

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

**BÜYÜME HORMON EKSİKLİĞİ TANISI ALAN HASTALARIN  
ETİYOLOJİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ  
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. EMİNE SAYIN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. SELDA AYÇA ALTINCIK**

**DENİZLİ  
2021**

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

**BÜYÜME HORMON EKSİKLİĞİ TANISI ALAN HASTALARIN  
ETİYOLOJİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ  
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. EMİNE SAYIN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. SELDA AYÇA ALTINCIK**

**DENİZLİ  
2021**

## TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince örnek aldığım, her koşulda desteğini hissettiğim, beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Selda Ayça ALTINCIK'a,

Berber çalışmaktan gurur duyduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana güvenip başasistanlık görevini layık gören başta Prof. Dr. Dolunay GÜRSES ve diğer tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tüm asistanlık dönemim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, hep beraber yürüyeceğimiz dostlarım Dr. Merve OĞUZ ve Dr. Burcu SEVİCİ SAMANCI' ya,

Güzel arkadaşlıklar kurduğum, birlikte uyum içinde çalıştığım tüm asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, beni yetiştirip büyüten çok kıymetli anne ve babama, hayatımda oldukları için kendimi şanslı hissettiğim sevgili kardeşlerime içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Emine SAYIN

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xii
ÖZET .....	xiii
SUMMARY .....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BÜYÜME .....	3
2.1.1. Normal Büyüme .....	3
2.1.2. Büyümenin Değerlendirilmesi .....	7
2.2. BOY KISALIĞI.....	13
2.2.1. Boy kısalığı olan çocuğa yaklaşım .....	13
2.2.2. Boy kısalığının sınıflandırılması .....	15
2.3. BÜYÜME HORMONU FİZYOLOJİSİ .....	17
2.3.1. Büyüme Hormonun Yapısal Özellikleri ve Salınımı .....	17
2.3.2. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Aksı .....	20
2.4. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ .....	24
2.4.1. Büyüme hormonu eksikliği tanısı.....	26
2.4.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinde Biyokimyasal İncelemeler .....	27
2.4.3. Büyüme Hormonu Tedavisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
4. BULGULAR .....	39
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ.....	39
4.2. ETİYOLOJİYE GÖRE DEĞERLENDİRME .....	43
4.3. BHE DÜZEYİNE GÖRE DEĞERLENDİRME .....	48

<b>4.4. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>49</b>
<b>4.5. FİNAL BOY VERİLERİ .....</b>	<b>52</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>65</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

aa	:aminoasit
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ADH	:Anti diüretik hormon
AGA	:Gebelik yaşına göre uygun bebek
ALP	:Alkalen fosfataz
ALS	:Asit labil subünit
BBH	:Biyoinaktif Büyüme Hormonu
BH	:Büyüme hormonu
BHBP	:Büyüme hormonu bağlayıcı protein
BHE	:Büyüme hormonu eksikliği
BH-R	:Büyüme hormonu reseptörü
BHSH	:Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BHSH-r	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü
B&P	:Bayley-Pinneau
Ca	:Kalsiyum
cAMP	:siklik adenozin monofosfat
CREB	:cAMP yanıtı element bağlayan protein
CSH-1	:Koryonik somatomammotropin hormonu-1
CSH-2	:Koryonik somatomammotropin hormonu-2
ÇHHE	:Çoklu hipofiz hormonu eksikliği
Delta KY	:takvim yaşı-kemik yaşı
ECLIA	:Elektrokemilüminesans
ERK ½	:Extracellular signal-regulated kinases ½

FISH	:Floresan in situ hibridizasyon
FSH	:Folikül stimulan hormon
ICP	:İnfancy-childhood-puberty, süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörleri
IGF-1	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
IUBG	:İntaruterin büyüme geriliği
ITT	:İnsulin tolerans testi
İBHE	:İzole büyüme hormon eksikliği
JAK2	:Janus Kinase 2
kDA	:kilodalton
KY	:kemik yaşı
LH	:Luteinizan hormon
MRG	:manyetik rezonans görüntüleme
p	:Persantil
P	:Fosfor
PRL	:Prolaktin
Ras-MAPK	:Ras- mitojen aktive edici kinaz
REM	:Rapid eye movement (hızlı göz hareketi)
RWT	: Roche–Wainer–Thissen
SD	:Standart sapma
SDS	:Standart sapma skoru
SGA	:Small for gestational age- gebelik yaşına göre küçük doğan

SPSS	:Statistical Package for Social Science
SS	:Somatostatin
STAT	:Signal transducer and activator of transcription
TSH	:Tirotropin
VA	:vücut ağırlığı
VKİ	:Vücut kitle indeksi
$\Delta$	:Delta



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** ICP Büyüme Modeli

**Şekil 2.** Erkeklerde testis gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri

**Şekil 3.** Kızlarda meme gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri

**Şekil 4.** 2-18 yaş erkek çocuklarında boy uzunluğu persantil eğrileri

**Şekil 5.** Ortadan Sapma (Standart Sapma, Gauss) Eğrisi

**Şekil 6.** Boy kısalığına yaklaşım algoritması

**Şekil 7.** Büyüme hormonu yapısı

**Şekil 8.** Büyüme hormonu reseptörü ve büyüme hormonu sinyal yolağı

**Şekil 9.** Büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** Çocukluk dönemleri

**Tablo 2.** Büyüme geriliği olan çocukta yapılacak tetkikler

**Tablo 3.** Boy kısalığı nedenleri

**Tablo 4.** Büyüme hormonu salınımını uyarıcı ve baskılayan etmenler

**Tablo 5.** Büyüme hormonu ve IGF-1 metabolik etkileri

**Tablo 6.** Büyüme hormonu eksikliği nedenleri

**Tablo 7.** Büyüme hormonu uyarıcı testleri

**Tablo 8.** Tedavi başlangıcında hastaların oksolojik özellikleri

**Tablo 9.** Hedef boy ve öngörülen yetişkin boylar

**Tablo 10.** Cinsiyetler arası tanı anı yaş ve oksolojik veri karşılaştırması

**Tablo 11.** Olguların puberte durumuna göre tanı anı yaş ve oksolojik verileri

**Tablo 12.** Tanı anında hastaların laboratuvar değerleri

**Tablo 13.** Cinsiyetler arası tanı anı laboratuvar değerleri karşılaştırması

**Tablo 14.** Tanı anı puberte durumuna göre laboratuvar değerleri

**Tablo 15.** BH etiolojisindeki alt grupların tanı anındaki verileri

**Tablo 16.** İzole BH eksikliği olan grubun yıllık değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 17.** İzole GH eksikliği olanların zirve BH yanıtına göre ayrılan alt grupların oksolojik ve laboratuvar değerleri karşılaştırması

**Tablo 18.** İzole GH eksikliği olanların zirve BH yanıtına göre ayrılan alt grupların klinik verilerinin karşılaştırması

**Tablo 19.** Cinsiyetler arası 1.yıl tedaviye yanıt karşılaştırması

**Tablo 20.** Tanı anı puberte durumuna göre 1.yıl tedavi yanıtları karşılaştırması

**Tablo 21.** Birinci yıl boy SDS değişimine göre tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyen grupların klinik verileri

**Tablo 22.** İBHE grubunda tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyenlerin tanı anı oksolojik verileri ve laboratuvar değerleri

**Tablo 23.** Final boy verileri

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1.** Alt gruplara göre tedavinin 1. yılındaki boy kazanımları (cm/yıl)

**Grafik 2.** Alt gruplara göre tedavinin 1. yılındaki delta boy SDS'leri

**Grafik 3.** BH tedavisi sonrası yıllara göre boy kazanımı (delta boy) ( cm/yıl)

**Grafik 4.** BH tedavisi sonrası yıllara göre boy kazanımı (delta boy SDS)

**Grafik 5.** Final boy verisi olanların tanı anı, hedef ve final boy standart sapma skorları

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, büyüme hormonu (BH) tedavisi alan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırmak, BH tedavisine yanıtı belirleyen faktörleri araştırmaktır.

Pamukkale Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nde 01.01.2013-01.06.2020 tarihleri arasında en az bir yıl BH tedavisi gören çocukların klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar tanılarına göre izole BH eksikliği (İBHE), çoklu hipofiz hormonu eksikliği (ÇHHE), Turner sendromu, diğer sendromlar, nörosekretuar disfonksiyon/biyoinaktif BH gruplarına ayrıldı.

Çalışmaya yaş ortalaması  $11,3 \pm 3,07$  olan toplam 268 hasta (156 erkek, 112 kız) dâhil edildi. Tanı anındaki ortalama boy standart sapma skoru (SDS)  $-2,73 \pm 0,76$  idi ve hastaların% 38,8'i prepubertaldi. Hastaların 231'i (% 86,1) İBHE, 15'i (% 5,5) nörosekretuar disfonksiyon/ biyoinaktif BH, 6'sı (% 2,2) ÇHHE, 8'i (% 2,9) Turner sendromu ve 8'i (% 2,9) nedeni belirlenemeyen sendromlara bağlı BH tedavisi almaktaydı. Hastaların 36'sında (13,4 %) patolojik MRG bulguları saptanırken, bunların içinde en sık (%6,1) hipofiz hipoplazisi yer almaktaydı.

ÇHHE olan grubun ortalama tanı yaşı ( $8.12 \pm 4.21$ ), İBHE ( $11.5 \pm 2.8$ ) olan gruptan daha düşüktü ( $p:0,04$ ). ÇHHE grubunun tanı anı IGF-1 SDS değeri İBHE grubundan anlamlı düşük saptandı ( $p=0,01$ ). BH uyarı testi zirve yanıtı, ÇHHE olan hastalarda diğer tüm gruplara göre önemli ölçüde daha düşüktü. Turner sendromlu hastalarda tedavinin ilk yılında büyüme hızı (cm / yıl) izole BHE 'den daha düşüktü. Tedavinin ilk yılında büyüme hızı (cm/yıl) ve delta boy SDS açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

İzole BHE olan hastalar BH uyarı testlerine verdikleri zirve yanıtı göre  $<3$ , 3-7 ve  $> 7$  ng/mL olarak gruplandırıldığında, tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı (cm/yıl) en fazla en az yanıt veren grupta ( $<3$ ng / ml) gözlemlendi.

İlk yıldaki büyüme hızı ile BH uyarı testine zirve yanıt, IGF-1 ve IGF-1 SDS' arasında negatif korelasyon bulundu. İlk yıldaki büyüme hızı (cm/yıl) ile hedef boy, kilo SDS, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VKİ SDS arasında pozitif korelasyon vardı. İlk yıldaki boy SDS'indeki değişiklik (birinci yıl delta boy SDS) ile tedavinin

başlangıcındaki boy SDS'si, L-Dopa testine zirve BH yanıtı, IGF-1 SDS arasında negatif bir korelasyon bulundu.

Delta boy SDS  $<0,3$  olması 'yetersiz yanıt' olarak kabul edildi. Tüm grupta tedaviye yetersiz yanıt verenlerin oranı % 24,3 idi.

Ortalama final boy SDS'si  $-1.31 \pm 0.78$  ve final delta boy SDS (tedavinin başlangıcı ve sonu arasındaki boy SDS'sindeki değişiklik)  $1,16 \pm 0,51$  idi. Final boy SDS erkeklerde  $-1,36 \pm 0,51$ ; kızlarda  $-1,27 \pm 0,93$  ( $p = 0,59$ ); tedavi başlangıcında prepubertal olanlarda  $-1,69 \pm 0,93$ , pubertal olanlarda  $-1,16 \pm 0,81$  saptandı ( $p = 0,1$ ).

Final boy ile tedavi başlangıcında boy SDS, 1. yıl büyüme hızı (cm/yıl) ve 1. yıl delta boy SDS arasında ilişki saptandı. Final delta boy SDS ile birinci yıl delta boy SDS ( $r=0.40$   $p<0.001$ ), birinci yıl büyüme hızı (cm/yıl) ( $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ), takvim yaşı ile kemik yaşı arasındaki fark ( $r=0.26$ ,  $p=0.04$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Final delta boy SDS final ile zirve BH yanıtı arasında negatif bir korelasyon vardı ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,04$ ).

**Sonuç olarak**, birinci yıl boy SDS ve birinci yıl uzama hızı final boyu öngörmede kullanılabilir değerlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** İzole büyüme hormonu eksikliği; Çoklu hipofiz hormonu eksikliği; büyüme hormonu tedavisi; final boy; ergenlik.

## SUMMARY

The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory features of patients who received recombinant human growth hormone (rhGH) treatment and *to investigate the factors that determine the response to rhGH treatment.*

The clinical features of children treated at least one year with rhGH treatment between 01.01.2013–01.06.2020 in the Pediatric Endocrinology Department of Pamukkale University were retrospectively analyzed. Patients were grouped according to diagnosis, either isolated GH deficiency (IGHD) or multiple pituitary hormone deficiency (MPHD), Turner syndrome, other syndromes, neurosecretory defects/bio-inactive GH.

In total 268 patients (156 boys, 112 girls) with mean age of  $11,3 \pm 3,07$  were included in the study. The mean height standard deviation score (SDS) at diagnosis was  $-2,73 \pm 0,76$  and 38,8% of the patients were prepubertal. 231 (86,1%) of patients were treated with GH due to isolated GHD, 15 (5,5%) due to neurosecretory dysfunction + bio-inactive GH syndrome, 6 (2,2%) due to MPHD, (2,9%), 8 (2,9%) due to Turner syndrome and 8 (2,9%) due to undetermined syndromes. Abnormal MRIs were found in 36 (13,4 %) children, within which hypoplastic anterior pituitary (6,1 %) was the most frequent finding.

The mean age of diagnosis of patients with MPHD ( $8,12 \pm 4,21$ ) was lower than that of the isolated GHD ( $11,5 \pm 2,8$ ) ( $p = 0,04$ ). Significantly lower levels of serum insulin-like growth factor-1 SDS were determined in the patients with MPHD than isolated GHD ( $p = 0,01$ ). The GH stimulation test peak response was significantly lower in patients with MPHD than all of the other groups. Growth rate (cm/year) in the first year of treatment in patients with Turner syndrome was lower than that of the isolated GHD. There were no any significant difference between groups regarding growth rate (cm/year) and delta height SDS in the first year of treatment.

When the patients in isolated GHD were grouped according to the maximum response to stimuli as <3, 3-7, and >7 ng/ml, the best growth rate (cm/year) in the first year to therapy was observed in the group with the least response (<3ng/ml).

A negative correlation was found between the growth rate in the first year and peak response to GH stimulation test, IGF-1 and IGF-1 SDS. A positive correlation was between growth rate (cm/year) in the first year and target height, weight SDS, body mass index (BMI) and BMI SDS. A negative correlation was found between the change in height SDS in the first year (first year delta height SDS) and height SDS at the beginning of the treatment, peak GH response to L-Dopa GH stimulation test, IGF-1 SDS. Delta height SDS<0,3 was considered a “poor” response. In all group, poor response ratio was 24,3%.

Mean final adult height (FAH) SDS was  $-1,31 \pm 0,78$  and delta height-SDS (the change in height SDS between the beginning and end of treatment) was  $1,16 \pm 0,51$ . FAH-SDS was  $-1,36 \pm 0,51$  in males;  $-1,27 \pm 0,93$  in females ( $p=0,59$ );  $-1,69 \pm 0,93$  in the patients who were prepubertal at beginning of treatment and  $-1,16 \pm 0,81$  in the patients who were pubertal at beginning of treatment ( $p=0,1$ ).

FAH was correlated with height SDS at the beginning of treatment, the growth rate in the first year (cm/year) and first year delta height SDS. A positive correlation was found between final delta height SDS and first year delta height SDS ( $r=0.40$   $p<0.001$ ), growth rate (cm/year) in the first year ( $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ), difference between chronological age and bone age ( $r=0.26$ ,  $p=0.04$ ). There was a negative correlation between peak GH test response and final delta height SDS ( $r=-0.19$ ,  $p=0.04$ )

**As a conclusion,** first year delta height SDS and growth rate were the major predictive factors for FAH.

**Keywords:** Isolated growth hormone deficiency; multiple pituitary hormone deficiency; growth hormone treatment; final height; puberty.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme, döllenme anından başlayıp erişkin boya ulaşmaya kadar devam eden, doku farklılaşmasını, gelişmesini ve olgunlaşmasını düzenleyen birçok mekanizmanın yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Büyüme ve gelişmeyi etkileyen etmenler arasında; doğum öncesi dönemde maternal sağlık, intrauterin çevre, plasental somatomammotropinler ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) yer alırken, doğumdan sonraki dönemde beslenme, çevresel faktörler, büyüme ve tiroit hormonu, ergenlik döneminde ise cins steroidleri (östrojen ve testosteron) sayılabilir. Yaşına ve cinsiyetine göre normal bir büyüme eğrisine sahip olmak çocuk sağlığının en önemli göstergelerinden biridir (1).

Normalde ilk iki yıldan sonra çocuklar anne ve babalarının boyları ile belirlenen ailevi hedef boylarına uygun şekilde büyürler. Hedef boy, final boyun önemli bir belirleyicisidir (2).

Boy kısalığı çocuk endokrin polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindedir. Boyun, kronolojik yaş ve cinsiyete uygun persantil eğrilerinde 3. persantilin veya -2 standart sapma skorunun (SDS) altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır. Boy kısalıkları çoğunlukla normalin varyantı olmakla birlikte sistemik bir hastalık veya endokrin patolojilerden kaynaklanabilir (2,3).

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) büyüme geriliği, büyüme hızında azalma, büyüme geriliğini açıklayacak diğer nedenlerin olmaması iskelet maturasyonunda gecikme ve büyüme hormonunun salgılanmasının bozulması ile karakterizedir. İdiyopatik büyüme hormonu eksikliği ailesel ya da sporadik olabilir. Değişik yayınlarda görülme sıklığı 1/4000 ile 1/60.000 çocukta bir olarak bildirilmiştir. Klasik BHE insidansının yaklaşık olarak 1/10.000 olduğu tahmin edilmektedir (4).

Boy kısalığına neden olabilecek hipotiroidi, malnutrisyon gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıda yer alan kriterlere sahip olan hastaların BHE açısından değerlendirilmesi önerilir (5).

- Boy  $<-2$  standart sapma skoru (SDS) ve son bir yıldaki büyüme hızı  $<-1$  SDS



olması ya da 2 yaş üstü çocuklarda boy SDS'de 0,5'den fazla gerileme saptanması,

- Boy SDS- hedef boy SDS  $<-1,5$  olması,
- Boy kısalığı olmayan çocuklarda son bir yıl içinde büyüme hızının  $-2$  SDS altında ve son iki yıl içinde de  $-1,5$  SDS altında kalması
- İntrakraniyal lezyon bulgularının olması,
- Çoklu hipofiz hormon eksikliği bulgularının olması,
- BHE'nin yenidoğan dönemine özgü belirti ve bulgularının olması

Oksolojik ve klinik bulgular BHE'yi destekliyorsa, BH salınımını yansıtan IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinin yaş ve cinsiyet için  $-2$  SDS altında olması durumunda büyüme hormonu (BH) uyarı testlerinin yapılması düşünülmelidir. BH uyarı testlerinin en az ikisine düşük yanıt alınması ( $<10$  ng/mL) ile BHE tanısı konur (6).

BHE ve boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda BH tedavisi uygulanmaktadır. BH tedavisinin amacı, büyüme hızını arttırmak ve nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır. Tedavide 1985 yılından bu yana rekombinan BH kullanılmaktadır (7).

BH tedavisinin etkinliğini göstermede yıllık boy kazancı (cm/yıl) ve uzama hızı SDS'si kullanılmaktadır. Tedavinin 1.yılındaki uzama SDS'si final boyu öngörmede en önemli göstergelerden biridir (8). Ayrıca hastaların tedaviye uyumu da tedavi başarısını oldukça etkilemektedir. Tedavi başarısının prepubertal dönemde tedaviye başlanan hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı polikliniğimize boy kısalığı nedeniyle başvuran, izole BHE, Nörosekretuar Bozukluk ve Biyoaktif Büyüme Hormonu (BBH) tanısı olan, BH tedavisi verilen hastalarda başvuru bulguları ve tedaviye yanıtları, BH tedavisinin etkinliği, komplikasyonları, hastanın tedaviye uyumu, tedavi öncesi ve sonrası bulguları retrospektif olarak incelenerek BH tedavisinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada sonucunda, yerel verilerimizin değerlendirilip literatür ile karşılaştırılması, BHE tanı ve tedavisindeki yaklaşım farklılıklarına, kendi verilerimiz ile katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BÜYÜME

#### 2.1.1. Normal Büyüme

Büyüme, döllenme anından başlayıp erişkin boya ulaşıncaya kadar devam eden, doku farklılaşmasını, gelişmesini ve olgunlaşmasını düzenleyen birçok mekanizmanın yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Büyüme, organizmadaki hücre sayısının ve hücrelerin büyüklüğünün artması ile ilgili iken gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu oluşur. “Sağlıklı çocuk” hastalık belirtileri göstermeyen, aynı zamanda takvim yaşına (kronolojik yaşına) uygun bir vücut büyümesi, ruh ve zekâ gelişimi, fizyolojik olgunlaşma gösteren çocuk olarak tanımlanır. Olumsuz koşulların en fazla etkilediği kesim, büyümenin en hızlı ve dış etkilere en duyarlı olduğu antenatal dönem ile süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemleridir. Bu yaşlarda karşılaşılan kötü beslenme, enfeksiyonlar gibi olumsuz durumlar, geri dönüşümsüz bozukluklarla sonuçlanabilir. Bu nedenle bir toplumun çocuklarının büyüme ve gelişme durumu, o toplumun sosyoekonomik durumunun güvenilir bir göstergesidir (1,10).

Büyümeden sorumlu hormonlar, yaşamın evrelerine göre değişkenlik gösterir. Büyüme; prenatal dönemde büyüme hormonları (koryonik somatomammotropinler), postnatal dönemde büyüme hormonu ve tiroit hormonu, ergenlikte testosteron ve östrojen gibi hormonların ortak etkileşimi sonucu görülen bir süreç olarak ifade edilmektedir (11). Buna göre çocukluk dönemleri tabloda verilmiştir (10).

Başka bir kaynakta ise, büyümenin evreleri 4'e ayrılmıştır ki burada Karlberg'in ICP (infancy-childhood-puberty, süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik) büyüme modelinden esinlenilmiştir (12). Buna göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

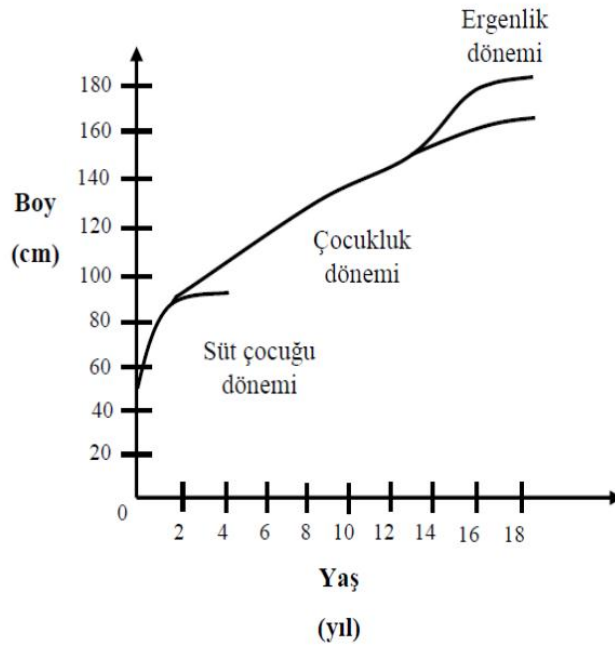
- 1- İntrauterin fetal dönem,
- 2- Süt çocukluğu dönemi,
- 3- Çocukluk dönemi,
- 4- Ergenlik dönemi.

