TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN DERECESİNİ VE TEDAVİYE ALINACAK YANITI ÖNGÖRMEDE BAZAL IGF-1 VE IGF BP-3 DEĞERLERİNİN ÖNEMİ

Dr. Esra ERDAĞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. Gönül ÖÇAL

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince, değerli katkı ve önerilerini aldığım, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gönül ÖÇAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Semra ATALAY' a ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Beyza Erdoğan'a,

Bana her zaman güç veren ve hep yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra ERDAĞ

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ x
GRAFİKLER DİZİNİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. İSKELET GELİŞİMİ VE KEMİĞİN UZAMASI 5
2.2. BOY KISALIĞI NEDENLERİ 9
2.3. BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM 12
2.4. BÜYÜME HORMONU - IGF-1 EKSENİ 16
2.4.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH) 16
2.4.2. Ghrelin 17
2.4.3. Somatostatin 17
2.4.4. Büyüme Hormonu 18
2.4.5. Büyüme Hormonu Bağımlı Serum Belirteçleri 19
2.5. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ 25
2.5.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği 25
2.5.2. Kombine Hipofiz Hormon Eksiklikleri 27
2.5.3. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı 28
2.5.4. Biyoinaktif Büyüme Hormonu Molekülü (Büyüme Hormonu Bağımlılığı) 29
2.5.5. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuar Diskonksiyon 29
2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANISI 30
2.7. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ 30
3. OLGULAR VE YÖNTEM 32
3.1. ÇALIŞMANIN ÖZETİ 34
3.2. I. AŞAMA (TANIDAKİ ANTROPOMETRİK VE HORMONAL ÖZELLİKLER) 34
3.2.1. Olguların Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri 34

3.2.2. Dosyalarda Yer Alan Ve Çalışmada Kullanılan Antropometrik Ölçümler ve Hesaplamalar 35
3.2.3. Dosyalarda Yer Alan ve Büyüme Hormonu- IGF Eksenini Denetlemeye Yönelik Laboratuar Testleri 41
3.2.4. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişkinin Denetimi.....47
3.2.5. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişkinin Denetimi 47
3.2.6. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 Düzeylerinin Birlikte Değerlendirilmesinin Önem Denetimi 48
3.3. II. AŞAMA (TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN DENETİMİ) 48
3.3.1. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişkinin Denetimi.....48
3.3.2. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişkinin Denetimi.....49
3.3.3. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişkinin Denetimi 49
3.3.4. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişkinin Denetimi.....49
3.4. III. AŞAMA (ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİK ÖNEM DENETİMİ)..... 50
4. BULGULAR..... 51
4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ 51
4.1.1. Tanı Aşamasında Olguların Antropometrik Ölçümleri.....52
4.1.2. Tanı Aşamasında Olguların Hormonal Özellikleri.....53
4.2. TANI AŞAMASINDA FARMAKOLOJİK UYARILARA MAKSİMUM BH-YANITINI YANSITMASI ÖNGÖRÜLEN PARAMETRELERLE İLGİLİ BULGULAR 57
4.2.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişki.....57

4.2.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişki 58
4.2.3. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 Düzeylerinin Birlikte Değerlendirilmesinin Önemi 59
4.2.4. Tanıda Kullanılan Tüm Ölçütlerin Maksimum BH-Yanıtı ile Korelasyonlarının Denetimi 60
4.3. TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN VE BU ETKİNLİĞİN ÖNGÖRÜSÜNÜN DENETİMİ 61
4.3.1. Tedavinin Birinci Yılında Antropometrik Değişim 61
4.3.2. Tedavinin Birinci Yılında IGF-1 ve IGF BP-3'deki Düzelmenin Denetimi 62
4.3.3. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişki 64
4.3.4. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişki 65
4.3.5. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı İle Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişki 66
4.3.6. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı İle Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişki 67
4.3.7. Çalışmada Kullanılan Ölçütler ile Boy Uzama Yanıtının Korelasyon Analizi ... 68
5. TARTIŞMA 69
5.1. I. AŞAMA (BH EKSİKLİĞİNİ ÖNGÖRMEDE ANTROPOMETRİK VERİLERİN VE BH-BAĞIMLI SERUM BELİRTEÇLERİNİN DENETİMİ) 69
5.2. II. AŞAMA (TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ ÖNGÖRÜ DENETİMİ) 78
6. SONUÇLAR 83
ÖZET 86
SUMMARY 88
7. KAYNAKLAR 90
8. EKLER 104

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ALS : Asit labil subünit

BH : Büyüme hormonu

BHE : Büyüme hormonu eksikliği

BHBP : Büyüme hormonu bağlayıcı protein

BH-NSD : Büyüme hormonunun nörosekretuar disfonksiyonu

BH-r : Büyüme hormonu reseptörü

BHRH : Büyüme hormonu uyarıcı hormon

BHRH-R : Büyüme hormonu uyarıcı hormon reseptörü

BSDS : Boy standart deviasyon skoru

cAMP : Siklik AMP

CREB : cAMP yanıtlı element bağlayan protein

CRH : Kortikotropin uyarıcı hormon

DDA : Düşük doğum ağırlığı

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

FSH : Folikül uyarıcı hormon

GH 1 geni : Büyüme hormonu 1 geni

GHS : Ghrelin reseptörü

G-P atlası : Greulich-Pyle Atlası

Gs : Stimülatör G proteini

GTP : Guanozin trifosfat

HB : Hedef Boy

HB SDS : Hedef Boy Standart Sapması

Ig A : İmmünglobülin A

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGF BP : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

IP3 kinaz : İnositoltrifosfat kinaz

IRS-1 : İnsülin reseptör substrat-1

IUGR : İntrauterin gelişme geriliği

İRMA : İmmünoradyometrik assay

İTT : İnsülin tolerans testi

JAK : Janus kinaz

Kb : Kilobaz

KDa : Kilodalton

L-dopa : Levodopa

LH : Lüteinizan hormon

Lhx3 : LİM-homeobox-3 geni

Maks UBH-yanıt : Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı

MAP kinaz : Mitojen activated protein kinaz

Pit x : Pituiter homeobox geni

PROP 1 : Prophet of Pit-1

r-BH : Rekombinant büyüme hormonu

Rpx/h : Rathke kesesi homeobox geni

SDS : Standart deviasyon skoru

SHOX : Short stature homeobox-containing gen

SS : Somatostatin

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

TRH : Tiroid releasing hormone

TSH : Tiroid stimulan hormon

YUH : Yıllık uzama hızı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Boy Kısalığının Etyolojik Sınıflaması 10

Tablo 2.2. Patolojik Boy Kısalığını ya da Boy Gelişiminde Giderek Artan Patolojik Sapmanın Varlığını Yansıtan Ölçütler..... 14

Tablo 2.3. Etyolojiye Göre Büyüme Hormonu ve IGF-1 Eksikliklerinin Sınıflandırılması..... 26

Tablo 2.4. Hipofiz Transkripsiyon Faktörlerinin Mutasyonlarında Özellikler 28

Tablo 3.1. Çalışmanın Şematik Özeti 36

Tablo 4.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 SDS Arasındaki İlişki 57

Tablo 4.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 SDS Arasındaki İlişki 58

Tablo 4.3. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 SDS ve IGF BP-3 SDS Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi..... 59

Tablo 4.4. Tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, Hedef Boy SDS, Boyun Genetik Hedeften Sapması ve Boy SDS Parametrelerinin Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtı ile Korelasyonu..... 60

Tablo 4.5. Tanı ve Tedavinin 1. yılındaki Boy Sapmalarının Karşılaştırılması..... 61

Tablo 4.6. Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-1 Sapmalarının Karşılaştırılması 63

Tablo 4.7. Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-BP-3 Sapmalarının Karşılaştırılması 63

