



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ SAPTANAN ÇOCUK HASTALARDA,  
BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Enes SALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2012**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ SAPTANAN ÇOCUK HASTALARDA,  
BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Enes SALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM**

**BURSA-2012**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	33
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	57
Kaynaklar.....	65
Ekler.....	73
Teşekkür.....	75
Özgeçmiş.....	76

## ÖZET

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalımız'da büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısıyla tedavi alan çocukların lineer büyümeleri, kilo artışı, kemik yaşı ilerleme durumu ve puberte ilerleme hızlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Ocak 1995–Aralık 2005 tarihleri arasındaki veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Toplam 230 hasta çalışmaya alındı. Hastalar Grup-1; İzole BHE, Grup-2; Turner sendromu ve Grup-3; Diğer olarak ayrıldı. Tanı aşamasında bakılan ortalama maksimum BH yanıtı klonidin stimülasyon testi için 4,58 ng/ml, glukagon stimülasyon testi için ise 6,01 ng/ml bulundu. Ortalama BH dozu 0,215 (0,15- 0,46) mg/kg/hafta olarak belirlendi. BH tedavisi ile her üç grupta da boy SDS anlamlı olarak arttı ( $p<0,05$ ). Tedavi süresince takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki farkın Grup-1 ve Grup-2 de birinci ve ikinci yıllarda azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). Kemik yaşındaki ilerleme, TY/KY oranındaki azalma ile teyid edildi. KY daki ilerlemeye karşın öngörülen boy olumsuz etkilenmedi. Klonidin ve glukagon uyarısına maksimum BH yanıtı ile boy uzaması arasındaki ilişki Grup-1 için negatif yönde anlamlı bulundu ( $P<0,05$ ). Boy uzaması ile BH dozu arasında pozitif yönde, başlangıç takvim yaşı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Serum IGF-1 SDS'leri ile boy uzaması arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,120$ ). Boy uzaması ile öngörülen boy arasında; Grup-1 ve Grup-2 için 1. yılda pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Toplam 180 hastanın hipofiz veya kranial MR'ı mevcuttu. Bunların % 78'i normaldi. Toplam 41 hastamız nihai boya ulaştı. Bu hastaların 27 tanesi hedef boylarına ulaştı.

**Anahtar kelimeler:** Büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu tedavisi, Turner Sendromu.

## SUMMARY

### **Retrospective Assessment Of Growth Hormone Replacement Therapy In Growth Hormone Deficient Patients**

We aimed to investigate the linear growth, weight gain, bone age progression, and pubertal pace of children on growth hormone treatment followed in our Division of Pediatric Endocrinology at Uludag University. The data between January 1995 and December 2005 were analyzed retrospectively.

A total of 230 patients were included. The patients were classified as isolated growth hormone deficiency (Group-1), Turner syndrome (Group-2), and others (Group-3). The mean maximum GH response to clonidin and glucagon stimulation tests was 4.58 and 6.01 ng/ml respectively. The mean GH dose was 0.215 (0.15- 0.46) mg/kg/week. Height SDS significantly increased in all three groups ( $p<0.05$ ). The difference between the chronologic age (CA) and bone age (BA) decreased in Groups-1 and 2 during the first and second years of treatment ( $p<0.05$ ). The BA acceleration was verified by the decrement in CA/BA ratio. However, predicted height was not negatively influenced despite BA advancement. There was a negative correlation between the response to GH treatment and the maximum GH response to stimulation with clonidin and glucagon ( $p<0.05$ ). There was a positive correlation between response to treatment and GH dose and a negative correlation between response to treatment and the CA at the beginning of therapy ( $p<0.05$ ). There was no correlation between the initial serum IGF-1 SDS and response to therapy ( $p=0,120$ ). There was a positive correlation between the height velocity and the predicted height at the end of the first year of treatment for Groups-1 and 2 ( $p<0.05$ ). Magnetic resonance imaging of the pituitary gland was available in 180 patients and 78% was normal. Forty one patients reached final height twenty seven of whom could attain their target height.

**Key words:** Growth hormone deficiency, growth hormone treatment, Turner syndrome.

## GİRİŞ

Büyüme ve boy uzaması, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte önemli bir süreçtir. Normal büyüme için hipotalamus-hipofiz büyüme ekseninde birçok hormonun, metabolik faktörün ve büyüme faktörünün birbiriyle etkileşimi ve uyum içinde çalışması gerekmektedir (1). Tüm bu süreç ve faktörlerin çalışma prensibi, asıl olarak kişinin genotipi tarafından belirlenirken, beslenme, iklim, ruhsal durum, kronik hastalık varlığı gibi dış ve iç çevrenin de kontrolü altındadır (1-3).

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (4, 5).

Boy kısalığı, bir hastalık göstergesi olmak yanında, çocuk için bedensel bir engel ve stres kaynağıdır (6). Kesin sınırları belirlemek zor olsa da, kabaca kendi toplumuna göre 3 persentilin (-2 standart sapmanın (SD)) altında boya sahip olan çocuklara “kısa boylu” denilmektedir (6, 7). Boy kısalığı, tanısal anlamda üç ana grupta incelenebilir: a-) Primer büyüme bozuklukları (büyüme plağı ile ilgili hastalıklar), b-) Sekonder büyüme bozuklukları (büyüme plağının fizyolojisini bozan durumlar), ve c-) İdiopatik boy kısalığı (ISS, idiopathic short stature) (8). Bu gruptaki hastaların bir kısmında, BH uyarı testlerinde normal sonuç elde edilmesine rağmen, ortaya konmamış bir BH eksikliği yada BH'una direnç olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, hastaların bir grubunda BH ya da insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) tedavisine alınan iyi yanıtlar sonucunda ortaya çıkmıştır (9). BH- IGF-I eksenindeki anormallikler, özellikle BH reseptörü (BHR) ile ilgili mutasyon ve polimorfizmlerle açıklanmaktadır (10-16).

BH, ön hipofiz bezinden salınan ve 191 amino asitten oluşan bir hormondur. Memelilerde postnatal büyüme üzerinde etkisi olan BH, protein, yağ, karbonhidrat metabolizmaları üzerinde de görevlere sahiptir. Büyüme

hormonu bu fonksiyonlarını kemik, karaciğer, kas ve yağ dokusu hücrelerinin yüzeylerinde konumlanan BHR'ne bağlanarak uyardıkları IGF-I ekspresyonu ile gerçekleştirir. Postnatal gelişim için genetik ve çevresel faktörlerin kontrolü altında normal seviyelerde salınan BH bazı çocuklarda ve erişkinlerde genetik yada edinsel durumlardan dolayı sentez edilemez yada az veya biyolojik olarak inaktif halde üretilir. Bu durumda çocuklarda büyüme geriliği, erişkinlerde ise psikolojik ve metabolik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Büyüme hormonu eksikliği görülen çocuklar ve erişkinler hastalığın semptomlarını hafifletmek veya ortadan kaldırmak amacı ile genetik olarak üretilen rekombinant BH (rhBH) ile tedavi edilirler.

### **Normal Büyüme Seyri**

Büyüme, hücre sayısı ve büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artışıdır. Bu artış tüm organizmada izlenebildiği gibi, bölgesel ya da organ sistemlerinde veya hücresel ortamda izlenebilir.

Büyüme, genetik ve çevresel pek çok faktörün ortak etkileşimi sonucu cereyan eden olaylar zinciri olarak ifade edilmektedir. İnsan hayatında büyüme prenatal (doğum öncesi) ve postnatal (doğum sonrası) olarak iki evreye ayrılır. Bu evrelerde büyüme; ebevyenlerden gelen genler, bireyin bulunduğu çevresel ortam ile prenatal dönemin büyüme hormonları (koryoniksomatomammotropinler), postnatal dönemde BH ve tiroid hormonu, ergenlikte testosteron ve östrojen gibi yaşamın farklı evrelerinde rol alan hormonların ortak etkileşimi sonucu cereyan eden bir süreç olarak ifade edilmektedir (17).

Normal büyümenin gerçekleşebilmesi için, yeterli beslenme koşullarının ve duygusal dengenin sağlandığı güvenli bir aile ortamı, buna ilaveten normal ve etkili çalışan bir hormon sisteminin olması gerekmektedir (2).

Değişik organ sistemlerinin büyümesi, yağ kitlesi, kas-iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda olmaktadır (18). Buna göre çocukluk dönemleri aşağıdaki gibidir (18) (Tablo-1).



**Tablo-1: Çocukluk Dönemleri (29).**

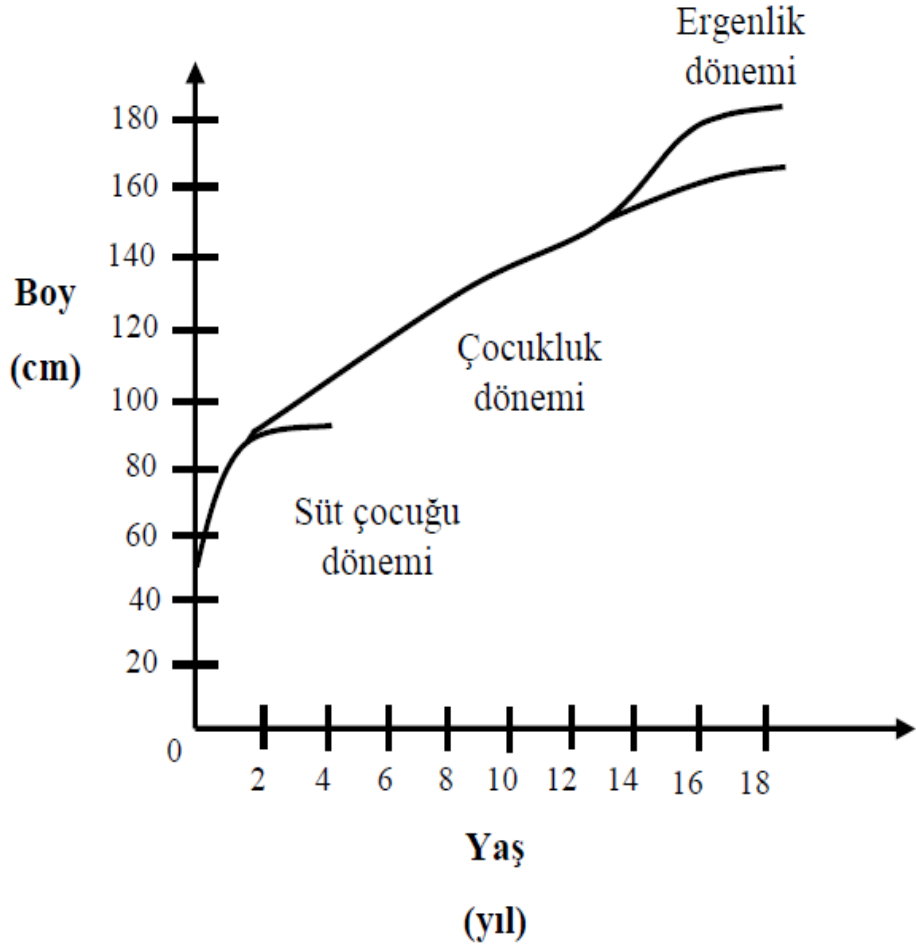
<b>Doğum öncesi (prenatal-gestasyonel) dönem</b>	Embriyonel dönem (0-8 hft)
	Fetal dönem (9 hft-doğum)
<b>Doğum sonrası (postnatal) dönem</b>	Yenidoğan (neonatal) dönemi (0-4 hft)
	Süt çocukluğu dönemi (1-12 ay)*
	Oyun çocuğu dönemi (1-3 yaş)
	Okul öncesi çocuğu dönemi (4-5 yaş)
	Okul çocuğu dönemi (kız: 6-10 yaş, erkek: 6-12 yaş)
	Ergenlik dönemi (kız: 10-16 yaş, erkek: 12-18 yaş)

\*Bazı kaynaklarda süt çocuğu 1-24 ay olarak geçmektedir.

Başka bir kaynakta ise, büyümenin evreleri 4'e ayrılmıştır ki burada Karlberg'in ICP (infancy-childhood-puberty, süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik) büyüme modelinden esinlenilmiştir (2, 19, 20). Buna göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

- 1- İntrauterin fetal dönem,
- 2- Süt çocukluğu dönemi,
- 3- Çocukluk dönemi
- 4- Ergenlik dönemi.

Karlberg'in ICP-büyüme modeli, büyüme eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır. Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisinde doğum sonrası ilk 3 yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşca ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır; çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenecek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (19, 20) (Şekil-1).



**Şekil-1:** ICP Büyüme Modeli (19, 20)]

### 1-) Fetal Dönem

Fetal dönem, büyümenin ve farklılaşmanın en hızlı, ve dolayısıyla dış etkenlerden en çok etkilendiği dönemdir (2). Birinci trimesterde, ilk 8 hafta (embriyonel dönem) içinde hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile ana organ sistemleri oluşur. İkinci trimesterde, boy uzama ve büyüme hızı en yüksek seviyeye ulaşır (12-24 haftalar arasında ortalama 62cm/yıl'a yükselir), 3. trimesterde bu hız giderek azalarak 24 hafta-doğum arası ortalama 48 cm/yıl'a geriler. İkinci trimesterde organ sistemleri hücresel hiperplazi ile gelişir. Üçüncü trimesterde ağırlık artışı en yüksek seviyeye ulaşır ve dış ortama uyum sağlamak üzere organ sistemleri olgunlaşırlar (2, 19, 21). Fetal uzama, genetik, hormonal, çevresel (yeterli oksijen ve besin sağlanması) ve anneye ait birçok faktörün kontrolü altındadır (19).

## **2-) Süt Çocukluğu Dönemi**

Hayatın ilk yılında, büyüme ivmesinde belirgin bir düşüşe rağmen, bebek hızlıca uzar ve kilo alır (2, 18). İlk 1-2 yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme tarzı, ön planda fetal yaşamda etkili olan ve etkisini doğumdan sonra da bir süre gösteren, büyüme etmenleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. İlk yıl, özellikle ilk 6 ay, BH ve tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır (18, 20, 22). Bu dönemde büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir. Doğumdan sonraki ilk 2 ay boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, 1 yaşında 12 cm/yıl'a geriler; toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur; bu şekilde doğum boyunun yarısı kadar boy uzaması elde edilir (21). Hayatın 2. yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, 3. yılında ise çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a geriler (18, 21) .

## **3-) Çocukluk Dönemi**

Çocukluk dönemi, 1 yaşından itibaren başlar, fakat süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini 3. yıl sonuna kadar gösterir (2, 18). Bu iki dönem kesin çizgilerle ayrılmak yerine iç içedir. Çocukluk tipi büyüme eğrisi ICP modeline göre 6 aylıkken ortaya çıkmaya başlar; 3 yaş sonunda büyüme, çocukluk döneminin yavaş temposuna düşer. Büyüme dönemleri içinde en uzunudur. Ortalama uzama hızı 7cm/yıl'a düşmüştür, ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, puberte öncesi 5-5.5 cm/yıl'a düşer (2). Bu dönem, ergenliğin başladığı ortalama 10-11 yaşlarına kadar devam eder (18). Çocukluk dönemi, büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal olduğu sürece), büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa, ilk kez süt çocukluğunda 6 aylıkken fenotipe yansımaya başlar, 4 yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (2, 20, 22, 23).

## **4-) Ergenlik ve Puberte Dönemi**

Ergenlik öncesi durumdan, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ile erişkin vücut formunu kazanana kadar geçen dönemdir (2). Bazı bireylerde bu dönem 2 yıl gibi kısa sürerken, bazılarında bu sürenin üç katına uzayabilmektedir; ortalama 2.5-3 yıl sürer (24). Bu dönemin en önemli özelliklerinden biri, büyümenin hızlanmasıdır (19).

BH-IGF-I ekseninde değişiklikler olur, BH-IGF-I ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP3) miktarları bu dönemde artar. Ergenlikte büyümeyi, BH ile birlikte cinsiyet steroidleri sağlar. Bunun yanında normal büyüme ve boy uzaması için tiroid hormonlarının da normal düzeylerde olması gerekmektedir (18). Ergenlik dönemi, kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri gözlenerek, erkeklerde ise testis hacmi ve yine pubik kıllanma evreleri izlenerek takip edilebilir (25). Kız çocuklarında ergenlik, meme gelişiminin başlaması ile başlar, kızların %10-20'sinde pubik kıllanma ile başlar (24). Meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir (24). Erkek çocuklarda ise, testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir; bu durum 9,5 yaşından itibaren 12 yaşından önce gözlenir ve takiben pubik kıllanma başlar (24).

Ergenliğin başlamasından ortalama  $1,8\pm 0,6$  yıl sonra menarş olur. Menarş, ergenlikte genel olarak geç evrede, büyüme sıçramasının en hızlı yaşandığı evreden sonra büyüme yavaşlamaya geçtiğinde görülür (18). Menarş olduğunda, çocuk artık nihai boyunun %97,5'ine ulaşmıştır (18, 24).

