

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



BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN
TEDAVİ İLE BÜYÜME DURUMUNUN VE ERİŞKİN
BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ebru OĞULTEKİN VAZGEÇER

(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU)

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol* olmak üzere *tüm hocalarıma*,

Tezimin her aşamasında ilgi ve şefkatle bana yol gösteren, çok büyük destek ve emek veren, sürekli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım *Sayın Doç. Dr. Şükran Poyrazoğlu'na*,

Tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamasında desteklerini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Feyza Darendeliler* ve *Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş'a*,

Güleryüzle bana yardım eden tüm *Çocuk Endokrinoloji Polikliniği çalışanlarına*,

Birlikte keyifle çalıştığım, tezimi hazırladığım sırada özverilerini esirgemeyen değerli *asistan arkadaşlarım* ve *uzmanlarıma*,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve yanlarındayken hala çok mutlu bir çocuk gibi hissettiğim çok kıymetli *aileme*,

Mutluluğumun kaynağı ve en büyük destekçim sevgili *Erdem'e*

Annesinden çalınan zamana inat gülücükleri hiç eksilmeyen tatlı *Naz'a*,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Ebru OĞULTEKİN VAZGEÇER

Nisan 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
GRAFİK LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 Büyüme	5
2.1.1 Büyümenin Değerlendirilmesi	7
2.1.2. Büyüme Değerlendirilmesinde Standartlar	7
2.1.2.1 Desimal (Ondalık) Yaş	8
2.1.2.2 Vücut Ağırlığı.....	8
2.1.2.3 Boy Uzunluğu.....	8
2.1.2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	9
2.1.2.5 Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları	9
2.1.2.6 Hedef Boy.....	10
2.1.2.7 Kemik Yaşı	10
2.1.2.8 Büyüme Hızı.....	11
2.1.2.9 Erişkin Boyu Ön Görme Yöntemleri.....	12
2.2 Boy Kısallığı	12
2.2.1 Boy Kısallığına Yaklaşım	13
2.2.1.1 Boy Kısallığında Öykü	13
2.2.1.2 Boy Kısallıklarında Fizik Muayene.....	14
2.2.1.3 Boy Kısallığında Tetkikler	15
2.2.1.4 Boy Kısallığı Ne Zaman Endokrinoloğa Yönlendirilmelidir?.....	16
2.3 Büyüme Hormonu Fizyolojisi	18
2.3.1 Hipotalamus ve Hipofiz Anatomisi.....	18
2.3.2 Büyüme Hormonu	18
2.3.2.1 BH Reseptörü	19

2.3.2.2 BH Salınımı	19
2.3.2.3 BH Salınımının Düzenlenmesi	20
2.3.3 İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri	21
2.3.3.1 IGF Reseptörleri	25
2.3.3.2 IGF Bağlayıcı Proteinler.....	25
2.4. Büyüme Hormonu Eksikliği	26
2.4.1 Hipofiz ve Hipotalamusun Gelişim Kusurları ve Organik Lezyonları	27
2.4.2 İzole Genetik Nedenler.....	28
2.4.3 Büyüme Hormonu Duyarsızlığı	29
2.5 Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı	30
2.5.1 Büyüme Hormonu Uyarı Testleri.....	30
2.6 Büyüme Hormonu Tedavisi.....	34
3.ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM	36
3.1. Grubun Değerlendirilmesi	36
3.1.1. Öykü ve Fizik Muayene	36
3.1.2. Antropometrik Ölçümler	36
3.1.3. Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler ve Değerlendirilmesi.....	37
3.1.4 Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi	38
3.1.4.1 Kemik Yaşı Tayini	38
3.1.4.2 Hormonal Tetkikler	38
3.1.4.3 Hipofiz MR Görüntülemesi.....	38
3.2 Grubun Tanımlanması ve Sınıflandırılması.....	38
3.3 İstatistiksel Analizler	40
3.4 Etik Kurul Onayı.....	40
4.BULGULAR	41
4.1 Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri.....	41
4.1.1 Başvuru ve BHE Tanısı Sırasında Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	41
4.1.2 Tedavi Başlangıcında Klinik, Antropometrik ve Hormonal Değerlendirme	45
4.2 Grupların Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	47
4.2.1. İdiopatik BHE ve Organik BHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	47
4.2.2 İdiopatik BHE Grubunda İBHE ve ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	51

4.2.3 Organik BHE Grubunda iBHE ve ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	55
4.2.4. İdiopatik iBHE ve Organik iBHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması	59
4.2.5. İdiopatik ÇHHE ve Organik ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması	61
4.3 Erişkin Boya Ulaşan Hastaların Değerlendirilmesi	63
4.3.1 Erişkin Boya Ulaşan İdiopatik ve Organik BHE Olan Hastaların Karşılaştırılması	64
4.3.2 Erişkin Boya Ulaşan Hastalarda Korelasyonlar	68
4.3.2.1 İdiopatik iBHE Grubu	68
4.3.2.2 Organik BHE Grubu	68
4.3.3 Erişkin Boya Ulaşan İdiopatik iBHE Grubunda Regresyon Analizi	70
5.TARTIŞMA.....	71
6.SONUÇLAR.....	82
7.KAYNAKLAR.....	86
8. EKLER	101
8.1 Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği.....	101
8.2 Hasta Takip Formu Örneği	104
8.3 İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu	108
9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	111
Genel.....	111
Eğitim.....	111
Kurs ve Kongreler.....	111
Poster Bildirimleri.....	112
Diğer Aktiviteler	113

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Boy kısalığı nedenleri	14
Tablo 2: Boy kısalığında laboratuvar tetkikler	15
Tablo 3: BH salınımını arttıran ve azaltan etkenler	22
Tablo 4: IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini etkileyen nedenler	24
Tablo 5: Etiyolojiye göre BH ve IGF-1 eksikliklerinin sınıflandırılması	27
Tablo 6: Büyüme hormonu uyarı testleri.....	32
Tablo 7: SGA, preterm ve term-AGA doğan hastaların doğum tartı ve boyu SDS değerleri	41
Tablo 8: Hastaların özgeçmiş ve soy geçmiş ile ilgili özellikleri.....	42
Tablo 9: Hastaların etiyojilerine göre sınıflandırılması ve alt tanıları	43
Tablo 10: BHE tanısı alan hastaların etiyolojiye göre dağılımı	44
Tablo 11: ÇHHE grubunda hormon eksikliklerinin dağılımı	44
Tablo 12: Organik hipofizer patolojilerin iBHE ve ÇHHE grubundaki dağılımları ve organik patolojiler içindeki oranları	44
Tablo 13: Tedavi başlangıcında değerlendirilen antropometrik parametreler.....	46
Tablo 14: İdiopatik BHE ve organik BHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	48
Tablo 15: İdiopatik BHE ve organik BHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	50
Tablo 16: İdiopatik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 17: İdiopatik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	54
Tablo 18: Organik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması.....	56
Tablo 19: Organik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	58
Tablo 20: İdiopatik iBHE ve organik iBHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	59
Tablo 21: İdiopatik iBHE ve organik iBHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	60

Tablo 22: İdiopatik ÇHHE ve organik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	61
Tablo 23: İdiopatik ÇHHE ve Organik ÇHHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması	62
Tablo 24: Erişkin boya ulaşan gestasyon kiloları normal olan hastaların etiyolojik sınıflandırılması.....	64
Tablo 25: Erişkin boya ulaşan grupta idiyopatik BHE ve organik BHE tanılı hastaların karşılaştırılması	66
Tablo 26: Erişkin boya ulaşan grupta idiyopatik İBHE ve organik İBHE tanılı hastaların karşılaştırılması	67
Tablo 27: Erişkin boya ulaşan grupta idiyopatik İBHE tanılı hastalarda erişkin boy SDS, toplam boy kazanımı ve toplam boy SDS kazanımı için korelasyonlar	69
Tablo 28: Toplam boy SDS kazanımına etki eden faktörler	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Boy kısalığına yaklaşım	17
Şekil 2: Büyüme hormonu ve IGF-1 ilişkisi.....	23
Şekil 3: BHE etiyolojik sınıflandırması	39



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: İdiopatik BHE tanılı prepubertal olgularda verilerin yıllara göre değişimi	47
Grafik 2: Organik BHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	47
Grafik 3: İdiopatik BHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	49
Grafik 4: Organik BHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	49
Grafik 5: İdiopatik iBHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi.....	51
Grafik 6: İdiopatik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi.....	51
Grafik 7: İdiopatik iBHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi.....	53
Grafik 8: İdiopatik ÇHHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	53
Grafik 9: Organik iBHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	55
Grafik 10: Organik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	55
Grafik 11: Organik iBHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	57
Grafik 12: Organik ÇHHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi	57
Grafik 13: Ortalama tedavi sürelerinin yıllara ve olgulara göre dağılımı	63
Grafik 14: Erişkin boya ulaşan idiyopatik iBHE tanılı hastalarda yıllar içinde Δ boy SDS değişimi	65
Grafik 15: Erişkin boya ulaşan organik BHE tanılı hastalarda yıllar içinde Δ boy SDS değişimi	65

KISALTMALAR

Δ	: Delta
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AGA	: Doğum ağırlığı gestasyonel yaşına uygun
ALS	: Asit labil subunit
BH	: Büyüme hormonu
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
Ca	: Kalsiyum
ÇHHE	: Çoğul hipofizer hormon eksikliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FSH	: Folikül stimulan hormon
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
iBHE	: İzole büyüme hormonu eksikliği
İm	: İntramuskuler
İv	: İntravenöz
JAK2	: Janus kinaz
kDA	: Kilo dalton
KIGS	: Pfizer Uluslararası Büyüme Veri Tabanı
KY	: Kemik yaşı
LH	: Lüteinizan hormon
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
OY	: Oturma yüksekliği
PRL	: Prolaktin
Po	: Peroral
Rbh	: Rekombinan büyüme hormonu
RTA	: Renal tubuler asidoz
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
SGA	: Doğum ağırlığı gestasyonel yaşına göre küçük
SOD	: Septo-optik displazi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Somatostatin
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBH	: Yıllık büyüme hızı

ÖZET

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN TEDAVİ İLE BÜYÜME DURUMUNUN VE ERİŞKİN BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Büyüme hormonu eksikliği (BHE) çocuklarda büyüme geriliği ve boy kısalığının nadir bir nedenidir ve BHE tanısı alan hastalarda tedavi ile büyüme hızının yakalanması beklenir. Çalışmamızın amacı BHE nedeniyle büyüme hormonu (BH) tedavisi alan hastalarımızın; demografik ve klinik özelliklerini tanımlamak, etiyolojik ve hormonal alt tanımlarını belirlemek, kısa dönem tedavi yanıtını ve erişkin boya ulaşan hastalarda tedavi başarısını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda, 1988-2014 yılları arasında BHE tanısı ile BH tedavisi alan ve tedavinin en az 1. yılını tamamlamış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Tedavi başlangıcında ortalama yaş 10,4 yıl olan hastaların yarıdan fazlası prepubertaldi ve erkeklerin oranı daha fazlaydı. İdiopatik BHE grubunda; 194 [izole BHE (iBHE): 172, çoğul hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE): 22] hasta bulunuyordu, organik BHE grubunda 83 [iBHE:43, ÇHHE:40] hasta bulunuyordu. Organik patolojiler arasında en sık görülen patoloji hipofiz hipoplazisi idi. Tedavi başlangıcında ortalama boy standart skoru (SDS) $-3,1 \pm 1,3$ idi. BH tedavisi ile en yüksek büyüme hızı 6.ayda ve 1.yılda bulundu. Erişkin boya ulaşan hastalarda idiyopatik iBHE olanların %72'sinde boy, normal aralığa ulaşmış; %45'i hedef boyuna ulaşmış ve hedef boyunu geçmişti. Organik BHE hastalarının %69'unda boy, normal aralığa ulaşmış fakat hastalardan hiçbiri hedef boyuna ulaşamamıştı. Tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıcında kemik yaşı (KY) gecikmesi; erişkin boyla negatif; tedavi başlangıcında boy SDS, 1. yıl yıllık büyüme hızı (YBH), hedef boy SDS, prepubertal hastalarda prepubertal süre ve prepubertal boy kazanımı; erişkin boy ile pozitif etkileşim göstermekteydi.

Sonuç: BHE'de erken tanı, erken başlanan ve düzenli verilen tedavi; bireyin genetik boy potansiyeline uygun erişkin boya ulaşması için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Büyüme Hormonu Eksikliği, Büyüme Hormon Tedavisi, Erişkin Boy

ABSTRACT

THE ASSESSMENT OF GROWTH VELOCITY AND ADULT HEIGHT OF TREATED PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Background and Aim: Growth Hormone Deficiency (GHD) is a rare cause of growth retardation and short stature in childhood and growth velocity is expected to be caught with treatment. The aim of this study is to define the sociodemographic and clinical characteristics of GHD patients treated with Growth Hormone (GH), to identify the etiological and hormonal subtypes, to assess the success of therapy in patients reached an adult height and to evaluate the short term therapy response.

Patients and Methods: In this retrospective study, we searched the patients diagnosed with GHD between the date of 1988 and 2014. The inclusion criteria was receiving GH therapy and being at least on the first year of therapy.

Results: At the beginning of therapy, the mean age was 10.4 years and the mean height was Standard Deviation Score (SDS) $-3,1. \pm 1,3$. Most of the patients were prepubertal and males predominated. There were 194 patients in idiopathic GHD group [isolated GHD (iGHD):172, Multiple Pituitary Hormone Deficiency (MPHD):22] and 83 patients in organic GHD group [iGHD: 43, MPHD: 40]. The most common pathology was pituitary hypoplasia among organic pathologies. The maximal growth velocity by GH therapy was on sixth month and first year. The seventy two of patients with isolated GHD reached a normal height and 45% of them exceeded their target height. The sixty nine of patients with organic GHD reached a normal height, but none of them reached target height. There was negative correlation between adult height and age of therapy onset and bone age delay at the beginning of therapy. There were also positive correlation between adult height and height SDS at the beginning of therapy, height velocity on first year, target height SDS, prepubertal duration and prepubertal height gain.

Conclusion: Early diagnosis and early and regular treatment regimen are important to have patient reached the adult height consistent with genetic height potential.

Keywords: Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Therapy, Adult Height

1.GİRİŞ VE AMAÇ

BHE sıklığı çocuklarda, yaklaşık 1/3000 ila 1/5000 arasında değişmektedir (1,2). BHE olan hastaların klinik özellikleri, etiyolojiye, eksikliğin başladığı yaşa ve eksikliğin derecesine bağlı olmak üzere çok heterojen bir yapı gösterir. Doğumsal hormon eksikliği olanlarla büyüme hormonu eksikliği sonradan başlayanlar arasında büyüme özellikleri açısından büyük fark vardır.

Hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, radyasyon, anatomik kusur vb.) bulunabilirken, çoğu vaka idiopatik BHE'dir (3). Hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerden sonra idiopatik kabul edilen vakaların bir kısmında da organik patoloji bulunduğu anlaşılmıştır. Genetik tanı ölçütlerinin ilerlemesi önümüzdeki yıllarda etiyojinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır (4).

BHE konjenital olduğu olgular normal boy ve kiloda doğarlar. Üç - altı ay kadar büyümeleri normaldir. Lineer büyümeleri daha sonra yavaşlar. Büyüme eğrisinden gittikçe uzaklaşırlar. Yaşıtları ile aralarındaki fark iyice açıldığı zaman (2-5 yaşlarında) farkedilirler. Karakteristik olarak vücut oranları yaşlarına uygundur. Bazıları fazla tartılı veya şişmandır. Yağlanma karında ve gövdede belirgindir. Yüz görünümleri infaltildir. Alın çıkık olup sesleri tizdir. Kemik yaşları daima geridir. Kemik yaşı geriliği boy yaşı ile orantılıdır (5). Erken süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde hipoglisemi atakları geçirebilirler.

BH tedavisi, 1950 yılı sonlarında kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan insan BH enjektabl hale getirilmesi ile başlatılmıştır. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklarda yan etki görülmesi nedeniyle 1985 yılında hipofizer BH tedavisi yasaklanmıştır. Rekombinan teknikle sentezlenen rBH ise, 1990 yıllarının başlarında kullanıma girmiştir (6).

BH tedavisi ile hedef, kısa dönemde büyümeyi yakalamak, daha sonra sabit bir hız sağlamak ve uzun dönemde hedef boya uygun bir erişkin boya ulaşmaktır (7). Tedavide gecikme genetik potansiyele ve hedef boya ulaşmada önemli engeldir. En önemlisi erken tanı konularak, tedaviye erken başlayıp prepubertal dönemde boy kazancı sağlamaktır (8).

Öneriler BH tedavisine büyüme tamamlanıncaya kadar devam edilmesi yönündedir fakat BH tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorun, hastaların büyük bir kısmında; erişkin boya ulaşmadan tedavinin sonlandırılmasıdır (9). Genellikle hasta uyumsuzluğu ya

da tedaviye yanıtızsızlık olması, tedavinin erken sonlanmasına neden olarak gösterilmiştir. Normal erişkin boya ulaşamayan ve genetik potansiyellerinin gerisinde kalan hastalarda yetersiz BH dozu, kısa tedavi süresi ya da tedaviye geç başlanması; tedavi başarısızlığın en önemli nedenleri olarak gösterilmektedir (10,11).

BH tedavisine bireysel cevaplarda değişiklikler olabilmektedir. Son yıllarda bireysel cevabı etkileyen faktörler belirlenmeye ve çeşitli matematik modeller ile hastaların oksolojik ve laboratuvar verilerinin bireysel büyüme hormonu cevabı üzerindeki etkileri araştırılmaya çalışılmaktadır.

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde BHE nedeniyle BH tedavisi alan hastaların;

- Klinik, etiyolojik ve hormonal alt tanı gruplarının özelliklerinin tanımlanması,
- Farklı tanı grupları arasında, tedavi başlangıcında ve sonrasında çeşitli klinik ve antropometrik özelliklerin karşılaştırılması,
- Tedavi ile kısa dönem boy uzaması cevabının değerlendirilmesi,
- Erişkin boya ulaşan hastalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi,
- Erişkin boy üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi, amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Büyüme

Çocukluk çağı dölleme ile başlar ve ergenliğin tamamlanmasına kadar devam eder. Tek hücre olarak yaşama başlayan insan yavrusu büyür, gelişir ve karmaşık becerileri yapabilen, soyut düşünebilen, düşüncelerini ifade edebilen bir erişkin haline gelir (12).

Büyüme vücut hacminin ve kütesinin artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu, biyolojik işlevlerin kazanılmasını ifade eder. Çocuk organizmasını erişkinden ayıran en önemli özellik, sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci içinde olmasıdır. Sağlıklı çocuk; hastalık belirtileri göstermeyen, aynı zamanda takvim yaşına göre uygun vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zekâ gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır. Sağlık durumunu bozan durumlar büyüme ve gelişme sürecini etkiler. Çocuk muayenesinde en önemli nokta yaşa uygun büyüme ve gelişme durumunun değerlendirilmesidir. Çocukluk çağında birçok hastalık büyüme hızında azalma ile kendini belli eder. Büyüme ve gelişmede duraklamayı erken dönemde belirlemek gerekli önlemlerin alınmasını sağlar (5).

Büyüme ve gelişme temposu, çocukluk dönemine göre farklı seyreder. Antenatal dönem en hızlı dönem olup, büyüme hızının doruk noktası antenatal dönemin 4. ayıdır, sonrasında büyüme hızı giderek yavaşlar. Ağırlık artışı da boy uzamasına benzer bir tempo izler ancak doruk noktası daha geçtir. Postnatal dönemde; yeni doğan ve süt çocukluğu evresinde de hızlı büyüme devam ederken, ilk yaştan sonra büyüme hızı azalır, üçüncü yaştan sonra 10 yaşına kadar büyüme hızı sabit tempo ile devam edip ergenlikte yeniden hızlanır. Biyolojik değişim ve olgunlaşmanın tamamlanmasıyla büyüme süreci durur (5).

Sağlıklı çocuklar arasında genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu farklılık gösterir. Bu sebeple farklı yaşlarda vücut ölçümleri ve diğer özellikler değerlendirilirken ortalamalar yeterli olmaz. Çok sayıda çocuktan elde edilmiş olan verilere dayanılarak hazırlanmış tablo ve eğriler doğrultusunda, büyüme ile ilgili çeşitli parametrelerin değişik yaşlarda gösterdikleri dağılım ve normalin alt, üst sınırları belirlenmiştir (4).

Genetik faktörler hem antenatal, hem de postnatal büyüme üzerine etki gösterirler. Sağlıklı bir çocuğun vücut hacmi genetik yapısına bağlı olarak görece küçük ya da iri olabilir. Genellikle genetik potansiyeline uygun persantil eğrisine 18 aydan sonra

yerleşirler. Yine de devam eden büyüme sürecinde bazı çocuklar diğerlerine kıyasla daha hızlı büyür, ergenliğe daha erken erişir ve büyümeleri daha erken tamamlanır. Yavaş büyüme temposu gösteren çocuklar ise genellikle ergenlik öncesinde yaşitlarına göre daha ufaktır, erişkin boyuna daha geç yaşta ulaşır. Genetik olarak belirlenmiş olan cinsiyet de büyüme üzerine etkilidir (13). Doğum ağırlığı benzer olan çocuklar arasında kızlar daha hızlı bir gelişme gösterirler. Ancak puberte sonrası erişkin yaşlarda erkeklerde boy uzunluğu kızlardan 12-13 cm kadar daha uzundur (5).

Somatik büyüme, çok sayıda büyüme faktörünün eş güdüm ile çalışması sonucu uç organlarda oluşan doku değişiklikleri ile ortaya çıkan dinamik bir süreçtir. Farklı dönemlerde büyüme düzenleyen fizyolojik mekanizmalar çeşitlilik gösterir. Büyüme embriyo döneminde genetik faktörlerin kontrolünderken, fetal dönemde genetik faktörlerden çok beslenme, metabolik etmenler ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonların etkisindedir. Bu dönemde büyüme üzerine asıl etkin olanlar insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 2, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1, IGFBP-2 ve insülidir. Büyüme hormonu ve IGF-1'in antenatal dönemde büyüme üzerine etkili olmadığı bilinmektedir. Postnatal dönemde büyüme hormonları, cins hormonları, tiroid hormonları büyüme üzerine etki ederler. IGF-1, BH'nin reseptör düzeyinde etkinliğinden sorumlu önemli bir hormondur. Glukokortikoid hormonlar ve somatostatin büyüme üzerine baskılayıcı etkiler gösterebilir. Bu karmaşık süreçte çevresel faktörler de direkt ve indirekt etki gösterirler (5,14).

Beslenme normal büyüme için sağlanması gereken en önemli çevresel etkendir. Antenatal dönemde beslenmeyi plasenta sağlamaktadır bu yüzden doğum ağırlığı annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki gösterir. Postnatal dönemde besinlerle alınan enerjinin %10'dan fazlası büyüme için harcanır. Yapı ve enerji maddeleri yeterli miktarda sağlanamayan bir çocuk organizması için büyüme ve gelişmede duraksama kaçınılmazdır. Özellikle ilk iki yaşta yeterli miktar ve çeşitlilikte beslenme büyüme açısından büyük önem taşır. Annenin ve çocuğun geçirdiği hastalıklar, kimyasallar, radyasyon çocuğa zarar verebilir (15).

Farklı vücut bölümlerinin büyümesi dönemlere göre değişkenlik gösterebilir. Doğumdan sonraki ilk dönemlerde baş, vücut bölümleri arasında en hızlı büyüyen kısımdır. Altı aydan sonra göğüs çevresi artarken, 9-12 ayda uzuv uzaması ön plana geçer. Ergenlikte ise önce bacak ve kol uzunluğunda artış olur. Bunu kalçaların enine büyümesi, daha sonra

da göğsün ön-arka çapının artması, omuzların genişlemesi ve gövde uzunluğunun artması izler (5,12).

2.1.1 Büyümenin Değerlendirilmesi

Koruyucu hekimlik hizmetlerinin önemli görevlerinden biri; her çocuğu doğumdan itibaren belli aralıklarla değerlendirmek ve çocukluk yaşlarında birçok hastalığın ilk belirtisi olan büyüme hızında azalmayı, büyüme ve gelişmede duraklamayı erken dönemde belirlemek ve gerekli önlemleri almaktır. Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler; vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, vücut kitle indeksi, vücut bölümlerinin birbirlerine oranları, hedef boy değerlendirilmesi ve kemik olgunlaşmasıdır.

2.1.2. Büyüme Değerlendirilmesinde Standartlar

Bir çocuğun büyümesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki sağlıklı çocukların ölçümlerinden elde edilmiş standart tablo ya da eğriler ile karşılaştırılarak yapılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), uluslararası bir standardın tüm ülkelerde kullanılmasını önermektedir. Ancak her yaşta ve özellikle 2 yaşından büyük sağlıklı çocuklarda toplumun genetik özelliklerine bağlı farklılıklar vardır. Her toplumun, kendi sağlıklı ve iyi ortamda yetişmiş çocuklarının ölçümlerinden, uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilmiş değerlerin kullanılması en uygun yoldur. Elde edilen ve standart referans değerlerini oluşturacak tüm ölçümler normal dağılımı gösterecek biçimde persantil dağılım ya da ortalama ve standart (z-skoru) sapma olarak ifade edilir (16,17).

Persantil eğrileri, değişik yaşlardaki sağlıklı çocuk gruplarında; genellikle kesitsel ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden, belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı gösteren eğrilerdir. Klinik uygulamada en sık olarak kullanılan yöntem, bireyin ölçümlerinin (yaşa göre boy, ağırlık, baş çevresi, vb.) persantil eğrileri üzerine işlenerek değerlendirilmesidir. Bunun için her doğan çocuğun dosyasında persantil büyüme eğrileri yaprağı (kız ve erkek) bulunmalı ve her muayenede işlenip değerlendirilmelidir.

Büyüme ve gelişme yaşla ilişkilidir. Bu nedenle ölçümlerinde değerlendirilip yorumlanması için takvim yaşının (kronolojik yaş) doğru olarak bilinmesi çok önemlidir. Çocuğun doğum tarihi ile muayene tarihinin doğru olarak kaydedilmesi ve takvim yaşının yıl ve ay cinsinden belirlenmesi gerekir.

Z-skoru, bireyin ölçümünün toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir istatistik terimidir. Standart sapma (SD) ya da ortadan sapmada aynı değer için kullanılan başka ifadelerdir. Ölçümlerin z-skoru olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesini sağlar. Küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde persantil dağılımından daha gibi güvenilir bir değerdir. Yaklaşık olarak -2 SD; 3. persantile, + 2 SD; 97. persantile denk gelir (5,12).

Genel olarak persantillere uygun boy uzaması iyi bir genel sağlık göstergesidir. İlk iki yaşta boy persantil çizelgesinde sapmalar olabilir, çünkü çocuğun boyu intrauterin etkenlerden kurtulup kendi genetik potansiyeline yönelir. Örneğin plasental yetersizlik nedeni ile küçük doğmuş bir bebek persantil kazanırken, diyabetik anne bebeği persantil eğrisinde aşağıya doğru hareket edebilir (18).

Büyüme bozan bir hastalığın nedeniyle büyüme eğrisinden sapan bir çocuğun, tedavi sonrası genetik büyüme eğrisini geri kazanmasına büyüme yakalama denir. Klasik büyüme yakalama eyleminde hastalık sırasında normalin altında olan büyüme hızı, tedaviden sonra yaşının ortalamasını aşır ve genetik eğrisini yakalayabilir (19).

2.1.2.1 Desimal (Ondalık) Yaş

Ölçümleri yapılan çocuğun değerlerinin z-skoru olarak hesaplanmasında takvim yaşının desimal yaş olarak kaydedilmesi uygundur. Desimal yaş hesaplanmasında bir yılın 10'luk düzene çevrimi esastır. Uygulamada yılın her günü için hesaplanmış değerler tablosu kullanılır. Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden, doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (5).

2.1.2.2 Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığını ölçmek için hassas terazi kullanılmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar bebek terazilerinde tartılmalıdır. Ölçüm sırasında bebek giysisiz ve bezsiz olmalıdır. Daha büyük çocuklar iç çamaşırlarıyla tartılabilirler.

2.1.2.3 Boy Uzunluğu

Boy ölçümü standart boy ölçüm araçları ile yapılmalıdır. Boy uzunluğu ilk 2-3 yaşta sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyüklerde ayakta dik pozisyonda ölçülür. Sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm, bir kenarında mezür ve çocuğun ayaklarına uygulanan hareketli bir

bölümü bulunan özel boy ölçüm masasında ölçülür. Bir kişinin çocuğu, başı masanın sabit ucuna sıkıca değecek şekilde tutması, ikinci bir kişinin masanın hareketli bölümünü çocuğun ayak tabanına gelecek şekilde uygulaması ile ölçümü yapılır. Ayakta dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta boy ölçümü ayakta yapılır. Çocuk boyu durabileceği en dik pozisyonda iken ölçülmelidir. Ayaklar çıplak olmalıdır. Ölçümde topuk, kalça, skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edilmelidir. Ölçülen çocukta çene, iki tarafta mandibula köşesinden yukarıya doğru hafif itilerek, göz ve kulak kepçesinin üst kısmı arasından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilmelidir. Ayakta boy ölçümü için en uygun araç stadiometre tipi ölçüm araçlarıdır. Ölçüm aracında dikkat edilecek nokta başa temas edecek düzlemin geniş olmasıdır. Yatar pozisyonda yapılan boy uzunluğu ölçümleri, ayakta yapılan ölçümlerden ortalama 1 cm daha yüksek sonuç verir (5).

2.1.2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Beslenme, şişmanlık, zayıflık gibi durumları değerlendirilmesinde önemli bir ölçüttür. Vücut ağırlığı (kg) / [boy uzunluğu (m)]² formülüyle hesaplanır (20).

2.1.2.5 Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları

Gövde ve ekstremitte büyümesinin birbirine uyumlu olup olmadığını kontrol için kullanılan ölçütlerdir.

Vücut oranları hesaplanırken oturma yüksekliği ile boyun uzunluğu ve üst alt ekstremitte oranları hesaplanır. Erken pubertede olduğu gibi büyüme kıkırdakları erken kapanırsa, ekstremiteler kısa kalır, oturma yüksekliği (OY) / boy oranı büyür. Hipogonadizmde ise ekstremiteler fazla uzadığı için oran küçülür. OY şişman ve özellikle yağlanması kalçalarda artmış olan çocuk ve adölesanlarda göreceli fazla ölçülebilir (21,22).

Akondroplazi, hipokondroplazi, Turner sendromu gibi durumlar, ekstremitte kısalığı yaparken, spondiler displaziler ve skolyozla giden durumlarda gövde kısalığı olur (22).

Rizomeli ekstremitelerin proksimal, gövdeye bitişik (kök) kısımlarının kısalığıdır. Bu kısalığa özellikle hipokondroplazi ve akondroplazide rastlarız. Buradaki oransızlığı anlamak için kol gövdeye yapışık ve dirsek dik açı ile kıvrılmış iken proksimal ölçüm için omuz dirsek, distal ölçümü için dirsek metakarp arası mesafeyi ölçeriz. Bu ölçümler

antropometre ile yapılmalıdır. Bu iki değerin oranının 1 in altında olması rizomelik hastalıkların göstergesi olabilir (5).

Kulaç uzunluğu ise gövde duvara yüz üstü tam yapışık iken kollar gövdeye dik olarak yapılır. Vertebra uzamasını etkileyen durumlarda kulaç ölçümü fazla çıkar, gövde kısalığı ve skolyoz açısından değerlendirilme gerekir (5).

2.1.2.6 Hedef Boy

Çocuğun boyu, 2-3 yaşlarından sonra anne ve baba boyu ile anlamlı bir ilişki gösterir. Bu nedenle boy uzunluğu değerlendirilirken, çocuğun persantil eğrisindeki konumunun anne ve babanın boy ortalamasını yansıtan hedef boya uygun olup olmadığını saptamak önemlidir. Hedef boyu hesaplarken her toplumun kendi standartlarına göre kadın ve erkek arasındaki farkı göz önüne almak gerekir. Kadın ve erkek arasındaki bu fark Türk toplumu için 13 cm'dir. Bu nedenle bir kız çocuğunda hedef boy baba boyundan 13 cm çıkarıldıktan sonra anne boyu ile ortalaması alınarak hesaplanırken, erkek çocuk için hedef boy anne boyuna 13 cm eklendikten sonra baba boyu ile ortalaması alınarak hesaplanır (5,23).

2.1.2.7 Kemik Yaşı

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır. Kemik olgunlaşma düzeyinin belirlenmesi, somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır. Kemik olgunlaşma düzeyinin değerlendirilmesi, kronolojik yaşın saptanması gereken durumlarda, çocuğun erişkin yaşta ulaşacağı boy uzunluğunun hesaplanmasında, büyüme gelişme bozukluklarının tanısında ve izlenmesinde kullanılan bir yöntemidir.

KY değerlendirilmesi ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyüklerde sol el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelemesi ile yapılır. İlk 6 yaşta kemik olgunlaşma düzeyi, röntgen filminde sekonder kemikleşme merkezinin ve bilek kemiklerinin sayısı ve büyüklüğü dikkate alınarak değerlendirilir. Daha ileri yaşlarda ise ölçüt, epifiz-diafiz birleşme derecesidir. El ve el bilek grafilerinin değerlendirilmesi için standart atlaslar vardır (Greulich-Pyle Atlası, Tanner-Whitehouse Atlası), bu atlaslar sol el bilek grafilerinden hazırlanmıştır (24,25).

Kız çocuklarda kemik olgunlaşması her zaman erkek çocuklardan daha hızlı olur. Çeşitli yaşlarda sağlıklı çocuklar arasında kemik olgunlaşması farklılık gösterir. Bu nedenle

kemik gelişmesi içinde değerlendirmede ortadan sapma tabloları ve persantil eğrileri kullanılmalıdır (26).

Kemik olgunlaşması sürecinde 6 yaşından itibaren humerus başı ve büyük tuberosit ve iskiümde epifizler kapanmaya başlar. El ve el bileği epifizlerinin kapanmaları kız çocuklarında 13 yaş, erkeklerde 15 yaş civarında distal falanks epifizlerinden başlar. En son olarak radius distal epifizi kapanarak (kızlarda 16, erkeklerde 18 yaş) el ve ön kol büyümesi durur (26).

KY normalde çocuğun kronolojik yaşı ile uygunluk gösterir. Büyüme bozukluğu olan bir çocukta KY değeri, etiyoloji ve prognoz yönünden önemli bir parametredir.

2.1.2.8 Büyüme Hızı

Boy kısalığında temel değerlendirmelerden biridir. Hesaplanması için seri boy ölçümleri yapılması gerekmektedir. Her poliklinik başvurusunda boy ölçümü ve tartı ölçümü yapılması gerekir. Bu ölçümler büyüme hızının hangi aralıkta seyrettiğini ve kendi büyüme eğrisinden sapma yapıp yapmadığını belirlemek açısından değerlidir. En az altı ay aralar ile yapılmış ölçümler esas alınmalıdır, ancak doğru ölçümler yapıldığında cm/yıl cinsinden hesaplanan yıllık büyüme hızı güvenilir olur (27).

İki ölçüm tarihi desimal yaş olarak hesaplanır. Boy farkı ölçümler arasındaki hesaplandıktan sonra desimal yaşların farkı alınır. Boy farkı desimal yaş farkına bölünür, sonuç büyüme hızını verir (27).

