



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜYÜME HORMONU NÖROSEKRETUVAR
BOZUKLUĞU VE BİYOİNAKTİF BÜYÜME HORMONU TANILI HASTALARIN
BAŞVURU BULGULARI VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEYNEB SOYSAL

DÜZCE

2016



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜYÜME HORMONU NÖROSEKRETUVAR
BOZUKLUĞU VE BİYOİNAKTİF BÜYÜME HORMONU TANILI HASTALARIN
BAŞVURU BULGULARI VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEYNEB SOYSAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İLKNUR ARSLANOĞLU

DÜZCE

2016



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. İlknur 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. Şengül Cangür' e, 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 sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN BÜYÜME HORMONU NÖROSEKRETUVAR BOZUKLUĞU VE BİYOİNAKTİF BÜYÜME HORMONU TANILI HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE YANITLARI

Amaç: Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastalardan, izole büyüme hormonu eksikliği olmayıp, Büyüme Hormonu Nörosekretuvar Bozukluğu(BHNB) ve Biyoaktif Büyüme Hormonu(BBH) 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, BHNB tanısı alan 24 hasta ve BBH tanısı alan 41 hasta olmak üzere toplam 65 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta seçiminde 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.21 paket programı ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak dikkate alındı.

Bulgular: 65 hastanın 36' sı erkek ve 29' u kız olmak üzere erkek/kız oranı 1,2 olarak saptandı. Hastalar ortalama olarak 2,16 yıl tedavi aldı. Boy SDS, BH tedavisi ile hem puberte dönemindeki olgularda hem de prepuberte dönemindeki olgularda anlamlı artış gösterdi. Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızının tedavi öncesi yıllık büyüme hızına göre belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Hastaların tanısına göre 1.yıldaki ortalama büyüme hızları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile VKİ arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı. Tedavi bitiminde ölçülen kemik yaşı (KY) ortanca değeri, tedavi başlangıcında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Tedavi öncesi puberte evresinin BH tedavisi sonrası arttığı gözlemlendi. Tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük bulundu. BH uyarı testlerine maksimum yanıt BHNB tanılı hastalarda ortalama olarak $17,2\pm 8$ ng/ml, BBH tanılı hastalarda $16\pm 5,8$ ng/ml idi. BHNB tanılı hastalarda uyku testine ortalama yanıt $6,6\pm 2,4$ ng/ml idi. BBH tanılı hastalarda

ise uyku testine ortalama yanıt $17,6\pm 7,9$ ng/ml bulundu. BBH tanılı hastalarda jenerasyon testi sonrası ortalama IGF-1 düzeyi $373,1\pm 202,3$ ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi $4,6\pm 1,1$ ng/ml idi. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 düzeyinde $\%149\pm 106,1$ artış bulunurken, IGFBP-3 düzeyinin ise jenerasyon testi sonrası $\%47\pm 41,1$ arttığı saptandı. Tedavi başlangıcında ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3 değeri, jenerasyon testi sonrası ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3 değerinden anlamlı olarak daha düşük bulundu. Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile farmakolojik uyarıya maksimum yanıt, jenerasyon testi sonrası IGF-1 artışı ve IGFBP-3 artışı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Olgularımızın tedavi başarısının değerlendirilmesinde bakılan kriterlere göre tedavi sonrası 1.yıl boy SDS artışı $>0,3$ olanların sayısı $\%67,7$ (n=44), $>0,5$ olanların sayısı $\%47,7$ (n=31) bulundu. Hastalarımızın yıllık boy uzama değişimi 3 cm üzerinde olanların sayısı $\%62,7$ (n=37) olarak bulundu. Bunun yanında hastaların tedavi öncesi boy SDS' leri ile 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS' leri arasındaki fark incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olması da tedavimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Biyoaktif büyüme hormonu, boy kısalığı, büyüme hormonu nörosekretuar bozukluğu, büyüme hormonu tedavisi

SUMMARY

THE PRESENTING SIGNS AND TREATMENT RESPONSES OF THE PATIENTS WITH GROWTH HORMONE NEUROSECRETORY DYSFUNCTION AND BIOINACTIVE GROWTH HORMONE RECEIVING GROWTH HORMONE THERAPY IN THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, DUZCE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Objectives: In this study, we aimed to investigate the response to growth hormone (GH) treatment and the factors that affect the short stature of the patients who applied to the Pediatric Endocrinology Clinic in Duzce University Faculty of Medicine with diagnosis of growth hormone neurosecretory dysfunction and bioinactive growth hormone.

Material and Methods: Totally 65 patients, 24 patients diagnosed as growth hormone neurosecretory dysfunction and 41 patients diagnosed as bioinactive growth hormone, who admitted to Duzce University Medical School pediatric endocrinology clinic with short stature were investigated retrospectively. In the selection criteria, we accepted the patients who had not any chronic diseases 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.21 programme package and the level of $p < 0.05$ were considered significant statistically.

Results: There were totally 65 patients consisted of 36 males, 29 females whose male/female ratio was 1,2. Patients received GH treatment for meanly 2,16 years. Height SDS showed a significant increase during the growth hormone therapy in both prepubertal and pubertal cases. We found a significant increase in growth velocity during the first year of GH treatment compared to pretreatment. There was no significant difference between the growth velocities during the first year of GH treatment of the patients with growth hormone neurosecretory dysfunction and bioinactive growth hormone. There was no correlation between the growth velocity during the first year of GH treatment and BMI. We found a significant increase in the median bone age after the GH treatment compared to the pretreatment bone age. The pubertal stage was increased after the treatment. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were higher after the treatment. The mean maximum GH response to stimulation tests was $17,2 \pm 8$ ng/ml in the patients with growth hormone neurosecretory dysfunction while it was $16 \pm 5,8$ ng/ml in the patients with bioinactive growth hormone. The

mean nighttime GH response was $6,6\pm 2,4$ ng/ml in the patients with growth hormone neurosecretory dysfunction while it was $17,6\pm 7,9$ ng/ml in the patients with bioinactive growth hormone. After generation test mean serum IGF-1 level was $373,1\pm 202,3$ ng/ml and serum IGFBP-3 level was $4,6\pm 1,1$ ng/ml in the patients with bioinactive growth hormone. After generation test there was $149\%\pm 106,1$ increase in mean serum IGF-1 level and $47\%\pm 41,1$ increase in IGFBP-3 level. The mean serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were significantly increased after the generation test. There was no correlation between the growth velocity during the first year of GH treatment and maximum GH response to stimulation tests and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels increase after the generation test.

Conclusion: The success of GH treatment in our patients was determined by some criteria. According to these criteria, after 1 year GH therapy the patients with height SDS increase of more than 0,3 was 67,7% (n=44) and 0,5 was 47,7% (n=31). The patients with a first-year height velocity increment of more than 3cm/yr was 62,7% (n=37). Besides, we found a significant increase statistically when we compared the pretreatment height SDS with 1st, 2nd and 3rd year height SDS values that showed a successful GH therapy.

Key words: Bioinactive growth hormone, growth hormone neurosecretory dysfunction, growth hormone treatment, short stature.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Büyüme	3
2.2. Büyümeyi Etkileyen Faktörler	5
2.2.1. Genel Durum	5
2.2.2. Genetik ve Ailesel Faktörler	5
2.2.3. Doğum Boyu ve Ağırlığı	5
2.2.4. Beslenme	6
2.2.5 Psikolojik Faktörler	6
2.2.6. Endokrin Nedenler	6
2.2.6.1. Büyüme Hormonu	7
2.2.6.1.1. Büyüme Hormonu'nun Yapısal Özellikleri	7

2.2.6.1.2. Büyüme Hormonu'nun Salgılanması	8
2.2.6.1.3. Büyüme Hormonu'nun Etkileri	9
2.2.6.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon	10
2.2.6.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü	10
2.2.6.4. Somatostatin (SST)	10
2.2.6.5. Ghrelin	10
2.2.6.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler)	10
2.2.6.6.1. Tarihçe	10
2.2.6.6.2. IGF Reseptörü Yapısı ve Sinyalizasyon Yolu	11
2.2.6.6.3. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)'in Yapısı	11
2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi	12
2.3.1. Vücut Ağırlığı	13
2.3.2. Boy Uzunluğu	13
2.3.3. VKİ	14
2.3.4. Takvim Yaşı (Desimal Yaş)	14
2.3.5. Büyüme Hızı	14
2.3.6. Büyüme Eğrileri	15
2.3.7. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru	16
2.3.8. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı	16
2.3.9. Hedef Boy ve Erişkin Boyun Hesaplanması	16
2.4. Boy Ölçümünde Dikkat Edilmesi Gerekenler	17
2.5. Boy Kısıklığı ve Büyüme Geriliği Tanımı	18

2.6. Boy Kısalığı Prevelansı	19
2.7. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi	19
2.7.1. Ayrıntılı Öykü ve Fizik İnceleme	19
2.7.2. Yapılacak Tetkikler	20
2.8. Boy Kısallıklarının Etiyolojik Sınıflaması	21
2.8.1. İdiyopatik boy kısalığı (İBK)	22
2.8.2. Patolojik boy kısallıkları	23
2.8.2.1. Orantısız boy kısallıkları	23
2.8.2.1.1. Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri	23
2.8.2.1.2. Radyasyon Etkisi	24
2.8.2.1.3. Hipofosfatemik Rikets	24
2.8.2.2. Orantılı boy kısallıkları	25
2.8.2.2.1. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)	25
2.8.2.2.2. Kromozom Anomalileri	25
2.8.2.2.2.1. Down Sendromu	26
2.8.2.2.2.2. Turner Sendromu	26
2.8.2.2.3. Boy Kısalığı İle Giden Bazı Sendromlar	26
2.8.2.2.4. Endokrin Nedenler	27
2.8.2.2.4.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği	28
2.8.2.2.4.2. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği	29
2.8.2.2.4.3. Büyüme Hormonu Nörosekretuvar Bozukluğu	29
2.8.2.2.4.4. Biyoaktif Büyüme Hormonu Sendromu	30

2.8.2.2.4.5. BH Direnci (Duyarsızlığı)	31
2.8.2.2.4.6. Tiroid Hormonu Eksikliği	32
2.8.2.2.4.7. Cushing Sendromu	32
2.8.2.2.4.8. Diyabetes İnsipitus	32
2.8.2.2.4.9. Diyabetes Mellitus	33
2.8.2.2.4.10. Psödohipoparatiroidizm	33
2.8.2.2.4.11. Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi ..	33
2.8.2.2.5. Duygusal Açlık Sendromu	33
2.8.2.2.6. Beslenme Bozuklukları	33
2.8.2.2.7. Kronik Hastalıklar	33
2.8.2.2.8. Metabolik Nedenler	33
2.9. Boy Kısalmalarının Tedavisi	34
2.9.1. BH Tedavisi	34
2.9.2. BH Tedavisinin Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Olguların Genel Özellikleri	36
3.2. BH Uyarı Testleri	37
3.3. Uyku Testi	37
3.4. Jenerasyon Testi	37
3.5. Çalışmaya Alınma Kriterleri	38
3.6. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	38
3.7. Kontroller	38
3.8. İstatistiksel Analiz	39

4.BULGULAR	40
4.1. Hasta Grubunun Tanımlanması, Demografik Verileri	40
4.2. Antropometrik Özelliklerin Değerlendirilmesi	41
4.3. Ergenlik Durumunun Değerlendirilmesi	43
4.4. IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Test Sonuçları	44
4.5. Tedavinin Büyüme Hızına Olan Etkisi ve Diğer Verilerle İlişkisi	47
4.6. 1.Yıldaki Yıllık Büyüme Hızının Diğer Verilerle Olan Bağlılıkları	50
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

AHB	: Ailevi hedef boy
ALS	: Asite hassas alt birim
BH	: Büyüme hormonu
BHBP	: Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
BHRH	: Büyüme hormonu releasing hormon
BMI	: Body mass index
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
GABA	: Gama aminobutirik asit
GH	: Growth hormone
ICP	: Infancy childhood puberty
IGF-1	: İnsülin like growth faktör 1
IGF-2	: İnsülin like growth faktör 2
IGF-1R	: İnsülin like growth faktör 1 reseptörü
IGF-2R	: İnsülin like growth faktör 2 reseptörü
IGFBP-3	: İnsülin like growth faktör binding protein 3
ITT	: İnsülin tolerans testi
IUGR	: Intrauterin büyüme geriliği
İBK	: İdiyopatik boy kısalığı
KY	: Kemik yaşı
maks.	: maksimum
p	: persentil
rhBH	: Rekombinan büyüme hormonu
SDS	: Standard deviasyon skoru
SGA	: Small for gestational age

- SS** : Somatostatin
TGF- β : Transforming growth factor beta
TRH : Tirotropin releasing hormon
TY : Takvim yaşı
VIP : Vazoaktif intestinal peptid
VKI : Vücut kitle indeksi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Büyüme hormonu salınımını uyarıcı ve baskılayan etkenler	8
Tablo 2 : Boy kısalığı anamnezinde sorgulanması gerekenler	20
Tablo 3 : Boy kısalığı için yapılan tetkikler	21
Tablo 4 : Boy kısalıklarının nedenlerine göre sınıflaması	21
Tablo 5 : İBK alt grupları	22
Tablo 6 : Kemik displazileri	24
Tablo 7 : Patolojik boy kısalıklarına neden olan endokrin bozukluklar	27
Tablo 8 : Büyüme hormonu tedavisinin yan etkileri	35
Tablo 9 : Olguların cinsiyete göre dağılımı	40
Tablo 10 : Olguların tanısına göre sınıflaması	41
Tablo 11 : Olguların antropometrik özellikleri	42
Tablo 12 : Olguların preterm/term oranı	43
Tablo 13 : Olguların puberte evrelerinin tedavi öncesi ve sonrası cinsiyete göre dağılımı	44
Tablo 14 : Olguların tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri	44
Tablo 15 : Olguların BH uyarıcı testine ve uyku testine verdiği yanıtlar	45
Tablo 16 : Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin dağılımı	45
Tablo 17 : Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 18 : Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 19 : Olguların tedavi öncesi ve sonrası boylarının karşılaştırılması	47
Tablo 20 : Olguların boy SDS değerlerinin karşılaştırılması	48

Tablo 21 : Olguların tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşının değerlendirilmesi.....	48
Tablo 22 : Olguların tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 23 : Olguların tedavi öncesi ve sonrası yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması	50
Tablo 24 : Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızının cinsiyete göre karşılaştırılması	50
Tablo 25 : Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızının tanıya göre karşılaştırılması	51
Tablo 26 : Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile çeşitli verilerin karşılaştırılması	52
Tablo 27 : Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile bazı verilerin karşılaştırılması	53
Tablo 28 : Olguların tedavi öncesi ve sonrası ilk 3 yıldaki yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : ICP büyüme modeli	4
Şekil 2 : Büyüme hormonu IGF-1 eksenini	7
Şekil 3 : 0-17 yaş Türk kız çocuklarında boy ve ağırlık persantil değerleri	15
Şekil 4 : 0-17 yaş Türk erkek çocuklarında boy ve ağırlık persantil değerleri	15
Şekil 5 : Frankfurt Planı	18



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin ortak etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Ebeveynlerden gelen genler, bireyin bulunduğu çevresel ortam ile doğum öncesinde büyüme hormonları (koryoniksomatomammatrofinler), doğum sonrası dönemde BH ve tiroit hormonu, ergenlikte testesteron ve östrojen gibi hormonların etkisiyle oluşan bir süreçtir (1).

Çocukta büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların farkedilmesi, olası patolojik nedenlerin erken yakalanması açısından önemlidir (2). Boy kısalığının etiyolojik nedenlerinin ve bunların toplumdaki sıklığının bilinmesi; ayırıcı tanıda, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin seçiminde yol göstericidir. Genetik, prenatal, postnatal ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir. Bu nedenle boy kısalığına neden olan etiyolojik faktörlerin dağılımı her ülkede değişmektedir (3).

Boy kısalığı, BHE veya anormal BH molekülüne, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) salınımını indüklemeye yetersizliğe, kondrosit yanıtınlığına sekonder olabilen BH duyarsızlığı gibi bazı nedenlere bağlı olabilir (4).

Nörosekretuvar Disfonksiyon (BHNB), uyarılmış durumlarda BH düzeylerinin normal bulunarak yeterli düzeye ulaşmadığı durumlar için kullanılır (5). BHNB bulunan çocuklarda uyarı testi sonrası BH cevabı normal, fakat 24 saatlik spontan salınım monitorizasyonunda zirve salgılanmalar düşük düzeyde saptanmaktadır (5,6,7,8). BHNB tanı kriterlerine göre; boy < 1. persantil, ergenlik öncesi büyüme hızı $\leq 4\text{cm/yıl}$, kronolojik yaşa göre KY 2 yıl veya daha fazla geri, uyarı testlerine BH cevabı normal ($\geq 10\text{ng/ml}$), kan IGF-1 düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşük olmalıdır (6,8).

Biyoinaktif büyüme hormonu (BBH) sendromunda, serum BH düzeyleri normal olup, BH işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-1 sentezi ve salınımı uyarılmaz. Bu nedenle IGF-1 kan düzeyleri düşük bulunur (5,9).

BH ön hipofiz bezinden salınan bir hormondur. Protein, yağ, karbonhidrat metabolizmaları üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlarını kemik, karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin yüzeyindeki Büyüme Hormonu Reseptörü (BHR) 'ne bağlandıktan sonra IGF-1 gibi moleküllerin ekspresyonu ile gerçekleştirir (10).

BH tedavisi, BHE ve BHE dışında boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda uygulanmaktadır. BH tedavisinin amacı, büyüme hızını arttırmak ve nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır (11).

Bu çalışmada Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı polikliniğimize boy kısalığı nedeniyle başvuran, izole BHE olmayıp, Nörosekretuar Bozukluk ve Biyoaktif Büyüme Hormonu tanısı olan, BH tedavisi verilen hastalarda başvuru bulguları ve tedaviye yanıtları, BH tedavisinin etkinliği, komplikasyonları, hastanın tedaviye uyumu, tedavi öncesi ve sonrası bulguları retrospektif olarak incelenerek BH tedavisinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Normal Büyüme

Büyüme, bir çocuğun vücut şekli ve bileşiminde değişiklikler ile boy uzamasını içerir (12). Bu süreç genetik faktörler, hormonlar, büyüme faktörleri, beslenme, iç ve dış ortam etkileşimlerinin bulunduğu, hücre hiperplazisi, hipertrofisi ve apoptozise bağımlı olan bir dönemdir (13).