Ergenlikte hızlanan büyüme, kısa bir dönem boyunca doruk noktasına ulaşır; bu büyümenin en hızlı olduğu döneme "doruk/zirve büyüme hızı evresi" adı verilir (18, 24). Zirve evresine, kızlarda ergenliğin başlaması ile, yani telarş evre 2-3 iken, menarştan 1,3 yıl önce, erkeklerde ise, ergenliğin ortasında, genital evre 3-4'te, spermarşla beraber yani ergenlik başlangıcından 1.5-2 yıl sonra ulaşılır. Zirve büyüme hızı kızlarda 7-8 cm/yıl ( $8,13\pm 0,78$ ), erkeklerde 8-9 cm/yıl ( $8,8\pm 1,05$ ) civarındadır (18, 24). Ergenlik boyunca, kızlar ortalama 16-25 cm, erkekler 25-28 cm uzar; ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun %99'una ulaşmış olur (18, 36). Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında, epifizlerin kapanması ile büyüme durur (18).

## **Büyüme Etkileyen Faktörler**

Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkili olmasına rağmen, intrauterin yaşamdan başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenme, daha sonra ve özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır. Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, radyasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi diğer çevresel faktörler de çocukluk çağının her döneminde büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (26, 27).

### **Endokrin Nedenler**

Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonu uzama için esastır. Hipofizden salınımı, inhibitör ve stimülatör etkilerle dengelenmektedir. Hipotalamik peptitlerden büyüme hormon salgılatıcı faktör büyüme hormonu salınımını uyarmakta, somatostatin (büyüme hormonu salınımını inhibe edici faktör) ise inhibe etmektedir. BH epizodik olarak salınmakta, doruk salınım uykuda meydana gelmektedir. Büyümeyi uyarıcı etkisini IGF-1 üretimini uyararak veya direkt kemikleri etkileyerek gerçekleştirmektedir. IGF-1, BH üzerine olumsuz geri bildirim etkisine sahiptir. Diğer faktörler (transkripsiyon faktörleri Pit-1 ve Prop-1 gibi) ve hormonlar (ghrelin ve tiroid hormonları) da büyüme hormonu üretimi ve salınımını etkilemektedirler. Çocuklardaki BH eksikliği boy kısalığına neden olmaktadır (28). Tiroid hormonu da postnatal lineer büyüme için şarttır. Glukokortikoidler, fazlalıkları durumunda büyümeyi durdurmaktadırlar. Diğer taraftan, adrenal yetersizlik de büyüme geriliğine neden olmaktadır. Seks steroidleri (kızlarda östradiol ve erkeklerde testosteron) pubertal büyümeyi sağlamaktadır. Bu durum büyük bir olasılıkla seks steroidlerinin direkt kemik büyümesini etkilemeleri ve indirekt olarak da steroid uyarısına bağlı büyüme hormonu salınımının artması ile sağlanmaktadır. Erken puberte kemik yaşını ilerletmekte, epifizlerin erken kapanmasına ve kısa erişkin boyuna neden olmaktadır (28).

## Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi, bebek ve çocuk takibinin ayrılmaz bir parçasıdır. Normal büyümeden sapmalar, bir hastalık, beslenme problemi ya da gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (34). Normal büyümenin tanınması ve izlenmesi için, çeşitli standartlara ihtiyaç vardır. İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi, gibi) göre yapılır (2). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi minimum 1 yıl olmalıdır (35, 36). Ölçümlerin olabildiğince hassas ve doğru olabilmesi için, mümkünse aynı cihazlarda, aynı kişiler tarafından ölçüm yapılmalı, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılmalıdır. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı
- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- Hedef boy (HB)
- Kemik yaşı (KY)
- Ergenliğin değerlendirilmesi.

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

- Büyüme eğrileri
- Bebekler için en fazla 10 g'a, çocuklar için en fazla 100 g'a duyarlı terazi
- Harpenden stadiyometresi
- Özel boy ölçüm masası
- Esnemeyen mezur
- Prader orşidometresi (testis hacmi ölçüm tespihi)

Kemik yaşının belirlenmesi için ise

- Bebeklerde diz, çocuklarda kullanılmayan (baskın olmayan) el ve bilek grafisi istenir.

### **1-) Vücut Ağırlığı**

Kullanılan teraziler hassas olmalıdır; 2 yaşından küçükler için en fazla 10 g'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 g'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler, ölçüm yapılırken giysisiz ve bezsiz olmalıdır, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalıdır ve bebek/çocuk, terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (18, 34).

### **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. Boy uzunluğu, 2 yaşa kadar sırt üstü yatar pozisyonda, özel "yatay ölçüm masası" nda yapılır. Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama 1 cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta ölçüm, ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması, diurnal özelliği nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde yapılmalıdır (18, 34).

### **3-) Takvim Yaşı**

Ölçümlerin doğru ve pratik bir şekilde değerlendirilebilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi, her ölçümdeki tarihin de aynı şekilde not edilmesi gerekmektedir. Büyüme eğrilerini kullanırken, çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesap edilir. Bunun yanında, desimal takvimi kullanarak, olgunun yaşını daha doğru ya da daha ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım, özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarken kolaylık sağlamaktadır (18).

### **4-) Hedef Boy**

Boy kısalığına yaklaşımda değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli nokta anne-baba boyudur. Bir çocuğun boyunun belirlenmesinde en önemli faktör genetik etkidir. Persentil eğrisinde boyunu izlediğimiz her çocuğun anne ve baba boyunun persentil eğrisinde işaretlenmesi gerekir. Anne-baba boyları 18 yaş hizasına işaretlenir. Kız çocukların persentil

eğrisinde anne boyu olduğu gibi, baba boyu ise 13 cm çıkarılarak işaretlenir. Erkek çocukların persentil 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 noktanın  $\pm 7$  cm içine düşer.

Matematiksel olarak da şöyle özetlenebilir:

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

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

Böylece izlediğimiz çocuğun persentilinin hedef boyu uyan persentiller içinde olup olmadığını saptayabiliriz (29, 30).

#### **5-) Standart Deviasyon Skoru ( SDS )**

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir (31).

$$\text{SDS : } \frac{\text{Bireyin boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre normal ortalama değer (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre normal standart sapma (SD) (cm)}}$$

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. +2 SDS ve -2 SDS arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir (31).



## 6-) Büyüme Hızı

Bir çocuğun büyüme hızını hesaplayabilmek için, çocuğun boyunun farklı zamanlarda ölçülerek iki ölçüm arasındaki farkın geçen zamana bölünmesi gerekir. Ölçümler sırasında oluşabilecek hataları en aza indirerek, büyüme hızının iyi hesaplanabilmesi için, çocuğun boyunun 1 ya da 2 yıl düzenli aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmesi gerekir.

Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır. Bu şekilde ölçümleri yıllık değerler şeklinde göstermek kolaylaşır. Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme bozukluğu şüphesi olan bir çocuğun, yaşına göre boyunun 3. persentil sınırında olmasına rağmen, büyüme hızının 25. persentil ( $\sim 1$  SD) değerinin üzerinde bulunması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür (18).

Türk çocuklarının yaşa göre büyüme eğrileri, 13-14 yaşlarına kadar Batı Avrupa ve ABD'li beyaz ırktan çocuklar için verilmiş eğrilere hemen hemen eşittir. Bu nedenle izlemde Tanner ve arkadaşlarının hazırladığı boy uzama ve ağırlık artış hızı eğrileri kullanılabilir.

## 7-) Büyüme Eğrilerinin Değerlendirilmesi

Bir çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki normal çocuklardan elde edilen değerler ile karşılaştırılarak yapılır. Pediatrikte normal dağılımı gösteren ve yaygın kullanılan bir yöntem, ölçümlerin persentil eğrileri olarak gösterilmesidir. Örneğin; grupta aynı yaş ve cinsten 100 normal çocuk olduğu varsayılırsa grupta elde edilen boy ölçümü değerleri küçükten büyüğe doğru sıralandığında alttan üçüncü çocuğun boyu 3. persentil değeri, onuncu çocuğunki 10. persentili, median değer 50. persentili oluşturacaktır. Yukarıdan aşağıya üçüncü en uzun boylu çocuk 97., onuncu en uzun boylu 90., yirmibeşinci en uzun boylu 75. persentil değerine uyacaktır. Standart persentil eğrileri bu genel ilkeleri yansıtır ve hazırlanmasında her bir deneğin büyüme eğrisinin ortalama sabit değerini içeren formüller kullanılır. Muayene edilen çocuğun ölçümleri bu

normal eğriler üzerine işaretlenerek normal sınırlar içinde olup olmadığı ve hangi persentil grubuna uyduğu saptanır (31-33).

### **8-) Kemik Gelişimi ve Kemik Yaşı**

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (18). Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında bilgi verir (34). Olgunlaşmanın derecesi hakkında bilgi verirken, ergenliğin başlangıcı hakkında kronolojik yaşa göre ek bir tahmin gücü sağlamaz (34). Tek istisna kızlarda menarştır ki kronolojik yaştan bağımsız kemik yaşı 13 olduğunda menarş olur (21, 34, 37). Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (29, 34).

Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem (ve atlas) vardır: Greulich-Pyle Atlası ve Tanner-Whitehouse Atlası. Her iki yöntem için de sol (kullanılmayan taraf) el ve el bilek ön-arka grafisi kullanılır (21).

### **Boy Kısallığı ve Büyüme Geriliğine Yaklaşım**

**Tanım:** Boy kısallığı, genel olarak o andaki durumu yansıtan bir terim olup, yaş ve cinse göre çocuğun boyunun 3. persentil altında veya ortalama boyun iki standart sapma (-2 SD) altında saptanmasıdır. Bu durumda yıllık büyüme hızı normal sınırlardadır (38).

Tabii bu eğriler, kısa boylu çocuğu ilk değerlendirmemizde bize yardımcıdır. Çocuğun daha önceki büyüme seyri, genetik potansiyeli, ergenlik öncesi duraklama döneminde olup olmadığı gibi, daha ayrıntılı anamnez, inceleme ve izlem gerektiren maddeler, patolojik durumları fizyolojik durumlardan ayırt etmemizi sağlamaktadır (6, 21).

Bir çocukta boy kısallığı veya büyüme bozukluğu var demek için aşağıdakilerden en az birinin olması gereklidir:

- Boyunun 3 persentil/-2SD'nin altında olması,

- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25. persentil veya <-0.8 SD) ve persentil kaybetmesi (not: ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),
- Öngörülen boyunun, hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),
- Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz ileri olması (21).

### **Boy Kısalıklarının Etyolojik Sınıflaması**

Boy kısalıklarının %50-80'ini normalin varyantı boy kısalıkları meydana getirirken, geri kalan kısmını patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır (30, 40, 41).

#### **1-) Normalin Varyantları**

Bu gruptaki çocukların boyları ortalamanın 2 SD altında veya 3. persentilin altında olmakla beraber yıllık büyüme hızları normal sınırlar içindedir. Normalin varyantı boy kısalıkları üç gruba ayrılır (31, 39).

#### **a-) Yapısal Boy Kısalığı**

Boy kısalığı dışında fizik muayene bulguları normal, ancak kemik yaşı geri olan çocukların büyük çoğunluğu bu gruba girer. Çocuklar erken ve orta çocukluk döneminde kısa kalmakta, pubertenin başlaması geciktiğinden büyüme doruğu da gecikmektedir. Bu grup çocuklar için geçici işlevsel bir hipopituitarizmden dolayı "tembel hipofiz" deyimini de kullanılmaktadır. Geçmiş pubertenin en sık karşılaşılan nedenidir (28, 42, 43, 44).

Bu çocukların doğum ağırlıkları normal olup, doğum sonrası ilk birkaç yıl içerisinde büyüme hızlarında azalma gözlenir. Daha sonra büyüme hızları düşük normal hızda seyrederek prepubertal dönemde akranlarına göre kısa boylu kalırlar. Yapısal boy kısalığı olan çocukların boylarının yaşa göre olması gerekenden 2 SD düşük olmasına karşın kemik yaşlarına göre düzeltilmiş boyları normal veya normale yakındır. Kemik yaşı, kronolojik yaşı ortalama 2 yıl geriden izler. Sonuç olarak genetik potansiyellerine uygun boya geç de olsa ulaşabilmektedirler (28, 42, 44).

### **b-) Ailesel Boy Kısaliğı**

Tüm boy kısalıklarının ortalama %40'ını oluşturur. Bunlar da iki alt gruba ayrılır.

• Kalıtım yolu açıklanmış olanlar: Otozomal dominant (OD) bir geçiş gösterirler. Afrikalı pigmeler ve Asyalı negritolar bu gruba girer.

• Kalıtım yolu açıklanmamış olanlar: Bilinen bir genetik geçiş şekli yoktur.

Multifaktöryeldir. Bu çocukların aile fertleri de kısa olup erişkin boyları anne ve baba boylarının ortalaması kadardır (28, 41, 42, 44, 47, 48).

Ailesel boy kısalığı olan çocuk, kısa boylu fakat sağlıklı bir aileden gelir ve boy kısalığını açıklayacak sağlık sorunu olmayan bir çocuktur. Doğum ağırlığı normal veya hafif düşük olabilir. Büyüme eğrisi ilk iki yıldan sonra 3. persentilin altındadır ve bu eğriye paralel seyretmesi şarttır. Normal eğriden sapmalar tipik değildir ve ailesel boy kısalığı dışında bir sorunun olduğu kuşkusunu uyandırmalıdır. Yıllık büyüme hızı çocuğun yaşına uygun alt normaldedir. Ergenliğin başlama yaşı gecikmez. Kemik yaşı, takvim yaşına eş ve bazen de takvim yaşından 1-2 yıl geri bulunabilir. Ancak ergenlik belirtilerinin başlaması ile kemik yaşı geriliği hızla düzelir (28, 41, 42, 44, 47, 48).

### **c-) İdiyopatik Boy Kısaliğı**

Boy kısalığı nedeniyle başvuran ve izlenen çocukların büyük çoğunluğunda boy kısalığının derecesi 1-3. persentiller arasında ve normalin alt sınırlarındadır. Altta yatan belirgin bir neden bulunamaz. Normalin varyantı olan bu çocukların bir kısmında ailede boy kısalığı öyküsü var iken, bir bölümünde bulunmaz. Puberte gecikmesi ise yine bir grupta görülürken, diğerlerinde yaşlılarından daha farklı değildir (42).

İdiyopatik boy kısalığı tanısı için aşağıdaki ölçütlerin bulunması gerekir:

- Doğum ağırlığı gestasyon süresine göre normal olmalı
- Vücut oranları normal bulunmalı
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı
- Psikiyatrik veya duygusal bozukluk bulunmamalı
- Beslenme durumu normal olmalı

- Endokrin bir sorun olmamalı
- Büyüme hızı normal yada normalin alt sınırında olmalıdır (42).

İdiyopatik boy kısalığının etyolojisi bugün için belirsizdir. Bu çocuklarda kemik yaşı kronolojik yaşa uygun veya hafif geri bulunabilir. İdiyopatik boy kısalığı tanısı konulabilmesi için patolojik nedenlerin dışlanmış olması gerekir (42).

## **2-) Patolojik Boy Kısalıkları**

Patolojik boy kısalıklarına neden olan çok sayıda etken vardır. Literatürlerde sıklığı %20 ile %34.3 arasında gösterilmektedir (41, 49, 50).

### **a-) Endokrin Nedenler**

Endokrin bezlerin hemen hepsinin büyüme üzerine etkisi vardır. Büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, Cushing sendromu, diabetes insipidus, kötü kontrollü diabetes mellitus ve psödohipoparatiroidizm boy kısalığı nedeniyle başvuran hastalardaki endokrin nedenleri oluşturur. Puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazili olgular ise tanı anında boy kısalığı olmayıp ileride erişkin boylarının kısa olma olasılığı olan gruptur (30, 42).

### **1-) Büyüme Hormonu Eksikliği**

BH postnatal büyüme için şarttır ve eksikliği olan çocuklar ciddi oranda kısa kalırlar (28).

BH eksikliği nedenleri :

1) Doğumsal Nedenler;

- Ailevi BHE
- İdiyopatik
- İntrakranial malformasyonlarla beraber görülen büyüme hormonu eksikliği (septo-optik displazi, ortahat gelişimsel anomalileri)

2) Edinsel Nedenler;

- Hipofiz veya hipotalamus tümörleri (kraniyofarengioma)
- Kranial radyoterapi
- Enfeksiyonlar (menenjit)
- İnfiltratif hastalıklar (histiositoz-X)
- Travma (zor doğum veya kafa travmaları)

- Cerrahi girişimler (30).

BH eksikliğinin doğumsal veya edinsel olduğunu gösteren ipuçları altta yatan nedene bağlıdır. Doğumsal BH eksikliği bazı yenidoğanlarda hipoglisemi, hepatitin yol açtığına benzer bir sarılık ve erkek çocuklarda mikropenise neden olabilir (özellikle gonadotropin eksikliği de söz konusu ise). Doğumsal BH eksikliği olan diğer bebekler yenidoğan döneminde hiçbir bulgu vermeyip, daha sonra azalan büyüme hızı nedeniyle tanı alabilirler. Etkilenen çocukların doğum ağırlığı ve boyu genelde normaldir. Büyüme yavaşlaması süt çocukluğu döneminin sonuna doğru başlar. Yetersiz büyüme hızı 3 yaş civarında belirgin hale gelmektedir (28, 30, 42).

Edinsel BHE durumlarında ya olayı başlatan bir durumun öyküsü (kranial radyoterapi veya kafa travması), ya da intrakranial bir lezyonu düşündürecek bir öykü, baş ağrıları, kusma, görme problemleri bulunur. Etkilenen çocuklar bu durumların başlangıcına kadar normal büyümekte, bundan sonra büyüme hızları düşmektedir (28, 30, 42).