Tablo 4.8. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişki..... 64

Tablo 4.9. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişki 65

Tablo 4.10. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişki 66
Tablo 4.11. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişki 67
Tablo 4.12. Tanı Değerlerinin Boy Uzama Yanıtı ile Korelasyon Analizi 68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kemiğin Sağlıklı Büyüyebilmesi İçin Gerekli Koşullar 6
Şekil 2.2. Büyüme Hormonu IGF Ekseni 8
Şekil 2.3. Boy Kısalığının Sınıflaması 11
Şekil 2.4. Büyüme Hormonu IGF-1 Ekseni 22
Şekil 2.5. Büyüme Hormonu Postreseptör Sinyal Yolağı 23
Şekil 2.6. Büyüme Hormonu Bağımlı Serum Belirteçleri 24
Şekil 2.7. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Bir Olgunun Boy Persantil Eğrisi 31
Şekil 3.1. A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Boy Kısalığı Başvuru Formu 33
Şekil 3.2. Türk Kız Çocukları Büyüme Eğrileri 37
Şekil 3.3. Türk Erkek Çocukları Büyüme Eğrileri 38
Şekil 3.4. Anne-baba Boy Ortalamasına Göre Düzeltilmiş Persantil Eğrileri 40
Şekil 3.5. Sağlıklı Türk Erkek Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF-1 Düzeyleri 43
Şekil 3.6. Sağlıklı Türk Kız Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF-1 Düzeyleri 44
Şekil 3.7. Sağlıklı Türk Erkek Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF BP-3 Düzeyleri 45
Şekil 3.8. Sağlıklı Türk Kız Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF BP-3 Düzeyleri 46
Şekil 5.1. Hasegawa ve Arkadaşlarının Çalışmasında Komplet ve Parsiyel BHE Olgularında IGF BP-3 Değerlerinin Dağılımı 76

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı 51
Grafik 4.2. Olguların Puberte Evrelerine Göre Dağılımı 51
Grafik 4.3. Olguların Boy SDS ve Cinsiyete Göre Dağılımı 52
Grafik 4.4. Olguların Hedef Boy Sapmalarına Göre Dağılımı 52
Grafik 4.5. Olguların Genetik Boya Uyum Sapmalarının Dağılımı 53
Grafik 4.6. Olguların Tanıdaki IGF-1 SDS değerlerine göre dağılımı 54
Grafik 4.7. Olguların Tanıdaki IGF BP-3 SDS Değerlerine Göre Dağılımı..... 54
Grafik 4.8. Olguların İTT'ne uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtı Düzeyine Göre Dağılımı 55
Grafik 4.9. Olguların L-Dopa Testine Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtının Dağılımı 55
Grafik 4.10. Olguların Maksimum Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtlarına Göre Dağılımı 56
Grafik 4.11. Olguların Tanıdaki ve Tedavinin Birinci Yılındaki Boy SDS Dağılımları 61
Grafik 4.12. Olguların Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-1 SDS Dağılımları 62
Grafik 4.13. Olguların Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF BP-3 SDS Dağılımları 63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme hormonu eksikliği 3500 - 4000 canlı doğumda bir görülen önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir. İzole olabildiği gibi diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile kombine de olabilir. Eksikliğin derecesi parsiyel ve komplet özellik gösterebilmekte ya da büyüme hormonunun fizyolojik salınımı bozulmaktadır. Bu durum zamanında, gecikmeden ve boy kaybı derinleşmeden tanınıp tedaviye başlanırsa çocuklar genetik hedef boylarına ulaşabilmektedirler (1, 2, 3).

Büyüme hormonu eksikliği tanısı, patolojik boy kısalığı gösteren olgularda (boydaki negatif sapma >-2,5 SD, yıllık uzama hızı <10 persentil, boydaki sapma genetik potansiyelin altında, kemik yaşındaki gerilik >2 yıl) kronik hastalıklar, (hipotiroidi, dismorfik sendromlar, kronik anemi, kronik asidoz vb.) ekarte edildikten sonra en az iki uyarı testine yetersiz büyüme hormonu yanıtının alınmasına dayanmaktadır. Bunun yanı sıra bazal IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyleri de büyüme hormonu salınımını yansıttıkları ve çok az diürnal varyasyon gösterdikleri için büyüme hormonu eksikliğinin tanısında ve tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçlerdir. IGF'ler ve IGF BP'ler büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar ve bazal değerlerle yorumlanabilmeleri tarama testi olarak önem gösterme olasılığını getirmektedir. Ancak olguların tümünde beklenildiği ölçüde bu ilişki saptanamayabilmektedir (2, 5).

Bu çalışmanın amaçlarından biri IGF-1 ve IGF BP-3 düzeylerindeki normalden negatif sapma derecesinin büyüme hormonu eksikliğini ne ölçüde yansıttığının araştırılmasıdır. Bu anlamda IGF-1 ve IGF BP-3 düzeylerinin, farmakolojik uyarı testleri ile saptadığımız maksimum büyüme hormonu düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. IGF-1 ve IGF BP-3 düzeylerinin, büyüme hormonu eksikliği tanısında bir ölçüt olarak değeri denetlenecektir. Bunun yanı sıra boydaki negatif sapma ve genetik hedef boydan negatifleşme derecesinin tanısal öneminin de denetlenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmanın bir diğer amacı ise bir yıllık büyüme hormonu tedavisi sonucunda elde edilen boy uzama yanıtı ile bazal IGF-1, bazal IGF BP3, boydaki negatif sapma ve genetik hedef boy arasındaki ilişkinin denetlenmesidir.

Çalışmanın Hipotezi: Büyüme hormonu bağımlı serum belirteçlerinden olan IGF-1 ve IGF BP-3'ün bazal düzeyleri büyüme hormonu eksikliğinin derecesini belirlemede tanısal önem göstermektedir. Bu belirteçlerdeki negatifleşme ne kadar fazla ise büyüme hormonu eksikliğinin buna paralel olarak daha ağır bir klinik tablo göstermesi beklenmektedir.

Ayrıca tanı aşamasında IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyi ne kadar düşükse tedaviye alınan yanıtın o kadar fazla olması beklenmektedir.

Çalışmamızda Yanıtlanmaya Çalışılan Başlıca Sorular:

1-) TANI AŞAMASINDA:

* **Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 değerlerindeki sapma derecesi** (<-2SD, >-2SD) farmakolojik uyarı testleri ile saptadığımız **maksimum büyüme hormonu düzeylerini** ne ölçüde yansıtmaktadır?

* IGF-1 ve IGF BP-3'ün hangisi tanıda daha duyarlıdır?

* Büyüme hormonu uyarı testi yapmadan IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyleri ile tanıya gidilebilir mi?

* Tanıda kullanılan **maksimum BH-yanıtı** ile en yakın ilişki gösteren değişken (bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS, boy SDS, hedef boy SDS, boyun genetik hedeften sapma derecesi) hangisidir?

2-) TEDAVİNİN BİRİNCİ YILINDA BOY KAZANIMINI ÖNGÖRMEDE DENETLENEN ÖLÇÜTLER:

* Tedavinin birinci yılındaki **boy uzama yanıtı** tanıda kullanılan uyarılmış **maksimum büyüme hormonu düzeyi** ile ilişkili midir?

* Tedavinin birinci yılındaki **boy uzama yanıtı bazal IGF-1'deki negatif sapmanın** derecesi ile ilişkili midir?

* Tedavinin birinci yılındaki **boy uzama yanıtı bazal IGF BP-3'deki negatif sapmanın** derecesi ile ilişkili midir?

* Tedavinin birinci yılındaki **boy uzama yanıtı hastanın genetik boy potansiyeli** ile ilişkili midir?

* Tedavinin birinci yılındaki **boy uzama yanıtı tanıdaki boy sapması** ile ne ölçüde ilişkilidir?

* Bu parametrelerden en belirleyici olanları hangileridir?

2. GENEL BİLGİLER

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci göstermesidir. Çocukluk dönemi boyunca devam eden normal gelişme ve boy uzaması, çocuğun sağlıklı olduğunun en temel belirteçlerinden biridir (1-5).