**Tablo 1.** Çocukluk dönemleri (10)

Doğum öncesi dönem	Embriyonel dönem (0–8 hafta) Fetal dönem (9 hafta–doğum)
Doğum sonrası dönem	Yeni doğan dönemi (0–4 hafta) Süt çocukluğu dönemi (1–12 ay)* Oyun çocuğu dönemi (1–3 yaş) Okul öncesi çocuğu dönemi (4–5 yaş) Okul çocuğu dönemi (kız: 6–10 yaş; erkek 6–12 yaş) Ergenlik dönemi (kız:10–16 yaş; erkek 12–18 yaş)

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

Karlbeg’in ICP-büyüme modeli, büyüme eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır. Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisinde doğum sonrası ilk 3 yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşça ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır; çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenecek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (13,14),(Şekil 1).



**Şekil 1.** ICP Büyüme Modeli (13,14)

İntrauterin büyümede genetik faktörlerden çok, maternal faktörler sorumludur. Metabolik etkiler, beslenme, fetomaternal dolaşım ile taşınan hormonlar ve oksijen büyümenin belirleyicileridir. Fetüsün büyümesinde ve farklılaşmasında en önemli etkiyi insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) gösterir. İnsulin de fetal büyüme üzerinde etkilidir (15).

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

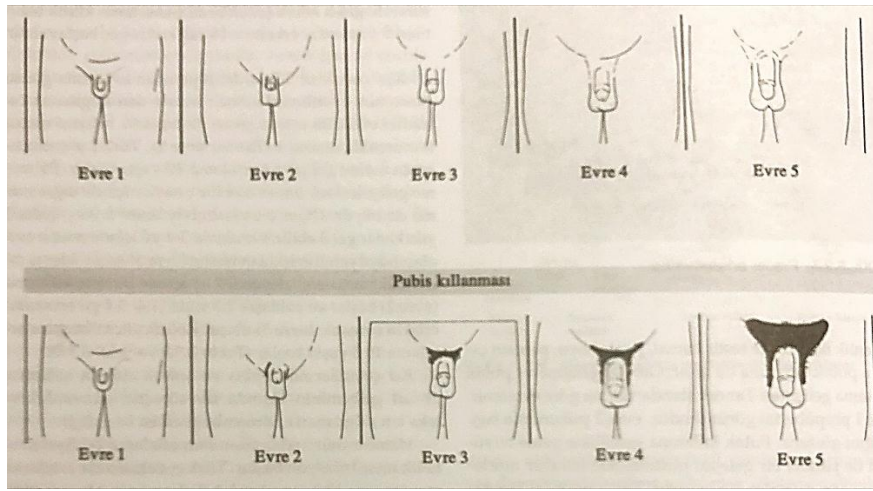
Doğumdan sonraki ilk 2 ay, boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, bir yaşında 12 cm/yıla geriler ve toplamda ilk yıl 25 cm ortalama ulaşır. Yaşamın ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, üçüncü yılında çocukluk ortalamasına eş değer olacak şekilde 7 cm/yıl'a düşer (16).

Çocukluk dönemi; büyüme hormonunun (tiroit hormonları normal ise), büyümenin asıl yönlendiricisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa, ilk kez süt çocukluğunda 6 aylıkken fenotipe yansımaya başlar, 4 yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (12,13).

Çocukluk döneminde, 3 yaş sonunda büyüme daha yavaş tempoda devam eder. Ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a gerilemiştir, ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, puberte öncesi 5- 5,5 cm/yıl'a geriler (12).

Puberte, büyümenin yeniden hızlandığı ve biyolojik değişim ve olgunlaşmanın tamamlanarak çocuğun artık erişkine dönüştüğü dönemdir (1). Bu dönemde cins steroidlerinin etkisiyle BH ve IGF-I aksında değişiklikler olur, BH, IGF-I ve IGFBP-3 miktarları artar. Yanı sıra normal büyüme ve boy uzaması için tiroit hormonlarının da normal düzeylerde olması gerekir (16).

Ergenlik dönemi kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri, erkeklerde ise testis hacmi ve pubik kıllanma evreleri izlenerek değerlendirilir (17). Günümüzde ergenlik gelişimini değerlendirmede, Tanner–Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Erkek ve kız çocuklarında Tanner'e göre evreler şekil 2 ve 3'te gösterilmiş olup, evre 1 prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir (1). Erkek çocuklarda testis hacminin 4 ml ve üzerinde olması veya testis uzun ekseninin 2,5 cm ve üzerinde olması ile ergenlik dönemi başlar. Bu durum erkekte 9-14 yaşları arasında gerçekleşir (1).



**Şekil 2.** Erkeklerde testis gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri (1)

Kız çocuklarında meme gelişimi ve daha düşük oranda pubik kıllanma ile ergenlik dönemi başlar.

Kızlarda meme gelişim evreleri:

Evre 1: Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.

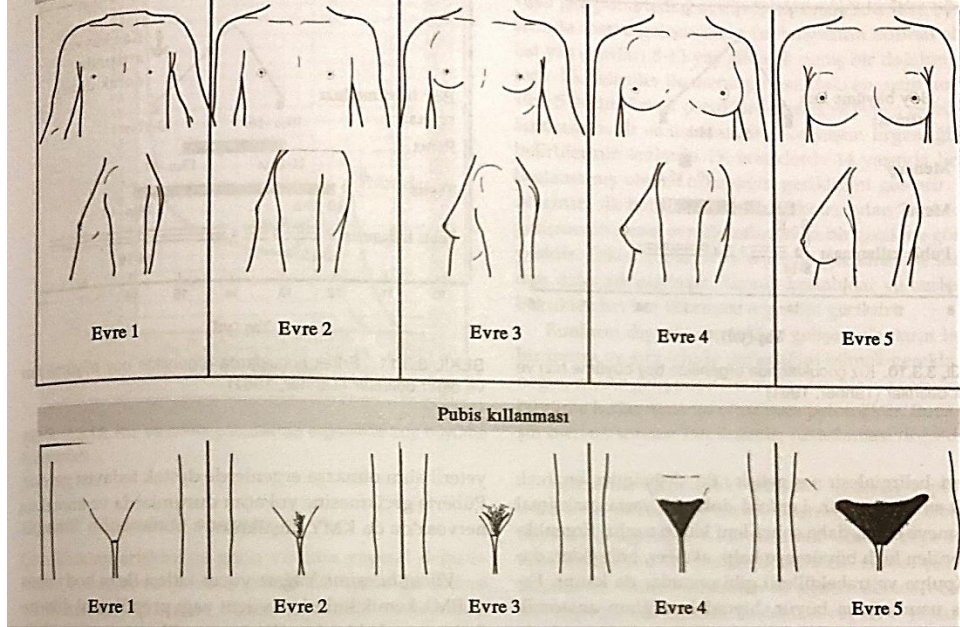
Evre 2: Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.

Evre 3: Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.

Evre 4: Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşur.

Evre 5: Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntısı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Kızlarda meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Kızlarda meme gelişimini ortalama  $1,8 \pm 0,6$  yıl sonra menarş izler. Menarş olduğunda çocuk nihai boyunun % 97,5'ine ulaşmıştır.



**Şekil 3.** Kızlarda meme gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri (1)

Ergenlikte büyümenin en hızlı olduğu döneme “doruk/zirve büyüme hızı” evresi denir. Zirve evresine kızlarda ergenliğin başlangıcında, meme evre 2–3 iken, erkeklerde ise ergenliğin ortasında, genital evre 3-4’te ulaşılır. Kızlarda 7–8 cm/yıl olan zirve büyüme hızı, erkeklerde 8-9 cm/yıl ortalamasındadır. Ergenlik boyunca kızlar ortalama 16-25 cm, erkekler 25-28 cm uzar. Hem erkekler hem kızlar ergenlik döneminin sonunda erişkin boyunun % 99’una ulaşır. Büyüme erkeklerde 18 yaş, kızlarda ise 16 yaş civarında büyüme kıkırdaklarının kapanması ile durur (10).

### **2.1.2. Büyümenin Değerlendirilmesi**

Bebek ve çocuk sağlığı izleminin en önemli yönü büyümenin izlenmesidir. Normal büyümeden sapmalar hastalık, beslenme problemi veya gelişimsel bir bozukluğu gösterebilir (18).

Yenidoğan döneminin ilk 15 gününde özellikle ağırlık artışı sık aralıklarla (haftada 1 kez ya da daha sık) değerlendirilir. Birinci aydan itibaren 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan 2 yaşına kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir,

6 yaşından başlayarak da erişkin döneme kadar yılda bir her çocuğun büyüme ve gelişme yönünden değerlendirilmesi uygundur. Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi en az bir yıl olmalıdır (1).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır (19):

- 1- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı,
- 2- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- 3- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- 4- Baş çevresi ve baş çevresi artış hızı
- 5- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- 6- Hedef boy
- 7- Kemik yaşı
- 8- Ergenliğin değerlendirilmesi

Değerlendirmeler için kullanılan gereçler ise;

- 1- Büyüme eğrileri
- 2- Duyarlı terazi
- 3- Harpenden stadiyometresi
- 4- Özel boy ölçüm masası
- 5- Esnemeyen mezur
- 6- Prader orşidometresi
- 7- Bebeklerde diz, çocuklarda baskın olmayan el bilek grafisidir.

### ***Vücut Ağırlığı***

İki yaşından küçük çocuklar için en fazla 10 gr'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 gr'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler giysisiz ve bezsiz olarak, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Sağlıklı bir çocukta ilk 6 ayda günde 20-30 gr/gün ağırlık artışı görülür. Büyümenin kısmen yavaşlaması ile ikinci 6 ayda ağırlık artışı 15-20 gr/gündür. 12-24 ay arasında sağlıklı çocuk ortalama haftada 50 gr kadar alır. Kabaca 5. ayda çocuğun vücut ağırlığı doğum ağırlığının iki katına, 12. ayda üç katına, 24. ayda dört katına ulaşır (1).

### ***Boy uzunluğu***

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. İki yaşına kadar sırt üstü yatar pozisyonda özel "yatay ölçüm masasında", iki yaşından sonra ise Harpendan stadiyometresi ile boy ölçümü yapılır. Bu cihazda başa temas eden düzlemin geniş olması sebebi ile başın en tepe noktasından ölçüm yapılabilmektedir. İki yaşa kadar yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta yapılan boy ölçümüne göre ortalama olarak bir cm daha uzun saptanmıştır (20).

### ***Vücut kitle indeksi (VKİ)***

Beslenme durumunu değerlendirmede vücut ağırlığı ile birlikte boy uzunluğunu da dikkate almak gerekir. Bu amaçla vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplanan VKİ standart tablo ve eğrileri kullanılmaktadır (21).

### ***Baş çevresi ve baş çevresi artış hızı***

Baş çevresi esnek olmayan bir mezür ile ölçülmelidir. Ölçüm mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapılır. Doğumdan önceki haftalarda ve doğumdan sonraki ilk aylarda vücudun en hızlı büyüyen bölümü baştır ve sağlıklı çocukta başın büyümesi beynin büyümesini yansıtır (1).

### ***Vücut bölümlerinin birbirine oranları***

Gövde ve ekstremiteler büyümesinin birbirine uyumlu olup olmadığını kontrol için kullanılan ölçütlerdir. Bunlar arasında baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu sayılabilir (10).

Vücut oranları hesaplanırken oturma boyu ile boy uzunluğu oranı, üst ve alt ekstremiteler oranları hesaplanır. Büyüme kıkırdaklarının erken kapanması durumunda ekstremiteler kısa kalır, oran büyür. Hipogonadizmde ise ekstremiteler fazla uzadığı için oran küçülür (22).

Akondroplazi, hipokondroplazi, Turner sendromu gibi durumlarda ekstremitelerde kısalık, spondiler displazilerde ve skolyozda gövde kısalığı izlenir (1).



### ***Hedef boy***

Bir çocuğun büyüme gelişmesinde ki en önemli faktörlerden birisi anne ve baba boyudur. Normal büyüyen bir çocuğun boyu 6-12 aylıktan sonra genetik potansiyeline uygun bir persantile yaklaşılmaya başlar. 2-3 yaşından sonra anne- baba boyu ile çocuğun boyu anlamlı bir ilişki gösterir. Bu nedenle çocuğun hedef boyunu hesaplamak önemlidir (23).

Türk toplumu için bir kız çocuğunda hedef boy, (anne boyu + baba boyu - 13 cm) /2 formülü ile hesaplanırken erkek çocuğunda ise (anne boyu+ baba boyu + 13 cm) /2 formülü ile hesaplanır (2).

### ***Erişkin boyun öngörülmesi***

Tahmini boy, ölçülen boy ve kemik yaşının birlikte değerlendirilmesi ile hesaplanan, çocuğun ileride ulaşabileceği öngörülen boydur. Çocuğun ulaşacağı erişkin boyu hesaplamada sıkça kullanılan yöntemler arasında Bayley–Pinneau, Tanner–Whitehouse ve Roche–Wainer–Thissen sayılabilir (24).

### ***Takvim Yaşı (Desimal Yaş)***

Çocuğun yaşının her ölçümdeki tarihinde aynı şekilde gün, ay, yıl olarak kaydedilmesi not edilmesi ölçümlerin doğru yapılabilmesi için gerekmektedir. 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 (10).

### ***Büyüme Hızı***

Boy kısalığının temel değerlendirmelerinden biridir. En az altı ay aralarla yapılmış ölçümler esas alınarak ve desimal yaş kullanılarak hesaplanır. Ölçümler arası boy farkı hesaplandıktan sonra desimal yaşların farkı alınır. Boy farkı desimal yaş farkına bölünür, sonuç büyüme hızını verir. Yıllık büyüme hızı SDS, yaşa ve cinsiyete göre ortalamadan uzaklığını gösterir. Büyüme hızı yaşamın farklı dönemlerinde (intrauterin, süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi) farklılık gösterir (25).

### ***Büyüme Eğrileri***

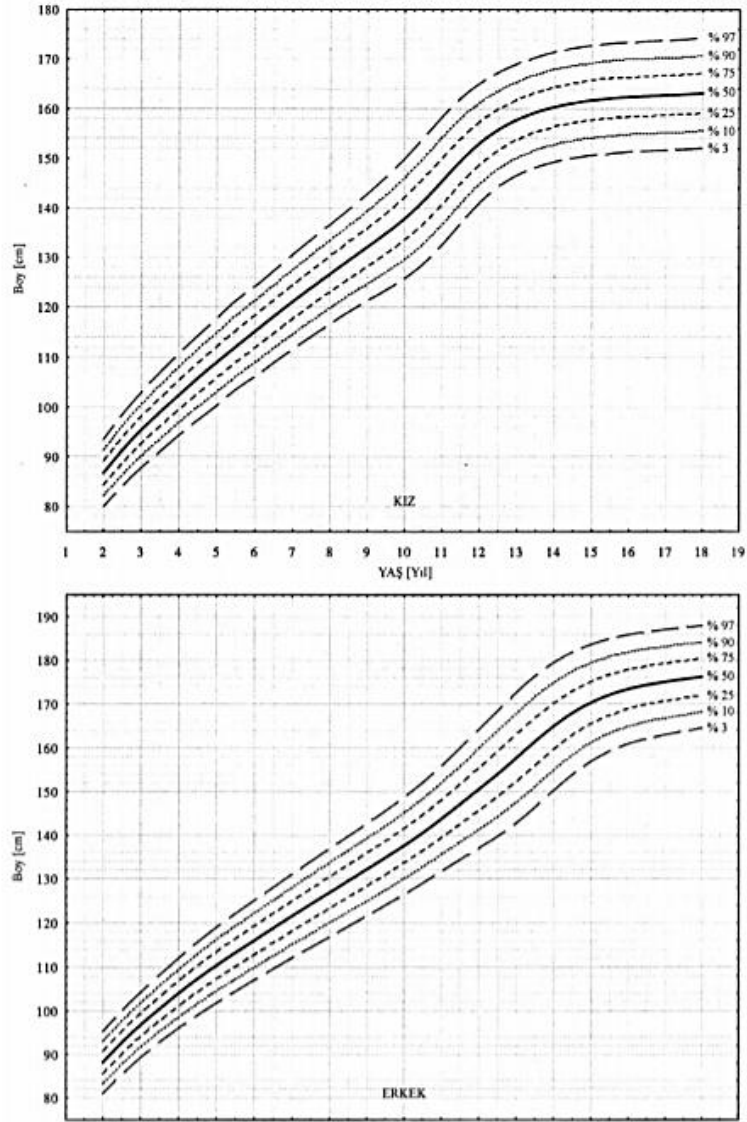
Toplumun standart referans değerini oluşturacak tüm ölçümler, normal dağılımı gösterecek şekilde persantil dağılım veya standart sapma (z-skoru) olarak ifade edilir (26). Bu standart değerler, aynı popülasyondaki beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan, sağlıklı orta-yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanır (25).

Persantil eğrileri pediatri de en yaygın kullanımı olan referans değerlerdir (1). Çeşitli yaşlardan sağlıklı çocuk gruplarında genellikle aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerinin dağılımını gösteren eğrilerdir (1,10).

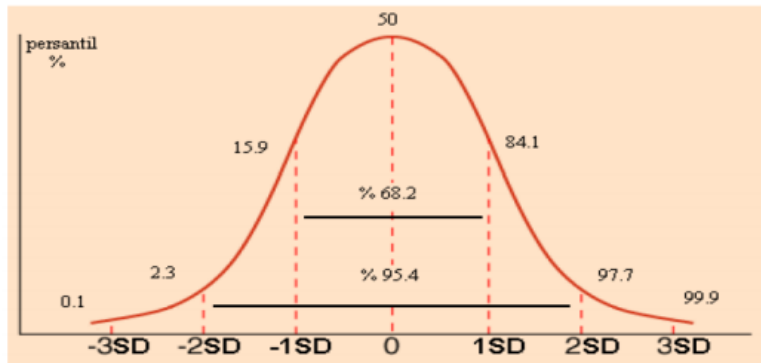
Persantil eğriler genellikle yaşa göre 3, 10, 25, 50, 75, 90 ve 97. persantil (p) gösteren 8 eğriden oluşur. Standardı oluşturan sağlıklı çocuk grubunda aynı yaş ve cinsten 100 normal çocuk olduğu varsayılırsa elde edilen boy ölçüm değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanırsa, baştan 3. ölçüm değeri 3. p, 10. çocuğunki 10. p, 25. çocuğunki 25. p, ortanca (medyan) değer 50. p oluşturacaktır (27).

Türk çocuklarının yaşa göre büyümesinin değerlendirilmesinde Neyzi ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışma (19) sonucunda hazırlanan vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi persantil eğrileri (Şekil 4) kullanılırken, yüzyılın eğilimi (secular trend) olarak adlandırılan büyüme ve gelişme temposundaki hızlanma ve olgunlaşmanın daha erkene kayması sonucu 2015 yılında yapılan çalışmada bu değerler revize edilmiştir (21).

Ortadan sapma, standart sapma ya da Gauss eğrisi, dikey eksen çocuk sayısını, yatay eksen de ölçümleri gösterecek şekilde değerler grafiksel çizilecek olursa aynı özellikleri taşıyan çocukların boylarının normal dağılımını gösterir. Çocukların % 68,2'si, ortalama değer  $\pm 1$  SD sınırları içinde bulunur. Ortalama değer  $\pm 2$  SD sınırına ise daha büyük bir grup yani çocukların yaklaşık olarak % 95,4'ü girer (Şekil 5). Normali tanımlarken bu ölçüt alınarak ortalama değer  $+ ve - 2$  SD aralığı kullanılır. Şekil de görüldüğü gibi  $- 2$  SD yaklaşık olarak 3 (2,3) persantile ve  $+ 2$  SD ise 97 (97,7) persantile denk gelmektedir (10).



Şekil 4. 2-18 yaş erkek çocuklarında boy uzunluğu persantil eğrileri (19)



Şekil 5. Ortadan Sapma (Standart Sapma, Gauss) Eğrisi (10)

### ***Kemik yaşı***

Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve sonraki süreçte boy uzamasının ne kadar olacağı ile ilgili yol gösterir. Kemik yaşının değerlendirilmesi ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyük çocuklarda kullanılmayan el ve el bileği direkt grafi görüntüsünün standart atlaslar (Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası) kullanılarak karşılaştırılması ile yapılır (2,24).

## **2.2 BOY KISALIĞI**

Toplumun, aynı yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde çocuğun boyunun 3. persantil ya da -2 SD'nin altında saptanması boy kısalığı olarak tanımlanır (10).

Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği olduğunu söylemek için aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması gereklidir (28):

- Boyunun 3 persantilin/ -2 SDS altında olması,
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması (<25 p veya -0,8 SDS) ve persantil kaybetmesi,
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),
- Boy kısalığına eşlik eden şişmanlık, mikropenis vb. gibi ek bulguların olması,
- KY' nin takvim yaşına göre -2 SDS altında olması,
- Vücut oranlarının bozuk olması,
- Dismorfik özelliklerin varlığı.

### **2.2.1. Boy kısalığı olan çocuğa yaklaşım**

Kısa boylu çocuğun ilk muayenesinde doğum öyküsü, doğum sırasındaki vücut ölçüleri, büyüme beslenme özellikleri, geçirdiği hastalıklar, sistemik hastalık

öyküsü, anne-babanın büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boylulukla giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Değerlendirmede ilk amaç boy kısalığının patolojik olup olmadığını tanımlamaktır (23).

Ölçümler yapıldıktan sonra ayrıntılı fizik muayene, ergenlik durumu değerlendirmesi ve mental kapasite değerlendirilir. Çocuğun genel görünümü, cilt rengi, vücudun orantısal görünümü, ellerde ve ayaklarda anomali, ekstremitelerde kısalık, kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği, kardiyak üfürüm, hepatosplenomegali, genetik hastalık düşündürecek tipik yüz görüntüsü, görme bozukluğu olup olmadığı, meme başı ayrıklığı, pigmente cilt lekeleri, inmemiş testis gibi bulguların olup olmadığına bakılır (29).

Kısa boylu çocuğun öykü ve fizik muayenesinde belirgin bir bulgu yoksa kronik, sistemik ve endokrinolojik hastalıkları dışlamak amacıyla aşağıdaki tetkiklerin yapılması önerilir (Tablo 2) (30,31).