Doğumsal BHE orta hat defektleri, mikrofallus; edinsel BH eksikliğinde altta yatan patolojiye ait ipuçları; kraniyofarengioma gibi orta hat tümörlerinde papil ödemi, bitemporal hemianopsi, optik atrofi veya Langerhans histiositozisi gibi durumlarda dermatit, skalp lezyonları ve hepatosplenomegali olabilir. Panhipopituitarizmi olanların puberteye girişleri gecikmekte veya pubertal gelişim seyirleri aksamaktadır (28, 30, 42).

Fizik muayenede, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar tipik olarak kısa ve infantil görünüşlüdürler. Klasik olarak çocuklar tumbul ve masum görünümlü olup boylarının kilolarına oranla daha fazla geri kaldığı saptanmaktadır (boy yaşı < ağırlık yaşı). Tiz sesleri, gecikmiş diş gelişimleri, yetersiz kas kitleleri vardır (28, 30, 42).

Klasik olarak BHE tanısı; kısa boy (<3.persentil veya <-2 SDS), düşük büyüme hızı, geri kalmış kemik yaşı (kemik yaşı=boy yaşı < kronolojik yaş), yaşa ve cinsiyete göre düşük serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve boy kısalığına neden olabilecek başka sorunlar dışlandığında farmakolojik uyarıların (klonidin, arginin, L-Dopa, glukagon gibi) en az ikisine düşük (<10 ng/ml) BH yanıtı alınması ile konur (28, 30, 42).

BH eksikliğine bağlı boy kısalığı, rekombinan BH ile tedavi edilebilmesi nedeniyle farklı bir yere sahiptir. BH eksikliği tanısı için araştırılması gereken hastalar;

- Boyu yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre -3 SDS ve altında olanlar
- Büyüme hızı yaşa, cinsiyete ve puberte evresine göre düşük olanlar
- Kemik yaşı, takvim yaşından en az 2 yıl geri olanlar
- Hipotalamo–hipofizer eksen yetersizliğine ait ek bulguları olanlar (hipoglisemi, mikropenis, septo-optik displazi, intrakranial tümör veya radyoterapi öyküsü)
- Diğer hipofizer hormonlardan birinde eksiklik olduğu gösterilmiş olgular (52).

## **2-) Hipotirodizm**

Boy büyümesinde yavaşlama hipotirodininin sabit bir bulgusudur ve hipotirodi lineer büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Tiroid hormon eksikliği doğumsal veya edinsel olabilir (28, 42).

Geç tanı konulan geç tedaviye 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. Tiroid hormonu özellikle uzun kemiklerin büyümesi üzerine etkin bir hormon olduğu için geç tanı konulan hastalarda vücut oranları gövde lehine bozulmuş olabilir. Büyüme hızının azalmasının yanı sıra kemik yaşı belirgin biçimde geridir (28, 42).

Çocuklarda edinsel hipotirodi sıklıkla otoimmün tiroidit nedeniyle gelişmektedir ve daha çok büyük çocuklarda ve ergenlerde görülür. Büyüme hızındaki yavaşlama dışında, kilo artışı, guatr, kuru cilt ve saç, kabızlık, soğuk intoleransı, menarş sonrası kızlarda amenore, okul performansında düşüşler izlenmektedir (28, 42).

Tanı klinik bulgular yanında kemik yaşı ve kanda tiroid hormon düzeylerine bakılarak konur. Tiroid releasing hormon (TRH) testi, sintigrafi gibi ek testler gerekebilir (28, 42).

Tedavi, tiroid hormonlarının düzenli olarak verilmesidir. Tedaviye yanıt iyidir (28, 42).

### **3-) Cushing Sendromu**

Glukokortikoid fazlalığı nedeniyle ortaya çıkmakta ve büyüme hızının azalmasına neden olmaktadır. Endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Eksojen kaynaklıda, öyküde uzun süreli veya yüksek dozda glukokortikoid kullanımı vardır. Endojen Cushing sendromu aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışına bağlı ise hiperpigmentasyon gelişmektedir. Etkilenen birçok çocukta kısa boy, relatif obezite, aydede yüz, pletora, bufalo hörgücü, sitria, akne, virilizasyon ve hipertansiyon olabilir (28, 42).

### **4-) Diyabetes Mellitus**

İnsüline bağımlı diyabeti olan çocuklarda uygun tedavi ve sıkı denetim ile büyüme genellikle normal gider. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. İnsülinin anabolik bir hormon olduğu, protein metabolizmasına ve mitozu uyarıcı etkisi olduğu bilinir. Büyüme geriliği kötü kontrollü veya küçük yaşta başlayan diyabetlilerde daha belirgindir (42).

### **5-) Diyabetes İnsipitus**

Tedavi edilmezse veya yeterli kontrol edilemezse büyüme hızı azalır. Bu duruma yetersiz kalori alımı nedendir. Aşırı susuzluk hissi nedeniyle gıda alımı azalmaktadır (28).

### **6-) Psödohipoparatiroidizm**

Boy kısalığı önde gelen bir özelliştir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum kalsiyum (Ca) düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Boy kısalığının tedavisi yoktur (42).

### **7-) Puberte Prekoks ve Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Bu çocuklarda boy erken dönemde yaşitlarından uzun olmasına karşın, hızlı kemikleşme sonucu erişkin boyu kısa kalır (42).



### **b-) Nütrisyonel Nedenler**

Malnutrisyon özellikle gelişmekte olan ülkelerin çocuk yaş gruplarını etkileyen yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli nutrientlerin, özellikle protein ve kalorinin yeterli alınmamasıdır. Besin eksikliği kısa süreli ise diyetin düzeltilmesi ile çocuk büyümeyi yakalayabilir. Kronik ise boy kısalığı kalıcı olarak devam eder ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez (42).

Bazı minerallerin ağır eksiklik durumlarında da büyüme geriliği görülebilir. Başlıca belirtileri hipogonadizm, boy kısalığı, hepatosplenomegali, pika olan ve çinko eksikliği sonucu ortaya çıkan "Prasad sendromu" bunun bir örneğidir (42).

### **c-) Kromozom Anomalileri**

Kromozom anomalileri, spesifik gen defektleri ve nedeni bilinmeyen ancak kısa boyla seyreden sendromları da içeren geniş bir genetik anomali yelpazesine sahiptir (28). İnsan X kromozomu ve Y kromozomlarının kısa kolunun küçük delesyonlarının sürekli olarak kısa boy ile birliktelik göstermesi nedeniyle, büyümeyi olumlu yönde etkileyen bir genin, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR1) yer aldığı ileri sürülmüştür (52). Kromozom anomalileri Klinefelter sendromu ve XXY sendromu dışında büyüme geriliği ile birlikte gider. Klinikte en sık rastlananlar Down ve Turner sendromlarıdır (TS) (42).

### **Turner Sendromu**

X kromozomunun birinin yokluğu veya anormal yapısı nedeniyle ortaya çıkmakta, klasik formu ise 45X0 olarak bilinmektedir. Seks kromozomunun psödootozomal bölgesindeki SHOX geninin eksikliği kısa boy fenotipine yol açmaktadır (28). Turner sendromu, büyüme geriliği nedenleri arasında önemli bir yer alır ve boy kısalığı saptanan her kız çocuğunda düşünülmelidir. Bu çocuklar genellikle düşük tartılı doğarlar. Doğumdan sonra el ve ayak sırtlarında lenfödeme bağlı şişlikler olabilir. Pterygeum kolu, 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, ancak

gonadlar hipoplazik, klasik vakalarda fibröz bant şeklindedir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirgin olur. Ergenlik gelişmesi olmaz, ergenlik sürecine eşlik eden boy uzaması da görülmez. Erişkin boyu 135-145 cm arasındadır. Çocukluk döneminde kemik yaşı kronolojik yaşa yakın olmasına karşın, 12-13 yaşlarından başlayarak kemik yaşı geri kalır (42).

Her ne kadar Turner sendromunun BH eksikliğinden kaynaklanmadığı bilinse de, Turner sendromu tedavisinde BH (klasik BH eksikliğinden daha yüksek dozlarda) verilmektedir. Bu tedavi Turner sendromlu birçok kızda erişkin boyun artmasını sağlamaktadır (28).

#### **d-) Kısa Boyla Giden Sendromlar**

Bu gruba etyolojisi bilinmeyen ve tipik fenotipleri ile tanınan bazı sendromlar girmektedir.

#### **Noonan Sendromu**

Kısa boy, mental retardasyon, Turner sendromuna benzer stigmalar, ön dişlerin düzensizliği, düşük saç çizgisi, pterygeum koli, pektus ekskavatus, kubitus valgus, konjenital kalp anomalisi (pulmoner stenoz, septal defekt), küçük penis, kriptorşidizm, sinirsel tipte sağırılık, yüksek damak ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmemektedir. OD geçiş bildirilmiştir (42).

**Ayrıca;** Williams Sendromu, Russell-Silver Sendromu, Bloom Sendromu, Werner Sendromu, Cockayne Sendromu, Rubinstein-Taybi Sendromu, Cornelia de Lange Sendromu, Mulibrey Sendromu (Perheentupa Sendromu), Dubowitz Sendromu, De Sanctis-Cacchione Sendromu, Johanson-Blizzard Sendromu, Seckel Sendromu, Hallermann-Streiff Sendromu, Smith-Lemli-Opitz Sendromu, Aarskog Sendromu, Robinow Sendromu, Opitz Sendromu, Opitz-Frias Sendromu, Progeria (Hutchinson-Gilford Sendromu), Rothmund-Thomson Sendromu, Prader-Labhardt-Willi Sendromu boy kısalığı ile gitmektedirler (42).

#### **e-) Kemik Displazileri**

Kemik displazileri (osteokondrodistrofiler) doğumsal kemik veya kıkırdak büyümesinin yetersiz olduğu bir grup bozukluktur. Her ne kadar istisnaları olsa da anormal vücut oranları (orantısız kısa boy) bu durum için

karakteristiktir. Bir çok kemik displazisi kalıtsaldır, çoğu da OD olarak kalıtılır (Tablo-2) (28).

**Tablo-2:** Kemik Displazisi Örnekleri.

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 kondrodisplazi	OD	Metafiziyel dizostoz, tibial eğrilik, alt ekstremitelerde düzleşme

**OD:** Otozomal dominant

**OR:** Otozomal resesif

#### **f-) Kronik Hastalıklar**

Büyüme geriliği, kronik bir hastalığın çoğu kez önde gelen bir bulgusudur. Kronik hastalığı olan bir çocukta besin alımında azalma, besinlerin emiliminde yetersizlik, alınan besinlerin kullanımında bozukluk, kronik doku hipoksisi, asidoz, metabolizmada hızlanma, hipotalamusun baskılanması veya psikolojik nedenler ile büyüme hızı etkilenebilir. Genellikle sistemik hastalığın tedavi edilmesinden ya da kontrol altına alınmasından sonra büyüme hızlanır (42). Büyümeyi yavaşlatan başlıca kronik hastalıklar Tablo-3'de verilmiştir (42).

**Tablo-3:** Büyüme sürecini etkileyen kronik hastalıklar.

---

- Gastrointestinal sistem hastalıkları
    - Crohn hastalığı
    - Ülseratif kolit
    - Malabsorbsiyon sendromları ( Çölyak sendromu, kısa barsak sendromu)
    - Kistik fibrozis
    - Kronik gastroenterit
  - Kronik karaciğer hastalıkları
  - Böbrek hastalıkları
    - Konjenital anomaliler (polikistik böbrek vb.)
    - Kronik glomerülonefrit
    - Pyelonefrit, obstrüktif üropati
    - Nefrotik sendrom
    - Renal tübüler asidoz
    - Fanconi sendromu, Lowe sendromu
    - Bartter sendromu, Liddle sendromu
    - Nefrojen diabetes insipidus
  - Kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları
    - Duktus arteriyozus açıklığı
    - Ventriküler septal defekt
    - Fallot tetralojisi
    - Atriyoventriküler kanal
    - Aort stenozu
    - Pulmoner stenoz
    - Büyük damarların transpozisyonu
    - Aort koarktasyonu
  - Kronik anemiler
  - Metabolizma hastalıkları
    - Mukopolisakkaridozlar
    - Lipidozlar
    - Diğer depo hastalıkları
  - Solunum sistemi hastalıkları
    - Bronşiektazi
    - Bronşiyal astım
- 

vb: Ve benzeri

### **g-) Metabolik Nedenler**

Bu grupta mukopolisakkaridozlar ve diğer depo hastalıkları yer almaktadır (54).

### **h-) Psikososyal Nedenler**

Çevresel psikolojik koşulların iyi olmadığı çocuklarda büyümenin durakladığı bilinir. Hastanede uzun süre yatırılan çocuklarda anneden ayrılmaya bağlı olarak içe kapanma ve büyüme duraklaması görülür. Evde anne ve babadan birinin gerçek ebeveyn olmaması veya ev içi ilişkilerin sağlıklı olmaması sonucu büyüme yavaşlaması görülebilir. Çoğu hırpalanan, dövülen çocuklardır. Genellikle beslenmelerinde de hatalar olan bu çocukların buldukları ortamda beslenmeleri düzeltilse bile büyümedeki bozukluğun düzeltilemediği, buna karşın ortam değişikliği ile düzelme olabileceği bildirilmektedir (42).

### **k-) Kronik İlaç Alımı**

Bazı tedavi rejimleri büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Bunun klasik örneği glukokortikoidler ve yüksek doz östrojen kullanımındır (54).

### **Kısa Boylu Çocuğa Yaklaşım**

Boy kısalığı şikayeti ile başvuran çocukların değerlendirilmesinde aşağıdaki basamaklar izlenir (30).

- Öykü
- Fizik inceleme
- Laboratuvar incelemeleri
- Klinik izlem ve büyüme hızının hesaplanması
- Tanı
- Tedavi

#### **1-) Öykü**

Boy kısalığı bir sorun olarak görülmeye başlandığı zaman sorgulanmalı ve daha önce ölçülen boy uzunlukları mevcutsa bunlar değerlendirilmelidir (30).

**Tablo-4: Boy kısalığı öyküsü (21).**

<b>Ön Büyüme Bilgisi:</b>	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
<b>Doğum Öyküsü:</b>	Gebelik özellikleri, sorunları, ilaç kullanımı		Ailede sosyokültürel yapı, annenin iş öyküsü
	Doğum biçimi		Genetik hastalıklar
	Doğum kilosu, boyu	<b>Psikososyal Durum:</b>	Evde kim bakıyor?
	Doğum sonrası sarılık, kabızlık, el-ayak şişliği		Kardeş ve ev içi ilişkileri nasıl?
<b>Süt Çocukluğu:</b>	Anne sütü alma süresi		Yuva veya okula gidiyor mu?
	Ek gıdalar ve başlanma zamanları		Başarı nasıl?
	Tartı alma durumu	<b>Beslenme Durumu?</b>	İştah nasıl?
	Nöromotor gelişme basamakları: kabızlık, diyet		Yedikleri, yemedikleri?
<b>Geçirdiği Hastalıklar:</b>	Yapılan tedaviler	<b>Şikayetleri Var mı?</b>	Başağırsı, görme bozukluğu,
	Ameliyatlar		Kabızlık, karın ağrısı, ishal.
<b>Aile Öyküsü:</b>	Kardeş sayısı, doğum aralıkları		Çok su içme, çok idrara çıkma,
	Diğer kardeşlerin büyüme durumu nasıl?		Öksürük, solunum sıkıntısı,
	Anne-baba boyu (mümkünse ölçülmeli)		Bulantı, kusma.

## 2-) Fizik Muayene

Fizik muayenede ilk önce boy, vücut ağırlığı, boya göre vücut ağırlığı, kulaç ölçüsü, oturma yüksekliği, üst/alt segment oranı belirlenerek, yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş persentil eğrileri ile karşılaştırılmalıdır. Buna göre boyu yaşa ve cinsiyete göre 3 persentilin altında veya ebeveynlere göre beklenenden daha kısa olanlar boy kısalığı yönünden daha detaylı araştırılmalıdırlar. Fizik incelemede ikinci aşama ise tüm sistemleri içeren detaylı bir muayene ile boy kısalığına neden olabilecek hastalıklar konusunda ipuçları elde edilmeye çalışılmalıdır (30). İleri araştırma yapılması gereken boy kısalıkları Tablo-5’de verilmiştir (57).

**Tablo-5:** İleri araştırma gerektiren boy kısalıkları.

- 
- Yaşa ve cinsiyete göre boyu 3. persantil veya – 2 SDS' nin altında olanlar
  - Yaşa, cinsiyete ve puberte evresine göre düşük büyüme hızı olanlar
  - Büyüme eğrisinde persantil kaybı görülenler
  - Ebeveynlerin ortalama boylarına göre daha düşük persantil eğrilerine sahip olanlar
  - Kemik yaşı takvim yaşına göre 2 SDS geri olanlar
  - Genetik bir bozukluğu düşündüren dismorfik bulgularla beraber anormal büyüme hızı olanlar
  - Orantısız boy kısalığı olanlar veya iskelet anomalisi olanlar
- 

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

### **3-) Laboratuvar İncelemeleri**

Boy kısalığı olan hastada yapılması gereken laboratuvar tetkiklerini 3 grupta inceleyebiliriz:

#### **a-) Kemik yaşı:**

Ön-arka pozisyonda çekilmiş sol el bilek grafisindeki kemik yapıların kemik yaşı atlasından cinsiyete göre bakıldığında, karşı geldiği yaşı gösterir. Boy kısalığının etyolojisinin belirlenmesinde yardımcıdır (28, 30, 42).