Büyüme hızı farklı çocukluk dönemlerinde (intrauterin, süt çocukluğu, okul çocukluğu ve adölesan dönem) değişkenlik gösterir. İntrauterin büyüme 1,2-1,5cm / hafta gibi olup 18. haftada 25cm'e ulaşır. Doğumdan hemen önce 0,5cm / haftaya iner. İntrauterin dönemde büyümeye birçok iç ve dış etki vardır. Doğumdan sonra ilk yıl 25 cm olan büyüme ikinci yıl 15cm'dir. Bu hızlı yavaşlama doğum sonrası cins steroidlerinin yapımında azalmaya bağlıdır, bu dönemde büyüme ön planda beslenmeye bağlıdır. Süt çocukluğu yaşamın ilk iki yılında uzama oldukça hızlı olup zamanla yavaşlar. Ortalama bu iki yıldaki uzama 30-35 cm kadardır. Prematüre bebeklerin boy ve kiloları ilk yılda düzeltilmiş yaşa göre hesaplanmalıdır (5, 12).

Dört yaşına kadar büyüme hızı azalır ve sonrasında 5-6 cm /yıl olarak ergenliğe kadar sabitlenir. Adölesan dönemi hızlı büyümenin geri dönüş süreci olup zirve büyüme 15 cm/yıl sınırına dayanır. Ergenliğin başlama zamanı, temposu ve iskelet olgunlaşma hızı

kızlar ve erkeklerde farklıdır. Kızlarda büyüme hızlanması erkeklerden önce olur, ama erkekler ortalama 13 cm daha uzun olurlar. Bu fark erkeklerin ergenliğe daha geç girmeleri ve ergenlik hızlanmasının daha belirgin olması ile ilgilidir (17).

2.1.2.9 Erişkin Boyu Ön Görme Yöntemleri

Çocuğun ulaşacağı erişkin boyu hesaplamada sıkça kullanılan 3 yöntem vardır. Bayley-Pinneau en sık ve en eski yöntemdir. Temel olarak Greulich-Pyle atlasındaki KY gelişimi esas alınır. Her KY'nın, çocuğun ulaştığı erişkin boyunun belirli bir yüzdesini göstermekte olduğu prensibine dayanır. Dokuz yaşından sonra erişkin boyu ile KY'nın ilgileşim iyidir ($r=0,86$). 9 yaşından önce ise yöntem yanıltıcı olabilir (12, 24, 28).

İkinci yöntem Tanner-Whitehouse metodudur ve kemik yaşları esas alınır. Hesaplamada çocuğun boyu yanında, kronolojik yaş ve anne-baba boyu da kullanılır. Ayrıca kızlarda menarş yaşı da dikkate alınır. Erkeklerde 4-12 yaş arası boy 7 cm hata payı ile %95 tahmin edilir. Kızlarda ise 4-11 yaş arası çocukların boy tahmininde 6 cm, 12-13 yaşlarında 4-5 cm hata payı vardır (12, 25).

Roche-Wainer-Thissen yöntemi ise, yatarak boy, tartı, KY, kronolojik yaş ve anne-baba boyunun esas alındığı diğer bir yöntemdir. Ayakta boy değerlerine 1.25 cm ilave edilerek yatarak boy değerleri bulunabilir. Yatarak boy değeri ayakta boy arasında hata payı olabileceği unutulmamalıdır (12).

Erişkin boyu hesaplanmasında en önemli hata payı KY'nın saptamasında yapılan hatadır. Ayrıca her çocuğun KY ilerlemesi ile boy uzama hızının benzer olduğu varsayılmıştır. Bu varsayımlar hata payını artırır. Özellikle puberte çağında büyük hesaplama yapılması hatalarına yol açar.

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

2.2 Boy Kısalığı

Belirli bir toplumda aynı kronolojik yaş cinsiyet için belirlenmiş ortalama boya oranla 2 SD'den daha kısa saptanması, boy kısalığı olarak tanımlanır (29).

Cinsiyet farkı, başvuru zamanlaması ve sıklığında da değişiklik görülmesine sebep olmaktadır. Ortalama olarak erkeklerin başvuru oranı kızların iki katıdır. Genellikler erkek çocuklar daha erken yaşta daha hafif boy kısalıkları için kızlardan daha sık başvuruda bulunmaktadır. Başvuru anında kızların ortalama boya göre boyları daha kısa saptanmıştır. Kızlarda organik sebepler daha sıkken erkeklerde normal boy saptanma oranı daha sık izlenmiştir (30).

Toplum algısı ve kişisel değerlendirme ile boy kısalığını saptamanın oldukça zor olduğu göz önünde bulundurulursa, büyüme gelişme değerlendirmesinin ve boy takibinin; çocuk sağlığı izleminin bir parçası olmasının önemi vurgulamak gerekmektedir.

2.2.1 Boy Kısalığına Yaklaşım

Öncelikle doğru ölçümü yapılmalıdır. Yanlış ölçüm ya da yanlış işaretleme ile sık karşılaşılmaktadır. Yatarak boy ölçümü 2 yaşında kadar olan çocuklarda uzunluk ölçümü için kullanılır. Hata payı olabileceği akılda tutulmalıdır (5).

Uygun cetveller ile z skoru hesaplanması ile boy kısalığı derecelendirilir. Z skoru -2 veya 3. persantil altında olması boy kısalığı olarak isimlendirilir. Farklı ulusal kaynaklarda boy kısalığına yaklaşım değişmektedir. Boy SDS, Boy SDS azalması ve hedef boy SDS boy SDS farkları gibi farklı ölçüm değerlerinin beraber değerlendirmesi boy kısalığının patolojik değerlerinin saptanma oranını artırır (17).

Hayatın ilk iki yılından sonra görülen boy kısalıklarının en sık sebepleri ailevi ve yapısal boy kısalıklarıdır. Değerlendirmede ilk amaç patolojik sebepleri ayırt edebilmektir. Birinci basamak olarak bazı değerlendirmeler basitçe yapılabilir. Büyüme hızı ve hedef boy hesaplanması yapılır (31). Tablo 1’de boy kısalığının farklı nedenleri özetlenmiştir.

2.2.1.1 Boy Kısalığında Öykü

Ailenin gözlediği büyümenin gidiş (doğum özellikleri, değişik evrelerde tartı boy durumu, yaşlıları ile kıyaslanması, elde var olan ölçümler) sorgulanmalıdır. Eşlik eden belirtilerin; çok su içme, sık dışkılama, karın ağrısı, kabızlık, kronik hastalık öyküsü, detaylı gebelik öyküsü, doğum tartısı ve boyu sorgulanması önem taşır (31).

Eğer varsa çocuğun eski ölçümleri görülmelidir. Ailenin boy kısalığını ne zaman fark ettiği, okul dönemlerinin hangi dönemine denk geldiği sorgulanabilir. Yaşlıları ile boy farkının artması, kıyafetlerindeki küçülme olmamasının fark edilmesi ipucu olabilir. Sosyal çevre, psikososyal özellikler, duygusal alt yapıda sabırla sorgulanmalıdır (29).

Tablo 1: Boy kısalığı nedenleri

İdiopatik boy kısalıkları	Patolojik boy kısalıkları	
	Orantılı	Orantısız
Ailesel boy kısalığı	İntrauterin büyüme geriliği	İskelet displazileri
Yapısal büyüme gelişme gecikmesi	Kromozom anomalileri	Rezistan rahitis
	Dismorfik sendromlar	Işınlamalar
	Endokrin patolojiler	
	Malnutrisyon	
	Kronik hastalıklar	
	Sevgi yoksunluğu	

Sonrasında anne ve baba boy durumu, kısa boylular, erken veya geç puberte, kardeşler, onların boyları ve büyüme özellikleri sorgulanmalıdır. Beslenme sorgulanmasında doğumdan itibaren ayrıntılı şekilde değerlendirme yapılmalıdır. Yeterli tartı alımı süt çocukluğu döneminde beslenme yeterliliği konusunda en güvenilir ölçüttür. Boy kısalığı çoğunlukla psikososyal bir olgudur, hastalarla mutlaka hassasiyetle görüşmelerin yürütülmesi önem taşır.

2.2.1.2 Boy Kısalıklarında Fizik Muayene

Muayene çocuk odaya girdiği anda başlar. Cilt rengi, genel sağlık durumu, karın şişliği, yüz görünümü, dismorfik bulguların varlığı ve zekâ düzeyi değerlendirilmelidir.

Ellerde ve ayaklarda anomaliler, metakarp kısalığı, parmak arası perde izole olabileceği gibi sendromik bir durumun parçası da olabilir. Boy kısalığı ile başvuran kız hastalarda, ayırık meme başı, pigmentasyon, düşük saç çizgisi, üfürüm gibi Turner stigmatalarının aranması önem taşır (32). Büyüme sorunları olan bir çocukta ergenlik durumunun değerlendirilmesi çok önem taşır. Yaşıtlarının uzun olan ancak ergenlik belirtileri onlara göre ileri olan bir çocuğun erişkin boyu yaşıtlarına göre kısa kalabilir. Ayrıca inmemiş testis, kliteromegali, labia majorda gonad gibi patolojik bulgular not edilir (31).

İlk alınması gereken ölçümler, yatarak ya da ayakta boy uzunluğu, ağırlık ölçümü, baş çevresi, oturma yüksekliği, oturma yüksekliği boy oranıdır. Kulaç ölçümü, ön kol uzunluğu iskelet displazileri için önem taşır.

2.2.1.3 Boy Kısalığında Tetkikler

Büyüme geriliği ya da boy kısalığı şikâyeti ile başvuran çocuklar için, temel laboratuvar tetkiklerinin yaparak, büyüme hızını izlemek üzere takibe alma gerekir. Ağır boy kısalığı olan, puberteye girmiş ya da girmek üzere olan ve organik veya hormonal bir nedeni düşündüren ilave bulgusu olan çocuklarda büyüme hızını izlerken ileri tetkikler de yapılmalıdır (17). Boy kısalığına yaklaşımda önerilen tetkikler Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Boy kısalığında laboratuvar tetkikler

Tetkikler	Ayırıcı tanı
Tam kan sayımı, sedimentasyon	Anemi, enfeksiyonlar
Kreatinin, Na, K, Ca, P, ALP	Renal hastalıklar, Ca/P metabolizması bozuklukları
Transaminazlar, albumin	KC hastalığı
Fe, ferritin, albumin	Malabsorbsiyon
Baz açığı	Renal tubuler asidoz (RTA)
*Anti endomisyum IgA *Anti dokutransglutaminaz IgA Total IgA	Çölyak hastalığı
TSH, FT4	Hipotiroidizm
IGF-1	BH eksikliği
TİT, idrar sedimenti	Böbrek hastalıkları
**Kromozom analizi	Turner Sendromu (TS)
*Bu parametrelerden en az biri pozitifse çölyak hastalığı tanısı için intestinal biyopsi yapılması gerekir.	
**Kız hastalarda, boy kısalığı ile ilgili etiyolojik neden saptanamamışsa karyotip analizi, Turner Sendromu’nu dışlamak için yapılmalıdır.	

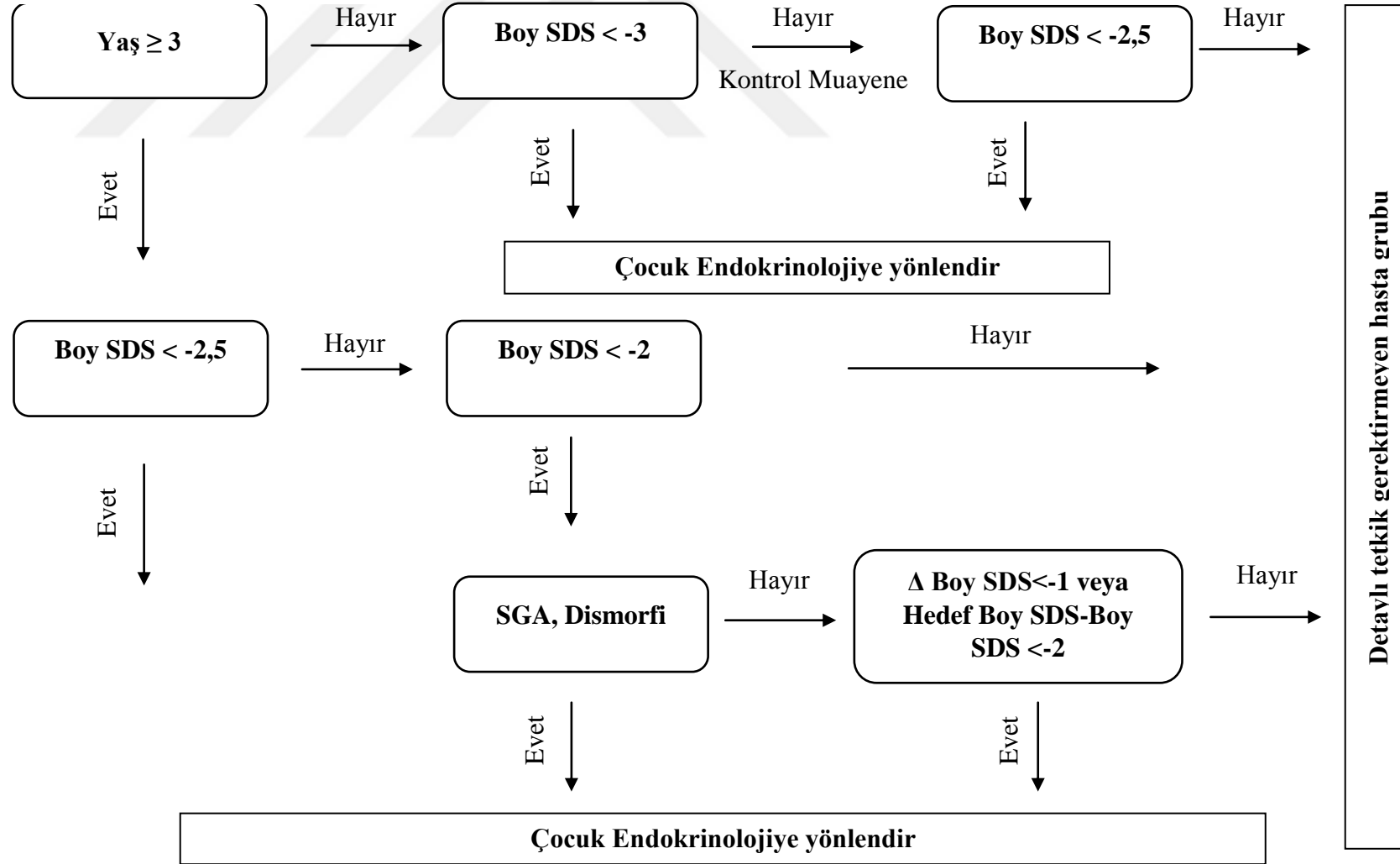
2.2.1.4 Boy Kısalığı Ne Zaman Endokrinoloğa Yönlendirilmelidir?

Farklı ulusal kaynaklarda boy kısalığına yaklaşım sınırları değişmektedir. Patolojik kabul edilen boy SDS alt sınırı ortalamaya çok yakın alındığında hasta sayısı artmakta, ortalamadan fazlaca uzakta alındığında ise patolojik boy kısalığı sebeplerinin atlanma ihtimali vardır (31).

İki bin sekiz yılından itibaren yayınlanan kılavuzlar ile boy SDS, YBH SDS ve hedef boy ile boy SDS farklarının kullanılması düzenlenmeye çalışılmıştır. 0-10 yaş arasındaki boy kısalığı ile başvuran hastalarda yaklaşım algoritması Şekil 1'de açıklanmaktadır (31,33).



Şekil 1: Boy kısalığına yaklaşım



2.3 Büyüme Hormonu Fizyolojisi

2.3.1 Hipotalamus ve Hipofiz Anatomisi

Hipofiz bezi beynin aşağısında sella tursika içinde bulunmaktadır. Sella tursika üstünü örten diyafram sella dura mater uzantısıdır. Hipofiz sapının geçtiği bir açıklık dışında diyafram tümüyle kapalıdır. Hipofiz alt tarafta ve yanlarda sfenoid kemik tarafından korunmaktadır. Adenohipofiz hipofizin %80 'ini oluşturur: pars tuberalis, pars intermedia ve pars distalis adı verilen 3 bölümden oluşmaktadır. Esas hormon salgılayan kısım pars distalis olup sıklıkla ön hipofiz olarak adlandırılmaktadır. Nörohipofiz, tuber sinerumun median emminensi, hipofiz sapı ve arka lobdan oluşmaktadır (34).

Hipofiz bezinin kanlanması arteria karotis internanın dalları olan hipofiz arterleri ile olur. Bu dallar portal kapiller dolaşımı sağlar. Hipotalamusta sentez edilen hormonlar, salgılanan portal dolaşımına girerek portal venlerle ön hipofiz kapillerine ulaşırlar. Bu sistem, hipotalamik nöronlar ile ön hipofiz arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (35). Adenohipofizden salgılanan altı hormon, beş değişik hücre çeşidi tarafından salgılanmaktadır. Somatotroplar BH, laktotroplar prolaktin (PRL), tirotroplar tirotropin (TSH), kortikotroplar adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadotropinler ise luteinizan hormon(LH) ve foliküler stimülan hormon(FSH) üretmektedir. Embriyonel dönemde, ön hipofiz hücre türlerinin farklılaşması ve çoğalması birbirlerini izleyen bir dizi transkripsiyonel aktivasyon faktörleri tarafından sağlanmaktadır (35). "Hipofizer Ptx" olarak adlandırılan transkripsiyon faktörü erken evrede LH, FSH ve TSH gibi hormonların glikoprotein alt ünitelerinin gelişmesini aktive eder. Somatotrop, laktotrop ve tirotropların hücre çekirdeklerinde bulunan PROP-1 geni veya "prophet of Pit-1 = Pit-1 öncüsü" olarak adlandırılan gen, hipofizer ekspresyon ifadesini durdurarak, daha önceleri Pit-1 (hipofize özgü transkripsiyon faktörü) olarak, son yıllarda ise POU homeobox faktör 1 (POU1F1 olarak adlandırılan) transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu başlatır. Bu faktör ise, olgun hipofizde BH, PRL ve β -TSH ifadesinin etkinleşmesinde rol oynamaktadır (36).

2.3.2 Büyüme Hormonu

İnsan büyüme hormonu (BH), 191 aminoasitten oluşan, molekül içi iki disülfid bağı bulunan 22 kilo dalton (kDa) molekül ağırlıklı tek zincirli peptid hormondur. Postnatal dönemde büyümeyi düzenleyen en önemli hormondur. BH'yi kodlayan BH gen ailesinin bir üyesi GH-1 geni 17. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. GH-1 geni sadece hipofizde somatotrop hücrelerde ifade edilmektedir (34).

Plazma yarı ömrü 20 ila 30 dakika arasında bildirilen BH, dolaşımında birden çok formda bulunur. BH'nin dolaşımdaki formlarının heterojenitesi; posttranskripsiyonel ve deaminasyon, asetilasyon, fosforilasyon gibi posttranslasyonel süreçlerin sonucudur. BH formlarının bir kısmı proteoliz ile oluşan izomerler, bir kısmı ise monomerlerin birleşmesi ile oluşan polimerik ağır formlardır. Dolaşımda en fazla bulunan BH formu 22 kDa ağırlığında ve %75 oranındadır. Dolaşımdaki BH havuzuna katkıda bulunan 20 kDa ağırlığındaki ikinci BH formu ise %5-10 oranında bulunmaktadır. Molekül formların her birinin renal klirensi farklıdır. BH salgılanmasını sağlayan uyarının büyüklüğü, süresi ve mekanizması, cinsiyet, yaş ve patolojik durumlar BH formlarının oranlarında değişiklik yaratmaktadır (34). BH'yi salgılayan somatotrop hücreleri, ön hipofizdeki hormon üreten hücrelerin %50'sini oluşturmakta ve yan bölgelerde bulunmaktadır. Somatotropların sayısı, morfolojik özellikleri ile immunoreaktiviteleri yaş ve hastalık durumlarında değişmektedir (37). BH salınımını hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda üst kortikal merkezlerin denetiminde olup katekolaminerjik nörotransmitterlerle regüle edilir. Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler (38).

2.3.2.1 BH Reseptörü

BH'nin bağlandığı BH reseptörü 638 aminoasit içerir ve 70 kDa ağırlığındadır. Geni 5. kromozomda lokalize olup PRL, interlökin, eritropoetin, interferon ve granülositmakrofaj koloni stimule edici faktörle homoloji gösterir. Karaciğer ve yağ dokusu en fazla BH reseptörü haberci ribonükleik asit (mRNA) ifadesine sahiptir. BH reseptörü üç bölümden oluşur: hormon bağlayıcı hücre dışı bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik bölüm. BH molekülünün BH reseptörü için iki bağlayıcı bölgesi vardır. Reseptörüne bağlanan BH, daha sonra bir hücre içi tirozin kinaz olan Janus kinaz (JAK2) ve transkripsiyon faktörlerinden STAT ailesini uyararak etki eder. BH, membrandaki reseptörüne bağlandığında: önce reseptör dimerize olur. BH reseptörüne özgü tirozin kinaz olan JAK2'yi aktive eder. JAK2 ve BH reseptörünün tirozin fosforilasyonu olur. Sitoplazmik ve nükleer protein fosforilasyon ve defosforilasyon gerçekleşir. Sonuç olarak hedef gen transkripsiyonu uyarılır (39).

2.3.2.2 BH Salınımı

BH günde yaklaşık dört ile sekiz kez pulsatil olarak salgılanmaktadır. Serum BH düzeyleri pulsalar arasında 0,04 ng/ml'den azdır. BH'nin büyük bir kısmı gece sırasında

derin uykunun başlangıcından sonraki birkaç saat içinde, uykunun yavaş-dalga evrelerinde (evre 3 ve 4) salgılanmaktadır (12). BH, fetal serumda ilk trimestrenin sonlarına doğru saptanabilir. Gebeliğin ortalarında doruk düzeye (150ng/ml) ulaşan BH, neonatal dönemde 25-35 ng/ml seviyelerine iner, çocukluk ve erken puberte evrelerine dek düşmeye devam eder ve yaklaşık 5-7 µ/dl düzeylerinde bulunur. Puberte döneminde BH salgılatıcı hormonun (GHRH) amplitüdlerindeki artma sonucu BH'nin 24 saatlik salgılanması doruk düzeye ulaşmaktadır. Pubertenin geç döneminlerinden itibaren azalmaya başlayan amplitüdlere sonucunda, erişkin dönemde salgılanan BH düzeyi puberte döneminin ancak %20-30'u kadardır (35).

2.3.2.3 BH Salınımının Düzenlenmesi

Hipofizin somatotrop hücrelerinde BH salınımı iki hipotalamik hormon tarafından düzenlenmektedir: GHRH ve somatostatin (SS) veya inhibe edici hormon. BH'nin sıklık ve pulsatil salınımından bu iki hormon sorumludur. GHRH, BH'nin sentezini uyarırken, SS pulsatil salınımın zamanlama ve salınımından sorumludur. GHRH, 44 aminoasit içeren ve BH salgılatıcı etkisini ise proteolizi sonucu oluşan 40 ve 37 aminoasitli peptidleri olan bir hormondur. GHRH'nin BH sentezi üzerindeki etkisi transkripsiyon düzeyindedir. GHRH hücre membran düzeyindeki reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz enzimini uyararak ve hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyini artırarak BH salınımının artmasına neden olmaktadır. Ca artışının miktarı somatotrop hücrelerden salınan BH ile orantılıdır (34).

SS, 14 aminoasitli bir peptid olup, BH pulslarının amplitüdünü ve zamanlarını etkilemektedir. SS, reseptörüne bağlanarak GHRH ile aktive olmuş adenilat siklaz aktivitesini bloke etmekte ve kalsiyum düzeylerinin azalmasına yol açarak BH salınımını baskılamaktadır (40).

GHRH salınımının artması ve SS salınımının azalmasının aynı anda meydana gelmesi ile BH pulsatil salınımının oluştuğu düşünülmektedir. Bir BH pulsunun ancak GHRH en yüksek ve somatostatin sekresyonu ise en düşük olduğu anda gerçekleşmesi beklenir. İn vitro koşullarda, somatotroplar SS ve GHRH'ya maruz bırakıldığında SS etkisinin GHRH den daha baskın olduğu gözlenmektedir. İki hipotalamik faktör olan GHRH ve SS ilişkisi, özel bir nörotransmitter ağı ile düzenlenmektedir (35). Serotonin, histamin, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, gamma-aminobutirik asit, tiotropin salgılatıcı hormon, vazoaaktif intestinal peptid, gastrin, nörotensin, substans P, kalsitonin, nöropeptid

Y, vazopresin ve kortikotropin salgılatıcı hormon gibi pek çok molekülün bu düzenlemede rol aldığı düşünülmektedir. BH salınımını arginin ve lösin gibi aminoasitler, stres, uyku, kanama, açlık, hipoglisemi ve egzersiz de etkiler (40). BH salınımı etkileyen sebepler Tablo 3'te özetlenmiştir.

BH sentez ve salınımı üzerine IGF-1'in hipofiz ve hipotalamus düzeyinde negatif geri bildirim etkisi mevcuttur. IGF-1'in BH gen transkripsiyonunu ve BH salınımını kendi reseptörlerine bağlanarak baskıladığı düşünülmektedir, ayrıca BH bizzat hipotalamusa etki ederek kendi salınımını düzenlemektedir (21).

Östrojenler, androjenler, tiroid hormonları ve glukokortikoid gibi hormonlar da BH salınımını etkilemektedir. Bu hormonların etki mekanizmalarının hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid fazlalığı olan durumlarda BH salınımı azalır. Obezite BH salınımını azaltır. Puberte döneminde cins steroidlerinin artması ile BH puls amplitüdünde artış saptanmış ve bu etkinin cins steroidlerinin, somatotropların GHRH'ya cevabın artması, GHRH salınımının miktarındaki veya SS'nin baskılayıcı etkisinde meydana getirdiği değişikliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (41).

Tiroid hormonlarından özellikle triiodotironin BH'ye özgü mRNA konsantrasyonunu arttırmaktadır. Hipotiroidili olgularda spontan BH salınımı azalmıştır ve BH uyarı testlerindeki BH düzeyi düşük saptanmaktadır. Bu nedenle BH uyarı testleri uygulanmadan önce serum tiroid hormonu düzeylerine mutlaka bakılmalıdır (39).

2.3.3 İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri

Hipofizektomili farelerde BH verilmesi sonrasında kıkırdak gelişimi başladığı izlenmiştir. Ancak BH'nin etkisinin in vitro şartlarda doğrudan olmadığı gözlenerek in vivo BH 'ye bağlı ortaya çıkan bir maddenin etkilerine aracılık ediyor olabileceği düşünülmüştür. Kıkırdak proteoglikanlarına sülfat alınımını arttırıcı etkisinden dolayı bu maddeye "sülfasyon faktör" denmiştir. İskelet dokusunda ve iskelet dışı dokularda büyümeyi uyarıcı anabolik ve mitojenik etkilerinin fark edilmesi üzerine daha sonra somatomedin adı verilmiştir (42).

Somatomedinin başlıca özellikleri:

- Serum düzeyinin BH'ye bağımlı olması
- İskelet dışı dokularda insüline benzer etkileri olması

- Kıkırdak dokuya sülfat alımını kolaylaştırması
- DNA sentezi ve hücre çoğalmasını sağlamasıdır.

Tablo 3: BH salınımını arttıran ve azaltan etkenler

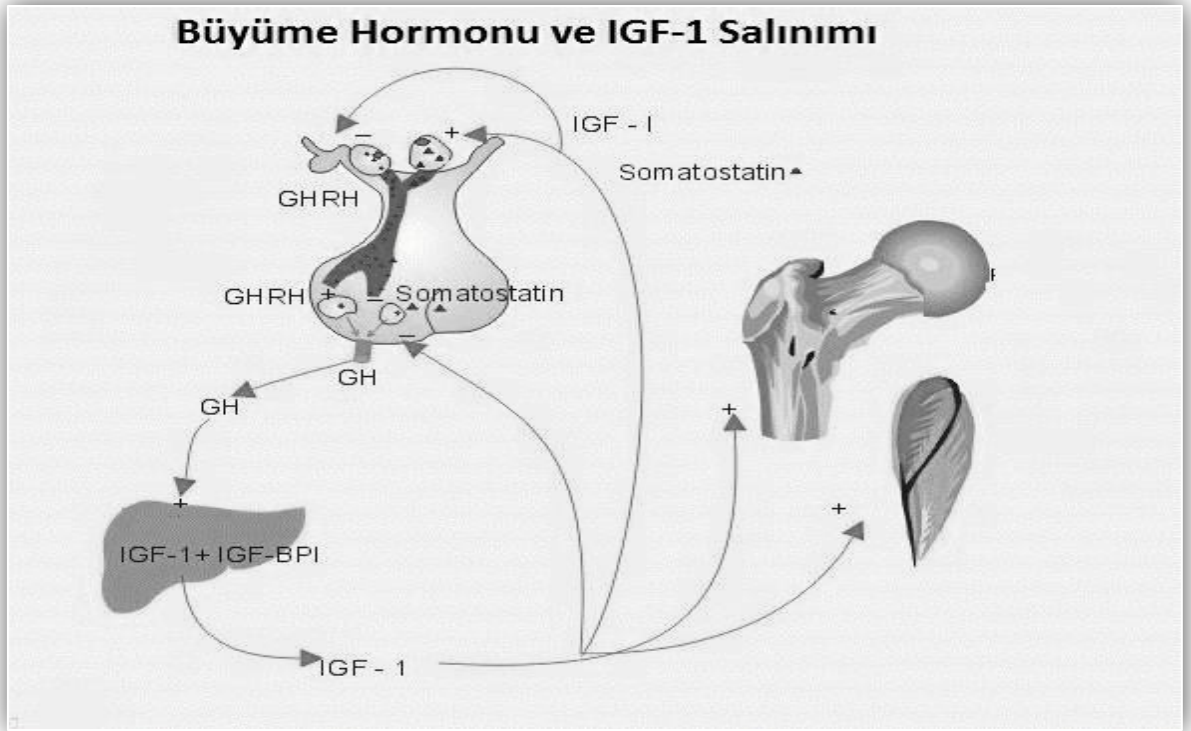
Etken	Arttıran	Azaltan
Nörojenik	Uygunun 3. ve 4. evresi Stres (travma, cerrahi, psikojenik) Alfa adrenerjik agonist Beta adrenerjik antagonist Dopamin agonistleri Asetilkolin agonistleri	REM uykusu Emosyonel yoksunluk Alfa adrenerjik antagonist Beta adrenerjik agonist Asetilkolin antagonist
Metabolik	Hipoglisemi Açlık Düşük serbest yağ asidi Aminoasitler Üremi Hepatik siroz	Hiperglisemi Tokluk Yüksek serbest yağ asidi Obezite
Hormonal	GHRH Düşük IGF-1 düzeyleri Östrojen Glukagon AVP (arginin vazopressin)	Somatostatin Yüksek IGF-1 düzeyleri Düşük TH düzeyleri Yüksek glukokortikoid düzeyleri

Tanımlanan her iki somatomedin molekül yapılarının insüline benzerlikleri dolayısı ile günümüzde “insüline benzer büyüme faktörleri” olarak adlandırılır. IGF-1 70 aminoasitten oluşan bazik yapıda, IGF-2 ise 67 amino asitten oluşan hafif asidik yapıda peptiddir. Her iki peptidin 45 aminoasidi ortak olup, insüline yaklaşık %50 oranında benzerlik göstermektedir. Her ikisi de insülin gibi disülfid bağı ile birbirine bağlı olan A ve B zincirlerinden oluşur. Bağlayıcı C-peptidi, IGF-1’de 123, IGF-2’de ise 8 aminoasitten oluşup proinsülinin C-peptidi ile benzerlik göstermez. Proinsülininden farklı olarak IGF-1’de 8, IGF-2’de ise 6 aminoasitlik karboksi terminal uzantıları vardır. Yapısal benzerlikler IGF’lerin insülin reseptörüne ve insülinin tip 1 IGF reseptörlerine bağlanmasını açıklarken,

yapısal farklılıklar insülinin IGF bağlayıcı proteinlere bağlanamamasının nedenidir. Her iki IGF tek ve büyük genler tarafından kodlanmaktadır. IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-2 geni ise insülin genine yakın, 11. kromozomdadır. IGF-1 karaciğer başta olmak üzere, fibroblastlar, kondroblastlar, osteoblastlar dâhil pek çok hücre dizisi tarafından sentezlenip salgılanabilmektedir. Dolaşımdaki IGF-1'in yaklaşık %50'sinin karaciğerde yapıldığı bildirilmiştir (42).

BH anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunu IGF peptidleri üzerinden gerçekleştirir. BH, IGF-1 geninin transkripsiyonu için başlıca düzenleyici olup, transkripsiyonun uyarılması ile IGF-1 mRNA da 20 kat artışa neden olmaktadır. IGF-1 gen ifadesini etkileyen diğer faktörlerden biri olan östrojen, uterusu IGF-1 mRNA ekspresyonunu uyararak, karaciğerdeki BH uyarılı IGF transkripsiyonunu baskılamaktadır. Puberte dönemindeki IGF-1 düzeyinin artışı başlıca puberte dönemindeki BH salgınındaki artışa bağlı iken, bir kısmı da gonadal steroidlerin IGF-1 sentez ve sekresyonu üzerindeki doğrudan etkisine bağlıdır (42). BH, IGF-1 ilişkisi Şekil 2'de özetlenmiştir.

Şekil 2: Büyüme hormonu ve IGF-1 ilişkisi



IGF-1 düzeyi gestasyon yaşı ve doğum tartısı ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda IGF-1'in fetal ve postnatal büyüme için gerekli olduğu, IGF-2'nin özellikle fetal büyümede etkili olduğu gösterilmiştir. IGF-1 serum düzeyleri yaşa bağımlıdır. Fetal serumda 15. haftadan itibaren tespit edilir. Hamilelik süresince yavaş yavaş artar. Özellikle hamileliğin ikinci döneminde doruk noktasına ulaşır. Yenidoğanda IGF-1 düzeyi erişkindekinin yaklaşık %30-50'si kadar bulunurken, çocukluk döneminde düzenli olarak artar ve pubertede erişkinin yaklaşık iki ile üç kat fazlası olan zirve düzeylerine ulaşır (42). Yaşla orantılı olarak, 20 ile 30 yaşlarından itibaren düzenli ve ilerleyici tarzda düşmeye başlayan IGF-1 düzeyleri negatif azot dengesi, kas kitlesindeki azalma ve yaşlanmaya bağlı olan osteoporozun nedeni olarak suçlanmaktadır. IGF-2 ise yenidoğanda erişkinin yaklaşık %50'si kadar bulunurken, birinci yaşının sonunda erişkin düzeylere ulaşır ve ileri yaşlara dek önemli bir düşme göstermez (43).

IGF-1 düzeyi gün boyunca sabit iken uykuda %30 oranında azalma olabileceği bildirilmiş ve uykuda BH artışının nedenlerinden biri bu olabileceği düşünülmüştür. IGF-1 ve IGFBP-3 salınımı etkileyen sebepler Tablo 4'te özetlenmiştir (42).