Karlborg'un Infancy-childhood-puberty (ICP)- büyüme modeline göre çocuklarda boy büyümesi süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 dönemde incelenir (14) (Şekil-1). Büyümenin en hızlı olduğu devre intrauterin dönemdir (15). Fetal büyümede beslenme, metabolik etkenler, anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlar etkilidir (16). Hızlı ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme temposu, ön planda fetal yaşamda etkilidir. Doğumdan sonraki beslenme durumu ve etkisini doğumdan sonra da bir süre gösteren büyüme faktörleri büyümeyi etkilemektedir (17,18). Özellikle ilk 6 ay büyümeyi belirleyen en önemli etken beslenmedir (6).

Büyümeyi sağlayan hormonlar temel olarak BH ve İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri (IGF) 'dir. Ayrıca tiroid hormonu, adrenal androjenler, cinsiyet steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin de büyüme üzerine etkilidir. BH, ön hipofizden salgılanan protein yapısında bir hormondur. BH 'nin büyüme üzerindeki etkisi IGF-1 ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3 'ü uyarak olur (19).

Fetüsün büyümesinde en önemli etki hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak, IGF tarafından sağlanır (20). IGF' nin etkileri doğum öncesi dönemde Tip 1 IGF reseptörleri ve IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenir (21).

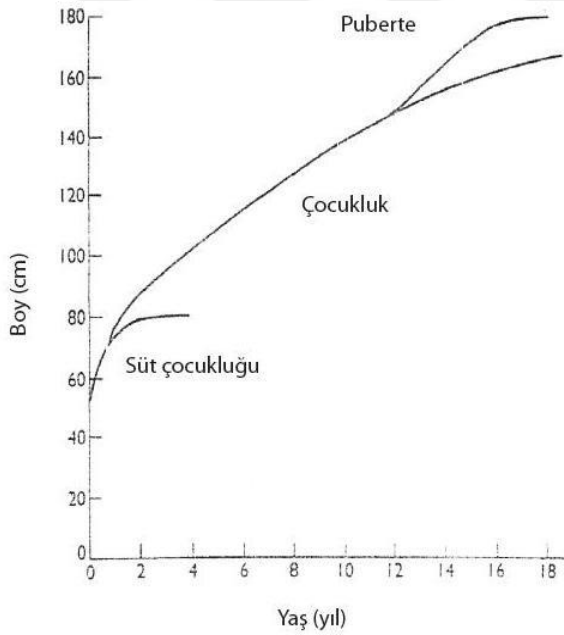
Ergenlikte büyümeyi hızlandıran ana etken BH ve cinsiyet steroidleridir. Androjenler doğrudan IGF-1 üretimini uyarır (22). Bunun yanında normal büyüme ve boy uzaması için tiroid hormonlarının normal düzeylerde olması gerekmektedir (17).

Boy uzaması doğumdan sonraki ilk 2 ay ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıl'a geriler ve ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur (6). Yaşamın ikinci yılında 10 cm/yıl olan boy uzaması, üçüncü yılında çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a geriler (6,17).

1 yaşında çocuk yaklaşık olarak doğum boyunun 1.5 katı (75 cm), 4 yaşında 2 katı, 13 yaşında 3 katıdır (12).

Büyüme dönemleri içinde en uzunluğunu çocukluk dönemidir. Bir yaşından sonra başlayan bu dönemde, süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisi üçüncü yıl sonuna kadar sürer. Bu dönemde ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a düşmüştür. Ergenlik dönemine kadar azalmaya devam ederek ergenlik öncesinde 5–5.5 cm/yıl'a düşer (13,17). Bu dönem ergenliğin başladığı ortalama 10–11 yaşlarına kadar devam eder (17). BH 'nun (tiroid hormonları normal olduğu sürece) büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Çocukta BH eksikliği olması durumunda ilk kez süt çocukluğunda altı aylıkken fenotipe yansımaya başlar, dört yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (13,18,23).

Şekil 1. ICP-Büyüme Modeli



Ergenlik dönemi kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri, erkeklerde ise testis hacmi ve pubik kıllanma evreleri izlenerek anlaşılır (24). Kızlarda 8 yaşından itibaren ve 13 yaşından önce meme gelişimi olur. Erkek çocuklarda testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması veya testis uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerinde olması ergenliğe girildiğini gösterir. Bu durum erkekte 9-14 yaş arasında beklenir. Kızlarda ergenliğin başlamasından ortalama 1.8 ± 0.6 yıl sonra menarş olur. Menarş olduğunda çocuk nihai boyunun % 97.5'ine ulaşmıştır.

Ergenlikte büyümenin en hızlı olduğu döneme “doruk/zirve büyüme hızı” evresi denir. Zirve evresine kızlarda ergenliğin başlangıcında, meme evre 2–3 iken, erkeklerde ise ergenliğin ortasında, genital evre 3-4’te ulaşılır. Kızlarda 7–8 cm/yıl olan zirve büyüme hızı, erkeklerde 8-9 cm/yıl civarındadır. Ergenlik boyunca kızlar ortalama 16-25 cm, erkekler 25-28 cm uzar. Her iki cinsiyet de ergenlik döneminin sonunda erişkin boyunun % 99’una ulaşır. Büyüme kızlarda 16 yaş, erkeklerde ise 18 yaş civarında büyüme kırıldıklarının kapanması ile durur (17).

2.2. Büyüme Etkileyen Faktörler

Büyüme süreci genetik, hormonal ve çevresel faktörlerden etkilenir. İntrauterin dönemde ve yaşamın ilk yıllarında beslenme, daha sonra ve özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler daha etkili iken genetik faktörler büyümenin her döneminde etkisini göstermektedir. Ayrıca kronik sistemik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi çevresel faktörler de çocukluk çağının her döneminde büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilir (19,22).

2.2.1. Genel Durum

Genel durumun iyi olması ve kronik sistemik bir hastalığın olmaması çocuğun genetik boy potansiyeline ulaşmasını sağlayan önemli faktörlerdir. Enflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıklar sekonder olarak kısa boya neden olmaktadır (25).

2.2.2. Genetik ve Ailesel Faktörler

Çocuğun ailesinin boyu ve büyüme yapısı büyüme seyrini temel olarak etkiler. Bu durum 2-3 yaşın sonunda belirgin hale gelir (25).

2.2.3. Doğum Boyu ve Ağırlığı

Fetal büyüme ve doğum ağırlığı; uteroplental kan akımı, beslenme, gebelik sayısı, çoğul gebelik, uterus büyüklüğü gibi anneye ait bazı faktörlerden etkilenmektedir. Doğum ağırlığı çoğu zaman çocuğun büyüme seyrini yansıtmaz. Bunun geçerli olmadığı tek durum gestasyon yaşına göre küçük doğan bebeklerdir (intrauterin büyüme geriliğinin sonucu olarak). Gestasyonel yaşa göre küçük kalmaya neden olan durumlar fetal hücre sayısını azaltarak doğum boyu ve ağırlığının küçük kalmasına neden olur. Kromozomal bozukluklar

(trizomiler), bazı sendromlar (Russell-Silver), enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus), toksinler (alkol) buna örnek olarak verilebilir (25).

2.2.4. Beslenme

Yeterli gıda alımı ve bunların metabolize edilmesi normal büyüme için gereklidir. Yetersiz gıda alımı veya sindirimi önce ağırlığı sonra boyu etkiler (25).

2.2.5. Psikolojik Faktörler

Bazı durumlarda ruhsal stresler büyüme engel olabilir (yoksunluk sonrası cücelik gibi) (25).

2.2.6. Endokrin Nedenler

Çocukluk ve ergenlik döneminde uzamayı etkileyen esas faktör BH 'dur. Hipofizden salınımı, inhibitör ve stimülator etkilerle olmaktadır. BH salınımını hipotalamik peptitlerden büyüme hormonu salgılatıcı faktör uyarmakta ve somatostatin (BH (somatotropin) salınımını inhibe edici faktör) inhibe etmektedir. BH epizodik olarak salınmakta, doruk salınım uykuda olmaktadır. Büyüme uyarıcı etkisini IGF-1 üretimini uyararak veya direkt kemikleri etkileyerek yapar. Diğer faktörler (transkripsiyon faktörleri Pit-1 ve Prop-1 gibi) ve hormonlar (ghrelin ve tiroid hormonları) da BH üretimi ve salınımını etkiler. Çocuklardaki büyüme hormonu eksikliği (BHE) boy ve büyümenin geri kalmasına neden olur (25). Tiroid hormonu da postnatal lineer büyümede gereklidir. Glukokortikoidler, fazla olduklarında büyüme durdururlar. Seks steroidleri (kızlarda oestradiol ve erkeklerde testosteron) pubertal büyüme direkt olarak kemik büyümesini etkileyerek ve indirekt olarak steroid uyarısına bağlı BH salınımını arttırarak sağlar. Erken puberte nedeniyle KY ileri saptanırken, epifizler erken kapanır ve kısa erişkin boy gözlenir (25).

Normal büyüme için hipotalamus-hipofiz-hedef organ ekseninde birçok hormon ve büyüme faktörü beraber uyum içinde çalışmalıdır (13,26) (Şekil-2).

veya plasentadan üretilen protein yapısındaki (prolaktin, koryonik somatomammotropin, plasental laktojen gibi) diğer hormonlarla homolog bir yapı içerir (26,27).

2.2.6.1.2. Büyüme Hormonu ‘nun Salgılanması

BH gün içinde, 3-4 saatlik aralıklarla pulsatil olarak salınır. Bu salınımın düzenlenmesinde hipotalamus kökenli iki hormon büyük rol oynar: (1) BH salgılatıcı hormon (BHRH) (2) somatostatin (SST). BH zirveleri yavaş dalga uyku döneminin başında en yüksek seviyelere çıkar. Bu dönemde BHRH en yüksek, SST en düşük düzeydedir (28,29).

Tiroid hormonları ve cinsiyet steroidleri BH salınımını artırır. Tiroid hormonu hem büyüme plağı üzerinde etki gösterir, hem BH salınımını artırır (Tablo 1). Bu nedenle BHE tanısı konulmadan önce tiroid hormon düzeyleri bakılmalıdır. Mide, hipotalamus ve diğer dokularda da bulunduğu gösterilen ghrelin, BH salınımını BHRH reseptörleri üzerinden artırır. Ayrıca iştahı da artırdığı bilinen bu proteinin, besinlerin büyüme için kullanılmasının düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (29).

Tablo 1. Büyüme hormonu salınımını uyaran ve baskılayan etkenler (1,17)

Büyüme hormonunu uyaranlar	Büyüme hormonunu baskılayanlar
Açlık	Obezite
Alfa adrenerjik uyarı	Beta adrenerjik uyarı
Derin uyku	Glukokortikoidler
Asetilkolin	Yüksek serbest yağ asitleri
Stres	Hiperglisemi
Aminoasitler (arginin)	Hipotiroidi
Cinsiyet hormonları	IGF-1
Ghrelin	

2.2.6.1.3. Büyüme Hormonu Etkileri ve Somatomedin Hipotezi

Büyüme ve gelişmede BH 'nin başlıca rolü uzun kemik ve organ büyümesini sağlamaktır. Bununla ilgili ortaya atılan "Somatomedin Hipotezi" BH 'nin invitro olarak inaktif olduğu ve etkilerini IGF-1 üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmesi üzerine inşa edilmiştir. Buna göre, somatik büyüme hipofizden salgılanan BH'nin karaciğerden IGF-1 salınımını uyarması sonucu IGF-1'in hedef dokularda klasik endokrin etkisini dolaşıma katılarak göstermesiyle sağlanır (30,31,32).

BH hedef hücelere etkilerini IGF-1 aracılığı ile göstermektedir. BH mezankimal prokondrositler gibi öncül hücrelerin kondrositlere dönüşmesini sağlar. BH ile uyarılmış kondrositler IGF-1 salgırlar ve IGF-1 duyarlılığını artırırlar. IGF-1 mitojenik etki gösterir, hücre çoğalmasını sağlar, bu duruma klonal büyüme denilmektedir (33).

BH anabolizan bir hormondur. Diyetle alınan aminoasitlerin hücre içinde protein sentezine girmelerini sağlaması, kas kitlesini arttırması, yağ dokusunun yıkımını arttırması, insülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşıt etki göstermesi BH'nin etkileri arasında sayılabilir. BH diyabetojendir ve insülinin etkilerine karşıt etki gösterir. Yüksek dozda BH, hem hepatik hem de çevre dokularda, insülinin glukoz metabolizmasındaki etkisine direnç sağlar ve yağ oksidasyonunu arttırır. Ayrıca kas dokusunda glikojen sentaz aktivitesinde azalmaya neden olur (34). BH iskelet kasında azot tutulumunu arttırarak ve proteolizi etkilemeden, protein sentezini arttırır (35). IGF-1 aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını arttırır. Bu şekilde iskelet kasının dinlenme halinde bile metabolik hızı artmış olur (36,37).

BH' nin başlıca etki yerleri şunlardır (26):

1. Epifiz: Epifizyal büyümei uyarır.
2. Kemik: Osteoklastların diferansiye ve etkin olmasını, osteoblastların etkin olmasını uyarır, kemik mineral yoğunluğunu artırır.

3. Yağ dokusu: Akut dönemde insulin benzeri etkiler gösterirken, sonra lipolizi uyarır, lipoprotein lipazı baskılar, glukoz transportunu azaltır, hormon duyarlı lipazı uyarır ve lipogenezi azaltır.

4. Kas dokusu: Amino asit transportunu, nitrojen birikimini ve enerji tüketimini artırır.

2.2.6.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)

Somatotroplarda BH sentez ve salınımını yöneten en önemli faktördür (13). Hipotalamustan BHRH salınımını düzenleyen nörotransmitter ve nöropeptidler şunlardır: Dopamin, GABA (gama aminobutirik asit), substans-P, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), Asetilkolin, VIP (vazoaktif intestinal peptid), gastrin, nörotensin, kalsitonin, nöropeptid-Y, vazopressin, CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) (38).

2.2.6.3. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü

Somatotrop hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere BHRH bağlanması sonucu Gs proteini aktifleşir, cAMP (siklik adenosin monofosfat) sentezi artarak, BH salınımı uyarılır (39).

2.2.6.4. Somatostatin (SST)

Endokrin ve sinir sisteminin önemli bir düzenleyicisidir. Etkisini hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlere bağlanarak gösterir. Pankreas kaynaklı SST, hem insulin hem de glukagon salınımını baskılar. Merkezi sinir sisteminde ise BHRH dahil birçok hipotalamus kökenli hormonu inhibe eder (38).

2.2.6.5. Ghrelin

Midede oksintik bezin boynundan tabanına kadar olan bölgede mukoza altında bulunan bir hücre grubu tarafından salgılanır. Ayrıca hipotalamusta ventro-mediyal ve infundibular çekirdeklerden az miktarda salgılanır (40). Ghrelin'in BH salınımını uyarıcı etkisi, BHRH'ye göre daha güçlüdür: 1 ug/kg BHRH, kan BH seviyesini 25 ng/ml'ye yükseltirken, aynı dozda ghrelin, BH kan seviyesini 80 ng/ml'ye çıkartır (38).

2.2.6.6. İnsulin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler)

2.2.6.6.1. Tarihçe

İnsulin benzeri büyüme faktörleri veya diğer adıyla somatomedinler ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday (30) tarafından tanımlanmış ve BH'nin anabolik ve mitojenik

etkilerinin bu sistem aracılığıyla gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. IGF'ler BH'nin birçok anabolik ve metabolik etkilerine aracılık ederek büyüme ve gelişmede önemli rol oynayan büyük bir peptid ailesidir (41). IGF sistemi iki peptid faktör (IGF-1 ve IGF-2), bunlara özel iki reseptör (IGF-1R ve IGF-2R, insülin benzeri büyüme faktörü 1/2 reseptörü), IGF bağlayıcı protein ailesi (IGFBP1–6) ve ALS (asite hassas alt birim) isimli glikoproteinden oluşur (13,38,41).

2.2.6.6.2. IGF Reseptörü Yapısı ve Sinyalizasyon Yolu

İki tip IGF reseptörü vardır; Tip 1 ve Tip 2. IGF-1 reseptörü (IGF-1R), disülfid bağları ile bağlı iki alfa (α) ve iki beta (β) alt ünitelerinden oluşan dört parçalı bir glikoproteindir (42). α alt ünitesi sistin bağlarından zengindir, β alt ünitesi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (26,43,44).

IGF-1'in β alt ünitesinin tirozin kinaz aktivitesi olan hücre içi parçaya bağlanması ile sinyal iletimi başlar ve IGF-1'in büyümeyle ilgili etkileri görülür. IGF-1R'nin IGF-1 için yüksek ilgisi vardır. IGF-2'yi ise çok daha düşük oranda bağlar (43,45). Buna rağmen IGF-2 hem intrauterin hem de doğum sonrası hayatta büyümeyle ilgili mitojen etkilerini bu reseptör aracılığıyla gösterir (13,38).

Doğum sonrası hayatta en güçlü düzenleyici BH'dir (31). Buna karşılık IGF-1 de negatif geri uyarımla BH salınımını baskılar (46). Beslenme durumu ve diyetteki enerji ve protein alımı da IGF-1 gen düzenlenmesinde önemlidir, hatta fetal hayatta en baskın düzenleyicidir (47).

2.2.6.6.3. IGF Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)'in Yapısı

IGFBP'ler dolaşımdaki IGF'lerin taşınmasını, dokulara dağıtılmasını sağlar; yarı ömrünü, periferik dokulardaki aktivitelerini düzenler (48). Bilinen 6 adet IGFBP vardır (IGFBP1'den IGFBP6'ya kadar). IGFBP'ler IGF-1 ve IGF-2'ye yüksek ilgi gösterirler. Düzenleyici etkileri, IGF'lerin IGFBP'lere olan ilgilerinin, IGF reseptörüne göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (49).

En fazla bulunan ve IGF'lere ilgisi en fazla olan IGFBP-3'dür. Serumdaki IGFBP-3 başlıca karaciğerin endotel ve Kupffer hücrelerinde sentez edilir. Ayrıca birçok periferik dokuda da sentezlenir. Serum IGFBP-3 düzeyleri başlıca BH'nin kontrolündedir (26).

