9. Puberte evresine göre 1 yıllık uzama hızının karşılaştırılması</b>					
	Puberte evresi	N	Ort.(cm)	SDS	p
Ted. Son. 1.yıl uzama	Prepubertal	32	9,34	3,23	0,38
	Pubertal	48	8,78	1,74	

Tedavi sonrası 1. yıl sonunda uzama hızının, doğum ağırlığı, hedef boy, anne boyu, baba boyu, tedavi başlangıç boyu, başlangıç VKİ SDS, delta KY, büyüme hormonu uyarısı, tedavi başlangıç IGF-1 ve IGFBP-3 arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 10).

Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, anne boyu, baba boyu, tedavi başlangıcındaki IGF-1 düzeyleri ile 1.yıl boy uzama hızları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Hedef boy ile 1. yıl uzama hızı arasındaki ilişkiyi değerlendirecek olursak, pozitif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ( $r=0,235$  ve  $p=0,041$ ). Yani hedef boy arttıkça, 1. yıl uzama hızının da arttığı, hedef boy azaldıkça 1. yıl uzama hızının da azaldığı görüldü (Tablo 10).

Tedaviye başlangıç VKİ SDS değeri ile 1. yıl uzama hızı arası ilişki değerlendirildiğinde de, daha kilolu hastaların BH tedavisine daha iyi yanıt verdikleri görüldü ( $r=0,253$  ve  $p=0,023$ ). Yani başlangıç VKİ SDS değeri arttıkça 1. yıl uzama hızının da arttığı, başlangıç VKİ SDS değeri azaldıkça, 1. yıl uzama hızının da azaldığı görüldü (Tablo 10).

Tedaviye başlangıç boy SDS' i ile 1. yıl uzama hızı arasında da, negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ( $r=-0,251$  ve  $p=0,025$ ). Yani başlangıç boy

SDS' i arttıkça, 1. yıl uzama hızının azaldığı, başlangıç boy SDS' i azaldıkça, 1. yıl uzama hızının arttığı görüldü (Tablo 10).

Hastalarımızın  $\Delta$ KY ile 1. yıl uzama hızı arasında da beklendiği gibi, negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ( $r=-0,262$  ve  $p=0,019$ ).  $\Delta$ KY arttıkça 1. yıl uzama hızının azaldığı,  $\Delta$ KY azaldıkça 1.yıl uzama hızının arttığı görüldü. Yani kemik yaşı daha geri olan hastaların daha iyi uzama hızı olduğu, kemik yaşı ileri olanların da uzama hızının daha az olduğu görüldü (Tablo 10).

<b>Tablo 10. Tedavi sonrası 1.yıl boy uzama hızı korelasyon analizi</b>					
Doğum haftası	r	0,101	Baş. VKİ SDS	r	0,253
	p	0,391		p	<b>0,023*</b>
	n	74		n	80
Doğum ağırlığı	r	0,034	Delta KY Ted. Ön	r	-0,262
	p	0,792		p	<b>0,019*</b>
	n	61		n	80
Anne boyu	r	0,132	BH uyarı maks	r	-0,323
	p	0,254		p	<b>0,004*</b>
	n	77		n	79
Baba boyu	r	0,129	IGF-1 ted. başlangıç	r	-0,138
	p	0,259		p	0,246
	n	79		n	73
Ted. B. Boy. SDS	r	-0,251	IGFBP-3 ted. başlangıç	r	-0,337
	p	<b>0,025*</b>		p	<b>0,004*</b>
	n	80		n	72
Hedef boy	r	0,235			
	p	<b>0,041*</b>			
	n	76			

Hastaların BH uyarı testlerine maksimum yanıtları ile 1. yıl uzama hızı arasında da, negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ( $r=-0,323$  ve  $p=0,004$ ). Yani maksimum yanıt arttıkça 1. yıl uzama hızının azaldığı, maksimum yanıt azaldıkça, 1. yıl uzama hızının arttığı görüldü (Tablo 10).

Tedavi öncesi bakılan IGFBP-3 düzeyleri ile 1. yıl uzama hızları arasında negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ( $r=-0,337$  ve  $p=0,004$ ). BHE olan hastalarda IGFBP-3 düzeylerinin düşük olduğu ve IGF-1' e göre daha güvenilir olduğu bilinir ancak makale taramamızda tedavi öncesi değerlerin uzama hızını nasıl etkilediğine dair yeterli veriye rastlanmadı. Çalışmamızda IGFBP-3 düzeyi arttıkça 1. yıl uzama hızının azaldığı, IGFBP-3 düzeyi azaldıkça 1.yıl uzama hızının arttığı görüldü (Tablo 10).

Bunun yanında hastaların başlangıç boy SDS' leri ile ilk üç yıldaki boy SDS' leri hesaplanıp, karşılaştırıldı ve belirlediğimiz parametrelerden nasıl etkilendiği değerlendirildi.

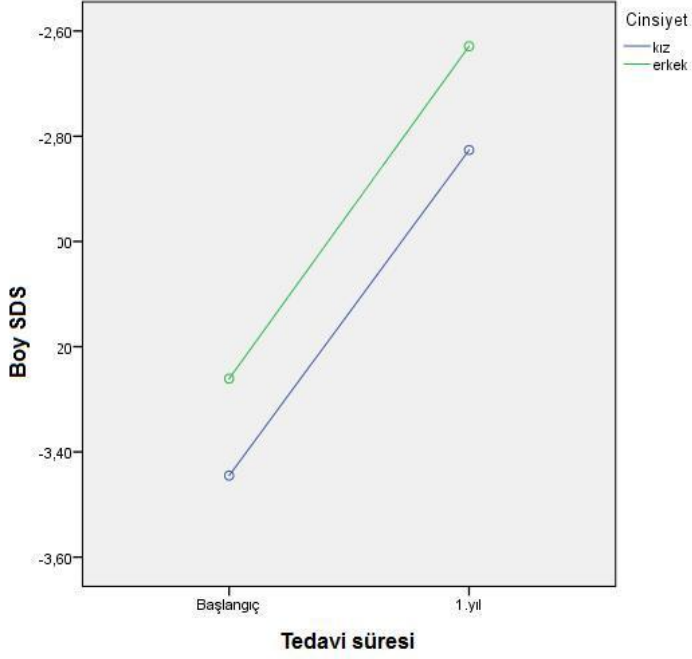
Hastaların boy SDS' leri ile çalışma grubumuza alınan 40' ı kız, 40' ı erkek toplam 80 hastanın tedavi başlangıç boy SDS değerlerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,173$ ). Yani her iki cinste de, başvuru boy SDS' leri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Cinsiyet	n	Ortalama	Boy SDS	Minimum	Maximum	p
Kız	40	-3,5	0,74	-5,26	-1,87	p=0,173
Erkek	40	-3,3	0,68	-4,95	-1,80	
Total	80	-3,4	0,71	-5,26	-1,80	

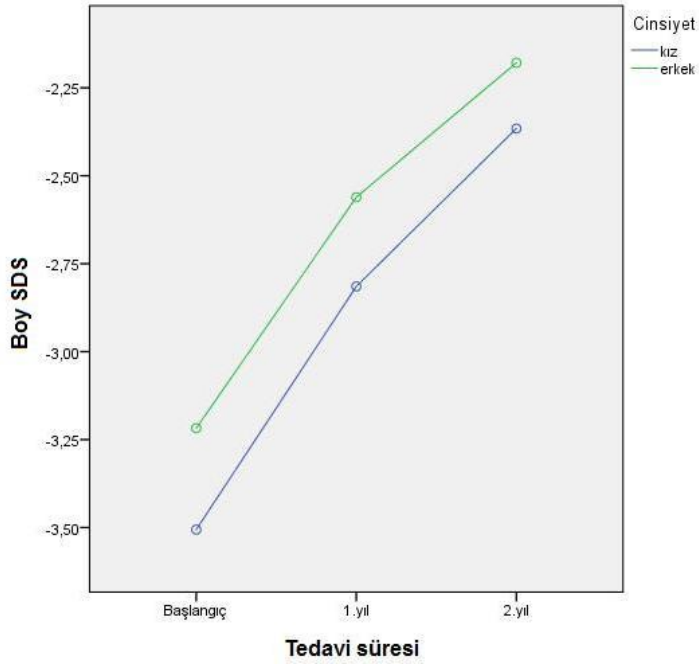
Tedavi sonrası birinci yılda hastaların boy SDS' leri değerlendirildiğinde, tedavi etkinliğinin cinsiyetten etkilenmediği görüldü ( $p=0,853$ ). Yani tedaviye verilen yanıtların kız ve erkek olgularda benzer olduğu saptandı.

Tedavi açısından değerlendirdiğimizde ise cinsiyet fark etmeksizin tedavinin faydalı olduğu görüldü (p<0,001)(Tablo 12)(Şekil 3).

Şekil 3. Tedavinin ilk yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi



Şekil 4. Tedavinin ilk iki yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi



Tedaviye ikinci yılda da devam eden 26' sız kız, 29' u erkek toplam 55 hasta değerlendirmeye alındığında iki yıllık tedavi sonrasında da, tedaviye yanıtın cinsiyetten bağımsız olduğu, her iki cinsten de yanıtın benzer olduğu görüldü (p=0,729).

Tedavi açısından değerlendirdiğimizde ise yine cinsiyet fark etmeksizin tedavinin faydalı olduğu görüldü (p<0,001)(Şekil 4). Tedavi başlangıçtan 1.yıla geçişte ortalama boy SDS değerleri (p<0,001) ve 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS değerleri (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 12).

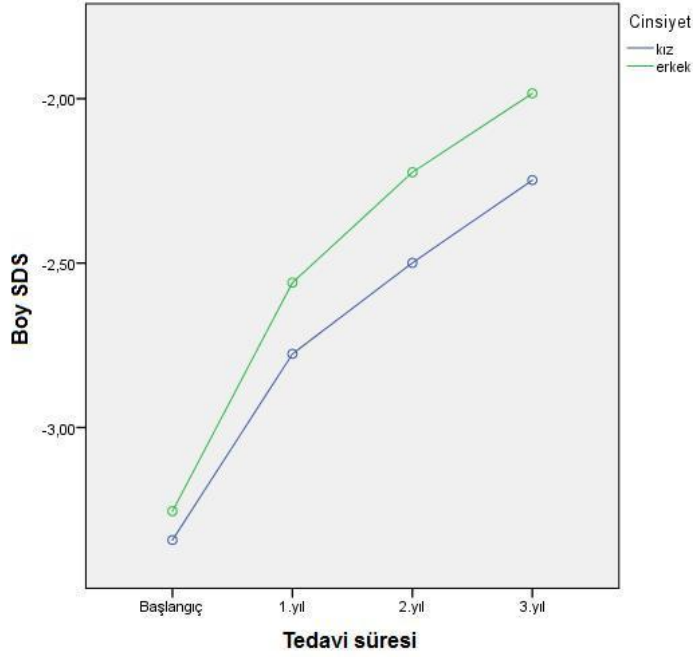
Tedavinin 3.yılında da tedaviye devam eden 13' ü kız 18' i erkek toplam 31 hasta değerlendirmeye alındığında, yine tedavi yanıtının cinsiyetten etkilenmediği ve yanıtın birbirine benzer olduğu görüldü (p=0,709).

Tablo 12. Kız ve erkek olgularda yıllara göre boy SDS değerleri												
		Kız			Erkek			Total			Tedavi etkinliği p değeri	
		n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS		
1.yıl	Baş. boy SDS	40	-3,5	0,74	40	-3,3	0,68	80	-3,4	0,71	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	40	-2,8	0,64	40	-2,6	0,69	80	-2,72	0,67		
	P	p=0,853										
2.yıl	Baş. boy SDS	26	-3,5	0,78	29	-3,2	0,65	55	-3,35	0,72	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	26	-2,8	0,63	29	-2,6	0,69	55	-2,7	0,67		
	2.yıl boy SDS	26	-2,4	0,5	29	-2,2	0,82	55	-2,3	0,69		
	P	p=0,729						p<0,001*				
3.yıl	Baş. boy SDS	13	-3,3	0,98	18	-3,2	0,67	31	-3,3	0,8	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	13	-2,8	0,74	18	-2,5	0,57	31	-2,6	0,65		
	2.yıl boy SDS	13	-2,5	0,54	18	-2,2	0,61	31	-2,3	0,6		
	3.yıl boy SDS	13	-2,2	0,49	18	-1,98	0,78	31	-2	0,7		
	P	p=0,709						p<0,001*				



Tedavi açısından değerlendirdiğimizde ise yine, tedavinin cinsiyet fark etmeksizin faydalı olduğu görüldü ( $p<0,001$ )(Şekil 5). Kızlarda ve erkeklerde tedavi başlangıçtan 1.yıla geçişte ortalama boy SDS değerleri ( $p<0,001$ ), 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS değerleri ( $p<0,001$ ) ve 2.yıldan 3.yıla geçişte ortalama boy SDS değerleri ( $p=0,003$ ) açısından anlamlı artış gösterdiği saptandı (Tablo 12).

Şekil 5. Tedavinin ilk üç yılında kız ve erkek olgularda boy SDS değişimi



Doğum ağırlığı bilinen 61 hasta ve doğum haftası bilinen 74 hastanın başlangıç boy ve boy SDS değerleriyle doğum ağırlığı ve haftası arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Doğum ağırlığı ile başlangıç boyu ( $n=61$ ;  $r= 0,199$ ;  $p=0,124$ ) ve başlangıç boy SDS değeri ile ( $n=61$ ;  $r= -0,011$ ;  $p=0,930$ ) arasında bir korelasyon olmadığı görüldü.