Tablo 4: IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini etkileyen nedenler

	Ciddi derece	Orta derece
Arttıran	Akromegali, gigantizm Kronik böbrek yetersizliği Erken puberte	Prematür adrenarş Cushing sendromu Obezite Yapısal boy uzunluğu
Azaltan	BH eksikliği Biyoinaktif BH BH reseptör eksikliği BH antikorü Malnutrisyon Karaciğer yetersizliği Ağır hastalıklar Ciddi travma IGF-2 salgılayan tümörler	Diabetes mellitus Hipotiroidizm Kısmi BH eksikliği Kısmi reseptör eksikliği Yapısal büyüme gecikmesi

2.3.3.1 IGF Reseptörleri

IGF'ler etkilerini başlıca iki tür reseptör üzerinden gösterir. Bunlardan ilki olan Tip 1 IGF reseptörü yapısal olarak insülin reseptörüne benzerlik gösterir ve iki alfa ve iki beta zincirinden oluşan heterotetromer yapısındadır. Tip 1 IGF reseptörü her iki IGF'yi yüksek afinite ile bağlayarak aktive olur. İnsülinin Tip 1 IGF reseptörüne ilgisi ise 100 kat azdır. Tip 1 IGF reseptörü mRNA 'sı karaciğer dışında hemen her dokuda saptanmış olup yaşla azalır (44). Tip 2 IGF reseptörü, insülin veya tip 1 IGF reseptörü ile yapısal bir benzerlik göstermez. Tip 1 IGF reseptörünün aksine IGF-2'yi yüksek, IGF-1'i düşük afinite ile bağlarken, insülini hiç bağlamaz. IGF-1 ve IGF-2'nin mitojenik ve metabolik etkileri Tip 1 IGF reseptörü üzerinden gerçekleşirken, IGF-2'nin yalnızca bazı minör etkilerinin Tip 2 IGF reseptörleri üzerinden olduğu gösterilmiştir (42).

2.3.3.2 IGF Bağlayıcı Proteinler

IGF'ler bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşmaktadır. Dolaşımdaki IGF-1 in sadece %1'inin serbest olduğu tahmin edilmektedir. IGFBP'lerin başlıca işlevleri arasında IGF peptidlerinin plazma yarı ömürlerinin arttırılması, hedef hücrelere taşınması ve membran yüzey reseptörleri ile ilişkisinin düzenlenmesi sayılabilir (45).

Bağlayıcı protein genlerinin tanımlanmış 6 tipi vardır. Bunlardan özellikle IGFBP-3 BH'ye bağlı olup IGF-1'in %75 ini bağlamaktadır. 29 kDa ağırlığında ancak glikozillendikten sonra 4046 kDa ağırlığa ulaşan, karaciğerde portal venöz ve sinüzoidal endotel ile Kupffer hücrelerinden sentez edilen bir proteindir. Başlıca üçlü kompleksin elemanı olarak bulunur ve sentezi BH'nin kontrolü altındadır. IGF peptidleri, IGFBP ve 88 kDa'lık bir protein olan asit labil subunit (ALS) ile dolaşımda kompleks oluşturmaktadır. IGF'nin yarı ömrü tek başına 10 dakika, IGF-1, IGFBP-3 ikili kompleksi 2 saat, üçlü kompleks halinde 12-15 saattir (43). Bu kompleksin oluşmasıyla IGF peptidlerinin dolaşımdaki kalış süreleri ve böylece etki süreleri artmaktadır. IGFBP-3 ve ALS'nin yapımı BH'nin kontrolünde olup, BH eksikliği veya direnci olan hastalarda, IGF-1 ya daha küçük molekül ağırlıklı IGF-1 ile BP3 kompleksi yapar ya da diğer IGFBP'ler ile birleşir. BHE mevcut olanlarda BH tedavisi, IGF yapısını düşük molekül ağırlıklı komplekslerden üçlü kompleks şekline kaydırırken, IGF-1 tedavisinde benzer bir durum olmaz, aksine ALS

düzeyleri daha da düşer. IGFBP-3 ve ALS'nin BH'ye bağımlı olması BH'nin IGF'nin üzerine etkisini düzenlemesine yardımcı olmaktadır (45).

2.4. Büyüme Hormonu Eksikliği

Çocuklarda büyüme geriliği ve boy kısalığının önemli bir nedeni olan BHE, 1/3000 ila 1/5000 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (1,2). Bu rakam bazı ülkelerden; Belçika'da 1/5600 (3), İngiltere'de 1/4018 (46), Utah'ta 1/3480 (1), Avustralya'da 1/6757 (47), Japonya'da 1/6797 (48) ve Çin'de 1/8648 (49) olarak bildirilmiştir.

BHE olan hastaların klinik özellikleri, etiyolojiye, eksikliğin başladığı yaşa ve eksikliğin derecesine bağlı olmak üzere çok heterojen bir yapı gösterir. Doğumsal hormon eksikliği olanlar ile BHE edinsel olarak başlayanlar arasında büyüme özellikleri açısından büyük fark vardır. Genelde idiyomatik hormon eksikliği organik nedenlerden daha sıktır (3,50). BHE'nin çeşitli etiyolojik nedenleri olup Tablo 5'te verilmiştir.

Hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, radyasyon, anatomik kusur vb.) olarak kesin bir neden bulunabilirken, çoğu vaka idiyomatik BHE'dir. Hipofiz MR görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerden sonra idiyomatik kabul edilen vakaların bir kısmında da yapısal kusurların bulunduğu anlaşılmıştır. Genetik tanı ölçütlerinin ilerlemesi önümüzdeki yıllarda etiyolojinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır (4).

BHE olan konjenital olan hastaların genellikle doğum kilo ve ağırlıkları normal sınırlar içerisindedir. İlk 6 ay büyümeleri normaldir. Lineer büyümeleri daha sonra yavaşlar. Büyüme eğrisinden gittikçe uzaklaşırlar. İki yaş civarında %50 'si 3. boy persentilinin altında kalır. Üç yaşından sonra büyüme hızı 5cm/yıl altındadır. Karakteristik olarak vücut oranları yaşlarına uygundur. Yağlanma gövdede ve karında belirgindir. Yüz görünümüleri infantildir. Alın çıkık olup, sesleri tizdir. Süt dişi ve kalıcı dişlerin çıkışı gecikir. Tırnak büyümesi yavaş, saç telleri incedir. Kemik yaşları daima geridir. KY geriliği, boy yaşı ile orantılıdır. Baş çevresi normaldir. Ön fontanel kapanması gecikebilir (4).

Erken süt çocukluğu döneminde hipoglisemi atakları geçirebilirler. Buna bağlı zekâ geriliği, konvulsif ataklar hatta ölüm bile görülebilir. Hipoglisemi atakları 5 yaşından sonra kaybolur, ancak beslenmenin bozulması ya da ağır enfeksiyon sırasında tekrar edebilir. Genel sağlıkları iyidir. iBHE'de tedaviye başlama yaşı gecikirse puberte de gecikir.

Tablo 5: Etiyolojiye göre BH ve IGF-1 eksikliklerinin sınıflandırılması

1.Hipotalamus ve hipofizin gelişim kusurları Anensefali Holoproensefali Septo-optik displazi Arka hipofiz ektopisi Boş sella
2.Hipotalamus veya hipofiz organik hasarı Travma Tümör İnfiltratif hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz) Damarsal sorunlar Cerrahi zarar Işınlama Otoimmün hipofizit
3.Hormon sentez kusuru Otozomal çekinik BH (tip1) geninin mutasyonu veya delesyonu Otozomal dominant BH (tip2) geninin mutasyonu veya delesyonu X'e bağlı BH defekti tip 3 GHRH reseptör defekti ÇHHE
4. Büyüme hormonu duyarsızlığı Primer (STAT5B) Sekonder
5.Primer IGF eksikliği
6.IGF-1 duyarsızlığı IGF bağlayıcı protein anomalileri IGF reseptör anomalileri IGF postreseptör defekti

2.4.1 Hipofiz ve Hipotalamusun Gelişim Kusurları ve Organik Lezyonları

Orta hat kusuru sık olarak hipofiz fonksiyonlarında eksikliğe yol açar. Septo-optik displazi (SOD) bunun tipik bir örneğidir. Komplet displazide optik sinir ve optik kiazmanın hipoplazisi, korpus kallozum ve septum pellucidumun agenezisi birlikte bulunur. Gözde pandüler veya rotator nistagmus, beraberinde ciddi görme kaybı olan olgularda akla SOD getirilmelidir. SOD, HESX1 geni ile ilişkidir (51).

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler anatomik nedenlerin tanısında büyük artış sağlamıştır. İdiopatik BHE tanısı almış birçok olguda aslında arka hipofiz patolojisi olduğu, yapılan MR tetkikleri ile anlaşılmıştır. Hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı hipoplazisi veya sap kesisi, boş sella, tip 1 Arnold-Chiari malformasyonu bunlar arasında sayılabilir.

Bunların çoğunda eksiklik intrauterin dönemde başlamıştır. Boş sellada, suprasellar subaraknoid boşluk, sella tursikanın içine fıtıklaşır. Bu fıtıklaşma hipofiz fonksiyonlarının giderek bozulmasına yol açar. Boş sella travmatik veya cerrahi bir girişim sonucu olabileceği gibi idiopatik de olabilir (52).

Hipofiz veya hipotalamusa zarar veren birçok lezyon, iBHE veya beraberinde diğer hipofiz hormonlarının eksikliğine yol açabilir. Bunlar arasında doğum travayı sırasında oluşan çok hızlı doğum, uzamış travay, zor doğum gibi travmalar önemli bir yer tutar. Makat gelişi ile doğumlarda BHE görülme oranı yüksektir (53).

Lenfoma, meningioma, germinoma, glioma, ependimoma, 3. ventrikül kolloid kisti gibi beyin orta bölümünde gelişen çeşitli tümörler BH yetersizliğine yol açabilir. Rathke kesesinden gelişen kraniofrangioma hipofize bası yaparak BH eksikliğine yol açan ve çocuk yaş grubunda sık rastlanan bir tümördür. Bu tümörün salgılarına bağlı oluşan kesesi hipofiz sapına basarak endokrin bozukluklara yol açar. Baş ağrısı, kusma, görme alanında daralma ilk belirtiler olabilir. En sık BH veya gonadotropinler etkilenmiştir, %25-50 olguda antidiüretik hormon da etkilenir (53).

Langerhans hücreli histiyositozlar da çocukluk yaş grubunda görülen ve buldukları ve yayıldıkları bölgeye göre BH salgısını bozabilen tümörlerdir. Tüberküloz, sarkoidoz, çeşitli viral, fungal, parazitik lezyonlarda infiltratif etkileri veya bası etkileri ile hipofizden BH salgılanmasını bozabilir. Aynı özellik yer kaplayan anevrizmalar için de geçerlidir (4).

Hipofiz ve hipotalamus hücreleri ışına hassastır. Işınlara en duyarlı hücreler somatotrop hücrelerdir. Bunu TSH, gonadotrop ve ACTH salgılayan hücreler izler. Hipofizde BH sekresyonunu; 1800-2400 gray hatta daha düşük dozların bile bozduğu bildirilmiştir, 3000 gray almış çocukların büyük çoğunluğunda beş yıl içinde çeşitli endokrin bozukluklar beklenmelidir (53).

2.4.2 İzole Genetik Nedenler

BHE olgularında ailede akraba evliliği sık görülür. İzole BHE 4 farklı tip geçiş gösterebilir. Tip 1 otozomal resesif geçişli olup, Tip 1A veya Tip1B olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Tip 1A da koryonik somatotropin ve BH geninin farklı bölgelerinde homolog olmayan çaprazlaşma ile ortaya çıkan delesyonlar sonucu hipofiz de BH sekresyonu hiç yoktur. BHE'nin en ağır bulgularını gösterirler. BH salgısı fetal dönemde de yoktur.

Doğumda boyları kısa ve ağır hipoglisemi belirtileri gösterirler. Çıkık alınlı, esmer burunlu ve seyrek saçlıdırlar. İskelet ve motor gelişimi de geri kalabilir. Uyarı testlerine BH yanıtı yoktur. IGF-1 düşük ancak jenerasyon testine yanıt vardır. BH tedavisine yanıt başlangıçta iyi izlenirken, BH'ye karşı gelişen antikorlar nedeniyle yanıt tedavinin devamında azalır. Tip 1B de tam hormon kaybı yoktur. Çeşitli (delesyon, çerçeve kayması) nedeni ile oluştuğu saptanmıştır. Heterojen fenotip gösterirler, ağır ya da kısmi BHE görülür. BH tedavisine iyi yanıt verirler antikor gelişimi olmaz (51).

Tip 2, tip 1B ye benzer, geçişi otozomal dominanttır. Bunlarda da intron 3'de baz değişikliği ekzon 3 de delesyona yol açar. Ayrıca (G6664A) missense mutasyonu genin etkisini bozar. Ailede hasta bir ebeveyn ya da kardeş bulunur. Salgılanan mutant tip BH, normal BH salgısı baskılamıştır. BH tedavisine iyi yanıt verir.

Tip 3 X'e bağlı olarak geçer. (Xp22.3'de delesyon, Xq13.3-q21.2'e mikro duplikasyon bildirilmiştir), beraberinde hipogammaglobulinemi gösterilmiştir. BH tedavisi boy artışı kadar immunglobulinlerde de artış sağlar (4).

GHRH reseptör geninde mutasyona bağlı BH eksikliği gösteren aileler bildirilmiştir. Bunlarda transmembran bölgesi ve G protein bağlanma bölgesi olmayan güdük bir reseptör geni saptanmıştır (54).

2.4.3 Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

BH duyarsızlığı, BH düzeyleri yüksek olmasına rağmen tüm özellikleri ile BHE tablosuna uyan hipoglisemi ve ağır büyüme geriliği ile karşımıza çıkar. Ayrıca primer nedenler dışında edinsel nedenlerin de BH duyarsızlığına yol açabildiği gösterilmiştir. Bu nedenler, sekonder BH duyarsızlığı olarak gruplandırılır (BH veya reseptörlerine karşı antikor oluşumu, malnutrisyon, karaciğer hastalıkları vb.) (55).

Tipik BH duyarsızlığı olgularında ağır büyüme geriliği, küçük immatür bebeksi yüz görünümü, midfasiyal hipoplazi, belirgin alın, belirgin gözler, çökük burun kökü karakteristik özelliklerdir. Bazı vakalarda seyrek saçlar, tiz ses ve mavi sklera tanımlanmıştır (56).

Büyüme geriliği ileri derecededir. Ancak genetik defektin tipine bağlı olarak fenotipleri çok heterojen olabilir. BH duyarsızlığı demek için büyüme geriliğinin yanında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük olduğunu ve bunların BH tedavisi ile (IGF-1

jenerasyon testi) artmadığını göstermek gerekir. BH duyarsızlığında BH tedavisi etkisiz olup rekombinan human IGF-1 tek tedavi yoludur (57).

2.5 Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı

BHE düşünülen bulgular (55);

- Yenidoğanda hipoglisemi, uzamış sarılık, mikropenis ya da zor doğum öyküsü
- Kranial ışınlama, kafa travması ya da merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, kraniyofasiyal orta hat kusuru
- Akıraba evliliği ve/veya ailede indeks olgu
- Ağır boy kısalığı (<3SD)
- Hedef boy SDS ile boy SDS farkının -1,5 SDS'den fazla olması
- Boy SDS < 2SD ve YBH SDS < -1SD veya 2 yaş üstünde YBH SDS'de 0,5 SD'den fazla kayıp (en az 1 yıllık izlemde)
- Boy kısalığı olmadan 1 yıllık izlemde YBH SDS'nin -2SD'den düşük olması, 2 yıllık izlemde -1,5 SD'den düşük olmasıdır.

2.5.1 Büyüme Hormonu Uyarı Testleri

Rastgele yapılan BH ölçümleri, eksikliği değerlendirmek açısından tanısal bir değer taşımaz çünkü BH salgısı zirve değerler arasında çok düşüktür. Bu yüzden ancak fizyolojik ve farmakolojik uyarı testleri ile uygun değerlendirme yapılabilir.

Egzersiz BH salınımını adrenerjik mekanizma ve diğer nörotransmitterler aracılığıyla uyarır. Yürüme bandı veya bisiklet ile standart egzersiz uygulanır. Bazal ve 20. dakikada BH düzeyleri alınır. Egzersiz testi BH eksikliğinde düşük pozitif prediktif değeri nedeni ile ancak büyük çocuklarda tarama testi olarak kullanılabilir (58).

Uykuda BH salınımı ölçümü ise spontan BH salgısını değerlendirmek için kullanılır. Hasta gece yatırılır. Hasta uyurken 12 saat boyunca 20 dakika ara ile örnek alınır. Normal çocuklarda BH yanıtı en az 3 ng/ml olmalıdır. Değerlendirme için analiz programları aracılığı ile salgı aralıkları ve zirve düzeyleri değerlendirilir. Ancak hastane yatışı gerektirmesi, masraflı ve iyi standardize edilmemiş olması nedeni ile tercih edilmez (58).

BH uyarı testlerinde alınan kan örneklerinde zirve BH düzeyi 10ng/ml ya da üzerinde ise farmakolojik uyarı testlerine yeterli yanıt alınmıştır ve ikinci testin yapılmasına gerek yoktur (58). BH uyarı testleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

İnsülin tolerans testinde, insülin verilerek oluşturulan hipoglisemiye BH ve kortizol yanıtı değerlendirilir. BH salgısını değerlendirmede altın standart olarak kabul edilirse de test sırasında hipoglisemiye bağlı komplikasyonlar gelişebileceğinden deneyimli doktor ya da hemşire tarafından yapılmalı, semptomatik hipoglisemi açısından hasta çok yakın olarak izlenmelidir. Test için gecedен aç kalan hastanın test öncesi kan şekeri ölçülür. Hipoglisemi sınırında ise insülin verilmez. Hormon düzeyleri için 15 dakika ara ile kan alınır ve 60. Dakikada test sonlanır. Kan glukozu 50 mg/dl üzerinde olan olgularda kristalize insülin 0,1-0,15 Ü/kg dozunda intravenöz olarak uygulanır. Ağır BH eksikliği düşünüldüğünde, olası ACTH eksikliğinde ve küçük çocuklarda insülin 0.05 IU/kg olacak şekilde düşük dozda verilebilir. Hipogliseminin gerçekleştiğini belirlemek için kan şekeri ya 47 mg/dl 'nin altında olmalı ya da bazale göre %50 den fazla azalma gözlenmelidir. Semptomatik hipoglisemi durumunda kan şekeri bakılır, gerekli tedavi uygulanarak teste son verilir. BH salgısını değerlendirmek için kan örnekleri almaya devam edilir. Konvulsiyon öyküsü olan çocuklarda ve epileptik hastalarda yapılmamalıdır. Küçük çocuklarda glukagon testi ile BH salgısını değerlendirmek daha güvenli bir yöntemdir. İnsülin direnci varlığında da yeterli hipoglisemi oluşmadığından BH yanıtı iyi olmayabilir. Hipoglisemi oluşmadı ise sonuçların bir değeri yoktur. Glukoz düzeyinin hipoglisemi sınırının altına düşmesi sonrasında 20-30 dakika içerisinde BH piki oluşur. Normal yanıt için 10 ng/ml üzerinde olmalıdır. Bazı çocuklarda BH yanıtı gecikebileceğinden 90 ve 120. dakika düzeylerine de bakılmalıdır (58).

Alfa 2 adrenerjik agonist olan klonidin, GHRH salgılanmasını uyarıp, somatostatini baskılayarak etki etmektedir. Klonidin ağızdan 150 mcg/m² (ya da 5 mcg/kg, en fazla 250 mcg) olarak verilir. BH ölçümü için 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda örnekler alınır. En yüksek BH yanıtı genelde 60.dakikada olur. Zirve yanıt diğer testlere göre yüksektir. Hipotansiyona sebep olabilir (58).

Tablo 6: Büyüme hormonu uyarı testleri

Uyaran (uygulanma şekli)	Etki mekanizması	Doz	Örnekleme zamanı (dakika)	Yan etki
Levodopa Peroral (PO)	Dopaminerjik ve α -adrenerjik uyarı	< 15 kg: 125mg 15-30 kg: 250mg > 30 kg: 500 mg	0, 60, 90	Bulantı
Klonidin PO	Selektif α -adrenerjik uyarıcı GHRH salınımını artırır	0.15 mg/m ²	0, 30, 60, 90	Yorgunluk, hipotansiyon
Arginin HCL İntra venöz (İV)	Somatostatini baskılar, α -adrenerjik uyarı ile GHRH salınımını artırır	0.5 g/kg (max30g) 10% arginin HCl 30 dakika infüzyon	0, 15, 30, 45, 60	Metabolik asidoz
İnsülin (İV)	Hipoglisemi ile somastatin salınımını baskılar, α -adrenerjik reseptörleri uyarır, Kortizol salgısını artırır.	0,05-0,1 IU/kg	0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120	Ciddi hipoglisemi
Glukagon İntramuskuler(im)	BH ve ACTH uyarısı	0,03mg/kg (max. 1mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Bulantı

Levo-dopa (L-Dopa), dopaminerjik aktivasyon ile GHRH salgısını uyararak etki yapar. Ağızdan 10 mg/kg olarak verilebilir veya pratik uygulamada 15 kg altına 125 mg, 15-35 kg arasında 250 mg, 35 kg üstüne 500 mg olarak verilir. Kan örnekleri alınması klonidin testi ile aynıdır (58).

Glukagon testi yan etkilerinin az olması açısından iki yaş altı tercih edilen bir testtir. Glukagon, kortizol ve BH salgısını bilinmeyen bir mekanizma ile arttırmaktadır ve bu etki glukagon, muskuler veya subkutan uygulandığında oluşurken intravenöz uygulandığında oluşmaz. Bu nedenle etkinin glukagonun yıkım ürünlerinden biri ile oluştuğu düşüncesi oluşmaktadır. Feokromasitoma ve hiperinsülinemi durumlarında uygulanmaz. Kan örnekleri glukagon uygulamasından 30 dakika öncesinde başlanarak, 180 dakika sonrasına kadar alınır. BH ile beraber kan şekeri ve kortizol de izlenir (58).

L-Arginin, hidroklorid alfa adrenerjik reseptörleri uyarıp GHRH salgısını arttırarak ve somatostatini azaltarak etki eder. Başlangıç kanları alındıktan sonra 0,5 g/kg (en fazla 30 g) %10'luk arginin HCL olarak serum fizyolojik içinde infüzyon olarak 30 dakika içinde verilir. 30-120. dakikalar arasında yarım saat aralıklar ile BH düzeyi ölçülür. En yüksek yanıt 60. dakikada beklenir. Arginin hafif metabolik asidoza ve kusmaya neden olabilir. Asit baz dengesi bozukluklarında, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda sakıncalıdır (58).

GHRH, doğrudan somatotrop hücreleri uyararak BH salgısını arttırır. BH eksikliğinin hipotalamik ya da hipofizer düzeyde olduğunu saptamak için kullanılır. Test için hasta gecedan aç bırakılır ve sabah iv yoldan 1 mcg/kg olarak GHRH uygulanır. Zirve yanıt ilk saatte izlenir, 0, 15, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda örnekler alınır. Somatostatin salgısının baskılanması amacı ile piridostigmin ya da arginin uygulanabilir. Yanıt alınır ancak uyarı testlerine yanıt yoksa hipotalamus kaynaklı bir patoloji düşündürür (58).

Ergenlik BH salınımının arttığı bir dönemdir. Zamanında pubertesi başlamayan olgularda BH uyarı testlerine yetersiz yanıt alındığı bilinmektedir. Cinsiyet steroidleri ile teste hazırlık yapılması ergenlik yaşında ya da ilk evresinde olan çocuklarda görülen BH uyarı testlerine geçici yanıtızsızlık ile gerçek BH eksikliğinin ayırt edilmesine yardımcı olur (58).

BH uyarı testleri yanlış negatiflik gösterebilir, bu nedenle tanı için iki ayrı test yapılır. Cinsiyet, ergenlik dönemi, kullanılan ölçüm yöntemine göre elde edilen sonuçlar

değişkenlik gösterir. BHE klinik ve laboratuvarın işbirliğinde konulan bir tanıdır. Oksolojik, klinik ve laboratuvar sonuçlar ışığında tanı açısından değerlendirme yapılmalıdır.

2.6 Büyüme Hormonu Tedavisi

BH tedavisi, 1950 yılı sonlarında kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan insan BH enjektabl hale getirilmesi ile başlatıldı. Tedavi haftada 3 gün ve im yapılıyordu. Bu tedaviyi görmüş olan çocuklardan bazılarında, 50 üzerinde 1/1.000.000 sıklıkla görülebilen ve öldürücü sponjiyöz bir ensefalopati olan Cruzfeldt-Jakob hastalığının görülmesi ile 1985 yılında ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer BH tedavisi yasaklandı (6).

N terminalinde metiyonin olan BH 1985 yılında kullanıma girdi (59,60). Bu hormon BH'nin anabolik ve metabolik etkisine benzerlik gösteriyordu. 1990 yıllarının başında ise BH rekombinan teknikle sentezlendi (rBH) (6).

Bugün rBH genellikle haftada 6-7 gün ve deri altı olarak uygulanmaktadır. Fizyolojik hormon artışına uygun olması amacı ile akşam yatma saatinde verilir. Dozu 0.02-0.05 mg/kg/gün'dür (55). Hasta şişman ise bu doz göreceli fazla gelebilir. BH enjeksiyonları enjektör, kalem ve deri içine iğnesiz püskürtme yöntemi gibi uygulamalar ile yapılabilmektedir (6).

BHE'nin yanı sıra, doğum ağırlığı gestasyonel yaşına göre küçük (SGA) bireylerdeki boy kısalığı, Turner, Prader-Willi, Noonan sendromları, SHOX mutasyonunun eşlik ettiği boy kısalığı ve kronik böbrek yetersizliği ile ilişkili boy kısalıklarında da kullanımı bulunmaktadır. Farklı tanılarda farklı dozlar tercih edilmektedir (61, 62, 63).

Tedavi ile büyüme hızı yılda 3-4 cm'den 10-12 cm/yıl'a çıkar. İlk yıl en hızlı uzama olur. İkinci ve üçüncü yıllarda 7-9 cm/yıl ile biraz daha yavaşlar. Hedef, kısa dönemde büyümeyi yakalamak, daha sonra sabit bir hız sağlamak ve uzun dönemde hedef boya uygun bir erişkin boya ulaşmaktır (7). Tedavide gecikme genetik potansiyele ve hedef boya ulaşmada önemli engeldir. Puberte döneminde dozun %50-100 arttırılması önerilir. Böylece pubertede boy hızlanması daha belirgin hale gelir. Ancak ergenlik döneminde tedaviye bağlı boy kazancı sağlanması zordur. En önemlisi erken tanı konup, tedaviye erken başlayıp prepubertal dönemde boy kazancı sağlamaktır (8).

Tedavide iyi büyüme hızı sağlanmamışsa, tedaviye uyum kusuru, hatalı enjeksiyon, subklinik hipotiroidi, kronik hastalık, glukokortikoid dozu, spinal ışın öyküsü, epifizlerin

kapanmamış olması, antikor oluşumu, BH direnci, yanlış tanı gibi olasılıklar düşünölmelidir (8).

Öneriler BH tedavisine büyüme tamamlanıncaya devam edilmesi yönündedir. İdiopatik BHE tanısı ile izlenen hastaların çoğunda erişkin dönemde BH salınımının normal düzeye geldiği izlendiğinden erişkin dönemde tedaviye devam edilmesi kararı için hastanın BH eksikliği açısından yeniden değerlendirilme yapılması uygundur.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde yapılan geniş ölçekli çalışmalarda psödotümör serebri gelişmesi, intraokuler basınç artışı, femur epifiz başı kayması ve skolyoz ağırlığında artış olabileceği belirlenmiştir. Bu yan etkilerin doğrudan BH etkisi mi ya da hızlı büyüme ile mi oluştuğu tartışmalıdır. Belirtilmiş daha nadir yan etkiler arasında pankreatit, jinekomasti, nevüslerde büyüme, karpal tünel sendromu, artralji sayılmaktadır. Rekombinan moleküllerin kullanılması ile bulaşıcı hastalıklar ve antikor oluşması sıklığı azalmıştır. Topluma oranla tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığında artış saptanmıştır. Ancak eğilimli kişilerde bu risk vardır. Kanseri riski endişesi ile ilgili uzun süreli çalışmaların analizi halen devam etmektedir, ancak kanser oluşumu ve rekürrensi açısından risk artışı izlenmemiştir (64).

3.ÇALIŞMA GRUBU VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı tarafından, 1988-2014 yılları arasında BHE tanısı alan ve ilk kez BH tedavisi verilen çocuklar arasında, tedavinin en az birinci yılını tamamlamış olan hastalar çalışmaya alındı. Bu çerçevede 375 çocuğun dosyası retrospektif olarak tarandı, form yardımıyla bilgileri kaydedildi.

3.1. Grubun Değerlendirilmesi

3.1.1. Öykü ve Fizik Muayene

İlk başvuru sırasındaki yaşı, başvuru şikâyeti; perinatal öyküde antenatal problemler, gestasyon haftası, doğum şekli, doğum tartısı, doğum boyu, asfiktik doğum öyküsü, postnatal adaptasyon problemi; yeni doğan ve süt çocukluğu dönemine ait öyküde anne sütü alma süresi, nöromotor gelişim durumu; tüm özgeçmişine yönelik geçirilmiş hastalık ve eşlik eden kronik hastalık, sendromik hastalık bilgileri, çoğul hipofizer hormon eksikliği tanısı bilgileri dosya kayıtlarından alındı.

Anne ve baba boy ölçümleri, anne baba arasında akraba evliliği, anne menarş yaşı bilgisi kaydedildi. Ailede boy kısalığı olan, BH tedavisi alan ya da almış olan bireyler varsa bu bilgiler kaydedildi.

Tedavi başlangıç tarihi, yaşı (desimal olarak), tedavi bitiş tarihi, yaşı (desimal olarak), tedavinin bitirilme sebebi ve toplam tedavi süreleri kaydedildi.

Bireylerin başvuru sırasında, tedavi sırasında, tedavinin 6. ayında, 1. yılında ve daha sonra yıllık olarak fizik muayene bulguları, Tanner evresine göre tedavi başlangıcı sırasında pubertal olup olmadığı, puberte başlangıç yaşı, menarş yaşı ve takip eden kontrollerde puberte evreleri dosyadan kaydedildi. Tanner sınıflamasına göre meme gelişimi, testis volümü, pubik ve aksiller kıllanma derecesi değerlendirilerek kızlarda meme evre 2 ve üzeri, erkeklerde testis volümü 4 ml ve üzeri; Tanner evre 2 yani pubertal olarak değerlendirildi.

3.1.2. Antropometrik Ölçümler

Vakaların tedavi başlangıcında, tedaviden 1 yıl önceki, tedavinin 6. ayındaki, tedavinin 1. yılındaki ve daha sonrasında yıllık olarak; Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Polikliniği'nde tek bir görevli tarafından yapılmış olan, boy, ağırlık, oturma yüksekliği ölçüm sonuçları dosya kayıtlarından alındı. Ağırlık 100 grama duyarlı baskülle, boy ölçümü iç çamaşırlarıyla; ayakta dik durumda Harpenden stadiometre ile oturma yüksekliği ölçümü Harpenden oturma yüksekliği aletiyle yapıldı.

3.1.3. Antropometrik Ölçümlerden Elde Edilen İndeksler ve Değerlendirilmesi

1. Boy, ağırlık ve oturma yüksekliği/boy oranı değerlerinin standart deviasyon skoru (z skoru) Türk çocuklarının yaşa, cinse uygun normal değerlerinden aşağıdaki formül ile hesaplandı (22, 65, 66).

SDS (z skoru): (çocuğun ölçüm değeri - ortalama toplum değeri) / toplum SD değeri

2. Hedef Boy: Anne ve babanın boylarından hedef boy ortalaması aşağıdaki formül ile hesaplandı ve hedef boy SDS olarak ifade edildi (23, 67, 68).

Hedef boy (kız için) : (Anne boy + [baba boy - 13]) /2

Hedef boy (erkek için) : ([Anne boy + 13] + baba boy) /2

3. Hedef boydan sapma: boy SDS ile hedef boy SDS arasındaki fark olarak ifade edildi.

Hedef boydan sapma: Boy SDS - Hedef boy SDS

4. Delta (Δ) boy SDS: Boy SDS'deki yıllık değişimi tanımlamak için hesaplandı.
Örnek:

*Tedavi başlangıcındaki Δ boy SDS: Tedavi başlangıcındaki boy SDS – tedaviden 1 yıl önceki boy SDS

*Tedavinin 1. yılında Δ boy SDS: 1. yıl boy SDS - tedavi sırasında boy SDS

5. Öngörülen erişkin boy Bayley- Pinneau yöntemine göre hesaplandı (28).
6. Büyüme hızı: Tedaviden önceki yıl, tedavi sonrası 6. ay ve devamında yıllık boy farkı cm olarak hesaplandı.
7. Göreceli KY gecikmesi: Aşağıdaki formül ile hesaplandı (69).
(KY-yaş) /yaş
8. Toplam Boy Kazanımı: Erişkin boya ulaşıldığı sırada boy – Tedavi başlangıcı sırasında boy, olarak hesaplandı.
9. Toplam Boy SDS Kazanımı: Erişkin boya ulaşıldığı sırada boy SDS – Tedavi başlangıcı sırasında boy SDS, olarak hesaplandı.

3.1.4 Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Tanı anındaki IGF-1, IGFBP-3, KY ve BH uyarı test sonuçları dosyadan kaydedildi.

3.1.4.1 Kemik Yaşı Tayini

Sol el-el bileği grafisi ile Greulich-Pyle atlası kullanılarak KY tayini yapılmıştı, çalışma sırasında dosya kayıtlarından alındı (25).

3.1.4.2 Hormonal Tetkikler

IGF-1 düzeyleri kemilüminesans immunoassay (CLIA) (Liaison, Saluggia, Italy) ile ölçülmüştü. IGF-1 için intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 2,37 - % 4,4 arasında olup inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 3,8 - % 8,5 arasında idi.

IGFBP3 düzeyleri kemilüminesans immunoassay (CLIA) (Immulate 2000 systems, Siemens) ile ölçülmüştü. IGFBP-3 için intra-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 4,1- % 4,8 arasında olup inter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) % 5,2 - % 7,3 arasında idi.

IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin SDS'si kitin standartlarına göre hesaplandı.

3.1.4.3 Hipofiz MR Görüntülemesi

Hastaların kranial ve hipofiz MR sonuçları dosyadan kaydedildi.

3.2 Grubun Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Gestasyon haftası 37. GH ve üzerinde olanlar term olarak, 37. GH'dan önce doğanlar preterm olarak tanımlandı. Doğum haftasına göre doğum ağırlığı SDS ve doğum boyu SDS değerleri Türk çocuklarının yaşa, cinse göre normal değerlerinden hesaplandı (70). Doğum haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya doğum boyu (-2 SDS) altında olan olgular SGA olarak tanımlandı (71).

Tedavi başlangıcındaki puberte durumuna göre hastalar pubertal ve prepubertal olarak sınıflandırıldı.

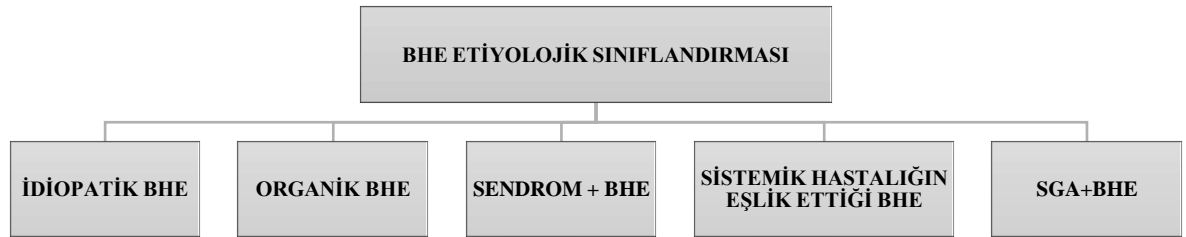
BH uyarı testlerinin her ikisinde de 10 ng/ml altında yanıt alınan hastalar BHE olarak tanımlandı (9, 71, 72).

BHE'ne diğer hipofizer hormon eksikliğinin eşlik etmediği hastalar iBHE, BHE'ne ek olarak diğer hipofizer hormonlardan en az birinde eksiklik olan hastalar ÇHHE olarak sınıflandırıldı.