Antenatal büyümede en önemli hormon insülin ve bazı büyüme faktörleri iken hayatın ilk iki yılında beslenme, tiroid hormonları, daha sonra büyüme hormonu ve tiroid hormonları, ergenlik döneminde ise cinsiyet hormonları ön plana çıkar. Genelde ilk iki yıldan sonra çocuklar anne ve babalarının boyları ile belirlenen genetik boy potansiyeline uygun olarak büyürler. Genetik boy potansiyeli final boyun en önemli belirleyicisidir (1, 2, 3).

Büyüme hızını değerlendirirken çocuğun yaşı ve puberte durumu çok önem taşır. Büyümenin en hızlı olduğu dönem intrauterin dönemdir. Konsepsiyondan sonra en hızlı boy uzaması intrauterin 18. Haftada görülür. Bu dönemde büyüme hızı 130 cm/yıl gibidir. Doğuma kadar büyüme hızı giderek azalır. İlk bir yıl içinde sağlıklı bir çocuk ortalama 25 cm, ikinci yıl 10-12 cm, üçüncü yıl 7 cm daha sonra 6 cm/yıl hızında uzar. 6 yaşından puberteye kadar ise 5 cm/yıl hızında büyümeye devam eder. 4 yaşın altında 7 cm/yıl, 6 yaşından önce 6 cm/yıl ve 6 yaş ile puberte arası 4,5 cm/yıl'dan daha düşük büyüme yetersiz olarak kabul edilmelidir (1, 3, 6).

Puberte ile birlikte büyüme hızında ikinci bir artış olmaktadır. Zirve büyüme hızına kızlar meme gelişimi evre 2-3 iken, erkekler bundan yaklaşık iki yıl daha geç ve testis büyüklüğü 12-15 ml iken ulaşır. Bu artış erkeklerde daha fazladır.

Kızlar puberte boyunca 16-20 cm, erkekler 25-28 cm uzar. Puberte sonunda her iki cinsiyette de büyümenin %99'u tamamlanmıştır (7).

2.1. İSKELET GELİŞİMİ VE KEMİĞİN UZAMASI

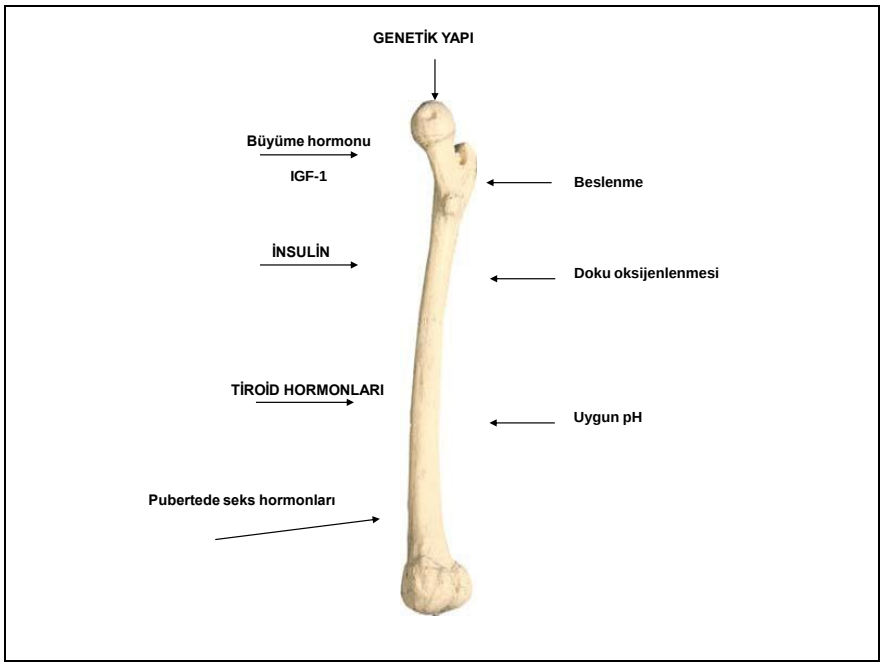
Boy uzaması kemiklerin uzunlamasına büyümesi ile gerçekleşir. Kemiklerde uzunlamasına büyüme ise enkondral ossifikasyon yani kıkırdak dokunun giderek incelip kemikleşmesi ile olur. Enkondral ossifikasyon fetal yaşamın 7. Haftasında primer kemik merkezlerinden başlar. Kısa ve yassı kemiklerin çoğu primer merkezden kemikleşir, uzun kemiklerde de diyafiz fetal yaşamda bu merkezden gelişir. Doğumdan sonra uzun kemiklerin uçlarında ikincil merkezler (epifiz merkezleri) gelişir. Burada kemikleşme ilerledikçe diyafiz ile epifizi ayıran kıkırdak tabaka giderek incelir ve epifiz plağını oluşturur. Epifiz plağı açık kaldığı sürece hem diyafiz hem de epifiz büyümeye devam eder. Osteoblastik proliferasyon durunca epifiz plağı kemikleşir, epifiz ve diyafiz kısımları birleşir ve uzama durur (8).

İskelet sisteminde epifizlerin ortaya çıkışı ve maturasyonu belirli bir sıra ile gerçekleştiğinden büyüme potansiyelinin değerlendirilmesinde kemik yaşının saptanması önemlidir.

Kemik uzamasında genetik yapı, uygun beslenme, doku oksijenlenmesinin iyi olması, kemik yapısının normal olması, ortam pH'sının asidik olmaması, büyümede etkili hormonlar, bu hormonların reseptörleri ve postreseptör sinyal iletim sistemleri gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Bu sistemin çalışmasını engelleyen primer ya da sekonder her neden değişik derecelerde boy kısalığı nedeni olabilmektedir (9) (Şekil 2.1).

Boy uzamasında etkili hormonlar yaşamın farklı dönemlerinde farklı etkinliklere sahiptir. İntrauterin dönemde büyümeden temel olarak sorumlu olan hormon insülindir, insan plasental laktojeni ve diğer büyüme faktörleri de büyümede önemli yer tutar. Doğumdan sonra ise büyüme hormonu ve tiroid hormonları büyüme üzerinde en etkili hormonlardır. Temel olarak da büyüme hormonu ve IGF ekseni özellikle postnatal büyümeden sorumlu eksendir (1, 2, 3, 5) (Şekil 2.2).

Uzama, uzun kemiklerin epifiz hatlarında olmakta ve bu hat açık kaldığı sürece devam etmektedir. Kemikte yapısal ve metabolik ortam uygunsa insülin, büyüme hormonu, IGF-1, IGF-2, tiroid hormonları, pubertal dönemde seks hormonları uzamayı sağlamaktadır (10, 11).



Şekil 2.1. Kemiğin Sağlıklı Büyüyebilmesi İçin Gerekli Koşullar

BOYUN UZAMASINI OLUMSUZ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: Boyun uzaması ve ulaşılabilecek final boy çocuğun anne-baba ve aileden gelen genetik mirasıyla kodlanır. Bu nedenle boy prognozu hakkındaki yorumlarda genetik özellikler son derece önemsenmeli ve sorgulanmalıdır. Çocuğun boyu ölçülürken anne babanın da boyu ölçülmeli genetik hedef boy hesaplanmalıdır. Genellikle söylenen boy ile ölçülen boy uyum göstermediğinden, anne ve baba boyu ölçülerek yorum yapılmalıdır.