Doğum haftası ile başlangıç boyu ( $n=74$ ;  $r= 0,167$ ;  $p=0,154$ ) ve başlangıç boy SDS değeri ile ( $n=74$ ;  $r= -0,020$ ;  $p=0,868$ ) arasında da bir korelasyon olmadığı görüldü (Tablo 13).

<b>Tablo 13. Tedavi başlangıç boyu ve boy SDS' leri ile doğum haftası ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki</b>						
	Doğum ağırlığı			Doğum haftası		
	n	r	p	n	r	P
Ted.B.Boyu	61	0,19	0,12	74	0,16	0,15
Ted.B.Boy.SDS	61	-0,01	0,93	74	-0,02	0,86

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hesaplanan hedef boy SDS değerleri, tedavinin ilk 3 yılındaki boy SDS farkı ile karşılaştırıldı. Hastaların hedef boy SDS değeri  $<-2$  olanlar ve  $\geq-2$  olanlar olmak üzere iki grup oluşturuldu.

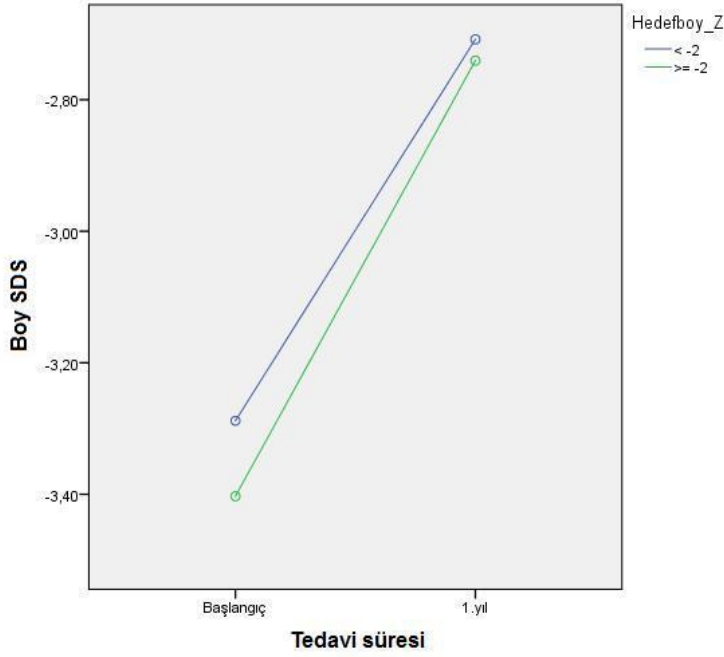
İlk yıl tedavi alan 80 hastanın 76' sının hedef boy değeri hesaplanabildi. 4 hastanın anne ya da baba boylarına ulaşamadığı için hedef boy hesabı yapılamadı.

Bir yıllık tedavi sonrası, tedavi yanıtlarıyla hedef boy arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,552$ ). Yani hedef boy SDS  $<-2$  ve  $\geq-2$  olan her iki grubun da tedaviden benzer şekilde etkilendiği ve her iki grubun da tedaviden fayda gördüğü saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 14)(Şekil 6).

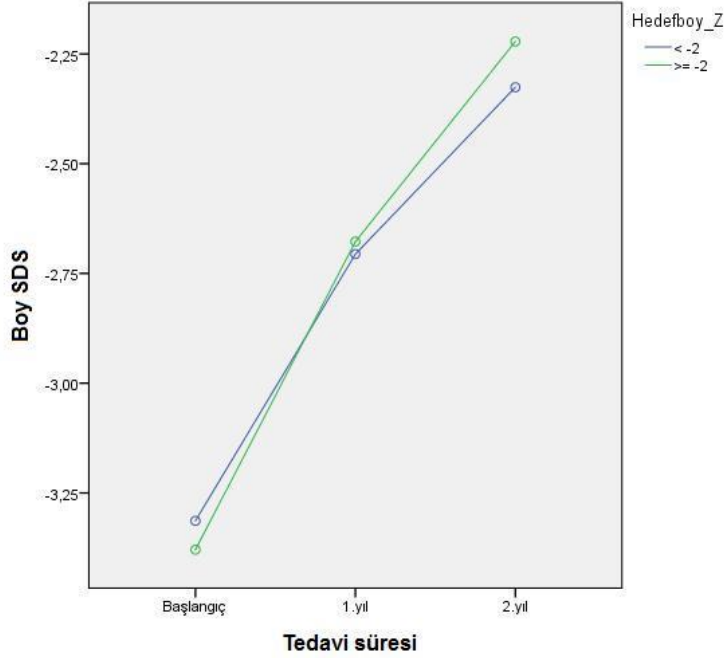
Çalışmamızda hedef boy SDS ile 1. yıl uzama hızı karşılaştırıldığında ise pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştı. Hedef boy ile yapılan korelasyon analizi her ne kadar anlamlı çıkmış olsa da hastalar iki gruba bölündüğünde, iki grubun da tedaviden benzer şekilde etkilendiği ve bu anlamlılığın ortadan kalktığı saptandı.

İkinci yılda da tedavi alan 55 hastanın 52' sinin hedef boy değeri mevcuttu. İki yıllık tedavi sonrasında da, tedavi etkinliğinin hedef boydan bağımsız olduğu, hedef boy SDS  $<-2$  ve  $\geq-2$  olanların her ikisinin de tedaviden benzer şekilde fayda gördüğü saptandı ( $p=0,569$ ). Tedavi açısından değerlendirdiğimizde ise hedef boy fark etmeksizin her iki grubun da tedaviden fayda gördüğü saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 14)(Şekil 7). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçişte ortalama boy SDS, hedef boy etkileşiminin ( $p<0,001$ ) ve 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS, hedef boy etkileşiminin ( $p<0,001$ ) anlamlı olduğu görüldü.

Şekil 6. Hedef boy SDS' leri ile, boy SDS' lerinin etkileşimi (1. yıl)



Şekil 7. Hedef boy SDS' leri ile, boy SDS' lerinin etkileşimi (ilk iki yıl)



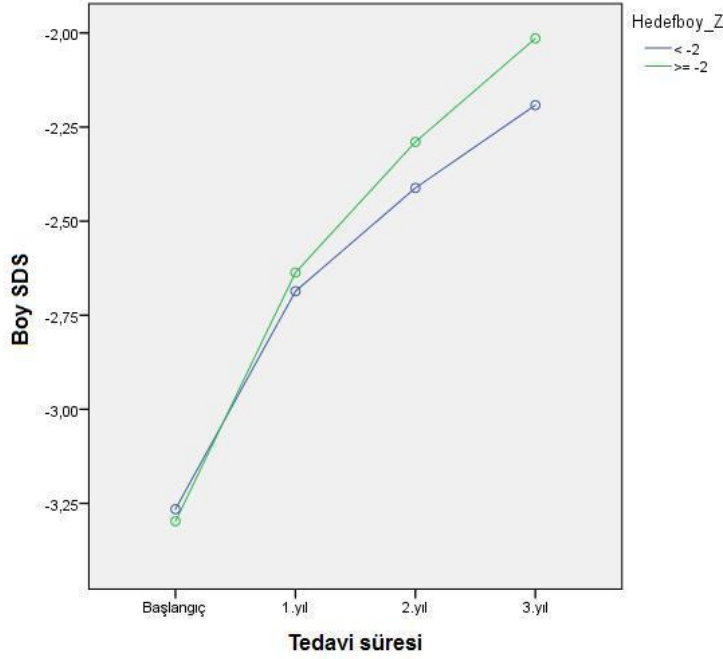
Üçüncü yılda da tedavi alan 31 hastanın 29' unun hedef boyu mevcuttu. Bu hastaların 3 yıllık tedavi sonrasında da, tedavi etkinliğinin hedef boydan bağımsız

olduğu, hedef boy SDS<-2 ve >=-2 olanların her ikisinin de tedaviden benzer şekilde fayda gördüğü saptandı (p=0,704). Tedavi açısından değerlendirdiğimizde ise hedef boy fark etmeksizin tedavinin faydalı olduğu saptandı. (p<0,001)(Tablo 14)(Şekil 8). Tedavi başlangıçtan 1.yıla geçişte (p<0,001), 1.yıldan 2.yıla geçişte (p<0,001) ve 2.yıldan 3.yıla geçişte (p=0,004), ortalama boy SDS ile hedef boy arasındaki etkileşimin anlamlı olduğu görüldü.

**Tablo 14. Olguların hedef boy değerleri ile 3 yıllık boy SDS değişimlerinin karşılaştırılması**

		Hedef boy SDS									Tedavi etkinliği p değeri	
		< -2			≥ -2			Total				
		N	Ort.	SDS	N	Ort.	SDS	N	Ort.	SDS		
1.yıl	Baş. boy SDS	23	-3,3	0,59	53	-3,4	0,78	76	-3,4	0,72	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	23	-2,7	0,57	53	-2,7	0,73	76	-2,7	0,68		
	p	p=0,552										
2.yıl	Baş. boy SDS	17	-3,3	0,61	35	-3,4	0,79	52	-3,35	0,73	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	17	-2,7	0,56	35	-2,67	0,75	52	-2,68	0,68		p<0,001*
	2.yıl boy SDS	17	-2,3	0,5	35	-2,2	0,79	52	-2,25	0,7		
	p	p=0,569										
3.yıl	Baş. boy SDS	11	-3,2	0,65	18	-3,2	0,92	29	-3,2	0,81	p<0,001*	
	1.yıl boy SDS	11	-2,68	0,64	18	-2,63	0,7	29	-2,65	0,66		p<0,001*
	2.yıl boy SDS	11	-2,4	0,61	18	-2,28	0,6	29	-2,3	0,6		
	3.yıl boy SDS	11	-2,19	0,58	18	-2,01	0,72	29	-2,08	0,67		
	p	p=0,704										

Şekil 8. Hedef boy SDS' leri ile, boy SDS' lerinin etkileşimi (ilk üç yıl)



Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi boy SDS' leri ile tedaviye verdikleri cevaplar, yine tedavinin ilk üç yılı için değerlendirildi. Hastalar tedavi öncesi boy SDS değerlerine göre  $<-3$  olanlar,  $<-2$  olanlar,  $\geq-2$  olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı.

Tedavinin ilk yılını değerlendirirsek;

Başlangıç boy SDS değeri  $<-3$  olan 56 kişinin %50'sinin ( $n=22+6=28$ ) boy SDS değerinde anlamlı artış olduğu, bunların %39,3'ünün ( $n=22$ ) bir yıl sonunda  $<-2$  SDS değerine sahip olduğu, diğer %10,7' sinin ( $n=6$ ) ise  $\geq-2$  SDS değerine sahip olduğu görüldü (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS  $<-2$  olan 22 kişinin %27,3'ünün ( $n=6$ ) tedavi ile boy SDS değerinde anlamlı artış olduğu, yani bir yıl sonunda  $\geq-2$  SDS değerine ulaştığı görüldü (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS  $\geq-2$  olan 2 hastanın bir yıl sonunda boy SDS değerini korudukları görüldü (Tablo 15). Bu hastalar boy SDS  $\geq-2$  olmasına rağmen bir yıllık uzama hızı yetersiz olan olgulardı.

Tedavinin 2.yılı sonrası boy SDS skorlarını değerlendirirsek;

2.yılda tedaviye devam eden 55 kişiden, başlangıç boy SDS<-3 olan 38 kişinin %81,6'sının (n=20+11=31) boy SDS değerlerinde 2 yıllık tedavi sonrası anlamlı artış olduğu görüldü. Bunların %52,6'sının (n=20) iki yıl sonunda <-2 SDS değerine sahip olduğu, diğer %29'unun (n=11) ise  $\geq$ -2 SDS değerine sahip olduğu gözlemlendi (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS<-2 olan 15 kişinin %40'ının (n=6) tedavi sonrası boy SDS değerlerinin arttığı, yani iki yıl sonunda  $\geq$ -2 SDS değerine sahip olduğu gözlemlendi (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS  $\geq$ -2 olan 2 hastadan birinin tedavinin 2.yılıının sonunda boy SDS değerinin düşerek <-2 olduğu, yani boy kazanımının azaldığı görüldü (Tablo 15).

Tedavinin 3.yılı sonrası boy Z skorlarını değerlendirirsek;

Tedaviye 3.yılda devam eden toplam 31 kişiden, başlangıç boy SDS<-3 olan 18 kişinin %88,9'u (n=5+11=16) tedaviden anlamlı fayda görmüş. Bunların %27,8'inin (n=5), üç yıl sonunda <-2 SDS değerine sahip olduğu, %61,1'inin (n=11) ise  $\geq$ -2 SDS değerine sahip olduğu görüldü. Bu hastalardan sadece %11,1' inin (n=2) 3 yıllık tedavi sonrası boy SDS değerinde değişme olmadığı görüldü (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS<-2 olan 12 kişinin %50'sinin (n=6) tedaviden fayda gördüğü, yani üç yıl sonunda  $\geq$ -2 SDS değerine sahip olduğu saptandı. Ancak yine başlangıç boy SDS<-2 olan bu 12 çocuktan 1'inin tedaviden fayda görmediği ve boy SDS değerinde düşme olduğu ve 3 yılın sonunda boy SDS değerinin <-3 olduğu görüldü (Tablo 15).

Başlangıç boy SDS  $\geq$ -2 olan ve tedavisine 3.yılda da devam eden 1 hastamız vardı. üçüncü yıl boy SDS değerinin <-2 olduğu görüldü. Ancak bu hastanın tedavisinin 2.yılında da boy SDS değeri <-2 olarak saptanmıştı (Tablo 15).