#### **b-) Tarama Tetkikleri:**

İlk başvuruda alınacak tetkikler hastanın öykü ve fizik muayene bulgularına göre en olası tanılar öncelikle düşünülerek aşağıdaki tetkikler arasından planlanmalıdır:

- Tam kan sayımı
- Sedimentasyon
- Böbrek fonksiyon testleri
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tiroid fonksiyon testleri
- Ca, P, ALP
- Antigliadin ve antiendomisyum antikoları
- Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü
- Gaitada parazit incelemesi

- Serum çinko düzeyi (boya göre ağırlığı düşük olanlarda) (28, 30, 42).

### **c-) İzlemede Büyüme Hızı Düşük Olan Olgularda Yapılması Gereken Tetkikler**

- Büyüme hormonu eksikliği düşünülen olgularda serum IGF-1 ve IGFBP-3
- Kız çocuklarında kromozom analizi ve FSH
- BH eksikliğinin tanısı için BH uyarı testleri
- BH eksikliği tanısı alanlarda etiyolojik değerlendirme için

hipofiz bezinin görüntülenmesi ve diğer ön hipofiz hormonlarının ölçülmesi (58).

Bu tetkikler sonucunda, organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise, çeşitli derecelerde BH eksikliği olanlar ile konstitusyonel büyüme geriliği ve ailevi boy kısalığı olanları kapsar. Bu iki tablo birbirine çok benzemektedir ve genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, kemik yaşına ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (6). BHE düşünülen çocuklarda ilk aşamada kan IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerine bakılabilir.

Eğer IGF-I, IGFBP-3 ve ilk BH değerleri yaşa ve kemik yaşına göre düşük bulunursa ikinci aşamada klonidin, arjinin, L-dopa, insülin tolerans testi (ITT) gibi BH uyarı testleri yapılır (6, 60).

Birçok klinikte BHE tanısında iki uyarı testi kullanılmaktadır, ilkinde doruk BH düzeyi  $<10$  ng/ml ise ikinci test yapılmaktadır, tekrar düşük bulunursa hasta BHE kabul edilip tedavi başlanmaktadır. Eğer testlerden birinin sonucu  $\geq 10$  ng/ml bulunursa, hasta tekrar değerlendirilir ve izleme alınır. Hiçbir test kesin tanı koydurucu özelliğe sahip değildir. BHE endokrin eksende, çeşitli aşamalardaki bozukluklardan/eksikliklerden kaynaklanabilir.

Nörosekretuvar disfonksiyon (BH salınım bozukluğu) grubunda ise, uyarı testleri normal bulunurken kan IGF-I, IGFBP-3 düzeyleri düşük bulunabilir. Bu grupta, hastanın fizyolojik BH doruklarının değerlendirilmesi için 24 saat ya da gece uykusu boyunca BH düzeylerine bakılabilir (20 dk arayla). Eğer BH doruk sayısı ve düzeylerinde anormallik bulunursa, kısa dönem BH tedavisi uygulanarak, tedaviye cevaba bakılır ve hastaya tanı konur (6, 8). Nörosekretuvar disfonksiyon denen ve hafif derece BHE



grubuna giren bu durum, ISS olarak takip edilen hastaların bir kısmındaki asıl sorundur (8). İdiyopatik boy kısalığı olan çocukların uyku testi ve 24 saatlik BH profilinin normal olması beklenir (61). Nörosekretuvar disfonksiyonu olan hastaya uyku testi ya da 24 saatlik monitörizasyon yapılmadığında, hasta uyarı testi sonuçları normal olduğundan ISS olarak tanımlanır. Yine, bazı ISS hastalarında hafif düzeyde BH eksikliği, düşük doz BH tedavisine alınan olumlu cevapla gösterilmiştir (Örneğin: IGF-I jenerasyon testi) (8).

Boy kısalığına organik, hormonal, biyokimyasal bir bozukluk olmaksızın yalnızca psikolojik nedenler de yol açabilir, aile içi stres, psikolojik bir travma, duygusal açlık sendromu gibi nedenler araştırılıp ortaya çıkartılmalıdır (21).

#### **Klinik İzlem ve Büyüme Hızının Hesaplanması**

Boy kısalığının gerek tanısında gerekse izleminde en önemli parametrelerden birisi de büyüme hızıdır. Büyüme hızı yaş gruplarına göre ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir.

#### **Normal büyüme hızı;**

**0-12 ay : 23-28 cm/yıl**

**12-36 ay: 7.5-13 cm/yıl**

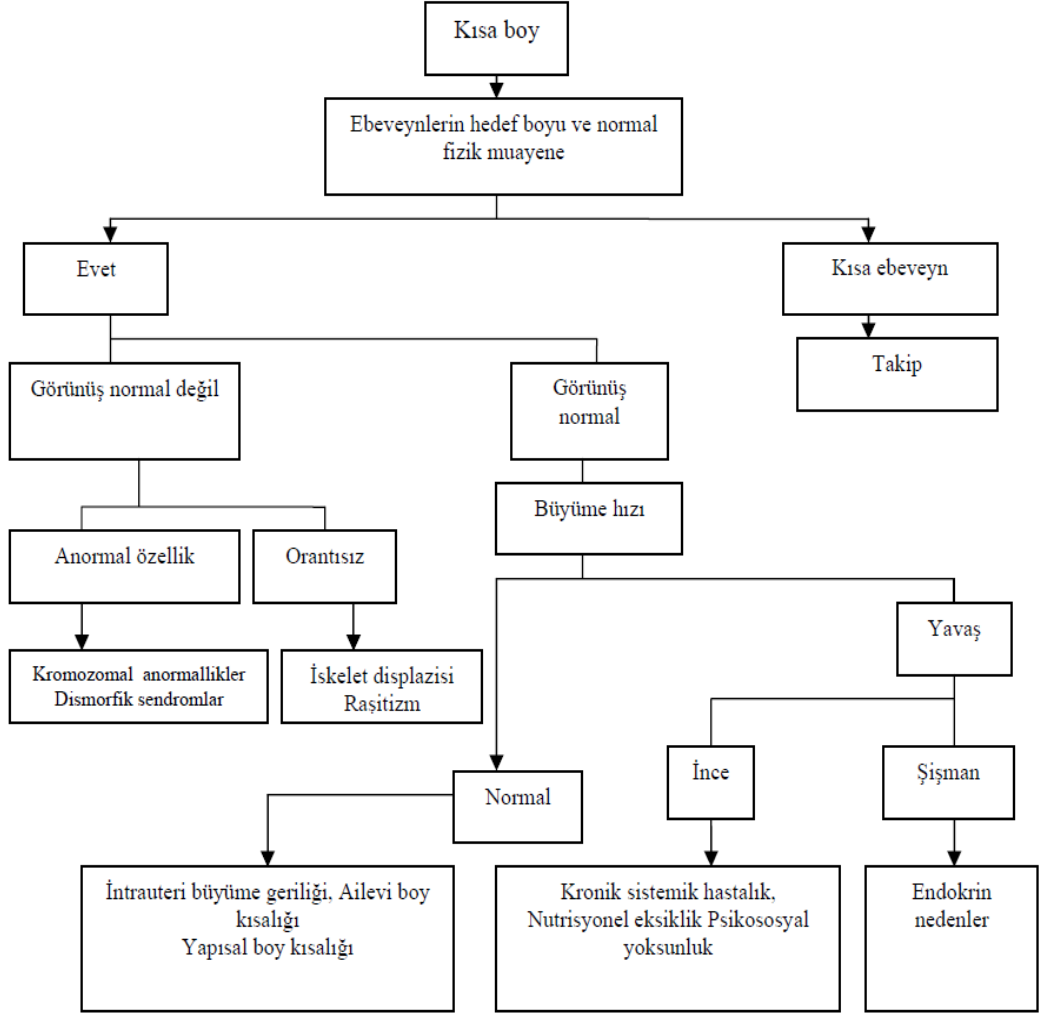
**3 yaş-puberte: 5-6.5 cm/yıl**

Genel olarak 4 yaş altında 7 cm/yıl, 6 yaş altında 6 cm/yıl ve 6 yaşından puberteye kadar 4.5 cm/yıl altındaki büyüme hızı düşük olarak kabul edilir. Boy kısalığı olan çocuk ve adölesanlarda büyüme hızı da düşük ise ileri araştırma yapılması gerekir (59).

#### **4-) Tanı**

Kısa boy normalin bir varyantı olabileceği gibi, altta yatan ciddi tıbbi bir sorunun da ilk işareti olabilir. Kısa boy, düşük büyüme hızı, büyüme eğrisinde ilerleyici sapma, obezite, baş ağrısı, kusma, dismorfik özellikler, guatr, ailesi kısa boylu olmayan bir çocukta kısa boy görünüyorsa mutlaka altta yatan neden için araştırma şarttır. Bir çocuğun doğru ölçümünü öğrenebilmek için tekrarlayan ölçümler ve büyüme hızı izlemleri

yapılmalıdır. Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve diğer yöntemler ile tanıya gidilmelidir (28, 30).



**Şekil-2:** Kısa boylu çocuğa genel yaklaşım (56).

### 5-) Boy Kısalığının Tedavisi

Boy kısalığının tedavisinde öncelikli olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir. Bunun yanında BHE, ISS ve boy kısalığı ile giden bazı ek tablolarda BH tedavisi uygulanmaktadır (62). Ergenlik döneminde, epifizlerin kapanması ve büyüme için yeterli zaman kalmamasından dolayı; ergenlik öncesi dönemde, hedef boyuna göre hala çok kısa olanlar, ya da tedaviye geç başlayanlara, ek olarak gonadotropin salgılatıcı hormon tedavisi başlanarak, ergenlik bir süre geciktirilebilir (63). Son dönemde, BH direnci

ve primer IGF-I eksikliği tedavisinde kullanılmak üzere rekombinan insan IGF-I üretilmiştir ve tedavi onayı almıştır (64).

### **a-) Büyüme Hormonu Tedavisi**

BH, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edildi. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatıldı (62). İnsan hipofiz bezi ekstresinden elde edilen hormon preparatları, 1985 yılına kadar kullanılırken; hem tedavinin etkinliğinin daha az oluşu, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi üzerine rekombinant genetik teknoloji ile sentetik büyüme hormonu elde edilmesi ihtiyacı doğdu (62, 65).

Rekombinan büyüme hormonu, tedavisi ilk ortaya çıktığında, tedavi oral yoldan verilmekteydi; fakat etkinliğin az oluşu nedeniyle, zamanla günlük, tercihen gece, tek dozluk subkutan enjeksiyon tedavisine geçildi (62, 66). İlk dönemlerde, hasta grubu, yalnızca BHE olan çocuk hastalarken, rhBH üretiminin kolaylaşması ile Turner sendromu, Noonan Sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlar, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, 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 (62, 65, 66).

Büyüme hormonu tedavisinde doz ayarlaması, hastanın yaşına, cinsiyetine ve hastalığına göre değişkenlik gösterir; örneğin, ergenlik döneminde tedavi dozu arttırılır (62, 66).

### **1-) Büyüme Hormonu Eksikliğinde BH Tedavisi**

Büyüme hormonu eksikliğinde, tedavi doz aralığı 0.18-0.35 mg/kg/haftadır ve 6 ya da 7 günlük doza bölünerek gece tek doz subkutan enjeksiyon olarak uygulanır (62, 67). Bu tedavi sonucu BHE olguları normal hedef boylarına ulaşır (68). En iyi sonuçlar ağır BHE olgularında olup, ebeveynlere göre ayarlanmış hedef boyları uzun olan çocuklardır (62). Araştırmalara göre, bu ağır olgularda, standart tedaviye ek olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları ile ergenliğin geciktirilmesi ve BH dozunun arttırılması daha etkili olmaktadır (63, 69, 70).

Genel olarak tedavi, çocuk hedef erişkin boyuna ulaşana kadar sürer. Fakat tedavi kesilmesi sonucu, büyüme hızında düşme görülebilmektedir (67, 75).

## **2-) İdiyopatik Boy Kısalığında BH Tedavisi**

Bu gruptaki çocuklarda, BH tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Araştırmaların çoğu, küçük gruplar üzerinde olduğundan, sonuçlar tartışmalı olarak değerlendirilmektedir (62, 65). Fakat ISS olgularına tedavi verilmediği takdirde, normal erişkin boyuna, ya da hedef boylarına ulaşmadıkları görülmektedir (69). Bazı araştırmalara göre, BH tedavisinin ilk yılında büyüme hızında bir artış görülse de kontrol grubuna göre son boy belirgin olarak değişmemektedir (69, 71). Tedavi dozu genel olarak standart dozlarda iken, bazı hastalarda boy uzamasını sağlamak için, yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (62). Ergenlik döneminde doz artışına ek olarak, gonadotropin analoglarının tedavie eklenmesi de boy uzamasında artış sağlamaktadır (62, 63).

Çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber, çoğunun altını çizdiği nokta, boy uzamasında artış olsa da bunun çok da belirgin bir fark yaratmadığıdır. Bu nedenle, tedaviye başlarken, bu konuda ailenin ve çocuğun beklentilerini yüksek tutmamak, boy kısalığının yarattığı psikolojik durumu değerlendirmek, oldukça pahalı ve uygulaması zor olan, bu tedavi hakkında aileye gerçekçi bir danışma verilmesi gerekmektedir (62, 65, 66, 71).

### **b-) Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar**

BH tedavisinin yan etkileri aşağıdaki gibidir (Tablo-6). Bu yan etkilerin çoğunun yüksek dozlarda görüldüğünü bilmekte fayda vardır (62). En sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesindeki geçici rahatsızlıklardır (67). Özellikle çocuklara özgü yan etkiler ise, geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve tartışmalı olarak femur başı epifizlerinde kaymadır (67, 72).

Büyüme hormonu tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde (yeni tanı almış ya da tekrarlamış olabilir) ve tedavisini takiben hastalısız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde

kontrendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda, epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontrendikedir (73).

**Tablo-6:** Büyüme Hormonu Tedavisi Yan Etkileri (62).

Yan Etkinin Sıklığı	Yan Etki
En sık	: Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (nodül, eritem, enjeksiyon sonrası ağrı, morluk, kaşıntı, lipoatrofi, şişlik)
Daha az sıklıkta	: Baş ağrısı
	Bulantı
	Alt ekstremitte ağrısı
	Ateş
	Kusma
Diğerleri	: Metabolik: Hafif, geçici periferik ödem
	Kas iskelet sistemi: Artralji, karpal tünel sendromu, parestezi,
	Cilt (nadir): 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

### c-) Tedavi İzlemi

Büyüme hormonu tedavisi izleminde en önemli parametreler, boy uzaması ile ayrı ayrı ilişkili olması nedeniyle IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleridir (62). Çocuklarda, özellikle yenidoğanlarda IGFBP-3 izleminin daha kesin sonuç verdiği belirtilmektedir (74). IGF-I izlemi ise olası metabolik ve malign hastalıklara karşı koruyucu niteliktedir. Tedavi sırasında bu iki parametrenin yılda en az bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (62).

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 1995-Aralık 2005 tarihleri arasında BH eksikliği tanısı alan hastaların demografik ve tedavi bilgileri veri tabanından incelendi. BHE saptanan hastalarda, BHE'nin etyolojisi ve derecesi, hedef boy, kemik yaşı, boy persentilleri ve SDS'leri, eşlik eden hastalıklar, tedaviye başlama yaşı, puberte ve tedavi ilerleme durumu, stimülasyon

testlerine BH yanıtı, kullanılan BH dozu, uygulanan tedavi süresi, birinci yılın sonunda tedaviye cevabı, tedavi sonrası kazanılan ağırlık-boy persentilleri ve hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 1995–Aralık 2005 tarihleri arasında BH eksikliği nedeniyle takip edilen ve BH tedavisi kullanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 09/06/2009 tarihinde 2009–11/75 karar no'lu etik kurul onayı alındı. Polikliniğimize başvurusundan önce başka bir merkezde tedavi başlanan yada boy kısalığı nedeniyle takipli olup tedavi başlanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyalarından; her kontrollerindeki puberte evreleri, fizik muayene bulguları, boy ve ağırlık ölçümleri, kullandıkları ilaç dozları değerlendirildi. Kemik yaşları için el bilek grafilerine film arşivinden ulaşılarak ve halen kontroldeki hastalardan istenerek, üç pediatrik endokrinolog tarafından ayrı ayrı Greulich Pyle metoduyla değerlendirildi ve kemik yaşları ortalamaları alındı. Boy Harpenden stadiyometresi, ağırlık standart elektronik tartı (SEKA ®) ile ölçüldü. Boy ve kilo değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın (75) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanıldı. Kemik yaşına bakılarak, Greulich Pyle yöntemiyle öngörülen erişkin boy hesaplandı. Anne-baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. IGF-1 düzeylerine bakıldı.

Boy kısalığı nedeni, rutin testlerle aydınlatılamayan, kemik yaşına göre öngörülen son boyu hedef boydan geri kalan, IGF-1 düzeyi düşük, bir yıllık izleminde boy uzaması yaş ve cinse göre 25 persentilin altında seyreden olgulara klonidin ve glukagon ile BH uyarı testleri yapıldı. Testler aşağıdaki protokole göre yapıldı:

### **Klonidin testi**

Bazal kan örneği alındıktan sonra, klonidin 5 mikrogram/kg oral olarak verildi. Sonra 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda kan alındı. Test boyunca kan basıncı izlemi yapıldı.