BHE için konjenital ya da edinsel hipofizer ve kranial patolojisi ve radyoterapi, kemoterapi nedeniyle büyüme hormon aksını bozabilecek kranial bölge dışı malignite (lösemi, lenfoma) öyküsü olan vakalar, organik nedenli BHE olarak değerlendirildi. Büyüme gelişme geriliği ve boy kısalığı ile seyrettiği bilinen sendromik hastalığı olan vakalar sendromik BHE grubunda değerlendirildi. Kronik hastalığı olanlar ise sistemik hastalığın eşlik ettiği BHE grubunda değerlendirildi. Bunların dışında kalan altta yatan patolojisi olmayan vakalar idiopatik BHE olarak değerlendirildi (3). Şekil 3'te BHE etiyolojik sınıflandırılması şematik olarak gösterilmiştir.

Hastaların kısa dönem ve erişkin boyda tedavi cevabı değerlendirilirken BHE eksikliği dışında büyümeyi etkileyen SGA, sistemik hastalığın eşlik ettiği BHE ve sendromik BHE olan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. İdiopatik ve organik BHE olan hastalar puberte durumlarına ve iBHE ve ÇHHE olmalarına göre karşılaştırıldı.

Şekil 3: BHE Etiyolojik Sınıflandırması



KY kızlarda 15, erkeklerde 16 yaşa ulaşanlar veya son 1 yılda 2 cm'den az boy uzaması gösteren hastalar erişkin boya ulaşmış olarak kabul edildi. Erişkin boya ulaşan hastalar ayrı olarak tekrar değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 22.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar için Wilcoxon-Rank testi uygulandı. Veriler arasında ilişkinin araştırılması için Sperman (korelasyon katsayısı:rs) korelasyon testi kullanıldı. Erişkin boyu etkileyen parametreleri değerlendirmek için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0.05$ olarak alındı.

3.4 Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (2015/1718).

4.BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

4.1.1 Başvuru ve BHE Tanısı Sırasında Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Büyüme hormonu eksikliği tanısı ile büyüme hormonu tedavisi alan 375 hasta değerlendirildi. Hastaların 156'sı (%41,6) kız, 219'u (%58,4) erkek idi. Başvuru sırasında ortalama yaş $8,6 \pm 3,9$ yıl (min:0,06-max:16,9) bulundu.

En sık başvuru şikâyeti boy kısalığı ve büyüme gelişme geriliği idi (327 hasta, % 87,2). Dokuz hasta (%2,2) malignite tedavisi sonrası büyüme gelişme izlemi nedeniyle başvurmuştu (lösemi-lenfoma, astrositom, kraniofarengeoma, medulloblastom). On bir hasta (%2,8) tiroid hormon bozukluğu, 2 hasta (%0,5) adrenal yetmezlik, 4 hasta (%1) hipoglisemi, 4 hasta (%1) mikropenis, 2 hasta (%0,5) prematüre adrenarş, 5 hasta (%1.25) puberte bozukluğu (premature telarş, geçikmiş puberte ve amenore) ve 2 hasta inmemiş testis şikâyeti ile başvurmuştu.

Gestasyon haftası 354 hastada biliniyordu ve ortalama: $39,3 \pm 1,9$ hafta (min:28.GH, max:43.GH) idi. Gestasyon haftası 37. haftanın altında olan 25 hasta vardı. Kalan hastalar, miadında doğmuştu. Hastaların 203'ü NSD, 156'sı seksiyo ile doğmuştu. Makat doğum öyküsü 7 hastada, zor doğum öyküsü ise 3 hastada vardı. SGA doğan 78 hastanın 35'i kız (%9,3), 43'ü erkek (%11,4) idi. Miadında doğan ve doğum ağırlığı gestasyonel yaşına uygun (AGA) olan 255 hasta vardı (Tablo 7).

Tablo 7: SGA, preterm ve term-AGA doğan hastaların doğum tartı ve boyu SDS değerleri [mean \pm SD (dağılım)]

	SGA (N=78)	PRETERM(N=25)	TERM ve AGA (N=255)
Doğum Tartı SDS	-2,7 \pm 1,4 (-6,1 / 1,5) N=78	-0,2 \pm 2,3 (-5,6 / 3,2) N=25	-0,2 \pm 1 (-1,9 / 3,4) N=237
Doğum Boy SDS	-2,9 \pm 1,5 (-6,0 / 1,1) N=42	-0,2 \pm 2,2 (-5,4 / 3,2) N=15	0 \pm 0,9 (-1,9 / 2,8) N=125

On yedi hastada asfiksi öyküsü mevcuttu. Perinatal dönemde, 8 hastada hipoglisemi, 3 hastada uzamış sarılık öyküsü vardı, 15 hasta postnatal adaptasyon sorunu ve/veya prematürite nedeniyle yeni doğan yoğun bakım ünitesinde yatırılmıştı.

Hastaların 92'sinde (%24,5) anne baba arasında akraba evliliği vardı ve bunların 61'i (%16,2) birinci derece akraba evliliği idi. Ailesinde boy kısalığı öyküsü olan 172 (%45,8) hastanın 140'ının (%37,3) anne ve/veya babasında, 13'ünün (%3,5) kardeşlerinden en az birinde, kalan hastaların da ikinci derece akrabalarında boy kısalığı öyküsü vardı. Yirmi bir hastanın ailesinde BH tedavisi almış ya da almakta olan hasta vardı (16'sının kardeşinde, 3'ünün kuzeninde, 1'inin annesinde, 1'inin teyzesinde). Tedavi başında hastaların 206'sı (%55) prepubertal, 169'u (%45) pubertal idi. Kız ve erkeklerin başvuru yaşı, puberte durumu, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri benzerdi. Hastaların öz geçmiş ve soy geçmiş ile ilgili bazı özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların öz geçmiş ve soy geçmiş ile ilgili özellikleri [% , mean \pm SD (dağılım)]

	TOPLAM	KIZ	ERKEK
Sayı	375	156 (%41,6)	219 (%58,4)
Pubertal	169 (%45)	62 (%40)	107 (%49)
Prepubertal	206 (%55)	94(%60)	112(%51)
Başvuru Yaşı	8,7 \pm 3,9 (0,06/16,9)	8,4 \pm 3,7 (0,3 \pm 15,9)	8,9 \pm 4,2 (0,06 / 16,9)
Gestasyon Haftası	39,3 \pm 2 (28 / 43) N = 354	39,2 \pm 2 (30 / 42) N =146	39,4 \pm 1,8 (28 / 43) N = 208
Doğum Boyu SDS	-0,6 \pm 1,7 (-6 / 3,2) N = 178	-0,4 \pm 1,5 (-5,6/2,8) N = 84	-0,8 \pm 1,8 (-6 / 3,2) N = 94
Doğum Tartısı SDS	-0,7 \pm 1,6 (-6,1/3,4) N = 344	-0,7 \pm 1,6 (-5,6/3,1) N = 147	-0,7 \pm 1,6 (-6,1/3,4) N = 197
Preterm	25 (%6,6)	13(%3,4)	12(%3,2)
SGA	78 (%20,8)	35(%3,3)	43(%11,5)
Akraba Evliliği	92 (%24,5)	40(%10,7)	52(%13,8)
Ailede Boy Kısalığı Öyküsü	79 (%21)	29(%7,7)	50(%13,3)
Ailede BH Tedavisi Öyküsü	21 (%5,6)	11(%2,9)	10(%2,7)

Hipofiz ve KR MR incelemesinde (toplam 348 olgu için görüntüleme bilgisi vardı); 260 (%69) hastada görüntüleme normaldi. Seksen üç (%22,1) hastada organik patoloji saptandı. Görüntü yöntemleri ile elde edilen patolojik sonuçlar Tablo 9’da verilmiştir.

Hastaların etiyojik sınıflandırmasına göre idiopatik BHE grubunda 194, organik BHE grubunda 83, sendromik BHE grubunda 7, sistemik hastalığın eşlik ettiği BHE grubunda 13, SGA grubunda ise 78 hasta bulunuyordu. Hastaların etiyojilerine göre sınıflandırılması ve alt tanıları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların etiyojilerine göre sınıflandırılması ve alt tanıları

TANI	N	%
İDİOPATİK BHE	194	51,7
ORGANİK BHE	83	22,1
KONJENİTAL NEDENLER	71	18,9
Hipofiz patolojileri ¹	63	16,8
Diğer ²	8	2,1
EDİNİLMİŞ NEDENLER	12	3,2
Hipofiz hipotalamus tümörleri ³	4	1
Kranial tümörler ⁴	3	0,8
Kranial bölge dışında malignite ⁵	2	0,5
Diğer nedenler ⁶	3	0,8
SENDROMİK NEDENLER ⁷	7	1,9
SİSTEMİK HASTALIKLAR ⁸	13	3,5
SGA	78	20,8

Açıklama:

¹ Hipofiz hipoplazisi (N = 38), hipofiz hipoplazisi+ektopik nörohipofiz (N = 15), ektopik nörohipofiz (N = 1), boş sella (N = 9)

² Septooptik displazi (N = 1), ratkhe kisti (N= 2), pineal kist (N = 1), araknoid kist (N = 1), chiari tip 1 malformasyonu (N = 2), meningomiyelosele eşlik eden hidrosefali (N = 1)

³ Hipofizde mikroadenom(N = 1), makroadenom (N = 1), kraniofarengeoma (N = 2)

⁴ Medulloblastom (N = 2), pilositik astrositom (N = 1)

⁵ Lösemi (N = 1), lenfoma (N = 1)

⁶ Travmaya sekonder hidrosefali-ventriküloperitoneal şant (N = 1), geçirilmiş menenjit (N = 1), langerhans hücreli histiyositoz (N=1)

⁷ Kraniofasiokutanöz Sendrom (N=1), Netherton Sendromu (N=3), Perrault Sendromu (N=1), Silver Russel Sendromu (N=1), 3M Sendromu (N=1)

⁸ Çölyak hastalığı (N=1),hipoparatiroidi (N=1), epilepsi (N=3), RTA (N= 2), orak hücreli anemi (N=1), talassemi majör (N=2), akondroplazi (N=1), sistinozis (N=1), kronik karaciğer hastalığı (N=1)

Büyüme hormonu uyarı testleri incelendiğinde; birinci uyarı testi olarak klonidin testi (%80), ikinci test olarak L-Dopa testi (%83) tercih edilmiştir. Uyarı testlerindeki zirve BH yanıtı; organik BHE hastalarında, idiopatik BHE hastalarında, idiopatik iBHE hastalarında ve idiopatik ÇHHE hastalarında sırasıyla 3,6 ng/ml, 5,2 ng/ml, 5,3 ng/ml, 4,5 ng/ml bulunmuştur.

İdiopatik BHE hastalarının 172'si (%88,6) iBHE tanılı, 22'si (%11,4) ÇHHE tanılıydı. Organik patolojisi olan BHE hastalarının 43'ü (%51,8) iBHE tanılı, 40'ı (%48,2) ÇHHE tanılı idi. Hormonal tanıların etiyolojiye göre dağılımı Tablo 10'da, ÇHHE tanılı hastaların hormonal patolojileri Tablo 11'de özetlenmiştir. iBHE grubunda ve ÇHHE grubunda hipofizer patolojilerin dağılımı Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 10: BHE tanısı alan hastaların etiyolojiye göre dağılımı

	N	iBHE	ÇHHE
İdiopatik BHE	194	172 (%88,6)	22(%11,4)
Organik patolojisi olan BHE	83	43 (%51,8)	40(%48,2)

Tablo 11: ÇHHE grubunda hormon eksikliklerinin dağılımı

	ÇHHE (N)	TSH (N)	ACTH (N)	LH, FSH (N)	ADH (N)
İdiopatik	25	23	4	-	1
Organik	47	40	26	9	6

Tablo 12: Organik hipofizer patolojilerin iBHE ve ÇHHE grubundaki dağılımları ve organik patolojiler (N=83) içindeki oranları (%)

	iBHE	ÇHHE
Hipofiz Hipoplazisi	21(%25,3)	17(%20,4)
Hipofiz hipoplazisi + ektopik nörohipofiz	2(%2,4)	13(%15,6)
Ektopik Nörohipofiz	-	1(%1,2)
Boş Sella	3(%3,6)	6(7,2)

4.1.2 Tedavi Başlangıcında Klinik, Antropometrik ve Hormonal Değerlendirme

Tedavi başlangıcında hastaların yaşları 8,5 ay ile 17 yaş arasında değişmekle beraber ortalama $10,4 \pm 3,5$ yıl idi. Tedavi başlangıcında hastaların yarıdan fazlası (%55) prepubertaldi. Prepubertal hastaların çoğunluğu erkeklerden (%54,4) oluşuyordu. Kız ve erkeklerin tedavi başlangıç yaşları benzerdi.

Tüm grubun boy SDS ortalaması $-3,1 \pm 1,3$ idi. Boy SDS prepubertal kızlarda, prepubertal erkeklere göre geriydi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Pubertal kız ve pubertal erkeklerde boy SDS ortalamaları arasında fark yoktu. Tedavi başlangıcında pubertal olan kız ve erkeklerin boy SDS'leri; prepubertal olan kız ve erkeklerin boy SDS'lerine göre daha yüksekti. Tedavi öncesi Δ boy SDS; tüm grupta ortalama $-0,2 \pm 0,4$ idi.

Tüm grubun hedef boy SDS ortalaması $-1,19 \pm 0,85$ 'ti. Tedavi başlangıcında hedef boy SDS'den sapma ortalaması ise $-1,86 \pm 1,42$ idi. Hedef boy SDS'den sapma prepubertal kız ve erkeklerde pubertal kız ve erkeklere göre daha geri idi.

KY ortalaması $8,5 \pm 3,4$ 'dü; kızlar ve erkekler arasında, hem prepubertal, hem de pubertal grupta belirgin fark yoktu. Göreceli KY gecikmesi ortalama $-0,2 \pm 0,2$ idi; prepubertal kız ve erkekler arasında fark yoktu, pubertal erkeklerde pubertal kızlardan daha geriydi.

IGF-1 SDS ortalaması $-0,8 \pm 1,3$, prepubertal / pubertal her iki grupta; erkeklerde, kızlardan daha gerideydi. IGFBP-3 SDS ise ortalama $-0,4 \pm 1,1$ olup; hem prepubertal hem pubertal grupta erkeklerde kızlardan daha düşüktü.

Ortalama BH dozu $0,030 \pm 0,005$ mg/kg/gün idi. Cinsiyet ve puberteye göre BH dozu arasında fark yoktu. Hastaların tedavi başlangıcındaki puberte ve cinsiyete göre antropometrik özellikleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Tedavi başlangıcında değerlendirilen antropometrik parametreler

	TOPLAM	PREPUBERTAL		PUBERTAL	
		KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK
SAYI	375	94 (%45,6)	112 (%54,4)	62 (%36,6)	107 (%63,3)
YAŞ	10,4 ±3,5 (0,7 / 17,6)	8,2 ± 3,5 (0,7 / 15,8)	8,7 ± 3,4 (1,1 / 15,2)	12 ± 1,6 (6,9 / 15,6)	13,5 ± 1,4 (9,3 / 17,6)
BOY SDS	-3,1 ±1,3 (-9,3 / 1,1)	-3,7 ± 1,4 (-8,9 / -1,1)	-3,3 ± 1,5 (-7,5 / 1)	-2,7 ± 1,3 (-7,6 / 0,4)	-2,7 ± 1,2 (-9,3 / 0,4)
TARTI SDS	-2,2 ±1,7 (-8,5 / 4,8)	-2,7 ± 1,6 (-8,1 / 1,2)	-2,5 ± 1,8 (-7 / 4,8)	-1,7 ± 1,4 (-5,9 / 2,5)	-1,7 ± 1,5 (-8,5 / 2,2)
HEDEF BOY SDS	-1,2 ±0,85 (-3,9 / 1,1) N = 333	-1,2 ± 0,9 (-3,9 / 0,8) N = 78	-1,2 ± 0,8 (-3 / 0,8) N = 99	-1,1 ± 0,9 (-3,1 / 1,1) N = 61	-1,2 ± 0,9 (-3,3 / 0,9) N = 95
Boy SDS-HB SDS	-1,9 ±1,4 (-7,6 / 1,8)	-2,4 ± 1,5 (-7,6 / 0,2)	-2 ± 1,6 (-5,5 / 1,6)	-1,5 ± 1,1 (-4,9 / 1,8)	-1,5 ± 1,2 (-6 / 1,2)
Δ BOY SDS*	-0,2 ±0,4 (-1,8 / 2,1) N = 367	-0,2 ± 0,5 (-1,3 / 2,1) N = 89	-0,3 ± 0,4 (-1,6 / 1,2) N = 108	-0,3 ± 0,5 (-1,8 / 1,1) N = 61	-0,2 ± 0,3 (-1,7 / 0,5) N = 109
KY	8,5 ± 3,4 (1 / 14) N = 275	6,5 ± 3,3 (1,3 / 11,5) N = 59	6,2 ± 3 (1 / 13,6) N = 82	10,8 ± 1,3 (6,8 / 13) N = 51	10,8 ± 2,1 (4 / 14) N = 83
GÖRECELİ** KEMİK YAŞI GECİKMESİ	-0,2 ±0,2 (-0,3 / 3,7)	-0,3 ± 0,2 (-0,7 / 0,1)	-0,3 ± 0,5 (-0,7 / 3,7)	-0,1 ± 0,1 (-0,3 / 0,1)	-0,2 ± 0,1 (-0,7 / 0)
IGF1 SDS	-0,8 ±1,3 (-2,7 / 1,8) N = 145	-0,8 ± 1,2 (-2,7 / 1,6) N = 28	-1,1 ± 1,4 (-2,8 / 1,7) N = 42	-0,3 ± 1,5 (-2,6 / 1,4) N = 27	-0,8 ± 1,1 (-2,9 / 1,8) N = 48
IGFBP3 SDS	-0,4 ±1,1 (-3,3 / 1,8) N = 123	-0,6 ± 1,2 (-2,7 / 1,2) N = 23	-0,6 ± 1,4 (-3,3 / 1,7) N = 36	-0,2 ± 1 (-1,9 / 1,8) N = 21	-0,3 ± 0,8 (-2 / 1,2) N = 43
GH DOZU (mg/kg/gün)	0,03 ± 0,005 (0,02 / 0,04)	0,03 ± 0,006 (0,02 / 0,37)	0,03 ± 0,005 (0,02 / 0,04)	0,03 ± 0,004 (0,02 / 0,04)	0,03 ± 0,005 (0,02 / 0,04)

Açıklama: * Tedavi başlangıcındaki boy SDS – tedaviden 1 yıl önceki boy SDS

** (KY-yaş) /yaş

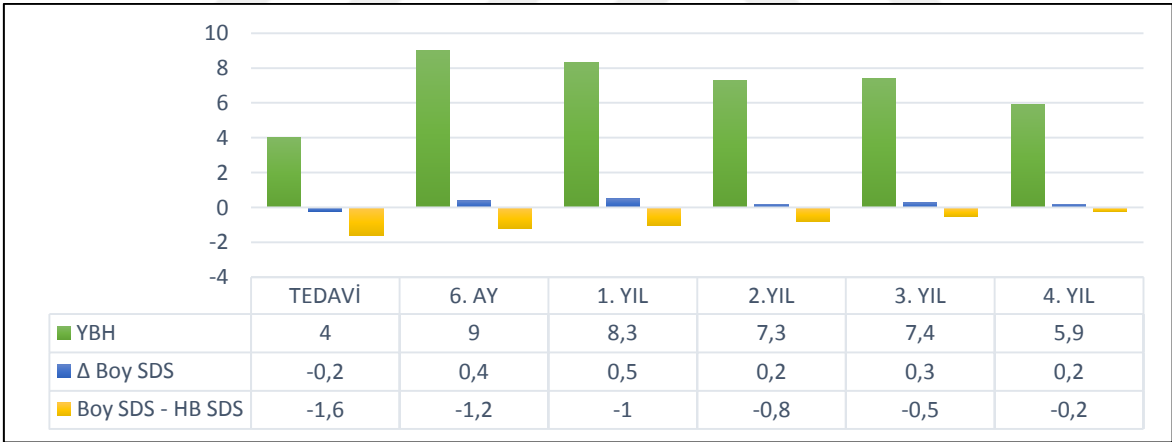
4.2 Grupların Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Hastaların kısa dönem ve erişkin boyda tedavi cevabı değerlendirilirken BHE eksikliği dışında büyümeyi etkileyen SGA, sistemik hastalığın eşlik ettiği BHE ve sendromik BHE olan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. İdiopatik ve organik BHE olan hastalar puberte durumlarına ve iBHE ve ÇHHE olmalarına göre karşılaştırılmıştır.

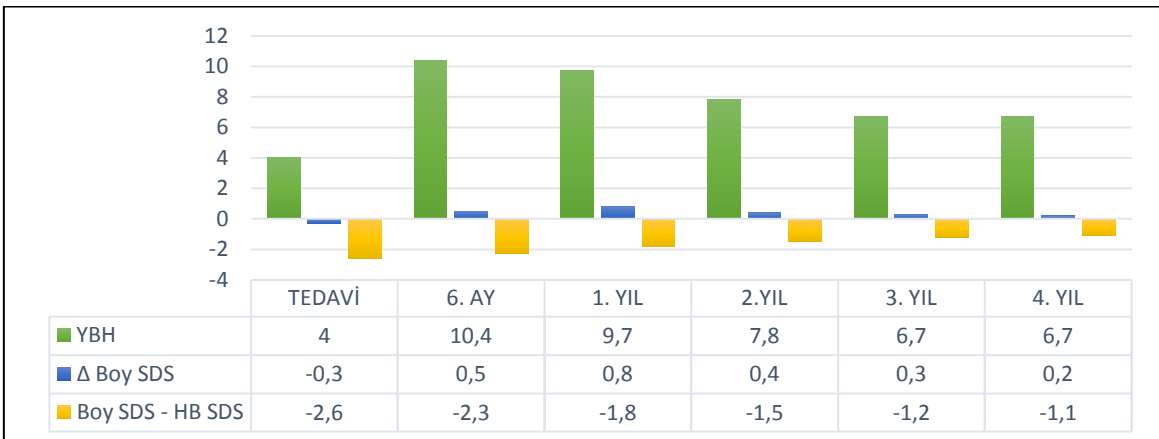
4.2.1. İdiopatik BHE ve Organik BHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Prepubertal Hastalar: Tedavi başlangıcındaki idiopatik ve organik BHE hastalarının yaşları benzer olmasına rağmen boy SDS, tartı SDS, KY, IGF-1 SDS organik BHE grubunda anlamlı derecede düşüktü. Organik BHE tanılı hastalar hedef boylarından idiopatik BHE grubuna göre anlamlı daha kısa idi. Hem organik hem de idiopatik BHE grubunda YBH ve Δ boy SDS en yüksek 6. ay ve 1. yılda saptandı. Birinci yılda; YBH ve Δ boy SDS; organik BHE grubunda, idiopatik BHE grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 14, Grafik 1 ve 2).

Grafik 1: İdiopatik BHE tanılı prepubertal olgularda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 2: Organik BHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi

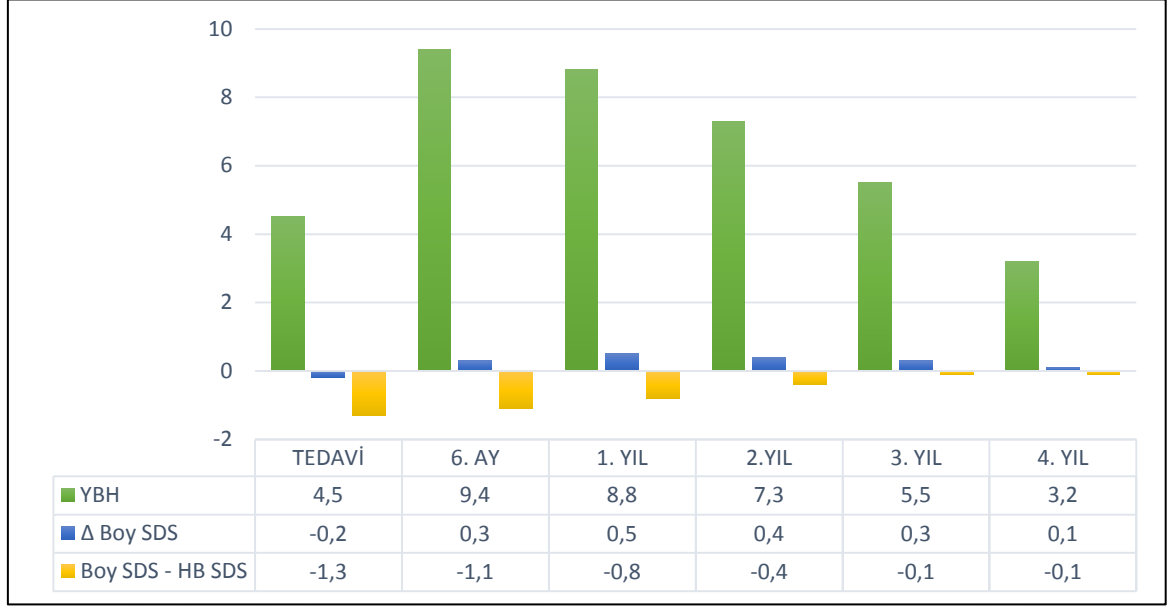


Tablo 14: İdiopatik BHE ve organik BHE tanımlı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD, ortanca (dağılım)]

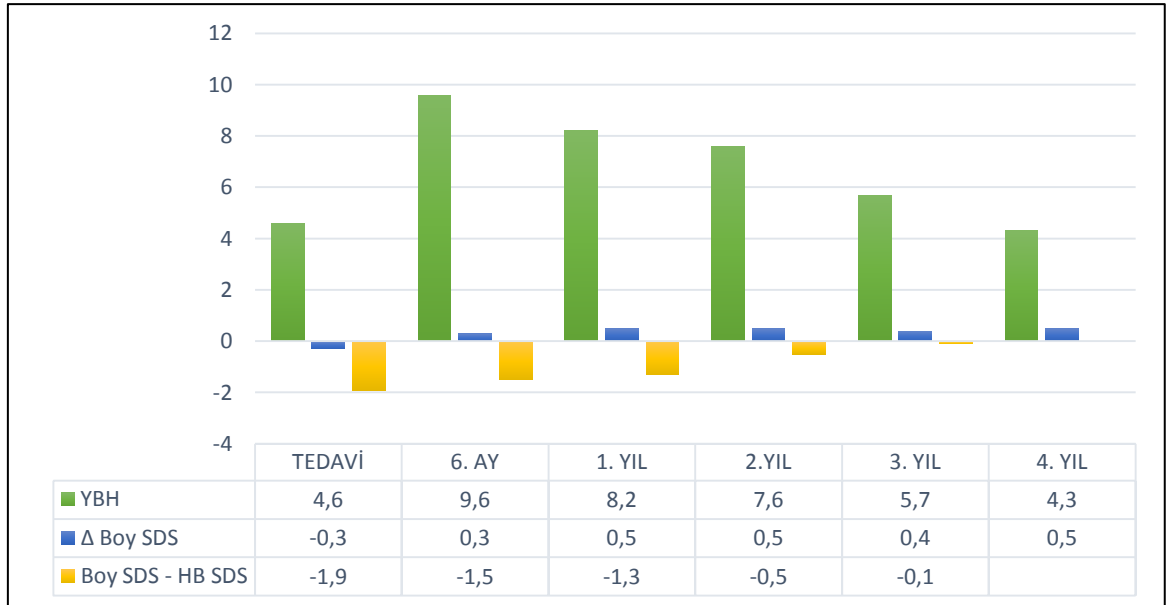
	İdiopatik BHE (N = 88)	Organik BHE (N=59)	p
Yaş	9,1 ± 3,1 10,1 (1,1 / 15,8)	8 ± 3,8 8,5 (0,7 / 14,9)	0,085
Boy SDS	-3 ± 1,1 -2,9 (-6,5 / -0,6)	-3,8 ± 1,5 -3,6 (-6,8 / 0,2)	0,0001
Tartı SDS	-2,1 ± 1,4 -2,02 (-8,1 / 0,6)	-2,8 ± 1,7 -2,8 (-6,6 / 1,2)	0,006
KY	7,2 ± 2,8 7 (1 / 13,6)	5,4 ± 3 5,3 (1 / 11)	0,008
HB SDS	-1,3 ± 0,8 -1,4 (-3 / 0,7)	-1,1 ± 0,8 -1,1 (-2,9 / 0,8)	0,106
IGF1 SDS	-0,9 ± 1,2 -1,1 (-2,7 / 1,6)	-1,7 ± 1,1 -2,2 (-2,8 / 0,9)	0,01
IGFBP3 SDS	-0,7 ± 1,2 -0,5 (-3,3 / 1,2)	-1,7 ± 1,4 -2,4 (-3,2 / 0,8)	0,065
BH dozu	0,028 ± 0,005 0,028 (0,02 / 0,045)	0,0292 ± 0,005 0,029 (0,018 / 0,045)	0,535
Tedavi öncesi			
YBH (cm)	4 ± 1,8 4 (0,6 / 12,6)	4 ± 2,1 3,7 (0 / 10,9)	0,604
Δ Boy SDS	-0,2 ± 0,4 -0,2 (-1,2 / 1,2)	-0,3 ± 0,4 -0,2 (-1,5 / 0,9)	0,647
Boy SDS-HB SDS	-1,6 ± 1,3 -1,5 (-4,5 / 0,6)	-2,6 ± 1,6 -2,3 (-6,3 / 0,2)	0,001
6. ay			
YBH (cm)	9 ± 3,4 8,6 (4 / 20,9)	10,4 ± 4,8 10 (2,5 / 28,5)	0,057
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,4 0,3 (-0,4 / 1,8)	0,5 ± 0,5 0,4 (-0,3 / 1,9)	0,052
1. yıl			
YBH (cm)	8,3 ± 2,3 8 (3,7 / 18,1)	9,7 ± 3 9,8 (2,7 / 18,7)	0,002
Δ Boy SDS	0,5 ± 0,5 0,5 (-0,4 / 2,3)	0,8 ± 0,6 0,8 (-0,5 / 2,4)	0,002
2. yıl			
YBH (cm)	(N = 83) 7,3 ± 2 7,1 (4 / 15,2)	(N = 56) 7,8 ± 2,4 7,7 (3,6 / 13,6)	0,190
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,4 0,2 (-0,5 / 2)	0,4 ± 0,6 0,4 (-1 / 1,9)	0,112
3. yıl			
YBH (cm)	(N = 59) 7,4 ± 1,7 7,3 (3,1 / 10,7)	(N = 45) 6,7 ± 1,5 6,5 (4 / 10,2)	0,026
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,4 / 1,4)	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,4 / 1,5)	0,566
4. yıl			
YBH (cm)	(N = 32) 5,9 ± 2,7 6,2 (0,6 / 9,8)	(N = 34) 6,7 ± 2,1 6,3 (3,5 / 12,2)	0,626
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,3 0,2 (-0,8 / 0,9)	0,2 ± 0,5 0,2 (-1,4 / 1,3)	0,299

Pubertal Hastalar: İdiopatik BHE ve organik BHE tanılı hastalarda YBH ve Δ boy SDS için en yüksek değerler 6. ay ve 1. yılda kaydedildi (Grafik 3 ve 4). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15). Tedavinin 4. yılındaki Δ Boy SDS, organik BHE grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı.

Grafik 3: İdiopatik BHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 4: Organik BHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



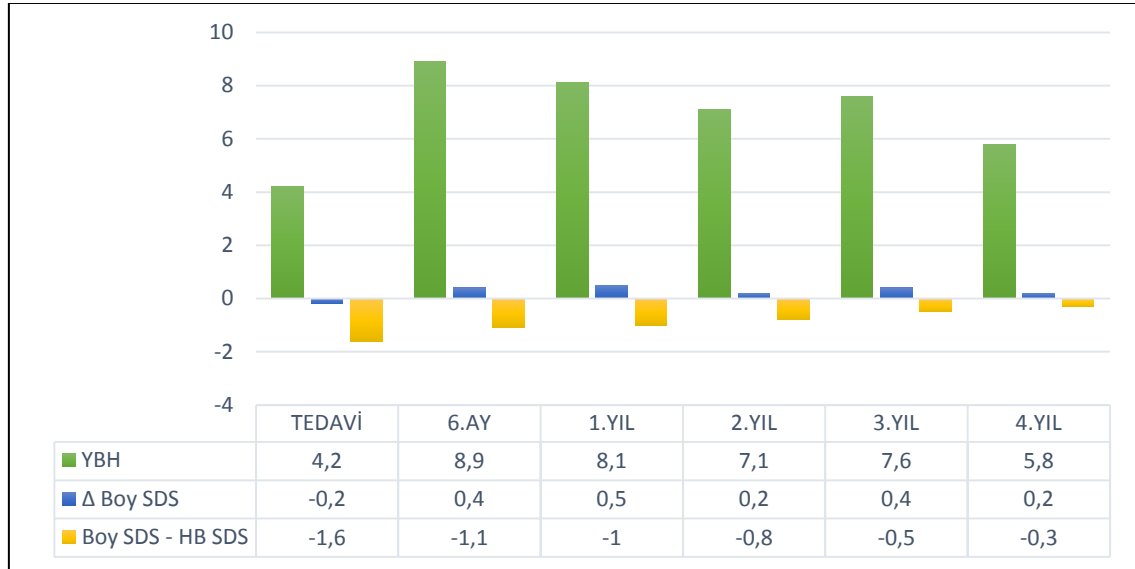
Tablo 15: İdiopatik BHE ve organik BHE tanımlı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD, ortanca (dağılım)]

	İdiopatik BHE (N = 106)	Organik BHE (N = 24)	p
Yaş	12,9 ± 1,6 12,8 (6,9 / 16,2)	13,4 ± 1,8 13,5 (10,7 / 16,5)	0,349
Boy SDS	-2,5 ± 1,1 -2,5 (-7,6 / 0,4)	-3 ± 2 -2,6 (-9,3 / 0)	0,157
Tartı SDS	-1,6 ± 1,4 -1,6 (-5,9 / 2,5)	-1,8 ± 2 -1,8 (-6,9 / 2)	0,707
KY	11 ± 1,6 11 (6,8 / 14)	10,7 ± 1,9 11 (7,5 / 14)	0,680
HB SDS	-1,2 ± 0,9 -1,2 (-3,1 / 1,1)	-1 ± 1 -1,1 (-3,3 / 0,8)	0,250
IGF1 SDS	-0,6 ± 1,3 -0,7 (-2,9 / 4)	-0,5 ± 1,2 0,2 (-2,6 / 0,7)	0,639
IGFBP3 SDS	-0,2 ± 0,8 -0,5 (-1,9 / 1,4)	0,4 ± 0,5 0,6 (-0,4 / 0,9)	0,093
BH dozu	0,03 ± 0,004 0,03 (0,02 / 0,05)	0,0322 ± 0,0066 0,032 (0,0207 / 0,045)	0,295
Tedavi öncesi YBH (cm)	4,5 ± 1,9 4,4 (0 / 9,5)	4,6 ± 2,2 4,8 (0,4 / 8,7)	0,712
Δ Boy SDS	-0,2 ± 0,4 0,2 (-1,7 / 1,1)	-0,3 ± 0,5 -0,3 (-1,8 / 0,3)	0,666
Boy SDS-HB SDS	-1,3 ± 1 -1,2 (-4,9 / 1,8)	-1,9 ± 1,7 -1,9 (-6 / 1,2)	0,087
6. ay YBH (cm)	9,4 ± 3,4 9,2 (3,5 / 22,2)	9,6 ± 4 10,6 (1 / 17,3)	0,369
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,3 0,3 (-0,4 / 1,3)	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,3 / 1,2)	0,620
1. yıl YBH (cm)	8,8 ± 2,4 8,9 (2,4 / 14,6)	8,2 ± 2,1 8 (3 / 11,9)	0,333
Δ Boy SDS	0,5 ± 0,5 0,4 (-1 / 1,7)	0,5 ± 0,5 0,5 (-0,4 / 1,7)	0,751
2. yıl YBH (cm)	(N = 90) 7,3 ± 2,8 6,7 (0,2 / 15,2)	(N = 16) 7,6 ± 2,5 7,4 (3,1 / 12,5)	0,519
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,5 0,4 (-0,6 / 2)	0,5 ± 0,5 0,5 (-0,4 / 1,6)	0,775
3. yıl YBH (cm)	(N = 48) 5,5 ± 1,9 5,4 (1 / 9,7)	(N = 11) 5,7 ± 2,2 5,2 (3,2 / 9,9)	0,907
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,9 / 1,2)	0,4 ± 0,4 0,4 (-0,1 / 1,2)	0,897
4. yıl YBH (cm)	(N = 17) 3,2 ± 2 2,7 (0 / 7)	(N = 3) 4,3 ± 1,4 4,7 (2,8 / 5,5)	0,314
Δ Boy SDS	0,1 ± 0,3 0,1 (-0,5 / 0,6)	0,5 ± 0,2 0,5 (0,3 / 0,7)	0,039

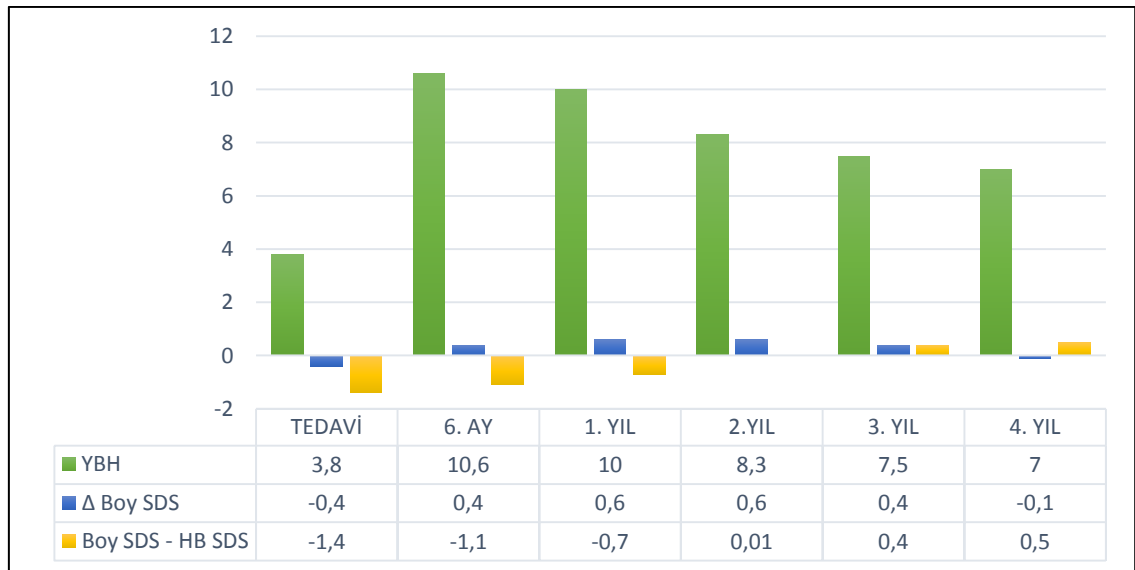
4.2.2 İdiopatik BHE Grubunda İBHE ve ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Prepubertal Hastalar: Hastaların tedavi başlangıç yaşı ve antropometrik değerleri benzerdi. Tedavi öncesi ÇHHE grubundaki hastaların, İBHE grubuna göre büyümeleri daha geri, Δ boy SDS farkı daha fazla idi (Tablo 16). Birinci yılda anlamlı olarak YBH, ÇHHE grubunda daha yüksekti. Her iki grupta da en yüksek YBH ve Δ boy SDS değerleri 6. ay ve 1. yılda kaydedildi (Tablo 16, Grafik 5 ve 6).