<b>Tablo 15. Tedavi öncesi boy SDS değerlerinin, tedavi sonrası ilk 3 yıl boy SDS değerleriyle karşılaştırılması</b>										
		Başlangıç boy SDS								Tedavi etkinliği p değeri
		< -3		< -2		≥-2		Total		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
1.yıl boy SDS	< -3	28	50%	0	0,0%	0	0%	28	35%	<b>p&lt;0,001*</b>
	< -2	22	39,3%	16	72,7%	0	0%	38	47,5%	
	≥-2	6	10,7%	6	27,3%	2	100%	14	17,5%	
	Total	56	100%	22	100%	2	100%	80	100%	
2.yıl boy SDS	< -3	7	18,4%	0	0%	0	0%	7	12,7%	<b>p&lt;0,001*</b>
	< -2	20	52,6%	9	60%	1	50,0%	30	54,5%	
	≥-2	11	29%	6	40%	1	50,0%	18	32,7%	
	Total	38	100%	15	100%	2	100%	55	100%	
3.yıl boy SDS	< -3	2	11,1%	1	8,3%	0	0%	3	9,7%	<b>p=0,001*</b>
	< -2	5	27,8%	5	41,7%	1	100%	11	35,5%	
	≥-2	11	61,1%	6	50,0%	0	0%	17	54,8%	
	Total	18	100%	12	100%	1	100%	31	100%	

Hastaların BH' u tedavisiyle VKİ değişimi değerlendirildi.

Tedavinin 1.yılı sonrası VKİ değerleri incelendiğinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü (p=0,076)(Tablo 16).

Yani her ne kadar hastaların VKİ SDS' leri ile yapılan korelasyon analizinde, VKİ SDS değeri daha yüksek olan hastalarda 1.yıl uzama hızlarının daha fazla olduğu görülsede, hastaların VKİ ortalamalarının yıllara göre farkını değerlendirdiğimizde bu anlamlılığın ortadan kalktığı görüldü.

İkinci yılda tedaviye devam eden 55 hastanın ikinci yıl sonrası VKİ değerleri incelendiğinde ise anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Tabloda bu farklılığın 2.yıl VKİ açısından ortaya çıktığı gösterildi. Tedavi başlangıcından 1.yıla geçişte  $p = 0,290$  iken, tedavi başlangıcından 2.yıla geçişte  $p < 0,001$  ve 1.yıldan 2.yıla geçişte  $p < 0,001$  olarak bulundu. Yani büyüme hormonu tedavisiyle, hastaların VKİ değerlerinin tedavi başlangıcından 2.yıla geçişte ve 1.yıldan 2.yıla geçişte arttığı ve normal sınırlara yaklaştığı görüldü (Tablo 16).

Aynı şekilde 3.yılda da tedavisine devam eden 31 hasta değerlendirmeye alındığında, VKİ değerleri bakımından anlamlı farklılık olduğu ve VKİ' lerinin normal sınırlara yaklaştığı görüldü ( $p < 0,001$ ). Bu 31 hasta için farklılığın 2.yıl VKİ ve 3.yıl VKİ açısından ortaya çıktığı görüldü. Tedavi başlangıcından 1. yıla geçişte  $p = 0,883$  iken, tedavi başlangıcından 2. yıla geçişte  $p = 0,296$ , tedavi başlangıcından 3.yıla geçişte  $p = 0,004$ , 1.yıldan 2.yıla geçişte  $p = 0,003$ , 1.yıldan 3.yıla geçişte  $p < 0,001$  ve 2.yıldan 3.yıla geçişte  $p < 0,001$  olarak bulundu (Tablo 16).

<b>Tablo 16. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilk 3 yılda VKİ' nin değişimi</b>							
		n	Ort.	SDS	Tedavi etkinliği p değeri		
1.yıl	Baş. VKİ	80	17,02	2,3	↻	$p = 0,076$	
	1.yıl VKİ	80	17,27	2,4			
2.yıl	Baş. VKİ	55	16,9	2,4	$p < 0,001^*$	↻ $p = 0,290$	$p < 0,001^*$
	1.yıl VKİ	55	17,1	2,5			
	2.yıl VKİ	55	17,97	3,2			
3.yıl	Baş. VKİ	31	16,7	2,4	$p < 0,001^*$	↻ $p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$
	1.yıl VKİ	31	16,67	2,35			
	2.yıl VKİ	31	17,4	3		↻ $p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$
	3.yıl VKİ	31	18,2	3,3			

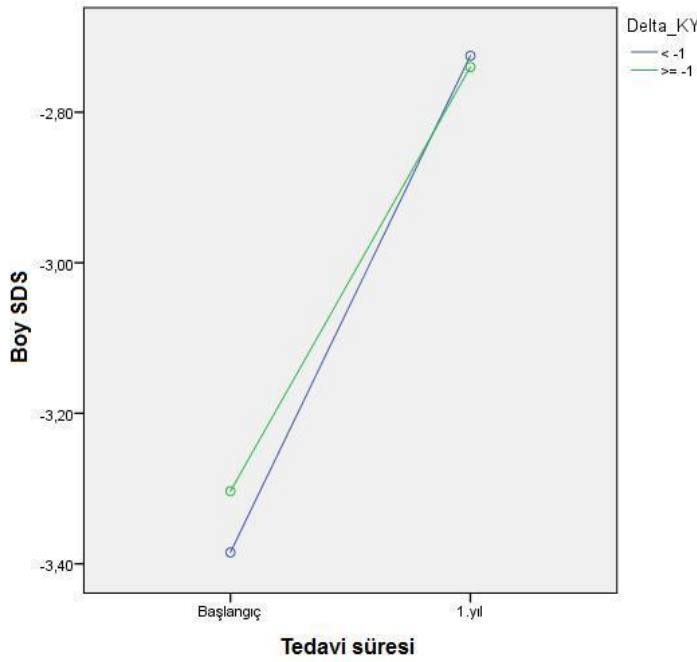
Hastaların başlangıç  $\Delta KY$  değerleriyle BH tedavisine yanıtları değerlendirildi. Hastaların  $\Delta KY$  değerleri,  $< -1$  ve  $\geq -1$  olmak üzere iki gruba ayrıldı.



Bir yıllık tedavi sonrası,  $\Delta KY$  düzeylerine göre tedavi etkinliğinde bir fark görülmedi ( $p=0,548$ ). Ancak her iki grupta da  $\Delta KY$  fark etmeksizin tedavinin anlamlı şekilde faydalı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 17)(Şekil 9).

Yaptığımız korelasyon analizinde ise 1. yıl uzama hızı ile  $\Delta KY$  arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmasına rağmen, hastalar iki gruba ayrıldığında bu anlamlılığın ortadan kalktığı görüldü.

**Şekil 9. Başlangıç  $\Delta KY$ ' nın, tedavi yanıtına etkisi (1. yıl)**

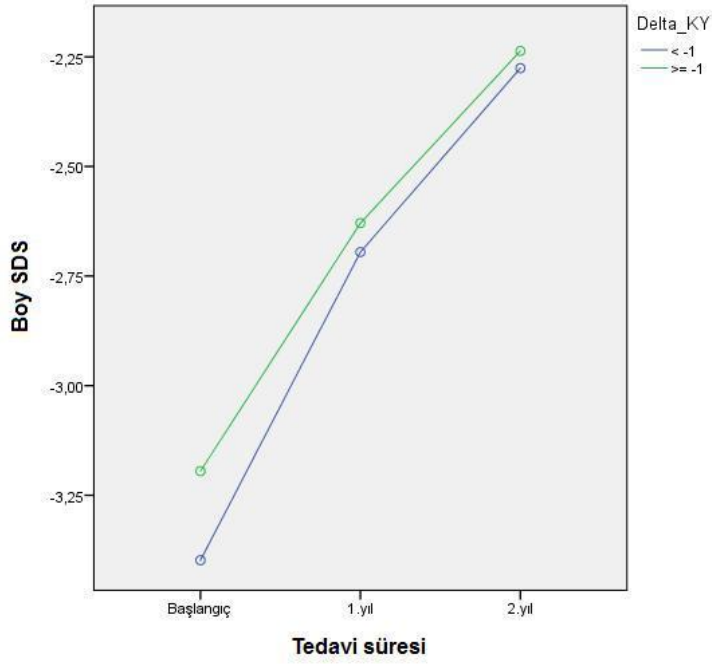


İki yıllık tedavi sonrası,  $\Delta KY$  düzeylerinin tedavinin yanıtları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p=0,6$ ).

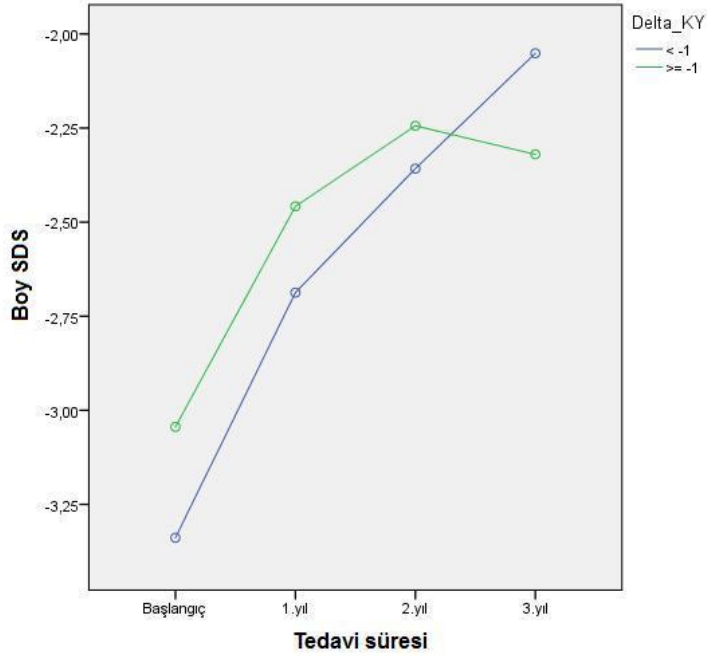
Ancak  $\Delta KY$  fark etmeksizin tedavinin faydalı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçişte ( $p<0,001$ ) ve 1.yıldan 2.yıla geçişte ( $p<0,001$ ) olarak tedaviden anlamlı fayda görüldüğü saptandı (Tablo 17)(Şekil 10).

Üç yıllık tedavi sonrasında da,  $\Delta KY$  düzeylerinin tedavinin yanıtları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ( $p=0,283$ ), yani  $\Delta KY < -1$  ve  $\geq -1$  olanların tedaviden benzer şekilde fayda gördüğü ancak,  $\Delta KY$  fark etmeksizin tedavinin faydalı olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Tek anlamlı değişiklik, tedavi başlangıcından

**Şekil 10. Başlangıç  $\Delta$ KY' nın, tedavi yanıtına etkisi (ilk iki yıl)**



**Şekil 11. Başlangıç  $\Delta$ KY' nın, tedavi yanıtına etkisi (ilk üç yıl)**



1.yıla geçişte ( $p < 0,001$ ), 1.yıldan 2.yıla geçişte ( $p = 0,008$ ) tedaviden istatistiksel olarak anlamlı fayda görülmekte iken, 2.yıldan 3.yıla geçişte ( $p = 0,230$ ) tedaviden

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasıydı. Burada  $\geq -1$  olan grubun boy SDS değerinde düşme olduğu görülüyor (Tablo 17)(Şekil 11).

**Tablo 17. Başlangıç  $\Delta$ KY' nin, tedavi yanıtına etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirilmesi**

		$\Delta$ KY									Tedavi etkinliği p değeri	
		< -1			$\geq -1$			Total				
		n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS		
1.yıl	Ted. B. Boy SDS	66	-3,38	0,7	14	-3,3	0,8	80	-3,37	0,7	$p < 0,001^*$	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	66	-2,7	0,67	14	-2,7	0,66	80	-2,7	0,66		
	P	p=0,548										
2.yıl	Ted. B. Boy SDS	43	-3,4	0,68	12	-3,2	0,85	55	-3,35	0,72	$p < 0,001^*$	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	43	-2,69	0,69	12	-2,6	0,62	55	-2,68	0,67		$p < 0,001^*$
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	43	-2,27	0,74	12	-2,23	0,48	55	-2,26	0,69		
	P	p=0,6										
3.yıl	Ted. B. Boy SDS	26	-3,33	0,82	5	-3,04	0,69	31	-3,2	0,8	$p < 0,001^*$	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	26	-2,68	0,65	5	-2,45	0,67	31	-2,65	0,65		$p < 0,008^*$
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	26	-2,35	0,58	5	-2,24	0,71	31	-2,33	0,59		
	Ted. Son. 3.yıl Boy SDS	26	-2,05	0,58	5	-2,32	1,12	31	-2,09	0,68		
	P	p=0,283										

Tedaviye 4 yıl devam eden 16 hastadan, 14' ünün başlangıç  $\Delta KY < -1$  idi. Bu hastaların tedavinin 4.yılında ortalama boy SDS' leri -1,7 idi, 2 sinin  $\Delta KY \geq -1$  idi ve ortalama boy SDS' leri -3,1 idi.

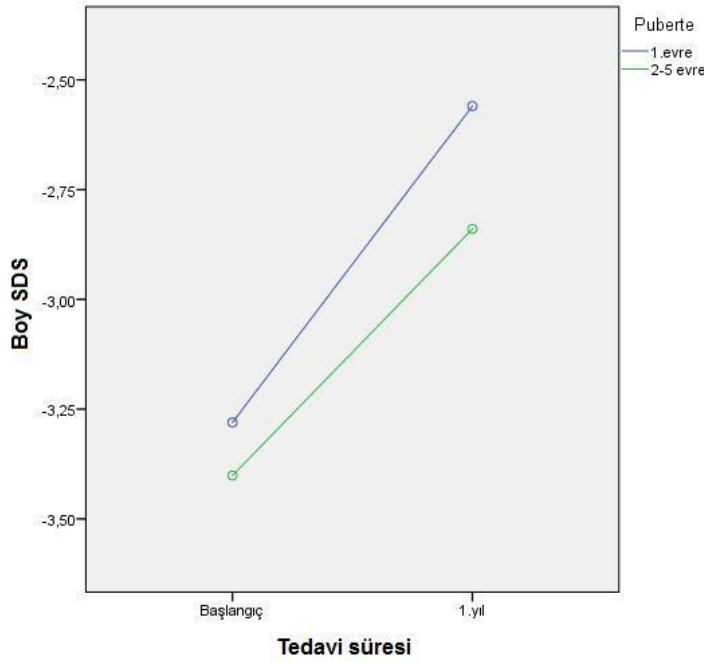
Tedaviye 5 yıl devam eden 5 hastamız mevcuttu. Bunların hepsinin de başlangıç  $\Delta KY < -1$  idi ve ortalama boy SDS' leri -1,81 idi.