TGF- β (transforming growth factor beta), östradiol, glukokortikoid, parathormon gibi faktörler de gen düzenlenmesine etki ederler (50). IGF1-IGFBP-3 düzeyi yaşa göre değişebilir. IGF-1 gibi hayatın erken dönemlerinde düşükken, ergenlikte zirve yapar, erişkin dönemde düşüşe geçer. Tiroid ve cins hormonlarından etkilenmektedir. IGF1-IGFBP-3 düzeyleri BHE, karaciğer hastalıkları, malnutrisyonda düşük, akromegali, hipofizer jigantizm, erken ergenlik, obezitede yüksek bulunur (26).

Dolaşımdaki IGF1-IGFBP-3 kompleksinin bir kısmı ALS'ye bağlı olarak bulunur. Bu üçlü kompleksin yarı ömrü ikili komplekse göre daha uzundur. ALS sadece serumda bulunan, lösinden zengin bir glikoproteindir (26).

2.3. Büyümenin Değerlendirilmesi

Bebek ve çocuk izleminin en önemli kısmı büyümenin izlenmesidir. Normal büyümeden sapmalar hastalık, beslenme problemi veya gelişimsel bir bozukluğu gösterebilir (51).

Normal büyümenin izlenmesi için her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi gibi) ihtiyaç duyulur (13). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru değerlendirilmesi için büyümesi en az bir yıl süre ile izlenmelidir. Ölçümlerin hassas ve doğru olabilmesi için mümkünse aynı cihazlarda, aynı kişiler tarafından yapılması, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılması gerekir.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

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

Kullanılan gereçler ise şunlardır:

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

2.3.1. Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığının ölçümü için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar için en fazla 10 gr'a, daha büyük çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı teraziler ile ölçüm yapılmalıdır. Bebekler giysileri tamamen soyularak, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan önce terazinin ayarı yapılmalı ve bebek/çocuk terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (17,51).

2.3.2. Boy Uzunluğu

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

Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama bir cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocuk için ölçüm ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması nedeniyle ölçüm aynı saatlerde ve eğitimli kişiler tarafından yapılmalıdır (17,51).

2.3.3. VKİ

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde yaşa göre ağırlıktan daha değerlidir. Türk çocuklarının VKİ standartları 2006 yılında güncellenmiştir (52). Şöyle hesaplanır:

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

2.3.4. Takvim Yaşı (Desimal Yaş)

Ölçümlerin doğru değerlendirilebilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi, her ölçümdeki tarihin de not edilmesi gerekmektedir. Büyüme eğrilerini kullanırken çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesaplanır. Ayrıca desimal takvimi kullanılarak olgunun yaşı daha doğru ve ayrıntılı olarak hesaplanabilir. Böylece ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarırken kolaylık sağlanır. Desimal yaş hesaplamasında bir yıl 10'a bölünür. Yılın her günü için hesaplanmış değerler desimal takvimde bellidir. Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (17).

2.3.5. Büyüme Hızı

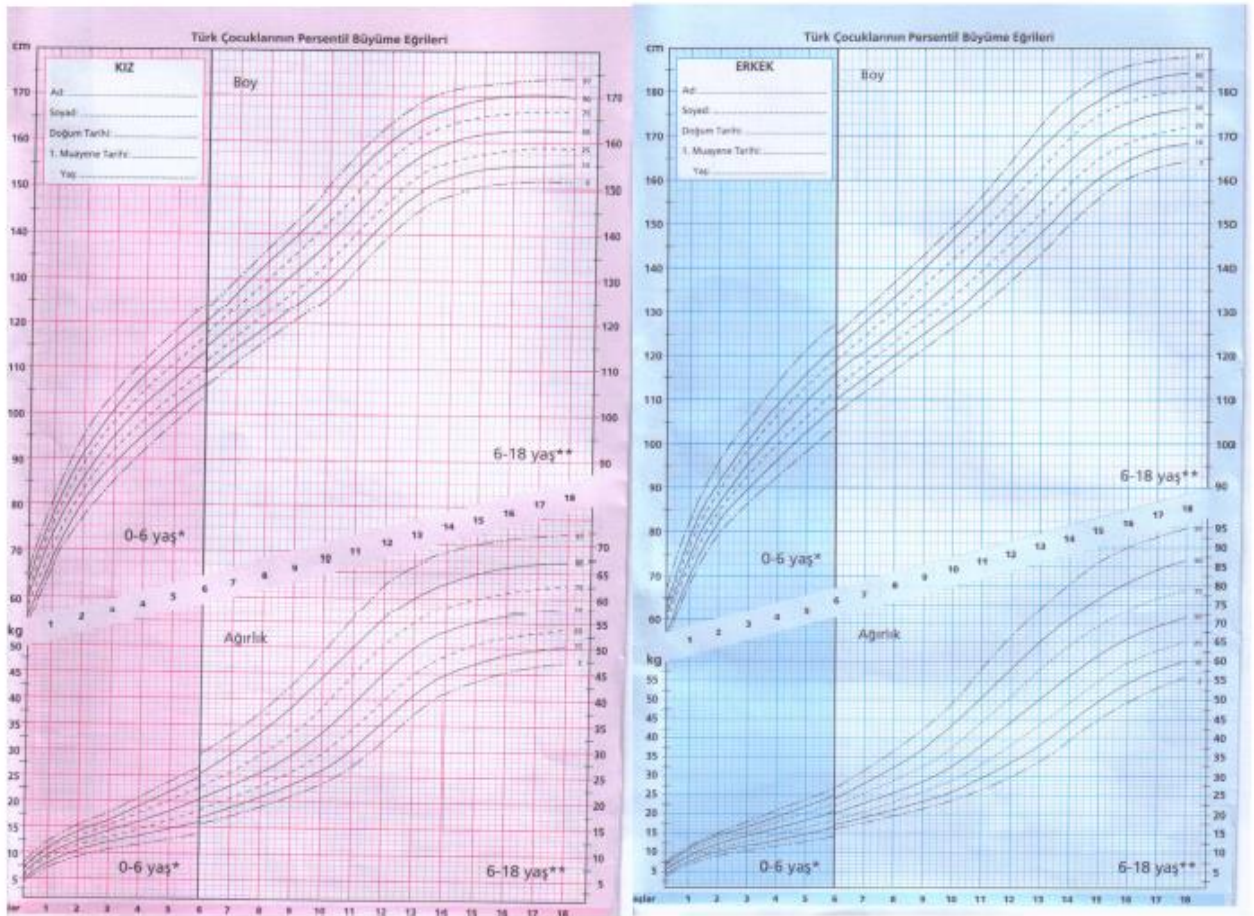
Büyüme hızını hesaplayabilmek için çocuğun boyunun, farklı zamanlarda ölçülerek iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi gerekir. Büyüme hızının doğru hesaplanabilmesi için, çocuğun boyunun bir ya da iki yıl düzenli aralıklarla (3–4 ayda bir) ölçülmesi gerekir. Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır. Böylece ölçümleri yıllık olarak göstermek kolaylaşır. Büyüme hızı özellikle boy kısalığı şikâyeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme geriliği şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen büyüme hızının 25. persentil değerinin üzerinde bulunması bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmayıp genetik olduğunu düşündürür (17). Neyzi ve ark. (53) tarafından yapılan çalışma ile boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri Türk çocuklarının yaşa göre büyümesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.3.6. Büyüme Eğrileri

Bir çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki normal çocuklardan elde edilen değerler ile karşılaştırılarak yapılır. Pediatriye yaygın olarak kullanılan, ölçümlerin persantil eğrileri olarak gösterilmesidir. Persantil değerler, izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri (yaşa göre kg veya cm gibi) ile hız eğrileri (zaman birimine göre) olarak belirtilir.

Standart persantil eğrilerin hazırlanmasında her bir deneğin büyüme eğrisinin ortalama sabite değerini içeren formüller kullanılır. Muayene edilen çocuğun ölçümleri bu normal eğriler üzerine işaretlenerek normal sınırlar içinde olup olmadığı ve hangi persantil grubuna uyduğu saptanır (17,54).

Şekil 3 ve 4 'de 0-17 yaş Türk kız ve erkek çocuklarının standart boy ve ağırlık persantil eğrileri verilmiştir (55) .



2.3.7. Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru

Bireyin ölçülen parametresinin toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eder. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SDS) "Z-skoru" olarak tanımlanır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesini sağlar. Özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde en seçkin yöntem olarak kabul edilir. Bir çocuğun boy uzunluğu için SDS, aşağıdaki gibi hesaplanabilir (1):

Çocuğun boyu (cm) – yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50. persantil) değeri (cm)

Yaş ve cinsiyete göre normal standart sapma (SD) (cm)

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. Artı 2 ve – 2 SDS arası değerler (~ 3.-97. persentiller arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir (17).

2.3.8. Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı

Potansiyel boyun hesaplanmasında tübüler kemik epifizlerinin ossifikasyon derecesinden faydalanılır. Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve beklenen boy uzaması konusunda fikir verir. Kemik olgunlaşmasına etki eden faktörler olarak genetik faktörler, tiroksin, BH ve cinsiyet steroidleri sayılabilir (56). Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı (KY)" olarak ifade edilir ve normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla değerlendirilir (17,51). KY 'nin değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki atlas vardır: Greulich-Pyle atlası ve Tanner-Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de sol (kullanılmayan taraf) el ve el bilek ön-arka grafisi kullanılır (57,58).

2.3.9. Hedef Boy ve Erişkin Boyun Hesaplaması

Genetik faktörler çocukların boy ve ağırlık potansiyelini belirler. Normal büyüyen bir çocuk yaklaşık 12. ayda genetik potansiyeline uygun bir persantil değerine yaklaşmaya başlar. Çocuğun boyu yaklaşık 2–3 yaşından sonra anne-baba boyu ile anlamlı oranda korelasyon göstermeye başlar (6). Buna göre çocuğun hedef boyu anne-baba boyunun ortalaması bulunarak hesaplanabilir. Boyunu izlediğimiz her çocuğun anne ve baba boyunun persantil eğrisinde işaretlenmesi gerekir. Anne-baba boyları 18 yaş hizasına işaretlenir. Kız çocukların persantil eğrisinde anne boyu olduğu gibi, baba boyundan ise 13 cm çıkarılarak, erkek

çocukların persantil eğrisinde ise baba boyu olduğu gibi, anne boyu ise 13 cm ilave edilerek işaretlenir. İzlediğimiz çocuğun hedef boyu işaretlenen anne ve baba boyları noktalarının ortasındaki noktasının +/- 7 cm içine düşer. Böylece izlediğimiz çocuğun persantilinin hedef boya uyan persantiller içinde olup olmadığını saptayabiliriz (6,58,59,60).

$$\text{Erkek için hedef boy ; } \frac{\text{baba boyu} + (\text{anne boyu} + 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

$$\text{Kız için hedef boy ; } \frac{\text{anne boyu} + (\text{baba boyu} - 13)}{2} \pm 7 \text{ cm}$$

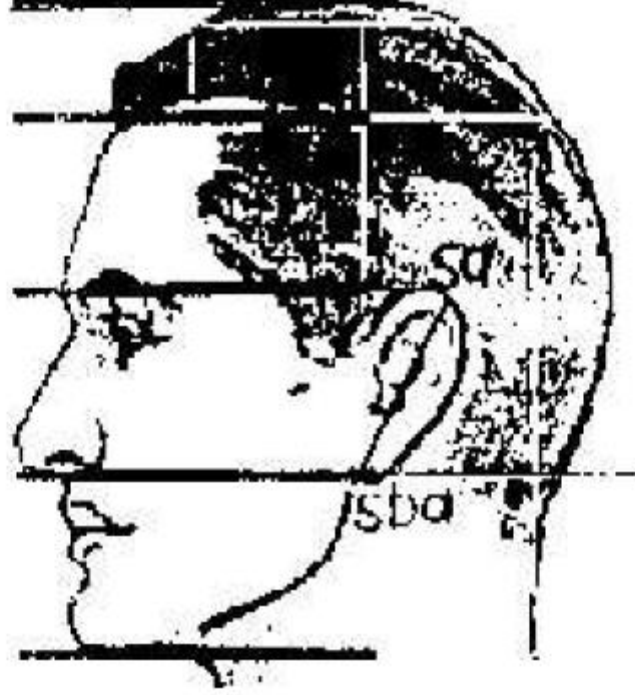
Hedef boy çevresel faktörlerin etkisiyle 5–10 cm’lik sapma gösterebilir (6). Özellikle boy kısalığı şikâyetiyle başvuran çocuklarda hedef boyu belirlemek, çocuğun boyunun genetik potansiyeline uygun olup olmadığına karar vermemizi sağlar (6,58). Ailevi hedef boydan belirgin olarak sapma gösteren çocuklar boy kısalıkları açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir (17).

2.4. Boy Ölçümünde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Boy uzamasını doğru değerlendirebilmek için ölçümler standart araçlar kullanılarak uygun yöntemle yapılmalıdır. Boy ölçümü ilk 2 yaşta yatarak (uyum güçlüğü durumunda 3 yaşına kayabilir), daha sonra ayakta, ayaklar çıplak olarak yapılmalıdır. Vücudun tüm arka uçları (topuk, omuz, baş) arkadaki dikey düzleme dayanmalı, topukları birbirine bitişik ve bakış doğrultusu ile arkadaki düzlem arasında 90 derecelik açı olacak şekilde ölçüm yapılmalıdır. Böylece eksternal meatus ve orbita alt kenarından çizilen düz bir hattın (Frankfurt Planı) yere paralel olması sağlanır (61,62,63) (Şekil-5).

Ölçümde kullanılan aletin niteliği ve standardizasyonu önemlidir. Alet çeşitliliği arttıkça ölçümler arası fark artar. Ölçüm yapan kişiler aynı olmalıdır. Böylece hata oranı azalır. Aynı gözlemcinin ölçüm hata payı 0,3 cm'dir (61).

Şekil 5 'de Frankfurt Planı gösterilmektedir (64).



2.5. Boy Kısaldığı ve Büyüme Geriliği Tanımı

Boy kısaldığı, çocuğun boy uzunluğunun bulunduğu toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme eğrilerine göre 3. persantil altında veya ortalama boyun iki standart sapma (2 SD) altında saptanmasıdır (5,65). Yıllık büyüme hızı ise normal sınırlardadır (66). Büyüme geriliğinde ise boy kısaldığına ek olarak yıllık büyüme hızı da normal değerlerin (25 persantilin) altındadır (67).

Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme bozukluğunu göstermek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3. persentil / -2SD'nin altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. persentil veya <-0.8 SD) ve persentil kaybetmesi (not: ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),
- Öngörülen boyunun hesaplanan hedef boyunun 1.5 SD altında saptanması (erkekler için 7.5 cm, kızlar için 6 cm) (67),
- KY'nin boyuna ve yaşına göre uyumsuz geri olması (6).

2.6. Boy Kısalığı Prevalansı

Boy kısalığı genel populasyondaki bireylerin % 2-3'ünü etkilemekte olup sosyal ve tıbbi öneme sahiptir (68,69).

2.7. Kısa Boylu Çocuğun Değerlendirilmesi

2.7.1. Ayrıntılı Öykü ve Fizik İnceleme

Boy kısalığı şikayeti ile başvuran veya rutin takiplerinde boy kısalığı saptanan çocuğun ilk değerlendirmesinde doğum öyküsü, doğum boyu ve ağırlığı, büyüme ve beslenme geçmişi, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, beslenme alışkanlıkları, anne-babasının büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boyluların, kronik hastalık veya boy kısalığı ile giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı sorgulanır. Çocuğun uyku düzeni, parazit öyküsü ve ek bir yakınması olup olmadığı öğrenilir (6,65) (Tablo 2). Fizik incelemede, çocuğun genel durumu, ağırlık-boy oranı, vücut oranı, cilt rengi ve herhangi bir anomalisinin olup olmadığına bakılır. Kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği ya da optik diskte solukluk gibi bulguları olup olmadığına bakılır. Sonrasında çocuğun vücut ölçüleri alınır. Boy, ağırlık, küçük çocuklarda baş çevresi ölçülür. İskelet displazilerinin hafif formlarını ve sendromik boy kısalıklarını anlayabilmek için vücut oranları, ekstremiteler uzunlukları, ekstremitenin kendi içinde oranına bakılır (6).

Tablo 2. Boy kısalığı anamnezinde sorgulanması gerekenler (6)

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

2.7.2. Yapılacak Tetkikler

Kısa boylu çocuğun öykü ve fizik incelemesinde belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki tetkikler yapılır (Tablo 3). Bu tetkikler sonucunda organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Diğerleri ise çeşitli derecelerde BH eksikliği olanlar ile genetik gecikme olanları kapsar. Bu iki tablo birbirine çok benzemektedir ve genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, KY'e ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (65).

Boy kısalığına psikolojik nedenler de yol açabilir. Aile içi stres, psikolojik bir travma, duygusal açlık sendromu gibi nedenler mutlaka araştırılmalıdır (6).

Tablo 3. Boy kısalığı için yapılan tetkikler

	İlk aşamada yapılacaklar		İleri aşamada yapılacaklar
1	El-el bilek grafisi, kemik yaşı tayini	1	Sella ve hipofizin görüntülenmesi, sella-hipofiz MRG
2	Böbrek fonksiyon testleri: üre, kreatinin, idrar analizi, idrar kültürü	2	Parathormon, serbest vitamin D düzeyleri
3	Karaciğer fonksiyon testleri: ALT, AST, GGT	3	İskelet grafileri
4	Ca, P, ALP	4	LH/FSH
5	Na, K, Cl	5	Karyotip (özellikle kısa boylu kızlarda)
6	Eritrosit sedimentasyon hızı	6	Dinamik BH ve diğer uyarı testleri: L-dopa, klonidin, TRH, vb..
7	Tam kan sayımı	7	Uykuda BH salınımı (uyku testi)
8	Kan folat ve vitamin B12 düzeyi	8	IGF-1 jenerasyon testi
9	Çölyak hastalığına yönelik: Antiendomisyum IgA, IgG	9	D-ksiloz testi (malabsorbsiyona yönelik)
10	TSH, FT4	10	Çölyak ve diğer malabsorbsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi
11	IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri	11	Supresyon testleri: Cushing hastalığı için deksametazon supresyon testi, vb..

2.8. Boy Kısalıklarının Etiyolojik Sınıflaması

Boy kısalıklarının nedenlerine göre sınıflaması Tablo 4'deki gibidir (6,7).