Grafik 5: İdiopatik İBHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 6: İdiopatik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi

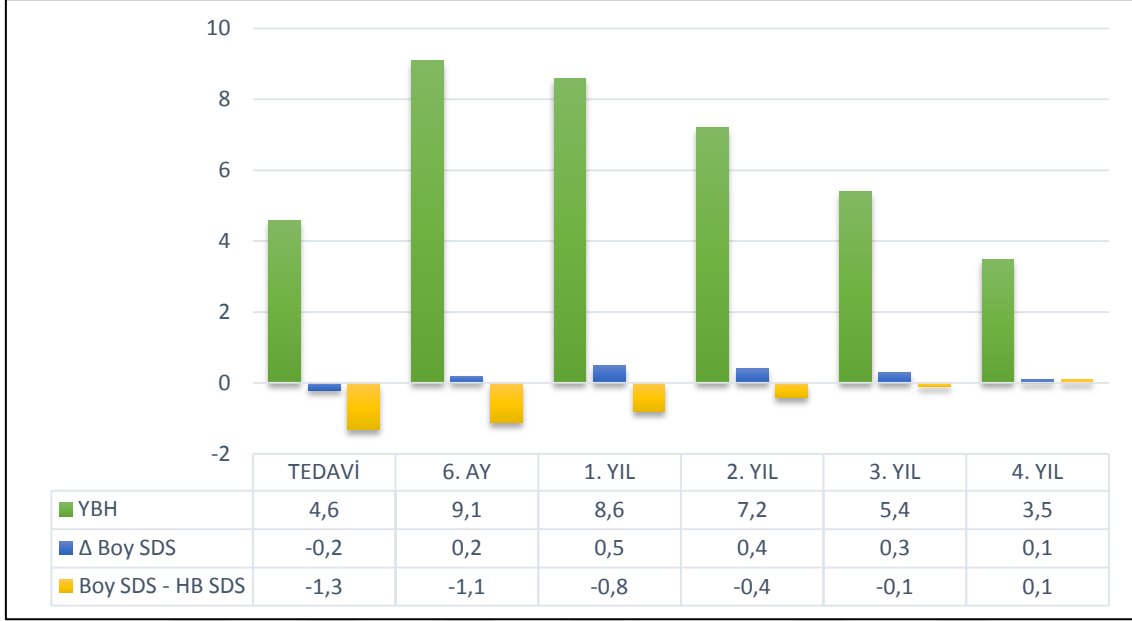


Tablo 16: İdiopatik BHE grubunda İBHE ve ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD, ortanca (dağılım)]

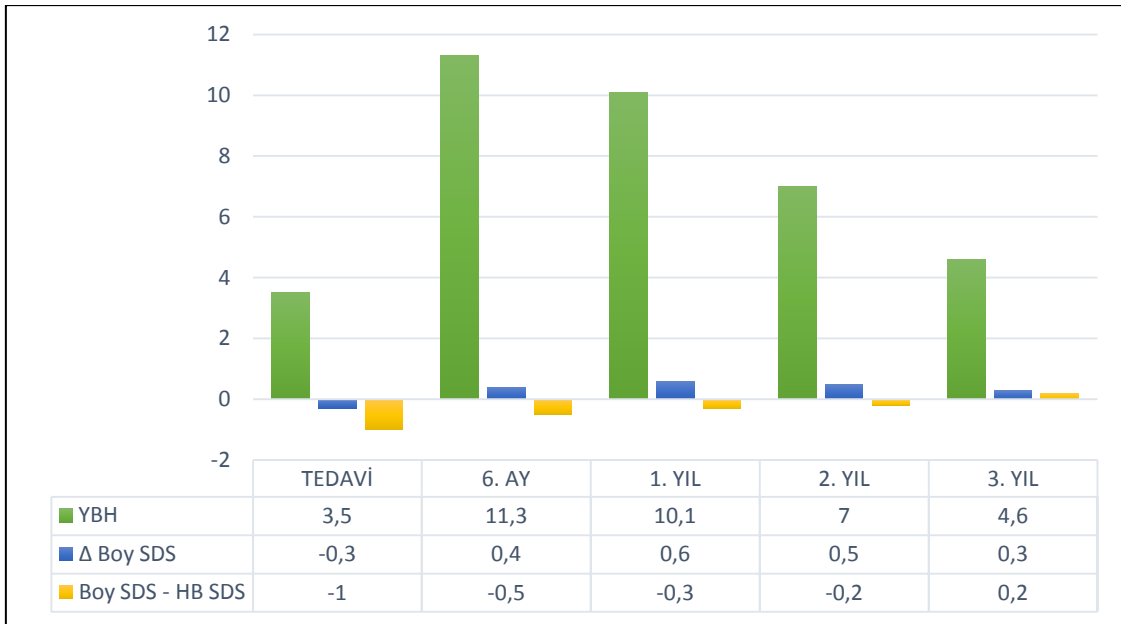
	İBHE (N =74)	ÇHHE (N = 14)	P
Yaş	9,1 ± 3 9,6 (1,2 / 15,8)	8,8 ± 4,1 10,3 (1,1 /13,2)	0,828
Boy SDS	-3 ± 1,1 -2,7 (-6,5 / -1)	-2,7 ± 1,1 -2,9 (-4,5 / -0,6)	0,541
Tartı SDS	-2,2 ± 1,5 -2,1 (-8,1 / 0,6)	-1,6 ± 1,3 -1,6 (-3,9 / 0,3)	0,213
KY	7 ± 1,5 6 (-8,1 / 0,6)	7,9 ± 3,7 8,4 (1 / 13,6)	0,383
HB SDS	-1,3 ± 0,8 -1,2 (-2,3 / 0,7)	-1,36 ± 0,8 -1,3 (-2,6 / -0,3)	0,905
IGF1 SDS	-0,7 ± 1,2 -0,4 (-2,7 / 1,6)	-2 ± 0,4 -2,1 (-2,2 / -1,6)	0,076
IGFBP3 SDS	-0,5 ± 1,2 -0,1 (-0,9 / 1,2)	-1,5 ± 1,1 -1,9 (-2,2 / -0,2)	0,171
BH dozu	0,028 ± 0,004 0,028 (0,02 / 0,045)	0,028 ± 0,005 0,025 (0,023 / 0,045)	0,349
Tedavi öncesi YBH (cm)	4,2 ± 1,7 4,1 (0,6 / 12,6)	3,8 ± 2,0 3,6 (0,9 / 9,5)	0,178
Δ Boy SDS	-0,2 ± 0,4 -0,2 (-1 / 1,2)	-0,4 ± 0,3 -0,4 (-1,2 / -0,03)	0,017
Boy SDS-HB SDS	-1,6 ± 1,4 -1,22 (-4,5 / 0,6)	-1,4 ± 1,2 -1,2 (-3 / 0,2)	0,682
6. ay YBH (cm)	8,9 ± 3 8,8 (3,9 / 18,6)	10,6 ± 4,9 9,1 (4,4 / 20,9)	0,356
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,3 0,4 (-0,2 / 1,7)	0,4 ± 0,5 0,3 (-0,2 / 1,8)	1
1. yıl YBH (cm)	8,1 ± 1,9 7,9 (3,7 / 16)	10 ± 3,7 8,9 (5,4 / 18,1)	0,043
Δ Boy SDS	0,5 ± 0,5 0,5 (-0,4 / 2,3)	0,6 ± 0,7 0,5 (-0,2 / 2,1)	0,905
2. yıl YBH (cm)	(N = 63) 7,1 ± 1,7 7,2 (4 / 12,3)	(N = 11) 8,3 ± 2,9 8 (5,4 / 15,1)	0,309
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,3 0,2 (-0,4 / 1)	0,6 ± 0,6 0,6 (-0,1 / 2)	0,051
3. yıl YBH (cm)	(N = 42) 7,6 ± 1,7 7,3 (3,8 / 10,7)	(N = 9) 7,5 ± 2 7,4 (3,1 / 10)	0,674
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,3 0,3 (-0,1 / 1,2)	0,4 ± 0,4 0,3 (0,1 / 1,4)	0,595
4. yıl YBH (cm)	(N = 24) 5,8 ± 2,8 6,2 (0,6 / 9,5)	(N = 6) 7 ± 2 6,8 (4,1 / 9,8)	0,351
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,3 0,3 (-0,6 / 0,9)	-0,1 ± 0,4 0,06 (-0,8 / 0,2)	0,043

Pubertal Hastalar: İki grubun tedavi başındaki özellikleri ve büyüme parametreleri birbirine benzerdi (Tablo 17). Her iki grupta da, YBH için en yüksek değerler 6. ayda ve 1. yılda, Δ boy SDS için 1. yılda kaydedildi (Tablo 17, Grafik 7 ve 8).

Grafik 7: İdiopatik İBHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 8: İdiopatik ÇHHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



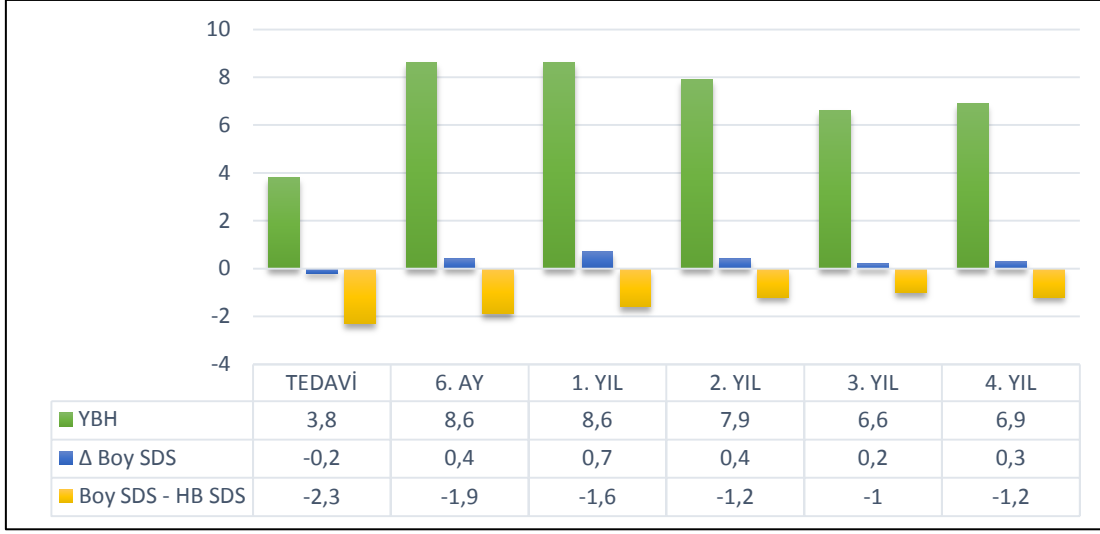
Tablo 17: İdiopatik BHE grubunda İBHE ve ÇHHE tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD; ortanca (dağılım)]

	İBHE (N =98)	ÇHHE (N = 8)	P
Yaş	12,7 ± 1,6 12,8 (6,9 / 16,1)	13,3 ± 1,2 13,3 (11,7 /15,6)	0,476
Boy SDS	-2,4 ± 1 -2,4 (-7,6 / 0,36)	-1,9 ± 1 -2,4 (-3 / -0,4)	0,277
Tartı SDS	-1,5 ± 1,4 -1,6 (-5,9 /2,2)	-0,9 ± 0,7 -0,9 (-2,5 / 0,2)	0,104
KY	11 ± 1,6 10 (6,8 /14)	10,2 ± 1,6 10 (8 / 12,5)	0,203
HB SDS	-1,2 ± 0,9 -1,1 (-3 /1,1)	-0,8 ±1 -1,1 (-2,3 / 0,5)	0,279
IGF1 SDS	-0,5 ± 1,3 -0,7 (-2,9 / 4)	-1,5 ± 0,9 -1,4 (-2,8 / 0,5)	0,138
IGFBP3 SDS	-0,2 ± 0,8 -0,2 (-1,9 / 1,4)	0,2 ± 1,2 0,5 (-1,2 / 1,2)	0,461
BH dozu	0,03 ± 0,004 0,03 (0,02/ 0,04)	0,030 ± 0,003 0,03 (0,025 /0,035)	0,931
Tedavi öncesi YBH (cm)	4,6 ± 1,9 4,4 (0 /9,5)	3,5 ± 1,5 3,3 (0,9 / 5,5)	0,144
Δ Boy SDS	-0,2 ± 0,4 -0,2 (-1,7 / 1,1)	-0,3 ± 0,2 -0,3 (-0,6 / 0)	0,267
Boy SDS-HB SDS	-1,3 ± 0,9 -1,15 (-5 /0,3)	-1 ± 0,8 -1,2 (-2 / 0,2)	0,611
6. ay YBH (cm)	9,1 ± 2,9 9,1 (3,5 /16,5)	11,3 ± 4,1 9,9 (7,5 / 19,4)	0,144
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,2 0,2 (-0,4 / 1,3)	0,4 ± 0,4 0,3 (0 / 1,2)	0,587
1. yıl YBH (cm)	8,6 ± 2,3 8,7 (2,4 / 14,5)	10,1 ± 2,8 9,6 (6,4 / 14,7)	0,237
Δ Boy SDS	0,5 ± 0,5 0,4 (-1 / 1,67)	0,6 ± 0,6 0,3 (0,1 / 1,7)	0,630
2. yıl YBH (cm)	(N = 77) 7,2 ± 2,8 6,8 (0,2 / 15,2)	(N = 5) 7 ± 2,7 6,3 (5 /11,7)	0,543
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,4 0,4 (-0,6 / 1,9)	0,5 ± 0,2 0,5 (0,2 /0,7)	0,766
3. yıl YBH (cm)	(N = 36) 5,4 ± 1,9 5,4 (1 /9,5)	(N = 4) 4,6 ± 1,1 4,9 (3 /5,4)	0,312
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,8 /1,2)	0,3 ± 0,1 0,3 (0,2 /0,4)	0,910

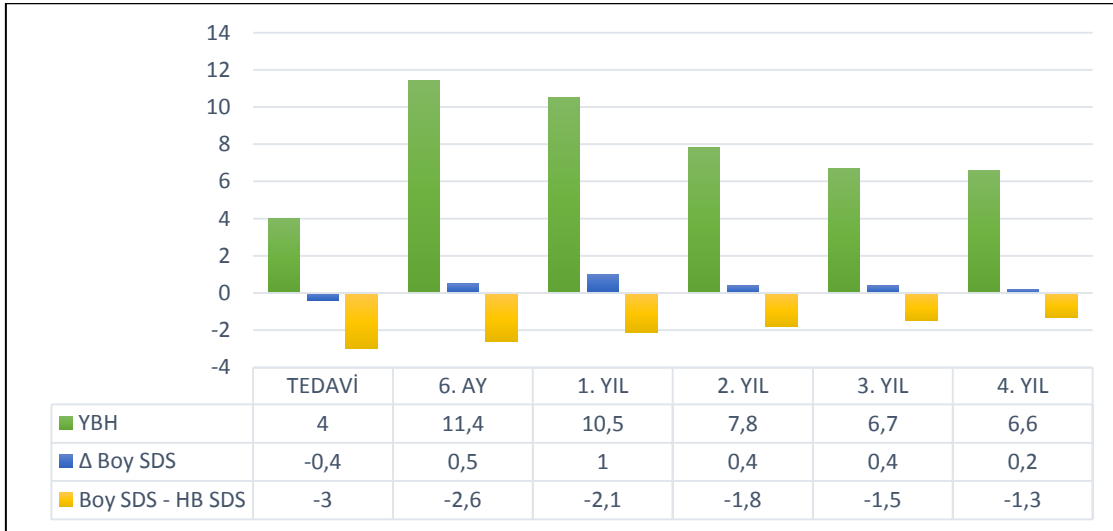
4.2.3 Organik BHE Grubunda İBHE ve ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması ve Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Prepubertal Hastalar: Hastaların tedavi başlangıç yaşları ve antropometrik değerleri benzerdi. ÇHHE grubunun YBH 6. ayda ve 1. yılda; İBHE grubundan anlamlı yüksekti ancak Δ boy SDS için fark yoktu (Tablo 18). Her iki grup için; YBH 6. ay ve 1. yılda, Δ boy SDS ise 1. yılda en yüksek değerlerdeydi. (Tablo 18, Grafik 9 ve 10).

Grafik 9: Organik İBHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 10: Organik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi

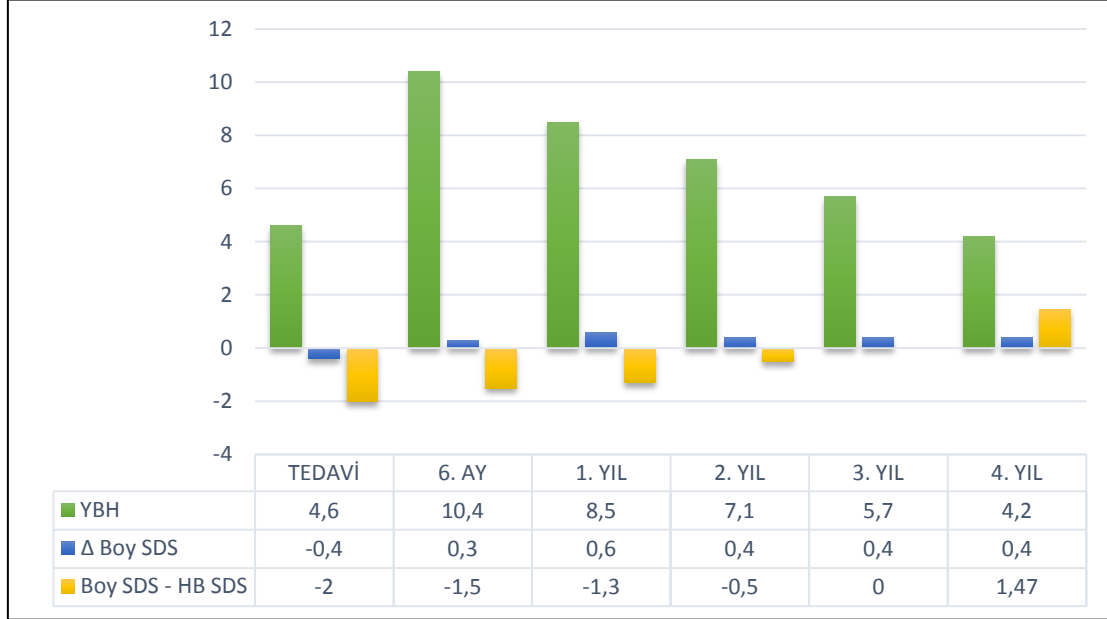


Tablo 18: Organik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanımlı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD, ortanca (dağılım)]

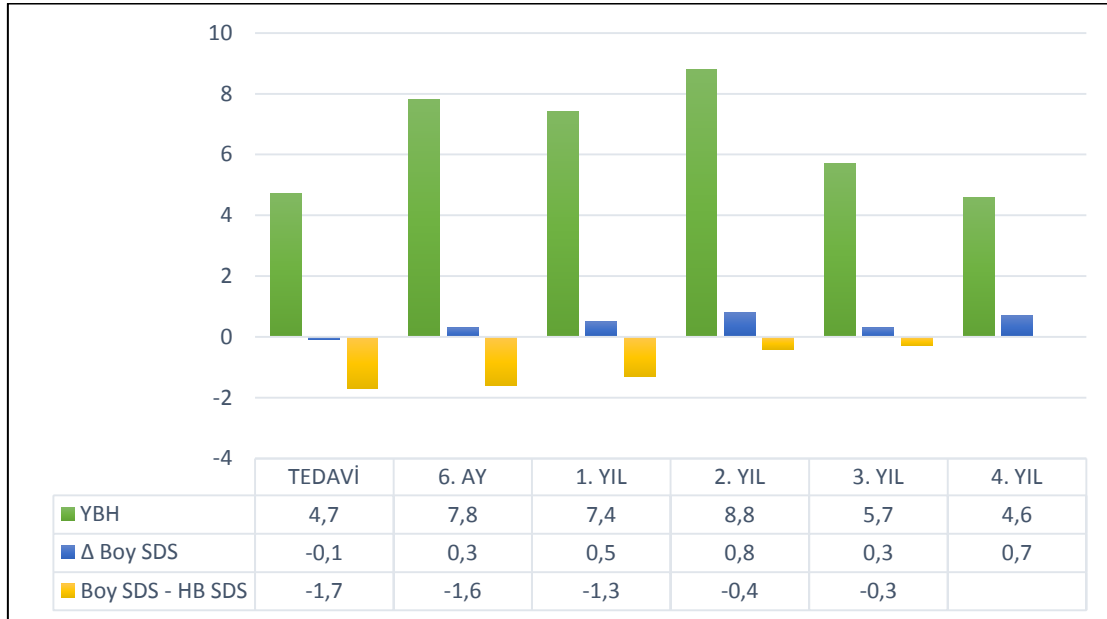
	ORGANİK iBHE (N=26)	ORGANİK ÇHHE (N=33)	p
Yaş	8,5 ± 3,2 9 (2 / 14,1)	7,9 ± 4,3 8,3 (0,7 / 14,9)	0,668
Boy SDS	-3,4 ± 1,7 -3,1 (-6,5 / 0,2)	-4,2 ± 1,3 -4 (-6,8 / -2)	0,056
Tartı SDS	-2,7 ± 1,6 -2,4 (-6,6 / 0,8)	-2,9 ± 1,8 -2,9 (-5,7 / 1,2)	0,556
KY	5,8 ± 3,4 5,7 (1 / 11)	5,1 ± 2,8 5 (1,3 / 10,5)	0,529
HB SDS	-1 ± 0,9 -1,04 (-2,9 / 0,8)	-1 ± 0,7 -1,1 (-2,2 / 0,4)	0,859
IGF1 SDS	-1,7 ± 0,4 -1,7 (-2,2 / -1,2)	-1,7 ± 1,4 -2,2 (-2,8 / 0,9)	0,615
IGFBP3 SDS	-1,8 ± 0,9 -1,8 (-2,43 / -1,2)	-2 ± 1,4 -2,4 (-3,2 / 0,8)	0,317
BH dozu	0,029 ± 0,004 0,030 (0,025 / 0,04)	0,028 ± 0,005 0,028 (0,02 / 0,04)	0,615
Tedavi öncesi YBH (cm)	3,8 ± 2 3,6 (0 / 9,3)	4 ± 2,2 3,7 (0,6 / 10,9)	0,503
Δ Boy SDS	-0,2 ± 0,3 -0,12 (-0,8 / 0,85)	-0,4 ± 0,4 -0,2 (-1,5 / 0,2)	0,835
BoysDS-HB SDS	-2,3 ± 1,8 -1,95 (-5,8 / 0,2)	-3 ± 1,4 -2,9 (-6,3 / -0,2)	0,113
6. ay YBH (cm)	8,6 ± 3,6 7,8 (3,1 / 15,2)	11,4 ± 5,1 10,2 (2,5 / 28,5)	0,047
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,4 0,3 (-0,2 / 1,3)	0,5 ± 0,5 0,5 (-0,3 / 1,9)	0,589
1. yıl YBH (cm)	8,6 ± 2,5 8,1 (2,7 / 13,2)	10,5 ± 3,1 10,4 (4,9 / 18,7)	0,026
Δ Boy SDS	0,7 ± 0,6 0,56 (-0,5 / 1,86)	1 ± 0,7 0,9 (-0,3 / 2,4)	0,056
2. yıl YBH (cm)	(N = 22) 7,9 ± 1,4 7,8 (5,3 / 10,6)	(N = 31) 7,8 ± 2,9 7,4 (3,6 / 13,6)	0,357
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,3 0,4 (-0,08 / 0,94)	0,4 ± 0,7 0,3 (-1 / 1,9)	0,630
3. yıl YBH (cm)	(N = 14) 6,6 ± 1,6 6,4 (4,1 / 10,2)	(N = 28) 6,7 ± 1,6 6,6 (4 / 9,8)	0,831
Δ Boy SDS	0,2 ± 0,4 0,14 (-0,3 / 1)	0,4 ± 0,4 0,3 (-0,4 / 1,5)	0,441
4. yıl YBH (cm)	(N = 9) 6,9 ± 2,5 5,9 (4,3 / 12,2)	(N = 23) 6,6 ± 2,1 6,4 (3,5 / 10,7)	0,722
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,3 0,3 (-0,1 / 0,8)	0,2 ± 0,6 0,3 (-1,4 / 1,3)	0,785

Pubertal Hastalar: Hastaların tedavi başlangıç yaşları ve antropometrik değerleri benzerdi. Organik İBHE tanılı hastaların, organik ÇHHE grubuna göre daha yüksek dozda BH tedavisi aldığı görüldü. YBH ve Δ boy SDS; İBHE grubunda 6. ay ve 1. yılda, ÇHHE grubunda 2. yılda yüksek değerlerde idi (Tablo 19, Grafik11 ve 12).

Grafik 11: Organik İBHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Grafik 12: Organik ÇHHE tanılı pubertal hastalarda verilerin yıllara göre değişimi



Tablo 19: Organik BHE grubunda iBHE ve ÇHHE tanıli pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama±SD, ortanca (dağılım)]

	ORGANİK iBHE (N=17)	ORGANİK ÇHHE (N=7)	p
Yaş	13,1 ± 1,7 12,7 (10,7 / 16,2)	14 ± 2,2 14,7 (10,7 / 16,5)	0,295
Boy SDS	-2,9 ± 1,8 -2,6 (-9,3 / -0,9)	-3,3 ± 2,3 -3,8 (-7,5 / 0)	0,325
Tartı SDS	-1,6 ± 1,8 -1,7 (-6,9 / 0,9)	-2,1 ± 2,5 -2 (-5,8 / 2)	0,446
KY	10,6 ± 1,6 11 (7,5 / 12,5)	11,3 ± 2,8 11,5 (8 / 14)	0,542
HB SDS	-1 ± 1 -0,9 (-3,3 / 0,3)	-0,9 ± 1,3 -1,1 (-2,9 / 0,8)	0,741
IGF1 SDS	-0,6 ± 1,3 -0,5 (-2,6 / 0,7)	0,2 N = 1	1
IGFBP3 SDS	0,5 ± 0,5 0,7 (-0,4 / 0,9)	-0,2 N = 1	0,380
BH dozu	0,035 ± 0,006 0,035 (0,025 / 0,045)	0,028 ± 0,006 0,03 (0,020 / 0,035)	0,045
Tedavi öncesi			
YBH (cm)	4,6 ± 2,2 4,7 (0,4 / 8,5)	4,7 ± 2,2 5 (2,2 / 8,7)	0,894
Δ Boy SDS	-0,4 ± 0,5 -0,3 (-1,8 / 0,2)	-0,1 ± 0,3 -0,2 (-0,5 / 0,3)	0,151
Boy SDS-HB SDS	-2 ± 1,5 -2 (-6 / 0,2)	-1,7 ± 2,2 -1,2 (-4,6 / 1,2)	0,621
6. ay			
YBH (cm)	10,4 ± 3,5 11,2 (3,2 / 17,3)	7,8 ± 5 9,5 (1 / 13,1)	0,312
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,3 0,3 (-0,2 / 1,2)	0,3 ± 0,4 0,3 (-0,3 / 0,9)	0,907
1. yıl			
YBH (cm)	8,5 ± 1,8 8,2 (6 / 11,9)	7,4 ± 2,7 7,2 (3 / 11,1)	0,357
Δ Boy SDS	0,6 ± 0,5 0,5 (-0,2 / 1,7)	0,5 ± 0,6 0,5 (-0,4 / 1,4)	0,924
2. yıl			
YBH (cm)	(N = 12) 7,1 ± 2,5 7,1 (3,1 / 10,5)	(N = 4) 8,8 ± 2,5 7,8 (7,1 / 12,5)	0,225
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,3 0,5 (-0,4 / 0,8)	0,8 ± 0,9 0,8 (0 / 1,6)	0,627
3. yıl			
YBH (cm)	(N = 7) 5,7 ± 2,8 4,4 (3,2 / 9,9)	(N = 4) 5,7 ± 0,9 5,4 (5 / 7)	0,571
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,5 0,4 (-0,1 / 1,2)	0,3 ± 0,4 0,2 (-0,1 / 0,7)	0,394

4.2.4. İdiopatik İBHE ve Organik İBHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması

Prepubertal Hastalar: Her iki gruptaki hastaların tedavi başlangıç yaşı, antropometrik, laboratuvar ve büyüme parametreleri benzedi. Her iki grupta da, YBH ve Δ boy SDS için en yüksek değerler 6. ayda ve 1.yılda bulundu (Tablo 20, Grafik 5, Grafik 9).

Tablo 20: İdiopatik İBHE ve organik İBHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama \pm SD, ortanca (dağılım)]

	İDİOPATİK İBHE (N =74)	ORGANİK İBHE (N=26)	p
Yaş	9,1 \pm 3 9,6 (1,2 / 15,8)	8,5 \pm 3,2 9 (2 / 14,1)	0,381
Boy SDS	-3 \pm 1,1 -2,7 (-6,5 / -1)	-3,4 \pm 1,7 -3,1 (-6,5 / 0,2)	0,283
Tartı SDS	-2,2 \pm 1,5 -2,1 (-8,1 / 0,6)	-2,7 \pm 1,6 -2,4 (-6,6 / 0,8)	0,080
KY	7 \pm 1,5 6 (-8,1 / 0,6)	5,8 \pm 3,4 5,7 (1 / 11)	0,271
HB SDS	-1,3 \pm 0,8 -1,2 (-2,3 / 0,7)	-1 \pm 0,9 -1,04 (-2,9 / 0,8)	0,119
IGF1 SDS	-0,7 \pm 1,2 -0,4 (-2,7 / 1,6)	-1,7 \pm 0,4 -1,7 (-2,2 / -1,2)	0,119
IGFBP3 SDS	-0,5 \pm 1,2 -0,1 (-0,9 / 1,2)	-1,8 \pm 0,9 -1,8 (-2,43 / -1,2)	0,138
BH dozu	0,028 \pm 0,004 0,03 (0,02 / 0,045)	0,029 \pm 0,004 0,03 (0,025 / 0,045)	0,467
Tedavi öncesi			
YBH (cm)	4,2 \pm 1,7 4,1 (0,6 / 12,6)	3,8 \pm 2 3,6 (0 / 9,3)	0,316
Δ Boy SDS	-0,2 \pm 0,4 -0,2 (-1 / 1,2)	-0,2 \pm 0,3 -0,12 (-0,8 / 0,85)	0,765
Boy SDS-HB SDS	-1,6 \pm 1,4 -1,22 (-4,5 / 0,6)	-2,3 \pm 1,8 -1,95 (-5,8 / 0,2)	0,145
6. ay			
YBH (cm)	8,9 \pm 3 8,8 (3,9 / 18,6)	8,6 \pm 3,6 7,8 (3,1 / 15,2)	0,671
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,3 0,4 (-0,2 / 1,7)	0,4 \pm 0,4 0,3 (-0,2 / 1,3)	0,621
1. yıl			
YBH (cm)	8,1 \pm 1,9 7,9 (3,7 / 16)	8,6 \pm 2,5 8,1 (2,7 / 13,2)	0,409
Δ Boy SDS	0,5 \pm 0,5 0,5 (-0,4 / 2,3)	0,7 \pm 0,6 0,56 (-0,5 / 1,86)	0,344
2. yıl			
YBH (cm)	(N = 63) 7,1 \pm 1,7 7,2 (4 / 12,3)	(N = 22) 7,9 \pm 1,4 7,8 (5,3 / 10,6)	0,076
Δ Boy SDS	0,2 \pm 0,3 0,2 (-0,4 / 1)	0,4 \pm 0,3 0,4 (-0,08 / 0,94)	0,059
3. yıl			
YBH (cm)	(N = 42) 7,6 \pm 1,7 7,3 (3,8 / 10,7)	(N = 14) 6,6 \pm 1,6 6,4 (4,1 / 10,2)	0,061
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,3 0,3 (-0,1 / 1,2)	0,2 \pm 0,4 0,14 (-0,3 / 1)	0,161
4. yıl			
YBH (cm)	(N = 24) 5,8 \pm 2,8 6,2 (0,6 / 9,5)	(N = 9) 6,9 \pm 2,5 5,9 (4,3 / 12,2)	0,657
Δ Boy SDS	0,2 \pm 0,3 0,3 (-0,6 / 0,9)	0,3 \pm 0,3 0,3 (-0,1 / 0,8)	0,558

Pubertal Hastalar: Hastaların tedavi başlangıcında yaşları ve antropometrik değerleri benzerdi. BH dozu organik iBHE grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,033$). Diğer parametreler arasında belirgin fark görülmedi (Tablo 21). Her iki grupta YBH ve Δ boy SDS 6. ay ve 1. yılda yüksek değerlerde idi (Grafik 7, Grafik 11).