Tedaviye 6 yıl devam eden sadece 3 hastamız mevcuttu. Bu hastaların başlangıç  $\Delta KY < -1$  idi ve ortalama boy SDS' leri -1,56 idi.

Hastalarda tedavi önesi puberte evresinin tedavi üzerine etkisi değerlendirildi. Hastalar prepubertal ve pubertal olarak iki gruba ayrıldı.

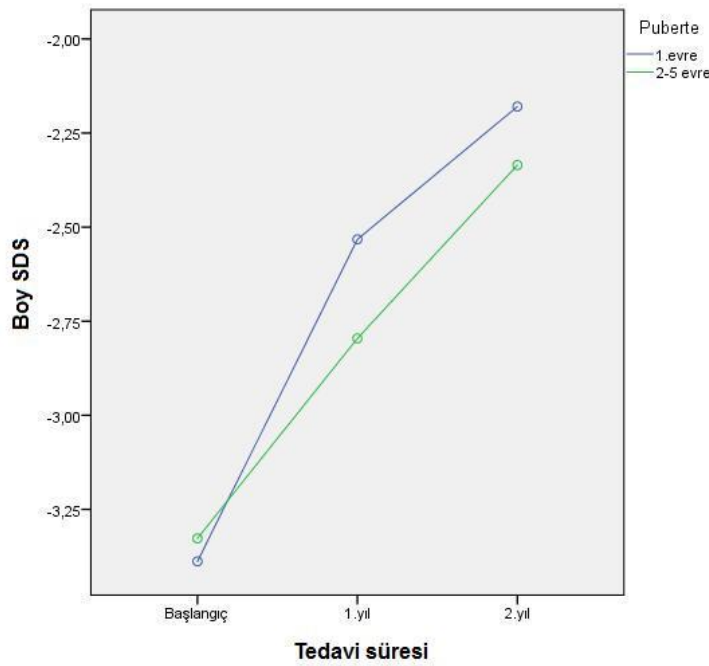
Bir yıllık tedavi sonrası, puberte evresinin BH tedavisine yanıtları üzerine etkisinin anlamlı olmadığı ( $p=0,225$ ), yani prepubertal ve pubertal iki grubun da tedaviye yanıtlarının benzer olduğu görüldü. Ancak her iki grubun da evre fark etmeksizin tedaviden fayda gördükleri saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 18)(Şekil 12).

**Şekil 12. Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi (1.yıl)**



2.yıl tedaviye devam eden 55 kişi değerlendirildi. İki yıllık tedavi sonrası, puberte evresinin BH tedavisine yanıtı üzerine etkisinin olmadığı ( $p=0,176$ ), yani, prepubertal ve pubertal olan her iki grubun da BH tedavisinden benzer şekilde fayda gördüğü saptandı. Ancak yine 2. yılda da her iki grubun evre fark etmeksizin BH tedavisinden anlamlı fayda gördüğü saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçiş ortalama boy SDS  $p<0,001$  ve 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS  $p<0,001$  olarak saptandı (Tablo 18)(Şekil 13).

**Şekil 13 Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi (ilk iki yıl)**



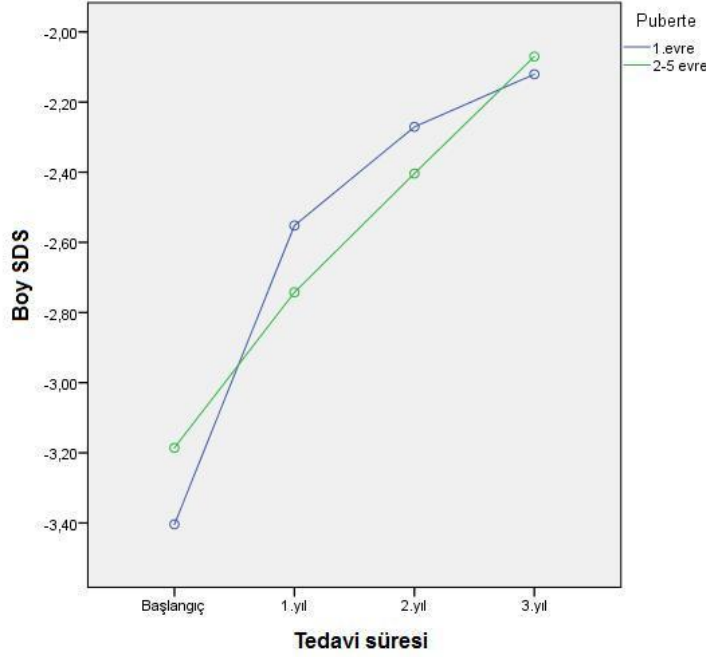
Üç yıllık tedavi sonrası 31 hasta değerlendirmeye alındı. Puberte evresinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin 3.yılda da anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,281$ ).

Yine aynı şekilde puberte evresi fark etmeksizin BH tedavisinden benzer şekilde fayda gördükleri saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçiş ortalama boy SDS ( $p<0,001$ ), 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS ( $p<0,001$ ) ve 2.yıldan 3.yıla geçişte ortalama boy SDS ( $p=0,002$ ) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (Tablo 18)(Şekil 14).

**Tablo 18. Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirmesi**

		Prepubertal			Pubertal			Total			Tedavi etkinliği p değeri	
		n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS		
1.yıl	Ted. B. Boy SDS	32	-3,3	0,7	48	-3,4	-0,7	80	-3,3	0,7	p<0,001*	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	32	-2,5	0,7	48	-2,83	0,56	80	-2,7	0,66		
	P	p=0,225										
2.yıl	Ted. B. Boy SDS	24	-3,38	0,76	31	-3,3	0,7	55	-3,35	0,72	p<0,001*	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	24	-2,5	0,82	31	-2,79	0,5	55	-2,68	0,67		
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	24	-2,17	0,9	31	-2,3	0,46	55	-2,26	0,69		
	P	p=0,176										
3.yıl	Ted. B. Boy SDS	15	-3,4	0,89	16	-3,18	0,71	31	-3,29	0,8	p<0,001*	
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	15	-2,55	0,74	16	-2,7	0,56	31	-2,65	0,65		
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	15	-2,27	0,67	16	-2,4	0,51	31	-2,33	0,59		
	Ted. Son. 3.yıl Boy SDS	15	-2,12	0,8	16	-2,07	0,56	31	-2,09	0,68		
	P	p=0,176										

**Şekil 14 Puberte evresinin, tedavi yanıtına etkisi (ilk üç yıl)**



Dört yıl tedavi alan 16 hastanın 12' si prepubertal, 4' ü pubertal idi. Prepubertal olan hastaların ortalama boy SDS' leri -1,84, pubertal olan hastaların ortalama boy SDS' leri -1,98 idi.

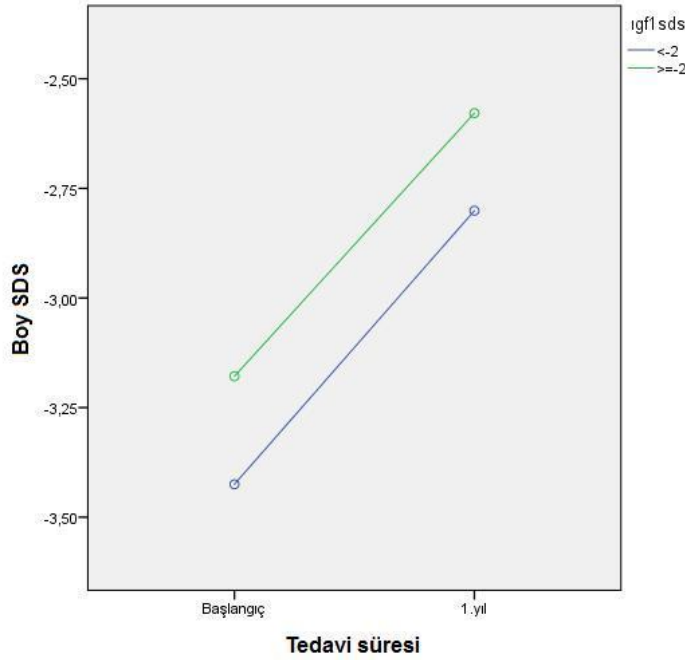
Beş yıl tedavi alan 5 hastanın tamamı pubertaldi ve tedavi sonrası ortalama boy SDS' leri -1,81 idi.

Altı yıl tedavi alan 3 hasta mevcuttu ve tamamı prepubertaldi. Bu hastaların ortalama boy SDS' leri -1,56 idi.

Hastaların tedavi öncesi incelenen IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin, tedaviye verilen yanıtlarla ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi. Hastalar, IGF-1 ve IGFBP-3 SDS' leri  $<-2$  ve  $\geq-2$  olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Toplam 80 olgunun 73' ünün IGF-1 SDS' leri incelendi. Bir yıllık tedavi sonrası, tedavi yanıtlarının IGF-1 düzeylerinden etkilenmediği görüldü ( $p=0,725$ ). Ancak her iki grubun da tedaviden benzer şekilde ancak anlamlı fayda gördüğü saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 19)(Şekil 15).

**Şekil 15 Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (1.yıl)**



Tedavinin 2.yılında tedaviye devam eden 55 hastadan 48' inin IGF-1 düzeyine ulaşılabilirdi. İki yıllık tedavi sonrasında da tedavi yanıtlarının IGF-1 düzeylerinden etkilenmediği görüldü ( $p=0,550$ ) (Şekil 16).

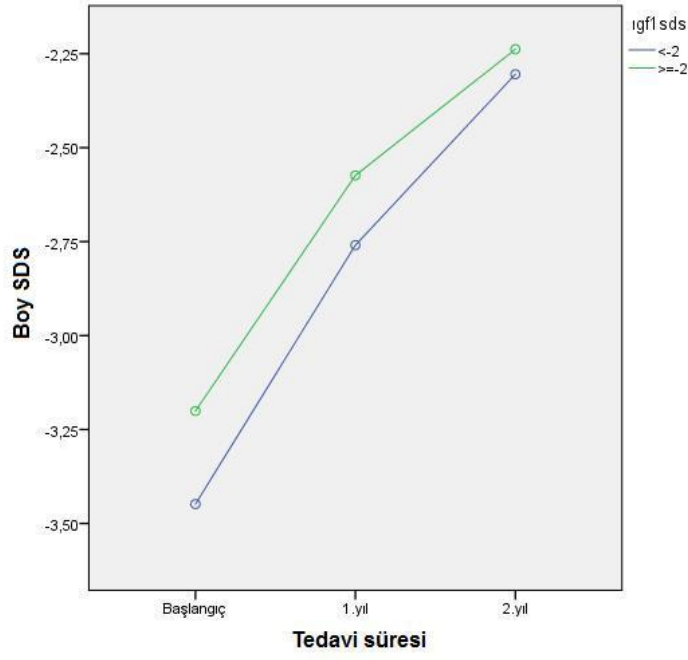
Yine her iki grupta da tedavi etkinliğinin benzer olduğu, tedaviden anlamlı şekilde fayda görüldüğü saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçişte ortalama boy SDS  $p<0,001$  ve 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS  $p<0,001$  idi (Tablo 19) (Şekil 16).

Üçüncü yıl tedaviye devam eden 31 hastadan 27' sinin IGF-1 düzeylerine ulaşılabilirdi. Üç yıllık tedavi sonrası da, tedavi yanıtlarının IGF-1 düzeylerinden etkilenmediği ( $p=0,574$ ), yani her iki grup arasında tedavi yanıtları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 17).

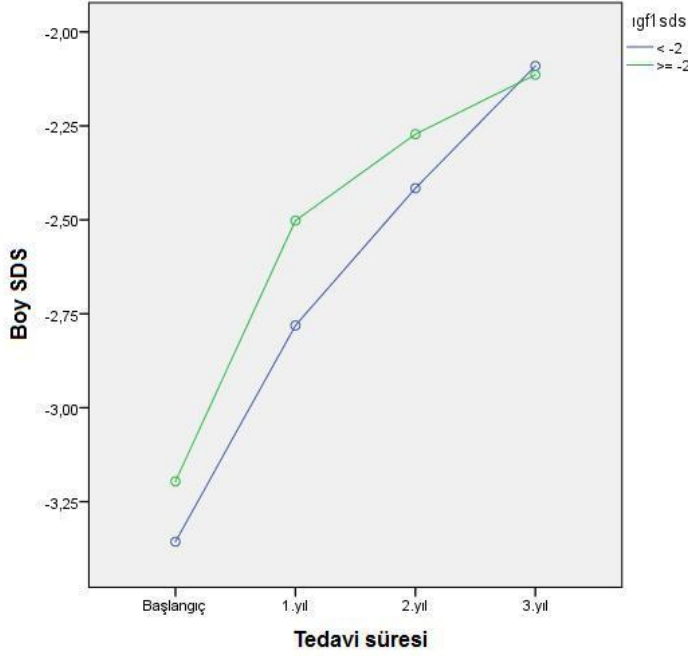
Ancak yine aynı şekilde her iki grubun tedaviye yanıtlarının benzer olmakla birlikte, tedaviden anlamlı fayda gördüğü saptandı ( $p<0,001$ ). Tedavi başlangıcından 1.yıla geçiş ortalama boy SDS  $p<0,001$ , 1.yıldan 2.yıla geçişte ortalama boy SDS  $p=0,001$  ve 2.yıldan 3.yıla geçişte ortalama boy SDS  $p=0,006$  olarak saptandı (Tablo 19)(Şekil 17).