Tablo 4. Boy kısalıklarının nedenlerine göre sınıflaması (6,7)

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

2.8.1. İdiyopatik Boy Kısalığı (İBK)

Bu çocukların boyları ortalamanın 2 SD altında veya 3. persantilin altındadır. Öykü, fizik inceleme ve tetkikleri sonucu herhangi bir neden bulunmaz. Bu terim önceleri kullanılan 'normalin varyantı boy kısalığı' veya 'BHE olmayan boy kısalığı' terimlerinin yerine kullanılır (5).

Boy kısalığı dışında fizik muayene bulguları normal olup kronik organik hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık ve endokrin bozukluk bulunmamaktadır. Büyüme temposu normal veya yavaş olabilir (5,70). "Ailevi boy kısalığı" ve "ailevi boy kısalığı dışı kısalık" olarak gruplara ayrılmıştır. Ailevi boy kısalığı, çocuğun topluma göre kısa fakat ebeveynlerine göre hedef erişkin boyu sınırları içinde kaldığı durumdur. Ailevi boy kısalığı dışı kısalık ise çocuğun hem ailesine hem de topluma göre kısa kaldığı durumu tanımlar. Büyüme temposuna göre yapılan alt sınıflamada, büyüme temposu yavaşlayan gruplar da dahil edilmiştir. Büyüme gecikmesi için alınan ölçüt, büyüme hızı ya da KY 'den çok ergenlik başlangıç yaşıdır (5,7,70). Hem ailevi hem de ailevi olmayan boy kısalıklarında büyüme yavaşlaması veya gecikmesi görülür. "Konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi" olarak bilinen grup "ergenlik gecikmesi olan ailevi boy kısalığı dışı kısalık" grubuna girmektedir (7,70). ESPE(European Society for Paediatric Endocrinology, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği) sınıflamasına göre İBK şu alt gruplara ayrılmıştır (5) (Tablo 5):

Tablo 5. İBK alt grupları

Ailevi (idiyopatik) boy kısalığı	Ailevi olmayan (idiyopatik) boy kısalığı
Normal ergenlik başlangıç yaşı olan	Normal ergenlik başlangıç yaşı olan
Gecikmiş ergenlik başlangıç yaşı olan	Gecikmiş ergenlik başlangıç yaşı olan
Ergenlik başlangıç yaşı henüz bilinmeyen	Ergenlik başlangıç yaşı henüz bilinmeyen
Ergenlik başlangıç yaşı bilinmeyen	Ergenlik başlangıç yaşı bilinmeyen

Ailevi boy kısalığı olan çocuklarda her iki ebeveynde de boy kısalığı varsa, ailede sendromik-genetik nedenli kısalık bulunmuyorsa, patolojik bir bozukluk olma ihtimali düşüktür. Ebeveynlerden yalnız biri kısa ise ailede dominant geçişli genetik bir patoloji düşünülebilir. Çocuğun boy SDS'si hedef boyunun altında ve ailede konstitüsyonel büyüme ve ergenlik gecikmesi öyküsü varsa çocukta da benzer bir tablo beklenebilir. Ailede

konstitüsyonel gecikme öyküsü yok ve çocuk aileye göre kısa ise ileri tetkikleri yapılmalıdır (7). BH tedavisi açısından da iki grup arasında fark vardır: Ailevi boy kısalığında çocuğun boy SDS'si hedef boy SDS'sine yakındır. Bu nedenle BH tedavisi daha az etkilidir. Ailevi olmayan kısalıklarda ise tedavi daha fazla etki gösterir (71). İBK nedenlerine yönelik bir alt sınıflama daha yapılmaktadır:

BH ile ilgili patolojiler:

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

IGF-1 ile ilgili patolojiler:

- 1- Sekonder IGF-1 eksikliği (BH'nin hafif salınım kusurlarına bağlı olarak)
- 2- Primer IGF-1 eksikliği (normal BH ve düşük IGF-1 düzeyi ile seyreder)
- 3- IGF-1 direnci
- 4- Diğer nedenler (72).

2.8.2. Patolojik Boy Kısalıkları

2.8.2.1. Orantısız Boy Kısalıkları

2.8.2.1.1. Kemik Hastalıkları-İskelet Displazileri

Boy kısalığına yol açan kemik hastalıkları klinik ve genetik olarak oldukça geniş bir gruptur. 4000 canlı doğumda 1 görülür. Akraba evliliği yapan toplumlarda görülme sıklığı 500 canlı doğumda 1'e kadar yükselmektedir (73).

İskelet sisteminin hastalıkları çoğunlukla ekstremiteleri veya omurgayı tutar. Kemik displazileri (osteokondrodistrofiler) doğumsal kemik veya kırıldak büyümesinin yetersiz olduğu bir grup bozukluktur. Orantısız boy kısalığına neden olur (25,65). Bunun için oturma uzunluğunun boy uzunluğu ile karşılaştırılması ve yaşa-cinsiyete göre belirlenmiş standart eğrilere göre değerlendirilmesi gerekir (74).

Bir çok kemik displazisi kalıtsaldır ve genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır. Bu patolojilerde KY kemik olgunlaşmasının güvenilir bir göstergesi değildir (25).

Örnek kemik displazileri Tablo 6' da verilmiştir (25).

Tablo 6. Kemik displazileri

Bozukluk	Genetik	Karakteristik Özellikler
Akondroplazi	OD	En sık osteokondrodistrofi tipi, kısa ekstremiteler, Makrosefali, düşük burun kemeri, spinal kanalda kaudal daralma, hidrosefali olasılığı
Hipokondroplazi	OD	Kısa boy, kısa ekstremiteler, akondroplaziye göre belirginliği az yüz bulguları
Akromelik displazi	OR	Kısa distal ekstremiteler, kifoz, frontal belirginlik
Kniest sendromu	Sporadik	Düz yüz, geniş eklemler, platospondili
Kozlowski spondilo metafiziyel displazi	OD	Kısa omurga, pektus karinatus, düzensiz metafizler
Schmid metafiziyel kondrodizplazi	OD	Metafiziyel dizostoz, tibial eğrilik, alt ekstremitelerde düzleşme

2.8.2.1.2. Radyasyon Etkisi

Büyüme kıkırdakları radyoaktif ışınlama nedeniyle zarar görebilir. Binbeşyüz rad (emilen radyasyon dozu) ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını geri dönüşümsüz olarak harap eder. Özellikle onkolojik nedenlerle yapılan medulla spinalis ışınlamasında bu durumla karşılaşılabilir. Vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi nedeniyle gövde uzaması sınırlanır, orantısız boy kısalığı gelişebilir (6).

2.8.2.1.3. Hipofosfatemik Rikets

Çocuklarda hipofosfatemi sonucunda rikets(raşitizm) olabilir. Beslenme eksikliğine bağlı ve diğer benzer tipleri dışında genetik geçişli hipofosfatemi sendromları bulunur. Ortak bozukluk azalmış serum fosforu ve artmış renal tubuler fosfor atılımıdır. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde

genişleme, üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş abseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entezopati ve dejeneratif eklem hastalıkları görülür (75).

2.8.2.2. Orantılı Boy Kısallıkları

2.8.2.2.1. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR)

IUGR tanımlamasında kullanılan ve genelde birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı olan iki grup vardır: Gebelik haftasına göre küçük doğan bebekler (SGA, small for gestational age) ve IUGR olan bebekler. IUGR, gebelikte yapılan kontrollerde fark edilen ve gebeliğin herhangi bir döneminde başlayabilen, devam eden veya etmeyen, bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış büyüme olarak tanımlanır. Bu bebekler SGA da doğabilirler, normal ölçülerde de doğabilirler. SGA tanısı ise doğumdan sonra konulabilir. Bebeğin doğum haftasına göre doğum ölçüleri (ağırlık ve/veya boy) bulunduğu toplumun standartlarına göre $\leq -2SD$ ise SGA tanısı konur. Her SGA, IUGR olmayabilir (65,76).

IUGR ya da SGA nedenleri bebek, anne veya çevre ile ilgili faktörlere bağlı olabilir. IGF-1'in gen delesyonları, nokta mutasyonları ve polimorfizmleri, IGF-1R gen polimorfizmleri, delesyonları ve IGF-1/IGF-1R arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu bilinmektedir (76-79). Küçük doğan bebeklerin yaklaşık % 85'i genellikle ilk 6 ay içinde ağırlık olarak akranlarını yakalarken boy uzamasındaki eşitlenme 2 yıla kadar uzamaktadır (76,80). İki yıla kadar büyüme hızlanmasını yakalamayan grup genellikle kısa kalır. Bu çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarına benzer. Ergenlik süreci öncesinde boy uzaması akranlarını yakalayanlarda yetişkin tahmini hedef boy normaldir. Ergenliğe kısa boylu olarak giren yani boy uzaması akranlarını yakalayamayan çocuklar ise genellikle kısa boylu olarak kalır (76).

2.8.2.2.2. Kromozom Anomalileri

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve kısa boyla seyreden sendromları içeren geniş bir genetik anomali yelpazesi bulunmaktadır (25).

İnsan X ve Y kromozomlarının kısa kolunun küçük delesyonlarının kısa boy ile birliktelik gösterdiği, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR1) büyümeyi olumlu olarak etkileyen bir genin bulunduğu bilinmektedir (81). Bu genin PAR1'in distalinde lokalize bir homeobox geni olduğu tanımlanmıştır ve Rao ve arkadaşlarınınca SHOX olarak adlandırılmıştır (82).

SHOX'un tek doz yetersizliği, Turner Sendromu, İdiyopatik Kısa Boy ve Leri- Weill Diskondrosteozu olmak üzere üç farklı büyüme hastalığına neden olmaktadır (42). SHOX delesyonu bulunan bireylerde hafif iskelet malformasyonlarından ciddi displazilere kadar farklı tablolara rastlanabilir (83).

Kromozom anomalileri genellikle büyüme geriliği ile birlikte bulunur. Klinikte en sık Down ve Turner sendromları görülür (61).

2.8.2.2.2.1. Down Sendromu

En sık olarak 21.kromozom çiftinin iki yerine üç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar. Zeka geriliği, tipik yüz görünümü ve diğer stigmalardan yanında boy kısalığı en belirgin özelliklerinden biridir. Ortalama doğum ağırlıkları normal çocuklara göre 400-600 gr daha az, boyları 2-3 cm daha kısadır. KY doğumda ileri bulunabilir, fakat büyüdükçe kemik olgunlaşması geri kalır. Boy kısalığı tedavi ile düzelmez ve yaşam boyu devam eder (25,61).

2.8.2.2.2.2. Turner Sendromu

X kromozomundan birinin yokluğu veya anormal yapısı nedeniyle oluşan, klasik formu 45 X0 olarak bilinen bir sendromdur. Seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği boy kısalığına neden olur (25). Pterygeum koli, kalkan göğüs, konjenital böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları, kubitus valgus, göz ve kulak anomalileri sendroma eşlik edebilir. Dış görünüş dişidir, fakat gonadlar hipoplazik, fibröz bant şeklindedir (61).

Büyüme geriliğine sebep olan Turner sendromu, boy kısalığı bulunan her kız çocuğunda düşünülmelidir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirginleşir. 12-13 yaşlarından itibaren KY geri kalır. Erişkin boyu 135-145 cm arasındadır (61). Turner sendromunun BH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, boy beşinci persantilin altına düştüğünde BH tedavisi (klasik BH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi Turner sendromlu bir çok hastada erişkin boyun artışını sağlamaktadır (25).

2.8.2.2.3. Boy Kısalığı İle Giden Bazı Sendromlar

- Cornelia de Lange Sendromu
- Rubinstein-Taybi Sendromu

- Russell-Silver Sendromu
- Dubowitz Sendromu
- Bloom Sendromu
- Smith-Lemli-Opitz Sendromu
- Williams Sendromu
- Noonan Sendromu
- Aarskog Sendromu
- Rubinow Sendromu
- Progeria (Hutchinson-Gilford Sendromu)
- Prader-Labhardt-Willi Sendromu

2.8.2.2.4. Endokrin Nedenler

Patolojik boy kısalıklarına neden olan endokrin bozukluklar Tablo 7'deki gibidir:

Tablo 7. Patolojik boy kısalıklarına neden olan endokrin bozukluklar	
1. İzole büyüme hormonu eksikliği	7. Cushing sendromu
2. İdiyopatik izole büyüme hormonu eksikliği	8. Diyabetes insipidus
3. Büyüme hormonu nörosekretuvar bozukluğu	9. Diyabetes mellitus
4. Biyoinaktif büyüme hormonu sendromu	10. Psödohipoparatiroidizm
5. Büyüme hormonu duyarsızlığı (Laron sendromu)	11. Puberte prekoks
6. Tiroid hormonu eksikliği	12. Konjenital adrenal hiperplazi

2.8.2.2.4.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

Yaklaşık 4000–10.000 canlı doğumda 1 görülür. İntrauterin dönemde ya da doğum sonrası oluşan hipotalamus-hipofiz eksenindeki hasarlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Hipotalamus-hipofiz eksenindeki gelişim kusurları, enfeksiyonlar, travmalar, tümörler, konjenital malformasyonlar, genetik faktörler nedenleri arasında sayılabilir. Diğer hormon eksiklikleriyle beraber görülebilir. Sendrom ya da malformasyon dizisine eşlik edebilir. Bu durumda boy kısalığı ve büyüme geriliğine diğer sistemlere ait bulgular da eklenir (5,9,65).

Hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir neden saptanmaz. Bu grup 'idiyopatik izole BHE' olarak adlandırılır (5,9). İzole BHE olgularının klinik bulguları; gelişim geriliği, frontal çıkıklık, bebeksi yüz yapısı, ön fontanelin kapanmasında gecikme, uzamış yeni doğan sarılığı, yeni doğan hipoglisemisi, tiz ses ve erkeklerde mikropenistir (9,84).

BHE düşünülen çocuklarda ilk olarak kan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakılır (85). Olguda en az altı aylık izleminde boy kısalığı ve büyüme hız persentilinin düşük olduğu tespit edilerek ek bir organik sorun bulunmazsa BHE ön tanısı ile ileri tetkikleri yapılır. Eğer yaşına göre IGF-1, IGFBP-3 ve ilk BH değerleri düşük saptanırsa ikinci aşamada klonidin, arjinin, L-dopa, insülin tolerans testi (ITT) gibi BH uyarı testleri yapılır (65,85). BH doruk değeri <10 ng/ml bulunursa ek olarak IGFBP-3 ve IGF-1 düzeylerine bakılarak tanı konulabilir (85). Birçok klinikte BHE tanısında iki uyarı testi kullanılmaktadır, ilk uyarı testinde doruk BH düzeyi <10 ng/ml ise ikinci test yapılmaktadır. Tekrar düşük bulunursa hasta BHE kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml bulunursa hasta tekrar değerlendirilmek üzere izleme alınır.

İzole BHE klinik tabloya ve kalıtımına göre üç alt gruba ayrılır, bu gruplandırma etiyolojiden bağımsızdır (9).

İzole BHE Tip 1: Otozomal resesif geçişlidir.

Tip 1a: İzole BHE'nin en ağır formudur. Genellikle doğum ağırlıkları düşüktür. Yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür. Doğum sonrası 6. aydan itibaren ciddi büyüme gelişme geriliği görülebilir. Bu hastalar BH tedavisine çok iyi yanıt verirler (9,86).

Tip 1b: Etiyolojisinde BHRH reseptör mutasyonları bulunmaktadır. BH seviyesi oldukça düşüktür. BH tedavisine yanıt iyidir (9,86).

İzole BHE Tip 2: İdiyopatik form hariç tutulursa en sık görülen izole BHE'dir. Otozomal dominant geçişlidir. Genellikle BH1 gen mutasyonları ile ilişkilidir. BH seviyeleri oldukça düşüktür. BH tedavisine yanıt iyidir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi değişkendir. Tedavisiz erişkin boyu -1.8 ile -4.5 SD arasında değişir (ortanca -3.6 SD'dir) (9,87).

İzole BHE Tip 3: X'e bağlı resesif geçişlidir. Genellikle BHE ile beraber B hücre tipi immun yetmezlik görülür. Bu duruma çeşitli bölgelerdeki mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (9).

2.8.2.2.4.2. İdiyopatik İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

İzole BHE olgularının büyük kısmı idiyopatiktir. Tanıyı koyabilmek için BH düzeylerinin düşük olması gerekmektedir. Yanlış pozitif sonuçları engelleyebilmek için en az iki uyarı testinin yapılması gerekmektedir (5).

Doğumda makat gelişi, yeni doğan döneminde hipoglisemi atakları, uzamış yeni doğan sarılığı, mikropenis ve önde tek kesici diş olması klinik bulguları arasında sayılabilir (9,84).

BH tedavisine erken yaşta başlayan olgularda hedef boya ulaşmak mümkündür. Yine de gerçek boy beklentisi, normal boy dağılımının alt sınırlarına yakın olmalıdır (88).

2.8.2.2.4.3. Büyüme Hormonu Nörosekretuar Bozukluğu (BHNB)

Boy kısalığı bulunan bir çocukta yapılan iki uyarı testinden birinin sonucu ≥ 10 ng/ml ise hastanın fizyolojik BH doruklarının normal olup olmadığını saptamak için 24 saat veya gece uykusu boyunca BH düzeylerine bakılır (30 dk arayla). BHNB olan çocuklarda uyarı testi sonrası BH cevabı normal iken spontan salınım monitorizasyonunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeydedir. Kan IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri ve egzersiz testine yanıt düşük bulunabilir. BH doruk sayısı ve düzeylerinde anormallik bulunursa kısa dönem BH tedavisi uygulanarak, tedavinin cevabına bakılır ve hastaya tanı konur (5-8,65). BHNB olan hastaya uyku testi ya da monitorizasyon yapılmadığında hasta, uyarı testi sonuçları normal olduğundan İBK olarak tanımlanır (7). İBK olan çocuklarda uyku testi ve 24 saatlik BH profili normal bulunur (89). BHNB hafif dereceli BHE grubuna girerek, İBK olarak takip edilen hastaların bir kısmındaki asıl sorunu teşkil eder. Bazı İBK hastalarında hafif düzeyde BH eksikliği, düşük doz BH tedavisine alınan olumlu cevapla gösterilmiştir (7).