Tablo 21: İdiopatik iBHE ve organik iBHE tanımlı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama \pm SD, ortanca (dağılım)]

	İDİOPATİK iBHE (N =98)	ORGANİK iBHE (N=17)	p
Yaş	12,7 \pm 1,6 12,8 (6,9 / 16,1)	13,1 \pm 1,7 12,7 (10,7 / 16,2)	0,841
Boy SDS	-2,4 \pm 1 -2,4 (-7,6 / 0,36)	-2,9 \pm 1,8 -2,6 (-9,3 / -0,9)	0,313
Tartı SDS	-1,5 \pm 1,4 -1,6 (-5,9 / 2,2)	-1,6 \pm 1,8 -1,7 (-6,9 / 0,9)	0,994
KY	11 \pm 1,6 10 (6,8 / 14)	10,6 \pm 1,6 11 (7,5 / 12,5)	0,551
HB SDS	1,2 \pm 0,9 -1,1 (-3 / 1,1)	-1 \pm 1 -0,9 (-3,3 / 0,3)	0,369
IGF1 SDS	-0,5 \pm 1,3 -0,7 (-2,9 / 4)	-0,6 \pm 1,3 -0,5 (-2,6 / 0,7)	0,950
IGFBP3 SDS	-0,2 \pm 0,8 -0,2 (-1,9 / 1,4)	0,5 \pm 0,5 0,7 (-0,4 / 0,9)	0,076
BH dozu	0,03 \pm 0,004 0,03 (0,02 / 0,04)	0,035 \pm 0,006 0,035 (0,025 / 0,045)	0,033
Tedavi öncesi			
YBH (cm)	4,6 \pm 1,9 4,4 (0 / 9,5)	4,6 \pm 2,2 4,7 (0,4 / 8,5)	0,819
Δ Boy SDS	-0,2 \pm 0,4 -0,2 (-1,7 / 1,1)	-0,4 \pm 0,5 -0,3 (-1,8 / 0,2)	0,245
Boy SDS-HB SDS	-1,3 \pm 0,9 -1,15 (-5 / 0,3)	-2 \pm 1,5 -2 (-6 / 0,2)	0,057
6. ay			
YBH (cm)	9,1 \pm 2,9 9,1 (3,5 / 16,5)	10,4 \pm 3,5 11,2 (3,2 / 17,3)	0,141
Δ Boy SDS	0,2 \pm 0,2 0,2 (-0,4 / 1,3)	0,3 \pm 0,3 0,3 (-0,2 / 1,2)	0,481
1. yıl			
YBH (cm)	8,6 \pm 2,3 8,7 (2,4 / 14,5)	8,5 \pm 1,8 8,2 (6 / 11,9)	0,783
Δ Boy SDS	0,5 \pm 0,5 0,4 (-1 / 1,67)	0,6 \pm 0,5 0,5 (-0,2 / 1,7)	0,644
2. yıl			
YBH (cm)	(N = 77) 7,2 \pm 2,8 6,8 (0,2 / 15,2)	(N = 12) 7,1 \pm 2,5 7,1 (3,1 / 10,5)	0,962
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,4 0,4 (-0,6 / 1,9)	0,4 \pm 0,3 0,5 (-0,4 / 0,8)	0,942
3. yıl			
YBH (cm)	(N = 36) 5,4 \pm 1,9 5,4 (1 / 9,5)	(N = 7) 5,7 \pm 2,8 4,4 (3,2 / 9,9)	0,754
Δ Boy SDS	0,3 \pm 0,4 0,3 (-0,8 / 1,2)	0,4 \pm 0,5 0,4 (-0,1 / 1,2)	0,688
4. yıl			
YBH (cm)	(N = 14) 3,5 \pm 2 2,7 (0 / 7)	(N = 2) 4,2 \pm 1,9 4,2 (2,8 / 5,5)	0,525
Δ Boy SDS	0,1 \pm 0,3 0,2 (-0,5 / 0,6)	0,4 \pm 0,1 0,4 (0,3 / 0,5)	0,204

4.2.5. İdiopatik ÇHHE ve Organik ÇHHE Tanılı Hastaların Karşılaştırılması

Prepubertal Hastalar: Hastaların tedavi başlangıcında yaşları benzerdi. Ancak idiopatik ÇHHE grubuna göre; boy SDS ve tartı SDS değerleri organik ÇHHE grubunda anlamlı olarak düşüktü. Her iki grupta da, YBH Δ boy SDS için en yüksek değerler 6. ayda ve 1. yılda, bulundu (Tablo 22, Grafik 6, Grafik 10).

Tablo 22: İdiopatik ÇHHE ve organik ÇHHE tanılı prepubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama \pm SD, ortanca (dağılım)]

	İDİOPATİK ÇHHE (N = 14)	ORGANİK ÇHHE (N=33)	p
Yaş	8,8 \pm 4,1 10,3 (1,1 /13,2)	7,9 \pm 4,3 8,3 (0,7 / 14,9)	0,561
Boy SDS	-2,7 \pm 1,1 -2,9 (-4,5 / -0,6)	-4,2 \pm 1,3 -4 (-6,8 / -2)	0,002
Tartı SDS	-1,6 \pm 1,3 -1,6 (-3,9 / 0,3)	-2,9 \pm 1,8 -2,9 (-5,7 / 1,2)	0,019
KY	7,9 \pm 3,7 8,4 (1 /13,6)	5,1 \pm 2,8 5 (1,3 / 10,5)	0,062
HB SDS	-1,36 \pm 0,8 -1,3 (-2,6 / -0,3)	-1 \pm 0,7 -1,1 (-2,2 / 0,4)	0,286
IGF1 SDS	-2 \pm 0,4 -2,1 (-2,2 / -1,6)	-1,7 \pm 1,4 -2,2 (-2,8 / 0,9)	0,782
IGFBP3 SDS	-1,5 \pm 1,1 -1,9 (-2,2 / -0,2)	-2 \pm 1,4 -2,4 (-3,2 / 0,8)	0,197
BH dozu	0,028 \pm 0,005 0,025 (0,023 / 0,045)	0,0288 \pm 0,0052 0,028 (0,018 / 0,0417)	0,456
Tedavi öncesi YBH (cm)	3,8 \pm 2,0 3,6 (0,9 / 9,5)	4 \pm 2,2 3,7 (0,6 / 10,9)	0,654
Δ Boy SDS	-0,4 \pm 0,3 -0,4 (-1,2 / -0,03)	-0,4 \pm 0,4 -0,2 (-1,5 / 0,2)	0,492
Boy SDS-HB SDS	-1,4 \pm 1,2 -1,2 (-3 / 0,2)	-3 \pm 1,4 -2,9 (-6,3 / -0,2)	0,003
6. ay YBH (cm)	10,6 \pm 4,9 9,1 (4,4 / 20,9)	11,4 \pm 5,1 10,2 (2,5 / 28,5)	0,417
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,5 0,3 (-0,2 / 1,8)	0,5 \pm 0,5 0,5 (-0,3 / 1,9)	0,343
1. yıl YBH (cm)	10 \pm 3,7 8,9 (5,4 / 18,1)	10,5 \pm 3,1 10,4 (4,9 / 18,7)	0,377
Δ Boy SDS	0,6 \pm 0,7 0,5 (-0,2 / 2,1)	1 \pm 0,7 0,9 (-0,3 / 2,4)	0,081
2. yıl YBH (cm)	(N = 11) 8,3 \pm 2,9 8 (5,4 / 15,1)	(N = 31) 7,8 \pm 2,9 7,4 (3,6 / 13,6)	0,466
Δ Boy SDS	0,6 \pm 0,6 0,6 (-0,1 / 2)	0,4 \pm 0,7 0,3 (-1 / 1,9)	0,444
3. yıl YBH (cm)	(N = 9) 7,5 \pm 2 7,4 (3,1 / 10)	(N = 28) 6,7 \pm 1,6 6,6 (4 / 9,8)	0,111
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,4 0,3 (0,1 / 1,4)	0,4 \pm 0,4 0,3 (-0,4 / 1,5)	0,798
4. yıl YBH (cm)	(N = 6) 7 \pm 2 6,8 (4,1 / 9,8)	(N = 23) 6,6 \pm 2,1 6,4 (3,5 / 10,7)	0,667
Δ Boy SDS	-0,1 \pm 0,4 0,06 (-0,8 / 0,2)	0,2 \pm 0,6 0,3 (-1,4 / 1,3)	0,095

Pubertal Hastalar: YBH ve Δ boy SDS; idiopatik ÇHHE grubunda 6. ay ve 1. yılda (Grafik 8), organik ÇHHE grubunda belirgin olarak 2. yıl yüksek değerde idi (Grafik 12). Mevcut parametreler karşılaştırıldığında, hiçbirinde arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 23).

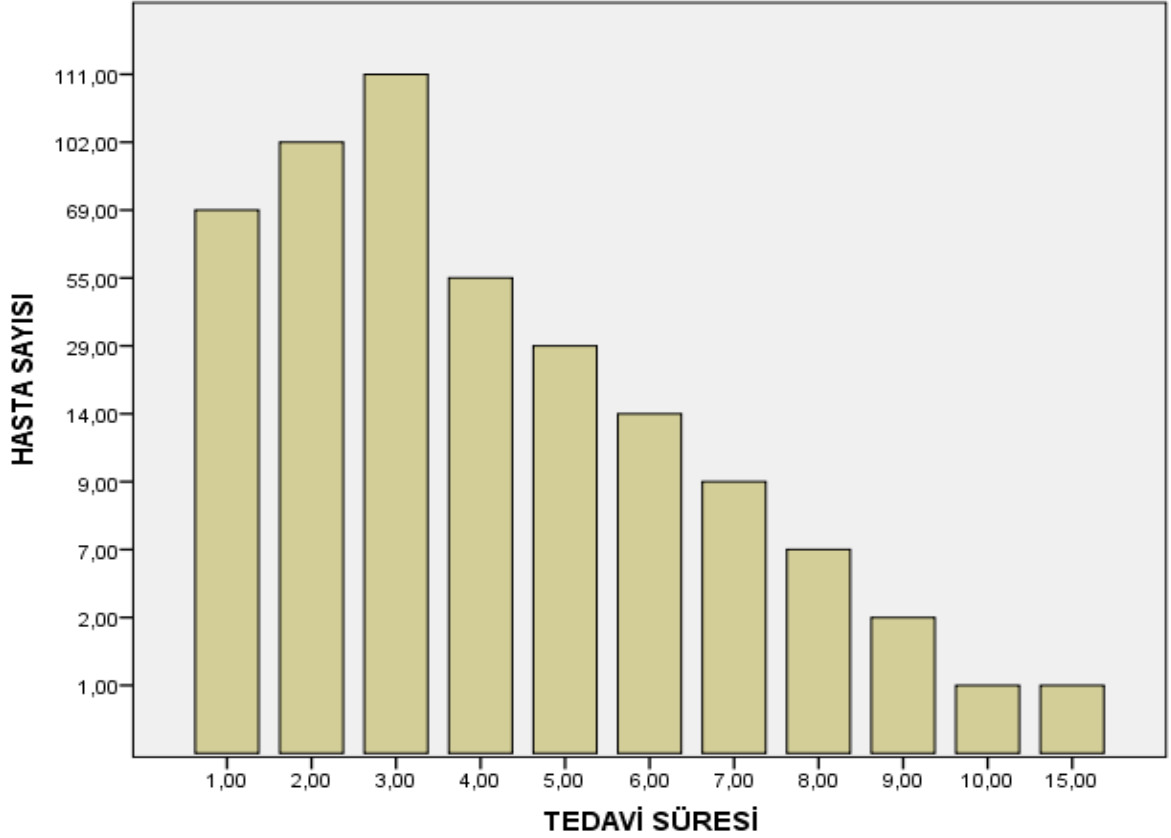
Tablo 23: İdiopatik ÇHHE ve Organik ÇHHE Tanılı pubertal hastalarda bazı verilerin karşılaştırılması [ortalama \pm SD, ortanca (dağılım)]

	İDİOPATİK ÇHHE (N = 8)	ORGANİK ÇHHE (N=7)	p
Yaş	13,3 \pm 1,2 13,3 (11,7 / 15,6)	14 \pm 2,2 14,7 (10,7 / 16,5)	0,336
Boy SDS	-1,9 \pm 1 -2,4 (-3 / -0,4)	-3,3 \pm 2,3 -3,8 (-7,5 / 0)	0,189
Tartı SDS	-0,9 \pm 0,7 -0,9 (-2,5 / 0,2)	-2,1 \pm 2,5 -2 (-5,8 / 2)	0,281
KY	10,2 \pm 1,6 10 (8 / 12,5)	11,3 \pm 2,8 11,5 (8 / 14)	0,449
HB SDS	-0,8 \pm 1 -1,1 (-2,3 / 0,5)	-0,9 \pm 1,3 -1,1 (-2,9 / 0,8)	0,830
IGF1 SDS	-1,5 \pm 0,9 -1,4 (-2,8 / 0,5)	0,2 N = 1	0,143
IGFBP3 SDS	0,2 \pm 1,2 0,5 (-1,2 / 1,2)	-0,2 N= 1	0,655
BH dozu	0,03 \pm 0,003 0,03 (0,025 / 0,035)	0,028 \pm 0,007 0,028 (0,02 / 0,035)	0,314
Tedavi öncesi			
YBH (cm)	3,5 \pm 1,5 3,3 (0,9 / 5,5)	4,7 \pm 2,2 5 (2,2 / 8,7)	0,338
Δ Boy SDS	-0,3 \pm 0,2 -0,3 (-0,6 / 0)	-0,1 \pm 0,3 -0,2 (-0,5 / 0,3)	0,180
Boy SDS-HB SDS	-1 \pm 0,8 -1,2 (-2 / 0,2)	-1,7 \pm 2,2 -1,2 (-4,6 / 1,2)	0,775
6. ay			
YBH (cm)	11,3 \pm 4,1 9,9 (7,5 / 19,4)	7,8 \pm 5 9,5 (1 / 13,1)	0,439
Δ Boy SDS	0,4 \pm 0,4 0,3 (0 / 1,2)	0,3 \pm 0,4 0,3 (-0,3 / 0,9)	0,699
1. yıl			
YBH (cm)	10,1 \pm 2,8 9,6 (6,4 / 14,7)	7,4 \pm 2,7 7,2 (3 / 11,1)	0,105
Δ Boy SDS	0,6 \pm 0,6 0,3 (0,1 / 1,7)	0,5 \pm 0,6 0,5 (-0,4 / 1,4)	0,817
2. yıl			
YBH (cm)	(N = 5) 7 \pm 2,7 6,3 (5 / 11,7)	(N = 4) 8,8 \pm 2,5 7,8 (7,1 / 12,5)	0,068
Δ Boy SDS	0,5 \pm 0,2 0,5 (0,2 / 0,7)	0,8 \pm 0,9 0,8 (0 / 1,6)	1
3. yıl			
YBH (cm)	(N = 4) 4,6 \pm 1,1 4,9 (3 / 5,4)	(N = 4) 5,7 \pm 0,9 5,4 (5 / 7)	0,149
Δ Boy SDS	0,3 \pm 0,1 0,3 (0,2 / 0,4)	0,3 \pm 0,4 0,2 (-0,1 / 0,7)	0,773

4.3 Erişkin Boya Ulaşan Hastaların Değerlendirilmesi

Tüm olgularda ortalama tedavi süresi $3,4 \pm 1,8$ yıl idi. Tedavi sürelerinin yıllara ve olgulara göre dağılımı Grafik.8’de gösterilmektedir.

Grafik 13: Ortalama tedavi sürelerinin yıllara ve olgulara göre dağılımı



Çalışmamızda hastaların %58’inde tedavi kesilmişti, tedavi kesilmesinin en önemli nedenleri tedaviye cevapsızlık ve hasta uyumsuzluğu idi.

Erişkin boya ulaşan idiopatik ve organik BHE olan 49 (%13) hastanın (%53’ü erkek, %20,4’ü tedavi başlangıcında prepubertal) etiyolojik dağılımı Tablo 24’te verilmiştir.

İdiopatik iBHE hastalarımızda tedavi başlangıcında ortalama yaş 12,9 yıl, boy SDS -2,6 SDS ve hedef boy SDS’den sapma ise -1,2 SDS bulunmuştur (Tablo 25). Erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,5 SDS) ve hedef boyla olan farkın kapandığı görüldü (Hedef boy SDS’den sapma -0,2). Ortalama 3,4 yıl tedavi sonrasında boy SDS kazanımı 1 SDS olup, hastaların %72’sinde boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaşmış ve %45’i hedef boyunu geçmişti.

Organik BHE hastalarımızda tedavi başlangıcında ortalama yaş 11,1 yıl, boy -3,8 SDS ve hedef boy SDS'den sapma ise -2,8 SDS bulunmuştur (Tablo 25). Erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,7 SDS) ve hedef boyla olan farkın azaldığı görüldü (Hedef boy SDS'den sapma -0,8). Ortalama 5,2 yıl tedavi sonrasında boy SDS kazanımı 2 SDS olup, hastaların %69'unda boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaşmış fakat hastalardan hiçbiri hedef boyuna ulaşamamıştı.

Tablo 24: Erişkin boya ulaşan gestasyon kiloları normal olan hastaların etiyolojik sınıflandırılması

ERİŞKİN BOYA ULAŞAN HASTALAR N = 49	İDİOPATİK BHE N = 36	iBHE N=33
		ÇHHE N=3
	ORGANİK BHE N = 13	iBHE N=7
		ÇHHE N=6

4.3.1 Erişkin Boya Ulaşan İdiopatik ve Organik BHE Olan Hastaların Karşılaştırılması

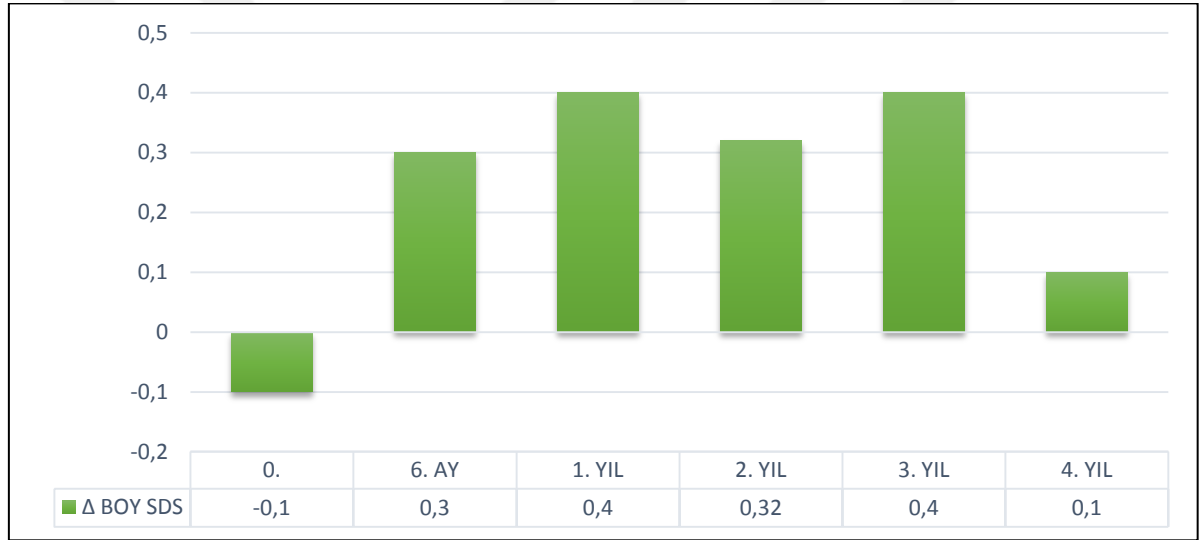
İdiopatik BHE ve organik BHE tanı hastalar karşılaştırıldığında organik BHE olan hastalara, daha erken yaşta tedavi başlanmıştı ve tedavi başında daha kısa boylu idiler ancak hedef boylarına yani genetik potansiyelleri daha yüksekti. Tedavi başlangıcında prepubertal olgu sayısı idiopatik BHE grubunda 6, organik BHE grubunda 4 idi. Organik BHE olan hastaların büyüme hormonu uyarı testinde ortalama zirve BH yanıtı daha düşük, BHE daha ağır idi. Tedavi öncesi YBH ve Δ Boy SDS parametreleri için iki grup arasında belirgin fark görülmedi. Birinci yıldaki boy SDS organik BHE grubunda anlamlı olarak gerideydi, ancak 1. yıl YBH ve Δ Boy SDS; anlamlı olmasa da, organik BHE grubunda idiopatik BHE grubuna göre daha fazla idi. Erişkin boya ulaşıldığında iki grubun boy SDS'ler arasında anlamlı fark yoktu. Toplam boy ve boy SDS kazanımı organik BHE grubunda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 25).

Erişkin boya ulaşan idiopatik iBHE ve organik iBHE tanı hastalar karşılaştırıldığında organik iBHE grubu daha kısa idi. Tedavi başlangıcında prepubertal olgu sayısı idiopatik iBHE grubunda 6, organik iBHE grubunda 1 idi. BH dozu organik

iBHE grubunda anlamlı olarak yüksekti. Tedavi başlangıcında hedef boy SDS'den sapma idiopatik grupta daha yüksekken, erişkin boya ulaşıldığında; bu parametre için her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Boy SDS, YBH ve Δ Boy SDS için tüm dönemlerde her iki grup için anlamlı fark bulunamadı. Her iki grup arasında erişkin boy ve tedavi süresi benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam boy SDS kazanımı organik iBHE grubunda daha yüksekti (Tablo26).

Her iki grupta da en yüksek boy SDS kazanımının 1. yılda olduğu görüldü (Grafik 14, Grafik 15).

Grafik 14: Erişkin boya ulaşan idiopatik iBHE tanlı hastalarda yıllar içinde Δ boy SDS değişimi



Grafik 15: Erişkin boya ulaşan organik BHE tanlı hastalarda yıllar içinde Δ boy SDS değişimi



Tablo 25: Erişkin boya ulaşan grupta idiopatik BHE ve organik BHE tanılı hastaların karşılaştırılması

	İDİOPATİK BHE (N = 36)	ORGANİK BHE (N = 13)	p
Doğum tartı SDS	0,1 ± 1,5; -0,1 (-2 / 2,7)	-0,1 ± 1,2; -0,66 (-2 / 1,5)	0,841
HB SDS	-1,5 ± 0,8; -1,4 (-2,9 / 0,2)	-0,8 ± 0,7; -1,1 (-1,6 / 0,4)	0,025
Zirve BH yanıtı	5 ± 2,5; 4,3 (0,8 / 9,1)	3,1 ± 3,2; 2 (0,1 / 9,5)	0,007
Başlangıç			
Yaş (yıl)	12,9 ± 2,2; 13,3 (5,4 / 16,2)	11,1 ± 3,8; 11,1 (1,4 / 15,6)	0,070
Boy SDS	-2,6 ± 0,7; -2,6 (-4,5 / -1,3)	-3,8 ± 1,6; -3,5 (-7,5 / -1,7)	0,011
KY	11 ± 1,8; 11 (6,8 / 14)	8,8 ± 3,3; 8,8 (2,8 / 12)	0,088
BH dozu (mg/kg/gün)	0,028 ± 0,005; 0,028 (0,019 / 0,037)	0,031 ± 0,007; 0,032 (0,02 / 0,045)	0,236
IGF1 SDS	-0,5 ± 1,1; -0,7 (-2,3 / 1,57)	-1,8 ± 0,7; -1,8 (-2,3 / -1,3)	0,101
YBH (cm)	4,9 ± 1,9; 4,9 (0,7 / 9,1)	4,3 ± 2,1; 4,9 (0,4 / 8,5)	0,392
Δ Boy SDS	-0,1 ± 0,4; -0,1 (-1,7 / 1,1)	-0,3 ± 0,6; -0,2 (-1,8 / 0,2)	0,505
Boy SDS - HB SDS	-1,2 ± 0,8; -1,1 (-3,2 / 0,3)	-2,8 ± 1,2; -2,3 (-4,9 / -1,3)	0,0001
6. ay	N = 31	N = 11	
Boy SDS	-2,4 ± 0,7; -2,4 (-4,2 / -1,2)	-3,5 ± 1,8; -2,9 (-7,5 / -1,7)	0,070
KY	11,9 ± 1,6; 12 (8,8 / 14)	9,2 ± 3,4; 8,8 (4 / 13,6)	0,058
YBH (cm)	8,7 ± 2,5; 9,1 (3,5 / 14,9)	9,4 ± 7,5; 9,7 (1 / 28,5)	0,890
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,2; 0,3 (-0,2 / 0,7)	0,3 ± 0,7; 0,1 (-0,2 / 1,9)	0,238
Boy SDS - HB SDS	-1 ± 0,9; -0,8 (-2,9 / 0,6)	-2,5 ± 1,3; -2,2 (-5,2 / -1)	0,003
1.yıl	N = 36	N = 13	
Boy SDS	-2,2 ± 0,7; -2 (-3,8 / -0,8)	-3,1 ± 1,4; -2,9 (-6,6 / -1,7)	0,042
KY	12,5 ± 1,6; 13 (10 / 15,5)	9,6 ± 4,3; 11,5 (0,5 / 15,5)	0,030
YBH (cm)	8 ± 2,5; 7,9 (2,4 / 13,3)	8,9 ± 2,6; 8,3 (4,9 / 12,6)	0,413
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,5; 0,3 (-1 / 1,5)	0,7 ± 0,6; 0,7 (-0,2 / 1,7)	0,243
Boy SDS - HB SDS	-0,8 ± 0,9; -0,6 (-3 / 0,7)	-2 ± 0,9; -1,8 (-3,8 / -0,8)	0,003
Puberte Başlangıcı	N = 6	N = 4	
Yaş (yıl)	11,7 ± 1,5; 12,2 (9,5 / 13,5)	11,2 ± 1,4; 11,5 (9,4 / 12,5)	0,345
Boy SDS	-1,9 ± 1,1; -1,9 (-3,2 / -0,4)	-2 ± 0,8; -1,9 (-3,1 / -1,1)	0,850
KY	10 ± 0,9; 10 (8,8 / 11)	9,5 ± 1,8; 8,9 (8 / 12)	0,465
Boy SDS - HB SDS	-0,4 ± 0,9; -0,4 (-2 / 0,5)	-1,5 ± 0,9; -1,8 (-2,1 / -0,2)	0,186
Prepubertal süre	1,8 ± 1,6; 1,3 (0,5 / 4,9)	3,4 ± 3,5; 2,5 (0,5 / 8)	0,850
Prepubertal boy kazanımı (cm)	13,7 ± 10,7; 9,7 (3,9 / 33,5)	28,3 ± 28; 21,1 (4,8 / 66,3)	0,571
Prepubertal boy SDS kazanımı	0,5 ± 0,7; 0,3 (-0,2 / 1,5)	1,7 ± 2,1; 1,1 (0,1 / 4,7)	0,257
Erişkin Boy	N = 36	N = 13	
Yaş (yıl)	16,3 ± 1,6; 16,3 (12,5 / 18,9)	16,3 ± 2,1; 15,7 (13,6 / 20,7)	0,578
Boy SDS	-1,5 ± 0,8; -1,4 (-3,3 / -0,2)	-1,7 ± 0,8; -1,7 (-3,5 / -0,5)	0,517
Boy SDS - HB SDS	-0,2 ± 0,9; 0,05 (-2,3 / 1,4)	-0,8 ± 0,7; -0,7 (-2,3 / -0,1)	0,022
Tedavi yılı	3,4 ± 1,3; 3,3 (0,8 / 7,1)	5,2 ± 3,6; 3,8 (2,1 / 15,1)	0,122
Toplam boy kazanımı(cm)	21,1 ± 9,4; 21,2 (3,1 / 47)	34,8 ± 25,6; 27,1 (12,1 / 106,9)	0,027
Toplam Boy SDS kazanımı	1,1 ± 0,7; 1,2 (-0,4 / 3)	2 ± 1,4; 1,9 (0,2 / 4,9)	0,011

Tablo 26: Erişkin boya ulaşan grupta idiopatik İBHE ve organik İBHE tanımlı hastaların karşılaştırılması

	İDİOPATİK İBHE (N = 33)	ORGANİK İBHE (N = 7)	p
Doğum tartı SDS	0,1 ± 1,5; -0,3 (-2 / 1,8)	-0,2 ± 1,5; -0,9 (-2 / 1,5)	0,633
HB SDS	-1,4 ± 0,8; -1,4 (-2,9 / 0,2)	-1,1 ± 0,6; -1,4 (-1,6 / -0,2)	0,480
Zirve BH yanıtı	4,8 ± 2,5; 4,3 (0,8 / 9,1)	4,5 ± 3,5; 3 (1,6 / 9,5)	0,596
Başlangıç			
Yaş (yıl)	12,9 ± 2,2; 13,6 (5,4 / 16,2)	12,6 ± 1,8; 12,7 (10,7 / 14,8)	0,522
Boy SDS	-2,6 ± 0,7; -2,6 (-4,5 / -1,3)	-3,1 ± 0,8; -3,2 (-3,7 / -1,7)	0,102
KY	11,1 ± 1,8; 11 (6,8 / 14)	10,4 ± 1,9; 11 (8 / 12)	0,533
BH dozu (mg/kg/gün)	0,0284 ± 0,0046; 0,026 (0,019 / 0,0375)	0,0336 ± 0,0062; 0,032 (0,025 / 0,045)	0,034
IGF1 SDS	-0,5 ± 1,1; -0,7 (-2,3 / 1,6)	-	-
IGFBP3 SDS	-0,1 ± 0,8; 0 (-1,2 / 0,9)	-	-
YBH (cm)	4,9 ± 2; 4,9 (0,7 / 9,1)	4,4 ± 2,8; 5,2 (0,4 / 8,5)	0,749
Δ Boy SDS	-0,1 ± 0,5; -0,1 (-1,7 / 1,1)	-0,4 ± 0,6; -0,3 (-1,8 / 0,2)	0,228
Boy SDS - HB SDS	-1,2 ± 0,8; -1,1 (-3,2 / 0,3)	-2,1 ± 0,5; -2,2 (-2,7 / -1,3)	0,024
6. ay	N = 28	N = 5	
Boy SDS	-2,4 ± 0,8; -2,2 (-4,2 / -1,2)	-2,6 ± 0,7; -2,5 (-3,8 / -1,7)	0,651
KY	12,1 ± 1,6; 12,5 (8,8 / 14)	12,2 ± 1,9; 13 (10 / 13,6)	0,831
YBH (cm)	8,6 ± 2,6; 9 (3,5 / 14,9)	8,7 ± 3,5; 10,4 (3,2 / 11,7)	0,598
Δ Boy SDS	0,3 ± 0,2; 0,3 (-0,2 / 0,7)	0,3 ± 0,5; 0,1 (-0,2 / 1,2)	0,366
Boy SDS - HB SDS	-1 ± 0,9; -0,7 (-2,9 / 0,6)	-1,6 ± 0,6; -1,5 (-2,2 / -1)	0,197
1.yıl	N = 33	N = 7	
Boy SDS	-2,1 ± 0,8; -2 (-3,8 / -0,8)	-2,5 ± 0,7; -2,2 (-3,7 / -1,8)	0,220
KY	12,5 ± 1,6; 12,5 (10 / 15,5)	12,2 ± 1,9; 12 (9 / 15,5)	0,781
YBH (cm)	7,9 ± 2,4; 7,8 (2,4 / 13,3)	8,5 ± 1,9; 7,9 (6,1 / 11,1)	0,533
Δ Boy SDS	0,4 ± 0,5; 0,4 (-1 / 1,5)	0,5 ± 0,6; 0,4 (-0,2 / 1,7)	0,985
Boy SDS - HB SDS	-0,8 ± 0,9; -0,6 (-3 / 0,7)	-1,3 ± 0,5; -1,3 (-1,9 / -0,8)	0,138
Puberte Başlangıcı	N = 6	N = 1	
Yaş (yıl)	11,7 ± 1,5; 12,1 (9,5 / 13,5)	12	-
Boy SDS	-1,9 ± 1,1; -1,9 (-3,2 / -0,4)	-3,1	-
KY	10 ± 0,9; 10 (8,8 / 11)	12	-
Boy SDS - HB SDS	-0,4 ± 0,9; -0,4 (-2 / 0,5)	-1,7	-
Prepubertal süre	1,8 ± 1,6; 1,3 (0,5 / 4,9)	0,9	-
Prepubertal boy kazanımı (cm)	13,7 ± 10,7; 9,7 (3,9 / 33,5)	9,9	-
Pubertal boy SDS kazanımı	0,5 ± 0,7; 0,3 (-0,2 / 1,5)	0,19	-
Erişkin Boy	N = 33	N = 7	
Yaş (yıl)	16,3 ± 1,6; 16,2 (12,5 / 18,9)	15,6 ± 1,7; 15,6 (13,6 / 18,5)	0,278
Boy SDS	-1,5 ± 0,9; -1,4 (-3,3 / -0,2)	-1,7 ± 0,3; -1,7 (-2,1 / -1,3)	0,328
Boy SDS - HB SDS	-0,2 ± 0,9; 0 (-2,3 / 1,4)	-0,6 ± 0,4; -0,6 (-1,1 / -0,1)	0,144
Tedavi yılı	3,4 ± 1,3; 3,3 (0,8 / 7,1)	3 ± 0,7; 3 (2,1 / 3,9)	0,328
Toplam boy kazanımı (cm)	20,8 ± 9,7; 20 (3,1 / 47)	20,1 ± 5,9; 18,4 (12,1 / 27,1)	0,986
Toplam Boy SDS kazanımı	1 ± 0,7; 1,1 (-0,4 / 3)	1,4 ± 0,8; 1,4 (0,2 / 2,1)	0,206

4.3.2 Erişkin Boya Ulaşan Hastalarda Korelasyonlar

4.3.2.1 İdiopatik İBHE Grubu

Erişkin boy SDS ile doğum tartı SDS ve zirve BH yanıtı arasında korelasyon saptanmadı. Erişkin boy SDS ile hedef boy SDS arasında pozitif korelasyon görüldü. Tedavi başlangıcındaki boy SDS ve 1. yıl boy SDS; erişkin boy SDS ile pozitif korelasyon gösteriyordu (Tablo 27).

Toplam boy kazanımını (cm olarak) etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; tedavi başlangıcında yaş, KY, 6. aydaki KY, 1. yıldaki KY; toplam boy kazanımı ile negatif korelasyon gösteriyordu. Altıncı aydaki YBH, 1. yıldaki YBH, 2. yıldaki YBH, 3. yıldaki YBH, 4. yıldaki YBH; toplam boy kazanımı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Prepubertal hastalar değerlendirildiğinde, prepubertal süre ($r = 0,829$, $p = 0,042$), prepubertal boy kazanımı ($r = 0,829$, $p = 0,042$) ve prepubertal boy SDS kazanımı ($r = 0,943$, $p = 0,005$) ile toplam boy kazanımı arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 27).