Şekil 16 Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (ilk iki yıl)








Şekil 17 Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (ilk üç yıl)



Tedaviye dört yıl devam eden hastalardan 14' ünün IGF-1 düzeyleri mevcuttu. Bunlardan 9' unun IGF-1 düzeyi  $<-2$  ve ortalama boy SDS düzeyleri -1,96 idi. 5' inin IGF-1 düzeyi  $\geq-2$  ve ortalama boy SDS düzeyleri -1,68 idi.

**Tablo 19. Başlangıç IGF-1 SDS düzeylerinin tedavi üzerine etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirmesi**

		IGF-1 SDS									Tedavi etkinliği p değeri			
		$<-2$			$\geq-2$			Total						
		n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS				
1.yıl	Ted. B. Boy SDS	54	-3,45	0,72	19	-3,17	0,51	73	-3,38	0,68		$p<0,001^*$		
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	54	-2,8	0,73	19	-2,57	0,43	73	-2,74	0,67				
	P	p=0,725												
2.yıl	Ted. B. Boy SDS	32	-3,44	0,72	16	-3,2	0,53	48	-3,36	0,67		$p<0,001^*$		$p<0,001^*$
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	32	-2,75	0,77	16	-2,57	0,46	48	-2,69	0,68				
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	32	-2,3	0,84	16	-2,23	0,48	48	-2,28	0,73				
	P	p=0,550												
3.yıl	Ted. B. Boy SDS	17	-3,35	0,87	10	-3,19	0,59	27	-3,29	0,77		$p<0,001^*$		$p=0,008^*$
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	17	-2,78	0,73	10	-2,5	0,51	27	-2,67	0,66				
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	17	-2,41	0,65	10	-2,27	0,58	27	-2,36	0,62				
	Ted. Son. 3.yıl Boy SDS	17	-2,09	0,74	10	-2,11	0,73	27	-2,09	0,72		$p=0,006^*$		
P	p=0,574													

Tedaviye 5 yıl devam eden 5 hastanın 3' ünün IGF-1 SDS' i  $< -2$  ve ortalama boy SDS değerleri -1,52 idi. 2' sinin IGF-1 SDS' i  $\geq -2$  ve ortalama boy SDS düzeyleri -2,25 idi.

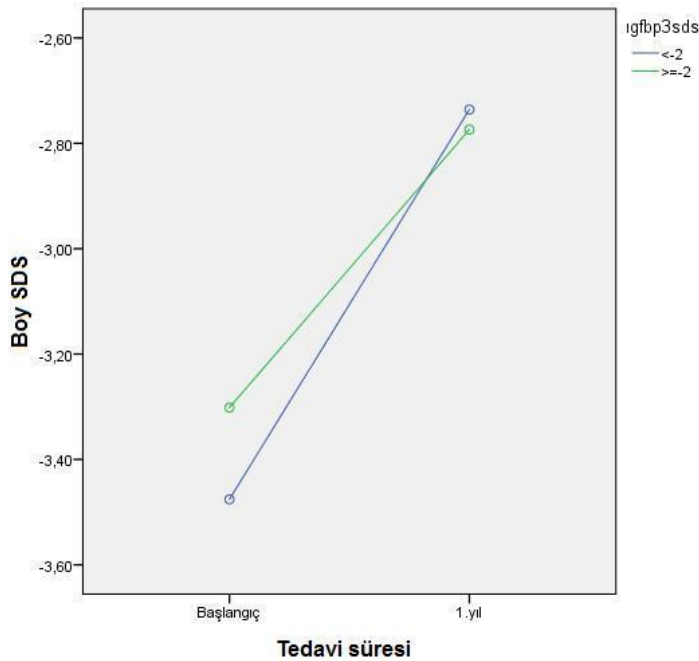
Tedaviye 6 yıl devam eden 3 hastanın 2' sinin IGF-1 SDS' i  $< -2$ , ortalama boy SDS değerleri -1,37 idi. 1' inin IGF-1 SDS' i  $< -2$ , ortalama boy SDS değerleri -1,95 idi.

Hastaların tedavi öncesi IGFBP-3 SDS değerlerini inceleyecek olursak, çalışmamıza dahil ettiğimiz 80 olgunun 72' sinin IGFBP-3 düzeylerine ulaşıldı.

Bir yıllık tedavi sonrası, tedavi yanıtının, tedavi öncesi IGFBP-3 düzeylerinden anlamlı şekilde etkilendiği ( $p=0,041$ ), IGFBP-3 SDS düzeyi  $< -2$  olan grubun,  $\geq -2$  olan gruba göre, boy kazanımının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 20)(Şekil 18).

Yaptığımız korelasyon analizinde de, benzer şekilde 1.yıl uzama hızı ile IGFBP-3 düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon saptanmıştı.

**Şekil 18 Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (1.yıl)**

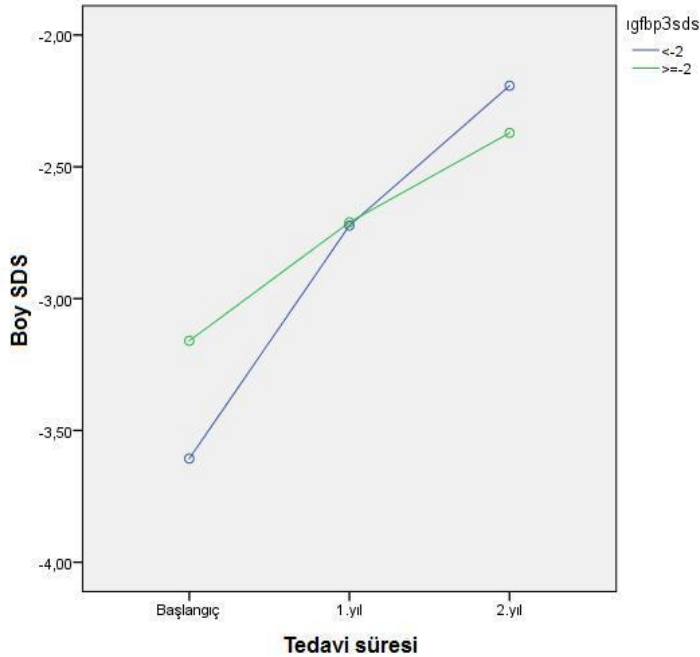


İkinci yılda tedaviye devam eden 55 olgudan 47' sinin IGFBP-3 değerlerine ulaşılabilir. İki yıllık tedavi sonrasında da, tedavi yanıtlarının tedavi öncesi IGFBP-3 düzeylerinden anlamlı şekilde etkilendiği ( $p=0,020$ ), SDS değeri  $<-2$  olanlar,  $\geq-2$  olanlarla kıyaslandığında, hem başlangıç-1.yıl arasında, hem de 1.yıl-2.yıl arasında IGFBP-3 SDS değeri  $<-2$  olanların boy kazanımlarının daha iyi olduğu görüldü (Tablo 20)(Şekil 19).

Tedavinin 3.yılında tedavi alan 31 hastadan 26' sının IGFBP-3 değerine ulaşılabilir. Üç yıllık tedavi sonrasında da, tedavi yanıtlarının, tedavi öncesi IGFBP-3 düzeylerinden anlamlı şekilde etkilendiği ( $p=0,001$ ) görüldü. Yine aynı şekilde SDS değerleri  $<-2$  olanların boy kazanımlarının,  $\geq-2$  olanlarla kıyaslandığında, başlangıç-1.yıl arası, 1.yıl-2.yıl arası ve 2.yıl-3.yıl arasında daha iyi olduğu saptandı (Tablo 20)(Şekil 20).

Bu 3 yıllık değerlendirme sonucunda Tedavi öncesi IGFBP-3 düzeyleri daha düşük olan grubun tedaviye verdikleri yanıtların daha iyi olduğu ve yıllara göre boy kazanımlarının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 20)(Şekil 20).







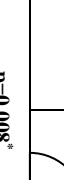
**Şekil 19 Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (ilk iki yıl)**



BH tedavisine 4 yıl devam eden 13 hastanın 10' unun IGFBP-3 düzeyi  $<-2$  idi ve bunların ortalama boy SDS' leri  $-1,96$  idi. 3' ünün ortalama boy SDS' si  $-2,06$  idi.

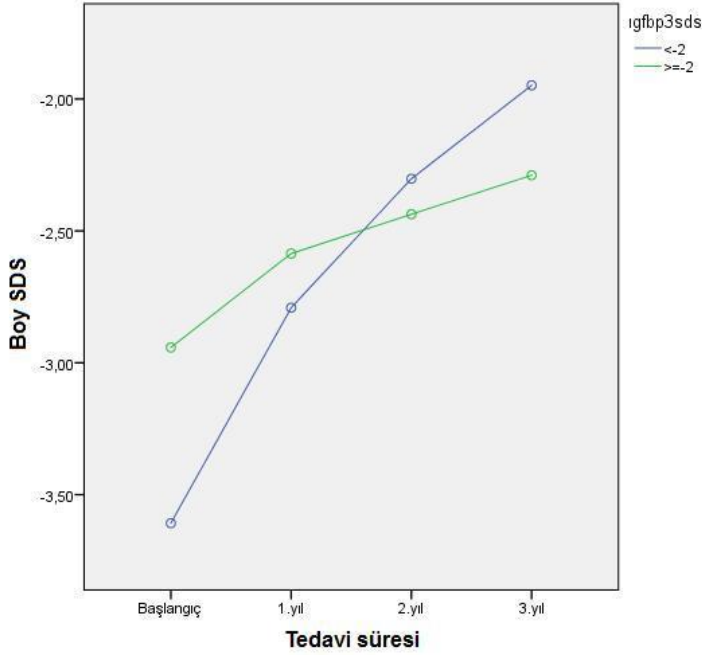
Tedaviye 5 yıl devam eden hastanın 5 hastadan 4' ünün IGFBP-3 düzeyi <-2 ve bunların ortalama boy SDS değeri -1,69 idi. 1' inin IGFBP-3 düzeyi  $\geq$ -2 ortalama boy SDS -2,03 idi.

**Tablo 20. Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin tedavi üzerine etkisinin 3 yıllık ayrıntılı değerlendirilmesi**

		IGFBP-3 SDS									Tedavi etkinliği p değeri		
		<-2			$\geq$ -2			Total					
		n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS	n	Ort.	SDS			
1.yıl	Ted. B. Boy SDS	33	-3,5	0,71	39	-3,3	0,6	72	-3,4	0,66	 $p<0,001^*$		
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	33	-2,73	0,81	39	-2,77	0,53	72	-2,75	0,67			
	P	$p=0,041^*$											
2.yıl	Ted. B. Boy SDS	25	-3,6	0,7	22	-3,16	0,47	47	-3,39	0,64	 $p<0,001^*$		
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	25	-2,72	0,83	22	-2,71	0,45	47	-2,71	0,68		 $p<0,001^*$	
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	25	-2,19	0,9	22	-2,37	0,51	47	-2,27	0,74			 $p<0,001^*$
	P	$p=0,02^*$											
3.yıl	Ted. B. Boy SDS	16	-3,6	0,78	10	-2,94	0,43	26	-3,35	0,73	 $p<0,001^*$		
	Ted. Son.1.yıl Boy SDS	16	-2,79	0,72	10	-2,58	0,53	26	-2,71	0,65		 $p<0,001^*$	
	Ted. Son.2.yıl Boy SDS	16	-2,3	0,65	10	-2,43	0,62	26	-2,35	0,63			 $p=0,008^*$
	Ted. Son. 3.yıl Boy SDS	16	-1,94	0,77	10	-2,2	0,63	26	-2	0,73			
	P	$p=0,001^*$											

Tedaviye 6 yıl devam eden 3 hastasının 2' sinin IGFBP-3 düzeyi  $<-2$ , ortalama boy SDS  $-1,37$  idi. 1' ini IGFBP-3 düzeyi  $\geq-2$ , ortalama boy SDS değeri  $-1,95$  idi.

**Şekil 20 Başlangıç IGFBP-3 SDS düzeylerinin, tedavi üzerine etkisi (ilk üç yıl)**



Hastaların BH uyarı testlerine yanıtları ve tedavi sonrası boy kazanımı arasındaki ilişki değerlendirildi. İki BH uyarı testinden en yüksek yanıt olan değer alındı ve boy SDS değerleriyle karşılaştırıldı.

BH uyarı testi maksimum yanıt ile 1.yılda ki büyüme ( $n=79$ ;  $r= -0,32$ ;  $p=0,003$ ) arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı. Yani test değeri küçük olanların 1.yıl sonundaki boy SDS değeri daha yüksek saptandı. Bu ilişki 2. yılda ( $n=54$ ;  $r= -0,25$ ;  $p=0,062$ ) ve 3. yılda ( $n=31$ ;  $r= -0,27$ ;  $p=0,135$ ) saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. BH uyarı testleri maksimum yanıtı ile ilk üç yıl boy SDS ilişkisi				
		1.yıl boy SDS	2.yıl boy SDS	3.yıl boy SDS
BH uyarı maks. yanıt	r	-0,32	-0,25	-0,27
	p	<b>0,003*</b>	0,06	0,13
	n	79	54	31

Bu kriterlere göre hastaları değerlendirmenin yanında verilen BH tedavisinin başarısının belirlenmesinde belirli kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bakker ve ark.(68), 1. yıldaki  $\Delta$ boy SDS değerininin  $\geq 0,5$  olmasını, tedavi başarı kriterlerinden biri olarak belirlemişlerdir. Yani 1. yıldaki boy SDS değerinde  $\geq 0,5$ ' lik artışlar tedavide başarı göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Bizim çalışmamızda tedavi başarısını değerlendirmek amaçlı olarak bu kriterden yararlanıldı. Birinci yıl sonu  $\Delta$ boy SDS değeri  $\geq 0,5$  olanlar tedaviye yanıtlı,  $< 0,5$  olanlar tedaviye yanıtız olarak kabul edildi ve bu iki grup karşılaştırıldı. Buna göre tedaviye yanıt verenlerin oranı %56,3 (n=45) olarak saptandı.