## **Glukagon stimölasyon testi**

Bazal kan örneği alındıktan sonra, hasta 20 kg altında ise 1 mg glukagon flakonun yarısı, 20 kg üzerinde ise flakonun tamamı subkutan olarak yapıldı. Birinci, 2., 2,5. ve 3. saatlerde kan alındı. Her iki testte de en yüksek BH yanıtı 10 ng/ml'nin altında ise BH eksikliği tanısı konuldu (76, 77). Tüm BH eksikliği olan hastalardan hipofiz MR görüntölmesi istendi.

## **İstatistiksel Analiz**

SPSS 16.0 istatistik programı kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen iki grup değişkenleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed ranks testi kullanıldı. Ortancalar ile birlikte minimum ve maksimum değerler verildi. Anlamlılık düzeyi;  $\alpha=0,05$  ( $p<0,05$ ) olarak alındı.



## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Ocak 1995 ile Aralık 2005 tarihleri arasında büyüme hormonu eksikliği nedeniyle takip edilen ve büyüme hormonu tedavisi başlanan 246 hastanın 230 tanesi çalışmaya alındı. Onaltı hasta tedaviye uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 131'i (%57) erkek, 99'u (%43) kızdı. Hastalar, tanılarına göre 3 grup altında sınıflandırıldı; Grup-1 İzole BHE (n:149), Grup-2 Turner Sendromu (n:34), Grup-3 Diğer (n:47). Üçüncü grupta 8 kraniyofaringioma, 7 Noonan sendromu, 4 biyoaktif BH, 4 akondroplazi, 3 iskelet displazisi, 3 APECED sendromu, 2 hipokondroplazi ve birer hasta da Prader Willi sendromu, Klippel Feil sendromu, talassemia major, osteogenezis imperfekta, opere medulloblastom, opere primitif nöroektodermal tümör ( PNET ), Hodgkin lenfoma ve Çölyak hastalığı tanılarıyla çalışmada yer aldı.

Hastalarımızdan tanı aşamasında bakılan klonidin stimülasyon testi ortalaması 4,58 (0,05-40) ng/ml, glukagon stimülasyon testi ortalaması 6,01 (0,05-40) ng/ml olarak hesaplandı. Biyoaktif BH tanısı alan 4 hastada ise maksimum BH yanıtı 40 ng/ml idi.

Toplam 230 hastanın 138'inde IGF-1 düzeyine bakılmıştı. Serum IGF-1 düzeyi hastalarımızın 116'sında -2 SDS altında, 19'unda -2 SDS ile -1 SDS arasında, 2'sinde -1 SDS ile 0 SDS arasında, 1 hastada ise 0 SDS ile +1 SDS arasında saptandı (Tablo-7).

**Tablo-7:** IGF-1 SDS değerleri.

	<-2 SDS	(-2SDS)-(-1SDS)	(-1SDS)- (0SDS)	(0SDS)-(+1SDS)
<b>n</b>	116 (%84,1)	19 (%13,8)	2 (%1,4)	1 (%0,7)

**IGF-1:** İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**n:** Sayı

BH eksiklikliği saptanan hastalarda kullanılan BH dozları, ortalama 0,215 (0,15-0,46) mg/kg/hafta olarak belirlendi. BH tedavisine yanıt her üç grupta da olumluydu. Grup-1 de ortalama boy SDS tedavi öncesi -3'ten birinci yılın sonunda -2,35'e yükseldi ( $p<0.05$ ). Tedavinin ikinci yılında takiplere gelmeyen toplam 15 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 134 hastanın ikinci yılın sonundaki boy SDS ortalaması -2,35'ten -2,04'e yükseldi ( $p<0,05$ ).

Grup-2'de Turner sendromu tanısı olan 34 hastanın ortalama boy SDS değeri, tedavinin ilk yılında -3,17'den, -2,35'e yükseldi ( $p<0,05$ ). Tedavinin ikinci yılında takiplere gelmeyen 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 31 hastanın ikinci yıl sonunda bakılan boy SDS'leri -2,83'ten, -2,61'e yükseldi ( $p<0,05$ ). Grup-3'de yer alan 47 hastanın ortalama boy SDS değeri tedavinin ilk yılında -3,75'den, -3,02'ye yükseldi ( $p<0,05$ ). İkinci yılda takiplere gelmeyen 8 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 39 hastanın ikinci yıl sonunda bakılan boy SDS'leri -3,02'den, -2,82'ye yükseldi ( $p<0,05$ ) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'lerinin değerlendirilmesi.

TANI		Başvuru Boy (cm)	Boy (cm) 1. yıl	Boy (cm) 2. yıl	Başvuru Boy SDS	Boy 1. yıl SDS	Boy 2. yıl SDS
<b>Grup-1; İzole BH Eksikliği</b>	<b>n</b>	149	149	134	149	149	134
	<b>Minimum</b>	79	94	102	-7,54	-6,07	-5,67
	<b>Maksimum</b>	152	163	165,5	-1,57	-,63	-,24
	<b>Ortalama</b>	124	134,8	141,2	-3	-2,35	-2,04
	<b>p</b>		P<0,05	P<0,05		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Grup-2; TS</b>	<b>n</b>	34	34	31	34	34	31
	<b>Minimum</b>	84,5	96,7	102	-5,73	-4,74	-3,87
	<b>Maksimum</b>	139	143,9	152,5	-1,77	-1,36	-1,27
	<b>Ortalama</b>	115,5	124,6	131,7	-3,17	-2,83	-2,61
	<b>p</b>		P<0,05	P<0,05		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Grup-3; Diğer</b>	<b>n</b>	47	47	39	47	47	39
	<b>Minimum</b>	78,5	86	91	-8,3	-8,27	-7,7
	<b>Maksimum</b>	149	163,7	171,1	-,06	,78	,96
	<b>Ortalama</b>	113,4	122,8	130	-3,75	-3,02	-2,82
	<b>p</b>		P<0,05	P<0,05		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**BH:** Büyüme hormonu

**TS:** Turner Sendromu

**cm:** Santimetre

**n:** Sayı

Grup-2 ve Grup-3'te ağırlıktaki değişiklikleri etkileyen ek faktörler olması nedeniyle BH tedavisinin RA'ya etkisi grup-1 için değerlendirildi. Hem birinci, hem de ikinci yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,121$ ) ( $p=0,178$ ) (Tablo-9).

**Tablo-9:** İzole BHE’de, yıllara göre RA’daki değişimin değerlendirilmesi.

TANI		Tedavi öncesi RA (%)	Tedavinin 1. yılında RA (%)	Tedavinin 2. yılında RA (%)
<b>Grup-1; İzole BH Eksikliği</b>	<b>n</b>	149	149	134
	<b>Minimum</b>	79	76	69
	<b>Maksimum</b>	160	182	165
	<b>Ortalama</b>	103	100	100
	<b>p</b>		0,121	0,178

**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği

**BH:** Büyüme hormonu

**RA:** Rölatif Ağırlık

**TS:** Turner Sendromu

**n:** Sayı

Hastalarımızın başlangıç RA’larıyla boy SDS’lerin değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; tüm gruplar için birinci ve ikinci yıl sonu boy SDS’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,357$ ) ( $p=0,432$ ). Grupların kendi aralarında değerlendirdiğimizde de, gruplar arasında hem birinci hem de ikinci yıl için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-10).

**Tablo-10:** Gruplar arasında başlangıç RA ile boy uzaması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

<b>TANI</b>		<b>Boy SDS Farkı 1. Yıl</b>	<b>Boy SDS Farkı 2. Yıl</b>
<b>Grup-1; İzole BH Eksikliği</b>	<b>r</b>	,150	,066
	<b>p</b>	,068	,447
	<b>n</b>	149	134
<b>Grup-2; TS</b>	<b>r</b>	,019	,042
	<b>p</b>	,913	,823
	<b>n</b>	34	31
<b>Grup-3; Diğer</b>	<b>r</b>	,190	,220
	<b>p</b>	,201	,178
	<b>n</b>	47	39
<b>Toplam</b>	<b>r</b>	,061	,055
	<b>p</b>	,357	,432
	<b>n</b>	230	204

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**TS:** Turner Sendromu

**BH:** Büyüme hormonu

**RA:** Rölatif Ağırlık

**n:** Sayı

Tedavi süresince takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki farkın Grup-1 ve Grup-2'de birinci ve ikinci yıllarda azaldığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Grup-3'de ise bu farktaki azalma birinci yılda anlamlı bulunurken, ikinci yılda anlamsızdı ( $p = 0,057$ ) (Tablo-11).

Kemik yaşındaki ilerleme, TY/KY oranındaki azalma ile teyid edildi. Her üç grupta TY/KY oranı tedavinin her iki yılında da anlamlı olarak azaldı ( $p < 0,05$ ) (Tablo-11).

**Tablo-11:** TY-KY farkı ile TY/KY oranının değerlendirilmesi.

TANI		Başvuru TY-KY	TY-KY 1. yıl	TY-KY 2. yıl	Başvuru TY/KY	TY/KY 1. yıl	TY/KY 2. yıl
<b>Grup-1; İzole BH Eksikliği</b>	<b>n</b>	149	149	120	149	149	120
	<b>Minimum</b>	-0,02	-0,06	-0,59	0,9	0,99	0,93
	<b>Maksimum</b>	6,77	6,25	4,7	6,76	2,40	2,39
	<b>Ortalama</b>	3,22	2,66	2,21	1,40	1,26	1,19
	<b>p</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Grup-2; TS</b>	<b>n</b>	34	34	31	34	34	31
	<b>Minimum</b>	-0,71	-0,72	-0,26	0,95	0,94	0,98
	<b>Maksimum</b>	6,33	5,2	4,5	2,03	1,66	1,37
	<b>Ortalama</b>	1,97	1,85	1,58	1,28	1,22	1,18
	<b>p</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Grup-3; Diğer</b>	<b>n</b>	47	47	32	47	47	39
	<b>Minimum</b>	0,05	-0,67	-2,87	1,01	0,90	0,72
	<b>Maksimum</b>	9,18	7,89	6,24	5,28	3,6	2,30
	<b>Ortalama</b>	2,79	2,29	2,03	1,48	1,30	1,22
	<b>p</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P=0,05</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>

**BH:** Büyüme hormonu  
**KY:** Kemik yaşı  
**TS:** Turner Sendromu  
**TY:** Takvim yaşı  
**n:** Sayı

BH tedavisine yanıtı etkileyen faktörleri incelemek için izole BH eksikliği olan hastaları, tedavi öncesi puberte durumuna göre; prepubertal ve pubertal olarak iki grupta inceledik. Her iki grupta da tedavinin hem birinci, hem de ikinci yılı sonunda boy SDS değeri artarken TY/KY oranı azaldı ( $p<0,05$ ) (Tablo-12). İki grup arasında başlangıçtaki ve tedavi

süresince kazanılan boy SDS değerleri arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). TY/KY oranı ise pubertal grupta, hem başlangıçta, hem de tedavinin birinci ve ikinci yılında daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Başka bir deyişle, KY pubertal grupta daha ileriydi.

**Tablo-12:** İzole BH eksikliği olan grupta tedavi öncesi prepubertal ve pubertal olan hastaların değerlendirilmesi.

		Başvuru Boy SDS	Boy 1. yıl SDS	Boy 2. yıl SDS	Başvuru TY/KY	TY/KY 1. yıl	TY/KY 2. yıl
<b>Pre-pubertal</b>	<b>n</b>	111	111	99	111	111	88
	<b>Minimum</b>	-7,54	-6,07	-5,67	1,07	1,00	0,93
	<b>Maksimum</b>	-1,66	-,63	-,24	6,76	2,4	2,39
	<b>Ortalama</b>	-3,00	-2,32	-2,1	1,54	1,31	1,23
	<b>p</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Pubertal</b>	<b>n</b>	38	38	35	38	38	32
	<b>Minimum</b>	-4,82	-4,13	-4,1	,99	,99	1,03
	<b>Maksimum</b>	-1,57	-,9	-,37	1,96	1,42	1,38
	<b>Ortalama</b>	-3,00	-2,42	-1,91	1,25	1,19	1,16
	<b>p</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>		<b>P&lt;0,05</b>	<b>P&lt;0,05</b>

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**TY:** Takvim yaşı

**KY:** Kemik yaşı

**n:** Sayı

İzole BH eksikliği olan grup için; öngörülen boyların tedavi başlangıcı, birinci ve ikinci yıl arasındaki değişimini değerlendirdiğimizde; birinci yıl için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). İkinci yıl için anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,884$ ). İzole BH eksikliği grubunda sadece prepubertal hastaları değerlendirdiğimizde; hem birinci, hem de

ikinci yıl için anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,297$ ) ( $p=0,649$ ) (Tablo-13a, 13b).

**Tablo-13a:** İzole BH eksikliği grubunda öngörülen boyların yıllara göre değerlendirilmesi.

	<b>Başvuru öngörülen boy</b>	<b>1. yıl öngörülen boy</b>	<b>2. yıl öngörülen boy</b>
<b>n</b>	97	109	90
<b>Minimum</b>	128,5	132,2	142,8
<b>Maksimum</b>	188	192	189,5
<b>Ortalama</b>	163,8	165,1	166,2
<b>p</b>		<b>&lt;0,05</b>	0,884

**BH:** Büyüme hormonu

**n:** Sayı



**Tablo-13b:** İzole BH eksikliği grubunda prepubertal hastaların öngörülen boylarının yıllara göre değerlendirilmesi.

	<b>Başvuru öngörülen boy</b>	<b>1. yıl öngörülen boy</b>	<b>2. yıl öngörülen boy</b>
<b>n</b>	60	79	71
<b>Minimum</b>	128,5	132	142,8
<b>Maksimum</b>	188	192	189,5
<b>Ortalama</b>	162,7	165,1	166,8
<b>p</b>		=0,52	=0,572

**BH:** Büyüme hormonu  
**n:** Sayı

Hastalarımızın tanı aşamasında bakılan klonidin uyarısına maksimum BH yanıtı ile boy uzaması arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; Grup-1 için, birinci yılda ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Ancak ikinci yıl için yapılan istatistiksel analiz anlamlı bulunmadı ( $p=0,052$ ). Grup-2 ve Grup-3 için yaptığımız değerlendirmede anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,49$ ) ( $p=0,19$ ) (Tablo-14).

Glukagon uyarı testine maksimum BH yanıtı ile boy uzaması arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; Grup-1 için hem birinci yıl sonunda, hem de ikinci yıl sonunda ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Grup-2 ve Grup-3 için anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,39$ ) ( $p=0,071$ ) (Tablo-14).

Tedavide kullanılan BH dozuyla tedaviye yanıt arasındaki ilişki için yaptığımız değerlendirmede, Grup-1 için, birinci yıl sonunda aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ ), fakat ikinci yıl için anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0,26$ ). Grup-2 ve Grup-3 için anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,66$ ) ( $p=0,38$ ) (Tablo-14).

Hastalarımızın başvuru TY ile boy uzaması arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; Grup-1 için birinci yılda ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). İkinci yıl için yapılan değerlendirmede anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,99$ ). Grup-2 ve Grup-3 için baktığımızda, başvuru TY ile boy uzaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,95$ ) ( $p=0,68$ ) (Tablo-14).

Tanı sırasında baktığımız serum IGF-1 düzeyi SDS'leri ile boy uzaması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde; tüm gruplar için, serum IGF-1 SDS'leri ile boy uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,120$ ;  $0,474$  ve  $0,295$ ) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Grup-1 için, klonidin ve glukagon stimülasyon testi, BH dozu, başvuru TY ve IGF-1 SDS ile boy uzaması arasındaki ilişki.