İBK terimi, yaşa ve cinsiyete göre sebebi açıklanamayan boy kısalığı (Amerikan Pediatri Akademisi 'ne göre -2 SDS'den daha düşük veya Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(USFDA)'ne göre -2.25 SDS'den daha düşük) bulunan ve BH düzeyi normal saptanan (farmakolojik uyarı testleri sonucunda BH düzeyi 10 ng/ml üzerinde ise) tüm çocukları kapsamaktadır. Buna ek olarak, bu çocuklarda bilinen bir hastalık olmaması, IUGR bulunmaması, normal vücut oranlarına sahip olmaları, yeterli kalori alımlarının olması ve psikiyatrik bir rahatsızlıklarının bulunmaması gerekmektedir (90). İBK olarak tanımlanan çocukların yaklaşık %75'inde reseptör veya postreseptör düzeyinde IGF duyarsızlığı düşündürülen normal IGF düzeyleri bulunmaktadır. Literatürde IGF-1 reseptöründe tanımlanmış defekti bulunan sadece dört hasta bildirilmiştir. Bu vakalar IGF-1 direncinin moleküler mekanizması hakkında fikir vermektedir (91,92).

BHE, BH duyarsızlığı veya İBK bulunan hastaların BH veya IGF-1 serum düzeylerine göre ayırt edilmesi, biyokimyasal verilerin sıklıkla çakışması nedeniyle zordur. İBK'i sınıflandırmak için serum IGF-1 düzeylerinin ölçümü tanıda yardımcı olabilir. Buna göre İBK, IGF eksikliği veya direnci şeklinde sınıflandırılabilir. IGF-1 jenerasyon testi de etiyolojiye yönelik yararlı olabilir. (93).

Parsiyel (kısmi) BH eksikliği veya duyarsızlığı olarak tanımlanan BHNB tanı kriterleri; boy < 1. persantil, büyüme hızı $\leq 4\text{cm/yıl}$ (ergenlik öncesi), kronolojik yaşa göre KY 2 yıl veya daha fazla geri, uyarı testlerine BH cevabı normal ($\geq 10\text{ng/ml}$), kan IGF-1 düzeyleri ve 24 saatlik spontan BH düzeyleri düşük olmalıdır (6,8). Kranial radyasyona maruz kalan çocuklar, BHNB kategorisinde yer almaktadır (94).

2.8.2.2.4.4. Biyoaktif Büyüme Hormonu Sendromu

Bu tablo ilk kez 1978 yılında Kowarski ve ark.(95) tarafından bildirilmiştir. Ağır boy kısalığı olan iki çocukta düşük serum IGF-1 düzeyleri, BH uyarı testlerine normal yanıt, jenerasyon testinde artmış serum IGF-1 düzeyleri ve BH tedavisine verilen iyi yanıt bildirilerek 'biyoaktif BH sendromu (BBH)' olarak adlandırılmıştır. Bu iki hastada BH biyolojik olarak inaktif bulunmuştur (95). Olguların klinik bulguları klasik izole BHE 'ne benzer; serum BH düzeyleri normal fakat BH işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-1 sentezi ve salınımı uyarılmaz ve sonuç olarak IGF-1 kan düzeyleri düşük bulunur (5,9).

İmmunolojik olarak saptanan fakat biyolojik olarak yetersiz olan BH, bildirilen bazı hastalara bakılarak dolaşımdaki radyoimmunoassay yöntemi ile bulunan normal düzeyde BH

ve düşük IGF-1 düzeylerinin bulunması ile tanımlanmıştır (95). Bu vakalarda BH için yapılan radyoreseptör tahlili, radyoimmunoassay yöntemindekine göre daha düşük seviyelerde ölçülmüştür ve rekombinant BH tedavisine olan yanıt izole BHE 'de görülen yanıtla benzer sonuçlar vermiştir (95,96).

Biyoinaktif veya yetersiz BH üretimi İBK bulunan hastalarda olabilir. Buna örnek olarak, BH1 geninde mutasyon tesbit edilen vaka bildirimleri gösterilebilir. Takahashi ve ark.(97) tarafından 1996 yılında yapılan bir çalışmada BBH tanısı düşünülen bir hastada BH1 genindeki heterozigot tek aminoasitin yer değiştirmesi ile oluşan bir mutasyon saptanmış fakat izoelektrik odaklamada anormal BH artışı olmasına rağmen normal olanına da rastlanması ve hastanın babasının normal olması hastada bu durumun patolojik olmadığını göstermiştir. Buna benzer tablonun görüldüğü hastalarda Binder ve ark.(98) tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada moleküler defekt araştırılırken, boy kısalığı olan 200 çocukta BH yetersizliği bulunduğu bildirilmiştir. Bunlardan üçünde BHE ile uyumlu olan büyüme hızları, boy kısalığı, yüksek bazal ve uyarılmış BH düzeyleri ve serumda düşük IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonları saptanmıştır. BH için yapılan bir fare lenf hücresi proliferasyonu ve immunfonksiyon tahlilleri radyoimmunoassay yöntemindeki sonuçlara göre anormal düşük yanıtlar vermiştir. Kaplanan bölgenin her iki kolunun ve genomik DNA nın görüntü alanlarının yüksek çözünürlüklü dizilimi ve DNA kodonunun dizilimi, hiçbir hastada BH1 gen mutasyonunu göstermemiştir. Anormal translasyon ürününün biyolojik aktivitesindeki azalmanın, bu hastalardaki posttranslasyonel işlemde kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (98). Besson ve ark. (99) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada boy SDS -3,6 olan 9 yaşında bir erkek çocukta BH1 gen mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon (GH-C53S) BH içindeki disülfid bağlarının yıkımına ve BH-BHR sinyalizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Hasta bu mutasyon için homozigot iken, ebeveynlerin heterozigot olduğu bildirilmiştir.

2.8.2.2.4.5. BH Direnci (Duyarsızlığı)

BH direnci, BH-IGF-1 eksenindeki BH dışı eksikliklere bağlı oluşur (53). Bu tabloda izole BHE'nin aksine BH düzeyleri normal veya yüksek bulunurken IGF-1 düzeyleri çok düşük bulunur (39,100).

İlk kez 1966'da Laron ve ark.(101) tarafından bir grup çocukta serum BH seviyelerinin yüksek bulunması sonucu genetik geçişli hipofiz kaynaklı cücelik olarak tanımlanan Laron sendromu (ya da Laron tipi cücelik), Godowski ve ark.(102) 1989'da BHR

genini tanımlaması ve Laron sendromuna yol açan genetik mutasyonları göstermesiyle moleküler genetik açısından netlik kazanmaya başladı. Otozomal resesif geçişli olan sendromun ismi son zamanlarda "primer BH direnci (duyarsızlığı)" olarak anılmaktadır (7,39,100). Klinik olarak doğum sonrası ağır büyüme geriliği bulunur. Beraberinde normal-yüksek kan BH düzeyleri ve düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri görülür. IGF-1'in jenerasyon testine yanıtı düşüktür (100).

2.8.2.2.4.6. Tiroid Hormonu Eksikliği

Hipotiroidi lineer büyümeyi olumsuz yönde etkiler. Doğumsal veya edinsel olabilir (25,61). Konjenital hipotiroidide bulgular, özellikle ağır olgularda hayatın ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Daha hafif formlarında erken çocukluk döneminde bulgu vermeyebilir ve ileriki yaşlarda kendini gösterebilmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen bulgu büyüme geriliğidir. Tiroksin tedavisine yanıt çok iyidir. Tedavi ile büyüme hızlanır, çocuk kendine uygun büyüme çizgisini yakalar ve KY normale döner (65). Geç tanı konularak tedavisine geç başlanan doğumsal tiroid eksikliği, ağır boy kısalığına, zeka geriliğine, birçok metabolik ve morfolojik bozukluklara neden olur. Nöromotor gecikme, kabızlık, deri kuruluğu, fontanel kapanmasında ve diş çıkışında gecikme bunlardan bazılarıdır. Büyüme hızının azalmasının yanında KY belirgin olarak geri kalır (25,61).

2.8.2.2.4.7. Cushing Sendromu

Glukokortikoid fazlalığı nedeniyle oluşan ve büyüme hızının azalmasına neden olan bir sendromdur. Fizik muayenede boy kısalığı ile beraber relatif obezite vardır. Aydede yüz, pletore, bufalo hörgücü, stria, akne, virilizasyon ve hipertansiyon olabilir. Tanısı; anormal glukokortikoid (24 saatlik idrarda serbest kortizol/kreatinin'e göre) salınımının gösterilmesi ve ekzojen glukokortikoid verilmesine karşın yeterli derecede baskılanamayan kortizol yanıtlarının gösterilmesi ile konur. Tedavi; ekzojen glukokortikoid alımının azaltılması veya kesilmesi, pituiter veya adrenal kaynaklı bir tümör varsa cerrahi tedavidir (25,61).

2.8.2.2.4.8. Diyabetes İnsipitus

Tedavi edilmezse veya yeterli kontrol edilemezse büyüme hızı azalır. Bu durumun nedeni genellikle yetersiz kalori alımıdır. Santral diyabetes insipitusta vazopressin tedavisi ile aşırı sıvı alımı dramatik olarak azalmaktadır. Nefrojenik diyabetes insipitus tedavisi ise daha komplekstir (25).

2.8.2.2.4.9. Diyabetes Mellitus

İnsuline bağımlı diyabeti olan çocuklarda büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. Kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde büyüme geriliği daha belirgindir (61).

2.8.2.2.4.10. Psödohipoparatiroidizm

Boy kısalığı, tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına rağmen serum kalsiyum düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Yüksek doz D vitamini ile hipokalsemi kontrol altına alınabilir. Boy kısalığının tedavisi yoktur (61).

2.8.2.2.4.11. Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Bu çocukların boyu erken dönemde yaşlarına göre uzun olmasına karşın, hızlı kemikleşme nedeniyle erişkin boyu kısa kalır (61).

2.8.2.2.5. Duygusal Açlık Sendromu

Bu sendrom Powell ve ark.(103) tarafından "anneden mahrumiyet sendromu" olarak tanımlanmıştır. Bu çocuklarda bilinen bir hastalık olmamasına rağmen İlgı eksikliği nedeniyle büyüme geriliği bulunmaktadır. Bu duruma en sık okul çağı çocuklarında rastlanmaktadır. Çocuğun bulunduğu ortamın iyileştirilmesi ile hem klinik hem de laboratuvar bulguları düzelir. Tedavi edilmeyen çocuklar kısa boylu kalır (65).

2.8.2.2.6. Beslenme Bozuklukları

Beslenme yetersizliği sonucu büyüme geriliği oluşabilir. Bu tablo en belirgin olarak, Kwashiorkor ve Marasmus beslenme yetersizliği sendromlarında görülür (65).

2.8.2.2.7. Kronik Hastalıklar

Birçok kronik hastalık çocukluk çağında büyüme geriliğine neden olur. Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromları, astım, böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi bu hastalıklardan bazılarıdır (65).

2.8.2.2.8. Metabolik Nedenler

Bu grupta mukopolisakkaridozlar ve diğer depo hastalıkları yer almaktadır (67).

2.9. Boy Kısalıklarının Tedavisi

Boy kısalığının tedavisinde öncelikli olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bunun yanında BHE ve boy kısalığı ile giden bazı ek tablolarda BH tedavisi uygulanmaktadır (104). Ergenlik döneminde epifizlerin kapanmasından dolayı ergenlik öncesi dönemde, hedef boyuna göre çok kısa olanlar veya tedaviye geç başlayanlara ek olarak gonadotropin salgılatıcı hormon tedavisi başlanarak ergenlik bir süre geciktirilir (105). Son dönemlerde BH direnci ve primer IGF-1 eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinan insan IGF-1 üretilmiştir ve bazı ülkeler bunun için tedavi onayı almıştır (106).

BH tedavisi verilen hastaların izlemi, tedaviye uyum ve kontrol açısından önemlidir. Üç-altı aylık aralıklarla pediatrik endokrinolog tarafından büyüme hızı, SDS artışı bakılacak en önemli parametrelerdir. Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi, hipotiroidi, hiperglisemi ve yan etkiler açısından da değerlendirme yapılmalıdır (107).

2.9.1. BH Tedavisi

BH, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edildi. Biyokimyasal yapısı ise 1972 yılında aydınlatıldı (104). İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları, 1985 yılına kadar kullanılırken; tedavinin etkinliğinin daha az oluşu ve Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi nedeniyle rekombinant genetik teknoloji ile sentetik BH elde edilmesi ihtiyacı doğdu (104,108).

Rekombinant insan büyüme hormonu (rhBH) tedavisi ilk olarak oral yoldan verilmekteydi; fakat etkinliğin az olması nedeniyle, zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk subkutan enjeksiyon tedavisine geçildi (104,109). İlk dönemlerde rhBH yalnızca BHE olan çocuk hastalara verilirken, üretiminin kolaylaşması ile Turner sendromu, Noonan Sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, çölyak gibi kronik hastalıklar, ISS ve SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda da rhBH tedavisi kullanılmaya başlandı. Ek olarak, erişkinlerde BHE nedeni olan durumlarda ve kısa bağırsak sendromu gibi kronik beslenme yetersizliği olan durumlarda kullanılmaktadır (104,108,109).

2.9.2. BH Tedavisinin Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları

BH tedavisinin en sık yan etkisi enjeksiyon bölgesinde geçici rahatsızlıklardır (104) (Tablo 8). Özellikle çocuklara özgü yan etkileri, geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır (110,111). BH tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde ve tedavisini takiben hastaliksız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontrendikedir. Çocuklarda epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir (112).

Tablo 8. Büyüme hormonu tedavisinin yan etkileri

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde Aralık 2007-Aralık 2014 tarihleri arasında Büyüme Hormonu Nörosekretuar bozukluğu veya Biyoaktif Büyüme Hormonu saptanarak BH tedavisi alan olgularda BH tedavisinin özelliklerini saptamak amacı ile geriye dönük olarak yapılan retrospektif bir çalışmadır. Veriler, poliklinik kayıt ve dosyaları taranarak toplanmıştır. Çalışma için, Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 03.03.2015 tarih ve 2015/1 karar numarasıyla onay alınmıştır.

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Hastaların dosyalarından; özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, her kontrollerinde fizik muayene bulguları, boy ve ağırlık ölçümleri, vücut kitle indeksi, z skoru, anne-baba boyu, hedef boyu, KY, delta KY, puberte evreleri, laboratuvar testi sonuçları, kullandıkları ilaç dozları kaydedildi. Olguların öz ve soygeçmiş öyküleri ayrıntılı olarak değerlendirilerek gebelik, perinatal ve postnatal döneme ait sorunlar, çocuğun doğum ağırlığı ve boyu, boy kısalığının fark edildiği dönem, geçirilmiş hastalık, kaza ve ameliyatlar, kullandığı ilaçlar, iştah durumu ve başka şikâyetleri olup olmadığı sorgulandı. Çocukların poliklinik kontrolleri sırasında boyları 0,1 cm'ye duyarlı ve duvara monte edilmiş Harpenden stadyometresi ile ağırlıkları da elektronik hassas tartı ile ölçülerek kaydedildi. Hastaların boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak VKİ hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın (113) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanıldı. Çalışmamızda tüm oksolojik veriler SDS değeri belirlenerek istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Ailevi hedef boy (AHB) kız ve erkek hastalar için $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} \pm 13) / 2$ formülü ile hesaplanıp elde edilen değer in yetişkin boy SDS' si hesaplandı. Delta SDS değeri olgunun tedavi başlangıcındaki boy SDS-AHB SDS olarak tanımlandı. KY tanı öncesi, tanı anında ve tedavi başladıktan sonra yılda bir kez olmak üzere sol el bilek grafisi çekilerek belirlendi. Hastaların grafileri film arşivinden bakılarak, Greulich-Pyle radyoloji atlası kullanılarak değerlendirildi. KY'e bakılarak, öngörülen erişkin boy hesaplandı. Olguların takvim yaşı (TY) ile KY arasındaki fark hesaplanarak Delta (Δ) KY belirlendi. Hastaların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi. Kız çocuklarında meme gelişimi Tanner evrelemesine göre T2, erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü 4 ml olanlarda puberte başlamış olarak kabul edildi. Testis volümü 4-10 cc ise evre 2, 10-15 cc ise evre 3, 15-25 cc ise evre 4, 25 cc üzerinde ise

evre 5 olarak tanımlandı. Hastaların tam kan sayımı, idrar ve dışkı incelemeleri, kan biyokimyası (kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz), serum çinko düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, IGF-1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri, doku transglutaminaz antikoru, hormon uyarı testleri ve radyolojik tetkikler gibi büyüme geriliğine ilişkin tüm laboratuvar testleri incelenerek kaydedildi. Sendromik bulguları olan olgulardan kromozom analizi çalışıldı. Olgulara Ülkemizde farklı müstahzar isimlerde piyasada bulunan rhBH 30 mcg/kg/gün dozunda başlanarak gece uyumadan yarım saat önce cilt altı enjeksiyonlar şeklinde günlük olarak uygulandı.

3.2. BH Uyarı Testleri

Öncelikle her olguya 15 kg altında 125 mg, 30 kg altında 250 mg, 30 kg üstünde 500 mg olmak üzere L-Dopa (madopar) sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. BH 10 ng/dl'nin altında ise farklı günde 150 mcg/m² klonidin (catapressan) sabah aç karnına ağızdan verilerek 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı. İki BH uyarı testinden herhangi birisine yanıt alınan (L-Dopa veya klonidin uyarı testinde maksimum BH yanıtı >10 ng/ml) hastaya uyku testi yapıldı.

3.3. Uyku Testi

Hasta öncelikle uyku testi için yatırılarak damar yolu kateteri takıldı. Uyuması için ışık ve ses bakımından rahat edebileceği bir oda hazırlanan hastanın akşam 21:00'dan sonra beslenmemesi önerildi. Uyumasının ardından 24:00-04:00 saatleri arasında hastadan 9 kez yarım saat aralıklarla BH düzeyini tayin etmek için kan alındı. BH düzeyi <10 ng/ml ise uyku testine yanıtın olmadığı kabul edilerek hastaya BHNB tanısı konuldu.

3.4. Jenerasyon Testi

Uyku testi neticesinde BH düzeyi >10 ng/ml bulunan hastaya ise jenerasyon testi yapıldı. Bunun için hastaya 4 gün boyunca art arda BH 30 mcg/kg/gün dozda subkutan olarak verildi. BH verilmeden önce ve test sonunda hastadan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini tayin etmek için kan alındı. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde en az %30 artış bulunan hastaya BBH tanısı konuldu.