Delta KY bakımından tedaviye yanıt verenlerle vermeyenlerin aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p=0,559) (Tablo 22).

IGF1 bakımından tedaviye yanıt verenlerle vermeyenlerin aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,191) (Tablo 22).

<b>Tablo 22. İlk bir yıllık tedavi başarısı ile <math>\Delta</math>KY, başlangıç IGF-1, başlangıç IGFBP-3 ilişkisi</b>					
	$\Delta$ Boy SDS	n	Ort.	SDS	P
Delta KY Ted. Ön	$< 0,5$	35	-1,97	1,14	p=0,559
	$\geq 0,5$	45	-2,15	1,45	
	Total	80	-2,07	1,32	
IGF1 Ted. Başlangıç	$< 0,5$	32	170,4	122,81	p=0,191
	$\geq 0,5$	41	131,3	127,54	
	Total	73	148,4	126,15	
IGFBP-3 Ted. Başlangıç	$< 0,5$	31	4,36	1,35	p=0,048*
	$\geq 0,5$	41	3,54	1,94	
	Total	72	3,89	1,75	

IGFBP-3 bakımından tedaviye yanıt verenlerle vermeyenlerin aralarında anlamlı bir farklılık gözlemlendi (p=0,048). Yanıt verenlerin IGFBP-3 ortalaması, anlamlı şekilde daha düşük bulundu (Tablo 22).

Doğum haftası veya ağırlığı bilinen olgular karşılaştırıldı. Doğum haftası bakımından tedaviye yanıt verenlerle vermeyenlerin aralarında anlamlı bir farklılık yokken (p=0,245), doğum ağırlığı bakımından tedaviye yanıt verenlerle

vermeyenlerin aralarında anlamlı bir farklılık görüldü ( $p=0,007$ ). Yanıt verenlerin doğum ağırlığı ortalaması anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo 23).

<b>Tablo 23. İlk bir yıllık tedavi başarısı ile doğum haftası ve doğum ağırlığı ilişkisi</b>					
	$\Delta$ Boy SDS	n	Ort.	SDS	P
Doğum haftası	<0,5	31	39,7	1,13	p=0,245
	$\geq$ 0,5	43	39,16	2,41	
	Total	74	39,4	1,98	
Doğum ağırlığı	<0,5	26	3284,6	760,76	p=0,007*
	$\geq$ 0,5	35	2738	759,41	
	Total	61	2971	801,4	

Prepubertal olan hastalarla, pubertal olan hastaların yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,168$ ). Prepubertal olanlarda yanıt oranı %65,6 ( $n=21/32$ ) ve pubertal olanlarda yanıt oranı %50,0 ( $n=24/48$ ) olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 24).

<b>Tablo 24. İlk bir yıllık tedavi başarısı ile puberte ilişkisi</b>					
Puberte evresi		$\Delta$ Boy SDS		Total	p
		<0,5	$\geq$ 0,5		
Prepubertal	n	11	21	32	p=0,168
	%	34,4%	65,6%	100%	
Pubertal	n	24	24	48	
	%	50%	50%	100%	
Total	n	35	45	80	
	%	43,8%	56,3%	100%	

Hastalarımızı BH yan etkileri açısından değerlendirdiğimizde ise yan etki oranının çok düşük olduğu görüldü. 2 hastada (%2,5), BH tedavisine bağlı yan etki görüldü. 1 hastamızda skolyoz gelişmesi üzerine tedavisi kesildi. Diğer hastamızda alerjik yan etkiler görüldü. Bu hastanın da BH kesildikten 2,7 ay sonra başka bir BH preparatıyla tedavisine devam edildi ve herhangi bir yan etki görülmedi.



Hastalarımızın %25' i (n:20) BH tedavisine devam etmektedir. %75' inin (n:60) tedavisi sonlandırıldı. Hastalarımızın BH tedavilerine, kızlarda boy 150 cm ya da KY 14 yaş, erkeklerde boy 165 cm ya da KY 16 yaşa ulaşana kadar devam edildi. Ancak bazı hastaların tedavisi bu kriterlere uyulmadan sonlandırıldı. Bunların %3,33' ünün (n:2) tedavi uyumsuzluğu nedeniyle, %6,66' sının (n:4) kendi isteğiyle, yine %6,66' sının (n:4) yetersiz uzaması nedeniyle, %1,6' sının (n:1) skolyoz gelişimi nedeniyle tedavisi kesildi. %13,3' ünün (n:8) tedavisine ise boy SDS değerlerinin normalleşmesi ya da normale yaklaşması ve BH kullanmadan uzama hızının gözlenmesi amacıyla ara verildi.



## 5. TARTIŞMA

Boy kısalığı günümüzde önemli bir halk sağlığı problemidir. Beslenme bozukluğu, ortam uygunsuzluğu gibi nedenler boy kısalığına neden olabileceği gibi büyüme hormonu eksikliği ve hipofizer yetmezlik gibi nedenler de olabilir. Kısa boyla başvuranların %80' i normalin varyantı, %20' si ise patolojiktir, yani az bir kısmı tedaviye gereksinim gösterir. BHE, patolojik boy kısalıklarının %1-3' ünü oluşturur (69, 70). BHE' nin toplumdaki sıklığı farklı kaynaklarda farklılık göstermektedir. Genel olarak 1:4,000 ile 1:60,000 arasında olduğu bildirilmektedir. Kuzeydoğu İngiltere' de 1/30.000 gibi düşük bir oran bildirilmiştir (71-73).

Boy kısalığında sadece antropometrik çalışmalar yapılması yeterli değildir. Boy kısalığına neden olan pek çok pediatrik hastalık vardır ve bunlar mutlaka ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Boy kısalığı tanısının koyulabilmesi için hiçbir tetkik eksik bırakılmamalı, varsa kronik hastalıklar tedavi edilmelidir. Herhangi bir kronik hastalık saptanamayan olgularda, boy uzama hızının yaşına göre normalin altında ve boy uzunluğunun  $<3p$  altı ve boy SDS değerinin  $<-2SDS$ ' nin durumunda boy kısalığından bahsedilmeli ve ayrıntılı inceleme yapılmalıdır.

Hastaların tedavi öncesinde mevsimsel dalgalanmalar da göz önüne alınarak en az bir yıllık takip yapılmalıdır (15, 74). Ancak pubertal hastalarda 1 yıllık takip şartı aranmamaktadır. Yaşına göre büyüme hızı normalin altında olanlar BHE açısından incelemeye alınmalıdır.

Tedavi edilmemiş BH eksikliğinin, büyümede yavaşlama, iskelet ve pubertal maturasyonda gecikme gibi pek çok ciddi fizyolojik geriliğe neden olduğu gösterilmiştir (75). Büyüme hormonunun primer etkisi lineer büyümeyi hızlandırmasıdır. Bunun dışında protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını da regüle etmektedir. Kemik mineral dansitesini, eritropoezi artırır, karaciğerde IGF-1 yapımını artırır. Büyüme hormonu kullanımı ile depresyon azalır, özgüven artar ve bozuk olan yaşam kalitesi yükselir (76).

BH eksikliği saptanan olgularda rhBH' in subkutan olarak, 0,025-0,035 mcg/kg/gün dozunda, akşam kullanılması önerilmektedir (16). Bizim hastalarımıza da 0,03 mcg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlandı. Ancak pubertal evresi ileri olan ve kemik epifizleri kapanmaya yakın olan 7 hastaya, 0,035 mcg/kg/gün' ün üzerinde BH tedavisi başlandı.

1997-1998 tarihleri arasında dünyadaki dört büyük BH çalışma grubunun (National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (IGGS) yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'ını İzole BH eksikliği, %10-15'lik kısmını Turner sendromlu ve %10-14'lük kısmını da çoklu hipofiz hormon yetersizliği olan hastaların oluşturduğu saptanmıştır (77). Biz de çalışmamızda BH eksikliğinin en sık nedeni olan izole büyüme hormonu eksikliği olgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda genel olarak boyu daha kısa, vücut ağırlığı fazla, BH uyarı testi yanıtları daha düşük seviyelerde olan ve BH tedavisi erken başlanan hastalarda tedaviye yanıtların daha iyi olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ise özellikle ilk bir yıllık uzamanın önemli olduğu vurgulanmıştır (7, 78-81)

BH tedavisi uygulaması ile ilgili çalışmaların çoğunda erkek hasta sayısı fazla olarak gösterilmektedir. Vanderschueren' in, KIGS verilerine dayandırılarak, 1990 yılında, uluslararası çeşitli merkezlerde tedavi almış 2580 kısa boylu çocuğu değerlendiren çalışmasında, erkek/kız oranının 1,9 olduğunu vurgulanmıştır (82). Çek Cumhuriyetinde 1993' de yapılan çalışmada erkek ile kız arasında bir fark olmadığı vurgulanmıştır. Avusturya, Fransa, Almanya ve İsviçre de yapılan çok merkezli bir çalışmada BHE tanılı hastaların % 71' ini erkekler, %29' unu kızlar oluşturmuştur (83). KIGS verilerine göre ise BH tedavisi alan hastalarda erkek/kız oranı 2,2 olarak rapor edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 40' ı kız (%50), 40' ı da erkek (%50) idi. Hastalarımızda erkek/kız oranı 1 olarak saptandı.

Yapılan pek çok çalışmada boy kısalığı olan hastaların çoğunluğunun erkek olduğu gösterilse de, bazı çalışmalarda boy kısalığı ve BHE olan olguların cinsiyet açısından eşit sayıda olduğu gösterilmiştir. Bu durumun toplumlarda kısa boy algısının cinsiyete göre değişken olmasından kaynaklı olduğu düşünülebilir. Yani toplumlarda, kızların kısa boylu olmasının daha kabul edilebilir olmasıyla birlikte, erkeklerin kısa boylu oluşuna daha duyarlı olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda da

erkek/kız oranının 1 olması Düzce ve çevre illerdeki toplumsal duyarlılığın her iki cinsiyette de eşit olduğu yönünde yorumlanabilir.

Çalışmamıza göre, BH tedavi etkinliği açısından cinsiyet farkı hem 1.yıl uzama hızı açısından hem de 3 yıllık boy SDS açısından değerlendirildiğinde, iki cinsiyet arasında tedavi etkinliğinin benzer olduğu saptandı. Yaptığımız literatür taramasında cinsiyet farkını bildiren çalışmaya rastlanmadı.

Ranke ve ark.'ın 1998 yılında yaptığı, 237 hastayı dahil ettiği çok merkezli uluslararası bir çalışma olan KIGS verilerine ek olarak, Avusturya' da yapılan OZGROW verilerine dayanarak eklenen 29 hasta ve Almanya da yapılan 33 hastalık çalışmaya dayandırılarak yaptığı çalışmada ise, birinci yıl tedavi yanıtıyla olguların doğum kiloları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (79). Yani doğum ağırlığı fazla olan hastaların, tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir

Çalışmamızda hastaların doğum ağırlığı ve doğum haftasıyla, başvuru boyları arasında korelasyon saptanmadı. Tedavinin ilk yılı sonunda elde edilen tedavi yanıtı ile doğum haftası arasında bir korelasyon olmadığı, ancak doğum ağırlığı ile arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu saptandı. Yani doğum ağırlığı düşük olan hastaların tedaviye verdikleri yanıtların daha fazla olduğu görüldü.

Fetal dönemde büyümede, genetik faktörler, hormonlar, human plasental laktojen, utero-plasental ünitenin yanında IGF-1 ve özellikle IGF-2 de etkili olmaktadır. Hayvan deneylerinde IGF-2 geni yokluğunda ağır büyüme geriliği görülürken, IGF-1 geni çıkarılan sıçanlarda da doğum kilolarının normalin %40'ı oranında düşük olduğu gözlenmiştir (16). BH' ın intrauterin dönemde etkili olmadığı bilinmektedir. Yine hayvan deneylerinde BH eksikliği olan sıçanların doğum kilolarının normal olduğu, postnatal dönemde büyüme gelişme geriliği görüldüğü ancak IGF-1 geni olmayan sıçanların doğum kilolarının normalden düşük olduğu gösterilmiştir. Yani intrauterin dönemde IGF-1, BH' dan bağımsız olarak büyümeyi etkiler (16). İlerleyen yaşlarda ise BH tedavisiyle birlikte IGF-1 düzeylerinin artışı ile doğum ağırlığı daha düşük olan hastaların, boy uzamasının daha fazla olabileceği düşünülebilir. Ancak tartışmamızın ilerleyen kısmında bahsedeceğimiz gibi yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da IGF-1 düzeyleriyle BH tedavisine yanıtlar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Salı ve ark.'nın, Bursa' da yaptığı, İzole ve İdiyopatik BH eksikliği tanısı alan 149 hastayı değerlendirdikleri çalışmada da tedavi yanıtı ile hedef boy arasında bir ilişki saptanmamıştır (78). Kaplowitz ve ark.'nın yaptığı 3085 hastalık, idiyopatik boy kısalığı ve idiyopatik büyüme hormonu eksikliği saptanmış hastaları içeren bir çalışmada ise BH tedavisi ile, hedef boyu daha yüksek olanların, tedavi yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir (85). Cole ve ark.'nın, 337 hastayı içeren İngiltere' de KIGS verilerine dayanarak yaptığı uluslararası çok merkezli çalışmada, hedef boyu daha yüksek olan hastalarda tedaviye yanıtların daha iyi olduğu gösterilmiştir (86).