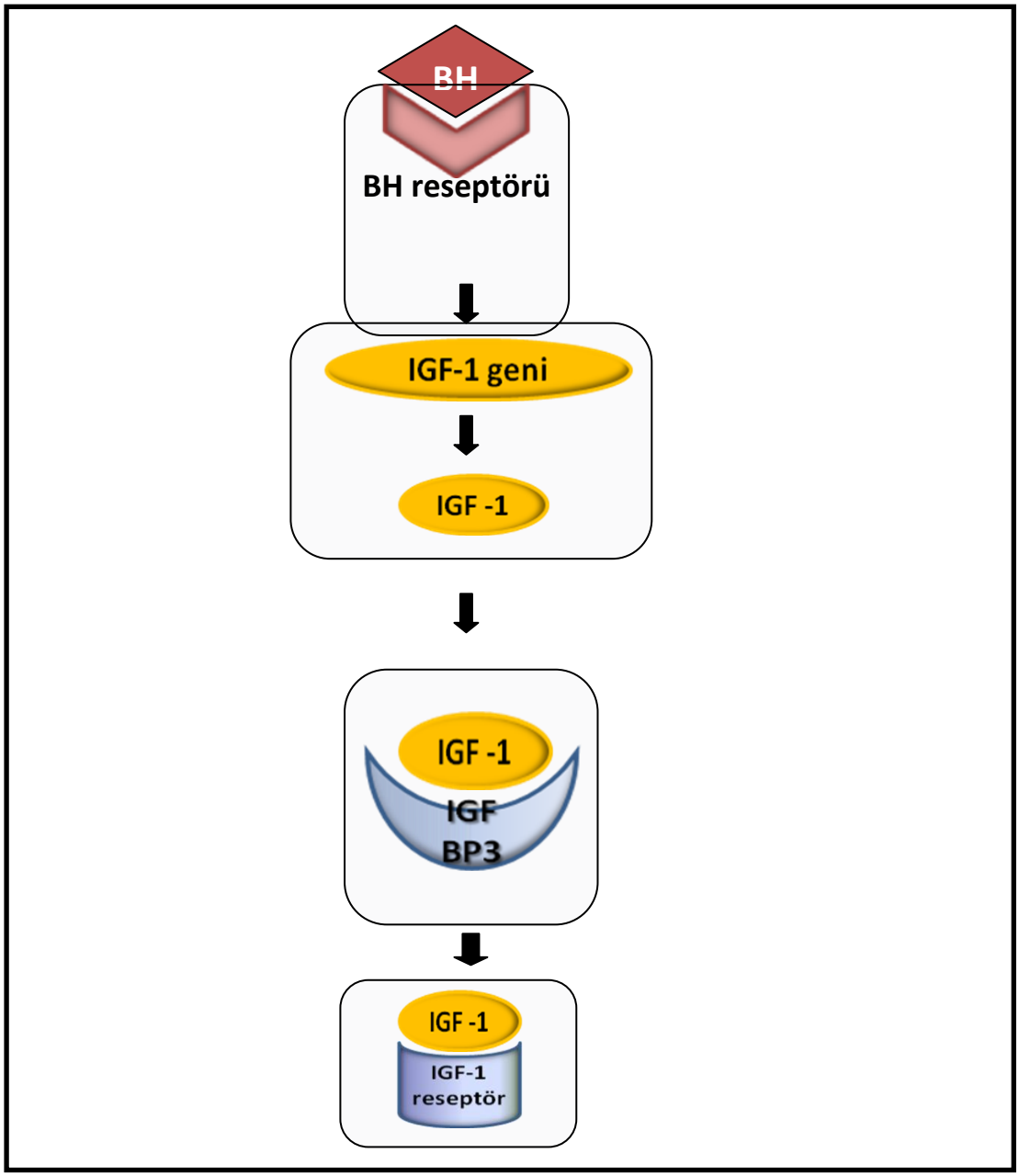
Beslenme, büyüme sürecini özellikle yaşamın ilk yılında önemli ölçüde etkilemektedir. Bu etki büyüme hızının arttığı dönemde maksimuma çıkar. Bireyin büyüme potansiyelinin tam olarak kullanılabilmesi için yeterli ve dengeli beslenmenin yanı sıra, besinlerin emiliminin ve sindiriminin de yeterli olması

gerekir. Yetersiz beslenme özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir boy kısalığı nedenidir (12). Yeterli kalori alımı, vitamin ve mineral alımı büyüme için temeldir. Bir toplumda çocuklarda büyümeyi belirleyen en önemli etmen, başta beslenme ve enfeksiyon hastalıklarının sıklığı olmak üzere çevresel ortamdır. Beslenmenin büyüme ve gelişme üzerine etkisi özellikle erken postnatal dönemde kendini göstermekte ve bodur kısalık nedeni olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda, büyümedeki duraklama genellikle malnutrisyona bağlanmaktadır. Yine gelişmekte olan ülkelerin problemi olan sık tekrarlayan enfeksiyonların malnutrisyonun üzerine eklenmesi ile gelişimde gerilik görülür. Kronik sistemik hastalıklar (kronik inflamatuar barsak hastalığı, Çölyak hastalığı gibi), anoreksi, blumia da nutrisyonel boy kısalığına yol açabilmektedir. Nutrisyonel boy kısalığında yaşamın ilk 3-6 ayında ağırlık, boya göre geri tarafta iken süt çocukluğu döneminin sonlarına doğru boy uzamasının da geri kaldığı görülür. Bu dönemden sonra yeterli beslenme sağlanırsa büyüme hızında artış görülmekte fakat süt çocukluğu döneminde meydana gelen geriliğin tam olarak kompanse edilemediği bilinmektedir (1, 4). Kronik sistemik hastalıklar örneğin kronik böbrek hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, siyanotik kalp hastalıkları, kronik anemiler, kronik asidoza yol açan nedenler kemiğin uzamasını olumsuz etkileyen nedenlerdir.

İskelet displazileri, dismorfik sendromlar ve kromozom anomalileri boy kısalığının patolojik nedenleri arasında yer alır.

Büyümeyi psikolojik dönemlerin de etkilediği bilinmektedir (1, 4). Boy kısalığı medikal bir problem olması yanında çocuğun ve ailesinin psikososyal yaşantısını da olumsuz etkileyebilmektedir. Birçok aile çocuğunun yaşıtlarına göre kısa olduğunu düşünerek hastaneye başvuru yapmaktadır. Birçok araştırmada boy mesleki başarı, akademik kariyer, siyasi başarı, askerlik, liderlik gibi konularla ilişkili bulunmuştur. Boy ve irilik özellikle erkek çocuklarda statü ile pozitif korelasyon göstermiştir (2, 13, 14).

Aileler ve doktorlar tarafından çocuğun büyüme süreci yakından takip edilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre bir çocuğun boyu doğumda, 2-4 günler arasında, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 ve 24. aylarda, daha sonra da 21 yaşına kadar yılda bir kere ölçülmeli ve kaydedilmelidir (4).



Şekil 2.2. Büyüme Hormonu IGF Ekseni

Büyüme hızı yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmelidir. Bu izlem yapılırken değerlendirme yapılabilmesi için her ülkenin kendi çocukları için oluşturulmuş büyüme eğrileri olmalıdır. Bizim ülkemiz için de Neyzi ve arkadaşlarının oluşturduğu büyüme eğrileri mevcuttur (15, 16).