		<b>Boy Uzaması 1. Yıl</b>	<b>Boy Uzaması 2. Yıl</b>
<b>Klonidin stimülasyon testi</b>	<b>r</b>	-,325	-,169
	<b>p</b>	<b>&lt;,05</b>	,052
	<b>n</b>	149	134
<b>Glukagon stimülasyon testi</b>	<b>r</b>	-,262	-,192
	<b>p</b>	<b>&lt;,05</b>	<b>&lt;,05</b>
	<b>n</b>	149	134
<b>BH Dozu</b>	<b>r</b>	,204	-,097
	<b>p</b>	<b>&lt;,05</b>	,267
	<b>n</b>	149	134
<b>Başvuru TY</b>	<b>r</b>	-,311	-,006
	<b>p</b>	<b>&lt;,05</b>	,94
	<b>n</b>	149	134
<b>IGF-1 SDS</b>	<b>r</b>	,160	-,016
	<b>p</b>	,120	,883
	<b>n</b>	96	84

**IGF-1:** İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

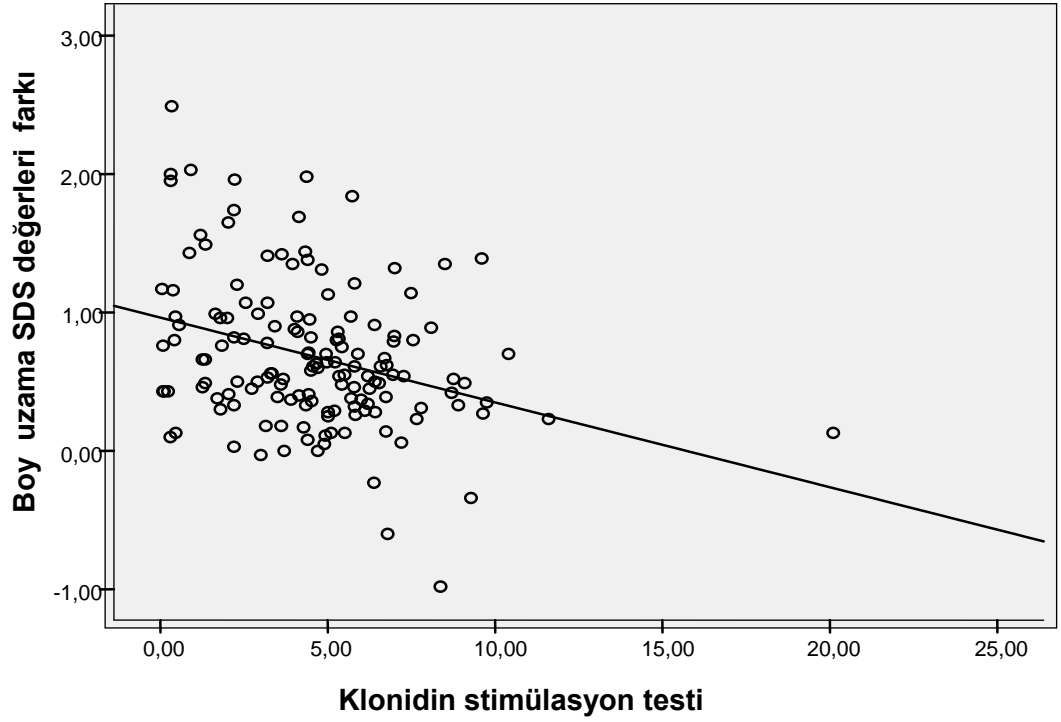
**BH:** Büyüme hormonu

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

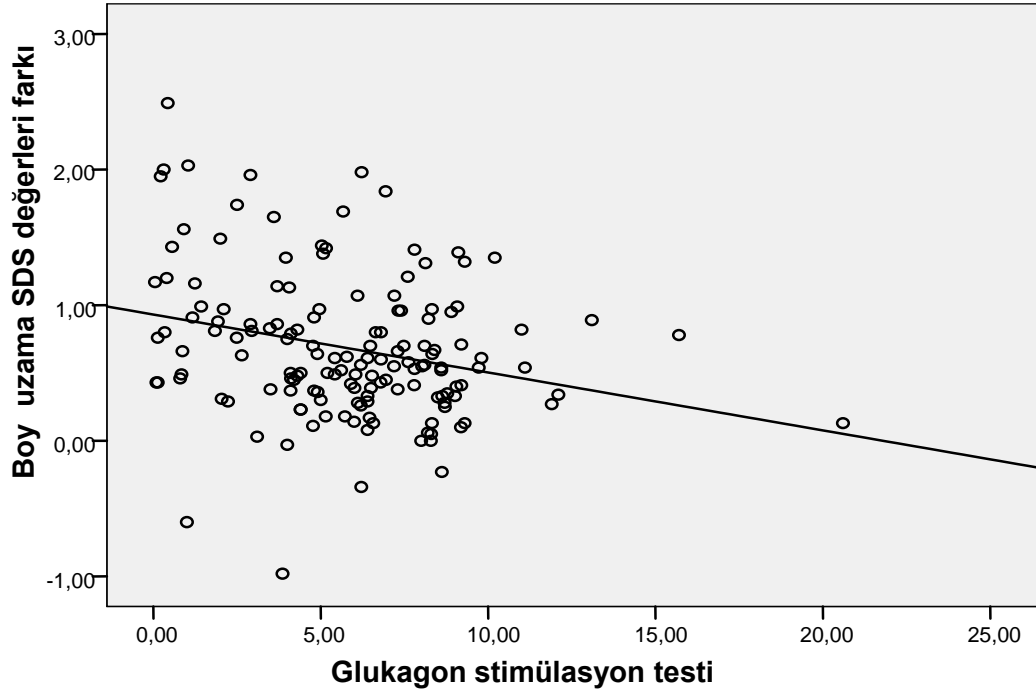
**TY:** Takvim yaşı

**TS:** Turner Sendromu

**n:** Sayı



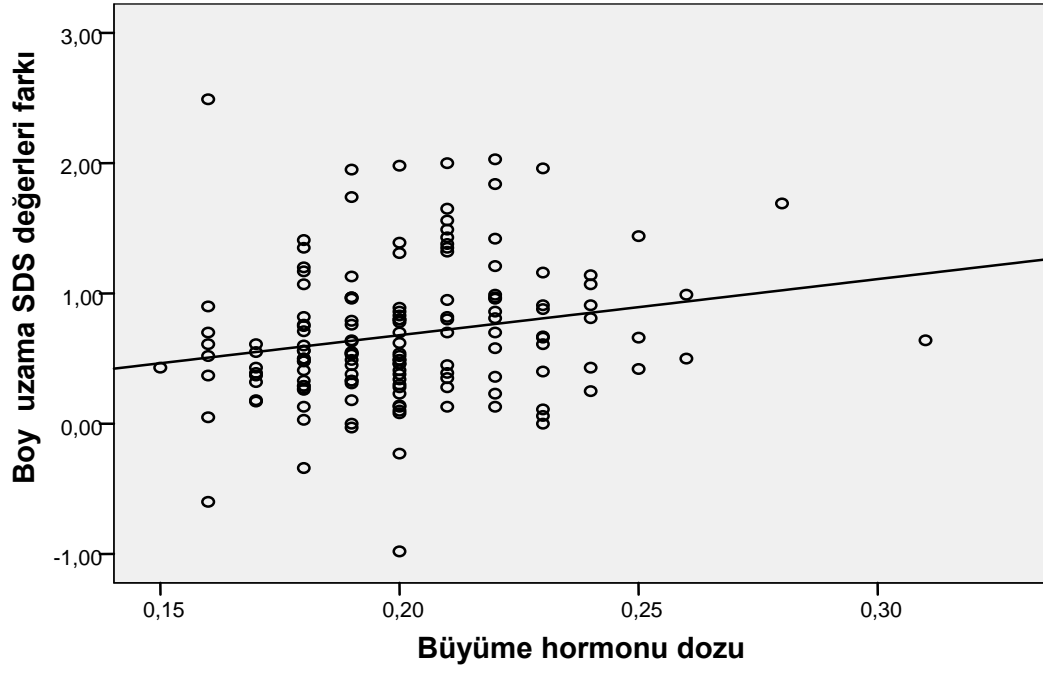
**Şekil-3:** İzole BHE olan hastalarda boy SDS farkı ile klonidin stimülasyon testinin ilişkisi ( $r:-,325$ ).  
**SDS:** Standart Deviasyon Skoru  
**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği



**Şekil-4:** İzole BHE olan hastalarda boy SDS farkı ile glukagon stimülasyon testinin ilişkisi ( $r:-,262$ ).

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği

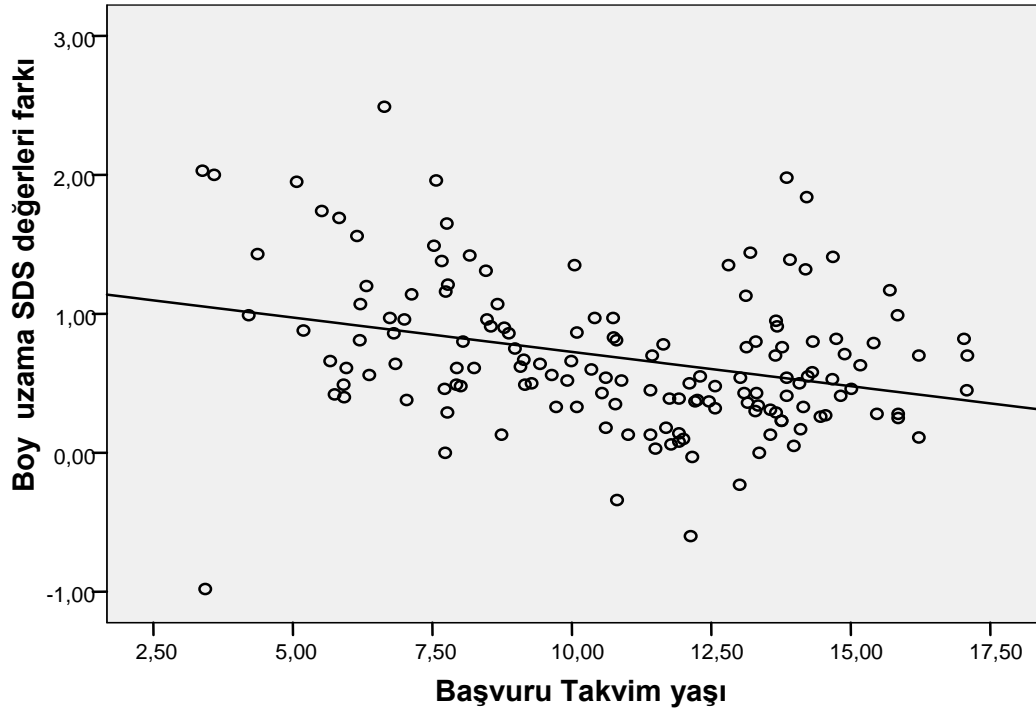


**Şekil-5:** İzole BHE olan hastalarda boy SDS farkı ile BH dozu arasındaki ilişki ( $r:0,204$ ).

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği

**BH:** Büyüme hormonu



**Şekil-6:** İzole BHE olan hastalarda boy SDS farkı ile başvuru takvim yaşı arasındaki ilişki ( $r:-,311$ ).

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği

İzole BH eksikliğiyle izlenen grup için; klonidin ve glukagon uyarı test sonuçları  $<3$  ng/ml,  $3-5$  ng/ml,  $5-7$  ng/ml ve  $>7$  ng/ml olarak dört gruba ayırdık. Bu gruplar BH tedavisine yanıtı açısından karşılaştırıldığında; birinci yıl için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Ancak ikinci yıl için anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,157$ ). Gruplar arasında değerlendirme aşağıdaki tablolarda ayrıntılı olarak özetlenmiştir (Tablo-15a, 15b, 15c, 15d).

**Tablo-15a:** İzole BH eksikliği olan grupta BH tedavisine birinci yıl yanıtının klonidin stimülasyon testi sonuçlarına göre değerlendirilmesi.

		<3 ng/ml	3-5 ng/ml	5-7 ng/ml	>7 ng/ml
<3 ng/ml	p		<0,05	<0,05	<0,05
3-5 ng/ml	p	<0,05		0,207	0,185
5-7 ng/ml	p	<0,05	0,207		0,56
>7 ng/ml	p	<0,05	0,185	0,56	

**BH:** Büyüme hormonu  
**ng:** Nanogram  
**ml:** Mililitre

**Tablo-15b:** İzole BH eksikliği olan grupta BH tedavisine birinci yıl yanıtının glukagon stimülasyon testi sonuçlarına göre değerlendirilmesi.

		<3 ng/ml	3-5 ng/ml	5-7 ng/ml	>7 ng/ml
<3 ng/ml	p		<0,05	<0,05	<0,05
3-5 ng/ml	p	<0,05		=0,716	=0,99
5-7 ng/ml	p	<0,05	=0,716		=0,71
>7 ng/ml	p	<0,05	=0,99	=0,71	

**BH:** Büyüme hormonu  
**ng:** Nanogram  
**ml:** Mililitre



**Tablo-15c:** İzole BH eksikliği olan grupta BH tedavisine birinci yıl yanıtının klonidin stimülasyon testi sonuçlarına göre gösterimi.

		Boy	SDS	Farkı	Boy	SDS	Farkı
		1. yıl			2. yıl		
<b>&lt;3 ng/ml</b>	<b>n</b>	42			38		
	<b>Minimum</b>	,03			-,08		
	<b>Maksimum</b>	2,49			1,73		
	<b>Ortalama</b>	,815			,355		
<b>3–5 ng/ml</b>	<b>n</b>	44			42		
	<b>Minimum</b>	-,03			-,72		
	<b>Maksimum</b>	1,98			1,04		
	<b>Ortalama</b>	,605			,41		
<b>5–7 ng/ml</b>	<b>n</b>	42			37		
	<b>Minimum</b>	-,60			-,45		
	<b>Maksimum</b>	1,84			1,08		
	<b>Ortalama</b>	,52			,23		
<b>&gt;7 ng/ml</b>	<b>n</b>	21			17		
	<b>Minimum</b>	-,98			-,10		
	<b>Maksimum</b>	1,39			,76		
	<b>Ortalama</b>	,42			,24		
<b>Total</b>	<b>n</b>	149			134		
	<b>Minimum</b>	-,98			-,72		
	<b>Maksimum</b>	2,49			1,73		
	<b>Ortalama</b>	,580			,335		

**BH:** Büyüme hormonu

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**ng:** Nanogram

**ml:** Millilitre

**n:** Sayı

**Tablo-15d:** İzole BH eksikliği olan grupta BH tedavisine birinci yıl yanıtının glukagon stimülasyon testi sonuçlarına göre gösterimi.

		Boy SDS Farkı 1. yıl	Boy SDS Farkı 2. yıl
<b>&lt;3 ng/ml</b>	<b>n</b>	31	28
	<b>Minimum</b>	-,60	-,29
	<b>Maksimum</b>	2,49	1,21
	<b>Ortalama</b>	,88	,36
<b>3-5 ng/ml</b>	<b>n</b>	28	23
	<b>Minimum</b>	-,98	-,23
	<b>Maksimum</b>	1,65	1,73
	<b>Ortalama</b>	,50	,40
<b>5-7 ng/ml</b>	<b>n</b>	37	32
	<b>Minimum</b>	-,34	-,33
	<b>Maksimum</b>	1,98	1,08
	<b>Ortalama</b>	,49	,31
<b>&gt;7 ng/ml</b>	<b>n</b>	53	51
	<b>Minimum</b>	-,23	-,72
	<b>Maksimum</b>	1,41	1,04
	<b>Ortalama</b>	,55	,28
<b>Total</b>	<b>n</b>	149	134
	<b>Minimum</b>	-,98	-,72
	<b>Maksimum</b>	2,49	1,73
	<b>Ortalama</b>	,580	,335

**BH:** Büyüme hormonu

**SDS:** Standart Deviasyon Skoru

**ng:** Nanogram

**ml:** Mililitre

**n:** Sayı

Grup-1'de hastalarımızın tedavi süresi içindeki pubertal gelişimleri tablo-16'da sunulmaktadır. Tedavi başlangıcında prepubertal (Evre-1) olan 111 hastanın 71'i birinci yıl sonunda yine prepubertal olarak değerlendirildi.

**Tablo-16:** Grup-1 İzole BH eksikliğinde BH tedavisi sırasında hastaların puberte durumu.

<b>Puberte Evreleri</b>	<b>Tedavi öncesi (n)</b>	<b>Tedavinin 1. yılı (n)</b>	<b>Tedavinin 2. yılı (n)</b>
<b>Evre 1</b>	111	71	44
<b>Evre 2</b>	35	38	21
<b>Evre 3</b>	3	34	30
<b>Evre 4</b>	0	6	28
<b>Evre 5</b>	0	0	11
<b>Toplam</b>	149	149	134

**BH:** Büyüme hormonu  
**n:** Sayı

İkiyüz otuz hastamızdan 180 tanesinin sisteme kayıtlı bir hipofiz veya kranial MR'ı mevcuttu. Hastaların MR sonuçlarına göre etyolojik sınıflandırmaları Tablo-17'de görülmektedir.

**Tablo-17:** Kranial görüntülemelerin değerlendirilmesi.

<b>Hipofiz/Kranial MR</b>	<b>n</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Normal</b>	140	77,8
<b>Hipofiz adenomu</b>	7	3,9
<b>Empty sella</b>	5	2,8
<b>Hipofiz hipoplazisi</b>	10	5,6
<b>Kraniofarengioma</b>	8	4,4
<b>Ektopik nörohipofiz</b>	6	3,3
<b>Rathke kisti</b>	2	1,1
<b>Eozinofilik granüloma</b>	1	0,6
<b>Opere PNET</b>	1	0,6
<b>Toplam</b>	180	100

**MR:** Manyetik rezonans

**PNET:** Primitif Nöroektodermal Tümör

**n:** Sayı

Toplam ikiyüz otuz hastadan 41 hastamız nihai boya ulaştı. Bu hastaların 14 tanesi epifizleri kapandığı için hedef boya ulaşamadı. Geri kalan 27 hastamız hedef boya ulaştı. Nihai boya ulaşan hastalarımızdan 32 tanesi izole BH eksikliği tanısıyla, 3 tanesi Turner Sendromu tanısıyla ve 6 tanesi diğer olarak adlandırdığımız Grup3 içinde yer alıyordu. İzole BH eksikliği tanısıyla izlenen 10 hasta epifizler kapandığı için hedef boya ulaşamadı.

Geri kalan 22 hasta hedef boya ulaştı. Turner sendromlu 3 hasta epifizler kapandığı için nihai boya ulaştı, ancak hedef boya ulaşamadı. Grup-3'te 6 hastanın 1 tanesi epifiz kapandığı için hedef boya ulaşamadı. Diğer gruptaki hastalardan hedef boya ulaşan 5 hastanın 3 tanesi kraniofarengioma, 1 tanesi ektopik nörohipofiz ve 1 tanesi de hipofiz hipoplazisi tanısına sahipti, hedef boya ulaşamayan diğer hasta ise Noonan sendromu idi (Tablo -18).