Bizim çalışmamızda ise hedef boy ile BH tedavisine yanıt arasındaki ilişki 3 yıllık boy SDS farkı açısından incelendiğinde, hedef boy ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak hedef boy SDS düzeyleri, 1.yıl uzama hızı ile karşılaştırıldığında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon saptandı. Yani hedef boyu düşük olanın 1.yıl uzama hızı daha düşükken, hedef boyu yüksek olanın 1.yıl uzama hızı daha yüksek olarak saptandı. Ancak ayrı ayrı anne boyu ve baba boyuyla 1.yıl uzama hızı karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Buradan da anlaşıldığı gibi bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Cole ve ark. yaptığı çalışmada kısa boylu olan çocukların tedavi ile boy kazanımlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Kaplowitz ve ark.'nın yaptığı 3085 hastalık çalışmada ise tedavi öncesi boyları daha kısa olanların tedaviye cevabının daha iyi olduğu saptanmıştır (85). Salı ve ark. yaptığı çalışmada hastaların başlangıç boyları ile birinci ve ikinci yıl tedaviye yanıtları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (78). İstanbul' da yapılan 138 hastadan oluşan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası boy SDS değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir (87).

Çalışmamıza katılan olguların tedavi öncesi ilk üç yıl tedavi sonrası boy SDS' leri ile başlangıç boy SDS' leri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi boy SDS değerleri daha düşük olan hastaların, tedaviye yanıtlarının ve 1. yıl uzama hızlarının daha fazla olduğu saptandı.

Backeljauw ve ark.'nın 2014 yılında, Amerika ve Fransa' da yaptığı, 27 çocuk endokrinoloji merkezini kapsayan 3 yıllık çalışmada, tedavi sonunda

hastaların VKİ değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir (88). Kaplowitz ve ark.'nın 2013 yılında Amerika' da yaptığı çalışmada da tedaviye en iyi yanıt verenlerin VKİ SDS' leri en yüksek olanların olduğu gösterilmiştir (85). Ranke ve ark.'nın Almanya da OZGROW verilerine ve çok merkezli uluslararası bir çalışma olan KIGS verilerine ve Avusturalya da yapılan çalışmalara dayandırılarak yaptığı 1999 yılında yayınlanan, 4 yıllık 593 hastayı içeren çalışmada, 1.yıl büyümesinin vücut ağırlığıyla pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (79). Baars ve ark.'nın 1998 yılında Hollanda da yaptıkları, 348 hastalık iki yıl süren çalışmada, VKİ' de progresif bir artış saptanmıştır (89). Yine Cole ve ark.'nın yaptığı çalışmada da başlangıç vücut ağırlıkları daha fazla olan hastaların tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (86). İstanbul' da yapılan bir çalışmada 138 hasta değerlendirilmiş, tedavi öncesi ve sonrasında VKİ karşılaştırıldığında, tedavi sonrası VKİ' de ileri derecede anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (87).

Bizim çalışmamızda da, hastalarımızın VKİ SDS değerleri ile 1.yıl uzama hızları karşılaştırıldı ve VKİ SDS düzeyi daha yüksek olanların 1.yıl uzama hızının daha fazla olduğu görüldü. BH tedavisinin VKİ değişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise tedavinin birinci yılında bir değişiklik saptanmazken, ikinci ve üçüncü yıla geçişlerde hastaların VKİ' nin artarak normal sınırlara yaklaştığı görüldü.

Ranke ve ark.(79) yaptığı çalışmada ise KY ile tedavi yanıtı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise hastaların  $\Delta$ KY ile tedavi yanıtlarını, başlangıç boy SDS ile 3 yıllık periyotta karşılaştırdığımızda,  $\Delta$ KY değeri ile başvuru boy SDS' leri arasında bir ilişki saptanmadı. Tedavi sonrası boy SDS değerleri incelendiğinde de aynı şekilde  $\Delta$ KY ile arada bir ilişki olmadığı, hastaların benzer şekilde tedaviden fayda gördükleri saptandı. Ancak 1.yıl boy uzama hızı ile  $\Delta$ KY karşılaştırıldığında,  $\Delta$ KY arttıkça 1. yıl uzama hızının azaldığı,  $\Delta$ KY azaldıkça 1.yıl uzama hızının arttığı görüldü. Yani kemik yaşı daha geri olan hastaların daha iyi uzama hızı olduğu, kemik yaşı ileri olanların da uzama hızının daha az olduğu görüldü.

Coste ve ark.(90) da yaptığı çalışmada yine prepubertal olguların boy kazanımlarının ve nihai boy SDS' lerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Ranke ve ark. (91) çalışmalarına dahil edilen 51 prepubertal, 66 pubertal olgudan, prepubertal olanlarının tedavi sonrası boy kazanımlarının daha fazla olduğunu saptamıştır. Salı ve ark. (78) yaptığı çalışmada da çalışmamızla paralel olarak iki grup arasında boy kazanımlarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların 1.yıl uzama hızlarıyla ve 3 yıllık boy SDS değerleriyle puberte evresi karşılaştırıldığında, puberte evresinin tedaviye yanıtları etkilemediği gözlemlendi.

Pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir. Pubertal dönemde ortalama erkeklerde 28 cm, kızlarda 25 cm boy uzaması olmaktadır (92). Puberteye kadar olan büyüme ile erişkin boyunun %85-90'ı sağlanmaktadır. Hastalar puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse boyları da o kadar iyi olmaktadır. Bu durum BH tedavisinin prepubertal başlanmasının önemini ortaya koymaktadır (78).

Ranke ve ark. (79) yaptığı çalışmada da BH uyarı testi yanıtı maksimum olan hastaların beklenenin altında bir büyüme yanıtı olduğu saptanmıştır. Cole ve ark. (86) yaptığı 337 hastalık çalışmada, BH uyarı testleriyle tedavi sonrası boy uzaması arasında güçlü negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da hastaların BH uyarı testi yanıtları ile büyüme arasındaki ilişki değerlendirildi. 1. yıl için negatif bir korelasyon saptanırken, 2. ve 3. yılda bir ilişki saptanmadı.

Pek çok çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri BH eksikliğini saptamada tarama amaçlı kullanılmaktadır ve BH tedavisiyle ikisinin de düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir (7, 88). IGF-1 düzeylerinin tedavinin etkinliğinin takibinde bir parametre olarak kullanılabilmesi söylenmiştir. Bunun yanı sıra BH kullanımına bağlı malignensi riskini en aza indirmek için IGF-1 düzeyinin üst 2 standart sapmayı (SD) aşmaması veya IGF-1/IGFBP-3 molar oranının 0.016'ı aşmamasına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (76). Ancak IGF-1 düzeyleri ile tedavi etkinliği arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Salı ve ark. (78) yaptığı çalışmada 149 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tedavi öncesi IGF-1 düzeyleri ile tedaviye yanıtları arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilk üç yıl ayrı ayrı değerlendirildiğinde IGF-1 SDS' leri ile boy SDS' leri açısından değerlendirildiğinde, tedaviye verilen yanıtlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.



Birinci yıl uzama hızı ile IGF-1 SDS' leri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Yapılan bazı çalışmalarda boy kısalığı olan ve IGF-1 düzeyleri düşük olan hastaların bir kısmının BH tedavisine rağmen IGF-1 düzeylerinin normal sınırlar içerisine girmediği ve bu nedenle uzamanın yetersiz olduğu düşünülmüştür (93, 94). Yalnızca IGF-1 kullanılan hastalarda ise nokturnal BH salınımını negatif yönde etkileyip büyüme yanıtı olumsuz etkileyebileceği düşünülmüştür (95). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda rhBH ve rhIGF-1' in kombine kullanımıyla anlamlı bir şekilde sinerjistik etkiyle birbirlerinin etkilerini arttırdıkları görülmüştür (96, 97).

Backeljauw ve ark.' nın yaptığı 3 yıllık çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmış ve kombine tedavinin etkileri incelenmiş. Yalnızca BH tedavisi alan bir grup (A) ve BH tedavisine ek olarak artan dozlarda rekombinan IGF-1(rhIGF-1) tedavisi alan 3 grup (B, C, D) oluşturulmuştur. Tedavi yanıtlarının yalnızca 1.yılda daha anlamlı olduğu, 2. ve 3.yılda pek bir fark olmadığı görülmüştür. Bu hastaların tedavi sonucu boy kazanımları en yüksek olan grup, D grubundaki BH' a ek olarak en yüksek doz rhIGF-1 alan gruptu. Ancak IGF-1 düzeyi arttıkça, baş ağrısı, kusma, hipoglisemi gibi yan etki görülme oranı da artmıştır. Hatta bir hastada papil ödem gözlenmiş, tedaviye ara verildikten sonra daha düşük dozda rhIGF-1 başlanıp doz arttırılmış ve yine yüksek doza ulaşılmasına rağmen tekrar papil ödem görülmemiştir (88). Yani rhIGF-1 ile kombine BH kullanımının büyüme için daha olumlu etkilediği ancak yan etkileri nedeniyle daha dikkatli kullanımının gerektiği görülmektedir. Belki de daha düşük dozlarda IGF-1 kullanımıyla hem uzamanın fazla olmasının, hem de daha az yan etkiyle tedavinin devamının sağlanabileceği düşünülebilir. Buradan bir kez daha anlaşılıyor ki IGF-1 büyüme üzerine etkili önemli bir faktör ve tedaviye eklenmesiyle hastaların hedef boylarına ulaşmaları daha kolay sağlanabilir.

Hastalarımızın tedavi öncesi IGFBP-3 değerlerinin tedavi yanıtıyla ilişkisi olup olmadığına incelendi. Tedavinin ilk 3 yılı boy SDS değişimleri ve 1.yıl uzama hızları değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde bir korelasyon saptandı. Yani tedavi öncesi IGFBP-3 değerleri düşük olan hastaların, boy kazanımlarının daha iyi olduğu görüldü. Literatür taramalarında ise başlangıç IGFBP-3 düzeyinin tedaviye etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak tedavi ile birlikte



IGFBP-3 düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. IGFBP-3, uzamış açlık malnütrisyon, kronik hastalıklar ve hipotiroidi gibi etkenlerden etkilenmediği için tedavinin takibinde daha anlamlı bir parametre olarak kullanılabilir. Bunun yanında tedavi öncesi IGFBP-3 düzeyleri de tedaviye yanıtların ne yönde değişeceğine dair bize fikir verebilir.

Sonuç olarak tedavi yanıtlarıyla, doğum ağırlığı, tedavi öncesi boy SDS, IGFBP-3 değerleri arasında ve BH uyarı testinin maksimum değerleri ile 1. yıl boy kazanımı arasında negatif korelasyon saptandı. VKİ düzeylerinin artarak normal aralığa yaklaştığı görüldü. Çalışmamızın en önemli sonucu IGFBP-3 düzeyi ile tedavi sonrası boy kazanımı arasında negatif korelasyon olmasıydı. Hastaların tedavi öncesi IGFBP-3 değerlerinin düzeyi ile tedavi sonrası yanıtlarına dair öngörüle bulunmak mümkün olabilir.

Olgularımızda tedavinin başarısını değerlendirecek olursak Bakker ve ark.' na (68) göre tedavinin başarılı olduğunu söyleyebilmek için kabul edilen kriterlerden biri, 1.yıl boy SDS' lerinin artışının 0,5' in üzerinde olmasıydı. Buna göre tedaviye yanıt verenlerin oranı %56,3 (n=45) olarak saptandı. Bu değerlendirmeye göre tedaviye yanıt verenlerin yani boy SDS' lerinde 0,5' den fazla artış olanların sayısı çok yüksek değildi. Ancak Bakker ve ark.' nın (68) bir diğer başarı kriteri ise özellikle 1.yılda olmak üzere, yıllık uzama değişiminin 3 cm üzerinde olmasıydı. Hastalarımız incelendiğinde sadece 1 hastanın 1.yıl uzaması 2,8 cm idi. Diğer hastalarımızın hepsinin 1.yıl uzaması 3 cm' in üzerindedir. 1.yıl uzaması 2,8 cm olan hasta ayrıntılı incelendiğinde tedaviye uyumsuzluğunun olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre BH tedavisi ile başarı elde ettiğimiz söylenebilir. Bunun yanında hastaların tedavi öncesi boy SDS' leri ile 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS' leri arasındaki fark incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu gösterilmesi de tedavimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda görüldüğü üzere, hastalara doğru endikasyonlarda başlanan ve doğru dozlarda uygulanan BH tedavisinin, hasta uyumuyla birlikte başarılı sonuçlar ortaya çıkardığı sonucuna varıldı.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda izole BH eksikliği tanılı 80 hasta değerlendirildi. Bu hastaların tedaviye yanıtları çeşitli parametreler ele alınarak değerlendirildi.
- 2) Hastalarımızın erkek/kız oranı 1 olarak saptandı. Tedavi yanıtlarının hem 1.yıl uzama hızı açısından değerlendirildiğinde, hem de 3 yıllık boy SDS' leri ile karşılaştırıldığında cinsiyetten etkilenmediği görüldü.
- 3) Hastaların doğum ağırlığı, tedavi başarısı ilişkisi değerlendirildiğinde ise doğum ağırlığı düşük olan hastaların tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu görüldü.
- 4) Hastaların tedavi öncesi prepubertal ve pubertal olmalarının, 1.yıl uzama hızı değerlendirilmesinde ve başlangıç boy SDS ile 3 yıllık boy SDS değişimlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı görüldü.
- 5) Hastaların hedef boy SDS' leri  $<-2$  ve  $\geq-2$  olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun 3 yıllık boy SDS değişimlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Ancak 1.yıl boy uzama hızı ile yapılan korelasyon analizinde zayıf düzeyli, pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Yani hedef boyu yüksek olan olguların 1.yıl uzama hızının daha fazla olduğu görüldü.
- 6) Hastaların başlangıç VKİ SDS' lerinin tedaviyle ne yönde değiştiği incelendi. 1.yıl sonunda VKİ değişiminde anlamlı bir farklılık görülmezken, 2. ve 3.yılda BH tedavisiyle VKİ SDS değerlerinde artış olduğu ve VKİ' nin normal sınırlara yaklaştığı görüldü. 1.yıl boy uzama hızı değerlendirildiğinde ise VKİ daha yüksek olan hastaların uzama hızlarının daha iyi olduğu görüldü.
- 7) Hastaların  $\Delta$ KY, 3 yıllık boy SDS değişimleri ile karşılaştırıldığında,  $\Delta$ KY düzeyinin boy kazanımına etkisinin olmadığı görüldüğü anlaşıldı. Ancak  $\Delta$ KY ile 1.yıl uzama hızı arasında korelasyon analizi yapıldığında aralarında zayıf düzeyli negatif yönlü bir korelasyon saptandı.