2.2. BOY KISALIĞI NEDENLERİ

Boy kısalığı, çocuk ve ailesi için önemli bir sosyal problem olmasının dışında pek çok hastalığın ilk göstergesi olarak karşımıza çıkabilir. Boy kısalığı için değişik sınıflamalar olmakla birlikte genel olarak patolojik ve normalin varyantı olarak ikiye ayrılmaktadır (1, 17) (Şekil 2.3) (Tablo 2.1). Kısalıkların önemli bir kesimini (%70-80) genetik/ailevi kısalık ve boy uzamasındaki yapısal gecikmeden oluşan normal varyant kısalar oluşturmaktadır. Boy kısalığı ile başvuran olguların yaklaşık %20-30'unu ise patolojik boy kısalıkları oluşturmaktadır. Patolojik kısalıklar orantılı ve orantısız boy kısalığı olarak ikiye ayrılmakta ve orantısız boy kısalıklarının başlıca nedenleri iskelet displazileri olmaktadır. Orantılı kısalıklar ise prenatal ya da postnatal başlangıçlı olabilmektedir. Prenatal başlangıçlı kısalık, intrauterin büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile kendini gösterir. Russel Silver, Dubowitz, Seckel sendromları gibi sendromik ya da sporadik olarak görülebilirler. Postnatal başlangıçlı orantılı boy kısalığı nedenleri ise temel olarak nutrisyonel nedenler, kronik hastalık durumları ve endokrin nedenlerdir (18-23). Nutrisyonel nedenler arasında demir, çinko eksiklikleri gibi mikrobesin eksiklikleri, düşük kalorili diyet, Kwashiorkor, anoreksia nervosa gibi besin alımındaki bozukluklar ve inflamatuar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, kistik fibrozis gibi malabsorbsiyon durumları yer almaktadır (22). Boy kısalılığına neden olan kronik hastalıklardan özellikle kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, astım, kistik fibrosis gibi akciğer hastalıkları, kronik anemi ve kronik asidoz durumları önemlidir. Boy kısalığının endokrin nedenleri arasında başlıca hipotiroidi, izole büyüme hormonu eksikliği, çoklu hipofiz hormon eksikliği, reseptör ya da post reseptör düzeyinde büyüme

hormonu direnci, büyüme hormonuna bağımlılık durumları, psödohipoparatiroidi, Cushing sendromu yer almaktadır (18-21).

Tablo 2.1. Boy Kısalığının Etyolojik Sınıflaması

1) Normalin varyantı boy kısalığı nedenleri:

a) Yapısal boy kısalığı

b) Genetik/ailevi boy kısalığı

c) Kombine yapısal boy kısalığı ve genetik/ailevi boy kısalığı

2) Patolojik boy kısalığı nedenleri:

a) Beslenme ile ilişkili

Mikrobesin eksikliği

- *Çinko eksikliği*
- *Demir eksikliği*

Makrobesin eksikliği; azalmış alım

- *Düşük kalorili diyet*

Kwashiorkor

Anoreksia nervosa ve diğer yeme bozuklukları

Beslenme ile ilişkili cücelik (obezite ve hiperkolesterolemi riski)

Makrobesin eksikliği; azalmış emilim

- *İnflamatuar barsak hastalığı*
- *Çölyak hastalığı*
- *Kistik fibrozis*
- *Malabsorbsiyon*

b)Endokrin nedenler

Hipotiroidi

İzole BH eksikliği

- *Klasik BH eksikliği*
- *Nörosekretuar BH eksikliği*
- *BH duyarsızlığı (Primer IGF eksikliği)*

Hipopituitarizm

Glukokortikoid fazlalığı

- *İyatrojenik*
- *Cushing sendromu*

Puberte prekoz

c) Kromozom defektleri

Turner sendromu

Down sendromu

Prader-Willi sendromu

d) İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği

Sporadik

Tipik görünümde olanlar

- *Russell–Silver sendromu*
- *Cornelia de Lange sendromu*
- *Seckel sendromu*
- *Dubowitz sendromu*
- *Bloom sendromu*
- *Johanson–Blizzard sendromu*

e) Kemik gelişimindeki defektler

Akondroplazi, hipokondroplazi

Kondrodistrofiler

Diğer iskelet bozuklukları

f) Metabolik nedenler

Mukopolisakkaridozlar

Diğer depo hastalıkları

g) Kronik hastalıklar

Kronik böbrek hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı

Konjenital kalp hastalıkları (özellikle siyanotik hastalıklar)

Pulmoner (kistik fibrozis, bronşial astım)

Kötü kontrollü Diabetes Mellitus (Mauriac sendromu)

Doğumsal defektler ya da mental retardasyon ile birlikte olan kronik enfeksiyonlar (HIV, tüberküloz)

h) Psikososyal yoksunluk

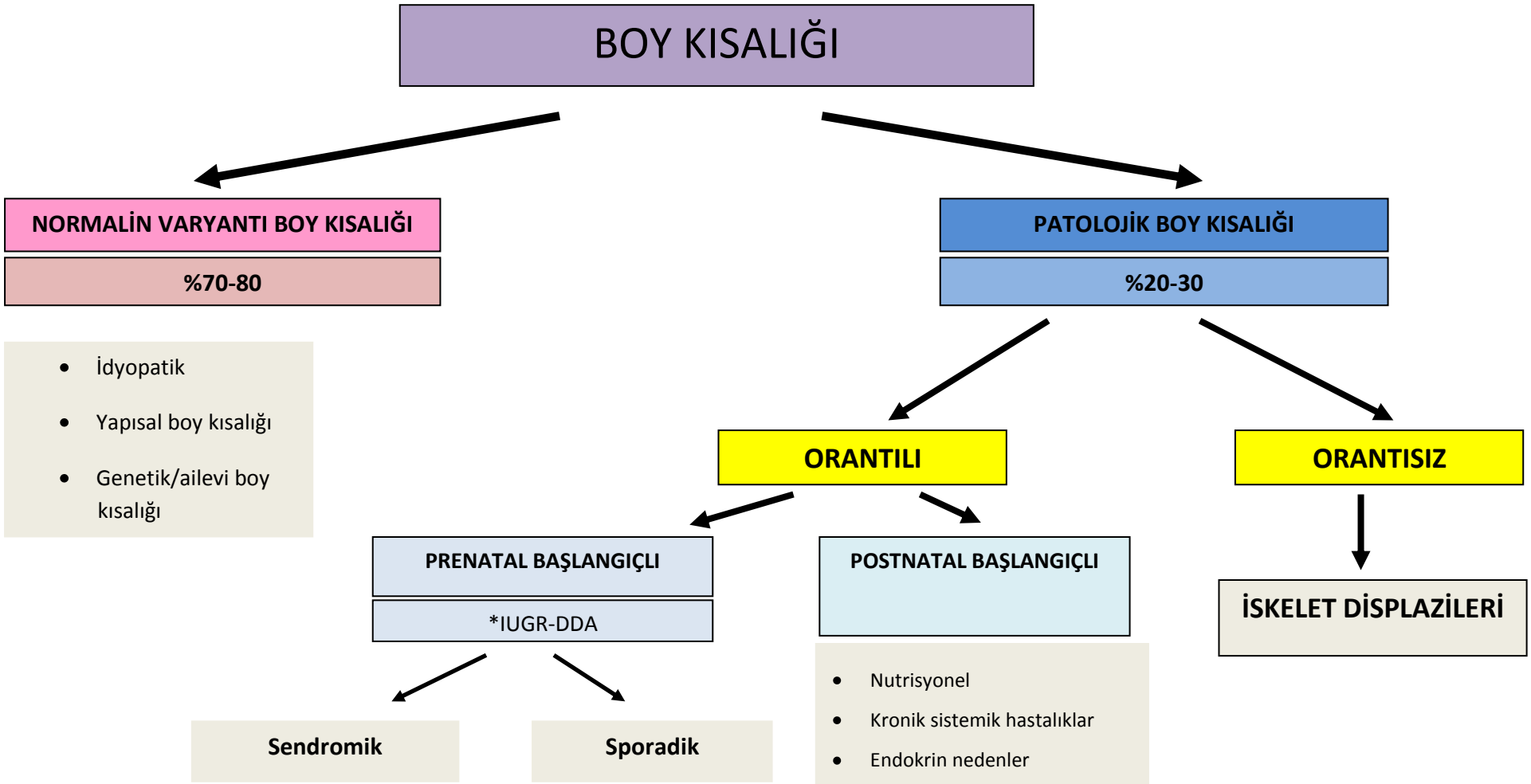
ı) Kronik ilaç alımı

Glukokortikoidler

Yüksek östrojen ve androjenler

Metilfenidat

Dekstroamfetamin



Şekil 2.3. Boy Kısalığının Sınıflaması

**IUGR: İnrauterin gelişme geriliği, DDA: Düşük doğum ağrlığı*

2.3. BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Boy kısalığı, bir çocuğun boyunun yaşamakta olduğu topluma, yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin 2SD altında olması ya da hedef boyuna göre 2SD'den fazla normalin altında olması olarak tanımlanabilir. Çocuğun boyunun belirtilen ölçütlere göre -3SD'nin altında olması ise ciddi boy kısalığını ifade etmektedir (1, 2, 24, 25). Boy kısalığının patolojik özellikte olduğunu gösteren ölçütler Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Çocuğun güncel boyunun değerlendirilmesinin yanı sıra normal boy uzamasını yorumlamada en önemli parametrelerden biri de yıllık boy uzama hızıdır. (26). Yıllık boy uzama hızı cm/yıl olarak belirlenir.