3.5. 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, BHNB olan hastalar için; uyku testi sonucu BH düzeyi <10 ng/ml bulunan hastalar çalışmaya dahil edilirken, BBH tanısı için; uyku testi sonucu BHNB tanısı dışlanan hastalarda yapılan jenerasyon testi sonucu IGF düzeylerinde en az %30 artış saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.
- 2) Hipotiroidisi olan hastalar, ötiroid hale getirildikten sonra BH uyarı testleri yapıldığı için çalışmaya dahil edildi.

3.6. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1) İki BH uyarı testinden her ikisine de yanıt alınmayan (L-Dopa ve klonidin uyarı testinde maksimum BH yanıtı <10 ng/ml) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
- 2) BHNB tanısı için; BH uyarı testleri sonrasında yapılan uyku testi neticesinde BH düzeyi >10 ng/ml bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.
- 3) BBH tanısı için; BH uyarı testleri sonrasında yapılan uyku testi neticesinde BH düzeyi <10 ng/ml bulunan ve jenerasyon testi sonucu IGF düzeylerinde en az %30 artış saptanmayan hastalar çalışmanın dışında tutuldu.
- 4) İskelet displazisi, Sendromlar, Kronik hastalıklar gibi büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek ek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.7. Kontroller

Tedavisi başlanan olgular üçer aylık aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her kontrolde olguların detaylı fizik muayenesi, boy ve ağırlık ölçümleri, pubertal durumu, boy SDS'leri ve SDS kazançları, boy uzama hızları kaydedildi. Yıllık kontrollerde tiroid fonksiyon testleri, kan şekeri, IGF-1, IGFBP-3 ve tam idrar tahlili rutin olarak tayin edildi. Yıllık büyüme hızı 5.5 cm altında olan, epifiz hattı kapanan ve/veya boy persentili 25'ten büyük olan veya erkeklerde 165 cm, kadınlarda 155 cm ve üstü boya erişen olguların tedavisi sonlandırıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, yüzde) hesaplandı. Nicel değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle yapıldı. Farklı zaman periyotlarında ölçülen değişkenlerin karşılaştırılmasında Repeated Measures ANOVA (post hoc Fisher' LSD test), Paired Samples t-test ve Wilcoxon testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkilerin derecesi ve yönü hakkındaki bilgi Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile elde edildi. Oran karşılaştırmalarında Binomial testten yararlanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS 21 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Tanımlanması, Demografik Verileri

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde Aralık 2007-Aralık 2014 tarihleri arasında izlenen, Büyüme Hormonu Nörosekretuvar bozukluğu veya Biyoaktif Büyüme Hormonu saptanan, BH tedavisi alan 65 olgu ile geriye dönük olarak yapıldı. Hastalar ortalama 2,16 yıl tedavi aldılar. Olguların 36'sı (%55) erkek ve 29'u kız (%45) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların cinsiyete göre dağılımı

	N	%	P
Kız	29	44.6	0.45
Erkek	36	55.4	
Total	65	100	

Hastalar, tanılarına göre 2 grup altında sınıflandırıldı; Grup-1: Nörosekretuvar disfonksiyon (n:24), Grup-2: Biyoaktif büyüme hormonu (n:41) (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların tanısına göre sınıflaması

	n	%
BHNB	24	36.9
BBH	41	63.1
Total	65	100

4.2. Antropometrik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi en düşük yaş 3,3 yıl, en yüksek yaş 16,6 yıl, ortalama yaş (\pm SD) 11,9 \pm 2,9 takvim yılı olarak saptandı. Tedavi öncesi yıllık büyüme hızları en düşük 0,6 cm/yıl, en yüksek 7,4 cm/yıl, ortalama 4,2 \pm 1,1 cm/yıl idi. Olguların tedavi başındaki boyu en düşük 83,2 cm, en yüksek 156,4 cm, ortalaması 128,9 \pm 15,7 cm, vücut ağırlığı en düşük 8,7 kg, en yüksek 51,3 kg, ortalaması 28,3 \pm 7,9 kg, boy SDS'si en düşük -4,49, en yüksek -2,51, ortalama -3.45 \pm 0.4, vücut ağırlığı SDS'si en düşük -4, en yüksek -1,25, ortalaması -2.78 \pm 0.7, VKİ' lerinden en düşük olanı 12,5, en yüksek olanı 22,2, ortalama olarak 16,3 \pm 1.7, KY en düşük 0,25, en yüksek 16, ortalama 9,6 \pm 3,2 yıl olarak bulundu. Tedavi başındaki TY ile KY arasındaki fark (delta KY) en düşük -0,1, en yüksek 4,9, ortalaması 2.3 \pm 1.1 olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların antropometrik özellikleri

	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tedavi başlangıç boyu	65	128.9	15.7	132.2	83.2	156.4
Tedavi başlangıç vücut ağırlığı	59	28.3	7.9	28.6	8.7	51.3
TY ted.başl.	65	11.9	2.9	12.4	3.3	16.6
KY ted.başl	64	9.6	3.2	10	0.2	16
Tedavi başl.z skoru boy	65	-3.45	0.4	-3.45	-4.49	-2.51
Tedavi başl.z skoru kilo	59	-2.78	0.7	-2.72	-4	-1.25
Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı	45	4.2	1.1	4.3	0.6	7.4
VKİ ted.başl.	59	16.3	1.7	16.3	12.5	22.2
Delta KY ted.başl.	64	2.3	1.1	2.1	-0.1	4.9

Doğum öyküleri dikkate alındığında preterm olan olguların oranı (n:6) (%10,3) term olanlara (n:32) (%89,7) göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Doğum ağırlığı ortalama olarak 2788 ± 810 kg olmak üzere en düşük 1000 gr, en yüksek 4600 gr bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların preterm/term oranı

	n	%	P
Preterm	6	10.3	0.04
Term	52	89.7	
Total	65		

Hastaların hipofiz MR sonuçları değerlendirildiğinde, 1 hastada parsiyel empty sella saptandı.

11 hasta, hipotiroidi tanısı alan ve tiroid hormon replasmanı tedavisi başlanıp ötiroid hale getirildikten sonra BH tedavisi başlanan hastalardı.

1 hasta skolyoz, 1 hasta da doğuştan kalça çıkığı nedeniyle opere olmuş hastalardı. 1 hasta FMF, 1 hasta enürezis diurna nedeniyle tedavi almaktaydı. 1 hasta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle tedavi almaktaydı. 1 hastada hafif AY mevcuttu.

4.3. Ergenlik Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların ergenlik muayeneleri yapılarak, Tanner yöntemine göre evrelendirildi. Ergenlik başlangıcı olarak kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması esas alındı. Tedavi öncesi prepubertal olanlar kız cinsiyete göre %41,3 (n:12), erkek cinsiyete göre %50 (n:18) iken tedavi sonrası prepubertal olanlar kız cinsiyette bulunmazken, erkek cinsiyete göre %13 (n:2) bulundu. Tedavi sonrası pubertal olanlar tedavi öncesine göre kız cinsiyete göre %42 oranında artarken, erkek cinsiyete göre %36,6 artış gösterdi (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların puberte evrelerinin tedavi öncesi ve sonrası cinsiyete göre dağılımı

	N							
			Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Prepubertal/pubertal oranı (prepub%)
Puberte evresi/tedavi öncesi	Kız	29	12	5	8	2	2	12/17 (%41.3)
	Erkek	36	18	8	9	1	-	18/18 (%50)
Puberte evresi/tedavi bitiş	Kız	12	-	-	3	3	6	0/12 (0)
	Erkek	15	2	3	4	6	-	2/13 (%13.3)

4.4. IGF-1 ve IGFBP-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Test Sonuçları

BHNB tanılı hastaların tedavi öncesi en düşük IGF-1 düzeyi 25 ng/ml, en yüksek IGF-1 düzeyi 262 ng/ml, ortalama IGF-1 düzeyi 127,6±62,1 ng/ml idi. BBH tanılı hastaların ise tedavi öncesi en düşük IGF-1 düzeyi 25 ng/ml, en yüksek IGF-1 düzeyi 479 ng/ml, ortalama IGF-1 düzeyi 172±113,7 ng/ml idi. BHNB tanılı hastaların tedavi öncesi en düşük IGFBP-3 düzeyi 1,4 ng/ml, en yüksek IGFBP-3 düzeyi 5,7 ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi 3,4±0,9 ng/ml idi. BBH tanılı hastaların ise tedavi öncesi en düşük IGFBP-3 düzeyi 0,8 ng/ml, en yüksek IGFBP-3 düzeyi 5,8 ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi 3,4±1 ng/ml idi (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tedavi öncesi IGF-1 düzeyi	BHNB	21	127.6	62.1	119	25	262
	BBH	40	172	113.7	136.5	25	479
Tedavi öncesi IGFBP-3 düzeyi	BHNB	21	3.4	0.9	3.6	1.4	5.7
	BBH	39	3.4	1	3.6	0.8	5.8

BH uyarı testleri değerlendirildiğinde BHNB tanılı hastalarda en düşük yanıt 10,1 ng/ml, en yüksek yanıt 37,5 ng/ml, ortalama yanıt $17,2 \pm 8$ ng/ml, BBH tanılı hastalarda ise en düşük yanıt 10,1 ng/ml, en yüksek yanıt 33,7 ng/ml, ortalama yanıt $16 \pm 5,8$ ng/ml olarak saptandı. BHNB tanılı hastalarda uyku testine en düşük yanıt 1,7 ng/ml, en yüksek yanıt 9,9 ng/ml, ortalama yanıt $6,6 \pm 2,4$ ng/ml idi. BBH tanılı hastalarda ise uyku testine en düşük yanıt 10,3 ng/ml, en yüksek yanıt 40 ng/ml, ortalama yanıt $17,6 \pm 7,9$ ng/ml bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların BH uyarı testine ve uyku testine verdiği yanıtlar

		N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Farmakolojik uyarıya max.yanıt	BHNB	24	17.2	8	13.3	10.1	37.5
	BBH	41	16	5.8	14.7	10.1	33.7
Uyku Testine yanıt	BHNB	22	6.6	2.4	7.2	1.7	9.9
	BBH	39	17.6	7.9	14.5	10.3	40

Olguların jenerasyon testi sonrası en düşük IGF-1 düzeyi 45,7 ng/ml, en yüksek IGF-1 düzeyi 1148 ng/ml, ortalama IGF-1 düzeyi $373,1 \pm 202,3$ ng/ml idi. Jenerasyon testi sonrası en düşük IGFBP-3 düzeyi 2,07 ng/ml, en yüksek IGFBP-3 düzeyi 7 ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi $4,6 \pm 1,1$ ng/ml idi. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 düzeyinde $\%149 \pm 106,1$ artış saptanırken, IGFBP-3 düzeylerinde $\%47 \pm 41,1$ artış bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin dağılımı

	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	% artış
IGF-1 ilkdüzei	61	156.8	100.7	130	25	479	
Jenerasyon Testi sonrası IGF-1	40	373.1	202.3	346.5	45.7	1148	149
IGFBP-3 ilkdüzei	60	3.4	1	3.6	0.88	5.84	
Jenerasyon Testi sonrası IGFBP-3	38	4.6	1.1	4.7	2.07	7	47

Tedavi başlangıcında ölçülen IGF-1 değeri, jenerasyon testi sonrası ölçülen IGF-1 değerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.001$)(Tablo 17).

Tablo 17. Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması

		IGF-1 ilk düzeyi	Jenerasyon testi sonrası IGF-1
N		61	40
Persantil	25.	99.9	240.7
	50.(ortanca)	130	346.5
	75.	193	464.5
P		<0.001	

Tedavi başlangıcında ölçülen IGFBP-3 değeri, jenerasyon testi sonrası ölçülen IGFBP-3 değerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0.001$)(Tablo 18).

Tablo 18. Olguların tedavi öncesi ve jenerasyon testi sonrası IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

		IGFBP-3 ilk düzeyi	Jenerasyon testi sonrası IGFBP-3	
Eşleştirilmiş farklar	Ortalama	-1.1		
	Standart sapma	1.01		
	Ortalama farkın %95 güven aralığı	Alt sınır	-1.4	
		Üst sınır	-0.8	
P		<0.001		

4.5. Tedavinin Büyüme Hızına Olan Etkisi ve Diğer Verilerle İlişkisi

Hastalarda tedavi başlarken verilen BH dozları, en düşük 27,1 mcg/kg/gün, en yüksek 46 mcg/kg/gün, ortalama 32,8 mcg/kg/gün olarak belirlendi. BH tedavisine yanıt her iki grupta da olumluydu. Tedavi başlangıcında boyları en düşük 83,2 cm(boy SDS -4), en yüksek 156,4 cm(boy SDS -2,87), ortalama boy 128,9±15,7 cm, ortalama boy SDS -3,44 bulundu. Tedavi bitişinde ise boyları ise en düşük 109,7 cm(boy SDS -2,93), en yüksek 161,7 cm(boy SDS -1,97), ortalama boy 147,2±10,6 cm, ortalama boy SDS -2,58 idi (Tablo 19).

Tablo 19. Olguların tedavi öncesi ve sonrası boylarının karşılaştırılması

	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Tedavi başlangıç boyu	65	128.9	15.7	132.2	83.2	156.4
Tedavi bitiş boyu	42	147.2	10.6	149	109.7	161.7

Tedavi başlangıcında boy SDS'si en düşük -4,49, en yüksek -2,51, ortalama -3.45±0.4 iken tedavinin 1.yılında en düşük -4,04, en yüksek -1,76, ortalama -2,95±0,5, 2.yılında en düşük -3,84, en yüksek -1,66, ortalama -2,62±0,5, 3.yılında en düşük -3,08, en yüksek -1,44, ortalama -2,22±0,4 bulundu. Tedavi bitişinde ise boy SDS'si en düşük -4,04, en yüksek -1,73, ortalama -2,58±0,5 saptandı. Sonuç olarak, BH tedavisinin boy z skorunu olumlu yönde etkilediği görüldü (Tablo 20).

Boy SDS değişimini yıllara göre değerlendirdiğimizde, tedavinin 1.yılındaki, 2.yılındaki ve 3.yılındaki boy SDS'sinin tedavi başlangıcındaki boy SDS'sine göre karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı (p<0.001) saptandı. Tedavi bitişinde boy SDS'sinin tedavi başlangıcındaki boy SDS'sine göre anlamlı olarak arttığı (p<0.001) gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların boy SDS değerlerinin karşılaştırılması

	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Ted.başl. boySDS	65	-3.45	0.4	-3.45	-4.49	-2.51
*TS.boySDS 1.yıl	59	-2.95	0.5	-2.97	-4.04	-1.76
*TS.boySDS 2.yıl	38	-2.62	0.5	-2.59	-3.84	-1.66
*TS.boySDS 3.yıl	18	-2.22	0.4	-2.29	-3.08	-1.44
*Ted.bitiş boySDS	42	-2.58	0.5	-2.5	-4.04	-1.73

* : baseline değere göre karşılaştırıldı. Herbiri için p<0.001

Tedavi başlangıcında KY en düşük 0,25 yıl, en yüksek 16 yıl, ortalama $9,6 \pm 3,2$ yıl iken tedavi bitişinde KY en düşük 8 yıl, en yüksek 17 yıl, ortalama $12,9 \pm 1,9$ yıl bulundu. Ortalama tedavi süresi 2,16 yıl olduğu halde KY artışı 3,3 yıl bulunarak beklenen düzeyden daha fazla artmış olduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Olguların tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşının değerlendirilmesi

	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
KY ted.başl. (yıl)	64	9.6	3.2	10	0.25	16
KY ted.bitiş (yıl)	25	12.9	1.9	13.5	8	17

Tedavi bitiminde ölçülen KY ortanca değeri, tedavi başlangıcında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 22).

Tablo 22. Olguların tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı değerlerinin karşılaştırılması

		KY ted.önc.	KY ted.bitiş	p
N		64	25	
Persantil	25.	8.08	11.5	<0.001
	50.(ortanca)	10	13.5	
	75.	11.5	14	

Olguların tedavi öncesi yıllık büyüme hızları en düşük 0,6 cm/yıl, en yüksek 7,4 cm/yıl, ortalama 4.2 ± 1.1 cm/yıl idi. Tedavinin 1. yılında ise yıllık büyüme hızları en düşük 1,6 cm/yıl, en yüksek 11,8 cm/yıl, ortalama 7.9 ± 2.2 cm/yıl, 2.yılında en düşük 2 cm/yıl, en yüksek 11,7 cm/yıl, ortalama 7.1 ± 1.6 cm/yıl, 3.yılında en düşük 0,3 cm/yıl, en yüksek 11,3 cm/yıl, ortalama 6.4 ± 2.9 cm/yıl, 4.yılında en düşük 4,2 cm/yıl, en yüksek 9,3 cm/yıl, ortalama 6.7 ± 2.06 cm/yıl, 5.yılında ortalama 4,4 cm/yıl bulundu. Böylece tedavinin yıllık büyüme hızını arttırdığı gözlemlendi (Tablo 23).

Farklı periyotlardaki yıllık büyüme hız değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu ($p<0.001$). Bu farklılığa neden olan periyot/periyotları belirlemek için post-hoc test yapıldı. Buna göre 2. ve 3.yılda ölçülen büyüme hızları dışında farklı periyotlarda ölçülen büyüme hızlarının tüm ikili karşılaştırmaları sonucunda anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 23).

Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı (7.9 ± 2.2 cm/yıl), 2. yılda (7.1 ± 1.6 cm/yıl) ve 3. yılda (6.4 ± 2.9 cm/yıl) ölçülen büyüme hızlarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.028$). Literatüre göre BH tedavisi sonrası 1. yılda hastaların uzama hızlarının sonraki yıllara göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 1.yıl uzama hızları, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (Tablo 23).

Tablo 23. Olguların tedavi öncesi ve sonrası yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması

	n	Ort.	Std Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P	Post-hoc (p)	
TÖ.ybh	45	4.2	1.1	4.1	0.6	7.4	<0.001	TÖ-1.yıl	<0.001
TS. 1.yıl ybh	62	7.9	2.2	8.3	1.6	11.8		TÖ-2.yıl	<0.001
TS. 2.yıl ybh	43	7.1	1.6	6.9	2	11.7		TÖ-3.yıl	0.015
TS. 3.yıl ybh	20	6.4	2.9	5.8	0.3	11.3		1.yıl-2.yıl	0.012
TS. 4.yıl ybh	7	6.7	2	7.2	4.2	9.3		1.yıl-3.yıl	0.028
TS. 5.yıl ybh	1	4.4	.	4.4	4.4	4.4		2.yıl-3.yıl	0.54

4.6. 1.Yıldaki Yıllık Büyüme Hızının Diğer Verilerle Olan Bağlılıkları

Cinsiyete göre kız ve erkek olgularda 1.yıldaki ortalama büyüme hızlarının benzer olduğu gözlemlendi (p=0.908)(Tablo 24).