**Tablo 2.** Büyüme geriliği olan çocukta yapılacak tetkikler (30,31)

<b>Birinci basamak</b>	<b>İkinci basamak</b>
El, el-bilek grafisi, kemik yaşı tayini	İskelet grafileri
Tam kan sayımı	LH / FSH
Eritrosit sedimentasyon hızı	Sella ve hipofiz görüntülemesi
Böbrek fonksiyon testleri: üre, kreatinin, idrar analizi	Dinamik BH uyarı testleri: ITT, L-Dopa, Klonidin vb.
Karaciğer fonksiyon testleri	Karyotip tayini
Ca, P, ALP	Parathormon, serbest vitamin D3 düzeyleri
Kan folat ve vitamin B12 düzeyi	Uykuda BH salınımı
Tiroit fonksiyon testleri	IGF-1 jenerasyon testi
Çölyak taraması	Çölyak ve diğer malabsorbsiyon şüphelerinde ince barsak biyopsisi
IGF-1, IGFBP3 düzeyleri	

ALP: alkalen fosfataz, BH: büyüme hormonu, Ca: kalsiyum, FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGFBP3:insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, ITT: insülin tolerans testi, , P:fosfor

### **2.2.2. Boy kısalığının sınıflandırılması**

Boy kısalıklarının %50 – 80'ini normalin varyantı olan boy kısalığı geri kalanını patolojik boy kısalığı olguları oluşturmaktadır (2).

Boy kısalığının nedenleri Tablo 3'te gösterilmiştir. İdiopatik boy kısalığında, çocuğun boyu, topluma göre belirlenmiş standart büyüme eğrilerine göre 3 persantilin veya -2 SD'nin altında olmakla beraber yıllık boy uzama hızı normal sınırlar içerisindedir. Altta yatan endokrin, metabolik ve diğer boy kısalığı nedenleri saptanmamıştır. Normalin varyantı olarak kabul edilir (3,31).

**Tablo 3.** Boy kısalığı nedenleri (3,31)

<b>1. İdiyopatik boy kısalığı ( normalin varyantı)</b>		
Genetik (ailevi) boy kısalığı		
Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi		
<b>2. Patolojik boy kısalıkları</b>		
<b>Vücut oranlarını bozanlar</b>	<b>Vücut oranlarını bozmayanlar</b>	
İskelet displazileri	<i>Prenatal</i>	<i>Postnatal</i>
Radyasyon	IUBG/SGA	Malnutrisyon
Raşitizm	Sendromlar	Endokrin bozukluklar (BHE, hipotiroidi, Cushing sendromu vb.)
	Kromozom anomalileri	Kronik hastalıklar
	Konjenital metabolik hastalıklar	Psikososyal nedenler

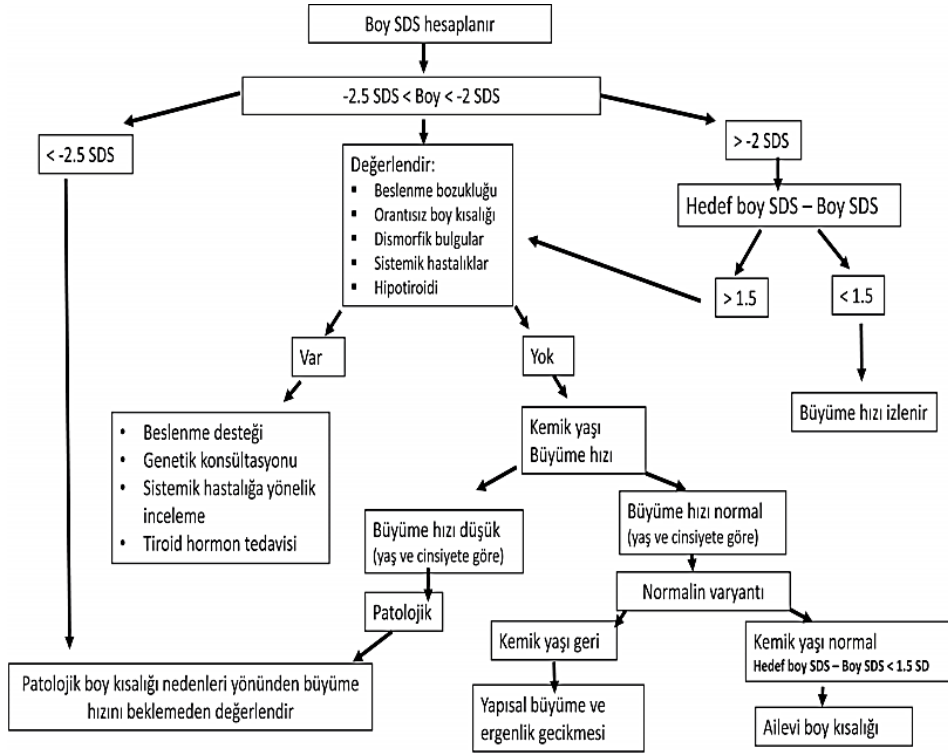
BHE: büyüme hormon eksikliği, IUBG: intrauterin büyüme geriliği, SGA: gebelik yaşına göre küçük doğan

İdiyopatik boy kısalığı tanısı için aşağıda belirtilmiş ölçütlerin bulunması gerekir.

- Doğum ağırlığı gestasyonel yaşına göre normal olmalı
- Vücut oranları normal bulunmalı
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı
- Psikiyatrik veya duygusal bozukluk bulunmamalı
- Beslenme durumu normal olmalı
- Endokrin bir sorun olmamalı
- Büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olmalıdır.

Patolojik boy kısalıklarına neden olan çok sayıda etiyolojik neden vardır. Literatürde sıklığı % 20 – 34,3 arasında bildirilmektedir (1).

Boy kısalığı ile başvuran hastalarda tanıya yönelik algoritma şekil 6'da gösterilmiştir (32).



Şekil 6. Boy kısalığına yaklaşım algoritması (32)

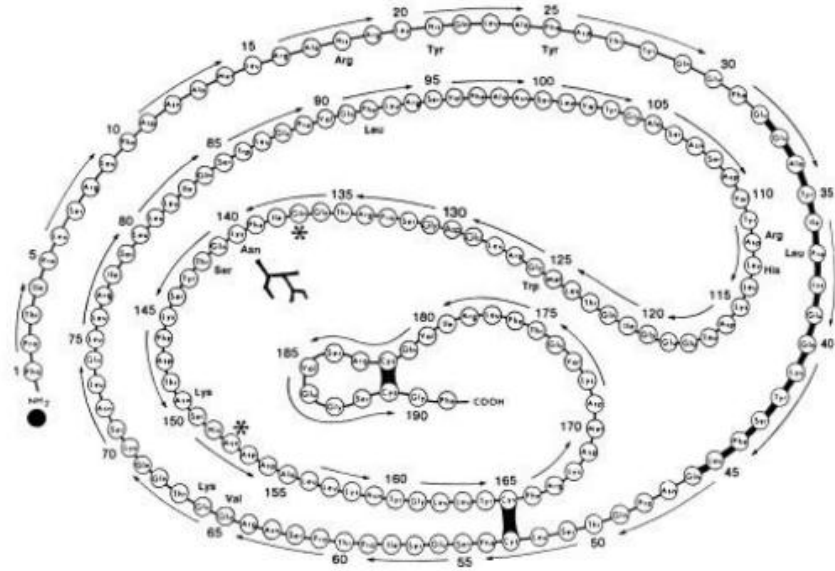
## 2.3. BÜYÜME HORMONU FİZYOLOJİSİ

### 2.3.1. Büyüme Hormonun Yapısal Özellikleri ve Salınımı

Ön hipofizden salınan büyüme hormonu tek zincirli, 22-kDa (kilodalton) ağırlığında ve 191 aminoasitten oluşan bir proteindir (Şekil 7). Bu protein non-glikolize haldedir ve iki adet disülfid bağı içerir. BH, prolaktin ve plasental laktojen genleri ortak kökene sahiptir. Büyüme hormonu geni ailesi 17. kromozomda yer almaktadır ve 5 üyeden oluşmaktadır. Bu beş üye büyüme hormonu geni-1, koryonik somatomammotropin hormonu-1 (CSH-1), koryonik somatomammotropin hormonu-2 (CSH-2), koryonik somatomammotropin psödogeni, büyüme hormonu geni 2'den



oluşmaktadır. 5 ekzon, 4 introndan oluşan büyüme hormonu -1 geni matur BH' unu kodlar. Büyüme hormonu-2 geni ise asıl olarak plasentadan salgılanan ve matur BH' undan 13 aminoasit ile farklılık gösteren BH-V adlı büyüme hormonu formunu kodlamaktadır (33,34).



Şekil 7. Büyüme hormonu yapısı (33)

BH fetal hipofizde 12. haftadan itibaren bulunmaktadır. Üçüncü trimestere kadar giderek artan BH salgısı, son trimesterde geri bildirim mekanizmalarının olgunlaşmaya başlaması ile azalmaya başlar. Çocuklukta tekrar artmaya başlayan BH sekresyonu, pubertenin başlamasıyla birlikte en üst seviyeye çıkar. Geç ergenlikte BH salınımı düşüşe geçer ve bu azalma erişkin dönem boyunca devam eder (35).

BH salınımı pulsatildir. BH'nun sentezi ve salınımı, BH'nun kendisinin de dâhil olduğu birçok hormon, nörotransmitterler ve metabolik etken tarafından kontrol edilir (Tablo 4) (35).

**Tablo 4.** Büyüme hormonu salınımını uyaran ve baskılayan etmenler (35)

<b>Büyüme hormonunu uyaranlar</b>	<b>Büyüme hormonunu baskılayanlar</b>
Uygunun 3. ve 4. evresi	REM uykusu
Stres (travma, cerrahi, psikojenik)	Emosyonel yoksunluk
Alfa- adrenerjik agonist	Alfa adrenerjik antagonist
Beta adrenerjik antagonist	Beta adrenerjik agonist
Dopamin agonistleri	Asetil kolin antagonist
Asetilkolin agonistleri	Obezite
Hipoglisemi	Hiperglisemi
Açlık	Tokluk
Düşük serbest yağ asidi	Yüksek serbest yağ asidi
Aminoasitler (arjinin)	Somatostatin
Üremi	Yüksek IGF-1 düzeyi
Hepatik siroz	Düşük tiroit hormon düzeyi
BHSH	Yüksek glikokortikoid düzeyi
Düşük IGF-1 düzeyleri	
Östrojen/androjen	
Glukagon	
Arjinin vazopressin	
Ghrelin	

BHSH: büyüme hormonu sekrete ettirici hormon, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü, REM: rapid eye movement (hızlı göz hareketi)

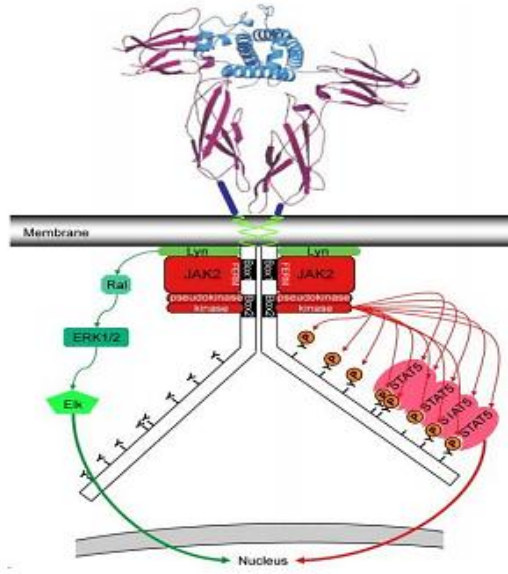
Temel olarak BH salınımı hipotalamik hormonlardan, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHSH) ve somatostatin (SS) tarafından düzenlenmektedir (36). BH pulsatil salınımı, somatostatin ve BHSH arasındaki dengeye bağlıdır (37). BHSH hipotalamustaki arkuat nükleustan, somatostatin ise yine hipotalamustaki periventriküler nükleustan portal dolaşıma salınır. BHSH, G protein kenetli reseptör ailesinden olan büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (BHSH-r ) bağlanır. Böylece siklik adenozin monofosfat (cAMP) sinyal yolağı aktive olur, hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyini arttırarak sentezlenmiş BH granüller ile atılır. Artan cAMP aynı zamanda protein kinaz A'yı uyarır. Protein kinaz A, transkripsiyon faktörü

CREB'i (cAMP yanıtı element bağlayan protein) fosforile ve aktive ederek BH geni üzerinden BH'nunu, BSHH-r geni üzerinden de BSHH-r'nü sentezletir. BSHH' un BH salgılatıcı özelliğinin tersine, somatostatin BH sekresyonunu G protein reseptörleri olan somatostatin 2 ve somatostatin 5 reseptörleri üzerinden BH salgılanmasını inhibe eder (35,38). Somatostatin BH sentezini azaltmaktan çok, BH salınım pulsatilite ve zamanlamasını değiştirerek etki gösterir (33). Ayrıca başlıca mide ve hipotalamusta bulunan ghrelin de BSHH gibi BH salınımını uyarmaktadır (39).

Tiroit hormonları ve cinsiyet steroidleri BH salınımını arttıran nedenler arasındadır. Tiroit hormonu hem büyüme plağı üzerinde etki gösterir, hem de BH salınımını artırır. Bu nedenle BHE tanısı konulmadan önce tiroit hormon düzeyleri bakılmalıdır (40).

### **2.3.2. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Aksı**

Dolaşımdaki BH unun %50 si serbest formdayken, %50 si büyüme hormonu bağlayıcı proteinlere (BHBP) bağlı olarak taşınır. BH reseptörü, hormon bağlayıcı hücre dışı bölüm, transmembran bölüm ve sitoplazmik bölüm olmak üzere üç bölümden oluşur. Büyüme hormonu iki BH reseptörü tarafından zarf şeklinde sarılır ve bu bağlanma sonrasında Janus Kinase 2 (JAK2) sinyal yolağı fosforilasyonla aktive olarak BH etkisini başlatır (38). Bu sinyal yolağının aktive olmasıyla uyarılan signal transducer and activator of transcription (STAT) sayesinde hücre çekirdeğinde gen transkripsiyonu başlar. Ras- mitojen aktive edici kinaz (Ras-MAPK) sinyal yolağı da BH unun gen transkripsiyonu sağlamasında önemli bir yolaktır ve JAK-2 aktivasyonu ile tetiklenir (35). Büyüme hormonu reseptör yapısı ve büyüme hormonu sinyal yolağı şekil 8' de gösterilmiştir.



**Şekil 8.** Büyüme hormonu reseptörü ve büyüme hormonu sinyal yolağı (35)

(Jak-2:Janus Kinase 2, ERK 1/2: extracellular signal-regulated kinases 1/2, STAT 5:signal transducer and activator of transcription 5)

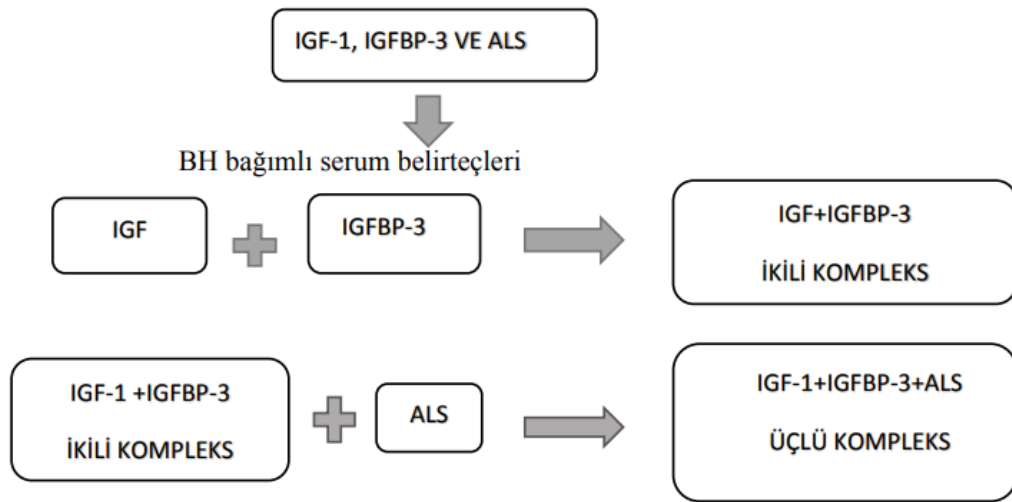
BH büyüme üzerindeki etkilerini aracı peptitler olan IGF, IGF bağlayan proteinler (IGFBP'ler) ve asit labil subünit (ALS) üzerinden gösterir (41).

BH anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunu IGF peptitleri üzerinden gerçekleştirir. IGF'ler genellikle lokal etki gösteren, spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran peptitlerdir. İnsüline yüksek oranda benzerlik göstermektedirler. IGF-1, BH'nin büyümeyi hızlandırmada temel mediatörü olarak görev alan 7647 kDa ağırlığında bir moleküldür (42). IGF-1 en çok karaciğerde olmak üzere, fibroblastlar, kondroblastlar, osteoblastlar dâhil pek çok hücre tarafından sentezlenebilmektedir (38). Özellikle büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler ve negatif geri bildirim ile hipofizde BH salgısını baskılar. IGF-2'de yapısal olarak IGF-1'e benzer ancak farklı gen tarafından kodlanır (38,42).

IGF'ler dolaşımında ve hücre dışı aralıkta çoğunlukla IGFBP'lere bağlı olarak bulunur. IGFBP'ler IGF'lere güçlü afinite gösterirler, bu nedenle IGF'lerin %1'den azı plazmada serbest halde bulunur Bu proteinlerin ana görevleri, IGF'lerin plazma yarı ömrünü uzatmak, onları hedef hücelere taşımak ve biyolojik görevlerinin düzenlenmesinde rol almaktır (38).

IGF'ler plazmada çoğunlukla tanımlanmış 6 tipi olan IGFBP ailesinden IGFBP-3'e bağlı olarak dolaşırlar. Yüzde 75–90 oranında IGF-1'e bağlanır. Ana yapım yeri karaciğer olmakla beraber birçok dokuda üretilir ve sentezi BH'nun kontrolündedir (43).

Asit labil subunit (ALS), hepatositlerde sentez edilen ve üretim hızı büyüme hormonu tarafından düzenlenen bir proteindir. IGF/IGFBP kompleksinin bütünlüğünü korumayı sağlar. ALS, IGF-1'in, IGFBP-3 veya IGFBP-5'e bağlanarak oluşturduğu ikili kompleksine bağlanır ve üçlü kompleksinin oluşmasını sağlar. Üçlü kompleks IGF ve IGFBP'lerin damar dışı alana çıkmasını önler ve böylece yarılanma ömrünü uzatır (Şekil 9). Normalde IGF'lerin yarılanma ömrü 10 dk, IGFBP-3'ün yarılanma ömrü 60-90 dk iken, üçlü kompleksin dolaşımında yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat civarındadır (43,44). ALS'nin komplet eksikliğinde, puberteye kadar olan dönemde ılımlı boy kısalığı olur (boy sapması -2 SDS/-3 SDS civarında). Buna tezat ciddi IGF-1 ve IGFBP-3 eksikliği görülür. ALS eksikliği olan hastalarda, farmakolojik uyarılara normal BH cevabı mevcuttur (44).



**Şekil 9.** . Büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri (43)

Büyüme hormonu epifizyel büyümeyi, osteoklastik farklılaşma ve aktiviteyi, osteoblastik aktiviteyi ve endokral kemik formasyonunu stimüle ederek longitudinal

kemik gelişimini sağlar. Normal büyüme için BH'nun direkt etkisi ve lokal IGF etkisi gereklidir. Dolaşımdaki BH, öncül hücrelerin farklılaşmasını stimüle eder. Bu farklılaşmış hücrelerden lokal IGF sekresyonu ile klonal ekspansiyon uyarılır. Doğum sonrası hayatta karaciğer dışı dokulardan sentezlenen IGF-1'in, otokrin ve parakrin etkiyle büyümeyi kontrol ettiği gösterilmiştir (35).

BH ve IGF-1 in büyüme etkisinin yanında lipid, protein ve karbonhidrat metabolizması üzerinde de etkileri mevcuttur. Bu etkiler Tablo 5'te özetlenmiştir (35).

**Tablo 5.** Büyüme hormonu ve IGF-1 metabolik etkileri (35)

	BH	IGF-1
LİPİD METABOLİZMASI	LİPOLİZ ↑ LİPİD OKSİDASYONU ↑ HDL (YÜKSEK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN) ↑ KOLESTROL ↓ LDL (DÜŞÜK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİN) ↓ TRİGLİSERİD ↓	LİPOLİZ ↓
KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	İNSÜLİN SEKRESYONU ↑ İNSÜLİN DUYARLILIĞI ↓ HEPATİK GLUKOZ ÇIKIŞI ↑ İNSÜLİN BAĞIMLI GLUKOZ ALIMINI ↓ GLİKOJENOLİZ ↑ GLİKOZEN SENTEZİ ↓	İNSÜLİN SEKRESYONU ↓ İNSÜLİN DUYARLILIĞI ↑ HEPATİK GLUKOZ ÇIKIŞI ↑ GLUKOZ ALIMINI ↑
PROTEİN METABOLİZMASI	NİTROJEN DENGESİ ↑ PROTEİN SENTEZİ ↑ PROTEİN YIKIMI ↓	NİTROJEN DENGESİ ↑ PROTEİN SENTEZİ ↑ PROTEİN YIKIMI ↓

## 2.4. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ

Büyüme hormonu eksikliği boy kısalığı, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında geri kalma ve boy kısalığına neden olacak bir patoloji yokken spontan ve farmakolojik uyarılara rağmen büyüme hormonu sekresyonunun azalması ile karakterizedir (4).

BHE, çocukluk döneminde yaklaşık 1/4000'de oranında görülen bir hastalıktır. Boy kısalıklarının %10-40 kadarının nedenini BHE oluşturmaktadır. Büyüme hormon etiyolojik olarak doğumsal veya edinsel; hormon eksikliğini çeşitliliğine göre izole veya çoklu hormon eksikliği; eksiklik derecesine göre tam eksiklik veya kısmi eksiklik, eksikliğin devamlılığına göre geçici veya kalıcı olarak sınıflandırılmaktadır (45).

Büyüme hormon (BH) salgısını düzenleyen hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHS) ve ghrelin gibi uyarıcıların üretimi ve etkilerini bozan; hipofizde BH veya tirotropin (TSH), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin (PRL) üretimini sağlayan hücrelerin gelişimindeki bozukluklar ya da BH üretiminde moleküler kusurlar sonucu doğumsal BHE ortaya çıkar. Edinsel nedenler arasında merkezi sinir sistemi tümörleri (en sık kraniyofarinjioma), radyoterapi, infiltratif hastalıklar, enfeksiyonlar ve travma yer alır. Büyüme hormon eksikliği izole olabilir veya diğer hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte, çoklu hipofiz hormonu eksikliği (ÇHHE) veya panhipopitüitarizm ortaya çıkabilir. Büyüme hormon eksikliğinin tanımlanabilir bir nedeni yoksa genellikle idiyopatik olarak isimlendirilir. Büyüme hormonu eksikliğine yol açan nedenler Tablo 6'da özetlenmiştir (46,47).

İzole büyüme hormon eksiklikleri (İBHE) en sık görülen sporadik büyüme hormon eksikliğidir. Erken yaşta başlayan ve ağır boy kısalığı ile birlikte olan İBHE de genetik nedenler olabilir. İzole BHE'de diğer hipofizer hormonların normal olduğunun gösterilmesi gerekir. Ancak İBHE olgularının takibinde ÇHHE gelişebileceği akılda tutulmalıdır (48).