Normal boy uzama hızı yaş, cinsiyet ve pubertal evreye bağlıdır ve oluşturulmuş standart değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir.

Boy kısalığı ve/veya yavaş büyüme yakınması ile başvuran bir çocukta ilk yaklaşım çocuğun büyüme eğrisindeki yerini saptamaktır ancak ilk kez görülen bir çocukta büyüme hızı bilinemez. Bu nedenle çok belirgin olmayan (yaşa ve cinsiyete göre 3. persantile yakın) kısalıklarda boy uzamasının aralıklarla izlenmesi gerekir. Bu dönemde yardımcı bazı antropometrik veriler zaman kaybettirmeden erken dönemde ipuçları verebilir. Büyüme çizelgeleri düzenli olarak kaydedilmiş çocuklarda ise boy uzama eğrisinin iki major persantil çizgisi gerilemesi önemli bir boy kısalığı ölçütüdür (2, 20, 27).

Boy kısalığı ile başvuran olgularda hasta ve ailesinden ayrıntılı öykü alınmalıdır. Öykü tanı için çok önemli ipuçları verir. Kısalığın ne zaman başladığı, ilerleyici olup olmadığı, önceki boy ölçüleri sorgulanmalıdır. Doğum bilgileri; intrauterin karşılaşılan problemler, doğum zamanı, şekli ve ölçüler (doğum ağırlığı, boyu) sorgulanmalıdır. Doğum sonrası karşılaşılan problemler; (sarılık, kabızlık, el ayak şişliği vb.) ayrıntılı öğrenilmelidir. İlk iki yaştaki beslenme durumu; (anne sütü kullanımı, vitamin profilaksisi vb.) kilo alımı, nöromotor gelişimi, yaşanan sağlık problemleri önemli ipuçları verebilir. Süt çocukluğu döneminden sonraki dönemde geçirilen hastalıklar, yapılan tedaviler, ameliyatlar ayrıntılı sorgulanmalıdır. Hastanın

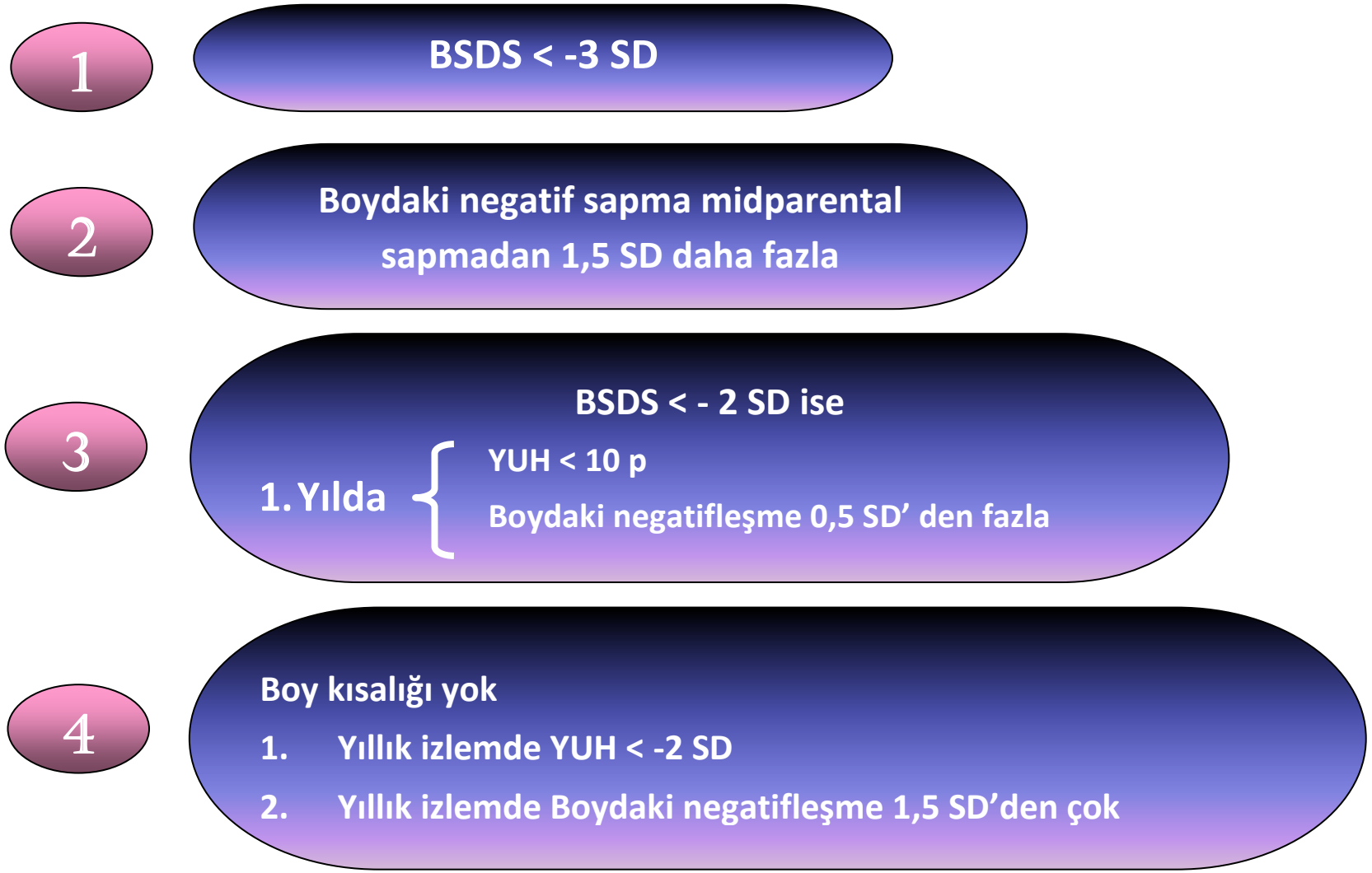
başvurduğu dönemdeki beslenme durumu, yaşadığı ortam ve psikososyal durumu da (evdeki ilişkileri, eğitim ve başarı durumu vs.) öğrenilmelidir. Aile öyküsünün ayrıntılı alınması; kardeşleri, doğum aralıkları, kardeşlerin sağlık problemleri, anne babanın boy durumu (mümkünse ölçülmeli), ailenin boy sicili, anne baba arasında akrabalık durumu, ebeveynlerin ergenlik yaşı, ailenin sosyokültürel yapısı ve genetik hastalıklar çocuktaki boy kısalığını değerlendirmede son derece faydalıdır. Başvuruda çocuğun boy kısalığı yanında ek şikâyetleri varsa (baş ağrısı, görme bozukluğu, kabızlık, karın ağrısı, ishal, çok su içme - idrara çıkma, solunum sıkıntısı, bulantı-kusma vb.) bunlara yönelik öykü de boy kısalığının etyolojisini saptamada yardımcı olabilir (18-24).