**Tablo-18:** Hastaların tanılarına göre nihai boyları (cm).

<b>TANI</b>	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>
<b>Grup1: İzole BH Eksikliği</b>	32	143,5	169,2	159
<b>Grup2: TS</b>	3	145	146,3	145,5
<b>Grup3: Diğer</b>	6	149	172,8	163
<b>Toplam</b>	41	143,5	172,8	159

**BH:** Büyüme hormon  
**TS:** Turner Sendromu  
**cm:** Santimetre  
**n:** Sayı

Toplam 21 hastanın BH tedavisi yetersiz yanıt nedeniyle kesilmiştir. Beş hastamızda HbA1c yüksekliği nedeniyle tedaviye ara verilmiştir. Altı hastamız BH tedavisinin birinci yılından sonra kontrollere gelmemiştir. Nihai boya ulaşan 41 hastamızın tedavisi kesilmiştir. SLE tanısıyla izlenen bir

hastamız tedavinin birinci yılı sonunda kaybedilmiştir. Geri kalan 156 hastamızın tedavisine devam edilmektedir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tedavi edilmemiş BH eksikliğinin, büyümede yavaşlama, iskelet ve pubertal maturasyonda gecikme gibi pek çok ciddi fizyolojik geriliği beraberinde getirdiği kanıtlarla gösterilmiştir (78). BH replasmanı gelişme hızını arttırabilir ve somatik büyümeyi iyileştirebilir. Ayrıca BH tedavisinin pubertal başlangıcı normalleştirdiği ve pubertal progresyonu çabuklaştırdığı da bazı raporlarda yer almaktadır (79-81). KY geri olan hastalarda BH tedavisi, boy yaşı ve iskelet gelişimini birbiriyle orantılı hale getirmektedir (82). BHE nedeniyle BH replasman tedavisi alan çocuklarda optimal boya ulaşılması hedefleniyorsa, somatik büyüme ve iskelet gelişiminin orantılı olması önemlidir (83). Fakat, eksojen BH'nun kemik gelişimine etkisi açık değildir. Tedavi edilmemiş BHE'de KY matürasyonu hakkındaki longitudinal veriler kısıtlıdır ve kontrollü değildir. Tedavi alan ve almayan BHE hastalarında KY matürasyonu oranlarını içeren prospektif veriler mevcuttur. BH tedavisinin iskelet matürasyonunu stimule ettiği oldukça tartışmalıdır ve TY ile KY'ındaki ilerleme ve somatik büyüme ile BH tedavisinin süresi arasındaki ilişkinin kuantifiye edilmesi zordur. KY kabaca BH tedavisiyle yılda bir yaş ilerlemektedir (81, 82, 84).

Çalışmamızda; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde son 10 yıllık dönemde BH tedavisi alan hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek oranı İzole BH eksikliği olan hasta grubunun oluşturduğunu görmekteyiz. 1997-1998 tarihleri arasında dünyadaki dört büyük BH çalışma grubunun (National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (IGGS)) yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'ını İzole BH eksikliği, %10-15'lik kısmını Turner sendromlu ve %10-14'lük kısmını da çoklu hipofiz hormon yetersizliği olan hastaların oluşturduğu saptanmıştır (85).

Hastalarımızın 180 tanesinin tanı sırasında sisteme kayıtlı bir hipofiz veya kranial MR'ı mevcuttu. Bunlardan 140 (%77,8) hastanın MR'ı normal olarak değerlendirildi. Bunların büyük kısmı İzole BHE grubunda yer alıyordu. Bu durum literatür ile uyumlu olarak saptandı. Geri kalan hastalarımızdan 10 tanesi hipofiz hipoplazisi, 8 tanesi kraniyofarengioma, 7 tanesi hipofiz adenomu, 6 tanesi ektopik nörohipofiz, 5 tanesi empty sella, 2 tanesi Rathke kisti, 1'er tane de eozinofilik granülom ve opere PNET saptandı.

BH tedavisi kullanan hastalarımızda erkek/kız oranını 1,31 olarak saptadık. İzole BH eksikliği grubunda ise bu oran 1,6 dır. KIGS (86) verilerine göre de dünyada bu oran 2,2 olarak rapor edilmiştir. Bu durum, erkek hastalarda BH eksikliğine genetik yatkınlığın daha fazla olması veya erkek olguların sosyal nedenlerle endokrin kliniklerine daha sık başvurmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda tedaviye verilen cevap değerlendirildiğinde; tüm olguların özellikle tedavinin ilk yılında BH'na verdiği cevap her üç grupta da olumluydu. Grup-1 için hastaların bir yıllık boy SDS'leri -3'ten birinci yıl sonunda -2,35'e yükseldi. Grup-2'de -3,17'den -2,35'e ve grup-3'te de -3,75'den -3,02'ye yükseldiği saptandı ( $p < 0,05$ ). Büyüme hızı ilk yılda grup-1 için ortalama 10,8 cm, grup-2 ve grup-3 için ortalama 9,4 cm bulunurken daha sonra kademeli olarak 2. yılda azaldığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da BH tedavisi ile ilk yıldaki büyüme hızları 7,5 cm ile 12 cm arasında bildirilmiş ve daha sonraki yıllarda tedaviye rağmen uzama hızlarının hastalarımıza benzer şekilde kademeli olarak azaldığı rapor edilmiştir (87, 88) İlginç olarak BH eksikliği bulunmayan kısa boylu çocuklara uygulanan BH tedavilerinde de BH tedavisine ilk yılda artmış boy uzaması yanıtı alınırken, daha sonraki yıllarda azaldığı bildirilmiştir (89). BH tedavisine ilk yıldan sonra verilen cevabın neden azaldığı henüz net anlaşılamamıştır (87).

Hastalarımızın tedavi öncesi büyüme geriliği en ağır Grup-3'te saptanırken, ikinci olarak Turner sendromlu hastalarda, en hafif büyüme geriliği ise izole BH eksikliği olan grupta saptandı. Fakat tedavi sonrası



verilen cevabı değerlendirdiğimizde, en çok boy SDS kazanımının izole BH eksikliği ve onu az farkla takip eden en çok kraniofarenjiomadan oluşan Grup-3'te görüldüğü saptandı. Tanaka ve ark. (85, 90) kombine BH eksikliği olan hastaların diğer tanılarla BH tedavisi alan hastalara göre final boy ve kazanılmış boy SDS açısından daha iyi cevap verdiklerini bildirmişlerdir. Bu hastaların tedaviye daha iyi cevap vermeleri birkaç nedene bağlı olabilir. Daha önce bahsedildiği gibi kemik olgunlaşmasından BH, tiroid hormonları ve özellikle seks steroidleri sorumludur (91). BH yanında diğer hormonların da eksikliği bu hastalarda daha şiddetli büyüme geriliğinin yanısıra kemik yaşının daha geri olmasına ve eksik olan hormonların replasmanı ile daha iyi bir uzama hızına neden olmaktadır. Ayrıca pubertenin gecikmesi de, puberte öncesi boy kazanımlarının daha yüksek olmasını sağlamaktadır (84).

Turner sendromlu olgularda BH tedavisi uzun yıllardır uygulanmakta ve halen faydaları tartışılmaktadır. Escamilla ve ark.'nın (92) ilk kez 1960 yılında Turner sendromlu bir olguya BH vermiş ve aylar içinde büyüme hızının 3,8 cm/yıldan 7,5 cm/yıla çıktığını bildirmiştir. Ancak Turner sendromlu olgularda uzun dönemde BH tedavisinin sağladığı final boy kazançları hakkında farklı yayınlar bulunmaktadır (93, 94). Bu hasta grubunda BH dozlarının daha yüksek tutulması ile tedaviye daha iyi yanıt alındığını gösteren pek çok çalışma vardır (95, 96). En geniş serilerden biri 2793 Turner sendromlu hastanın BH tedavi sonuçlarını içeren KIGS'in (97) verileridir. Bu hastaların tedavi öncesi ortalama -2,7 olan boy SDS'leri tedavinin ilk yılında -2,4'e yükselmiş ve ortalama büyüme hızları 4,2 yıllık tedavi ile yılda 4,5 cm'den 5,8 cm'ye çıkmıştır. Ancak, tedavinin son yıllarında uzama hızları belirgin olarak azalmış ve -2 SDS civarında bir nihai boya ulaştıkları bildirilmiştir. Aynı verilere göre Turner sendromlu hastalarda tedaviye yanıtı etkileyen faktörler arasında hedef boy, tedavi öncesi boy gibi parametreler önemli bulunurken, KY geriliği, östrojen tedavisi gibi faktörler etkisiz saptanmıştır. Bumin Dündar ve ark.'nın (98) yaptığı 77 vakalık seride 8 Turner sendromlu hastada ortalama 3,25±1,6 yıl tedavi ile ortalama 1,04±1,4 boy SDS kazanımı elde edildiği görülmüştür. Bizim alışmamızda

Turner sendromlu hastalarda 2 yıllık tedavi ile ortalama  $0,56 \pm 0,85$  boy SDS kazanımı elde edilmiştir. Bu bulgular hasta sayımız az olmasına rağmen tedaviye verilen yanıtın literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir. BH tedavisiyle kazanılan büyüme hızlarına baktığımızda, ilk 2 yıl en düşük büyüme hızı Turner sendromlu hasta grubunda saptandı. Final boya ulaşan Turner sendromlu hasta grubunun azlığı, bu verilerle BH tedavisinin yararlılığı konusunda daha fazla yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

Hastalarımızın tedavileri süresince takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki farkın tüm gruplar için birinci yılda anlamlı olarak azaldığı, ikinci yılda Grup-3'deki azalma anlamsız bulunurken diğer iki grupta anlamlı olduğu saptandı. KY'daki ilerleme, TY/KY oranındaki azalma ile de teyid edildi. Her üç grupta TY/KY oranının tedavinin her iki yılında da anlamlı olarak azaldığı saptandı. BH tedavisiyle TY-KY arasındaki farkta azalma Grup-1'de daha belirgindi. Fakat TY/KY oranındaki azalma en fazla Grup-3'te belirgindi. Radetti ve ark. (99) yüksek dozlarda BH tedavisinin KY'da anlamlı bir artışa neden olmadığını bildirmişlerdir. Frindik ve ark. (100) prepubertal dönemde KY geriliği daha hafif olanlarda, ağır gerilik olanlara kıyasla, puberte başlangıcındaki KY SDS ilerleyişinin daha büyük olduğunu saptamışlardır.

Hipofiz bezinden elde edilmiş BH'nun daha düşük dozlarda kullanıldığı önceki çalışmalarda, BH tedavisinin daha hızlı pubertal KY matürasyonu, bozulmuş pubertal gelişim ve düşük nihai boy ile ilişkili olduğu görülmüştür (101). Buna karşın, sentetik BH tedavisi ile prepubertal ve pubertal dönemde büyüme hızının arttığı ve nihai boyda belirgin kazanımlar elde edildiği bildirilmiştir (102).

Daha önceki çalışmalarda, BH tedavisinin KY'da anlamlı bir artış yapmadan öngörülen boyda artış sağladığı rapor edilmiştir (88, 103, 104). Bumin Dünder ve ark.'nın (98) BH tedavisi ile TY/KY oranında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, öngörülen boyda anlamlı bir artış saptamışlardır. Çalışmamızda İzole BH eksikliği olan grup-1 için, KY'daki anlamlı artış ile birlikte öngörülen boyda da birinci yılda anlamlı bir yükselme saptandı. İkinci yılda da öngörülen boyda artış saptandı, fakat istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. Ancak TY/KY oranının prepubertal grupta, pubertal gruba göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Tedavi öncesi prepubertal olan grupta öngörülen boyda artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar BH tedavisi ile KY ilerlese de, büyümedeki hızlanma nedeniyle, nihai boyun olumsuz etkilenmediğini düşündürmektedir. En azından, iki yıllık tedavi süresince öngörülen boyda azalma olmadığı görülmektedir.

Leschek ve ark. (105) ortalama 12 yaşındaki erkek çocukları üzerinde 0,22mg/kg/hafta gibi düşük dozda BH tedavisinin puberte başlangıcı ya da hızı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Kamp ve ark. (106) ise ortalama 8 yaşındaki erkek ve kızlara uygulanan 0,5mg/kg/hafta gibi yüksek bir dozun puberte başlangıcı ve kemik gelişimi üzerinde aşağı yukarı 1 yıllık hızlandırıcı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, BH'nun puberte zamanlaması ve kemik gelişimi üzerindeki etkilerinin doza bağlı olabileceğini göstermektedir. Crowe ve ark. (107) düşük dozla kıyaslandığında yüksek doz BH tedavisinin (0,24mg/kg/hafta - 0,37mg/kg/hafta); puberte başlangıcını, puberte hızını, kemik matürasyonunu arttırmadığını ve puberteye giriş yaşını uygun olmayan erken yaşlara indirmediklerini göstermişlerdir. Biz de Grup-2 ve Grup-3'te pubertedeki değişiklikleri etkileyen ek faktörler olması nedeniyle hastaların pubertal durumunu Grup-1 için değerlendirdik. Prepubertal ve pubertal grubun tedavi öncesi ve sonrası boy SDS ve kazanılmış boy SDS'leri arasında fark olmadığını saptadık.

Literatürde BH tedavisi sonuçlarını, tedavinin puberte öncesi ve sonrasında başlanmasına göre değerlendiren pek çok çalışma vardır. Ranke ve ark. (108) 51 prepubertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, prepubertal grupta ortalama nihai boy SDS değerini -0,5 ve kazanılan boy SDS değerini 2,3 olarak bildirmiştir. Puberteden sonra BH tedavisi alan hastalarda bu değerler sırasıyla -1,3 ve 1,4'tür. Coste ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada aradaki farkı daha küçük bulsalar da, prepubertal BH tedavisi başlanan çocukların nihai boy SDS ve kazanılan boy SDS değerini daha yüksek olarak rapor etmişlerdir. Bumin

Dünder ve ark. (98) ise boy SDS ve kazanılmış boy SDS oranları arasında fark olmasa da, prepubertal grubun tedavi sonrası öngörülen erişkin boy SDS değerini  $-0,96\pm 0,98$ , pubertal grubun ise  $-1,49\pm 0,8$  olarak saptamışlardır. Bilindiği üzere pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir. Pubertal dönemde ortalama erkeklerde 28 cm, kızlarda 25 cm boy uzaması olmaktadır (109). Puberteye kadar olan büyüme ile erişkin boyunun %85-90'ı sağlanmaktadır. Hastalar puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse boyları da o kadar iyi olmaktadır. Bu durum BH tedavisinin prepubertal başlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, Grup-2 ve Grup-3'te, ağırlıktaki değişiklikleri etkileyen ek faktörler olması nedeniyle BH tedavisinin RA'ya etkisi Grup-1 için değerlendirildi. BH tedavisiyle beraber Grup-1'de, RA da azalma olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,121$ ) ( $p=0,178$ ). Bununla beraber yapılan diğer çalışmalarda genelde BH tedavisiyle beraber RA'nın azaldığı bildirilmiştir (113).

Tedaviye yanıtı belirleyen faktörler arasında, başlangıçtaki RA değerinin yüksek olmasının yanıtı olumlu etkileyeceğini öngörmüştük. Cole ve ark. (110) tedavi başlangıcında kısa ve şişman çocukların GH tedavisine daha iyi yanıt verdiklerinin bildirmiştir. Çalışmamızda, grup-2 ve grup-3'te ağırlıktaki değişiklikleri etkileyen ek faktörler olması nedeniyle değerlendirme sadece grup-1 için yapıldı. Hem birinci, hem de ikinci yıl için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, hastalarımızın tanı aşamasında bakılan klonidin ve glukagon uyarı testine maksimum BH yanıtı ile boy uzaması arasındaki ilişki değerlendirildi. BHE olan grupta klonidin ve glukagon uyarı test sonuçları ne kadar düşük çıkarsa BH tedavisine verilen cevabın daha olumlu olacağını öngördük. Cole ve ark.'nın (110) yaptığı iki yıllık bir çalışmada da provokasyon test sonuçları ile tedavi sonrası boy uzaması arasında anlamlı ve negatif bir ilişki bulunmuştur. Ranke ve ark. (111), provokasyon test sonuçlarının tedavi sonrası boy uzaması için önemli bir belirteç olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda; klonidin uyarı testi için, birinci yılda ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Ancak ikinci yıl için yapılan

istatistiksel analiz sınırda anlamsız bulundu ( $p=0,052$ ). Glukagon uyarı testi için hem birinci yıl sonunda, hem de ikinci yıl sonunda ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Bu durumu daha detaylandırmak için klonidin ve glukagon uyarı testi sonuçlarını dört gruba ayırdık ( $<3\text{ng/ml}$ ,  $3-5\text{ng/ml}$ ,  $5-7\text{ng/ml}$  ve  $>7\text{ng/ml}$ ) ve grupların kendi aralarında boy uzamasına etkilerini inceledik. Hastalarımızın hem klonidin hem de glukagon uyarı testlerinde  $<3\text{ng/ml}$  ile diğer 3 grup arasında boy uzaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Bu durum hastanın tanı aşamasında bakılan klonidin/glukagon uyarı testlerinin ne kadar düşük olursa tedaviye verecekleri cevabın o kadar olumlu olacağını göstermektedir (110, 111).