Tablo 24. Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızının cinsiyete göre karşılaştırılması

		Cinsiyet			p
		Kız	Erkek	Total	
	n	29	33	62	0.908
Tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı	Ortalama	8	7.95	7.98	
	Standart sapma	2.2	2.1	2.2	
	Ortanca	8.5	8.2	8.3	
	Minimum	3.2	1.6	1.6	
	Maksimum	11.8	11.8	11.8	

Hastaların tanısına göre BHNB ve BBH tanılı olgularda 1.yıldaki ortalama büyüme hızları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.167$)(Tablo 25).

Tablo 25. Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızının tanıya göre karşılaştırılması

		Tanı			p
		BHNB	BBH	Total	
	n	22	40	62	0.167
Tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı	Ortalama	8.5	7.69	7.98	
	Standart sapma	1.5	2.4	2.2	
	Ortanca	8.3	8.3	8.3	
	Minimum	6	1.6	1.6	
	Maksimum	11.2	11.8	11.8	

Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile TY, VKİ, boy z skor değeri, kilo z skor değeri, jenerasyon testi sonrası IGF-1 artışı ve IGFBP-3 artışı arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile çeşitli verilerin karşılaştırılması

Pearson correlation coefficients		Tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı
TY ted.başl.	r	-0.16
	p	0.19
	n	62
VKİ ted.başl.	r	-0.19
	p	0.15
	n	56
Boy SDS ted.başl.	r	-0.23
	p	0.06
	n	62
Vücut ağırlığı SDS ted.başl.	r	-0.02
	p	0.86
	n	56
Jenerasyon Testi sonrası IGF-1 artışı %	r	0.17
	p	0.26
	n	40
Jenerasyon Testi sonrası IGFBP-3 artışı %	r	0.19
	p	0.24
	n	38

Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile delta KY, KY, tedavi başlama dozu, farmakolojik uyarıya maksimum yanıt ve puberte evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 27).

Tablo 27. Olguların tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile bazı verilerin karşılaştırılması

Spearman's Correlations	rho	Tedavi sonrası 1.yıldaki yıllık büyüme hızı
Delta KY ted.başl.	r	0.21
	p	0.1
	n	61
KY ted.başl.	r	-0.09
	p	0.46
	n	61
Ted.başl.dozu (mcg/kg)	r	-0.18
	p	0.18
	n	52
Farm.uyarıya maks.yanıt	r	-0.12
	p	0.32
	n	62
Puberte evresi ted.öncesi	r	0.01
	p	0.92
	n	62

Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile tedavi öncesi yıllık büyüme hızı anlamlı düzeyde birbirinden farklıdır ($p<0.001$). Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı anlamlı düzeyde daha düşüktür. Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı, tedavi alırken 2. ve 3.yıldaki yıllık büyüme hızları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.015$) (Tablo 28).

Tablo 28. Olguların tedavi öncesi ve sonrası ilk 3 yıldaki yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması

		TÖ Ybh	TS. 1.yıl ybh	TÖ ybh	TS. 2.yıl ybh	TÖ ybh	TS. 3.yıl ybh	
Eşleştirilmiş farklar	Ortalama	-3.6		-2.49		-2.49		
	Standart sapma	2.39		2.15		2.15		
	Ortalama farkın %95 güven aralığı	Alt sınır	-4.33		-3.27		-3.92	
		Üst sınır	-2.88		-1.71		-0.5	
T		-10.01		-6.54		-2.76		
p		<0.001		<0.001		0.015		

Hastalarımızı BH yan etkileri açısından değerlendirdiğimizde ise herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Hastalarımızın %33,8' i (n:22) BH tedavisine devam etmektedir. %66,2' sinin (n:43) 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 birinin (%2,3) tedavi uyumsuzluğu nedeniyle, birinin (%2,3) kendi isteğiyle, birinin (%2,3) yetersiz uzaması nedeniyle tedavisi kesildi.

5. TARTIŞMA

BH tedavisinin, yapılan kısa ve uzun dönemli çalışmalara göre BHE bulunmayan kısa boylu çocuklarda büyümeyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Fakat bu çocuklarda BH tedavisinin final erişkin boya ne kadar etkisinin olduğu netlik kazanmamıştır. Boy kısalığı bulunan çocuklarda BH tedavisi başlanmasının nedenleri, bu çocuklarda normale göre daha az BH salgılanması, BH tedavisi verildiğinde büyüme hızını artırması ve tedavinin psikososyal yönden olumlu etkilerinin olmasıdır (115). Darendeliler ve ark. 'nın (116) 1990 yılında BHE tanılı 134 hastada yaptıkları çalışmada BH tedavisinin pubertal gelişimi arttırdığı ve epifizyal füzyonu hızlandırdığı saptanmıştır.

Boy kısalığı ile başvuranların %80'i normalin varyantı, %20'si ise patolojiktir. Patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünü BHE oluşturur (117,118). Literatür incelendiğinde BHNB oranının net olmadığı, BBH' nin boy kısalığı nedenleri içinde düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (119). Çalışmamızda, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğimizde boy kısalığı nedeniyle izlenen, yapılan tetkikler sonucunda BHNB veya BBH saptanan, BH tedavisi alan 65 olgu geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan 24' ü (%37) BHNB, 41' i (%63) BBH tanısı ile izlendi.

Boy kısalığı bulunan bireylerde tedaviye başlarken yaş kriteri mutlaka düşünülmelidir. BH tedavisine başlarken en uygun yaş aralığının 5 yaş ile erken puberte arasında olduğu bildirilmektedir (120). Pagani ve ark. 'nın (4) 2011 yılında İtalya'da, BHE tanılı 12 hasta ve BBH tanılı 12 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada tedavi başlangıç yaşı BHE olgularında $11,26 \pm 2,03$, BBH olgularında $11,65 \pm 1,05$ olarak bildirilmiştir. Stawerska ve ark. 'nın (121) 2012 yılında Polonya'da, boy kısalığı bulunan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi başlangıç yaşı BHE olgularında $10,51 \pm 2,88$, BHNB olgularında $9,78 \pm 3,08$ bulunmuştur. Çalışmamızda olguların tedavi başlangıç yaşı $11,9 \pm 2,9$ takvim yılı olarak saptandı. Bu çalışmada tedaviye başlangıç yaşının diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği izlendi.

BH tedavisi uygulaması ile ilgili çalışmaların çoğuna göre erkek hasta sayısı fazla bulunmaktadır. Vanderschueren' in 1990 yılında, çok merkezli uluslararası bir çalışma olan KIGS verilerine dayandırılarak, tedavi almış 2580 kısa boylu çocuğu değerlendiren çalışmasında, erkek/kız oranının 1,9 olduğu vurgulanmıştır (122). KIGS verilerine göre dünyada bu oran 2,2 olarak rapor edilmiştir (123). Salı ve arkadaşları tarafından 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde BH tedavisi alan izole BHE tanılı hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, erkek/kız oranı 1,6 olarak saptanmıştır (124). Stawerska ve ark. 'nın (121) 2012 yılında Polonya'da, boy kısalığı bulunan 147 hasta ile

yaptıkları çalışmada BHNB olgularında erkek/kız oranı 1,2 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 36' sı (%55) erkek, 29' u kız (%45) idi. Erkek/kız oranı 1,2 bulundu.

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

Cohen ve ark.'nın (125) 2010 yılında Amerika'da İBK tanılı 102 hasta ve BHE tanılı 63 hasta olmak üzere toplam 165 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada tedavi başındaki ortalama ağırlık 17,94 kg, VKİ 15,87 kg/m², boy SDS 'si -2,65 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada boy SDS -2,7, tedavi öncesi büyüme hızı 4,8 cm/yıl saptanmıştır (126). Cutfield ve ark. (127) 1999 yılında yaptıkları çalışmada tedavi öncesi boy SDS -3,1 olarak bildirilmiştir. Stawerska ve ark. 'nın (121) 2012 yılında Polonya'da, boy kısalığı bulunan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada BHE bulunan grupta VKİ kontrol grubundakine göre daha düşükken, BHNB tanılı çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olguların tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 4,2±1,1 cm/yıl, ortalama boy SDS -3.45±0.4, ortalama vücut ağırlığı 28,3±7,9 kg, VKİ 16,3 kg/m² saptanmıştır.

Antropometrik değerlendirmeye ek olarak kullanılan en önemli testler; IGF-1, IGFBP3 ve BH uyarı testleridir. Stawerska ve ark. 'nın (121) 2012 yılında Polonya'da, boy kısalığı bulunan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama IGF-1 düzeyi BHE bulunan grupta 145,65±65,56 ng/ml, BHNB bulunan grupta 100,17±64,28 ng/ml bulunmuştur. Sonuç olarak BHNB tanılı hastaların tedavi öncesi IGF-1 düzeyinin BHE tanılı hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. BHNB tanılı hastaların tedavi öncesi ortalama IGF-1 düzeyi 127,6±62,1 ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi 3,4±0,9 ng/ml, BBH tanılı hastaların ise tedavi öncesi ortalama IGF-1 düzeyi 172±113,7 ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi 3,4±1 ng/ml idi. Literatüre bakıldığında BHNB ve BBH tanılı hastalarda çalışmamızda olduğu gibi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük bulunmaktadır.

Clayton ve ark. (128) 2004 yılında İngiltere'de yaptığı bir çalışmada IGF-1 seviyesini etkileyen faktörleri yaş, cinsiyet, ergenlik durumu, beslenme durumu, etnik köken, gen polimorfizimleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, BH, cins steroidleri, tiroid hormonu, kortizol, insülin hormonları olarak özetlemiştir. Fransa 'da 2000 yılında Kamoda ve ark. 'nın (129) İBK tanılı 18 hasta ve 15 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada IGF-1 düşüklüğü (\leq -2 SDS) %20 olarak rapor edilmiştir. Tanıya ulaşmada IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin klinik bulgularla birleştirilerek değerlendirilmesi gerektiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri boy kısalığına neden olan birçok hastalıkta düşük seviyelerde

saptanabilir. Ayırıcı tanı yapılabilmesi için yardımcı testlere (BH uyarı testleri, IGF-1 ve IGFBP-3 jenerasyon testi gibi) ihtiyaç vardır.

BH pulsatil salgılandığı için günün pek çok saatinde düzeyi düşük bulunmaktadır. Uyarı testleri BH'nin bazal değerini, gün içerisindeki etkinliğini ve fizyolojisini yansıtmaktan çok, olgudaki BH'nin durumu hakkında genel bir fikir oluşturmaktadır (130). Ayrıca hastanın beslenme durumu ve vücut kitle indeksinin de uyarı testi sonucunu etkilediğine ilişkin yayınlar vardır (131,132).

Stawerska ve ark. 'nın (121) 2012 yılında Polonya'da, boy kısalığı bulunan 147 hasta ile yaptıkları çalışmada BH uyarı testlerinde alınan ortalama yanıt BHE bulunan grupta $7,07 \pm 1,74$ ng/ml, BHNB bulunan grupta $17,84 \pm 9,73$ ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda uyku testinde ortalama yanıt BHE bulunan grupta $6,76 \pm 2,97$ ng/ml, BHNB bulunan grupta $8,71 \pm 3,11$ ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise BH uyarı testleri değerlendirildiğinde BHNB tanılı hastalarda ortalama yanıt $17,2 \pm 8$ ng/ml, BBH tanılı hastalarda ise ortalama yanıt $16 \pm 5,8$ ng/ml olarak saptandı. BHNB tanılı hastalarda uyku testine ortalama yanıt $6,6 \pm 2,4$ ng/ml idi. BBH tanılı hastalarda ise uyku testine ortalama yanıt $17,6 \pm 7,9$ ng/ml bulundu. Jenerasyon testi sonrası ortalama IGF-1 düzeyi $373,1 \pm 202,3$ ng/ml, ortalama IGFBP-3 düzeyi $4,6 \pm 1,1$ ng/ml idi. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 düzeyinde $\%149 \pm 106,1$ artış saptanırken, IGFBP-3 düzeylerinde $\%47 \pm 41,1$ artış bulundu. Tedavi başlangıcında ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3 değeri, jenerasyon testi sonrası ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3 değerinden anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p < 0.001$). BBH tanılı hastalarda saptanan düşük IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin jenerasyon testi sırasında yükselmesi, BH tedavisine verilen olumlu yanıtın göstergesidir (4).

BH tedavisi gelişme hızını arttırarak somatik büyümeyi iyileştirebilir. Bazı çalışmalarda BH tedavisinin pubertal başlangıcı normalleştirdiği ve pubertal progresyonu hızlandırdığı bildirilmiştir (133-135). BH tedavisi KY geri olan hastalarda, boy yaşı ve iskelet gelişimini birbiriyle orantılı hale getirmektedir (136).

BHNB ve IGF-1 direnci bulunan, İBK grubuna dahil edilen hastalarda rhBH kullanımı 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavinin boy uzamasında kısa dönemli artışını gösteren çalışmalar bulunmakla beraber final erişkin boy verileri bulunmamaktadır (93). İBK grubundaki hastalarda biyoaktif veya yetersiz BH üretimi olabildiğinden bu hastaların BH tedavisine yanıtı iyi bulunmuştur.

Pagani ve ark. 'nın (4) 2011 yılında İtalya'da, BHE tanılı 12 hasta ve BBH tanılı 12 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada BH tedavisinin büyüme hızı ve tedavi maliyeti

açısından BBH ve BHE bulunan hastalar arasında belirgin bir yanıt farkı oluşturmadığı gösterilmiştir. Buna göre BBH tanılı hastaların BH tedavisinden iyi yanıt aldığı söylenebilir. Sonuçta, boy kısalığı bulunan BHE tanılı hastalarda olduğu gibi BBH tanısıyla izlenen hastaların da normal erişkin boya erişmesi için BH tedavisi başlanmalıdır.

Wilson ve ark. 'nın (137) 2003 yılında çocuklarda büyüme hormonunun kullanımı için Lawson Wilkins Pediatrik endokrinoloji toplum ilaç ve tedavi komitesi olarak yayınladıkları çalışmada rhBH 25-100 mcg/kg/gün dozunda önerilmektedir. Raymond L ve arkadaşları (138) Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada uzun dönem BH tedavisinin (0,3 mg/kg/hafta,2-10 yıl) İBK olan çocukların (n=121) boyu üzerindeki etkisini araştırmış, bu çalışmada BH terapisinin boy, boy SDS, yaş, ve KY üzerinde artırıcı etkisi olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarda tedavide kullanılan BH dozları, ortalama 32,8 mcg/kg/gün olarak belirlendi. BH tedavisine yanıt her iki grupta da olumluydu.

BH tedavisine verilen yanıt tedavinin başlangıç yaşı, başlangıç boyu, tedavi dozu, pubertal durum, ailevi hedef boy gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Kriström ve ark.(139) tarafından 2008 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada tedavinin birinci yıl sonunda boy SDS kazancını 0,72 (0,3-2,26), Ranke ve ark. (140) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada boy SDS kazancını ağır BHE olgularında 1,04 ±0,68, orta-hafif BHE olgularında 0,72±0,42, Lee ve ark. (141) 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada izole BHE olgularında boy SDS kazancını 0,61± 0,49 olarak belirtmiştir. 2004 yılında Leschek ve ark. (142) tarafından Amerika' da peripubertal çocuklarda yapılan bir çalışmada ortalama 4,4 yıl boyunca verilen BH tedavisinin sonucunda yıllık boy SDS artışı ortalama olarak 0,51 bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların tedavinin birinci yıl sonunda boy SDS kazancı 0,51 bulundu. Sonuç olarak, BH tedavisinin boy SDS'sini olumlu yönde etkilediği görüldü.

2002 yılında Beth S. Finkelstein ve arkadaşları (143) İBK olan çocuklarda BH tedavisinin, büyüme hızı üzerinde olan etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada, BH tedavisinin İBK olan çocuklarda boy uzamasına olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ortalama 5,3 yıllık BH tedavisi sonrası boy uzamasında yaklaşık 4-6 cm/yıl artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi yıllık büyüme hızları 4.2±1.1 cm/yıl idi. Tedavinin 1.yılında yıllık büyüme hızları 7.9±2.2 cm/yıl, 2.yılında 7.1±1.6 cm/yıl, 3.yılında 6.4±2.9 cm/yıl bulundu. Böylece çalışmamızda BH tedavisinin yıllık büyüme hızını arttırdığı gözlemlendi. Hastaların tanısına göre 1.yıldaki ortalama büyüme hızları arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0.167).

Raymond L ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada uzun dönem BH tedavisinin İBK olan çocukların (n=121) boyu üzerindeki

etkisini araştırdığı çalışmasında çocukların 80'inin tedavi sonrası hedef boyuna ulaştığı ve tedavi sonunda KY 'nin kızlar için ortalama 14 yıl, erkekler için ortalama 16 yıl, puberte evresinin de ortalama 4-5 evresinde olduğu bulunmuştur (138). Çalışmamızda tedavi başlangıcında KY 9,6±3,2 yıl iken tedavi bitişinde KY 12,9±1,9 yıl bulundu. Tedavi bitiminde lülen KY ortanca değeri, tedavi başlangıcında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Buna göre alışmamızda BH tedavisinin KY 'i arttırdığı gözlendi. Tedavi sonunda KY kızlarda ortalama 13,3, erkeklerde ise 12,6 bulundu. Ortalama tedavi süresi 2,16 yıl olduğu halde KY artışı 3,3 yıl bulunarak beklenen düzeyden daha fazla artmış olduğu saptandı.

Erişkin boyun belirlenmesinde pubertal büyüme önemlidir. Pubertal dönemde erkeklerde ortalama 28 cm, kızlarda ise ortalama 25 cm boy uzaması olmaktadır (144). Erişkin boyunun %85-90'ı puberteye kadar olan büyüme ile sağlanmaktadır. Hastalar puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse boyları da o kadar iyi olmaktadır. Bu durum BH tedavisinin prepubertal başlanmasının önemini göstermektedir (124). Çalışmamızda tedavi sonrası pubertal olanlar tedavi öncesine göre kız cinsiyete göre %42 oranında artarken, erkek cinsiyete göre %36,6 artış gösterdi. Böylece puberte evresinin BH tedavisi sonrası arttığı gözlendi. Puberte evresi ile KY ilerlemesinin birbirini pozitif yönde etkilediği saptandı. Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile puberte evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Ranke ve ark.(71) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada tedavinin birinci yıl sonu boy kazancının BH dozu, yaş, ağırlık SDS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat alışmamızda tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile tedavi başlama dozu, TY, ağırlık SDS arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı.