**Tablo 6.** Büyüme hormonu eksikliği nedenleri (46,47)

---

**1. Doğumsal nedenler**

A. İdiyopatik (%70-75)

B. Genetik nedenler (%5-10)

-İzole BHE nedenleri

- Otozomal resesif BHE (tip 1 A ve B ) BH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- Otozomal dominant BHE (tip 2) BH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- X'e bağlı BHE (tip3)

-BHSH reseptör defekti

-BHE eşlik eden çoklu hormon eksiklikleri

- HESX1:Septo-optik displazi, çeşitli ön hipofiz hormon eksikliği
- PROP1: BH, PRL, TSH, LH, FSH eksikliği; ACTH eksikliği değişken
- POU1F1 (Pit1): GH, PRL eksikliği; TSH eksikliği değişik derecede
- RIEG: Rieger sendromu
- LHX3: BH, TSH, LH, FSH, PRL eksikliği, servikal vertebrada rijidite
- LHX4: BH, TSH, ACTH eksikliği, hipofiz hipoplazisi
- SOX3: BH eksikliği ve çeşitli ön hipofiz eksiklikleri, mental retardasyon
- SOX2: Optik sinir hipoplazisi, büyük ön hipofiz, mikrosefali, mental retardasyon
- GLI2:Holoprosensefali, hipopituitarizm
- GLI3: Pallister-Hall sendromu hipopituitarizm
- OTX2: Anoftalmi veya mikrooftalmi, çoklu hipofiz hormon eksikliği

C. Anatomik bozukluklar (% 15-20)

- Hipofiz aplazisi ve hipoplazisi
  - İnfundibulum yokluğu ve/veya ektopik arka hipofiz
  - Septo-optik displazi
  - Korpus kallozum agenezisi
  - Boş sella sendromu
  - Holoprosensefali
  - Ensefalosel
  - Orta hat defektleri (yarık dudak-damak, tek santral kesici diş)
- 

**2. Edinsel nedenler**

A. Merkezi sinir sistemi tümörleri (Hipotalamus, hipofiz, pineal bez)

- Kraniofarinjioma, Ratke kesesi kisti, araknoid kist
- Gliom, astrositom
- Germinom
- Ependimom
- Hipofiz adenomu
- Dermoid/epidermoid kist
- Metastatik

B. Radyoterapi

C. İnfiltratif hastalıklar (Tüberküloz, Langerhans hücreli histiositoz, sarkoidoz, sifiliz, Wegener granülomatozu)

D. İnflamatuar hastalıklar (bakteriyel ve fungal menenjit, viral ensefalit)

E. Otoimmün (lenfositik hipofizit)

F. Travma

G. Hipoksi

H. Cerrahi girişim

---



#### 2.4.1 Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı

Boy kısalığını veya büyüme yetersizliğini açıklayacak kronik sistemik hastalıklar, iskelet displazileri, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar ve diğer endokrin hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıdaki öykü, fizik bulgular ve oksolojik veriler BHE tanısı göstergeleri olarak kullanılabilir (5).

Ancak BHE tanı ve ayrıca tedavisi ile ilgili olarak pediatrik endokrinoloji uzmanları arasında uygulamada önemli farklılıklar olduğu görülmüş ve çeşitli uzlaşım raporları yayınlanmıştır (5,49,50).

Doğumsal büyüme hormonu eksikliğinde; makat geliş doğum öyküsü, yenidoğan döneminde kilo alımında yavaşlama, yenidoğan uzamış sarılığı ve hipoglisemisi olması, immatür yüz yapısı olması, burun kökü basıklığı, kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme, tiz sesli ağlama ve mikropenis görülür.

Edinsel büyüme hormonu eksikliğinde ise, ağır büyüme geriliği, kemik yaşı geriliği, kilo/boy oranında artma, abdominal yağlanma artışı, burun kökü basıklığı, çıkık alın, ince ses, kalın ve seyrek saçlar, kraniyal ışınlama, intrakranial lezyon, kafa travması, merkezi sinir sistemi infeksiyonu veya çoklu hipofiz hormon eksikliği öyküsü bulunabilir (51,52).

Oksolojik bulgular için çoğunda ortak görüş oluşturulmuştur. “The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee” (LWPES) yıllık büyüme hızını kemik yaşı üzerinden değerlendirilmesini önerirken, “Growth Hormon Society” (GHS) ve “European Society of Paediatric Endocrinology” (ESPE) yaşa göre değerlendirmektedir. Oksolojik veriler için iki farklı görüş vardır. GHS ve ESPE kriterleri (5,53);

- Ağır boy kısalığı (boy < - 3 SD) olması ve bunu açıklayacak bir neden bulunmamış olması
- Orta derecede boy kısalığı varlığında (boy - 2 SD ile -3 SDS)
- Büyüme hızının yaşa göre <25 persantil olması veya 2 yaş üzerinde bir yıl izlemde boy SDS'sinde 0,5'den daha fazla düşme
- Boyun hedef boy ortalamasından 1,5 SD'den (~9-10 cm) daha kısa olması
- Boy kısalığı olmaksızın, 1 yılda büyüme hızının 2 SD'den (<5p) düşük olması veya 2 yılda 1,5 SD'den düşük olması

LWPES kriterleri ise şöyledir (49);

- Boy  $< 2.25$  SD veya midparental boy  $< 2SD$  olması
- Büyüme hızının kemik yaşına göre  $< 25$  persantil olması

#### **2.4.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinde Biyokimyasal İncelemeler**

##### ***IGF-1 ve IGF bağlayıcı proteinler***

IGF-1 ve IGFBP3 büyüme hormonun büyüme üzerine etkilerinde aracı peptidlerdir ve düzeyleri BH sekresyonunu yansıtır. IGF-1 ve IGFBP-3 ün BHE tanısında önemli bir yeri olduğu pek çok çalışma desteklenmiş olmakla birlikte duyarlılığı ve özgünlüğü mükemmel değildir. IGF-1 ve büyüme hızı beraber değerlendirildiğinde artış saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle 6 yaş altı çocuklarda duyarlılığı belirgin azalmış olabilir ve BHE değerleri ile normal değerler çakışabilir (54,55).

IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri sirkadyen ritim, glukokortikoidler, hipotiroidi, beslenme, hepatik ve böbrek fonksiyon bozuklukları ve sepsis, kaşeksi, ağır travmalar, immun sistemin aşırı aktive olduğu ciddi hastalıklardan etkilenir (56).

Malnutrisyon, hipotiroidi gibi IGF-1, IGFBP3 değerlerinde azalmaya yol açan nedenler dışlandıktan sonra IGF1, IGFBP-3 yaş ve cins için  $-2$  SD altında olması durumunda BH uyarı testleri hemen yapılması önerilmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3  $-2$  SD üzerinde ise yıllık büyüme hızı izlenmeli ve oksolojik bulgular ve BH değerleri ile tanı desteklenmelidir. Kullanılan yöntem ile referans değerinin aynı yöntemde olmasına dikkat edilmelidir (45).

##### ***Büyüme Hormonu Ölçümü ve Uyarı Testleri***

Büyüme hormonu özellikle gece pulsasyonlar ile salgılandığı için rastlantısal alınan BH değerlerinin yenidoğan dönemi dışında tanıda yeri yoktur. BHE tanısı koymak için, testler arasında değişkenlik ve potansiyel yanlış pozitiflikler nedeni ile güncel uzlaşma kılavuzları en az iki tane BH uyarı testi yapılmasını önermektedir. Ayrıca tespit edilmiş merkezi sinir sistemi patolojisi, radyoterapi geçmişi, ÇHHE veya genetik bozukluğu olan hastalarda tek BH uyarı testi tanı için yeterli olmaktadır (57).

BH uyarı testlerinde tanı için sınır değer < 7,5 mg/l alındığında duyarlılığı %73, özgüllüğü ise %85'dir, pozitif belirleyici değer bu sınır için %50'dir. Tek test ile BHE için pozitif belirleyici değer, arjinin testinde serum BH düzeyi < 3 ng/mL için %86, < 10 ng/mL için %75 bulunmuştur. İnsulin tolerans testinde serum BH düzeyi < 3 ng/mL için %100, < 10 ng/mL için %85'tir. Klonidin testinde serum BH düzeyi < 10 ng/mL için %80 bulunmuştur. L-Dopa testinde ise serum BH düzeyi < 6 ng/mL için %81, < 7 ng/mL için %56 olarak bildirilmiştir (57-59).

Çeşitli büyüme hormonu uyarı testleri mevcuttur ve test protokolleri Tablo 7' de gösterilmiştir (60).

**Tablo 7.** Büyüme hormonu uyarı testleri (60)

Test	Doz	Aralık	Yan etki
Levodopa	< 15 kg:125 mg 15-30 kg:250 mg > 30 kg: 500 mg	-30,0,60,90,120	Kusma, bulantı
Klonidin	0.15 mg/m <sup>2</sup>	-30,0,30,60,90,120,150	Hipotansiyon
Regüler İnsulin	0.05-0.1 U/kg	-30,0,15,30,45,60,90,120	Hipoglisemi, yakın izlem gerektirir
Glukagon	0.03 mg/kg/ en fazla 1 mg Glukogon uygulaması 2 saat önce 0.75 mg/kg propranolol eklenebilir	-30,0,60,90,120,150,180	Bulantı
BHSH	1 mcg/kg İv	-30,0,15,30,45,60,90,120	

Test yanıtı olarak, test sırasında alınan en yüksek (zirve değer) BH yanıtı kabul edilmektedir. Günümüze kadar BHE 'nin kesin tanısı için net bir eşik değeri üzerinde anlaşmaya varılamasa da, BH uyarı testlerinde 10 ng/mL' nin altındaki zirve değerler anlamlı kabul edilmekteydi. Ancak BH araştırma topluluğunun 2019 yılında yayınladığı uzlaşıda delegelerin çoğu eşik değerinin 7 ng/mL'ye revize edilmesini önermiştir (57).

### ***Cins steroidleri ile teste hazırlık***

Pubertal yaş grubunda ancak henüz pubertesi başlamamış veya erken pubertal olgularda BH uyarı testlerine geçici yanıtızlık olabilmektedir. Cins steroidlerinin, özellikle östrojenin, BH salınımını arttırdığı bilinmektedir. Test öncesi cins steroidlerinin belli bir protokol dâhilinde uygulanması ile bu olgularda BH uyarı testlerine yalancı pozitiflik oranını azalabileceği, yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesinin dışlanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle erkeklerde 11 yaşından, kızlarda 10 yaşından büyük olup prepubertal olan olgularda, cins steroidi uygulaması ile uyarı testlerinin yapılması önerilmektedir ancak bu uygulamanın gerekliliği, kimlere ve hangi steroid ile yapılması konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (50,57,60).

Her iki cinste de etinil östrodiol kullanımı önerilebilir (test öncesi gece tek doz 20-100 µg/gün) ya da uyarı için kızlarda etinil östrodiol 20 µg/gün x 3 gün; erkeklerde testosteron enantat 100 mg IM testten 2-8 gün önce bir kez yapılabilir (61).

### ***Radyolojik değerlendirme***

Boy kısalığı değerlendirilirken kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Büyüme geriliği bulunan bir yaşından büyük çocuklarda sol el bilek röntgeninden kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Daha küçük bebeklerde diz ve ayak bileği röntgeninden kemik yaşının değerlendirilmesi daha faydalıdır (57,62). Yapısal büyüme gecikmesi, hipogonadizm, BHE, hipotiroiti ve kronik hastalıklarda kemik yaşı geri saptanırken, puberte prekoks, obezite, hipertiroidi, konjenital adrenal hiperplazi, ACAN sendromu, Beckwith-Widemann sendromu ve Marshall-Smith sendromunda ileri saptanır (63). Büyüme hormon eksikliği olan olgularda kemik yaşının takvim yaşından en az 2 SDS geri olması beklenir. Kemik yaşında belirlenen geriliğin derecesi BHE'nin süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir (49). BHE açısından değerlendirilen çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofizde yapısal anomalilerin (hipoplazi, agenezi, ektopi vb.) tanımlanması ayırıcı tanı açısından önem göstermektedir (64). Doğumsal BHE olanlarda çoğunlukla hipofiz MR görüntülemesinde ektopik arka hipofiz bezi, ön hipofiz bezi hipoplazisi ve/veya ince hipofiz sapı saptanır. MRG'de daha az görülen bulgular ise septo-optik displazi, korpus kallozum anomalileri ve haloprosensefalidir. Adenomlar, kraniyofarinjioma ve germinomlar gibi tümörler ise

edinsel BHE'nin MRG bulgularıdır. Çoklu hipofizer hormon eksikliği olan çocuklarda izole BHE olanlardan daha fazla MRG anormalliklerinin olması beklenmektedir (47).

### ***Genetik değerlendirme***

Güncel öneriler ciddi ailesel BHE olanlar, çoklu hipofizer hormon eksikliği bulunurlar, ciddi boy kısalığı (boy < -3 SD veya hedef boydan 3 SD kısa olması) olanlar, orantısız boy kısalığı ya da iskelet displazisi bulunanlar, yakalama büyümesi yapamayan SGA'lılarda, aşırı düşük zirve BH konsantrasyonu ve IGF-1/IGFBP-3 konsantrasyonu olanlarda, MRG ile edinsel organik bir neden gösterilemeyen hastalarda genetik araştırmanın yapılması şeklindedir (57,65). Genetik test seçimi fenotipik özelliklere dayandırılmalıdır.

Kısa boylu kız hastalarda Turner sendromunu dışlamak nedeni ile karyotip analizi değerlendirilmelidir (66). Klinik olarak Turner sendromundan şiddetle şüphe duyulup, karyotipi 46,XX saptanan hastalarda tercihen periferik kan dışı bir hücre tipinden (örneğin; bukkal mukoza) mikroarray veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) testleri yapılması önerilmektedir (57).

### **2.4.3. Büyüme Hormonu Tedavisi**

Büyüme hormon eksikliğinde tedavide amaç, boyun en kısa zamanda normal sınırlar içine girmesi, erişkin boyun normal sınırlara ulaşması, tedaviye ait yan etkilerin en az yaşanması ve en az masrafla boy hedefine ulaşmaktır. Malignite dışında uygun tetkikler ile büyüme hormonu eksikliği (BHE) tanısı konur konmaz ve yeni doğan döneminde BHE alan hastalara tedavinin hemen başlatılması konusunda görüş birliği vardır (4,5,50).

BH tedavisi ilk olarak 1950'li yılların sonunda kadavra hipofizinden elde edilerek hazırlanan enjektabl insan büyüme hormonunun kullanılmasıyla başladı. Ancak 1985 yılında prion hastalığı olan Cruzfelt-Jacob hastalığının görülmeye başlanmasıyla kullanımı yasaklandı. 1990'lı yılların başında rekombinant teknoloji ile üretilen BH, günümüzde de kullanılmaktadır. Uygulama, fizyolojik hormon salınımına uygun olması amacıyla akşam yatma saatinde, haftada 6 – 7 gün subkutan olarak yapılmaktadır. Başlangıçta, yalnızca BHE olan çocuk hastalara tedavi

uygulanmaktayken, rekombinant büyüme hormonu üretiminin kolaylaşması ile zaman içinde Turner Sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu gibi genetik sendromlarda, SHOX mutasyonunun eşlik ettiği boy kısalığı, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, Çölyak gibi kronik hastalıklarda, SGA gibi boy kısalığı ile giden durumlarda rekombinant büyüme hormonu tedavisi kullanılmaya başlanmıştır (67).

Büyüme hormonu tedavisinde doz ayarlaması, hastanın yaşına, cinsiyetine ve hastalığına göre değişkenlik göstermektedir. Güncel yaklaşım, tedavi dozunun mg olarak kg başına ve günlük veya haftalık olarak hesaplanmasıdır. Daha çok vücut ağırlığı kullanılmakla birlikte, obez hastalarda yüzey alanı kullanılması önerilmektedir (49,57).

Doz ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak önerilen doz puberte öncesi dönemde 25-50 mcg/kg/gündür. Avrupa'da prepubertal dönemde genellikle 17-35 mcg/kg/gün (0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> /gün), Amerika Birleşik Devletlerinde 25-50 mcg/kg/gün önerilmektedir (49,68).

Bu doz ile ilk 2-4 yılda büyümeyi yakalama hedeflenmektedir. İlk yıl 10-12 cm büyüme, tedavinin 2-3 yılında ise 7-9 cm büyüme ortaya çıkmaktadır. İki-dört yıldan sonra büyümeyi devam ettirme hedeflenmektedir. BH tedavisine yanıtı etkileyen önemli faktörler yaş, boy, doz, sıklık, BH testlerindeki BH doruk değeri ve anne-baba boyudur (69).

Tedavide gecikme genetik potansiyele ve hedef boya ulaşmada önemli engeldir. Puberte döneminde dozun % 25-50 artırılması 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 (70).

BH tedavisi izleminde 3-6 aylık aralıklarla boy, oturma boyu ve ağırlık ölçülür. Oturma boyu değerlendirilmesi özellikle spinal radyasyon almış olanlarda ve BH'nin yan etkisi olarak gelişebilecek skolyozun değerlendirilmesi açısından önemlidir (49).

Uygun BH dozu ve kullanım koşulları sağlandıktan sonra tedaviye yetersiz yanıt olarak aşağıdaki kriterlerin kullanılması önerilmektedir (71) ;

- Büyüme hızının <-1 SDS olması
- 1 yılda  $\Delta$  boy SDS' nin <0,4 (tam BHE: BH zirve <5 ng/mL) veya < 0,3 (

kısmi BH eksikliği: BH zirve 5-10 ng/mL) olması

Proanjijojenik ve antiapoptotik özelliklere sahip IGF-1 epitel hücre proliferasyonunu artırabilir, artmış düzeylerinde bazı kanserler için risk artışına neden olabilmektedir (53,72).

Tedavi sırasında; IGF-1 düzeyi (en az yılda bir), tiroit fonksiyon testleri (en az yılda bir), kemik yaşı tayini (1-2 yılda bir), açlık kan şekeri ve insülin değerleri, kortizol eksikliği açısından kortizol düzeyinin izlenmesi önerilmektedir (65).

Yapılan çalışmalarda BH tedavisinin enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, baş ağrısı, bulantı, artralji, hipotiroidi gibi yan etkilere neden olabileceği gösterilmiştir. Nadiren pankreatit, jinekomasti, nevüslerde büyüme, psoudotümör serebri, intraoküler basınç artışı, diyabetes mellitüs, adrenal yetmezlik, ödem ve sodyum retansiyonu, femur başı epifiz kayması, skolyoz ağırlığında artış, rekürrens ve ikincil neoplazilerde artış görülebilmektedir (51,73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2013–01.06.2020 tarihleri arasında hastanemizde tedavisi başlanmış ve en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan 268 hasta çalışmaya alındı.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden 09.06.2020 tarihinde 60116787-020/34111 no'lu etik kurul onayı alındı. Hastaların muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonuçları, tedavi sırasındaki oksolojik ve laboratuvar değerlerine hasta kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların verileri en az 1 yıl, en çok 5 yıl süresince toplandı.

#### ***Tanı kriterleri;***

BHE tanısı (5),(49);

- Ölçülen boyun o yaş ve cinsiyet için <3. persantil veya <-2 SDS olması,
- Yıllık uzama hızının <25. persantil olması,
- Kemik yaşının takvim yaşına göre 2 yıl ya da daha fazla geride olması (tanı anında pubertede olan çocuklar hariç),
- Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre düşük bulunması,
- Boy kısalığına neden olabilecek diğer patolojik boy kısalığı nedenlerinin dışlanması (Hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ile altta yatabilecek olası sistemik hastalıkların dışlanması, direkt grafiler ile iskelet displazilerinin dışlanması, kızlarda kromozom analizi ile Turner sendromunun dışlanması)
- Farmakolojik uyarı testlerinin en az ikisine yetersiz büyüme hormonu yanıtının (büyüme hormonu uyarı testine zirve BH yanıtı <10 ng/mL) alınmış olması ile konuldu.

#### ***Çalışmadan dışlama kriterleri***

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



Hastaların dosyalarından cinsiyeti, prematürite ve SGA öyküsü olup olmadığı, anne- baba boyu, tanı anı yaşı, vücut ağırlığı, boyu, VKİ ile SDS değerleri, kemik yaşı, puberte evresi, BH uyarı testleri yanıtları, IGF-1 ve IGFBP 3 düzeyi, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, hipofiz görüntüleme bulguları, BH dozu, tedavi sonrası yıllık uzama hızları, ilaç kesilme yaşı ve nedeni kaydedildi.

Hastaların doğum tarihi, tanı tarihi ve yıllık izlemlerindeki tarihler not edilerek tanı yaşı ve ilaç kesilme yaşı desimal takvim yaşı olarak hesaplandı. Annenin son adet tarihinin ilk gününden başlayarak 37 haftadan önce doğan bebekler prematüre, 38 hafta ve üzerindeki term olarak değerlendirildi (74). Gebelik yaşına göre küçük doğan (Small for gestational age- SGA) ağırlığı gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında (-2 SDS, < 10 persantil) olan bebekler olarak tanımlanmaktadır. Gebelik yaşına göre uygun bebek (Appropriate for gestational age- AGA) ise ağırlığı gestasyon yaşına göre 10. ve 90. persantil arasında olan bebeklerdir (75). Doğum ağırlığını değerlendirmek için Kurtoğlu ve arkadaşlarının Türk yeni doğanlarda yaptığı çalışmadaki eğriler ve Fenton eğrileri kullanıldı (76,77).

Başvurularda hastaların poliklinik değerlendirmelerinde, 0,1 kg hassasiyete sahip ve maksimum 150 kg ölçebilen Dikomsan marka ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları ölçüldü. Boy ölçümleri ise, 2 yaşından küçüklerde sırtüstü yatarak, 2 yaşından büyüklerde ayakta dik pozisyonda ve topuk, kalça, skapula tahtaya temas edecek şekilde 0,1 cm hassasiyete sahip Harpenden stadiyometresi yardımıyla yapıldı.

Hastaların boy, ağırlık, VKİ persantil ve SDS'leri, büyüme hızı, büyüme hızı SDS'si, hedef boy, hedef boy SDS'si Olcay Neyzi referansları kullanılarak uygun bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (78):

- Boy SDS= (Çocuğun boyu(cm)- aynı yaş ve cinsiyetteki 50. persantil boy)/ Standart sapma
- Ağırlık SDS= (Çocuğun ağırlığı(kg)- aynı yaş ve cinsiyetteki 50. persantil ağırlık)/ Standart sapma
- VKİ: vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m)<sup>2</sup>
- Hedef boy:  
Kız çocuk için= (anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)-13)/2

Erkek çocuk için = (anne boyu (cm)+ baba boyu (cm)+13)/2

Fizik muayenesi esnasında genetik anomalisi olabileceği düşünülen hastalardan genetik konsültasyonu istendi ve gerekli görülenlere kromozom analizi yapıldı. Turner sendromu tanısı fizik muayene bulguları ve karyotip analizi ile konuldu.