Antropometrik ölçümlerle çocuğun ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Bu sırada boy kısalığı ile ilgili olabilecek genel görünüm (zekâ ve çevreyle ilgisi, bakışları, tepkileri, çarpıcı dismorfik görünüm vb.), vücut yapısı (oransal görünüm, göğüs deformitesi, ayrık meme başı, karın distansiyonu, kaşeksi, obezite, hemihipertrofi vb.), deri (pigmentasyon artışı, solukluk, kuruluk vb.), el/ayak (metakarp kısalığı, kısa parmak, çomak parmak, parmak sayısında değişklik vb.), göz (nistagmus, hiper/hipotelorizm, düşük göz kapağı vb.), cinsel yapı (dış genital yapı görünümü, mikropenis, kriptorşidizm vb.) özelliklerine dikkat edilmelidir (1, 2, 18, 21).

Boy kısalığı ya da büyüme geriliği saptanan çocukta ilk aşamada önerilen tetkikler:

Kemik yaşı tayini, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, sedimentasyon hızı, antiendomisyum Ig A, tiroid fonksiyon testleri, IGF-1 ve IGF BP-3 şeklindedir.

Tablo 2.2. Patolojik Boy Kısalığını ya da Boy Gelişiminde Giderek Artan Patolojik Sapmanın Varlığını Yansıtan Ölçütler



BSDS: Boydaki standart sapma skoru, **YUH:** Yıllık uzama hızı

Boy kısalığı değerlendirmesinde kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Kemik olgunlaşma derecesi, epifizlerin büyüme kıkırdaklarının kalan büyüme potansiyeli ile ters orantılıdır. Bir çocuğun kemik yaşı, onun uzamasının ne kadar daha devam edeceğini tahmin etmede yardımcı olur. Bu nedenle boy kısalığını incelerken kemik gelişiminin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Ayrıca çocuğun ulaşabileceği final boyu öngörmek için de kemik olgunlaşmasına bakmak yararlıdır (2, 28). Kemik yaşını saptamak için standart geliştirilmiş atlaslar vardır. Amerikan çocuklarına göre hazırlanmış Greulich-Pyle (G-P) Atlası bunlardan biridir. El ve el bileği için standardize edilmiş olup ön arka planda çekilmiş sol el ve el bileği grafisi kullanılır. Sadece kemik yaşı değerlendirmek için vücudun diğer bölümlerinin filminin çekilmesi gereksizdir. G-P atlasında kız ve erkek için bölümler vardır. Bu konuda deneyimli kişilerce varolan filmin en yakın eşdeğeri, 6-12 ay aralıklarla standart kılavuzda bulunarak tayin edilir (29). Pratik olan bu yöntem kliniğimiz endokrinoloji polikliniğinde kullanılmaktadır. Ayrıca İngiliz çocuklarına göre geliştirilmiş Tanner-Whitehouse Atlası da kemik yaşı tayininde kullanılır. Karpal, metakarpal ve falangial kemikler ayrı ayrı incelenerek atlasta verilen puanlama sistemine göre kemik yaşı tayini yapılır (30). Daha uzun zaman alan ve doğru sonuç veren bu yöntem kliniğimizde kemik yaşı G-P Atlası ile karar verilemeyen hastalarda, bu konuda deneyimli öğretim üyeleri tarafından kullanılmaktadır. Kemik yaşı geriliği tanısal dağılıma göre değişiklik göstermektedir.

Kemik yaşı kalıtsal kısalıkta 1 yıldan daha az geri ve takvim yaşına uygun, yapısal boy kısalığında takvim yaşına göre geri ve boy yaşına uygun saptanmaktadır. Patolojik boy kısalıklarında kemik yaşı, takvim yaşı ve boy yaşına göre geridir ve bu gerilik 2 yıl ve üzerine ulaşmaktadır. Kemik yaşı tayini tedavilerin izleminde de önem taşır (1, 2, 28).

İncelemeler ile ilk aşamada tanı konulamayan büyüme geriliği olan olgularda 2 yaşından büyükse büyüme hormonu dinamik testleri önerilmektedir (1, 2). Burada en az 2 farmakolojik uyarıya büyüme hormonu (BH) yanıtları değerlendirilir. BH yanıtları normal bulunursa BH nörosekretuar disfonksiyonunu (BH-NSD) belirlemek

için 4 saatlik uyku profili çıkarılır Uyku profili de normalse IGF-1 jenerasyon testi uygulanır (25, 31, 32). Gerekli olgularda BH- IGF-1 ekseni ile gen çalışmaları, ayrıca SHOX gen mutasyonları da çalışılabilir (1, 2).

2.4. BÜYÜME HORMONU - IGF-1 EKSENİ

2.4.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH)

BHRH salgılayan nörosekretuar hücreler hipotalamusta arkuat nükleustadır. BHRH nöronlarının aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanır. Beyinde birçok bölgede daha BHRH nöronları olup bu BHRH'nın nöromodülatör bir rolünün de olduğunu düşündürür. Ayrıca ovaryum ve testiste, pankreas ve gastrointestinal sistemde BHRH mRNA saptanmış olup granüloza ve sertoli hücresinde FSH, leydig hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir (1, 2, 33).

BHRH fetal yaşamın 18-29. haftalarında belirir. Kordon kanında yüksek olup puberteye kadar azalır. Pubertede erkeklerde 2, kızlarda 5 kat artar ve daha sonra azalır. Bu azalmaya BH da eşlik eder (somatopoz). Geni $20q^{12'}$de yer alır. 40 ve 44 aminoasitli iki formu vardır. BHRH reseptörü (BHRH-r) 423 aminoasitlidir, diğer peptid hormon reseptörleri ile benzerlik gösterir. BHRH reseptör geni $7p^{14/15'}$de yer alır. BHRH yapımında azalma somatotrop hipoplaziye, artma somatotrop hiperplaziye neden olur (5, 34, 35).

BHRH salgılandıktan sonra reseptöre bağlanır. Stimülatör G proteini (Gs) aktive eder, α subünit ile GTP bağlanması gerçekleşir, adenilat siklaz uyarılır, hücre içi cAMP artar, Na kanalları açılarak depolarizasyon olur. İntraselüler voltaj değişikliği ile Ca kanalları açılır ve içeriye Ca girer ve sentezlenmiş BH sekretuar granüller ile atılır. Artan cAMP aynı zamanda protein kinaz A' yı uyarır. Transkripsiyon faktörü CREB'i (c-AMP yanıtlı element bağlayan protein) fosforile ve aktive ederek GH-1 geni üzerinden yeniden BH, BHRH reseptör geni üzerinden de BHRH reseptörünü sentezler (2, 5).

Glukokortikoid eksikliğinde BHRH bağlanması ve dolasıyıla BH sekresyonu azalır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da BHRH'ya BH-yanıtını bozar ve büyümeyi baskılar. Tiroid eksikliğinde ise BHRH-r ekspresyonu ve BH sekresyonu belirgin bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin BHRH'a duyarlılığını arttığı da gösterilmiştir (5, 36, 37).

2.4.2. Ghrelin

Ghrelin büyük oranda midenin fundus bölümündeki oksintik hücrelerce üretilen 28 aminoasitlik bir peptit proteindir. Hipotalamus, kalp, barsaklar, böbrek, immün sistem, plasenta, testis, over, akciğer, yağ dokusundan da bir miktar salınır ve reseptörleri BHRH reseptörlerinden daha yaygındır. Ghrelin büyüme hormonunu, hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır. Reseptörünün iki izoformu vardır, GHS1a ve 1b. BH dışında prolaktin ve ACTH salınımını arttırıcı gonadotropinleri baskılayıcı rolü vardır (2, 38, 39, 40).

Ayrıca uyku, davranış, gastrik motilite, asit salınımı, insülin ve glukoz metabolizması üzerine etkileri vardır, kardiyovasküler ve antiproliferatif etkileri vardır. Ghrelinin iştah açıcı ve yağ kitlesini arttırıcı etkisi vardır. Etkisini nöropeptid Y üzerinden gösterir. Nöropeptid Y tokluk sinyallerini veren leptini antagonize eder. Leptinin BHRH reseptörünü ve gen transkripsiyonunu azalttığı GHS reseptör gen transkripsiyonunu ise arttırdığı bilinmektedir. Leptin böylece BH düzeyini ve BHRH' a BH-yanıtını azaltır, ancak ghreline BH-yanıtını arttırır. Leptinin bu etkisi obezlerde uyarılara yetersiz büyüme hormonu yanıtı ile iyi bilinir. Ghrelin BH ekseni ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dual etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (2, 5, 39).