Travaglino ve ark. 'nın (150) 2006 yılında İtalya'da yaptığı bir çalışmada BHE ve BBH tanılı hastaların BH tedavisine olan yanıtlarını değerlendirdiği çalışmasında BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızı her iki grupta da iyi bulunmuştur. Tedavinin 2. ve 3. yıllarında büyüme hızı BHE bulunan hastalarda değişmezken, BBH tanılı hastalarda düşük saptanmıştır. Buna göre BH tedavisinin 1.yılındaki büyüme hızının, 2. ve 3. yıllardaki büyüme hızına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Fakat 2. ve 3. yıllardaki büyüme hızının tedavi öncesine göre daha yüksek bulunması nedeniyle bu hastaların BH tedavisine olumlu yanıt verdiği düşünülmüştür. Çalışmamızda tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı (7.9±2.2 cm/yıl), 2. yılda (7.1±1.6 cm/yıl) ve 3. yılda (6.4±2.9 cm/yıl) lülen büyüme hızlarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.028$). Tedavi alırken 1.yıldaki yıllık büyüme hızı ile tedavi öncesi yıllık büyüme hızı arasında anlamlı

düzeyde farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı belirgin olarak daha düşük saptandı. Tedavi öncesi yıllık büyüme hızı, tedavi alırken 2. ve 3.yıldaki yıllık büyüme hızları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.015$). Hastaların tanısına göre BHNB ile BBH tanılı hastaların 1.yıldaki ortalama büyüme hızları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.167$).

BH tedavisinin etkinliği incelendiğinde ilk yıldaki BH tedavisinin başarılı olduğunu gösteren kriterler, 1.yıl boy SDS artışının 0,3-0,5' in üzerinde, yıllık boy uzama değişiminin 3 cm üzerinde veya büyüme hızı SDS değerinin +1 üzerinde olmasıdır. İBK tanılı birçok hastada BH tedavisine verilen yanıtın en iyi belirleyicisi boy SDS artışıdır. Bununla beraber büyüme hızındaki artış da önemlidir (120). Bakker ve ark.' na (151) göre tedavinin başarılı olduğunu göstermek için kabul edilen kriterler, 1.yıl boy SDS' lerinin artışının 0,5' in üzerinde olması ve özellikle 1.yılda olmak üzere, yıllık boy uzama değişiminin 3 cm üzerinde olmasıdır. Çalışmamızda 1.yıl boy SDS' lerinde 0,3' den fazla artış olanların sayısı %67,7 (n=44), 0,5' den fazla artış olanların sayısı %47,7 (n=31) olarak bulundu. Hastalarımızın yıllık boy uzama değişimi 3 cm üzerinde olanların sayısı %62,7 (n=37) olarak bulundu. Buna göre olgularımızda BH tedavisinden olumlu yanıt aldığımız 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 bir artışın olması da tedavimizin başarılı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki sonuçlar incelendiğinde, hastalara doğru endikasyonlara göre uygun dozlarda verilen BH tedavisinin, hasta uyumu ile beraber başarılı olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda BHNB tanılı 24 hasta, BBH tanılı 41 hasta olmak üzere toplam 65 hasta değerlendirildi. Bu hastaların tedaviye yanıtları çeşitli parametreler ele alınarak değerlendirildi.
- 2) Hastalarımızın erkek/kız oranı 1,2 bulundu. Tedavi yanıtlarının 1.yıl uzama hızı açısından değerlendirildiğinde iki cinsiyet arasındaki tedavi etkinliğinin benzer olduğu görüldü.
- 3) Hastaların tedavinin birinci yıl sonunda boy SDS kazancı 0,51 bulunarak BH tedavisinin boy SDS'sini olumlu yönde etkilediği görüldü.
- 4) Yaptığımız değerlendirmede başlangıç boy SDS ile 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl boy SDS farklarının istatistiksel olarak anlamlı olması sonucunda BH tedavisinin başarılı olduğu sonucuna varıldı.
- 5) Hastalarımızın tedavi öncesi yıllık büyüme hızı tedavi alırken 1.yılda, 2. yılda ve 3. yılda ölçülen büyüme hızlarından belirgin olarak daha düşük saptandı.
- 6) Hastaların ortalama tedavi süresi 2,16 yıl olduğu halde KY artışı 3,3 yıl bulunarak beklenen düzeyden daha fazla artmış olduğu saptandı.
- 7) Tedavi sonrası pubertal olan olgular tedavi öncesine göre kız cinsiyete göre %42 oranında artarken, erkek cinsiyete göre %36,6 artış gösterdi. Böylece puberte evresinin BH tedavisi sonrası arttığı gözlemlendi. Puberte evresi ile KY ilerlemesinin birbirini pozitif yönde etkilediği saptandı.
- 8) Olgularımızın tedavi öncesi IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi tedavi sonrasına göre literatür ile uyumlu olarak düşük bulundu.
- 9) BH tedavisinin başarılı olduğunu gösteren kriterlere göre (1.yıl boy SDS artışının 0,3-0,5' in üzerinde, yıllık boy uzama değişiminin 3 cm üzerinde olması) çalışmamızda 1.yıl boy SDS' lerinde 0,3' den fazla artış olanların sayısı %67,7 (n=44), 0,5' den fazla artış olanların sayısı %47,7 (n=31) olarak bulundu. Hastalarımızın yıllık boy uzama değişimi 3 cm üzerinde olanların sayısı %62,7 (n=37) olarak bulundu. Bu kriterlere bakıldığında olgularımızda BH tedavisinden olumlu yanıt alındığı belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Bundak R, Neyzi O, Günöz H, Darendeliler F. Büyüme-gelişme ve bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri* (4. baskı). Nobel tıp kitabevleri. 2010: 89-149.
2. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel- Dekker; 2004: 1- 18.
3. Bhadada SK, Agrawal NK, Sing SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 545- 7.
4. Pagani S, Meazza C, Laarej K, Cantoni F, Bozzola M. Efficacy of long term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J. Endocrinol. Invest.* 2011;34: 366-369.
5. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res.* 2007;68(2)1-120.
6. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S editör. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:65-135.
7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110.
8. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA.* 1984;251:2223-30.
9. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2007;10(4):351-7.
10. Moller N, Jorgensen J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews.* 2009;30(2):152-77.
11. Darendeliler F. Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıtı Dayalı Uygulamalar. *Çocuk Dergisi.* 2009;9:158-66.
12. Osborn ML, Dewitt GT, Fisrt RL . (ed). *Pediatrics*. Yurdakok M. (çeviri editörü). *Pediyatri*, Cilt 1, Güneş Kitabevi, 2007: 31-36.
13. Clayton PE and Gill MS. Normal growth and its endocrine control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;95-114.
14. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Pediatr* 2008; 78: 70-94.

15. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Frohman LA (eds). *Endocrinology and Metabolism*. 4 th ed. New York, London. Mc Grow-Hillinc. 2002:1265-1314.
16. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:664-669.
17. Bundak R. Normal büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editor. *Pediatric Endocrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1:39-65.
18. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(3):478-88.
19. Strabl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacol Rev*. 1994;46:1-34.
20. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol*. 1998;25:917-938.
21. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;124:72.
22. Kelch RP, Lindholm UB, Juffe RB. Testosterone metabolism in target tissues: II. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;32:449.
23. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study and the Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1990;370:115-21.
24. Karlberg J, Kwan CW, Gelande L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res*. 2003;60(1): 27-35.
25. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İkinci baskı, Nobel, 2007: 1103- 1119.
26. Reiter EO, Rosenfeld GR. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, WB Saunders Company, Philadelphia, 10th ed, 2003: 1003-114.
27. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evaluation of the growth hormone gene family. *Endocr Rev*. 1983;4(2):97.
28. Grimberg A, De León D. Disorders of Growth. In: Moshang T, Bell LM, eds. *Pediatric Endocrinology: The Requisites in Pediatrics*, Philedelphia, USA, 1st ed, 2005: 127-66.
29. Kojima M, Hosoda H, Date Y. et al. Ghrelin is a growth hormone-realising acylated peptide from the stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.

30. Salmon WDJ, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med.* 1957;49:825.
31. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: Peptide, Messenger ribonucleic acid and genetic structures, serum tissue concentrations. *Endocr Rev.*1989;10:68.
32. Kaplan SA, Cohen P. Review: The somatomedin hypothesis: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4529-35.
33. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 1985; 29: 195-8.
34. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol.* 1991;260(5Pt1):736-42.
35. Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB, Kelly JM, Thomason M, Umpleby AM et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(4):427-31.
36. Fryburg DA. NG-monomethyl-L-arginine inhibits the blood flow but not the insulin-like response of forearm muscle to IGF- I: possible role of nitric oxide in muscle protein synthesis. *J Clin Invest.* 1996;97(5):1319-28.
37. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996;98(12):2706-13.
38. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, ed. *Pediatric Endocrinology (İnternette)* 2011, 12 Aralık. Erişim 12.12.2011, <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics1/pediatricsframe1a.htm>.
39. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(1):11-31.
40. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996;273(5277):974-7.
41. NCBI. Databases: Online Mendelian Inheritance in Man. Insulin-like growth factor I (İnternette)2015,25Ağustos.Erişim25.08.2015,<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=147440>.
42. Zinn AR, Wei F, Zhang L, et al. Complete SHOX deficiency causes langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 2002;110: 158-163.
43. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34.

44. Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation, review. *Gen Comp Endocrinol* 2010; 167: 344–51.
45. Werner H, Adamo M, Roberts CT Jr, LeRoith D. Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor action. *Vitam Horm.* 1994;48:1-58.
46. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science.* 1981;212(4500):1279-81.
47. Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus. *J Endocrinol.* 1989;123(1):3-9.
48. Duan CM, Xu QJ. Roles of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins in regulating IGF actions. *Gen Comp Endocrinol* 2005; 142: 44–52.
49. Ehrenborg E, Larsson C, Stern I, Janson M, Powell DR, Luthman H. Contiguous localization of the genes encoding human insulin-like growth factor-binding proteins 1 (IGBP1) and 3 (IGBP3) on chromosome 7. *Genomics* 1992; 12: 497-502.
50. Blum FW, Schweizer R. Insulin Like Growth Factors and Their Binding Protein. In: Ranke MB ed. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*, Karger, Basel, 2003: 166-99.
51. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;115-23.
52. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-8.
53. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:1-14.
54. Neyzi O, Ertuğrul T, (yazarlar). *Pediatric 1. Üçüncü baskı*, İstanbul: Nobel, 2002: 86-98.
55. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Baş F. *Acta Paediatrica* 2006;95:1635-41
56. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689.
57. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, second edition. Stanford, CA: Stanford University Pres. 1959.

58. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45(244):755-62.
59. Darendeliler F, Bundak R, Güncel *Pediatric Dergisi*, Boy Kısalığına Yaklaşım, Cilt: 3, Sayı: 1, Mart : 2005.
60. Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, 2(10): 1-6.
61. Neyzi O, Ertuğrul T, (yazarlar). *Pediatric 1*. Üçüncü baskı, İstanbul: Nobel, 2002: 120-132.
62. Alp B. Obezite ve tedavisi. İstanbul, Nobel tıp kitapevleri Ltd. Şti, 2002.
63. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*. New York, Oxford University Press, 1990.
64. Turgut Ozal Tıp Merkezi Dergisi 6 (1), 1999.
65. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;96-117.
66. Ozalp İ, Yurdakok M, Coşkun T: *Pediatric Gelişmeler*. Sinem Ofset, Ankara, 1999. 3-Anlar Y: *Pediatric*. Güneş Kitabevi, Ankara 2001.
67. Malkoc İ. *Van Tıp Dergisi*, Boy Kısalıkları, Cilt 13, Sayı:2, Nisan 2006: 67.
68. Willet WC. Nutritional epidemiology issues in chronic disease at the turn of the century. *Epidemiol Rev* 2000;22(1):82-86
69. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet* 2003: 119A: 293-296
70. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res*. 1996;45(2):64-6.
71. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res*. 2007;68(2):53-62.
72. Cohen P. Controversy in clinical endocrinology: problems with reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4235-6.
73. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:302-9.
74. Tanner JM. Physical growth and development. In: Forfar JO, Arneil CG, ed. *Textbook of Paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1984.

75. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2): 171-80.
76. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25(10):951-78.
77. Walenkamp MJ, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):433-46.
78. Klammt J, Pfaffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(6):197-205.
79. Ester WA, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):415-31.
80. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):525-37.
81. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *TEM* 2000; 11 (6): 227-230
82. Grigelioniene G, Eklof O, Ivarsson SA, Westphal O, Neumeyer L, Kedra D, Dumanski J, Hagenas L. Mutations in short stature homeobox containing gene (SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. *Hum Genet* 2000; 107: 145-149.
83. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54-63
84. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(9):1609-15.
85. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):531-5.
86. Moseley CT, Orenstein MD, Phillips JA III. GH gene deletions and IGHD type IA. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002;3:339-46.
87. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eble A, Besson A, Vuissoz JM et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2089-96.
88. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertson-Wikland WK, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH

deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54.

89. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Cutler GB Jr. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. A Clinical Research Center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1063-1068.

90. Rosenfeld R. The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15:S3-S5.

91. Abuzzahab M, Schneider A, Goddard A, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003; N349(23):2211-2222.

92. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, et al. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4679-4687 (Epub 2005).

93. Bhangoo A, Anhalt H, Rosenfeld RG. Idiopathic short stature. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology*. 5th edition. Newyork: Informa Healthcare; 2007: 51- 64.

94. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1988; 319(4):201-207.

95. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daudhaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 461-464.

96. Valenta LJ, Sigel MB, Lesniak MA, et al. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. *N Engl J Med* 1985; 312:214-217.

97. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; 334:432-436.

98. Binder G, Benz MR, Elmlinger M, Pflaum C-D, Strasburger CJ, Ranke MB. Reduced hGH bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. *Clin Endocrinol* 1999; 51:89-95.

99. Besson A, Salemi S, Deladoey J, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2493-9.

100. Rosenfeld RG. Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? In: *Serono Symposia International, A Current Review of Pediatric Endocrinology Course Book*. Seattle, Washington: Serono Symposia International Inc. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 2003:17-24.

101. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone-a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 1966;2(2):152-5.
102. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(20):8083-7.
103. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276(23):1271-8.
104. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59(5):500-16.
105. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:226-33.
106. Ranke MB, Wolfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(43):703-9.
107. Cowell CT, Loke KY, Baxter RC. The response of the insulin-like growth factor binding protein 3 complex to growth hormone. *Clin Pediatr Endocrinol.* 1993;2:45.
108. Bryant J, Baxter L, Cave CB et al. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD004440.
109. Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, Alter C, Saenger P, Anhalt H et al. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care.* 2000;6(15):805-16.
110. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 27-52.
111. Festen DA, Van Toorenbergen A, Duivenvoorden HJ et al. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1549-54.
112. 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.
113. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatrici* 1. 3. Baskı. İstanbul: Nobel; 2002. 79-99.
114. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15: 252-8.

115. Cara JF, Johanson AJ. Growth hormone for short stature not due to classic growth hormone deficiency. In: Mahoney CP (editor): The pediatric clinics of North America. 1990;37(6):1229-1254.
116. Darendeliler F, Hindmarsh PC, Preece MA, et al. Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:414, 1990.
117. Mahoney CP. Evaluation the child with short stature. *Clin America*. 1987;32:825.
118. Lacey KA, Parkin JM. The normal short child. *Arch Dis Child*. 1974;49:417-24.
119. Popii V, Baumann G: Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chim Acta* 2004, 350: 1-16.
120. Wit JM, Rogol AD, Savage MO, et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. November 2008, 93(11):4210–4217.
121. Stawerska R, Smyczynska J, Czkwianianc E, Hilczer M, Lewinski A. High concentration of ghrelin in children with growth hormone deficiency and neurosecretory dysfunction. *Neuroendocrinol Lett* 2012;33(3):331-339.
122. Vanderschueren-Lodeweyckx M. Who is treated with Growth Hormone today? *Acta Paediatr Scand*. 1990;370:107-13.
123. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS 10 Years Experience*. Heidelberg: Leipzig: Barth J&J;1999. 11-20.
124. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri*. 2012;10(3):74-79.
125. Cohen P, Germak J, Rogol A.D, Weng W, Kappelgaard A.M, Rosenfeld R.G, on behalf of the American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: Evidence from an IGF-based dosing study of short children. *JCEM*. 2010;95(5):2089–2098.
126. Carel E.C, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002;325:70.

127. Cutfield W, Lindberg A, Wikland K.A, Chatelain P, Ranke M.B, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatrica*. 1999;88:72-75.
128. Clayton PE, Hall CM. Insulin-like growth factor I levels in healthy children. *Horm Res* 2004; 62: 2–7.
129. Kamoda T, Saitoh H, Hirano T, Matsui A. Serum levels of free insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 in prepubertal children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 683-8.
130. Federico G, Cianfarani S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74: 145-8.
131. Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology*. 2011; 93: 259-64.
132. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4875-81.
133. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL: Growth and growth hormone II. A comparison of isolated growth-hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N Engl J Med* 1968; 278: 57–68.
134. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38: 9-13.
135. Tanaka T: Pubertal aspects of idiopathic growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Gunnarsson R (eds): *Progress in Growth Hormone Therapy – 5 years of KIGS* . Mannheim, J & J Verlag, 1994. 112–28.
136. Allen DB, Johanson AJ, Blizzard RM: Growth hormone treatment; In Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology*. 3rd edition. New York: Marcel Dekker; 1996. 61–81.
137. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The lawson wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee. *J Pediatr*. 2003;143:415-21.
138. Raymond L, Hintz, M.D., Kenneth M. et al. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1999; 340:502-507.

139. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9(1):1-10.
140. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229- 37.
141. Lee P.A, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;6.
142. Leschek E, Rose S, Yanovski J, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3140-3148.
143. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, et al. Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:230-240.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.

149. 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.
150. Travaglini P, Buzi F, Meazza C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in short children with reduced GH bioactivity. *Horm Res* 2006, 66: 189-94.
151. 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.