Hastaların puberte evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi (1). Kız çocuklarında meme gelişimi Tanner evrelemesine göre T2, erkek çocuklarda orşidometri ile kıyaslanan testis volümü 4 ml olanlarda puberte başlamış olarak kabul edildi. Testis volümü 4-10 cc ise evre 2, 10-15 cc ise evre 3, 15-25 cc ise evre 4, 25 cc üzerinde ise evre 5 olarak tanımlandı.

KY tanı anında ve tedavi başladıktan sonra yılda bir kez olmak üzere sol el bilek grafisi çekilerek belirlendi. Hastaların grafileri aynı gözlemci tarafından (SAA) Greulich-Pyle radyoloji atlası kullanılarak değerlendirildi (24). Tanı anındaki takvim yaşı ve kemik yaşı arasındaki fark değerlendirildi. Hastaların takvim yaşı ve kemik yaşı bilgisi kullanılarak Bayley-Pinneau (B&P) yöntemi ile; takvim yaşı, kemik yaşı, ağırlık ve hedef boyları kullanılarak ise Roche–Wainer–Thissen (RWT) yöntemi ile öngörülen erişkin boyları hesaplandı (78).

Altta yatabilecek olası sistemik hastalıkların dışlanması ve ayırıcı tanı açısından hastalardan hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ile IGF-1 ve IGFBP-3 tetkikleri istendi. IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre SDS'leri ilgili referans dikkate alınarak hesaplandı (79).

#### ***Büyüme hormonu uyarı testleri:***

Hastalara BH uyarı testi uygulamadan önce tiroit fonksiyon testleri ile hipotiroidi dışlandı veya hormon replasman tedavisi başlanıp tiroit hormon düzeyleri normale geldikten sonra BH uyarı testleri yapıldı. Birinci BH uyarı testinde farmakolojik uyarıcı ajan olarak L-dopa, ikinci testte klonidin kullanıldı. Her iki teste gecelik açlığı takiben sabah 08.30'da başlandı ve ilaç verilmeden önce bazal BH alındı. L-dopa testinde 0-15 kg arasındaki çocuklara 125 mg, 15-35 kg arasındakilere 250 mg, >35 kg olanlara 500 mg (maksimum: 500 mg) levodopa (madopar®) oral yolla verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda serum BH düzeyi için kan örneği alındı. Klonidin testi için 150 µg/m<sup>2</sup> (maksimum 200 µg) klonidin hidroklorid

(catapresan®) oral yolla verildikten sonra 30, 60 ve 90. dakikalarda serum BH düzeyi için kan örneği alındı. Klonidin testinde bazalde ve 90. dakikada kortizol düzeyi de ölçüldü.

BH, kortizol, serbestT4, TSH, elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemiyle, Roche Cobas 8000 marka cihazında e801 modülü kullanılarak çalışıldı. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kemilüminesans (CLIA) yöntemiyle, Siemens markasının, IMMULITE 2000 XPi İmmün Analizör (Erlangen Almanya) cihazında çalışıldı.

İki farklı BH testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi her iki testte de  $< 10$  ng/mL ise hastalara BHE tanısı konuldu. Tek bir testte bile zirve BH düzeyi  $\geq 10$  ng/mL saptandığında BHE tanısından uzaklaşıldı. Veriler değerlendirilirken BHE saptanan hastalarda tanı anındaki zirve BH düzeyi olarak her iki testte elde edilen zirve BH düzeylerinden en yüksek olanı alındı.

Hastalar, her iki teste verdiği zirve BH yanıtına göre üç alt gruba ayrıldı. Birinci grup zirve BH yanıtı  $\leq 3$  ng/mL, ikinci grup zirve BH yanıtı 3-7 ng/mL, üçüncü grup BH yanıtı  $\geq 7$  ng/mL olarak ayrıldı. Lüzum halinde, bu alt gruplar arasında nominal (ikili) değişkenlerin karşılaştırabilmesi amaçlı grup birleştirmesi uygulanıp, zirve BH yanıtı  $\leq 3$  ng/mL ve  $> 3$  ng/mL olanlar olarak iki grup verisi kullanıldı.

Kliniği büyüme hormon eksikliği ile uyumlu olup (yetersiz büyüme hızı + kemik yaş geriliği + IGF-1 düşüklüğü), sekonder boy kısalığı nedenleri dışlanan, normal doğum ağırlıklı ve büyüme hormon uyarı testine yeterli ( $\geq 10$  ng/mL) yanıt veren olgularda gece uykuda büyüme hormonu profili bakıldı. Uykuda alınan kan örneklerinde ortalama BH düzeyi  $< 3,6$  ng/mL olanlar nörosekretuvar disfonksiyon olarak değerlendirildi (65).

Uyarı testleri neticesinde BH düzeyi  $> 10$  ng/mL bulunan hastalara BH ile jenerasyon testi yapıldı. Bunun için hastaya 7 gün boyunca art arda BH 0,05 mg/kg/gün dozunda subkutan olarak verildi. BH verilmeden önce ve test sonunda hastadan IGF-1 düzeyleri için kan alındı. Jenerasyon testi öncesine göre test sonundaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde en az 15 mcg/L ve 400 ng/mL artış bulunan hastaya biyoaktif büyüme hormonu (BBH) tanısı konuldu (65).

Büyüme hormonu eksikliği tanısına eşlik edebilecek organik patolojiler ve yapısal embriyolojik bozukluklar açısından, BHE tanısı konulur konulmaz

hastalardan kontrastlı hipofiz MRG istendi. Hipofiz görüntülemesinde hipofiz yüksekliği ve/veya hacmi, hipofiz sapının konumu ve kalınlığı, arka hipofiz lokalizasyonu, varsa yer kaplayan kist veya kitleler kaydedildi.

Tedavisi başlanan hastalar üçer aylık aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her kontrolde hastaların detaylı fizik muayenesi, boy ve ağırlık ölçümleri, pubertal durumu, boy SDS'leri ve boy SDS kazançları, boy uzama hızları kaydedildi. Yıllık kontrollerde tiroit fonksiyon testleri, kan şekeri, IGF-I, el bilek grafisi rutin olarak istendi. Yıllık büyüme hızı 5 cm altında olan, epifiz hattı kapanan, erkeklerde 165 cm, kadınlarda 155 cm ve üstü boya erişen hastaların tedavisi sonlandırıldı.

Birinci yıl sonunda boy SDS kazanımı  $<0,3$  SDS olan hastalar tedaviye yetersiz yanıt veren olarak kabul edildi (65).

Epifizleri kapanan veya son 1 yıl içerisindeki uzama hızı  $<2$  cm olan, kızlarda kemik yaşı  $\geq 14$ , erkeklerde kemik yaşı  $\geq 16$ 'a ulaşanlar final boya ulaşmış olarak kabul edildi (80).

### ***Verilerin İstatistiksel Analizi***

Çalışmadaki veri analizi için bilgisayar ortamında "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows" istatistik programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde sayısal veriler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler; kategorik veriler için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılacaktır. Verilerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Çalışmada zaman içinde değişimin değerlendirildiği bağımlı veri grubu karşılaştırmalarında, iki grup arasındaki karşılaştırmalar paired t testi analizi ile gerçekleştirildi;

Ortalamaların karşılaştırmasında Student's t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann-Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İkiden fazla grup arası değerlendirmeler Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi ile gerçekleştirilip; gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli bulunması durumunda, farkın hangi gruptan kaynaklandığının tespit edilmesi için yapılan post-hoc ikişerli karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İki sayısal parametre arası ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağıntı katsayıları lineer regrasyon ile hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2013–01.06.2020 tarihleri arasında, büyüme hormonu tedavisi alan toplam 434 hasta değerlendirildi ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini (hastanemizde tedavisi başlanmış ve en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan) taşıyan 268 hasta çalışmaya alındı. Kayıtlarda başlangıç ve takip verileri eksik olan 21, tedaviye dış merkezde başlanmış olan 75, bir yıldan kısa süre tedavi alan 64, tedaviye uyumsuz olan 6 hasta olmak üzere toplam 166 hasta çalışmanın dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan 268 hastanın, 112'si kız (%41,8),156'sı ise erkekti (%58,2). Bunların 251'i ( %93,7) term, 17'si (%6,3) preterm olup, 12'si (%4,5) hasta SGA'ydı.

Hastaların tanı sırasındaki oksolojik verileri Tablo 8'de, hedef boy ve tahmini erişkin boy hesabı tablo 9'da verilmiştir. Kızların tanı yaşı erkeklerden küçük olup, kızların kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki fark daha küçüktü (tablo 10).

**Tablo 8.** Tedavi başlangıcında hastaların oksolojik özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Takvim yaşı (desimal yıl)	11,3	3,07	2	17,05
Boy (cm)	129,4	17,74	35	156,5
Boy SDS	-2,73	0,76	-6,53	-1,09
Vücut ağırlığı (kg)	31,9	12,24	8,35	68,8
Vücut ağırlığı SDS	-1,71	1,20	-5,59	2,85
VKİ	18,23	3,92	12,08	38,78
VKİ SDS	-0,35	1,24	-3,36	3,51
KY (yıl)	9,16	3,23	1,25	14
Delta KY (yıl)	2,2	1,6	-1	5,07

SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, KY: kemik yaşı, Delta KY: takvim yaşı-kemik yaşı

**Tablo 9.** Hedef boy ve öngörülen erişkin boylar

	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Hedef boy	246	162,85	8,24	142,5	186,5
Hedef boy SDS	246	-1,21	0,81	-3,51	1,41
Öngörülen Erişkin boy					
B&P	218	162,95	11,18	139,6	194,3
B&P SDS	218	-1,35	1,30	-9	2,93
RWT	245	162,40	7,64	144,8	179
RWT SDS	245	-1,41	0,89	-4,57	1,79

B&P: Bayley-Pinneau yöntemi, RWT: Roche-Wainer-Thissen yöntemi, SDS: standart sapma skoru

Hastaların ergenlik muayeneleri yapılarak, Tanner yöntemine göre evrelendirildi. Tanner evre 2 ve üzeri pubertal olarak kabul edildi. Tanı anında hastaların 104'ü (%38,8) evre 1, 95'i (%35,4) evre 2, 69'u (%25,7) evre 3 olarak değerlendirildi. Toplam 164 hasta pubertal, 104 hasta prepubertaldi. Pubertal ve prepubertal olguların tanı anı boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS arasında fark olmayıp, tanı anı prepubertal grupta takvim yaşı-kemik yaşı arasındaki fark ( $2,46 \pm 1,03$  yıl), pubertal gruptan ( $2,04 \pm 1,26$  yıl) ileriye (Tablo 11). Tanı anında kızların %42'si prepubertal iken, erkeklerin %28,6'sı prepubertaldi ( $p=0,03$ ).

**Tablo 10.** Cinsiyetler arası tanı anı yaş ve oksolojik veri karşılaştırması

	cinsiyet	Ortalama $\pm$ standart sapma	p
Yaş (desimal yıl)	kız	10,79 $\pm$ 2,29	<0,01
	erkek	12,10 $\pm$ 3,06	
Boy SDS	kız	-2,67 $\pm$ 0,64	0,81
	erkek	-2,65 $\pm$ 0,72	
Ağırlık SDS	kız	-1,83 $\pm$ 1,16	0,20
	erkek	-1,64 $\pm$ 1,09	
VKİ SDS	kız	-0,56 $\pm$ 1,22	0,14
	erkek	-0,32 $\pm$ 1,22	
KY ile TY arası fark	kız	1,71 $\pm$ 1,16	<0,01
	erkek	2,52 $\pm$ 1,12	

SDS:standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, KY: kemik yaşı, TY: takvim yaşı

**Tablo 11.** Olguların puberte durumuna göre tanı anı yaş ve oksolojik verileri

		Ortalama ±standart sapma	<i>p</i>
Yaş (desimal yıl)	prepubertal	8,77±2,62	<b>&lt;0,001</b>
	pubertal	13,01±1,59	
Boy SDS	prepubertal	-2,77±0,74	0,06
	pubertal	-2,59±0,66	
Ağırlık SDS	prepubertal	-1,81±0,96	0,39
	pubertal	-1,67±1,19	
VKİ SDS	prepubertal	-0,35±1,02	0,56
	pubertal	-0,45±1,32	
KY ile TY arası fark	prepubertal	2,46±1,03	<b>0,01</b>
	pubertal	2,04±1,26	

SDS:standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, KY: kemik yaşı, TY: takvim yaşı

Hastaların tanı anında BH uyarı testlerine yanıtları, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini içeren laboratuvar verileri tablo 12’de özetlenmiştir. Tanı anında cinsiyetler arasında laboratuvar değerleri karşılaştırılmış, erkeklerin büyüme hormon zirve yanıtı ve IGF-1 SDS kız cinsiyete kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur (tablo 13). Tanı anındaki puberte durumuna göre laboratuvar verileri karşılaştırılmış, prepubertal olguların pubertal olgulara göre tanı anı IGF-1 SDS’si anlamlı düşük saptanmıştır. BH zirve yanıt ve IGFBP-3 SDS arasında fark saptanmamıştır (tablo 14).

**Tablo 12.** Tanı anında hastaların laboratuvar değerleri

			N	Ortalama	Standart	Minimum	Maximum
					Sapma		
L-Dopa	zirve	yanıt	265	4,01	2,91	0,04	15,20
(ng/mL)							
Klonidin zirve yanıt			263	4,83	3,07	0,06	16,4
Her iki teste zirve yanıt			266	5,78	2,91	0,12	16,4
IGF-1 (ng/mL)			263	170,62	105,26	14	618
IGF-1 SDS			263	-0,83	1,12	-4,44	3,52
IGFBP-3 (ng/dl)			257	4,43	1,28	0,67	7,55
IGFBP-3 SDS			257	-0,43	1,15	-3,83	2,57

IGF-1:insülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP3: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, SDS: standart sapma skoru



Hastalara verilen BH somatotropin dozu en düşük 24 mcg/kg/gün, en yüksek 55 mcg/kg/gün, ortalama  $36 \pm 6,73$  mcg/kg/gündü.

**Tablo 13.** Cinsiyetler arası tanı anı laboratuvar değerleri karşılaştırması

	cinsiyet	ortalama± standart sapma	<i>p</i>
Zirve BH yanıtı (ng/mL)	kız	6,34±2,47	<b>&lt;0,01</b>
	erkek	5,16±2,55	
IGF-1 SDS	kız	-0,46±0,85	<b>&lt;0,01</b>
	erkek	-0,95±1,20	
IGFBP3 SDS	kız	-0,37±1,16	0,62
	erkek	-0,45±1,16	

BH: büyüme hormonu, IGF-1 SDS: insülin benzeri büyüme faktörü-1 standart sapma skoru, IGFBP3 SDS: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 standart sapma skoru

**Tablo14.** Tanı anı puberte durumuna göre laboratuvar değerleri

	Puberte durumu	ortalama± standart sapma	<i>p</i>
Zirve BH yanıtı (ng/mL)	prepubertal	5,91±2,49	0,27
	pubertal	5,51±2,62	
IGF-1 SDS	prepubertal	-1,00±1,12	<b>0,01</b>
	pubertal	-0,62±1,06	
IGFBP3 SDS	prepubertal	-0,31±1,23	0,33
	pubertal	-0,47±1,11	

BH: büyüme hormonu, IGF-1 SDS: insülin benzeri büyüme faktörü-1 standart sapma skoru, IGFBP3 SDS: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 standart sapma skoru

Hastaların 262 tanesinin hipofiz MR'ı mevcuttu. 232 (%86,6) hastanın görüntülemesi normal iken, 36 (%13,4) hastada patoloji vardı. Patolojik nedenler arasında hipofizer hipoplazi (n:16), mikro adenom (n:10), kist (n:3), empty sella (n:2), ektopik nörohipofiz (n:1), agenezi (n:1), koroid pleksus papillomu (n:1), kraniyofarinjioma (n:1), medullablastom (n:1) saptandı.

Hastaların tedavi süreçleri en fazla 5 yıl süre ile kaydedildi, 159 hasta en az 2 yıl, 57 hasta en az 3 yıl, 30 hasta en az 4 yıl, 11 hasta en az 5 yıl BH tedavisi almıştı.

## 4.2. ETİYOLOJİYE GÖRE DEĞERLENDİRME

BHE etiyojisi açısından değerlendirildiklerinde; 231 hastada izole BH eksikliği, 6'sının çoklu hipofizer hormon eksikliği, 8'inin Turner sendromu, 8 genetik tanısı netleşmeyen ancak sendromik bulgularla başvuran, 10 hastanın ise nörosekretuar disfonksiyon veya biyoaktif BH olduğu görüldü. 5 hasta ise dış merkezde yapılan BH uyarı testleri normal olmasına rağmen uzama hızları yetersiz olduğu için tekrarlanan testler düşük saptanıp tedavi başlanan hasta grubunu oluşturmaktaydı.

Etiyolojiye göre ayrılan alt gruplar arasında bu veriler karşılaştırıldığında; ÇHHE olan grubun tanı yaşı İBHE grubundan anlamlı ( $p=0,048$ ) küçük saptanmıştır. Gruplar arasında tanı anı boy SDS, ağırlık SDS açısından fark bulunmayıp, Turner sendromu grubunun VKİ SDS'si İBHE grubundan yüksekti ( $p=0,02$ ).

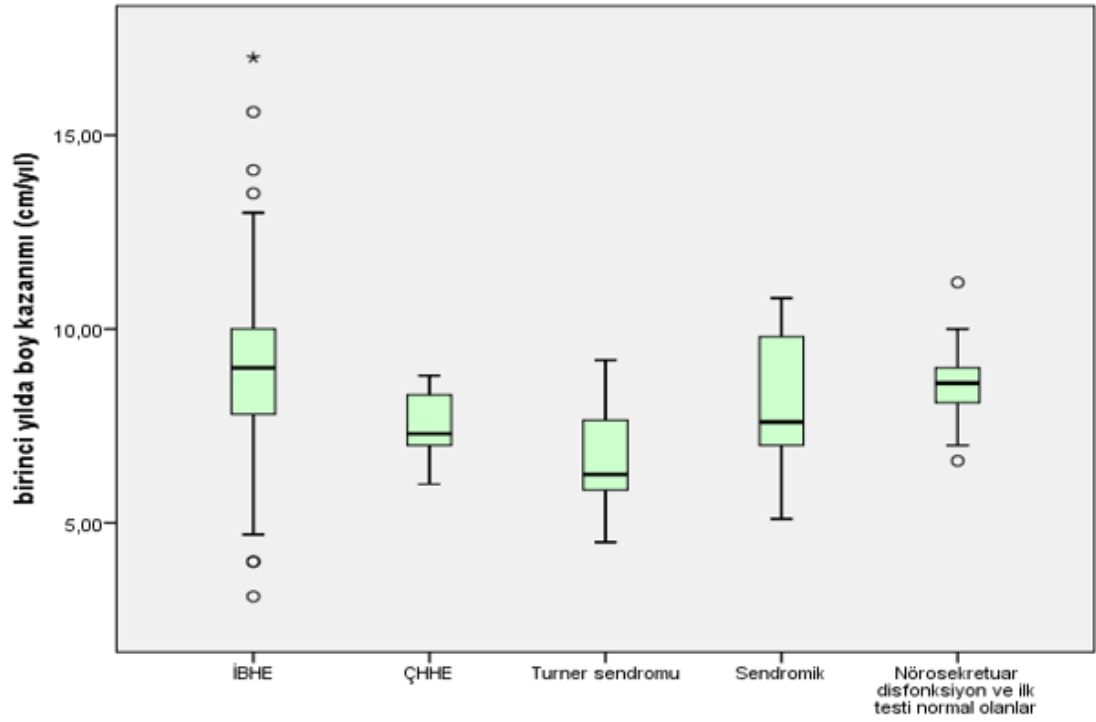
Tanı anında, gruplar arasında kemik yaşı-takvim yaşı farkı benzer olup, ÇHHE grubunun tanı anı IGF-1 SDS değeri İBHE grubundan anlamlı düşüktü ( $p=0,01$ ). Grupların her iki BH uyarı testine verdiği zirve yanıtlar karşılaştırıldı; ÇHHE grubunun İBHE, sendromik, nörosekretuar disfonksiyon/ BBH grubuna kıyasla zirve BH yanıtı anlamlı düşük (sırasıyla;  $p=0,004$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ) saptandı. Nörosekretuar disfonksiyon/ BBH grubunun zirve BH yanıtı İBHE, ÇHHE, Turner sendromu, sendromik gruba kıyasla anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,04$ ). Tablo 15'de bu alt gruplara ait tanı anındaki veriler sunulmaktadır.

ÇHHE olan 6 olgunun 5 tanesinde MRI bulgularında organik patoloji mevcuttu (3 hipofizer hipoplazi, 1 hipofizer hipoplazi +ektopik nörohipofiz, 1 empty sella). Bu olguların 1 tanesinde *PROP-1* geninde patojenik varyant tespit edilmiş olup, iki tanesine DNA dizi analizi ile sık görülmesi nedeniyle ilk olarak *PROP-1* geni bakılmış, herhangi bir patojenik varyant saptanamamış, diğer gen analizleri henüz yapılmamıştır. İki hastada genetik çalışma devam etmektedir. ÇHHE olan olgularda en sık eşlik eden ikinci hormon eksikliği TSH (6/6) olup, tüm olgularda santral hipotiroidi tanısı büyüme hormonu tedavisi başlanmadan önce konulmuştu. İki hastada TSH+ACTH, iki hastada TSH + FSH+LH, bir hastada FSH+LH+TSH+ADH eksikliği bulunmaktaydı.

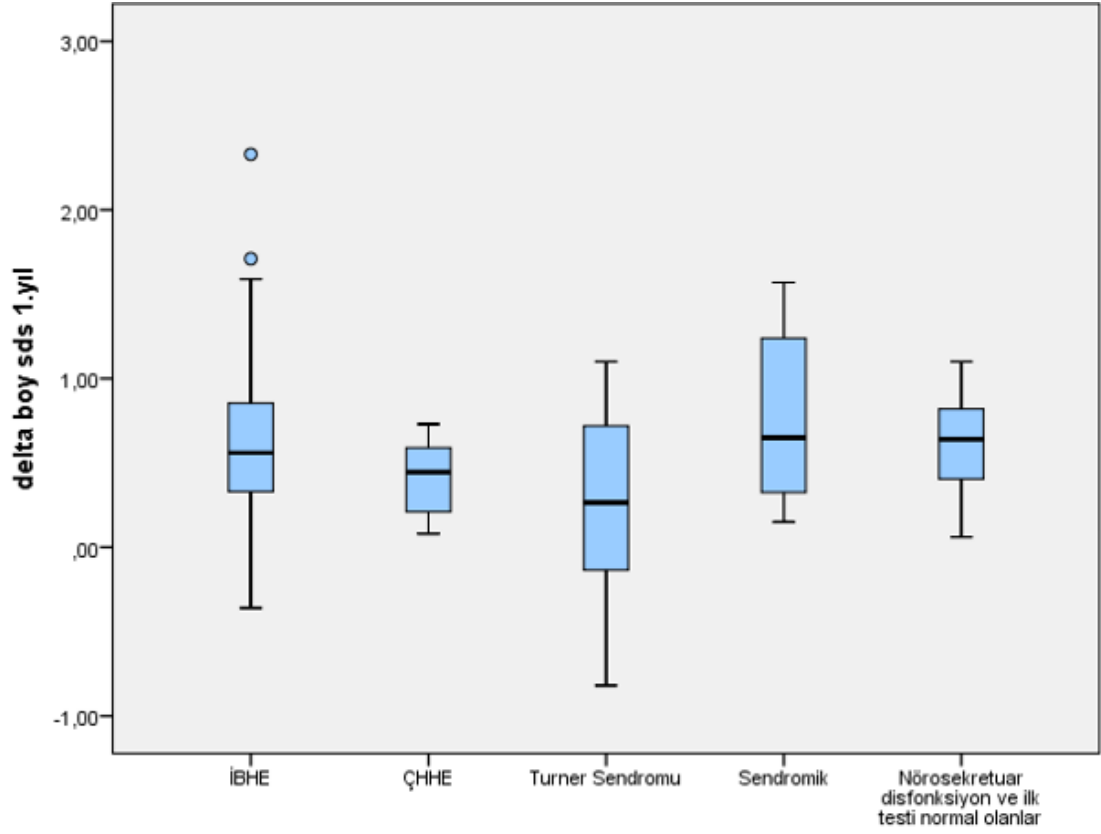
Somatropin dozları karşılaştırıldığında, Turner sendromunda kullanılan somatropin dozu, İBHE grubu, ÇHHE grubu, sendromik ve nörosekretuar

disfonksiyon/ BBH grubundan anlamlı yüksekti (sırasıyla;  $p=0,04$ ,  $p=0,04$ ,  $p=0,03$ ,  $p<0.01$ ). Diğer gruplar arası fark yoktu.