Toplam boy SDS kazanımını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcındaki KY ve relatif KY gecikmesi için negatif korelasyon saptandı. Birinci yıldaki YBH ($r = 0,495$, $p = 0,003$) ve Δ Boy SDS ($r = 0,495$, $p = 0,004$), 2. yıl Δ Boy SDS ($r = -0,639$, $p = 0,0001$) ve 3. yıl Δ Boy SDS ($r = -0,457$, $p = 0,025$); değerleri ile toplam boy SDS kazanımı arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 27).

4.3.2.2 Organik BHE Grubu

Organik BHE tanı 13 hasta (7 İBHE, 6 ÇHHE) incelendiğinde; erişkin boy SDS ile; doğum tartı SDS ve zirve BH yanıtı arasında korelasyon saptanmadı. Erişkin boy SDS ile hedef boy SDS arasında; idiyopatik İBHE tanı grubuna benzer şekilde pozitif korelasyon görüldü ($r = 0,697$, $p = 0,025$). Tedavi başlangıcındaki Δ Boy SDS ($r = -0,567$, $p = 0,043$) erişkin boy kazanımı ile negatif korelasyon gösteriyordu. Toplam boy kazanımını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; tedavi başlangıcında yaş ($r = -0,692$, $p = 0,009$), tedavi başlangıcında KY ($r = -0,901$, $p = 0,006$), tedavi başlangıcındaki göreceli KY gecikmesi ($r = -0,786$, $p = 0,036$), 6. aydaki KY ($r = -0,607$, $p = 0,010$), 1. yıldaki KY ($r = -0,488$, $p = 0,029$); toplam boy kazanımı ile negatif korelasyon gösteriyordu.

Tablo 27: Erişkin boya ulaşan grupta idiopatik iBHE tanılı hastalarda erişkin boy SDS, toplam boy kazanımı ve toplam boy SDS kazanımı için korelasyonlar

	Erişkin Boy SDS			Toplam Boy Kazanımı			Toplam Boy SDS kazanımı		
	N	R	p	N	R	p	N	R	p
Doğum tartı SDS	28	-0,140	0,478	28	0,129	0,513	28	0,185	0,346
HB SDS	30	0,429*	0,018	30	-0,050	0,793	30	0,160	0,397
Zirve BH yanıt	32	-0,128	0,487	32	0,116	0,526	32	0,003	0,986
Başlangıç									
Yaş	33	0,091	0,614	33	-0,481**	0,005	33	0,291	0,101
Boy SDS	33	0,538**	0,001	33	-0,130	0,470	33	-0,243	0,174
KY	26	-0,332	0,097	26	-0,573**	0,002	26	-0,452*	0,020
Göreceli KY	26	-0,327	0,103	26	-0,386	0,051	26	-0,638**	0,0001
BH dozu	33	0,215	0,230	33	-0,127	0,481	33	0,121	0,501
IGF1 SDS	13	0,137	0,655	13	-0,121	0,694	13	-0,126	0,681
IGFBP3 SDS	11	0,027	0,937	11	0,427	0,190	11	-0,418	0,201
Δ Boy SDS	31	0,033	0,860	31	-0,245	0,183	31	0,081	0,666
6. ay									
KY	17	0,071	0,786	17	-0,607**	0,010	17	-0,300	0,242
YBH (cm)	28	0,196	0,318	28	0,532**	0,004	28	0,271	0,162
Δ Boy SDS	28	0,297	0,125	28	0,044	0,824	28	0,210	0,282
1.yıl									
Boy SDS	32	0,700**	0,000	32	-0,120	0,513	32	0,119	0,518
KY	20	-0,227	0,335	20	-0,488*	0,029	20	-0,350	0,131
YBH (cm)	33	0,159	0,377	33	0,457**	0,008	33	0,495**	0,003
Δ Boy SDS	32	0,313	0,081	32	-0,128	0,485	32	0,495**	0,004
2. yıl									
YBH	31	0,119	0,525	31	0,639**	0,0001	31	0,186	0,316
Δ Boy SDS	30	0,360	0,05	30	0,148	0,437	30	0,639**	0,0001
3.yıl									
YBH	24	0,175	0,414	24	0,471**	0,020	24	-0,097	0,654
Δ Boy SDS	24	0,398	0,054	24	-0,014	0,947	24	0,457**	0,025
4. yıl									
YBH	15	0,050	0,860	15	0,692**	0,004	15	-0,079	0,781
Δ Boy SDS	15	0,032	0,909	15	0,198	0,437	15	0,182	0,516
Puberte Başlangıcı									
Puberte yaşı	6	-0,086	0,872	6	-0,371	0,468	6	-0,086	0,872
Prepubertal süre	6	-0,143	0,787	6	0,829*	0,042	6	-0,086	0,872
Prepubertal boy kazanımı	6	-0,143	0,787	6	0,829*	0,042	6	-0,086	0,872
Prepubertal boy SDS kazanımı	6	0,371	0,468	6	0,943**	0,005	6	0,143	0,787

4.3.3 Erişkin Boya Ulaşan İdiopatik İBHE Grubunda Regresyon Analizi

Çok değişkenli regresyon analizi değerlendirildiğinde (Tablo 28) toplam boy SDS kazanımını; KY geriliği, BH dozu ve 1. yıl Δ Boy SDS değişiminin etkilediği görüldü (R: 67).

Tablo 28: Toplam boy SDS kazanımına etki eden faktörler

	Beta	p
Tedavi başlangıç yaşı	0,612	0,051
Doğum Tartı SDS	-0,386	0,104
Tedavi başlangıç boy SDS	-0,280	0,237
Göreceli KY Gecikmesi	-0,580	0,010
BH Dozu	0,737	0,027
Zirve BH Yanıtı	-0,243	0,184
Tedavi Süresi	0,388	0,051
Boy SDS - Hedef boy SDS	0,382	0,115
1.yıl Δ boy SDS	0,386	0,049

5.TARTIŞMA

Çocuklarda BH tedavisi, BHE olanlarda kısa ve uzun vadede boy prognozunu artırmaktadır ancak çalışmalarda farklı erişkin boy sonuçları bildirilmektedir. Biz çalışmamızda BHE tanılı hastalarımızda BH tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi ve erişkin boya ulaşan olgularımızı irdelemeyi hedefledik.

BHE'nin en sık sebebi idiopatik BHE'dir ve erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir(47, 73, 74). Eski yıllarda yapılan çalışmalarda idiopatik BHE oranı %65-85 arasında bildirilmektedir (75, 76). Son yıllarda Thomas ve ark. çalışmalarında 442'si erkek olan 714 hastanın %41'inde idiopatik BHE, %20'sinde konjenital organik BHE ve %35'inde edinilmiş organik BHE saptamışlardır (3). Darendeliler ve ark. 1989-2004 yılları arasında 26 pediatrik endokrinoloji merkezinde; BHE tanısıyla BH tedavisi alan 1008 hastayı değerlendirmişler, hastaların %82'sinin idiopatik BHE tanısı aldığını ve bu gruptaki hastaların %65'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir (2). Bizim çalışmamızda; güncel çalışmalara benzer şekilde idiopatik BHE (%51,7) en sık etiyolojik sebepti ve erkek hastalar çalışma grubumuzun büyük bir kısmını (%58,4) oluşturuyordu. Eski çalışmalarda idiopatik BHE oranının güncel çalışmalara göre fazla olması, sınıflandırma farklılığıyla açıklanabilir; hastaların bir kısmı için kraniyal görüntüleme yapılamamış ve hastalar idiopatik BHE olarak değerlendirilmişlerdir. BHE olan çocuklarda kraniyal ve hipofiz MRI sonuçlarını bildiren ilk yayınlar 1980'li yılların sonunda yayınlanmıştır (77,78). Görüntü yöntemlerindeki ilerlemeler sonucunda MRI, daha önce sadece antropometrik ve biyokimyasal olarak tanı konulan BHE'nin anatomik nedenlerini aydınlatan standart tanısal görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (79,80). İdiopatik BHE olarak tanımlanan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile farklı anomalilerin saptanmasıyla idiopatik tanılı hastaları sayısı azalmıştır. Bu sonuçlar BHE tanısı alan hastalarda merkezi sinir sistemi malformasyonları değerlendirebilmek amacıyla kraniyal ve hipofiz MR görüntülemesi yapılmasının önemini göstermektedir.

Maghnie ve ark. BHE hastalarının %26,8'inde kraniyal görüntülemelerde organik patoloji bulmuşlar ve en sık patoloji olarak %7,8 oranında boş sella sendromunu bildirmişlerdir (77). Massa ve ark. BHE hastalarında %55 organik patoloji ve en sık neden olarak hipofiz hipoplazisini (%14) bildirmişlerdir (3). Darendeliler ve ark. BHE

hastalarının %18'inde organik neden saptamışlar ve hipofiz hipoplazisi ve boş sella en sık rastlanan patolojilerdir (2). Bizim çalışmamızda 83 (%22,1) hastada organik patoloji saptanmıştır. En sık rastlanan patoloji (%45,7) hipofiz hipoplazisi iken ikinci sırada hipofiz hipoplazisi ve ektopik nörohipofiz (%18) bulunmuştur. Çalışmalarda iBHE olan hastalarda boş sella ± hipofiz hipoplazisi; ÇHHE tanılı hastalarda ise hipofiz hipoplazisi ve ektopik nörohipofiz daha sık bildirilmiştir (77, 81, 82). Bizim çalışmamızda hem tüm grupta hem de iBHE ve ÇHHE gruplarında hipofiz hipoplazisi en sık organik patoloji idi.

Çalışmamızda BH tedavisi başlama yaşı, tüm grupta ortalama 10,4 yıldır. İdiopatik iBHE grubunda ortalama 11,2 yıl, idiopatik ÇHHE grubunda ortalama 10,4 yıl idi. Hasta grubumuzun %55'i tedavi başlangıcında prepubertaldi ve prepubertal hastalarımızın tedavi başlama yaşı; idiopatik iBHE grubunda ortalama 9,1 yıl, idiopatik ÇHHE grubunda ortalama 8,8 yıl idi.

Ross ve ark. tedavi başlangıç yaşının; iBHE grubunda (%76'sı prepubertal) 10,4 yıl, ÇHHE grubunda (%87'si prepubertal) 6,6 yıl olduğunu bildirmişlerdir (83). Lee ve ark. iBHE grubunda (%34'ü prepubertal) 10,2 yıl, ÇHHE grubunda (%61'i prepubertal) 7,9 yıl olarak bildirmişlerdir (84). Tedavi başlangıcında sadece prepubertal olan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, tedavi başlangıç yaşını; Ranke ve ark. ortalama 7,3 ve 8,7 yıl (85,86), Kaplowitz ve ark. ortalama 7,5 yıl (87), Schonau ve ark. ortalama 7,8 yıl (69), Westphal ve ark. ortalama 8,8 yıl bildirmişlerdir (88).

Çalışmamızda organik BHE grubunda tedavi başlama yaşı idiopatik BHE grubundan daha erken idi ve tüm organik BHE grubunda ortalama 9,5 yıl, prepubertal olanlarda 8 yıl idi. Organik BHE grubu kendi içinde değerlendirildiğinde izole ve ÇHHE olan hastalar arasında fark yoktu. Thomas ve ark. prepubertal 296 idiopatik BHE, 387 organik BHE hastasında tedavi başlangıç yaşını; idiopatik BHE grubunda ortalama 8,6 yıl, konjenital organik BHE grubunda 6,5 yıl, edinilmiş organik BHE grubunda 10,9 yıl bildirmişlerdir (3).

Çalışmamızda tedavi başlama yaşı hem idiopatik hem organik BHE grubunda literatüre göre daha geçti. Ancak; organik BHE grubuna, idiopatik BHE grubuna göre daha erken yaşta BHE tedavisi başlandığı görüldü. Çalışmamızın sonucunu destekler şekilde ülkemizde boy kısalığı nedeniyle hekime başvuru ve/veya BHE şüphesiyle endokrinoloğa yönlendirilme zamanının diğer ülkelere göre daha geç olduğu gösterilmiştir (2). İdiopatik

ve organik BHE tedavi başlama yaşı arasındaki fark, organik patolojilerin daha erken semptomatik olabileceği ve erken başvuru ve tanı ile açıklanabilir.

Tedavi başlangıcında boy SDS değerlendirildiğinde; Ross ve ark. iBHE grubunda, ortalama -2,7 SDS, ÇHHE grubunda ise -3,1 SDS olarak bildirmişlerdir (83). Lee ve ark. iBHE grubunda -2,2 SDS, ÇHHE grubunda -2 SDS bulmuşlar (89). Tedavi başlangıcında tüm grupta hastalarımızın boy SDS değeri ortalama -3,1 SDS idi ve bu sonuç Türkiye'den bildirilen çalışmalar (2) ve yurt dışında yapılan bazı çalışmalarla (11, 75, 90) uyumluydu. Ancak tedavi başlangıcında boy kısalığının daha hafif olduğu yayınlar da (73, 86, 88, 91-93) mevcuttur. Çalışmamızda prepubertal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere hem prepubertal hem pubertal grupta organik BHE hastaları idiopatik BHE hastalarından daha kısa idiler. Organik BHE tanılı hastalarımızda boy kısalığı, KIGS (Pfizer uluslararası büyüme veri tabanı) raporlarına benzerlik gösteriyordu (85); bu durum organik etiolojilerde BHE'nin daha ağır olması ile açıklanabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tedavinin çok ağır boy kısalığı olmayan çocuklarda başlanıyor olması; yıllar içinde farkındalığın arttığını ve tanının daha erken konduğunu göstermektedir. Tedavi başlangıcında hastalarımızın boy SDS değerinin düşük olması çalışmamızda 1988-2014 yılları arasında BHE tanısı alan hastaların değerlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Schonau ve ark. göreceli KY gecikmesini [(KY-yaş)/yaş], kızlarda -0,42 SDS, erkeklerde -0,36 SDS bulmuşlardır (69). Bizim çalışmamızda benzer şekilde prepubertal kız ve erkeklerde -0,3 SDS, pubertal kızlarda -0,1 SDS, pubertal erkeklerde -0,2 SDS bulunmuştur. KY gecikmesi, organik BHE grubunda idiopatik BHE grubuna göre daha belirgindi. Prepubertal organik ÇHHE ve iBHE olan hastaların kemik yaşları idiopatik ÇHHE ve iBHE olan gruptan daha geri idi.

Bazı çalışmalarda BHE olan hastaların doğum tartı SDS -0,7 SDS ila -1 SDS arasında bulunmuştur (3,73) ve BH'nun perinatal büyüme üzerine etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır ancak kaynaklarda BHE'nin antenatal somatik büyüme üzerine belirgin etkisi olmadığı belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda SGA oranı %20,8 (doğum tartı SDS ortalaması -2,7) idi. BH eksikliği hastalarının doğum tartısı gestasyonel yaşa uygun olan hastalarımızda ise doğum tartısı toplum ortalamasına yakın (-0,2 SDS) bulundu.

Hastalarımızda, tüm grupta (-1,2 ±0,8) ve gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hedef boy SDS toplum ortalamasının altında bulundu. Genetik boy potansiyelinin düşük olması;

ailevi boy kısalığı olan hastalarda geçici BHE olabileceği görüşünü desteklemektedir (94). Bu hastaların yetişkin dönemde GH sekresyonunu açısından tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (3, 95-97). Thomas ve ark. idiopatik BHE olan hastalarının büyüme hormon sekresyonunu erişkin dönemde tekrar değerlendirmiş ve sadece %24'ünde BHE'nin devam ettiğini bildirmişlerdir (91).

Tedavi başlangıcındaki hedef boy SDS'den sapma; hastaların genetik potansiyelinden ne kadar kısa olduğunu ve boy kısalığının ağırlığını değerlendirmek açısından önemlidir. Tedavi başlangıcındaki hedef boy SDS'den sapma Ross ve ark. çalışmasında iBHE grubunda ortalama -2,1 SDS, ÇHHE grubunda -2,8 SDS bulunmuştur (83). Thomas ve ark. idiopatik BHE hastalarında -1,9 SDS bulmuşlardır (91). Çalışmamızda tüm grupta ortalama -1,86 SDS hedef boydan sapma bulundu. Prepubertal hastalarda anlamlı olmak üzere hem prepubertal hem pubertal hastalarda organik BHE grubunda; idiopatik BHE grubuna göre hedef boydan sapma daha fazla idi.

Ross ve ark. BH uyarı testlerinde serum zirve BH değerini: iBHE grubunda 6 ng/ml; ÇHHE grubunda 4,1 ng/ml (83), Lee ve ark. iBHE grubunda 5,5 ng/ml; ÇHHE grubunda 3,6 ng/ml (89), Darendeliler ve ark. iBHE grubunda 6,2 ng/ml; ÇHHE grubunda 2,4 ng/ml bulmuşlardır (9). Çalışmamızda benzer şekilde, idiopatik iBHE grubunda serum zirve BH değerini (5,3 ng/ml), ÇHHE grubuna göre (4,5 ng/ml) daha yüksek bulduk. Organik BHE olan hastalarda beklendiği gibi BH eksikliği idiopatik BHE grubundan daha ağır ve zirve BH cevabı daha düşüktü (sırasıyla; 3,6 ng/ml, 5,2 ng/ml).

BHE olan hastalarda erişkin boyu değerlendiren eski çalışmalarda, BH enjeksiyon sıklığının haftada 2-3 olduğu, dozajın değişken olduğu ve beden ölçülerine uyarlanmadığı görülmüştür. Buna rağmen tedavi alan hastaların almayanlara göre daha iyi büyüdüğü belirlenmiştir (98,99). BH enjeksiyon sıklığının haftada 6-7 olduğu, kiloya göre standart dozların kullanıldığı çalışmalarda ise erişkin boyda daha fazla iyileşme görülmüştür (11,100).

Çalışmamızda hastaların kullandığı ortalama BH dozu prepubertal hastalarda 0,029 mg/kg/gün ve pubertal hastalarda 0.031 mg/kg/gün olup, ortak görüş raporlarında önerilen doz aralığında (0,02-0,05 mg/kg/gün) bulunmuştur (55). Darendeliler ve ark. 0,029 mg/kg/gün (9), Thomas ve ark. 0,024mg/kg/gün (91), Westphal ve ark. 0,032 mg/kg/gün (88), Blethen ve ark. ABD Genentech çalışmasında 0,042 mg/kg/gün dozunda BH

kullanıldığını bildirmişlerdir (11). Ross ve ark. 0,05 mg/kg/gün (101), Carel ve ark. Fransız hastaları değerlendirdikleri çalışmada 0,06 mg/kg/gün dozunda BH kullanmışlardır (10).

Hastalarımızın kısa dönem, 4 yıllık, tedavi cevaplarını değerlendirdiğimizde tüm gruplarda (idiopatik, organik, izole ve ÇHHE) puberteden bağımsız olarak BH tedavisi ile boy SDS de artış, hedef boy SDS farkında azalma olduğu görüldü ve en hızlı büyümenin ilk 6 ay ve 1. yılda gerçekleştiği saptandı. Çalışmalarda 1. yıl büyüme cevabı uzun dönem boy prognozu ve erişkin boy ile ilişkili bulunmuştur (84,102). Ayrıca tedavi yanıtını değerlendiren bazı çalışmalarda 1. yıl büyüme hızının; 2. yıl büyümeyi etkileyen önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (58,85,69). Buna karşın Kaplowitz ve ark. 1. yıldaki büyüme hızını, 2. yıl büyüme hızı için belirleyici bulmamışlar ve tedavinin devamı için karar verirken belirleyici olmamasını gerektiğini vurgulamışlardır (87).

de Ridder ve ark. ortalama yaşları 9 yıl olan 208 prepubertal hastayı değerlendirmişler ve 1. yılda Δ boy SDS yi 0.71 ± 0.51 bulmuşlardır (103). Ranke ve ark. 3 yaş altında tedavi başlanan 265 hastada boy SDS'nin 1 yıllık tedavi sonunda -3,1 SDS'den -1,5 SDS'ye yükseldiğini bildirmişlerdir (104). Darendeliler ve ark. tedavi başlangıç yaşı ortalama 9,2 yıl olan 1619 iBHE hastasında 1. yıl sonunda ortalama Δ boy SDS'yi 0,7 SDS bulmuşlardır. Tedavi başlangıç yaşı ortalama 7,7 yıl olan 554 ÇHHE hastasında 1. yıl sonunda ortalama Δ boy SDS'yi 0,9 SDS, bulmuşlardır (9). Çalışmamızda prepubertal idiopatik BHE grubunda 1. yıl ortalama Δ boy SDS 0,5 SDS, organik BHE grubunda ise 0,8 SDS idi. Organik BHE hastalarımızda boy kısalığı, tedavi başlangıcında daha ağır olmasına rağmen prepubertal hastalarda idiopatik BHE olanlara göre 1. yıl yanıtı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Pubertal hastalarda ise idiopatik BHE grubunda prepubertallerden farklı olmayarak 1. yıl ortalama Δ boy SDS 0,5 SDS iken organik BHE grubunda prepubertal hastalara göre daha düşüktü (0,5 SDS). Birinci yılda boy SDS cevabı; benzer çalışmalarda olduğu gibi (72,105,106), idiopatik ÇHHE grubunda, idiopatik iBHE grubuna göre daha yüksek idi (sırasıyla 0,6 SDS ve 0,5 SDS).

Ross ve ark. iBHE, ÇHHE hastalarında, büyüme hormonu tedavisinin ilk 5 yıllık dönemini değerlendirmişler ve 5 yıllık izlemde ortalama boy SDS ve hedef boyaya göre düzeltilmiş boy SDS de önemli bir artış saptamışlardır ve 4. aydaki büyüme hızının Δ boy SDS'yi belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermişlerdir (83). Benzer şekilde Lee ve ark. idiopatik iBHE olan hastaların 2 yıllık izlemlerinde 4. ay büyüme hızının 1. ve 2. yılda büyüme cevabını etkileyen en önemli etken olduğunu göstermişlerdir (84). Çalışmamızda

da benzer şekilde tüm gruplarda en yüksek büyüme hızı 6. ayda bulunmuştur. Ross ve ark. 5 yıllık değerlendirilme sonunda ortalama Δ boy SDS'yi; iBHE'de 1,8 SDS, ÇHHE'de 2,1 SDS bulmuşlardır (83). Çalışmamızda 4 yıllık izlemimiz sonunda toplam Δ boy SDS'yi; prepubertal iBHE ve ÇHHE grubunda sırasıyla 1,7 SDS ve 1,9 SDS bulduk.

BH tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorun, hastaların büyük bir kısmında; erişkin boya ulaşmadan tedavinin sonlandırılmasıdır (9). Genellikle hasta uyumsuzluğu ya da tedaviye yanıtızsızlık olması, tedavinin erken sonlanmasına neden olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %13'ü erişkin boya ulaşmıştı. Normal erişkin boya ulaşamayan ve genetik potansiyellerinin gerisinde kalan hastalarda yetersiz BH dozu, kısa tedavi süresi ya da tedaviye geç başlanması tedavi başarısızlığın en önemli nedenleri olarak gösterilmektedir (10,11). Bizim hastalarımızda da tedavi kesilmesinin en önemli nedenleri, tedaviye cevapsızlık ve hasta uyumsuzluğu idi.

Erişkin boya ulaşan idiopatik iBHE hastalarımızda tedavi başlangıcında ortalama yaş 12,9 yıl, boy -2,6 SDS ve hedef boy SDS'den sapma ise -1,2 SDS bulunmuştur. Erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,5 SDS) ve hedef boyla olan farkın kapandığı görüldü (Hedef boy SDS'den sapma -0,2). Ortalama 3,4 yıl tedavi sonrasında boy SDS kazanımı 1 SDS olup, hastaların %72'sinde boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaştı; %45 hasta hedef boyuna ulaşmış ve hedef boyunu geçmişti. BH tedavisi ile hastaların genetik potansiyellerine uygun erişkin boya ulaştığını bildiren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (88,93,107,108). Darendeliler ve ark. KIGS verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; tanı yaşı ortalama 9,2 yıl olan, 1619 idiopatik iBHE hastasında boy ortalamasını -3 SDS, hedef boy SDS'den sapmayı -1,7 SDS bulmuşlardır. Hastalar yaklaşık erişkin boya ulaştıklarında hastaların normal aralıkta (boy SDS -1,4) ve genetik potansiyellerine uygun erişkin boya ulaştıkları görülmüştür (9). Reiter ve ark. beyaz ırk ve Japonlardan oluşan 1258 hastanın yaklaşık erişkin boyunu değerlendirdikleri çalışmada; her iki grubun, genetik potansiyellerine yakın bir boya ulaştıklarını fakat beyaz ırk grubundaki çocuklarda; tedavi başlangıç yaşı daha erken, tedavi süresi daha uzun olduğu için yaklaşık erişkin boyun Japonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (72). Thomas ve ark. idiopatik BHE olan 49 hastada erişkin boya ulaştığında, boy SDS'yi -0,8 SDS; hedef boy SDS'den sapmayı 0 SDS bulmuşlardır. Hastaların genetik potansiyele uygun boya eriştiklerini ve %92'sinin normal boya ulaştığını belirtmişlerdir (91). Westphal ve ark. 401 İsveçli çocuğu değerlendirmişler

ve hastaların hedef boya uygun erişkin boya ulaştıklarını belirtmişlerdir (88). Magnie ve ark. prepubertal 39 İBHE, 49 ÇHHE hastasını değerlendirdikleri çalışmada, tüm hastalarının hedef boya ulaştığını ve bunların 20'sinin hedef boyunu aştığını bildirmişlerdir (105). Ross ve ark. 201 BHE hastasında; 4 yıllık izlemde hedef boy SDS'den sapmayı -0,3 SDS bulmuşlardır. Hastaların %87,6'sı normal boya ulaşmışlardır (101). Root ve ark. 2 yaşın altında olan 47 hastada 11 yıldan uzun süren tedaviyle yaklaşık erişkin boy SDS'nin (-0,4 SDS) normal aralığa ulaştığını belirtmişlerdir (109). Ben Signor ve ark. çalışmasında 1 yaş altında tedavi verilen 49 hastada tedavi başlangıcında boy -2 SDS iken, erişkin boyu ortalama 22,5 yaşında -0,4 SDS olarak bildirmişlerdir (110).

Organik BHE hastalarımızda erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,7 SDS) ve hedef boyla olan farkın azaldığı görüldü (Hedef boy SDS'den sapma -0,8). Ortalama 5,2 yıl tedavi sonrasında boy SDS kazanımı 2 SDS olup, hastaların %69'unda boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaşmış fakat hastalardan hiçbiri hedef boyuna ulaşamamıştı. BH tedavisi ile hastaların normal sınırlarda erişkin boya ulaşamadıklarını ve hedef boylarından geri kaldığını gösteren çalışmalar da vardır (111-115). Tedavi başarısızlığının sebebi gereğinden düşük dozda ve daha kısa süre BH uygulaması, tedaviye geç başlanması olarak bildirilmiştir (10,11,116,117). Carel ve ark. çalışmalarında ortalama 7.9 yıllık sürede boy SDS kazanımını 1,1 SDS; bulmuşlar ve hastalarının hedef boya ulaşamadıklarını bildirmişlerdir (10). Brämswig ve ark. 46 hastayı değerlendirmiş; erişkin boy SDS'yi -1,11 ve erişkin boyda; hedef boydan sapmayı -1,05 SDS saptamışlardır(118). Audi ve ark. ise yaklaşık erişkin boyu; kızlarda -2 SDS, erkeklerde -1,7 SDS ve hedef boy SDS'den sapmayı kızlarda -2 SDS, erkeklerde -1 SDS bulmuşlardır (119). August ve Caciari de çalışmalarında, hastaların hedeflenen erişkin boya ulaşamadıklarını bildirmişlerdir(93,117). Cutfield ve ark 369 hastanın erişkin boyunu değerlendirmişler ve hedef boy SDS'den sapmayı -0,5 SDS bulmuşlardır (107). de Ridder ve ark. 208 hastayı değerlendirmiş; ortalama 7,9 yıl BH tedavisi ile boy SDS kazanımını 1,72 SDS, hedef boy SDS'den sapmayı -0,74 SDS bulmuşlardır (103). Blethen ve ark. 121 hastayı değerlendirdikleri çalışmada erişkin boy SDS'yi -0,7; hedef boy SDS'den sapmayı -0,5 bulmuşlardır (11).

BH tedavisine erken başlanması ve uygun süre devam edilmesi ile iyi bir erişkin boya ulaşma ve boy SDS'de artış ile anlamlı ilişki gösterilen çalışmalar bulunmaktadır (10,120). de Luca ve ark. 5 yaşın altında tedavi alan 13 hastada yaklaşık erişkin boyun,

hedef boydan farklı olmadığını (121), Huet ve ark. 1 yaş altında tedavi başlanan hastaların tedavinin 8. yılında -0,4 boy SDS'ye ulaştıklarını bildirmişlerdir (122). Boersma ve Rappaport 3 yaşın altında tedavi edilen hastaların erken dönemde büyüme geriliğini telafi edebildikleri belirtmişlerdir (123,124). Root ve ark. 2 yaş altında tedavi başlanan 47 hastayı değerlendirmişler ve tedavinin 5. yılında normal büyüme eğrisini yakaladıklarını, genetik potansiyele uygun normal aralıkta erişkin boya ulaştıklarını bildirmişlerdir (109). Bizim çalışmamızda erişkin boy ile tedavi başlangıç yaşı arasında birçok çalışmadakine (89,103,125,126) benzer olarak negatif ilişki saptanmıştır. BH erken yaşta başlanan hastalar daha iyi bir erişkin boya ulaşmaktadır.

Büyük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda iBHE ve ÇHHE gruplarında; prepubertal erken yaşta BH tedavisi başlanması ile boy SDS kazancı ve hedef boya ulaşma arasında belirgin pozitif ilişki gösterilmiştir (91,93,127-129). Reiter ve ark. prepubertal boy kazanımı ile total boy kazanımı arasında yüksek ilişki bulmuş, puberte başladıktan sonra boy SDS'de çok büyük bir artış görmemiş ve pubertal dönemdeki boy kazanımı ile toplam boy kazanımı arasında ilişki saptamamıştır (72). Benzer sonuçları bildiren başka çalışmalar da vardır (86,130). Darendeliler ark. KIGS verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında prepubertal dönemde boy kazancının daha fazla olduğu pubertal dönemde boy SDS de önemli bir kazanç olmadığı göstermişlerdir (9). Çalışmamızda; diğer çalışmalara paralel olarak prepubertal süre, prepubertal boy kazanımı ve prepubertal boy SDS kazanımı ile toplam boy kazanımı arasında pozitif ilişki bulunmuş olup; prepubertal erken yaşta tedavi başlanmasının boy kazancını pozitif yönde etkilediği görülmüştür.

Erişkin boya ulaşan hastalarımızda ortalama tedavi başlama yaşı 12,9 yıl idi ve %79,6'sı tedavi başlangıcında pubertal idi. Hastalarımızın endokrin uzmanına ulaşması ve tedavi başlanabilmesi geç olmaktaydı. İdiopatik BHE grubumuzda hastaların %45'i hedef boyuna ulaşmış ve geçmiş olmasına rağmen organik BHE grubundaki hastalar hedef boya ulaşamamışlardı. Erişkin boya ulaşan organik boy kısalığı olan hastalarımızın yaklaşık yarısında ÇHHE bulunmaktaydı. Bu hastaların idiyopatik BHE grubuna göre (%88,6'sı iBHE) BH eksiklikleri daha ağır, tedavi başında boyları daha kısa ve genetik potansiyelleri daha yüksekti. Ancak organik BHE grubunun toplam boy kazancı idiyopatik BHE grubundan daha iyi idi ve hastaların erişkin boyları benzerdi. ÇHHE olan hastaların iBHE olan hastalardan daha iyi erişkin boya ulaştıkları gösterilmiştir (9,103). Bu daha iyi cevap ÇHHE olan hastalarda daha ağır BHE bulunması ve pubertelerinin gecikmiş olması ile açıklanmaktadır.

Erişkin boya ulaşan iBHE hastalarımızda tedavi başlangıcı boy SDS ve birinci yıl büyüme hızı ile erişkin boy SDS arasında güçlü ilişki mevcuttu ve 1. yıl büyüme yanıtının toplam boy SDS kazanımı için belirleyici faktörlerden biri olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızı destekleyen benzer çalışmalar bulunmaktadır (11,91,103). Darendeliler ve ark.'nın KIGS verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında da çalışmamıza benzer şekilde iBHE grubunda tedavi başlangıcındaki boy ve 1. yıl büyüme cevabı ile erişkin boy arasında güçlü pozitif ilişki gösterilmiştir (9). Maghnie ve Audi (105,119) erişkin boy SDS ile tedavi başlangıç boy SDS arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Reiter ve Ranke tedaviye 1. yıl yanıtının; BH tedavisine duyarlılığı yansıtan, toplam boy SDS kazanımını etkileyen önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (72,85).

Çalışmamızda erişkin boy ile tedavi başlangıcındaki KY ve relatif KY gecikmesi arasında negatif ilişki saptandı ve tedavi başlangıcındaki KY gecikmesinin, erişkin boy için önemli olduğu görüldü. KY'nın kronolojik yaşa göre geride olması birey için daha yüksek bir boy potansiyeli sağlamaktaydı. Carel ve ark. KY geriliğinin erişkin boyu olumlu etkilediğini belirlemişlerdir (10). Schonau ve ark. tedavi başındaki relatif KY geriliği ile izleyen dönemdeki büyüme arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (69). de Ridder ve ark. KY ile erişkin boy arasında negatif ilişkiyi göstermişler ve KY'nın erişkin boy üzerinde kronolojik yaşa göre daha önemli bir belirleyici olduğu bildirmişlerdir (103).

Boy kısalığı olan çocuklarda hedef boya ulaşmak; BH tedavisinin önemli amaçlarından biridir (131,132). Kaplowitz ve ark. normal ya da uzun boylu ebeveynleri olan kısa boylu çocukların genetik boy potansiyelinin daha yüksek olduğunu ve daha kısa sürede genetik potansiyellerine ulaşabildiklerini bildirmişlerdir (87). Çalışmamızda diğer çalışmalarla (91,133) benzer şekilde hedef boya ile erişkin boy arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur.

Reiter ve ark. çalışmalarında erişkin boyu ve doğum kilo SDS arasında anlamlı ilişki bulamamıştır (72). Darendeliler ve ark. ise yaklaşık erişkin boy ile doğum kilo SDS arasında pozitif ilişki saptamışlardır (9). Çalışmamızda doğum boyu ile erişkin boy arasında ilişki gösterilememiştir.

Ağır BHE olan hastaların, tedaviye daha iyi yanıt verdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (87,89,134,135). Westphal ve ark. 401 idiopatik BHE hastasını değerlendirdikleri çalışmada ağır BHE saptadıkları (zirve BH cevabı <3,3 ng/ml) hastaların, hafif BHE (zirve BH cevabı >3,3 ng/ml) olanlara göre; tedavi başlangıcında

hedef boylarına göre belirgin kısa olduklarını göstermişlerdir. Puberte başlangıcında ve erişkin boya ulaşıldığında yapılan değerlendirmede ise iki grup arasındaki fark görülmediğini bildirmişlerdir (88). Carel ve ark. ağır büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda (zirve BH cevabı < 3 ng/ml) daha iyi büyüme yanıtı aldıklarını belirtmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda uyarı testlerindeki zirve BH cevabı; organik BHE hastalarında (ortalama 3,1 ng/ml), idiopatik BHE hastalarına (ortalama 5 ng/ml) göre anlamlı düşük bulunmuştur ancak her iki grupta da erişkin boyla arasında ilişki saptanmamıştır.