- 8) Hastalarımızın başlangıç IGFBP-3 düzeylerinin BH tedavi yanıtına etkisi değerlendirildi ve IGFBP-3 SDS düzeyi düşük olan olguların tedavi yanıtının daha yüksek olduğu görüldü. Bakker kriterlerine (68) göre tedavi başarısı değerlendirilmesinde tedaviye anlamlı yanıt veren olguların IGFBP-3 düzeylerinin belirgin düşük olduğu saptandı. 1.yıl uzama hızıyla yapılan korelasyon analizinde ise yine IGFBP-3 düzeyi düşük olanların, uzama hızınının daha iyi olduğu gösterildi.
- 9) Olgularımızda BH uyarı testlerine maksimum yanıt düzeyinin tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirildi. 3 yıllık boy SDS değerleriyle karşılaştırılmasında da 1.yıl uzama hızı ile yapılan korelasyon analizinde de, BH maksimum yanıtı yüksek olan hastaların tedavi yanıtının daha düşük olduğu görüldü.
- 10) Hastaların başlangıç boy SDS' leri ile 1.yıl uzama hızları karşılaştırıldığında aralarında negatif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon saptandı.
- 11) Yaptığımız bir diğer değerlendirmede ise başlangıç boy SDS ile 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS farklarının istatistiksel olarak anlamlı olması sonucunda tedavimizin başarılı olduğu sonucuna vardık.
- 12) Çalışmamızda tedavi başarı kriteri olarak belirlenen Bakker kriterlerinden (68) birine göre, olgularda 1.yıl boy SDS değişimi değerlendirildiğinde tedaviye yanıtılığın %56,3 gibi çok yüksek olmayan bir oran olduğu görüldü.
- 13) 3 yıllık boy SDS karşılaştırmaları incelendiğinde ise, hastaların yapılan gruplandırmalar ve incelenen parametrelerden farklı olarak istatistiksel olarak tedaviden anlamlı fayda gördükleri saptandı. Buradan hareketle tedavi yanıtlarımızın anlamlı olduğu söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Neyzi O, Ertuğrul T. Büyüme-Gelişme ve Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T, editors. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. 89-149 p.
- 2) Salı E. Büyüme Hormonu Eksikliği Saptanan Çocuk Hastalarda, Büyüme Hormonu Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
- 3) Reiter EO. Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph Pediatri. 2. 22 ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 2012-7.
- 4) Reiter EO. Ön Hipofiz Bezinin Bozuklukları. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph Pediatri. 2. 22 ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 2009-12.
- 5) Neyzi O, Ertuğrul T. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları. Pediatri. 19. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 1507-25.
- 6) Demirel F, Bideci A, Çamurdan MO, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. Türk Pediatri Arşivi. 2005;40:39-43.
- 7) Darendeliler F. Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar. Çocuk Dergisi. 2009;9:158-66.
- 8) Bundak R, Neyzi O. Normal Büyüme. In: Cinaz P ve ark, editor. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 21-41.
- 9) Brook CGD, Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: PC BCaH, editor. Clinical Pediatric Endocrinology. 4 ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. p. 23-115.
- 10) Clayton PE, Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 4 ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. p. 114-95.
- 11) Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG. The cyclical nature of prepubertal growth. Ann Hum Biol. 1990;17:177-98.
- 12) Neyzi O, Bundak R, Molzan J, et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long-term measurements. Acta Pediatr. 1993;82:239-44.
- 13) Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.

- 14) Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Normal Büyüme. In: Bundak R, editor. *Pediatric Endocrinology*. Ankara: Pediatric Endocrinology and Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003. p. 39-64.
- 15) Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children. *Arch Dis Child*. 1965;41:613-35.
- 16) Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Cinaz P ve ark, editor. *Çocuk Endokrinolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 43-88.
- 17) Darendeliler F, Bundak R. Boy Kısaliğına Yaklaşım. *Güncel Pediatri Dergisi*. Mart 2005;3(1):78.
- 18) Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısaliğına Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2006;2:1-6.
- 19) Marshall WA. Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. *Ann Hum Biol*. 1974;1:29-40.
- 20) Strufaldi MWL, Da Silva EMK, Puccini RF. Follow-up of children and adolescents with short stature: The importance of the growth rate. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:128-33.
- 21) Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 96-117.
- 22) Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, et al. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep*. 2007;59:500- 16.
- 23) Bryant J, Baxter L, Cave CB. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:3.
- 24) Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, et al. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care*. 2000;6:805-16.
- 25) Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2002;2:27-52.
- 26) Carel JC. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Deutsches Arzteblatt international*. 2006;106:703-9.
- 27) Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol*. 2004;3:53-66.
- 28) Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:483-503.

- 29) Reiter EO. Büyüme Geriliğine Yol Açan Endokrin Nedenler. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph Pediatri. 2. 22 ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 2017-21.
- 30) Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86:1868-70.
- 31) Maneatis T, Baptista J, Connelly K, et al. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:1035-44.
- 32) Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med. 1999;341:785-92.
- 33) Rosenfeld RG. Broadening the growth hormone insensitivity syndrome. N Engl J Med. 1995;333:1145-46.
- 34) Rosenfeld RG. Molecular mechanisms of IGF-I deficiency. Horm Res. 2006;65(1):15-20.
- 35) Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. Pediatrik Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 1103-8.
- 36) Lifshitz F, Botero D. Worrisome growth. Pediatric Endocrinology. 4th edition. ed. Lifshitz F, editor. Newyork: Marcel Dekker; 2003. 10-1 p.
- 37) Özkan B. Erkek Çocuklarda Yapısal Buyume ve Puberte Gecikmesiyle Hipogonadotropik Hipogonadizmin Ayırıcı Tanısında "Triptorelin Testi'nin" Değerinin Araştırılması (Yan Dal İhtisas Tezi): Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1998.
- 38) Albanese A, Stanfore R. Investigation of delayed puberty. Clin Endocrinol. 1995;43:106-8.
- 39) Styne DM. Puberty and its disorders in boys. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20:43-50.
- 40) Cervantes C, Lifshitz F. Tubuler bone alterations in familial short stature. Hum Biol. 1988;60:151-65.
- 41) Horner JM, Thorsson AV, Hintz RL. Growth deceleration pattern in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics. 1978;62:529-34.
- 42) Crowne EC, Shalet SM, Wallace WHB, Eminson DM, Price DA. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. Arch Dis Child. 1990;65:1109-12.
- 43) LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. Pediatrics. 1991;87:82-7.

- 44) Ranke MB, Grauer ML, Kistner K, Blum WF, Wollmann HA. Spontaneous adult height in idiopathic short stature. *Horm Res.* 1995;44:152-57.
- 45) Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(11):4210-7.
- 46) Savarirayan R, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;16(3):547-60.
- 47) MacGillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA, editors. *Endocrinology & Metabolism.* 4 ed. New York: McGrawHill; 2001. p. 1265-316.
- 48) Rosenfield RL, Cuttler L. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2001. p. 477-500.
- 49) RG REaR. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD FD, Kronenberg HM, and Larsen PR, editor. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1998. p. 1427-505.
- 50) Gelb BD, Tartaglia M. Genetic issues in Noonan Syndrome. *Hormone research in paediatrics.* 2010;18(1):13-6.
- 51) Allanson JE. Clinical features of Noonan Syndrome. *Highlights.* 2010;18(1):5-7.
- 52) Rohrer T. Introduction and basic clinical features. *Horm Res Paediatr.,* 2009;72:3-7.
- 53) Borochowitz ZU, Rimoin DL. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature. In: Kelnar CJH S, MO, Stirling HF and Saenger P, editor. *Growth Disorders.* London: Chapman Hall Medical; 1998. p. 297-335.
- 54) Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:9-13.
- 55) Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: review. *Am J Med Genet.* 1985;21:493-506.
- 56) Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, et al. A comprehensive scoring system for evaluating the Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1981;10:37-50.
- 57) Loche S, Casini MR, Ubertini GM. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:193-8.
- 58) Demirel F, Çamurdan MO, Bideci A, Cinaz P. Olgu Sunumu: Geç Tanı Alan Hipotiroidi (Ektopik Tiroid). *sted.* 2003;12(11):414.

- 59) Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Büyüme Bozuklukları. In: H G, editor. *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara: *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1; 2003. p. 65-135.
- 60) Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone /insülin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2 ed. Philadelphia: Saunders Co; 2002. p. 211-88.
- 61) Bridges N. Disorders of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4 ed. London: Blackwell Science; 2001. p. 165-79.
- 62) DiMartino-Nardi J. Precocious Puberty. In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P, editors. *Growth Disorders*. London: Chapman Hall Medical; 1998. p. 765-74.
- 63) Albertson Wikland K. Characteristics of children with idiopathic short stature in the Kabi- Pharmacia International Growth Study and their response to growth hormone treatment. *Acta Paediatr*. 1993;391:75-8.
- 64) Cohen P, Rosenfeld R. Growth problems in adolescence. In: MacAnarney RE, Kreipe ER, Orr DP, Comerci GD, editors. *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 495-508.
- 65) Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics*. 1975;56:1026-33.
- 66) Neyzi O, Günöz H, Furman A. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
- 67) Bereket A, Turan S, Omar A. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res*. 2006;65(2):96-105.
- 68) Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(2):352-7.
- 69) Mohoney CP. Evaluation the child with short stature. *Clin America*. 1987;32:825.
- 70) Lacey KA, Parkin JM. The normal short child. *Arch Dis Child*. 1974;49:417-24.
- 71) Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child*. 1974;49:904-5.
- 72) Tarım Ö, Sağlam H. Büyüme Hormonu Eksikliği-Derleme. *J Curr Paediatr*. 2010;8:36-8.
- 73) Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J*. 1977;2:427-30.



- 74) Gelander L KS, Alberttson-Wikland Seasonality in short term human growth. *Acta Paediatr.* 1993;384(110):2.
- 75) Tanner JM, Whitehouse RH. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *J Clin Endocrinol Metab Clin North Am.* 1975;41:788–90.
- 76) Kurtoğlu S, Akın M, Akın L. Büyüme Hormonunun Metabolik ve Yaşam Kalitesine Etkileri. *Turkish J Paediatr Dis.* 2013;3:156-61.
- 77) Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1999;84:4307-16.
- 78) Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri.* 2012;10(3):74-9.
- 79) Ranke MB. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84:4.
- 80) Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson ID, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Text Book of Endocrinology.* Philadelphia: WB,Saunders Company; 1998. p. 1427-507.
- 81) Bundak R, Hindmarsh PC, Brook CG. Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Paediatr Endocrinol Metab.* 1988;112:875-9.
- 82) Vanderschueren-Lodeweyckx M. Who is treated with Growth Hormone today? *Acta Paediatr Scand.* 1990;370:107-13.
- 83) Lebl J, Hnikova O, Janeckova M, et al. Incidence of Idiopathic Growth Hormone Deficiency in Czech Republic. 16th International Syposium on Growth and Growth Disorders Lisbon1993. p. 15-6.
- 84) Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. Growth hormone therapy in KIGS. 1999;10:11-20.
- 85) Kaplowitz PB, Shulman DI, Frane JW, Jacobs J, Lippe B. Characteristics of children with the best and poorest first- and second-year growth during rhGH therapy: data from 25 years of the Genentech national cooperative growth study (NCGS). *Int J of Ped End.* 2013;2013:9.
- 86) 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(11):1024-7.

- 87) Yüce E. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
- 88) Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):268-79.
- 89) Baars J, Van den Broek, le Cessie S, Massa G, Wit JM. Body mass index in growth hormone deficient children before and during growth hormone treatment *Horm Res.* 1997;48(6):258-62.
- 90) Coste J, Letrait M, Carel JC, Tresca JP, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ.* 1997;315:708-13.
- 91) Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. 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.
- 92) Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol.* 1976;3:109-26.
- 93) Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007;92:2480-6.
- 94) Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *The Journal of pediatrics.* 2005;146:45-53.
- 95) Vaccarello MA, Diamond FB, Jr Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Fielder PJ, Gargosky S, et al. Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant insulin-like growth factor-I in growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1993;77:273-80.
- 96) Clark RG, Carlsson LM, Mortensen D, Cronin MJ. Additive effects on body growth of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in hypophysectomized rats. *Endocrinol Metab.* 1994;1:49-54.

97) Clark RG, Mortensen DL, Carlsson LM. Insulin-like growth factor-1 and growth hormone(GH) have distinct and overlapping anabolic effects in GH-deficient rats. *Endocrine*. 1995;3:297–304.