İBHE grubunun 1.yılda boy kazanımı (cm/yıl), Turner grubundan anlamlı yüksek iken ( $p=0,04$ ), diğer gruplar arasında fark yoktu. Birinci yılda boy SDS 'deki değişimi (delta boy SDS) benzerdi. Hastaların alt gruplara göre tedavinin 1. yılındaki boy kazanımları (cm/yıl) olarak grafik 1'de, delta boy SDS olarak grafik 2'de gösterilmektedir.



**Grafik 1.** Alt gruplara göre tedavinin 1. yılındaki boy kazanımları (cm/yıl)



**Grafik 2.** Alt gruplara göre tedavinin 1. yılındaki delta boy SDS'leri

İzole BH eksikliği grubundaki 231 hastanın yıllık takiplerindeki boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, IGF-1 ve IGF-1 SDS değerlerinin bir önceki yıl ile karşılaştırıldı (tablo 16). Boy SDS tedavi boyunca bir önceki yıla göre anlamlı arttığı tespit edildi. VKİ SDS tedavinin 1. yılında başlangıca göre anlamlı azalırken bu azalma daha sonra plato yapmaktaydı. Benzer şekilde tedavinin ilk yılında IGF-1 SDS'unda anlamlı artış olmakta, daha sonra IGF-1 SDS düzeyleri benzer düzeyde seyretmekteydi.

**Tablo 15.** BH etiyojolojisindeki alt grupların tanı anındaki verileri

	Takvim yaşı	Boy	Boy SDS	V.A.	V.A. SDS	VKİ	VKİ SDS	Delta KY	IGF-1	IGF-1 SDS	Her iki teste zirve yanıt (ng/mL)	Somatropin dozu (mcg/kg/g)	1.yıl boy kazanımı (cm/yıl)	1.yıl boy SDS kazanımı
<b>İBHE</b> N:231 K/E: 95/136	Ortalama	131,19	-2,65	32,63	-1,72	18,19	-0,42	2,18	176,85	-0,75	5,65	36,20	8,99	0,59
	SD	16,65	0,69	11,96	1,12	3,78	1,22	1,20	104,99	1,09	2,58	6,57	1,90	0,38
	Min	35	-5,80	12	-4,94	12,08	-3,36	-1	14	-3,84	0,14	24	3,1	0,3
	Max	17,05	-1,09	68,8	1,3	31,04	2,44	5,07	618	3,52	9,7	55	17	2,3
<b>ÇHHE</b> N:6 K/E: 0/6	Ortalama	108,10	-3,45	26,12	-1,78	20,29	0,35	2,14	54,64	-2,31	1,65	34,83	7,45	0,41
	SD	24,45	1,92	18,26	3,05	9,26	1,95	0,66	34,09	1,29	2,21	5,74	0,99	0,24
	Min	2,63	-6,53	8,35	-5,59	13,86	-2,60	1,40	14	-4,44	0,12	28	6	0,08
	Max	13,10	-1,66	58,10	2,85	38,78	3,51	3,10	104	-1,02	6,03	40	8,8	0,72
<b>Turner sendromu*</b> N:8	Ortalama	124,83	0,82	35,96	-0,82	21,74	0,93	2,06	215,27	-0,55		43	6,65	0,24
	SD	20,95	0,95	15,65	1,09	4,76	1,08	1	125,36	1,12		8,53	1,46	0,61
	Min	2	-0,75	11,4	-2,3	16,1	-8	0	63,6	-2,12		28	4,5	-0,1
	Max	15,62	1,91	54,2	1,02	28,46	2,38	2,83	461	1,22		55	9,2	1,1
<b>Sendromik</b> N:8 K/E:4/4	Ortalama	8,94	-3,3	23	-1,54	17,24	0,1	2,6	109,82	-1,65	6,25	29,25	8,08	0,76
	SD	4,33	1,01	10,09	1,95	1,62	1,06	0,91	102,35	1,25	2,98	3,84	1,89	0,55
	Min	3,44	-4,97	13	-3,59	14,46	-1,13	1,25	20	-3,78	0,6	25	5,1	0,15
	Max	15,56	-1,96	39	2,74	19,43	1,59	4	335	-0,09	9,4	35	10,8	1,57
<b>Nörosekretuar disfonksiyon/BBH ve ilk testi normal olan grup</b> N:15 K/E: 5/10	Ortalama	10,08	-3,1	25,52	-2,2	16,73	-0,55	2,64	123,49	-1,2	9,63	33,3	8,6	0,61
	SD	3,57	0,48	9,64	0,76	2,12	0,95	0,64	70,14	0,81	4,24	6	1,21	0,33
	Min	3,86	-3,93	11,8	-3,68	13,53	-2,9	1,93	20	-2,21	3,38	25	6,6	0,06
	Max	15,56	-2,14	45	-0,93	22,01	0,89	4,36	237	0,2	16,4	44	11,2	1,10

N:sayı, K/E: kız/erkek, V.A: vücut ağırlığı, \*: Turner hastalarında boy SDS Ranke'ye göre verilmiştir.

**Tablo 16.** İzole BH eksikliği olan grubun yıllık değerlerinin karşılaştırması

	1.yıl karşılaştırma (n=231)			2.yıl karşılaştırma (n=133)			3.yıl karşılaştırma (n=45)			4.yıl karşılaştırma (n=23)			5.yıl karşılaştırma (n=9)		
	Tanı anı	1.yıl	p	1.yıl	2.yıl	p	2.yıl	3.yıl	p	3.yıl	4.yıl	p	4.yıl	5.yıl	p
Boy (cm)	131,19±16,6	140,98±15,4	<0,01*	138,41±15	145,60±14,9	<0,01*	137,7±14,7	145±14,9	<0,01*	138,4±14,7	145,3±14,3	<0,01*	136,68±10,8	143,36±10,95	<0,01*
Boy SDS	-2,65±0,69	-2,06±0,65	<0,01*	-2,01±0,67	-1,73±0,70	<0,01*	-2,04±0,74	-1,75±0,78	<0,01*	-2,0±0,83	-1,73±0,79	<0,01*	-1,73±0,55	-1,71±0,64	0,9
VKİ	18,19±3,78	19,17±9,76	0,11	19,39±12,4	19,04±4,46	0,74	18,07±2,69	19,07±3,35	<0,01*	18,30±3,39	19,21±3,08	<0,01*	17,71±2,64	18,86±2,75	0,01*
VKİ SDS	-0,42±1,22	-0,56±1,22	<0,01*	-0,49±1,21	-0,24±2,83	0,28	-0,83±2,51	-0,34±1,2	0,18	-0,23±1,16	-0,27±1,04	0,85	-0,36±0,89	-0,24±0,78	0,50
IGF-1	177±105,7	355,1±169	<0,01*	314,9±168,8	388,9±207,4	<0,01*	309,28±111,6	368,9±155,3	0,01*	310,9±92,7	406,4±140,2	0,01*	370,2±93,4	442,8±133	0,23
IGF-1 SDS	-0,76±1,08	0,97±1,52	<0,01*	1,14±1,84	1,01±1,67	0,50	1,02±1,35	1,01±1,50	0,97	1,05±1,71	0,77±1,11	0,58	1,36±0,93	1,13±1,87	0,79

SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1

### 4.3. BHE DÜZEYİNE GÖRE DEĞERLENDİRME

İzole BH eksikliği olan hastalar, her iki teste verdiği zirve BH yanıtına göre üç alt gruba ayrıldı. Birinci grup zirve BH yanıtı  $\leq 3$  ng/mL, ikinci grup zirve BH yanıtı 3-7 ng/mL, üçüncü grup BH yanıtı  $\geq 7$  ng/mL olarak ayrıldı (Tablo 17).

**Tablo 17.** İzole GH eksikliği olanların zirve BH yanıtına göre ayrılan alt grupların oksolojik ve laboratuvar değerleri karşılaştırması

	Grup 1 ( $\leq 3$ ng/mL ) (n=39)	Grup 2 (3-7 ng/mL) (n=114)	Grup 3 ( $\geq 7$ ng/mL) (n=77)	p
Yaş (desimal/yıl)	12,66±2,44 <sup>a</sup>	11,59±2,90	10,97±2,81	<sup>a</sup> <0,001
Boy SDS	-2,70± 0,69 <sup>b</sup>	-2,67±0,73	-2,61± 0,63	<sup>b</sup> <0,001
Ağırlık SDS	-0,89±1,28 <sup>c,d</sup>	-1,87±1,10	-1,91±0,87	<sup>c,d</sup> <0,001
VKİ SDS	0,55±1,40 <sup>e,f</sup>	0,55±1,22	-0,64±0,86	<sup>e,f</sup> <0,001
IGF-1 SDS	-1,20±1,16 <sup>g</sup>	-0,80±1,09	-0,44±0,98	<sup>g</sup> <0,001
İlk 1 yıl boy kazanımı (cm)	9,97±2,39 <sup>h,i</sup>	9,04±1,56	8,45±1,92	<sup>h</sup> <0,001
İlk 1 yıl boy SDS kazanımı	0,69±0,45	0,57±0,35	0,55±0,37	<sup>i</sup> 0,01

SDS: standart sapma skoru, VKİ: vücut kitle indeksi. <sup>a,b,c,e,g,h</sup>=grup1 & grup3, <sup>d,f,i</sup>= grup1& grup2

Zirve BH yanıtlarına göre  $\leq 3$  ng/mL ve  $> 3$  ng/mL olarak 2 gruba ayrılıp klinik verileri karşılaştırıldığında kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ağır BH eksikliği olan hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır (Tablo 18).

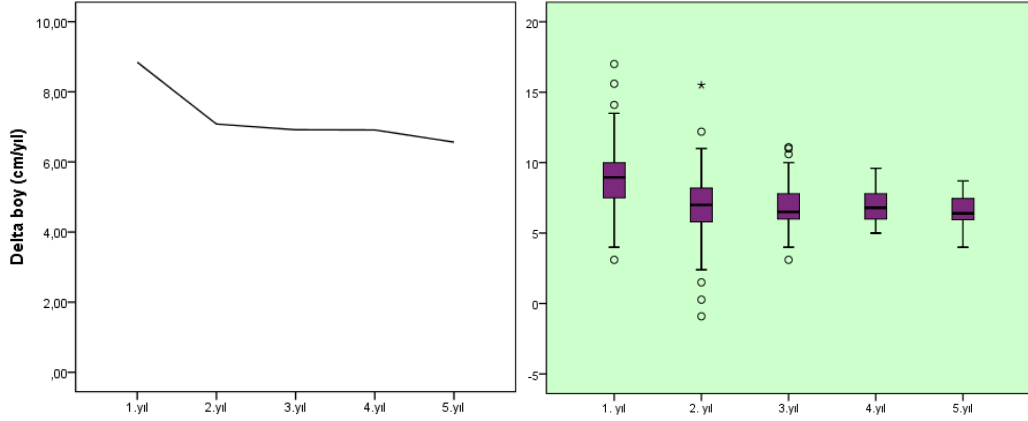
**Tablo 18.** İzole GH eksikliği olanların zirve BH yanıtına göre ayrılan alt grupların klinik verilerinin karşılaştırması

	BH zirve yanıtı		p	
	$\leq 3$ ng/mL	$> 3$ ng/mL		
Cinsiyet				
	Kız	9	86	<b>p=0,01</b>
	Erkek	30	105	
Doğum Ağırlığı				
	AGA	37	183	p=0,79
	SGA	2	8	
MR				
	Normal	31	170	p=0,10
	Patolojik	8	21	

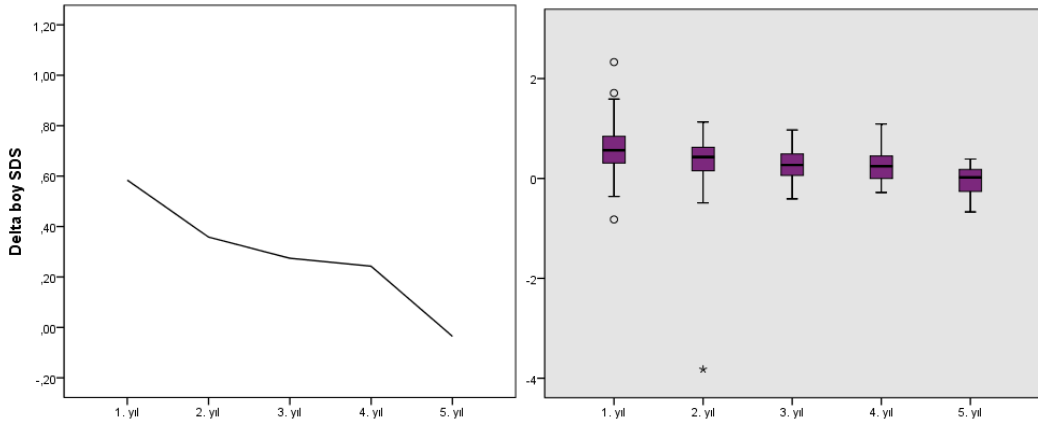
AGA: gebelik yaşına göre uygun bebek, SGA= gebelik yaşına göre küçük doğan bebek

#### 4.4. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacıyla 1.2.3.4. ve 5. yıl boy kazanımları sırası ile delta boy (cm/yıl) ve delta boy SDS olarak grafik 3 ve 4'te gösterilmiştir.



**Grafik 3.** BH tedavisi sonrası yıllara göre boy kazanımı (delta boy) ( cm/yıl)



**Grafik 4.** BH tedavisi sonrası yıllara göre boy kazanımı (delta boy SDS)

Tedavinin 1. yılındaki boy uzama hızı (cm/yıl) ve boy SDS kazanımının tanı anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi araştırıldı. Birinci yıl boy uzama hızı (cm/yıl) ile hedef boy ( $p= 0,001$ ,  $r= 0,225$ ), tanı anı ağırlık SDS ( $p= 0,039$ ,  $r= 0,136$ ), tanı anı VKİ ( $p= 0,02$ ,  $r= 0,153$ ), tanı anı VKİ SDS ( $p= 0,001$ ,  $r= 0,211$ ) arasında pozitif yönde, her iki teste zirve yanıt ( $p= 0,00$ ,  $r= -0,276$ ), L-dopa testine zirve yanıt ( $p= 0,00$ ,  $r= -0,270$ ), tanı anı IGF-1 düzeyi ( $p= 0,013$ ,  $r= -0,165$ ) ve tanı anı IGF-1 SDS ( $p= 0,018$ ,  $r= -0,157$ ) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Tanı anı ile hedef boy, tanı anı ağırlık SDS, tanı anı VKİ, tanı anı VKİ SDS aynı



modellemeye alınıp regresyon analizi yapıldı. VKİ SDS ile birinci yıl boy uzama hızı arası ilişkili olduğu saptandı (B=0,55 p=0,02).

Tedavinin 1. yılındaki delta boy SDS ile tanı anı boy (p= 0,008, r=-0,175), tanı anı boy SDS (p=0,000, r=-0,385), L-dopa testine zirve yanıt (p=0,017 r=-0,158), tanı anı IGF-1 SDS (p= 0,001, r= -0,211) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Tanı anı boy SDS, L-dopa testine zirve yanıt ve tanı anı IGF-1 SDS aynı modellemeye alınıp regresyon analizi yapıldı. L-Dopa testine zirve yanıt ve tanı anı boy SDS'si ile 1. yılındaki delta boy SDS arasındaki ilişkinin korunduğu görüldü (sırasıyla B=-0,01 p=0,03 ve B=-0,18 p<0,001). Cinsiyetler arasında tedaviye 1.yıl yanıtlar açısından fark yoktu (tablo 19). Benzer şekilde tanı anı puberte durumuna göre tedaviye 1.yıl yanıtlar açısından fark saptanmadı (tablo 20).

**Tablo 19.** Cinsiyetler arası 1.yıl tedaviye yanıt karşılaştırması

	Cinsiyet	Ortalama ±standart sapma	p
Delta boy 1.yıl (cm/yıl)	kız	8,30±1,87	<b>&lt;0,01</b>
	erkek	9,23±1,82	
Delta boy SDS 1.yıl	kız	0,53±0,39	0,12
	erkek	0,61±0,39	
Delta IGF-1 SDS 1.yıl	kız	0,56±0,37	0,38
	erkek	0,61±0,38	

IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1, SDS: standart sapma skoru

**Tablo 20.** Tanı anı puberte durumuna göre 1.yıl tedavi yanıtları karşılaştırması

	Puberte durumu	Ortalama ±standart sapma	p
Delta boy 1.yıl (cm/yıl)	prepubertal	8,94 ±1,74	0,76
	pubertal	9,02±1,96	
Delta boy SDS 1.yıl	prepubertal	160,18±8,07	0,12
	pubertal	161,02±6,67	
Delta IGF-1 SDS 1.yıl	prepubertal	0,64±0,41	0,12
	pubertal	0,56±0,36	

IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1, SDS: standart sapma skoru

Birinci yıl boy SDS değişimi ( $\Delta$  boy SDS)  $<0,3$  olan hastalar tedaviye yetersiz yanıt veren olarak kabul edildi. Tüm grupta 65 olgunun (%24,3) tedavi yanıtı yetersiz saptandı. Bunların 53 tanesi (%81,5) İBHE, 2 tanesi (%3,1) ÇHHE, 5 tanesi (%7,7) Turner sendromu, 2 tanesi (%3,1) sendromik grup, 3 tanesi nörosekretuar disfonksiyon/ BBH ve ilk testi normal olan gruba aitti.

İBHE grubunda tedavi yanıtı yeterli ve yetersiz olanların verileri karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet, tanı anı pubertal durum, doğum ağırlığı (SGA/AGA) ve hipofiz MRG'de organik lezyon varlığı açısından fark yoktu (tablo 21).

**Tablo 21.** Birinci yıl boy SDS değişimine göre tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyen grupların klinik verileri

	Yeterli yanıt N:178	Yetersiz yanıt N: 53	<i>p</i>
<b>Cinsiyet</b>			
kız	71	24	0,48
erkek	107	29	
<b>Puberte</b>			
Pre-pubertal	62	17	0,18
Pubertal	116	36	
<b>Doğum ağırlığı</b>			
AGA	170	50	0,52
SGA	8	2	
<b>Hipofiz MRG</b>			
Normal	157	45	0,71
Organik lezyon	21	8	
<b>BH zirve yanıt</b>			
$\leq 3$ ng/mL	34	5	0,09
$>3$ ng/mL	143	48	

AGA: gebelik yaşına göre uygun bebek, SGA= gebelik yaşına göre küçük bebek, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

İBHE grubunda, tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyenlerin tanı anı oksolojik verileri ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı (Tablo 22).

**Tablo 22.** İBHE grubunda tedaviye yeterli yanıt veren ve vermeyenlerin tanı anksolojik verileri ve laboratuvar değerleri

	Yeterli (n=178)	Yetersiz (n=53)	<i>p</i>
Tanı yaşı (desimal yıl)	11,45±3,12	11,95±1,52	0,25
Boy SDS	-2,72±0,70	-2,44±0,62	<b>0,01</b>
Ağırlık SDS	1,69±1,17	-1,81±0,92	0,49
VKİ SDS	-0,30±1,22	-0,8±1,15	<b>0,009</b>
Hedef boy SDS	-1,22±0,79	-1,21±0,78	0,95
Zirve BH yanıtı (ng/mL)	5,56±2,64	5,94±2,35	0,35
IGF-1 SDS	-0,78±1,16	-0,64±0,85	0,40
Somatropin doz (mcg/kg/g)	36,54±6,78	35,05±5,73	0,14
Δ IGF-1 SDS	1,91±1,58	1,20±1,14	<b>0,03</b>

BH: büyüme hormonu, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1 Δ IGF-1 SDS=Birinci yılsonunda IGF-1 standart sapma skorunda değişme

#### 4.5. FİNAL BOY VERİLERİ

Otuz beş hastanın final boy verisi olup, final boy SDS  $-1,31 \pm 0,78$  saptandı. Final boy verilerine ulaşılabilen 35 hastanın 21'i kız (%60), 14'ü ise erkekti (%40). Bunların 32'si (%91,4) term, 3'ü (%8,6) preterm olup, 3 (%8,6) hasta SGA'ydı. Hastaların 29'u (%82,8) İBHE, 2'si (%5,7) Turner sendromu, 3'ü (%8,6) sendromik, 1'i (%2,9) nörosekretuar disfonksiyon/ BBH grubunda yer almaktaydı.

Final boy SDS-tanı boyu SDS farkı (final delta boy SDS) ortalaması  $1,16 \pm 0,51$  olarak saptandı. Final boy SDS ( $-1,31 \pm 0,78$ ) ile tanı boy SDS ( $-2,70 \pm 0,71$ ) arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Final boy SDS ( $-1,31 \pm 0,78$ ) ile hedef boy SDS ( $-1,23 \pm 0,71$ ) birbirine benzer olup, aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p = 0,64$ ) (grafik 5).

Hastaların final boy ulaştıkları oksolojik değerleri tablo 23'te özetlenmiştir. Kız ve erkek cinsiyetler arasında final delta boy SDS açısından fark yoktu.

Tedavi başlangıcında prepubertal olanlar ile pubertal olanların final boy SDS ve final delta boy SDS değerleri arasında fark yoktu (final boy SDS sırasıyla;  $-1,69 \pm 0,93$  ve  $-1,16 \pm 0,81$ ,  $p = 0,10$ , final delta boy SDS sırasıyla;  $1,17 \pm 0,14$  ve  $1,16 \pm 0,57$ ,  $p = 0,78$ ).