BH eksikliğini gösteren diğer bir parametre de tedavi öncesi serum IGF-I, IGFBP-3 düzeyleridir (69). Tedavi öncesi düşük serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin tedaviye yanıt üzerinde önemli etkisi olduğunu gösteren çalışmalar (85,136) bulunmaktadır. Hasegawa ve Schonau tedavi öncesi serum IGF-1 düzeyleri ile büyüme hızı arasında negatif ilişki bulmuşlardır (69,137). Ancak çalışmamızda tedavi öncesi serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile erişkin boy arasında ilişki gösterilememiştir.

BH dozu ile büyüme cevabı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (138-140). Lindberg ve ark. BH dozunun kısa dönem büyüme üzerine etkisini göstermiş olup; kısa dönem büyüme, uzun dönem büyümenin belirleyicisi olduğu için, BH dozunun dolaylı yoldan yaklaşık erişkin boy üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (141). Reiter ve ark. BH dozu ile erişkin boy SDS arasında anlamlı ilişki saptamamışlar (72). Mauras ve ark. standart doz ve yüksek doz BH tedavisi ile erişkin boyu değerlendirdikleri çalışmada her iki grubun hedef boya uygun erişkin boya ulaştıklarını bildirmişlerdir (142). Rachmiel ve ark. 96 idiopatik BHE hastasında 0,03 mg/kg/gün BH tedavisi ile hastaların %84'ünün normal sınırlar içinde erişkin boya ulaştığını (116), Sas ve ark. 0,025 mg/kg/gün dozunda BH tedavisi verdikleri hastalarda erişkin boyu, hedef boyun 4-5 cm altında; 0,050 mg/kg/gün BH tedavisi verdikleri hastalarda ise hedef boyun 0-2 cm altında saptamışlardır fakat iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (143).

Literatürde BH dozu ile erişkin boy arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9). Hastaların yakın takibi ile düşük cevapta BH dozunun artırılması ve çok kısa boylu çocuklara daha yüksek dozdan BH tedavisi başlanması, bu duruma neden olarak gösterilmektedir. Çalışmamızda büyüme hormonu dozu Δ boy SDS kazancını etkileyen önemli faktörlerden biridir.

BH tedavisi sırasında bireysel cevaplarda değişiklikler olabilmektedir. Son yıllarda bireysel cevabı etkileyen faktörler belirlenmeye ve çeşitli matematik modeller ile hastaların

oksolojik ve laboratuvar verilerinin bireysel büyüme hormonu cevabı üzerindeki etkileri araştırılmaya çalışılmaktadır. Bireysel olarak kişinin cevap düzeyini göz önüne alarak uygun dozda BH tedavisi verilmesi amaçlanmaktadır. Bireysel cevabı etkileyen faktörleri belirlemek üzere pek çok çalışma yapılmıştır (9-11,72,101,116,119). Darendeliler ve ark. çalışmalarında tedavi başlangıcındaki boy SDS, 1. yıl Δ boy SDS, hedef boy SDS ve yüksek doğum kilosu, yaklaşık erişkin boy için belirleyici bulunmuştur (9). Reiter ve ark. yaklaşık erişkin boy SDS ve toplam boy SDS kazanımı ile; hedef boy SDS, 1. yıl Δ boy SDS ve prepubertal boy SDS kazanımı arasında pozitif ilişki; tedavi başlangıç yaşı, uyarı testlerindeki serum zirve BH cevabı ile negatif ilişki saptamışlardır. Çok değişkenli analiz ile hedef boy SDS ve tedaviye 1. yıl yanıtının, toplam boy SDS kazanımını etkileyen en anlamlı faktörler olduğu göstermişlerdir (72). Thomas ve ark. hedef boy SDS ve doğum kilo SDS'nin erişkin boyu güçlü etkileyen, 1. ve 2. yıl tedavi yanıtının ise çok güçlü etkilemeyen belirleyiciler olduğunu bildirmişlerdir (91). Lee ve Ross çalışmalarında, toplam boy SDS kazanımı için; tedavi başlangıcındaki yaş, boy SDS ve bazal IGF-1 düzeyi arasında negatif ilişki bulmuşlardır. Lee, prepubertal dönemde başlanan erken tedavinin, tedavi yanıtında önemini vurgulamıştır (89,144). Bizim çalışmamızda toplam boy SDS kazanımı etkileyen en önemli faktörler, büyüme hormonu dozu, 1. yıl Δ boy SDS ve KY geriliği idi.

Boy kısalığı olan hastaların yakın takibi ve erken dönemde endokrin uzmanına gönderilmesi ve büyüme hormonu eksikliği olan hastalara daha erken tanı konularak, daha küçük yaşta ve prepubertal dönemde tedavi başlanması tedavi başarısını ve boy prognozunu artıracaktır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışma grubumuzda en sık BHE sebebi idiopatik BHE (%51,7) idi ve erkeklerde (%58,4) kızlardan daha sık görülmekteydi.
2. Hastaların 83'ünde (%22,1) organik patoloji saptandı. En sık rastlanan patoloji (%45,7) hipofiz hipolazisi iken ikinci sırada hipofiz hipoplazisi ve ektopik nörohipofiz (%18) bulundu. Tüm grupta olduğu gibi iBHE ve ÇHHE gruplarında da en sık organik patoloji hipofiz hipoplazisi idi.
3. BH tedavisi başlama yaşı tüm grupta ortalama 10,4 yıl; idiopatik iBHE grubunda ortalama 11,2 yıl, idiopatik ÇHHE grubunda ortalama 10,4 yıl idi. Hasta grubumuzun %55'i tedavi başlangıcında prepubertaldi ve prepubertal hastalarımızın tedavi başlama yaşı; idiopatik iBHE grubunda ortalama 9,1 yıl, idiopatik ÇHHE grubunda ortalama 8,8 yıl idi.
4. Organik BHE grubunda tedavi başlama yaşı idiopatik BHE grubundan daha erken idi ve tüm organik BHE grubunda ortalama 9,5 yıl, prepubertal olanlarda 8 yıl idi. Organik BHE grubu kendi içinde değerlendirildiğinde izole ve ÇHHE olan hastalar arasında fark yoktu.
5. Tedavi başlangıcında tüm grupta hastalarımızın boy SDS değeri ortalama -3,1 SDS idi. Prepubertal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere hem prepubertal hem pubertal grupta organik BHE hastaları idiopatik BHE hastalarından daha kısa idiler.
6. KY gecikmesi, organik BHE grubunda idiopatik BHE grubuna göre daha belirgindi. Prepubertal organik ÇHHE ve iBHE olan hastaların kemik yaşları idiopatik ÇHHE ve iBHE olan gruptan daha geri idi.
7. SGA oranı %20,8 (doğum tartı SDS ortalaması -2,7) idi. Doğum tartısı gestasyonel yaşa uygun olan hastalarımızda ise doğum tartısı toplum ortalamasına yakın (-0,2 SDS) bulundu.
8. Tüm grupta (-1,2 ±0,8) ve gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde hedef boy SDS toplum ortalamasının altında bulundu. Genetik boy potansiyelinin düşük olması; ailevi boy kısalığı olan hastalarda geçici BHE olabileceği görüşünü desteklemektedir.
9. Hedef boydan sapma ortalama -1,86 SDS bulundu. Prepubertal hastalarda anlamlı olmak üzere hem prepubertal hem pubertal hastalarda organik BHE grubunda; idiopatik BHE grubuna göre hedef boydan sapma daha fazla idi.

10. İdiopatik iBHE grubunda serum zirve BH değeri (5,3 ng/ml), ÇHHE grubuna göre (4,5 ng/ml) daha yüksek bulundu. Organik BHE olan hastalarda BH eksikliği idiopatik BHE grubundan daha ağır ve zirve BH cevabı daha düşüktü (sırasıyla; 3,6 ng/ml, 5,2 ng/ml).
11. Hastaların kullandığı ortalama BH dozu prepubertal hastalarda 0,029 mg/kg/gün ve pubertal hastalarda 0.031 mg/kg/gün bulundu.
12. Prepubertal idiopatik BHE olan hastalarda 1. yıl ortalama Δ boy SDS 0,5 SDS, organik BHE grubunda ise 0,8 SDS idi. Organik BHE hastalarımızda boy kısalığı tedavi başlangıcında daha ağır olmasına rağmen prepubertal hastalarda idiopatik BHE olanlara göre 1. yıl yanıtı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Pubertal hastalarda ise idiopatik BHE grubunda prepubertallerden farklı olmayarak 1. yıl ortalama Δ boy SDS 0,5 SDS iken organik BHE grubunda prepubertal hastalara göre daha düşüktü (0,5 SDS). İdiopatik ÇHHE grubunda, idiopatik iBHE grubuna göre daha yüksek idi (sırasıyla 0,6 SDS ve 0,5 SDS).
13. Hastalarımızın 4 yıllık tedavi cevaplarını değerlendirdiğimizde tüm gruplarda (idiopatik, organik, izole ve ÇHHE) puberteden bağımsız olarak BH tedavisi ile Δ boy SDS de artış, hedef boy SDS farkında azalma olduğu görüldü ve en hızlı büyümenin ilk 6 ay ve 1. yılda gerçekleştiği saptandı. Dört yıllık izlem sonunda toplam Δ boy SDS; prepubertal idiopatik; iBHE ve ÇHHE gruplarında sırasıyla, 1,7 SDS ve 1,9 SDS idi.
14. Hastaların %58'inde tedavi kesilmişti, tedavi kesilmesinin en önemli nedenleri tedaviye cevapsızlık ve hasta uyumsuzluğu idi. Hastaların %13'ü erişkin boya ulaşmıştı.
15. Erişkin boya ulaşan idiopatik iBHE hastalarımızda tedavi başlangıcında ortalama yaş 12,9 yıl, boy -2,6 SDS ve hedef boy SDS'den sapma -1,2 SDS bulunmuştur. Erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,5 SDS) ve hedef boyla olan farkın kapandığı görüldü (Hedef boy SDS'den sapma -0,2). Ortalama 3,4 yıl tedavi sonrasında boy SDS kazanımı 1 SDS olup, hastaların %72'sinde boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaşmış; %45 hasta hedef boyuna ulaşmış ve hedef boyunu geçmişti.
16. Organik BHE hastalarımızda tedavi başlangıcında ortalama yaş 11,1 yıl, boy -3,8 SDS ve hedef boy SDS'den sapma -2,8 SDS bulundu. Erişkin boyda ortalama yaş 16,3 yıl olup, ortalama boy SDS normal değerlere ulaşmıştı (-1,7 SDS) ve hedef boyla olan farkın azaldığı görüldü (hedef boy SDS'den sapma -0,8). Ortalama 5,2 yıl tedavi

sonrasında boy SDS kazanımı 2 SDS olup, hastaların %69'unda boy, normal aralığa (-2 SDS ve üzerine) ulaşmış fakat hastalardan hiçbiri hedef boyuna ulaşamamıştı.

17. Erişkin boya ulaşan organik BHE olan hastalarımızın, yaklaşık yarısında ÇHHE bulunmaktaydı. Bu hastaların idiopatik BHE grubuna göre (%88,6'sı iBHE) BH eksiklikleri daha ağır, tedavi başında boyları daha kısa ve genetik potansiyelleri daha yüksekti. Ancak organik BHE grubunun toplam boy kazancı idiopatik BHE grubundan daha iyi idi ve hastaların erişkin boyları benzerdi.
18. Erişkin boya ulaşan hastalarımızda ortalama tedavi başlama yaşı 12,9 yıl idi ve hastalarımızın %79,6'sı tedavi başlangıcında pubertal idi. Hastalarımızın endokrin uzmanına ulaşması ve tedavi başlanabilmesi geç olmaktaydı.
19. Erişkin boy ile tedavi başlangıç yaşı arasında negatif ilişki saptandı. BH tedavisine erken yaşta başlanan hastalar daha iyi bir erişkin boya ulaştığı görüldü.
20. Erişkin boya ulaşan hastalarımızda prepubertal süre, prepubertal boy kazanımı ve prepubertal boy SDS kazanımı ile toplam boy kazanımı arasında pozitif ilişki bulunmuş olup; prepubertal erken yaşta tedavi başlanmasının boy kazancını pozitif yönde etkilediği görüldü.
21. Erişkin boya ulaşan iBHE hastalarımızda tedavi başlangıcı boy SDS ve birinci yıl büyüme hızı ile erişkin boy SDS arasında güçlü ilişki mevcuttu ve 1. yıl büyüme yanıtının toplam boy SDS kazanımı için belirleyici faktörlerden biri olduğu görüldü.
22. Erişkin boy ile tedavi başlangıcındaki KY ve relatif KY gecikmesi arasında negatif ilişki saptandı ve tedavi başlangıcındaki KY gecikmesinin, erişkin boy için önemli olduğu görüldü. KY'nın kronolojik yaşa göre geride olması birey için daha yüksek bir boy potansiyeli sağlamaktaydı.
23. Hedef boyu ile erişkin boy arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu.
24. Doğum kilosu ile erişkin boy arasında ilişki gösterilemedi.
25. Erişkin boya ulaşan hastalarda uyarı testlerindeki zirve BH cevabı; organik BHE hastalarında (ortalama 3,1 ng/ml), idiopatik BHE hastalarına (ortalama 5 ng/ml) göre anlamlı düşük bulundu ancak her iki grupta da erişkin boyla zirve BH cevabı arasında ilişki saptanmadı.
26. Tedavi öncesi serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile erişkin boy arasında ilişki gösterilemedi.

27. Çalışmamızda; büyüme hormonu dozu, 1. yıl Δ boy SDS ve KY geriliğinin; toplam boy SDS kazanımı etkileyen en önemli faktörler olduğu görüldü.



7.KAYNAKLAR

1. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J & Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *Journal of Pediatrics*. 1994; 125: 29–35.
2. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, Saka N ve ark. Büyüme hormonu eksikliği etiyojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi*. 2004; 4(3):141-8.
3. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J P, Heinrichs C et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986–2001. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151: 67–72.
4. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008; 11: 115-20.
5. Cinaz P, Darendeliler F. *Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri*. İstanbul, 2014; 978-605-335-011-8.
6. Johansson JO, Oscarsson J, Bjarnason R and Bengtsson BA. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis. *Metabolism*. 1996; 45: 362-9.
7. Oscarsson J, Ottosson M, Johansson JO, Wiklund O, Marin P, Bjorntorp P, et al. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults. II. Effects on serum lipoproteins and lipoprotein and hepatic lipase activity. *Metabolism*. 1996; 45: 370-7.
8. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B and Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 352-7.

9. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76: 42–6.
10. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ.* 2002; 325: 70.
11. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Lafranchi S, Johanson A. On behalf of the Genentech Growth Study Group: Adult height in GH deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 41820.
12. Bundak R, Neyzi O. Büyüme-Gelişme, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2010; 89-113.
13. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Thompson D, Dietz WH. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development Study. *Pediatrics.* 2004; 113: 617-27.
14. Touwslager RN, Gielen M, Derom C, Mulder AL, Gerver WJ, Zimmermann LJ, et al. Determinants of infant growth in four age windows: a twin study. *J Pediatr.* 2011; 158: 566-572.
15. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI. Maternal growth and fetal growth: pregnancy course and outcome in the Camden Study. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 817: 292-301.
16. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF. Centers for Disease C and Prevention. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59: 1-15.
17. Gunoz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N, Bas F, et al. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6: 28-33.
18. Hack M, Schluchter M, Margevicius S, Andreias L, Taylor HG, Cuttler L. Trajectory and correlates of growth of extremely-low-birth-weight adolescents. *Pediatr Res.* 2014; 75: 358-66.

19. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320: 967-71.
20. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 194-8.
21. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2184-6.
22. Bundak R, Bas F, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 861-9.
23. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 755-62.
24. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist*, ed 2. Stanford, Stanford University Press, 1959.
25. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*, ed 2. London, Academic Press, 1975.
26. Greulich WW. The rationale of assessing the developmental status of children from roentgenograms of the hand and wrist. *Child Dev*. 1950; 21: 33-44.
27. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F and Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 1635-41.
28. Bayley N & Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *Journal of Pediatrics*. 1952; 40: 423-41.
29. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18: 89-110.
30. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM, Dekker FW, van Dommelen P, van Buuren S, et al. Referral patterns of children with poor growth in primary health care. *BMC Public Health*. 2007; 7: 77.

31. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009; 72: 206-17.
32. Baldin AD, Fabbri T, Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Lemos-Marini SH, Baptista MT, et al. Growth hormone effect on body composition in Turner syndrome. *Endocrine.* 2011; 40: 486-91.
33. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Verkerk PH, Wit JM et al. Developing evidencebased guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 212–217.
34. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992; 21: 483-517.
35. Davis SW, Ellsworth BS, Perez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, et al. Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production. *Curr Top Dev Biol.* 2013; 106: 1-47.
36. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM et al. Mutations in *PROP1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998;18:147-9.
37. Chanoine JP. Ghrelin in growth and development. *Horm Res.* 2005; 63: 129-38.
38. Giustina A and Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998; 19: 717-97.
39. Brooks AJ and Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 515-25.
40. Anderson LL and Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012; 237: 126-42.
41. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 172-8.
42. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4529-35.

43. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989; 121: 753-8.
44. Al-Kharobi H, El-Gendy R, Devine DA, Beattie J. The role of the insulin like growth factor (IGF) axis in osteogenic and odontogenic differentiation. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71: 1469-76.
45. Gatti R, De Palo EF, Antonelli G, Spinella P. IGF-I/IGFBP system: metabolism outline and physical exercise. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35: 699-707.
46. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *British Medical Journal*. 1977; 13: 427-30.
47. Werther G. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. *Journal of Pediatrics*. 1996; 128: 47-51.
48. Tani N. Epidemiological study of dwarfism in Nigata prefecture. *Folia Endocrinologica Japonica*. 1985; 61: 1295-309.
49. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *China Medical Journal*. 1992; 105: 401-5.
50. Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 17-36.
51. Procter AM, Phillips JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet*. 1998; 103: 255-72.
52. Perez Jurado LA and Argente J. Molecular basis of familial growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1994; 42: 189-97.
53. Rona RJ and Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child*. 1977; 52: 197-208.
54. Mullis PE. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: its impact on pharmacogenetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25: 25-41.
55. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 39903.

56. Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, et al. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1686-94.
57. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Endocr Dev.* 2013; 24: 138-49.
58. Cole TJ, Hindmarsh PC and Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 1024-7.
59. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18: 901-3.
60. Raben MS. Growth hormone. 2. Clinical use of human growth hormone. *N Engl J Med.* 1962; 266: 82-6.
61. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev.* 2010; 18: 92-108.
62. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs.* 2004; 6: 93-106.
63. Mazzanti L, Tamburrino F, Bergamaschi R, Scarano E, Montanari F, Torella M et al. Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment. *Endocr Dev.* 2009; 14: 114-34.
64. Darendeliler F, Karagiannis G and Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007; 68: 41-7.
65. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008; 51: 1- 14.
66. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev.* 2008; 34: 454-63.
67. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF et al. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH

deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3368-72.

68. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standard for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51: 170-9.
69. Schonau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology.* 2001; 144: 13–20.
70. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Akin MA, Coban D, Gokoglu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4: 132-9.
71. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. Short Stature. *ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses.* Switzerland, 2007; S.1-10.
72. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2047-54.
73. Ranke MB. Lindberg A on behalf of the KIGS International Board. Demographic characteristics of patients within KIGS: special emphasis on sex and onset of puberty. In *Biannual Report no. 18*, pp 1–9. Stockholm: Pharmacia International Database, 2001.
74. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS–10 years' experience.* Heidelberg–Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999: 11-20.
75. August GP, Lippe BM, Blethen SL, Rosenfeld RG, Seelig SA, Johanson AJ et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. *Journal of Pediatrics.* 1990; 116: 899-903.
76. Price DA, Johnston Betts PR, Buckler JM, Donaldson MD. Biosynthetic human growth hormone treatment in the UK: an audit of current practice. *Archives of Disease in Childhood.* 1994; 71: 266-71.

77. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke MB: Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013; 168: 211-7.
78. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe associated with MR imaging. *Radiology.* 1987; 165: 487-9.
79. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2004; 27: 496-509.
80. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A et al. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clinical Endocrinology.* 2012; 76: 607.
81. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF et al. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *European Journal of Endocrinol.* 1998; 139: 84-8.
82. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Patel L, Raabe AL, Cusick C et al. Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clinical Endocrinology.* 2008; 69: 597-602.
83. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Attaining genetic height potential: Analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5 years. 2015; 25: 286-93.
84. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies, *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2012; 2012: 22.
85. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, AlbertssonWikland K 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.

86. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4748-53.
87. Kaplowitz PB, Shulman DI, Frane JW, Jacobs J, Lippe B. Characteristics of children with the best and poorest first- and second-year growth during rhGH therapy: data from 25 years of the Genentech national cooperative growth study (NCGS). *Int J Pediatr Endo.* 2013; 2013:9.
88. Westphal O, Lindberg A, Swedish KIGS National Board: Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1698-706.
89. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011; 2011:6.
90. Hintz RL. Final height of growth hormone treated patients with growth hormone deficiency: the North American experience. *Acta Paediatr.* 1999; 428: 701.
91. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res.* 2001; 55: 88-94.
92. Radetti G, Buzi F, Paganini C, Pilotta A, Felappi B. Treatment of GH deficient children with two different GH doses: effect on final height and costbenefit implications. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 5158.
93. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study Experience. *Pediatrics.* 1998; 102: 5126.
94. Pozo J, Argente J, Barrios V, Gonzalez-Parra S, Munoz MT, Hernandez H. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Hormone Research.* 1994; 41: 185-92.

95. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F et al. Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Hormone Research*. 2003; 59: 7–15.
96. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol*. 1996; 45: 553-6.
97. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochicciolo P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 352-6.
98. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic GH deficiency, treated for between 2 and 15 years with human GH. *Eur J Pediatr*. 1981; 137: 155-64.
99. Bramswig JH, Schlosser H, Kiese K. Final height in children with GH deficiency. *Horm Res*. 1995; 43: 126-8.
100. Coste J, Letrait M, Carel JC, Tresca JP, Chatelain P, Rochiccioli P et al. Long term results of GH treatment in France in children of short stature: population, register based study. *Br Med J*. 1997; 315: 708-13.
101. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015; 2015: 1.
102. Miller BS. rhGH safety and efficacy update, *Adv. Pediatr*. 2011; 58: 207-41.
103. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction of adult height in growth hormone treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 925-31.
104. Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1966-74.

- 105.**Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 2900-05.
- 106.**Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010, 2010: 494656.
- 107.**Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr* 1999; 88: 72-5.
- 108.**Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics.* 1999; 104: 1000–4.
- 109.**Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr.* 2011;75: 276-83.
- 110.**Ben-Signor C, Carel JC, Polack M et al. Final height of growth hormone deficient patients treated before one year of age: a therapeutic model. *Horm Res.* 2009; 72: 45-6.
- 111.**Joss E, Zuppinger K, Schwarz HP, Roten H. Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy. *Pediatric Research.* 1983; 17: 676–9.
- 112.**Hibi I, Tanaka T, Tanae A, Kagawa J, Hashimoto N, Yoshizawa A et al. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)- treated GH- deficient children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1989; 69: 221-6.
- 113.**Ranke MB, Butenandt O. Idiopathic growth hormone deficiency: final height to treatment with growth hormone and effects of puberty and sex steroids. In *Induction of Puberty in Hypopituitarism.* Eds H Fritsch, Z Laron. Serono Symposia Reviews. 1989; 16: 84.

114. Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren- Lodeweyckx M, Malvaux P, Wolter R, Du Caju 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.
115. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res.* 1996; 39: 295–302.
116. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007; 68: 236-43.
117. Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P, Zucchini S, Salardi S, Balsamo A et al. Final height of patient treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients. *Eur J Endocrinol.* 1997; 137: 53-60.
118. Brämswig JH, Schlösser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1995; 43: 126-8.
119. Audí L, Gilabert A, Lloveras G, Martí-Henneberg C, Rodríguez Hierro F, Vilardell E et al. Long-Term GH Therapy: Epidemiology and Auxologic Outcome. *Horm Res.* 2002; 57: 113–9.
120. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(7):2338–2344.
121. de Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Berasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1167-71.
122. Huet F, Carel JC, Nivelon JL, Chaussain JL. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140: 29-34.
123. Boersma B, Rikken B, Wit JM. Catch-up growth in early treated patients with growth hormone deficiency. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 427-431.

124. Rappaport R, Mugnier E, Limoni C, Crosnier H, Czernichow P, Leger J et al. A 5-year prospective study of growth hormone (GH) deficient children treated with GH before the age of 3 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 452-6.
125. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008; 14: 143-54.
126. Dahlgren J, Wikland KA, Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment: Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005, 57(2): 216-22.
127. Tanaka T. Puberty and growth in children with growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Wilton P, eds. *Growth Hormone Therapy in KIGS10 Years' Experience* Heidelberg. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999: 8191.
128. Bocca G, Bruin N, Delemarre-van de Waal HA. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy in children with isolated growth hormone deficiency: final height benefit from postponing puberty? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 535-9.
129. Karavanaki K, Kontaxaki C, Maniati-Christidi M, Petrou V, Dacou-Voutetakis C. Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone (GH) deficiency on long-term GH therapy and factors affecting outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 397-405.
130. Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P, Price DA, Albertsson-Wikland K, Wilton P et al. 1999 Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. In: Ranke MB, Wilton P, eds. *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience*. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag; 93-110.
131. Bannink E, Djurhuus CB, Christensen T, Jons K, Hokken-Koelega A. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econ.* 2010; 13: 221-7.
132. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4873-8.

- 133.**Rikken B, Massa G, Wit M. Final height in a large cohort of dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *Horm Res.* 1995; 43: 135-7.
- 134.**Kristrom B, Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone. *Acta Paediatr* 1995, 84: 51-7.
- 135.**Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2009; 19: 1-11.
- 136.**Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Rosber S, Svensson B, Nierop AFM. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res.* 2000; 48: 475-84.
- 137.**Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y et al. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology.* 1994; 131: 27-32.
- 138.**Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. American Norditropin Study Group: Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2480-6.
- 139.**Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 90-8.
- 140.**De Muinck Keizer-Schrama S, Rikken B, Hokken-Koelega A, Wit JM, Drop S. Comparative effect of two doses of growth hormone for growth hormone deficiency. The Dutch Growth Hormone Working Group. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 12-8.
- 141.**Lindberg AB, Ranke MB: Data analyses within KIGS; in Ranke MB, Price DA, Rieter EO (eds): *Growth Hormone Therapy in Pediatrics, 20 Years of KIGS.* Basel, Karger. 2007; 23-26.
- 142.**Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-

final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc, Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653–60.

143. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose response trial. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74: 172-81.

144. Ross J, Czernichow P, Biller BM, Colao A, Reiter E, Kiess W. Growth hormone: health considerations beyond height gain. *Pediatrics*. 2010; 125: 906–18.



8. EKLER

8.1 Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

“BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN TEDAVİ İLE BÜYÜME DURUMUNUN VE ERİŞKİN BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ” BAŐLİKLİ ARAŞTIRMA İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Sayın Anne/ Baba;

Büyüme hormonu eksikliği tedavisinde kullanılan rekombinan büyüme hormonu, genellikle haftada 6-7 gün ve deri altına enjeksiyon yolu ile uygulanmaktadır. Tedavi ile hedeflenen; kısa dönemde büyümeyi yakalamak, daha sonra sabit büyüme hızı sağlamak ve uzun dönemde hedef boya uygun bir erişkin boya ulaşmaktır.

Bu araştırmada amacımız büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda büyüme hormonu tedavisini etkileyen faktörleri ve erişkin boya erişen hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmektir. Bu amaçla çocuğunuzun poliklinik dosyası incelenecektir.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analizin yürütücöleri tarafından uygun görölmeyen vakalar onayımıza bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler. Bu durum da takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığınız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr Ebru Oğultekin Vazgeçer, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Şehremini-İstanbul

Telefon: 0212 414 20 00, dâhili 31645 telefonundan arayabilirsiniz.

KATILIMCININ/HASTANIN BEYANI

Sayın Dr Ebru Oğultekin Vazgeçer tarafından İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Ebru Oğultekin Vazgeçer'i, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan ve 0212 414 20 00 / 31645 numaralı telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no...):

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no,.. faks no...):

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Dr. Ebru Oğultekin Vazgeçer

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı, İmzası, Görevi

8.2 Hasta Takip Formu Örneği

“BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN TEDAVİ İLE BÜYÜME DURUMUNUN VE ERİŞKİN BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ”

HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

TELEFON:

YAŞ:

CİNSİYET:

ADRES:

PERİNATAL DÖNEM

GEBELİKTE SORUNLAR:

GESTASYON HAFTASI:

DOĞUM ŞEKLİ:

DOĞUM TARTISI:

DOĞUM BOYU:

DOĞUMDA BAŞ ÇEVRESİ:

PERİNATAL SORUNLAR:

ASFİKSİ:

ÖZGEÇMİŞ

ANNE SÜTÜ ALMA SÜRESİ:

NÖROMOTOR GELİŞİM:

GEÇİRİLMİŞ HASTALIK ÖYKÜSÜ:

GEÇİRİLMİŞ OPERASYON ÖYKÜSÜ:

KRONİK HASTALIK:

SOYGEÇMİŐ

AKRABA EVLİLİĞİ VE DERECEŐİ:

ANNE BOYU:

BABA BOYU:

KARDEŞ ÖYKÜSÜ:

AİLEDE BENZER HASTALIK (BOY KISALIĞI / BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ) ÖYKÜSÜ:

AİLEDE ERKEN / GECİKMİŞ ERGENLİK:

ANNE MENARŞ YAŞI:

AİLEDE METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR (OBEZİTE, DİYABET, HİPERTANSİYON v.b.):

AİLEDE ÖNEMLİ HASTALIK ÖYKÜSÜ:

BAŞVURU SIRASINDA

TARİH: YAŞ:

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

FİZİK MUAYENEDE PATOLOJİK BULGU:

DİSMORFİK BULGU:

EK HASTALIK BULGUSU:

BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNE BAŞLANDIĞINDA

TARİH: YAŞ:

TEDAVİ ÖNCESİ HIPOFİZ MRI:

BH TEDAVİ SONLANMIŞSA:

TARİH: YAŞ: KEMİK YAŞI:

TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ:

NEDENİ:

PUBERTE BAŞLAMA YAŞI:

MENARŞ YAŞI:

PÜBERTE DURDURULDU İSE:

TARİH: YAŞ: KEMİK YAŞI:

TEDAVİ /TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ:

GNRH ANALOG KESİLME YAŞI: KEMİK YAŞI:

ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI TARİHTE

TEDAVİ DEVAM EDİYOR MU?: EVET/HAYIR TEDAVİ DEVAM EDİYORSA SÜRESİ:

BH EKSİKLİĞİNE EŞLİK EDEN BAŞKA HORMON EKSİKLİĞİ VAR MI? VARSA:

EKSİKLİK: TEDAVİ

BAŞLANGIÇ ZAMANI:

TANI ZAMANI: TEDAVİ DEVAM

EDİYOR MU?:

TETKİKLER: SONLANMIŞSA

TARİHİ

8.3 İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1718

Tarih : 28.09.2015

Konu : Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

Sayın Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 09/09/2015 gün ve 285372 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Ebru Oğultekin VAZGEÇER' in yürüteceği 2015/1665 dosya numaralı "Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların tedavi ile büyüme durumunun ve erişkin boyunun değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 18/09/2015 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların tedavi ile büyüme durumunun ve erişkin boyunun değerlendirilmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/09/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BELGELERİ	Karar No:16	Tarih: 18/09/2015			
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı görevli Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU' nun sorumluluğunda ve Dr. Ebru Oğultekin VAZGEÇER' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
ŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların tedavi ile büyüme durumunun ve erişkin boyunun değerlendirilmesi"		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	---		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>		
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

EBRU OĞULTEKİN VAZGEÇER

Genel

DÜZENLEME TARİHİ	15.03.2016		
T.C. KİMLİK NO	42490158014		
DOĞUM YERİ VE YILI	Erzurum-1987		
GÖREV YERİ	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
TEL	(212) 414 20 00	GSM	(0533) 568 43 59
E-POSTA	ebruogultekin87@hotmail.com	FAX	

Eğitim

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2000-2004	Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi
2004-2010	İstanbul Tıp Fakültesi
2011-	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Kurs ve Kongreler

Temek EKG Kursu	16 Nisan 2011
Biyostatistik Kursu	16 Eylül 2011
34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	03-06 Nisan 2012
Yeterli Tetkik İsteme Sanatı: Semptomdan Tanıya En Kısa Yol Kursu	29 Nisan 2012
Genel Pediatri Pratiğinde Sık Görülen Sorunlara Akılcıl Yaklaşım Kursu	03 Haziran 2012
Neonatal Resusitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı, İstanbul	11-13 Şubat 2013
35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	09-12 Nisan 2013
Çocuk Endokrinolojisi Kursu	11 Ocak 2014

Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Programı	29-31 Şubat 2014
Çocuk Cerrahisi Kursu	22 Mart 2014
İlk 15 Yaşta Çocuk Sağlığı ve İzlemi Kursu	08 Nisan 2014
36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	08-11 Nisan 2014
Bilimsel Araştırmalarda Temel İlkeler Kursu	02.04.2015
Enteral – Parenteral Beslenme Kursu	08 Nisan 2015
37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	08-11 Nisan 2015
İnvaziv ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kursu	16 Ağustos 2015
Çocuk Acil Kursu	27 Ekim 2015
Metabolik Hastalıklarda Acil Tanı ve Tedavi İlkeleri Kursu	07.01.2016
Çocuk Sağlığı İzlem Prensipleri	28 Ocak 2016
Denver-II Gelişimsel Tarama Testi Eğitimi	03 Nisan 2016
38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	04-06 Nisan 2016

Poster Bildirimleri

- Oğultekin E, Devecioğlu Ö, Ağan M, Özgüven A, Ünüvar A, Karakaş Z, Öztürk G, Anak S, Ağaoğlu L. Nadir Görülen Bir Lenfadenopati Nedeni (Masif Lenfadenopati Sinüs Histiyoitozu ve Rosai- Dorfman Hastalığı). 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 3-6 Nisan 2012.
- Karakaş Z, Karakılıç E, Oğultekin E, Karaman S, Özgüven A, Ünüvar A, Öztürk G, Anak S, Devecioğlu Ö, Ağaoğlu L. 34. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Yöntemi ile Hemoglobün Elektroförezü Sonuçlarımız. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 3-6 Nisan 2012.
- Oğultekin E, İnce Z, Uzunhan O, Bulut Ö, Gülümser S, Karaman S, Çoban A. Faktör 10 Eksikliğinde Nadir Bir Klinik Tablo: İntrauterin İntrakranial Kanama. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 9-12 Nisan 2013.
- Sütçü M, Oğultekin E, Topyıldız E, Günaydın BS, Acar M, Aktürk H, Oray M, Erol OB, Ağaçfidan A, Salman N, Somer A. HIV ile enfekte çocukta koroidal tutulumu olan miliyer tüberküloz: Nadir olgu sunumu. 59. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya 4-8 Kasım 2015.
- Oğultekin Vazgeçer E, Çakır H, Varkal MA, Yıldız İ, Kılıç A, Oğuz F, Ünüvar E. Aksiller Lenadenopati ile Prezente Olan Kikuchi- Fujimoto Hastalığı. 51. Türk Pediatri Kongresi İzmir 17-21 Mayıs 2015.

Diğer Aktiviteler

1. İ.Ü. İTF Çocuk Sağlığı ve Hatalıkları ABD ‘Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı’ düzenleme kurulu üyesi 2013-2014.
2. Diyabetli Aileleri İçin Hafta Sonu Eğitim Kampı-10, Silivri 20-21 Nisan 2013.