Çalışmamızda; tedavide kullanılan BH dozuyla tedaviye verilen yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; öngörümüz, BH tedavisinin yüksek dozlarda kullanılmasıyla beraber boy uzamasının daha olumlu olacağı yönündeydi. Çalışmamızda; grup-1 için, birinci yıl sonunda hipotemize uygun olarak aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Fakat ikinci yıl için anlamlı bir ilişki saptanmadı. Cole ve ark.'nın (110) yaptığı çalışmada, total BH tedavi dozu ile boy uzaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, fakat enjeksiyon sıklığının önemli olduğu saptanmıştır. Haftada 6-7 doz enjeksiyon uygulananların boy uzamasının daha fazla olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarımıza 6-7/hafta şeklinde enjeksiyon sıklığı uygulanmıştır.

Literatürde tedaviye ne kadar erken başlanırsa, tedaviye verilen cevabın o kadar iyi olacağı bildirilmektedir. Bu bilgiyle uyumlu olarak grup-1 için birinci yılda negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Fakat İkinci yıl için yapılan değerlendirmede anlamlı bir ilişki bulunmadı. Cole ve ark. (110) tedaviye küçük yaşta başlayan çocukların boy SDS değişiminin daha anlamlı arttığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda tüm gruplar için, serum IGF-1 SDS'leri ile boy uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum IGF-1 düzeyi BHE tanısı için bir tarama testi olarak kullanılmakla birlikte BHE'nin derecesi ile ilişkili bulunmamıştır (112). Bu nedenle tedaviye yanıtın

öngörülmesi konusunda da değerli bir parametre değildir. Bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:11-31.
2. Clayton PE and Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. In: Brook CGD and Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. 95-114.
3. Little BB, Malina RM. Gene-environment interaction in skeletal maturity and body dimensions of urban Oaxaca Mestizo schoolchildren. *Ann Hum Biol* 2007; 34: 216-25.
4. Bundak R, Neyzi O. Buyume İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (yazarlar). *Pediatri* 1. 3. baskı. İstanbul: Nobel; 2002. 79-99.
5. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders In: Lifshitz F. (eds). *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel-Dekker; 2004. 1-18.
6. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd edition Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989. 96-117.
7. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res*. 1996; 45: 64-6.
8. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18: 89-110.
9. Savage MO, Camacho-Hubner C, David A et al. Idiopathic short stature: will genetics influence the choice between GH and IGF-I therapy? *Eur J. Endocrinol* 2007; 157: 33-7.
10. Ayling RM, Ross R, Towner P et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet* 1997; 16: 13-4.
11. Lida K, Takahashi Y, Kaji H et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome with high serum GH-binding protein levels caused by a heterozygous splice site mutation of the GH receptor gene producing a lack of intracellular domain. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 531-7.
12. Metherell LA, Akker SA, Munroe PB et al. Pseudoexon activation as a novel mechanism for disease resulting in atypical growth-hormone insensitivity. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 641-6.
13. David A, Camacho-Hubner C, Bhangoo A et al. An Intronic Growth Hormone Receptor Mutation Causing Activation of 114 a Pseudoexon Is Associated with a Broad Spectrum of Growth Hormone Insensitivity Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 655-9.
14. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C et al. Common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone: *Nat Genet* 2004; 36: 720-4.
15. Lida K, Takahashi Y, Kaji H et al. The C422F mutation of the growth hormone receptor gene is not responsible for short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4214-9.

16. Chujo S, Kaji H, Takahashi Y et al. No correlation of growth hormone receptor gene mutation P561T with body height. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 560-2.
17. MacLeod JN, Worsley I, Ray JF et al. Human growth hormone-variant is a biologically active somatogen and lactogen, *Endocrinology* 1991; 128: 1298-302.
18. Bundak R. Normal Buyume İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S (yazarlar). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. baskı. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003. 39-64.
19. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 337: 12-29.
20. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P et al. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 478-88.
21. Gunoz H. Buyume Bozuklukları. İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S (yazarlar). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. baskı. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003: 65-135.
22. Karlberg J, Jalil F, Lam B et al. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 25-44.
23. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Infancy growth pattern related to growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 385-91.
24. Ercan O. Adolesanın fiziksel gelişimi. içinde. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı II Sempozyumu, Sempozyum Dizisi* 2008; 63: 13-8.
25. Karlberg J, Kwan CW, Glander L et al. Pubertal growth assessment. *Horm Res* 2003; 60: 27-35.
26. Bereket A: Definition and clinical approach to growth retardation in children, 29. UMEMPS Congress, 49. Milli Pediatri Kongresi, 5. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi 2005. 93-9,.
27. Lifshitz F (ed), Worrisome growth. In: *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel Dekker; Inc 2003. 1-25.
28. Narlı N, Yıldızdaş YH, Bayazıt KA. *Pediatric Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İkinci baskı, Nobel; 2007. 1103-8.
29. Darendeliler F, Bundak R, Guncel *Pediatric Dergisi*, Boy Kısaldığına Yaklaşım, Cilt: 3, Sayı: 1, Mart 2005: 78
30. Demirbilek H. Kandemir N. Boy Kısaldığına Yaklaşım, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2: 1-6
31. Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric* 1. 3. baskı, İstanbul: Nobel; 2002. 86-98
32. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children 1965; 41: 454-71.
33. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children 1965; 41: 613-35.



34. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. 115-23.
35. Neyzi O, Bundak R, Molzan J et al. Estimation of annual height velocity based on short-versus long-term measurements. Acta Pediatr 1993; 82: 239-44.
36. Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG. The cyclical nature of prepubertal growth. Ann Hum Biol 1990; 17: 177-98.
37. Marshall WA. Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. Ann Hum Biol 1974; 1: 29-40.
38. Ozalp İ, Yurdakok M, Coşkun T. Pediatriye Gelişmeler. Ankara: Sinem Ofset; 1999.
39. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 1978; 62: 529-32.
40. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI: Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 1978; 62: 529-34.
41. Albanese A, Stanfore R: Investigation of delayed puberty. Clin Endocrinol 1995; 43: 106-8,
42. Neyzi O, Ertuğrul T, (yazarlar). Pediatri 1. 3. baskı, İstanbul: Nobel, 2002. 120-32
43. Cervantes C, Lifshitz F. Tubular bone alterations in familial short stature. Hum Biol 1988; 60: 151-65,
44. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. Endocrinol metab Clin North Am 1991; 20: 43-50.
45. About pediatric, published May 30, 2000 (modified 11/21/00). Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000)
46. Taback SP, Dean HJ, Eliot E. Management of short stature. West J of Med 2002; 176: 169-72.
47. Ozkan B. Erkek Çocuklarda Yapısal Büyüme ve Puberte Gecikmesiyle Hipogonadotropik Hipogonadizmin Ayırıcı Tanısında "Triptorelin Testi'nin" Değerinin Araştırılması, (Yan Dal İhtisas Tezi), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1998.
48. Lifshitz F and Botero D. Worrisome growth. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. 4th edition. Newyork: Marcel Dekker Inc; 2003. 10-1.
49. Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI: Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. Pediatrics 1978; 62: 529-34.
50. Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Boy kısalığının etiyolojik dağılımı: 1013 vakanın incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 205-13
51. Richmond EJ, Rogol AD. Diagnosis of growth hormone deficiency in children. 2005; 26: 114-46

52. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes 2000; 11: 227-30
53. Grigelioniene G, Eklof O, Ivarsson SA et al. Mutations in short stature homeobox containing gene (SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. Hum Genet 2000; 107: 145-9.
54. Zinn AR, Wei F, Zhang L et al. Complete SHOX deficiency causes langer mesomelic dysplasia. Am J Med Genet 2002; 110: 158-63
55. 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
56. Cervantes C, Lifshitz F: Tubular bone alterations in familial short stature. Hum Biol 1988; 60: 151-65.
57. Halac I, Zimmerman D. Evaluating short stature in children. Pediatric Annals 2004; 33: 170-5
58. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. The J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3390-3.
59. Strufaldi MWL, Da Silva EMK, Puccini RF. Follow-up of children and adolescents with short stature: The importance of the growth rate. Sao Paulo Med J 2005; 123: 128-33.
60. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 531-5.
61. Rose SR, Municchi G, Barnes KM et al. 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: 1063-8.
62. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A et al. Growth hormone therapy in children and adults. Pharmacol Rep 2007; 59: 500-16.
63. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. Mol Cell Endocrinol 2006. 226-33.
64. Ranke MB, Wolfle J, Schnabel D et al. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 703-9.
65. 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.
66. Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH et al. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. Am J Manag Care 2000; 6: 805-16.
67. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2002; 2: 27-52.

68. Drake WM, Howell SJ, Monson JP et al. Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; 22: 425-50.
69. Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 483-503.
70. Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 53-66.
71. Loche S, Casini MR, Ubertini GM et al. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 193-8.
72. Festen DA, Van Toorenenbergen 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.
73. 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.
74. De Zegher F, Ong KK, Ibanez L et al. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65: 145-52.
75. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric 1. 3. Baskı. İstanbul: Nobel; 2002. 79-99.*
76. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology. 4th edition. Newyork: Marcel- Dekker; 2004. 1-18.*
77. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (yazarlar). *Pediatric Endokrinoloji. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. 65-136.*
78. Tanner JM, Whitehouse RH. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 788–90.
79. 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.
80. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res* 1992; 38: 9-13.
81. 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.*
82. Allen DB, Johanson AJ, Blizzard RM: Growth hormone treatment; In Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology. 3rd edition. New York: Marcel Dekker; 1996. 61–81.*
83. Kemp SF: Growth hormone therapeutic practice: Dosing issues. *Endocrinologist* 1996; 6: 231–7.
84. Milner RDG, Preece MA, Tanner JM: Growth in height compared with advancement in skeletal maturity in patients treated with human growth hormone. *Arch Dis Child* 1980; 55: 461.

85. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4307-16
86. 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
87. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson ID, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Text Book of Endocrinology*. 9nd edition. Philadelphia: WB Saninders Company; 1998. 1427-507.
88. Bundak R, Hindmarsh PC, Brook CGD. Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr* 1988; 112: 875-9.
89. Kaplan SL, Undewood LE, August GP et al. Clinical studies with recombinant-DNA denved methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986; 1: 697-700
90. Coste J, Letrait M, Carel JC et al. Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315: 708-13.
91. Olilsson C, Isgaadt J, Tornell J et al. Endocrine regulation of longitudinal bone growth *Acta Pediatr* 1993; 391: 33-40.
92. Escamilla RF, Hutchings JJ, Deamer WC et al. Clinical experiences with human growth hormone (L1) la pituitary infantilism and in gonadal dsygenesis. *Acta Endocrinol Suppl (Copeoh)* 1960; 51: 253A.
93. Ranke MB, Growth hormone therapy in Turner Syndrome. Analysis of long-term results. *Horm. Res* 1995; 44: 35-41.
94. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A et al. Final heigth after long term growth hormone treatment in Turner Syndrome. European Study Group: *J. Pediatr* 1995; 127: 729-35.
95. Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies: *Horm. Res.* 1997; 48: 35-44.
96. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C et al. Growth hormone therapy for Turner Sydrome evidence fot benefit: *Horm. Res.* 1997; 48: 31-4.
97. Ranke MB, Lindberg A, Chatehain P et al. Turner Sydrome; Demography, auxology and growth during growth hormone treatment In: Ranke MB and Wilton P (eds). *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Hetdelberg: Leipzig: Barth I&; 1999. 11-20.
98. Bumin D, Ece B, Atilla B, Results of growth hormone treatment applied during twelve years period in Dokuz Eylül University, school of medicine, Department of Pediatr. *Endonrinology* 2001; 18: 55-65.
99. Radetti G, Buzi F, Paganim C et al. Four year dose response study of recombinant human growth hormone treatment of growth hormone deficient: effects on growth, bone growth and deficient children: effects on growth, bone growth and bone mineralization. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 42-6.

100. J. Paul F, Stephen FK, Judy PS. Effects of recombinant human growth hormone on height and skeletal maturation in growth hormone-deficient children with and without severe pretreatment bone age delay. *Horm Res* 1999; 51:15-9.
101. Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vander-schueren-Lodeweyckx M et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: A minor role of bone age at onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 376-82.
102. Blethen SL, Bapista J, Kuntze J et al. Adult height in growth hormone (GH) deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 418-20.
103. Zadik Z, Chalew S, Zung A et al. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 189-95.
104. Bettendorf M, Graf K, Nelle M et al. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998; 79: 165-8.
105. Leschek EW, Troendle JF, Yanovski JA et al. Baron J 2001 Effect of growth hormone treatment on testicular function, puberty, and adrenarche in boys with non-growth hormone-deficient short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2001; 138: 406–10.
106. Cutler Jr GB, Wit JM, Rekers-Mombarg LTM et al. For the European Idiopathic Short Stature Study Group 2004 Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *Pediatr Res* 2004; 55: 151A.
107. Brenda JC, Lyset TM, Rekers-M et al. For the European Idiopathic Short Stature Group, Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature, *The J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 169–75.
108. Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland K et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997; 48: 62-71.
109. Taner JM, Wintehouse RH, Marubini E et al. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 109-26.
110. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1024–7.
111. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1174–83.

112. Nathan BM, Allen DB. Growth Hormone Treatment. In: Lifshitz F (eds). Pediatric Endocrinology. 5th edition. New York: Informa; 2007. 113-43.
113. Kaplowitz PB , Rundle AC , Blethen SL, Weight Relative to Height Before and During Growth Hormone Therapy in Prepubertal Children, Department of Pediatrics, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. Horm Metab Res 1998; 30: 565-9.

## EKLER

### EK-1: Kullanılan Kısaltmalar

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

**ALP:** Alkalen fosfataz

**Ark.:** Arkadaşları

**BH:** Büyüme hormonu

**BHE:** Büyüme hormonu eksikliği

**BHR:** Büyüme hormon reseptörü

**BY:** Boy yaşı

**Ca:** Kalsiyum

**cm:** Santimetre

**dk:** Dakika

**FSH:** Follikül stimulan hormon

**g:** Gram

**HB:** Hedef boy

**ICP:** Puberte, süt çocukluğu, çocukluk, ergenlik (Infancy-childhood-puberty)

**IGF-1:** İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

**IGFBP-3:** İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3

**IGSS:** International Growth Study in Japan

**IU:** International unit

**IUBG:** İntrauterin büyüme geriliği

**ISS:** idiyopatik boy kısalığı

**ITT:** İnsülin tolerans testi

**kg:** Kilogram

**KIGS:** Kabi Pharmacia International Growth Study

**KY:** Kemik yaşı

**ng:** Nanogram

**NCGS:** National Cooperative Growth Study of Genentech

**ml:** Mililitre  
**MR:** Manyetik rezonans  
**n:** Sayı  
**OD:** Otozomal dominant  
**OR:** Otozomal resesif  
**OZGROW:** Australian Pediatric Endocrine Group Database  
**P:** Fosfor  
**PNET:** Primitif Nöroektodermal Tümör  
**RA:** Rölatif Ağırlık  
**SD:** Standart deviasyon  
**SDS:** Standart Deviasyon Skoru  
**SGA:** Düşük doğum ağırlığı (small for gestational age)  
**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus  
**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences  
**TRH:** Tirotropin releasing hormon  
**TS:** Turner Sendromu  
**TY:** Takvim yaşı  
**vb:** Ve benzeri  
**VKİ:** Vücut kitle indeksi



## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimim süresince, endokrinolojik yönden hastaların değerlendirilmesinde büyük katkısı olan ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM'a, her an yardımını esirgemeyen, klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde katkısı olan sayın Prof. Dr. Solmaz ÇELEBİ'ye, klinik bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım ve yetişmemde emek harcayan, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR, sayın Prof. Dr. Ünsal GÜNAY, sayın Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU, sayın Prof. Dr. Nihat SAPAN, sayın Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN, sayın Prof. Dr. Mehmet S. OKAN, sayın Prof. Dr. F. Nurgül KÖKSAL, sayın Prof. Dr. Ergün ÇİL, sayın Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ, sayın Prof. Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ, sayın Prof. Dr. Osman DÖNMEZ, sayın Doç. Dr. Özlem M. BOSTAN, sayın Doç. Dr. Halil SAĞLAM. sayın Yard. Doç. Dr. Yakup CANITEZ, sayın Doç. Dr. Birol BAYTAN, sayın Doç. Dr. Evren SEMİZEL hocama, tez hazırlamam esnasında istatistiklerle ilgili yardımını esirgemeyen İstatistik uzmanı Güven ÖZKAYA'ya, tezin hazırlanması esnasında yardımını hiç esirgemeyen Uzm Dr. Esra Deniz PAPATYA ÇAKIR , Uzm. Dr. Erdal EREN ve diğer uzman doktor arkadaşlarıma, en sıkıntılı zamanlarımda yardımına koşan, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizde özveri ile çalışan hemşirelerimize ve diğer tüm bölüm çalışanları ile personelimize, bana her konuda destek olan eşim Esra SALI ve oğlum Ali Kerem SALI'ya, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan anneme, babama, kardeşime, halalarım ve değerli abim Cengiz SALIM'a; Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Enes SALI

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Bursa Büyükşehir ilçesinde doğdum. İlkokulu Büyükşehir ilçesi Karalar Köyü İlköğretim okulunda bitirdim. Ortaokul ve Lise öğrenimime Bursa'da devam ettim. 2000 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesine yatay geçişle geldim. Tıp eğitimimi burada tamamladım ve 3 Temmuz 2006'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Ordu ili Akkuş Devlet Hastanesi'nde 4 ay kadar pratisyen hekim olarak görev yaptım. Aynı sene girdiğim TUS sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimine başladım.