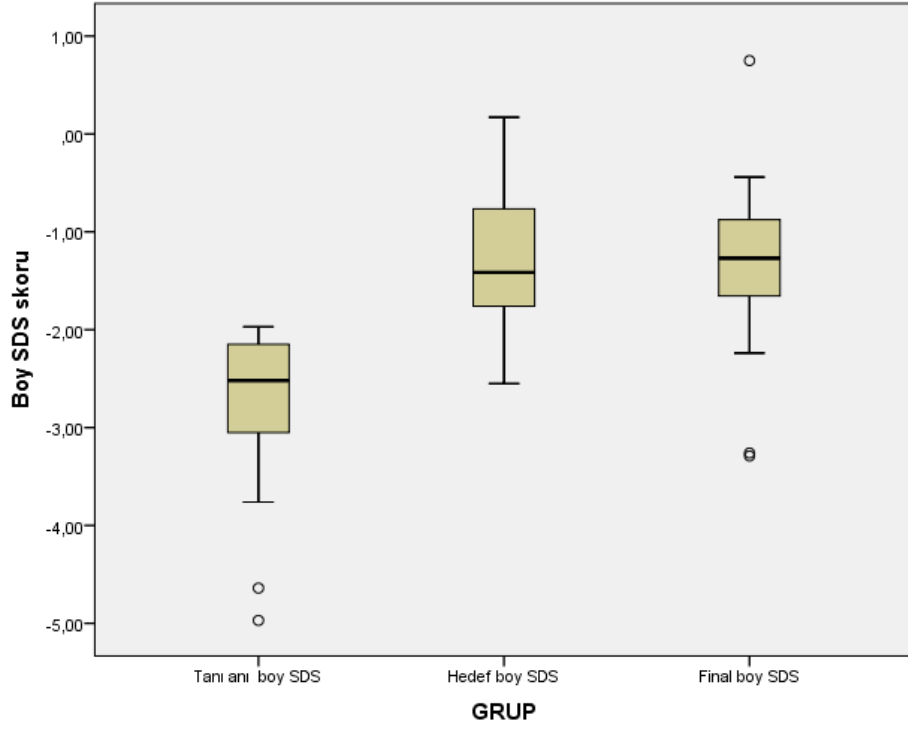
Final boy SDS ile tanı anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi araştırıldı. Final boy SDS ile tanı anı boy SDS arasında ( $p=0,000$ ,  $r=0,651$ ), 1. yıl boy kazanımı (cm/yıl) ( $r=0,33$ ,  $p=0,02$ ), birinci yıl delta boy SDS ( $r=0,02$ ,  $p=0,43$ ) arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken; tanı yaşı, tanı anı VKİ, her iki teste verilen zirve BH yanıtı, tanı anı IGF-1 düzeyleri, somatropin dozu, 1. yıl IGF-1 SDS'inde kazanım arasında korelasyon saptanmadı.

**Tablo 23.** Final boy verileri

Final boy (cm)	Ortalama	Standart sapma	Min	max	p
Kız (n=21)	154,06	5,64	143	167	<b>&lt;0,01</b>
Erkek(n=14)	165,66	4,15	150	170	
Final boy SDS					
Kız (n=21)	-1,27	0,93	-3,29	0,75	0,59
Erkek(n=14)	-1,36	0,51	-2,17	-,05	
Final delta boy SDS *					
Kız (n=21)	1,12	0,48	0,15	1,99	0,51
Erkek(14)	1,24	0,73	0,08	2,81	

\*Final delta boy SDS: final boy sds - tanı anı boy SDS

Final delta boy SDS ile birinci yıl uzama hızı (cm/yıl), birinci yıl delta boy SDS ve kemik yaşı takvim yaşı arasında fark arasında pozitif yönde (sırasıyla  $r=0,40$   $p<0,001$ ,  $r=0,69$   $p<0,001$ ,  $r=0,26$   $p=0,04$ ), zirve BH yanıtı arasında negatif yönde ( $r=-0,19$ ,  $p=0,03$ ) korelasyon vardı.



**Grafik 5.** Final boy verisi olanların tanı anı, hedef ve final boy standart sapma skorları

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy kısalığı çocuk endokrin polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindedir (2). Bu çocukların değerlendirilmesindeki ilk amaç boy kısalığının patolojik olup olmadığının değerlendirilmesidir (23). BHE çocukluk döneminde boy kısalıklarının %10-40'ından sorumlu olan, 1/4000-1/10000 arasında görülen, tedavi edilebilir olması nedeniyle önem arz eden patolojik bir boy kısalığı nedenidir (4,45,81).

Büyüme hormonu eksikliğinde tedavide amaç, boyun en kısa zamanda normal sınırlar içine girmesi, erişkin boyun normal sınırlara ulaşması, tedaviye ait yan etkilerin en az yaşanması ve en az masrafla boy hedefine ulaşmaktır (5,50). Tedavi edilmemiş BHE'nin, büyümede yavaşlama, iskelet ve pubertal maturasyonda gecikme gibi pek çok ciddi sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir (4).

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'na 01.01.2013–01.06.2020 tarihleri arasında başvuran büyüme hormonu tedavisi başlanmış ve en az bir yıl süreyle, düzenli olarak büyüme hormonu tedavisi alan 268 hastanın demografik, klinik ve oksolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi ve bu hastaların tedavi yanıtları ile tedaviye yanıtı etkileyen faktörler araştırıldı.

Dünyadaki dört büyük BH çalışma grubunun National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (IGGS) yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerinin toplandığı bir çalışmada, toplam BH kullanan hastaların %35-40'ını İzole BH eksikliği, %10-15'lik kısmını Turner sendromlu ve %10-14'lük kısmını da çoklu hipofiz hormon yetersizliği olan hastaların oluşturduğu saptanmıştır ancak bu çalışma 1997-1998 tarihleri arasında yapılmıştır (82). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da hasta gruplarında en büyük grubu izole büyüme hormon eksikliği tanılı hastaların oluşturduğu görülmüştür (83-85). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BH tedavisi alan hastaların % 86,1'ini İBHE olan grup oluşturmaktaydı. BHE etiyojisi açısından değerlendirildiklerinde; 231 hastada izole BH eksikliği, 6'sının çoklu

hipofizer hormon eksikliği, 8'inin Turner sendromu, 8 genetik tanısı netleşmeyen ancak sendromik bulgularla başvuran, 10 hastanın ise BH nörosekretuvar disfonksiyon/ BBH olduğu görüldü. 5 hasta ise dış merkezde yapılan BH uyarı testleri normal olmasına rağmen uzama hızları yetersiz olduğu için tekrarlanan testler düşük saptanıp tedavi başlanan hasta grubunu oluşturmaktaydı.

Büyüme hormonu tedavisi ile ilgili çalışmalarda, hastaların cinsiyetleri değerlendirildiğinde erkek sayısının daha fazla olduğu gözlenmektedir (84,86). Bu konuda en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan KIGS (Pfizer International Growth Database) çalışmasında, Türkiye kolunda 1989-2004 tarihleri arasında 26 pediatrik endokrinoloji merkezinin katılımı ile 1008 hastanın verileri toplanmış ve çalışma sonucu erkek cinsiyet sıklığı %65 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu geniş kapsamlı çalışmanın uluslararası kapsamda 20 yıllık değerlendirmesinde ise erkek/kız oranının idiopatik BHE'de 2,1 ve organik BHE'de 1,5 olarak bildirildiği görülmektedir (83). Çalışmamızda BH tedavisi alan hastaların % 41,8'i kız, %58,2'si erkekti. Bu durum kızlarda boy kısalığının toplumumuzda daha kabul edilebilir bir durum olduğu ve buna bağlı olarak başvuru oranlarının daha düşük olması ile açıklanabilir İBHE, nörosekretuvar disfonksiyon/ BBH grubunda çoğunluk erkeklerden oluşmaktayken, ÇHHE grubunun hepsi erkekti. ÇHHE'nin toplum sıklığı 1/ 8000 olup, %10– 20%'si hipofizer transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlara bağlı hipofiz gelişimsel anomalilerden kaynaklanır. Fenotip etkilenen transkripsiyon faktörüne bağlı değişir ve en sık *PROPI* gen mutasyonları görülür (89,90,92). Literatürde, ÇHHE bildirilen vakalar sıklıkla erkek cinsiyette olup, bu cinsiyet eğilimi konusunda bir etken bildirilmemiştir. Bilinmeyen, X'e bağlı geçiş gösteren genetik faktörlerin etken olabileceği düşünülmektedir.

Büyüme hormon eksikliği olan çocuklarda daha iyi büyüme yanıtı elde etmek için tedaviye başlama yaşı önem arz etmektedir. BH tedavisine ne kadar erken başlanırsa büyüme yanıtının o kadar iyi olacağı düşünülmektedir (65,83,85). Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı; 11,3±3,07 olarak tespit edilmiştir. Kızların tanı yaşı erkeklerden daha küçüktür. Etiyolojiye göre ayrılan alt gruplar arasında bu veriler karşılaştırıldığında; ÇHHE olan grubun tanı yaşı İBHE grubundan anlamlı (p=0,04) küçük saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı yaşlarının dağılımları değerlendirildiğinde, Vurallı ve ark. ortalama tanı yaşını 10,1±4,1 yıl (2–

17 yıl), Binay ve ark. 12,3±2,04 yıl, Demiral ve ark 12,3 ±2,18 yıl olarak bildirilmiştir. (84,87,88).

İBHE’de tanı yaşı yurtdışı çalışmalarda da 6,85- 11,2 yaş arasında olup, ÇHHE olan hastalarda 6,5-10,5 yaş arasında bildirilmiştir (89-96). ÇHEE olanların İBHE’ne kıyasla daha erken yaşta, daha ağır boy kısalığı ile başvurdukları daha önce de bildirilmiştir (88,89,96). Bu durum ÇHHE olanların, ek hormon eksikliğine bağlı şikâyetler nedeniyle daha erken tanı almasından kaynaklanabilir.

Bu geniş tanı yaş aralığı, ebeveynlerin farkındalığı, ailenin sosyoekonomik durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı tanı ve tedaviye başlama zamanını etkileyebilecek faktörlerin değişkenliğine bağlamıştır. Bir çalışmada, ÇHHE tanılı olguların daha düşük sosyoekonomik düzey ve ortadoğu ülkelerinden gelen göçmenlerden oluştuğu ve bu nedenle tanı yaşının geciktiği vurgulanmıştır (94).

BH tedavisi alan çocukların değerlendirildiği çalışmalarda tedavi öncesi boy SDS değerlerine bakıldığında; tanı yaşına benzer şekilde, geniş bir veri aralığı mevcut olup, ortalama tanı boy SDS’si -4,5 ila -3,2 arasında verilmiştir (84-86, 89-97). Çalışmamızda tüm grubun tanı anında boy SDS ortalaması -2,73±0,76 olup, cinsiyetler (kız/erkek) ve alt gruplar arasında tanı anı boy SDS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çoklu hipofizer hormon eksikliği olan çocuklarda tanı anı boy SDS ortalaması İBHE olanlardan daha düşük beklenir. Birçok çalışma bu veriyi desteklemiştir (84,89,96,97). Ancak bazı araştırmalarda çalışmamıza benzer olarak tanı yaşları arasında anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür (85,86). Çalışmamızda ÇHHE tanılı çocukların başvuru yaşı da İBHE grubundan küçük olup, erken başvurdukları için boy kayıpları daha az olmuş olabilir. Cinsiyetler arasında tanı anı boy SDS farkı açısından literatür incelendiğinde, kız ve erkek cinsiyetler arasında tanı anı boy SDS değerleri benzer bulunmuştur (92,94,95).

BHE’de malnutrisyona bağlı boy kısalığından farklı olarak vücut ağırlığı etkilenmez, VKİ korunmuştur. Çalışmamızda hastaların VKİ 18,23±3,92 saptanmış olup, gruplar arasında yapılan VKİ karşılaştırmalarında en yüksek değerler Turner sendromu, ÇHHE ve İBHE grupları olarak sıralanmaktaydı. Turner sendromu grubunun VKİ SDS’si İBHE grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,02). Darendeliler ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve BHE olan prepubertal çocuklarda BH tedavisinin başlangıcındaki VKİ değerlerinin SGA’lı hastalarda en düşük ve



Turner sendromu olan hastalarda en yüksek olduğu bildirilmiş olup, ikinci en yüksek VKİ değerlerinin ise İBHE tanılı hastalarda olduğu belirtilmiştir (89). Turner sendromunda vücut yağlamasında, özellikle bel çevresinde artış sendromun bir parçası olarak görülmekte ve yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (99,100). Çalışma sonuçlarımız bu açıdan literatür ve beklentiler ile uyumlu saptanmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların pubertal durumları değerlendirildiğinde hastaların %38,8'inin prepubertal evrede %61,2'sinin pubertal oldukları görüldü. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, tedavi başlangıcında vakaların %29,7-57'sinde puberte başlamış durumda saptanmıştır (83,88,101). Çalışmamızda, tedaviye puberteden sonra başlanma oranları yüksek olup, bu durum geç başvuru kaynaklı olabilir.

Tedaviye prepubertal dönemde başlamanın daha iyi boy kazancı sağladığı bilinmektedir (102-105). Ranke ve ark. BH alan çocukların verilerini incelemiş, tedavi başlangıcında prepubertal olan grupta ortalama nihai boy SDS değerini -0,5 ve kazanılan boy SDS değerini 2,3 olarak, puberteden sonra BH tedavisi alan hastalarda bu değerleri sırasıyla -1,3 ve 1,4 olarak bildirmiştir (103). Darendeliler ve ark.'nın çalışmasında pubertal dönemde optimum büyüme hızının yakalanabilmesi için BH dozunun artırılmış, buna rağmen tedaviye prepubertal dönemde başlayanlardaki göre düzelme sağlanmadığı bildirilmiştir (105). Çalışmamızda prepubertal ve pubertal olguların 1.yıl tedaviye yanıtları ve delta boy SDS kazanımları arası fark saptanmamış, prepubertal dönemde tedavi başlananların final boy SDS'si pubertal olanlardan yüksek olsa da aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

IGF-1 ve IGFBP-3 büyüme hormonunun etkilerinde aracı peptidlerdir ve düzeyleri BH sekresyonunu yansıtır. BHE'de tanı IGF-1 düzeyleri düşük olarak beklenir, yüksek olması durumunda büyüme hormon eksikliği büyük olasılıkla dışlanır (87,106,107). Tanı anı IGF-1 düzeylerinin düşüklüğü BHE eksikliğinin ciddiyeti ile ilişkilidir (108). Bu nedenle serum IGF-1 düzeyleri, tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan belirteçlerdir (55,108,109).

Tanı anında ortalama IGF-1 SDS'si çalışmamızda sırasıyla, İBHE'de -0,75±1,09, ÇHHE'de -2,31±1,29, Turner sendromunda -0,55 ±1,12), sendromik grupta -1,65±1,25 ve diğer grupta -1,2±0,81 olup, ÇHHE grubunun tanı anı IGF-1 SDS değeri İBHE grubundan anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,01). Tedaviye yanıt

değerlendirildiğinde tanı anı IGF-1 düzeyi ile tedavinin 1. Yılındaki boy uzama hızı (cm/yıl) ve boy SDS kazanımı ile negatif yönde korelasyon olduğu gözlenmiştir.

BHE'de serum IGF-1 düzeylerinin tedavi ile düzeyinin artması beklenmektedir (68,110). Bu durum aynı zamanda tedaviye uyumun ve yanıtın da bir göstergesidir. Tedavi sırasında, yakalama döneminde serum IGF-1 düzeylerinin (0 ila +2 ila +3 SDS arasında, idame dönemde -1 ila +1 SDS arasında, ergenlik döneminde +1 ila + 2 SDS arasında tutulması hedeflenmeli ve IGF- 1 kontrollü somatropin dozu ayarlanması önerilmiştir (110-112). Bizim çalışmamızda da tedavinin 1. 2. 3. ve 4. yıllarındaki IGF-1 düzeyleri bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermekteydi ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,01$ ). Çalışma boyunca uzama hızı ve serum IGF-1 düzeyleri bir arada göz önüne alınarak somatropin dozu ayarlanmıştır.

Büyüme hormonu özellikle gece pulsasyonlar ile salgılandığı için rastlantısal alınan BH değerlerinin yenidoğan dönemi dışında tanıda yeri yoktur. BHE tanısı koymak için, testler arasında değişkenlik ve potansiyel yanlış pozitiflikler nedeni ile güncel uzlaş kılavuzları en az iki tane BH uyarı testi yapılmasını önermektedir (50,57). Günümüze kadar BHE 'nin kesin tanısı için net bir eşik değeri üzerinde anlaşmaya varılamasa da, BH uyarı testlerinde 10 ng/mL' nin altındaki zirve değerler anlamlı kabul edilmekteydi. Ancak BH araştırma topluluğunun 2019 yılında yayınladığı uzlaşıda delegelerin çoğu eşik değerinin 7 ng/mL'ye revize edilmesini önermiştir (57). Çalışmamızda BHE tanısında yöntem bölümünde verilen tanı ölçütlerinin yanı sıra uyarı testleri için genel kabul gören 10 ng/mL eşik değer olarak alınmıştır. Çalışmamızdaki her iki uyarı testine zirve yanıt değeri İBHE için 5,65 (0,14-9,7) ng/mL, ÇHHE için 1,65 (0,12-6,03) ng/mL saptanmış olup, ÇHHE zirve BH yanıtı tüm diğer gruplardan düşüktü. İBHE ve ÇHHE'ni karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde, çalışmamıza benzer şekilde ÇHHE'de daha düşük zirve yanıtlar bulunmuştur (84,88,89,96,101,113).

BH zirve yanıtının  $<3$ ng/mL olması ağır eksiklik olarak tanımlanır (57). Çalışmamızda, zirve BH yanıtı ile ilk yıldaki boy kazanımı arası ilişki saptanamasa da, ağır eksiklik grubunda ilk yıldaki boy kazanımı, hafif ve orta eksiklik grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ,  $p= 0,01$ ). Ayrıca tanı anında boy SDS ve IGF-1 SDS değerleri ağır eksiklik grubunda, hafif eksiklik grubuna oranla anlamlı düşük saptandı ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). BH eksikliği ne kadar ağır ise,

tedaviye yanıtın o kadar iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (71,114-117). Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde, BH eksikliği olan hastalarda, zirve BH cevabı < 3 ng/mL olanların, diğer gruplara göre daha iyi büyüme yanıtı verdiklerini bildiren çalışmalar mevcuttur (71,117).

BHE açısından değerlendirilen çocuklarda MRG hipofizde yapısal anomalilerin (hipoplazi, agenezi, ektopi vb.) tanımlanması ayırıcı tanı açısından önem göstermektedir (47). BH eksikliği tanısı alan her çocukta hipofiz MR önerilmektedir. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların 262 tanesinin hipofiz MR'ı mevcuttu. 232 (%86,6) hastanın görüntülemesi normal iken, 36 (%13,4) hastada patoloji vardı. Patolojik nedenler arasında en sık hipofizer hipoplazi ve mikro adenom saptandı. ÇHHE olan grubun 5/6'sında MRG' de patoloji saptandı. BH eksikliği olanlarda MR ile hipotalamo-hipofizer anomali veya organik neden saptanma oranları çalışmalara göre değişmekle birlikte, %16,4 ila %33 arasında bildirilmiştir (84,106,118-120). En sık bildirilen patoloji hipofizer hipoplazi ve empty sella olarak bildirilmiştir (84,118). MRG'daki tutulumun ciddiyeti test yanıtları ile ilişkili saptanmış olup, hipofizer hipoplazi en hafif klinik ile ilişkilendirilmiştir (118). Alba, BH eksikliği ciddi olanların MRG'da patoloji saptanma oranını %24,8, ılımlı BH eksikliği olanlarda bu oranı %19,2 bildirmiş, ılımlı eksiklik grubunun %6,2'sinde kompleks MRG patolojisi raporlamışlardır (120). Pampanini ve ark. tanı yaşı küçüldükçe MRG'da patoloji saptanma olasılığının arttığını bildirmiş, 4 yaş altında BHE tanısı alan olguların %83,8'inde, iki yaş altında tanı alanların hepsinde MRG'da patoloji bildirilmiştir (119). Tüm bu nedenlerle, BHE ciddiyetine bakılmaksızın MRG ile organik neden araştırılması her hastada yapılmalıdır.

Hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede yıllık uzama hızı (cm/yıl) ve delta boy SDS'leri değerlendirildi. Çalışmamızda da boy kazanımının en fazla 1. yılda olup, (8,84 ±1,84 cm/yıl) kızlarda 1.yıl 8,30 ±1,87 cm/yıl, erkeklerde 9,23 ±1,82 cm/yıl saptandı. Yapılan çalışmalarda ilk yılda uzama hızının diğer yıllardan daha yüksek olduğu, zamanla plato yaptığı belirtilmiştir (84,89,102). Çok merkezli çalışmalarda, 1.yıl boy kazanımı 8,7-9,1 cm olarak verilmiş olup, çalışmamız özellikle Kanada (121) çalışmasına yakın ve literatür ile benzerdir (71,121,122).

İBHE grubunun 1.yılda boy kazanımı (cm/yıl), Turner grubundan anlamlı

yüksek iken ( $p=0,04$ ), diğer gruplar arasında fark yoktu. Tanı anı hedef boy, ağırlık SDS, VKİ SDS ile 1. Yıl uzama hızı arasında ilişki saptandı. L-Dopa testine yanıt ile tanı anı IGF-1 SDS ile 1. Yıl uzama hızı arasında negatif yönde ilişki vardı. Regresyon analizi sonrası, VKİ SDS ile birinci yıl boy uzama hızı arası ilişkinin korunduğu saptandı ( $B=0,55$   $p=0,02$ ). Literatüre bakıldığında, İBHE tanılı hastalarda tedavi başındaki yaşın küçük olması, hedef boyun daha fazla olması, BH uyarı testlerine zirve yanıtın daha düşük olması ve tedavi başlangıcındaki boy SDS ve VA SDS'nin daha iyi olması 1. yıl uzama hızının daha iyi olmasıyla ilişkili olarak bildirilmiştir (109,121,123) .

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullandığımız diğer parametre delta boy SDS idi. Çalışmamızda en yüksek delta boy SDS değerinin 1. yılda olduğu görüldü. Tedavinin 1. yılındaki delta boy SDS ile tanı anı boy SDS ( $p=0,000$ ,  $r=-0,385$ ), L-dopa testine zirve yanıt ( $p=0,017$   $r=-0,158$ ), tanı anı IGF-1 SDS ( $p=0,001$ ,  $r=-0,211$ ) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Regresyon analizinden sonra L-Dopa testine zirve yanıt ve tanı anı boy SDS'si ile 1. yılındaki delta boy SDS arasındaki ilişkinin korunduğu görüldü.

BH tedavisine yeterli yanıtı öngören çeşitli klinik belirteç ve modelleme programları kullanılmaktadır (8,70,114,124,125). Bunların tedaviye yanıtı tanımları farklılıklar göstermektedir. Tedavinin başarılı olduğunu söyleyebilmek için kabul edilen kriterlerden biri 1.yıl boy SDS'lerinin artışının 0,3-0,5' in üzerinde olmasıdır (8,124). Bakker ve ark.'na göre uzama hızı  $<-1$  SD olması tedaviye yanıt olmadığını gösterir (70). Çalışmamızda birinci yıl boy SDS değişimi (delta boy SDS)  $<0,3$  olan hastalar tedaviye yetersiz yanıt verenler olarak kabul edildi. Tüm grupta 65 olgunun (%24,3) tedavi yanıtı yetersiz saptandı. İBHE grubunda tedavi yanıtı yeterli ve yetersiz olanların verileri karşılaştırıldı. Tedavi yanıtı yetersiz olan grubun tanı anındaki boy SDS'si daha yüksek, VKİ SDS'si daha düşük,  $\Delta$  IGF-1 SDS'si daha düşük saptandı. Literatürde, tedaviye yetersiz yanıt oranları, yetersiz yanıtı tanımlamada kullanılan kriterlere göre değişmekte olup %27-35 arasında bildirilmiştir (71). Ağır BH olanlarda tedaviye yetersiz yanıt verenlerin oranı düşük saptanmış, yetersiz yanıt olanların delta IGF-1 değişimi çalışmamıza benzer şekilde düşük saptanmıştır. Bu veri, tedaviye yetersiz yanıt verenlerde rölatif bir BH direnci olasılığını düşündürmüştür. Tedavi yanıtı yetersiz olan hastalarda uygun doz

artımı yapılmasına rağmen yetersiz yanıt alınmaya devam edilmesi durumunda, BH eksikliği tanısının gözden geçirilmesi, uyumun sorgulanması, eşlik edebilecek başka hastalıkların araştırılması ve olası BH direnci akılda tutulması önerilmiştir (70).

Final boy, epifizlerin kapandığı veya son 1 yıl içerisindeki uzama hızı  $<2$  cm olduğunda ulaşılan boy olarak kabul edildi. Final boy verisi olan 35 olgunun final boy SDS-tanı boyu SDS farkı ortalaması  $1,38 \pm 0,62$  olarak saptandı. Final boy SDS ( $-1,31 \pm 0,78$ ) ile tanı boy SDS ( $-2,70 \pm 0,71$ ) arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). Final boy SDS ( $-1,31 \pm 0,78$ ) ile hedef boy SDS ( $-1,23 \pm 0,71$ ) birbirine benzer olup, aralarındaki fark anlamlı değildi.

Yurt dışı çalışmalarda final boy SDS verisi  $-0,3$  ile  $-1,98$  arasında değişmekte olup, Belçika, İsveç gibi sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde daha iyi final boy verileri olduğu tespit edilmiştir (102,117,126,127). Türkiye’de yapılan çalışmalarda final boy SDS’leri  $-2,06$  ile  $-1,8$  arasında olup, çalışma sonucumuz ülkemiz verilerine daha yakındır (88,101,128).

Final boyu en çok etkileyen faktörler arasında doğum kilosu, doğum boyu, tedavi başlangıcındaki boy, VKİ SDS, BH testine düşük yanıt, tanı anı kemik yaş geriliğinin ciddiyeti, 1. yıl uzama hızı ve hedef boy olarak bildirmiştir (89,96,102). Çalışmamızda final boy SDS ile tanı anı boy SDS, birinci yıl boy uzama hızı (cm/yıl), birinci yıl delta boy SDS arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Final delta boy SDS (final -tanı boyu SDS) ile 1.yıl uzama hızı, birinci yıl delta boy SDS, delta takvim yaş-kemik yaşı arasında pozitif yönde, BH zirve yanıtı ile negatif yönde ilişki olup, sonuçlarımız literatür ile uyumluydu. Tedaviden kazanılan boy SDS’nin en güçlü göstergesi 1. yıl delta boy SDS idi.

## 6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunun yaş ortalaması  $11,3 \pm 3,07$  yıldır. Çalışmaya alınan 268 hastanın, 112'si kız, 156'sı ise erkekti. Bunların 251'i term, 17'si preterm olup, 12 hasta SGA'ydı.
2. Hastaların ortalama tanı yaşı;  $11,3 \pm 3,07$  yıl, tanı anındaki ortalama boy SDS ise  $-2,73 \pm 0,76$  saptandı. Hastaların VKİ  $18,23 \pm 3,92$  saptanmış olup, Turner sendromu grubunun VKİ SDS'si İBHE grubundan anlamlı olarak yüksekti.
3. Hastaların pubertal durumları değerlendirildiğinde tanı anında hastaların %38,8'inin prepubertal, %61,1 pubertal idi.
4. BHE etiyojisi açısından değerlendirildiklerinde; 231 hastanın İBHE, 6'sının ÇHHE, 8'inin Turner sendromu, 8 genetik tanısı netleşmeyen ancak sendromik bulgularla başvuran, 10 hastanın ise BH nörosekretuar disfonksiyon/ BBH görüldü. Beş hasta ise dış merkezde yapılan BH uyarı testleri normal olmasına rağmen uzama hızları yetersiz olduğu için tekrarlanan testler düşük saptanıp tedavi başlanan hasta grubunu oluşturmaktaydı.
5. Hastaların 262 tanesinin hipofiz MR'ı mevcuttu. 232 (%86,6) hastanın görüntülemesi normal iken, 36 (%13,4) hastada patoloji vardı. Patolojik nedenler arasında en sık hipofizer hipoplazi ve mikro adenom saptandı. Gruplar arasında karşılaştırıldığında ÇHHE olan grubun 5/6'sında MRG' de patoloji saptandı.
6. Her iki uyarı testine zirve yanıt değeri İBHE için  $5,65 (0,14-9,7)$  ng/mL, ÇHHE için  $1,65 (0,12-6,03)$  ng/mL, sendromik grup için  $6,25 (0,6-9,4)$  mg/dl, diğer grup için ise  $9,63 (3,38-16,4)$  ng/mL idi.
7. Alt grupların her iki BH uyarı testine verdiği zirve yanıtlar karşılaştırıldı; ÇHHE grubunun İBHE, sendromik, nörosekretuar disfonksiyon/ BBH grubuna kıyasla zirve BH yanıtı anlamlı düşük (sırasıyla;  $p=0,004$ ,  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ) saptandı. Nörosekretuar disfonksiyon/ BBH grubunun zirve BH yanıtı İBHE, ÇHHE, Turner sendromu, sendromik gruba kıyasla anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,04$ ).
8. Tanı anında ortalama IGF-1 SDS'si çalışmamızda sırasıyla, İBHE'de  $-0,75 \pm 1,09$ , ÇHHE'de  $-2,31 \pm 1,29$ , Turner sendromunda  $-0,55 \pm 1,12$ , sendromik grupta -

1,65±1,25 ve diğer grupta -1,2±0,81 olup, ÇHHE grubunun tanı anı IGF-1 SDS değeri İBHE grubundan anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,01).

9. Tedavinin 1. 2. 3. ve 4. yıllarındaki IGF-1 düzeyleri bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında anlamlı artış göstermekteydi (p<0,01, p<0,01, p:0,01, p:0,01).

10. İzole BH eksikliği olan hastalar, her iki teste verdiği zirve BH yanıtına göre üç alt gruba ayrıldı. Birinci grup zirve BH yanıtı  $\leq 3$  ng/mL, ikinci grup zirve BH yanıtı 3-7 ng/mL, üçüncü grup BH yanıtı  $\geq 7$  ng/mL olarak ayrıldı. İlk yıldaki boy kazanımı birinci grupta, 2. ve 3. gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p<0,001, p: 0,01). Ayrıca tanı anında boy SDS ve IGF-1 SDS değerleri grup 1 de, grup 3 e oranla anlamlı düşük saptandı (p< 0,001, p<0,001).

11. İzole BH eksikliği olan grup zirve BH yanıtlarına göre  $\leq 3$  ng/mL ve  $> 3$  ng/mL olarak 2 gruba ayrılıp klinik verileri karşılaştırıldığında erkeklerin kızlara göre daha fazla olduğu görüldü (p:0,01).

12. Hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede yıllık uzama hızı (cm/yıl) ve delta boy SDS'leri değerlendirildi. Boy kazanımının (cm/yıl ) ve delta boy SDS değerinin en fazla 1. yılda olduğu görüldü.

13. İBHE grubunun 1.yılda boy kazanımı (cm/yıl), Turner grubundan anlamlı yüksek iken (p=0,04), diğer gruplar arasında fark yoktu.

14. Birinci yıl boy uzama hızı (cm/yıl) ile hedef boy (p= 0,001, r= 0,225), tanı anı ağırlık SDS (p= 0,039 r= 0,136), tanı anı VKİ (p= 0,20 r= 0,153), tanı anı VKİ SDS (p= 0,001, r= 0,211) arasında pozitif yönde, her iki teste zirve yanıt (p= 0,00 r= -0,276), L-dopa testine zirve yanıt (p= 0,00 r= -0,270), tanı anı IGF-1 düzeyi (p= 0,013, r= -0,165) ve tanı anı IGF-1 SDS (p= 0,018, r= -0,157) arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

15. Tedavinin 1. yılındaki delta boy SDS ile tanı anı boy (p= 0,008, r=-0,175), tanı anı boy SDS (p=0,000, r=-0,385), L-dopa testine zirve yanıt (p=0,017 r=-0,158), tanı anı IGF-1 SDS (p= 0,001, r= -0,211) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Tanı anı boy SDS, L-dopa testine zirve yanıt ve tanı anı IGF-1 SDS aynı modellemeye alınıp regresyon analizi yapıldı. L-Dopa testine zirve yanıt ve tanı anı boy SDS'si ile 1. yılındaki delta boy SDS arasındaki ilişkinin korunduğu görüldü (sırasıyla B=-0,01 p=0,03 ve B=-0,18 p<0,001).

16. Birinci yıl boy SDS değişimi (delta boy SDS) <0,3 olan hastalar tedaviye yetersiz

yanıt veren olarak kabul edildi. Tüm grupta 65 olgunun (%24,3) tedavi yanıtı yetersiz saptandı. Bunların 53 tanesi (%81,5) İBHE, 2 tanesi (%3,1) ÇHHE, 5 tanesi (%7,7) Turner sendromu, 2 tanesi (%3,1) sendromik grup, 3 tanesi nörosekretuvar disfonksiyon/ BBH ve ilk testi normal olan gruba aitti.

17. İBHE grubunda tedavi yanıtı yeterli ve yetersiz olanların verileri karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet, tanı anı yaş, tanı anı pubertal durum, doğum ağırlığı (SGA/AGA) ve hipofiz MRG'de organik lezyon varlığı açısından fark yoktu. Tedavi yanıtı yeterli olan grubun tanı anındaki boy SDS'si istatikselsel olarak daha düşük ( $p=0,01$ ), VKİ SDS'si daha yüksek ( $p=0,009$ ),  $\Delta$  IGF-1 SDS'si daha yüksek ( $p=0,03$ ) saptandı.

18. Final boy verisi olan 35 olgunun final boy SDS  $-1,31 \pm 0,78$  olarak saptandı. Final boy SDS-tanı boyu SDS farkı ortalaması  $1,16 \pm 0,51$  olarak saptandı.

19. Final boy SDS ile tanı anı boy SDS arasında ( $p=0,000$ ,  $r=0,651$ ), 1. yıl boy kazanımı (cm/yıl) ( $r=0,33$ ,  $p=0,02$ ), birinci yıl delta boy SDS ( $r=0,02$ ,  $p=0,43$ ) arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken; tanı yaşı, tanı anı VKİ, her iki teste verilen zirve BH yanıtı, tanı anı IGF-1 düzeyleri, somatropin dozu, 1. yıl IGF-1 SDS'sinde kazanım arasında korelasyon saptanmadı.

20. Final boy SDS ( $-1,31 \pm 0,78$ ) ile hedef boy SDS ( $-1,23 \pm 0,71$ ) birbirine benzer olup, aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,64$ ).

21. Final delta boy SDS ile birinci yıl uzama hızı (cm/yıl), birinci yıl delta boy SDS ve kemik yaşı takvim yaşı arasında fark arasında pozitif yönde (sırasıyla  $r=0,40$   $p<0,001$ ,  $r=0,69$   $p<0,001$ ,  $r=0,26$   $p=0,04$ ), zirve BH yanıtı arasında negatif yönde ( $r=-0,19$ ,  $p=0,03$ ) korelasyon vardı.



## 7. KAYNAKLAR

1. Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O, Günöz H. Büyüme-Gelişme ve Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F. Eds. Pediatri (5. baskı). Nobel tıp kitabevleri, 2020: 89–149.
2. Bundak R. Boy Kısalığı. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2008; 2(2): 58–64.
3. Demirel F, Bideci A, Çamurdan M.O, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etiolojik etmenler. Türk Pediatr. Arşivi. 2005;40:39–43.
4. Nathan, Brandon M, Allen DB. Growth Hormone Treatment. In: Lifshitz F. ed. Pediatric Endocrinology. 5th Ed. New York, USA, 2007; 113–43.
5. Growth Hormone 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. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3990-93.
6. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(2):161-67.
7. Darendeliler F. Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar. Çocuk Dergisi. 2009; 9(4): 158-66.
8. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1229-37.
9. 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(1):22.
10. Neyzi O, Bundak R. Normal Büyüme, Cinaz P ve ark, Ed. Çocuk

- Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; 39–61.
11. MacLeod JN, Worsley I, Ray J, Friesen HG, Liebhaber SA. Human growth hormone-variant is a biologically active somatogen and lactogen. *Endocrinology*. 1991;128 (3): 1298–302.
  12. Clayton PE. and Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. In Brook CGD and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001; 95–114.
  13. Karlberg J, Engström I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(3):478-88.
  14. Karlberg J, Fryer JG, Engström I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1987;337:12-29
  15. Garn SM, Pesick SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(4):664-8.
  16. Günöz H. Büyüme bozuklukları. *Pediyatrik Endokrinoloji*. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S ed. *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1*, Ankara, 2003; 43-62,66-131.
  17. Karlberg J, Kwan CW, Gelande L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res*. 2003;60(Suppl 1):27-35.
  18. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CG and Hindmarsh PC eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;115–123.
  19. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg*. 2008; 51:1–14.
  20. Abalı ZY, Darendeliler F. Büyüme bozuklukları. Yurdakök M ed. *Yurdakök Pediyatri*, Güneş Tıp kitabevleri 2017;3905-32.
  21. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Bas F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-93.
  22. Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N et al. Sitting

- height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):861-9.
23. Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım. *Turkiye Klin. J Pediatr Sci* 2006;2(10):1-6.
  24. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeleral development of the hand and wrist, second edition. Standford, CA: Standford University Pres, 1959.
  25. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years [published correction appears in *Acta Paediatr.* 2007 Feb;96(2):324]. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1635-41.
  26. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States [published correction appears in *MMWR Recomm Rep.* 2010 Sep 17;59(36):1184]. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-9):1-15.
  27. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child.* 1966;41(220):613-35.
  28. Günöz H. Büyüme Bozuklukları, Cinaz P. Ed. *Çocuk Endokrinolojisi Nobel Tıp Kitabevleri*, 2013; 43-88.
  29. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206-17.
  30. Parkin JM. The Short Child. In Brook CGD ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989;96-117.
  31. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110.
  32. Gönç E.N, Özön Z.A, Alikaşifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg.* 2015;58: 80-85.
  33. Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of Growth Hormone/Insulin- like Growth Factor Secretion and Action. In Sperling MA ed. *Pediatric Endocrinology 3rd Ed.* Philadelphia, USA, 2008;254-334.

34. Mullis PE. Genetics of isolated growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(2):52-62.
35. Woods KA, Rosenfield RG. Physiology of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis. In Pescovitz OH, Eugster EA eds. *Pediatric Endocrinology Mechanisms, Manifestations and Management.* Philadelphia, USA, 2004;151-71.
36. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(1):11-31.
37. Anderson LL, Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237(2):126-42.
38. Rosenbloom AL, Connor EL. Hypopituitarism and Other Disorders of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor-1 Axis. In Lifshitz F. ed. *Pediatric Endocrinology, 5th Ed.* New York, USA 2007;65-99.
39. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin [published correction appears in *Endocr Rev.* 2004 Oct;25(5):866]. *Endocr Rev.* 2004;25(3):426-57.
40. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):515-25.
41. Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):109-129.
42. Çolak R. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler. *Türkiye Klin. Dahili Tıp Bilim. Derg.* 2007;3(37):10-17
43. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4529-35.
44. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res.* 2009;72(3):129-41.
45. Darcan Ş. Büyüme Hormonu Eksikliği ve Tedavisi. Darendeliler F, Darcan Ş. *Büyüme Hormonu Tedavisi: Kanıta Dayalı Yaklaşım 1. Baskı.* Ankara. *Türkiye Klinikleri* 2020;2(1);1-8.
46. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):705-36.

47. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):737-47.
48. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2017;37:19-25.
49. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol DA, Backeljauw P, Brown R et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143(4):415-21.
50. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB. et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
51. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Growth and Growth Disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A. eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc: October 31, 2020.
52. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2007;10(4):351-7.
53. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A de Muinck Keizer-Schrama SM. et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res.* 1999;51(6):284-99.
54. Juul A. Determination of insulin-like growth factor I in children: normal values and clinical use. *Horm Res.* 2001;55:94-9.
55. Federico G, Street ME, Maghnie M, Caruso-Nicoletti M, Loche S, Bertelloni S and Cianfarani S. Assesment of serum IGF-I concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: A proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J. Endocrinol. Invest.* 2006;29,(8):732-7
56. Blum WF, Böttcher C, Wudy SA. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins. In Ranke MB, Mullis PE eds. *Diagnostics of Endocrine*

- Function in Children and Adolescents. 4th ed. Basel: KARGER, 2011;157–82.
57. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS. et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
58. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3323-3327. doi:10.1210/jcem.81.9.8784091
59. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(3):185-94.
60. Ranke MB. Disorders of Growth Hormone Deficiency: Diagnostic Principles and Practice. In Ranke MB, Mullis PE eds. *Diagnostic of Endocrine Function in Children and Adolescent*, 4th Ed. Basel: Karger, 2011;102–37.
61. Lazar L, Phillip M. Is Sex Hormone Priming in Peripubertal Children prior to Growth Hormone Stimulation Tests Still Appropriate? *Horm Res Paediatr.* 2010;73:299-302.
62. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2001;11(3):137-65.
63. Polat R. Kemik Yaşı Tayini. Hasanpolat Y, Büyükgebiz A, Yolbaş İ, Aktar F Ed. *Çocuklarda ve Ergenlerde Büyüme.* Ankara: Güneş Kitapevi, 2018;39.
64. Léger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):650-56.
65. Andıran N, Darendeliler F. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tedavisi. Akçay T, Saka HN ed *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş* 2015;11–24.
66. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.

67. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary*. 2012;15(3):301-10.
68. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG; American Norditropin Clinical Trials Group. 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(1):90-8.
69. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12(5):323-341
70. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):352-57.
71. Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A. et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(5):335-45.
72. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):41-6.
73. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):167-77.
74. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
75. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71(2):159-63.
76. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):132-9.
77. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13(1)

78. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):182-4.
79. Guven B, Can M, Mungan G, Acikgoz S. Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(2):135-40.
80. 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(10):3653-60.
81. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(1):101-8.
82. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4307-16.
83. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Bundak R, Adıyaman P, Saka N. ve ark. Büyüme hormonu eksikliği etiyolojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS (Pfizer Uluslar Arası Büyüme Veri Tabanı) analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi* 2004;4(3):141–148.
84. Vuralli D, Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2017;34:31-37.
85. 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(6):2047-54.
86. Kılıç S. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocuk Hastaların Klinik Özellikleri. (tıpta uzmanlık tezi) Fırat Üniversitesi, 2020.
87. Binay C, Simsek E, Yıldırım A, Kosger P, Demiral M, Kılıç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(6):294-7.
88. Demiral M, Unal E, Baysal B, Baran RT, Demirbilek H, Özbek MN. Evaluation



- of the Final Adult Height and Its Determinants in Patients with Growth Hormone Deficiency: A Single-centre Experience from the South-Eastern Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(3):295-302.
89. 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 Suppl 1:42-6.
90. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(2):106-16.
91. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):421-9.
92. Wang F, Han J, Wang Z, Shang X, Li G. Growth and Adult Height during Human Growth Hormone Treatment in Chinese Children with Multiple Pituitary Hormone Deficiency Caused by Pituitary Stalk Interruption Syndrome: A Single Centre Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):71-8.
93. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertaini MG. 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):2900-2905. doi:10.1210/jc.2006-0050
94. Haim-Pinhas H, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies. *Growth Horm IGF Res*. 2016;27:46-52.
95. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(4):182-8.
96. 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(5):236-43.

97. Vazgeçer E. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Hastaların Tedavi ile Büyüme Durumunun ve Erişkin Boyunun Değerlendirilmesi (tıpta uzmanlık tezi) İstanbul Tıp Fakültesi, 2016.
98. Darendeliler F, Ranke MB, Bakker B, Lindberg A. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res.* 2005;63(1):40-7.
99. Lebenthal Y, Levy S, Sofrin-Drucker E, Nagelberg N, Weintrob N, Shalitin S. et al. The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:27.
100. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):52-8.
101. Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1221-26.
102. 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(2):88-94.
103. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res.* 1997;48(2):62-71.
104. 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(10):4748-53.
105. Darendeliler F, Berberoğlu M, Ocal G, Adıyaman P, Bundak R, Günöz H, Baş F. et al. Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children

- in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(10):949-54.
106. Kara Ö, Esen I, Tepe D, Gülleroğlu NB, Tayfun M. Relevance of Pituitary Gland Magnetic Resonance Imaging Results with Clinical and Laboratory Findings in Growth Hormone Deficiency. *Med Sci Monit.* 2018;24:9473-8.
  107. Kang MJ, Kim EY, Shim YS, Jeong HR. Factors affecting bone age maturation during 3 years of growth hormone treatment in patients with idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature: Analysis of data from the LG growth study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(14):e14962.
  108. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):721-8.
  109. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19(1):1-11
  110. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2089-98.
  111. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Growth Hormone Research Society. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect.* 2018;7(3):R126-R134.
  112. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary.* 2012;15(2):126-34.
  113. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H. et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(1):8-17.
  114. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone

- (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1174-83.
115. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1024-7.
116. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme hormonu eksikliğinin tanı kriterleri yeniden değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri* 2012;10(3):74-9.
117. 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(7355):70-73
118. 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(2):211-7.
119. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B, Cianfarani S. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(5):323-30.
120. Alba P, Tsai S, Mitre N. The Severity of Growth Hormone Deficiency Does Not Predict the Presence or Absence of Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities - A Retrospective Review. *Eur Endocrinol.* 2020;16(1):60-4.
121. Deal C, Kirsch S, Chanoine JP, Lawrence S, Cummings E, Rosolowsky ET. et al. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open.* 2018;6(3):E372-E383. Published 2018 Sep 10.
122. Ranke MB, Price DA, Reiter EO eds. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS.* Basel: Karger, 2007;116-23.
123. 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(1):6.

124. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-17.
125. Wikland KA, Kriström B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF. 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(4):475-84.
126. 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 Suppl.* 1999;88(428):72-5.
127. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):418-20.
128. Yordam N, Kandemir N, Alikasıfoğlu A. The results of long-term growth hormone replacement therapy in Turkish children with growth hormone deficiency. *Turk J Pediatr.* 1998;40(1):55-60.