2.4.3. Somatostatin

BHRH'un aksine BH *sentezi* üzerine etkili değildir, bazal ve uyarılmış BH *salınımını* azalttığı bilinmektedir. Sinüzoidal olarak salgılanır. Somatostatinin en

düşük düzeyinde artan BHRH yeni BH epizodu için indüklemeyi yapar. Benzer şekilde somatostatinin zirve salınımımında ise BHRH ve BH salgısı baskılanır (2, 5).

2.4.4. Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu polipeptid yapıda, tek zincirli, 191 aminoasitten oluşan ve 22 kDa ağırlığında bir moleküldür. Anterior hipofizdeki somatotrop hücreler tarafından sentez edilir. Sentezi ve salınımı, hipotalamustan salınan BHRH ve somatostatin arasındaki denge ile düzenlenir. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup nörolojik, metabolik ve hormonal etkenler, nörotransmitterler ve nöropeptidlerin etkisiyle görevini yapar. Bunlar uyku, beslenme durumu, stres ve egzersiz gibi çeşitli durumların BH salınımını etkilemesine yol açan ghrelin, vazopressin, CRH, TRH, nöropeptid Y, dopamin, seratonin, histamin, norepinefrin ve asetilkolin gibi maddelerdir. Glukokortokoidler, seks steroidleri ve tiroksin gibi diğer hormonlar da BH salınımını etkiler (Şekil 2.4). Bu değişik etmenler normal somatotrop hücre fonksiyonuna rağmen anormal BH salınımına yol açabilecekleri için son derece önemlidir (1, 5, 39). Ayrıca klonidin, L-dopa, propranolol, glukagon, pridostigmin ve insülin büyüme hormonu salınımını arttırır ve büyüme hormonunu uyarmak için test amacıyla kullanılırlar (1, 40).

Büyüme hormonu salınımı pulsatildir. Bu pulsatil salınımın etkisi dokular arasında farklılık gösterir (41). Örneğin kas ve kıkırdak dokudaki IGF-1 m RNA miktarı BH pulsatil salındığında daha yüksek bulunurken, karaciğerdeki BH etkisi devamlı salınım ve pulsatil salınım arasında farklı izlenmemiştir. Bu bilgiler bize BH'nun pulsatil salınımının boy uzaması üzerine olumlu etkisini göstermektedir (32).

Büyüme hormonu geni $17q^{22\text{-}24'}$de yer alır. 5 tane birbirine benzeyen gen kümesinden oluşur. Bunlar; 5'h-GH-1, koryonik somatomammotropin psödogeni (CSH-P), koryonik somatomammotropin (CSH-1), h-GH-2 (veya plasental BH) ve CSH-2' dir (38).

Büyüme hormonunun yarı ömrü 20 dakikadan kısadır. %50 oranında plazmada büyüme hormonu bağlayıcı proteine (BHBP) bağlı olarak dolaşır. Bu protein insanda BH reseptörünün proteolitik bir ürünüdür. Kromozom $5p^{13.1}$-p^{12}, de yer alır ve 87 kb uzunluğundadır

Büyüme hormonu pek çok dokuda yerleşmiş olan reseptörüne (BH-r) bağlanır. Bu bağlanma ile BH-r dimerize olur, spesifik kinazları aktive eder, JAK-2 fosforile olarak uyarılır. Bu da MAP kinaz, IP3 kinaz ve STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) yolaklarını aktive eder ve metabolik ve büyümeyi düzenleyici moleküller olan IGF'lerin, c-jun, c-fos ve c-myc gibi transkripsiyon faktörlerinin üretilmesi için gerekli gen aktivasyonu gerçekleşir (5, 39) (Şekil 2.5).

Büyüme hormonu etkisini büyüme hormonu bağımlı serum belirteçleri üzerinden gösterir.

2.4.5. Büyüme Hormonu Bağımlı Serum Belirteçleri

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), IGF bağlayan proteinler (IGF BP'ler) ve asit labil subünit (ALS) dolaşımda ternary kompleks oluşturmaktadır (Şekil 2.6). Bu kompleksin yarılanma ömrü 10 saattir. Diğer 5 bağlayıcı protein ise IGF'lerle binary kompleks oluşturur ve bu kompleksin yarılanma ömrü de 30 dakikadır. IGF'ler için serum deposu görevi gören bu komplekslerden organizmada esas olarak daha fazla bulunan ternary komplekstir (42, 43).

- **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF'ler):** İnsülin benzeri büyüme faktörleri, genellikle lokal etki gösteren ve spesifik hücrelerde büyümeyi uyaran, primer aminoasit dizilimleri birbirlerine ve insan proinsüline benzeyen küçük peptidlerdir. Yapısal ve fonksiyonel olarak büyüme faktörleri ailesi içerisinde yer alır. Kısmen büyüme hormonuna bağımlı ve BH'nun anabolik ve mitojenik etkilerinden birçoğuna aracılık eden bir peptid grubudur. IGF-1, BH'un büyümeyi hızlandırmada temel medyatörü olarak görev alan ve 7647 kDa ağırlığında bir moleküldür. Postnatal yaşam boyunca dolaşımda anlamlı seviyelerde bulunur ve insüline benzer

dozlarda glukoregülatuar ve mitojenik özellik gösterir. IGF-2 de yapısal olarak IGF-1'e benzer fakat başka bir gen tarafından kodlanmıştır (44). IGF-1, BH'un kontrolü altında %80 oranında karaciğerde sentezlenir ve kana salgılanır. IGF-1 ve IGF-2'nin birbirinden ayrı reseptörleri vardır. İnsülin ile yaklaşık olarak %38 oranında benzerlik gösterir. Kompleks bir gen yapıları vardır.

IGF'ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde feed back etkisi göstererek BH salgısını baskılar (2, 5, 42, 43).

Plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGF BP'ler) adı verilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. Çoğu IGF BP-3'e bağlanır. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP'ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF'ler aracılığı ile olmadığı bilinmektedir.

- **IGF Bağlayıcı Proteinler (IGF BP'ler):** Serbest IGF'lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlayan ve hücre fonksiyonunu etkileyen bir grup proteindir. IGF'lere güçlü afinite gösterir ve IGF'lerin ancak %1'den azı plazmada serbest halde bulunur. Altı adet IGF BP tanımlanmıştır, IGF'lere düşük afinite gösteren dört adet IGF BP benzeri protein tanımlanmıştır. Bu proteinlerin meme kanseri ve fibrotik hastalıklarda arttığı görülmüş, hücre büyümesi üzerine baskılayıcı etkisi saptanmıştır. Ancak bu etkilerini IGF'lerden bağımsız yapmaktadırlar (1, 2, 5).

Tanımlanan altı IGF BP molekülünden postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı protein olan IGF BP-3, %75-90 oranında IGF-1'e bağlanır. Başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda sentezlenir. IGF-1 ile bağlanma sırasında asit labil subünit adı verilen, IGF BP-3 ile karaciğerde büyüme hormonu etkisi ile üretilen, IGF-1'in hücre dışı alana sızmasını engelleyerek ve yarı ömrünü uzatarak IGF-1/IGF BP-3 kompleksini (binary kompleks) stabilize eden molekül de yapıya katılır. ALS, IGF-1 ve IGF BP-3'ün oluşturduğu bu yapıya ternary kompleks denir (Şekil 2.7) Serbest kalan IGF'lerin de büyük kısmı IGFBP1 ve 2'ye bağlanır. IGF BP-1 daha çok amniyotik sıvıda

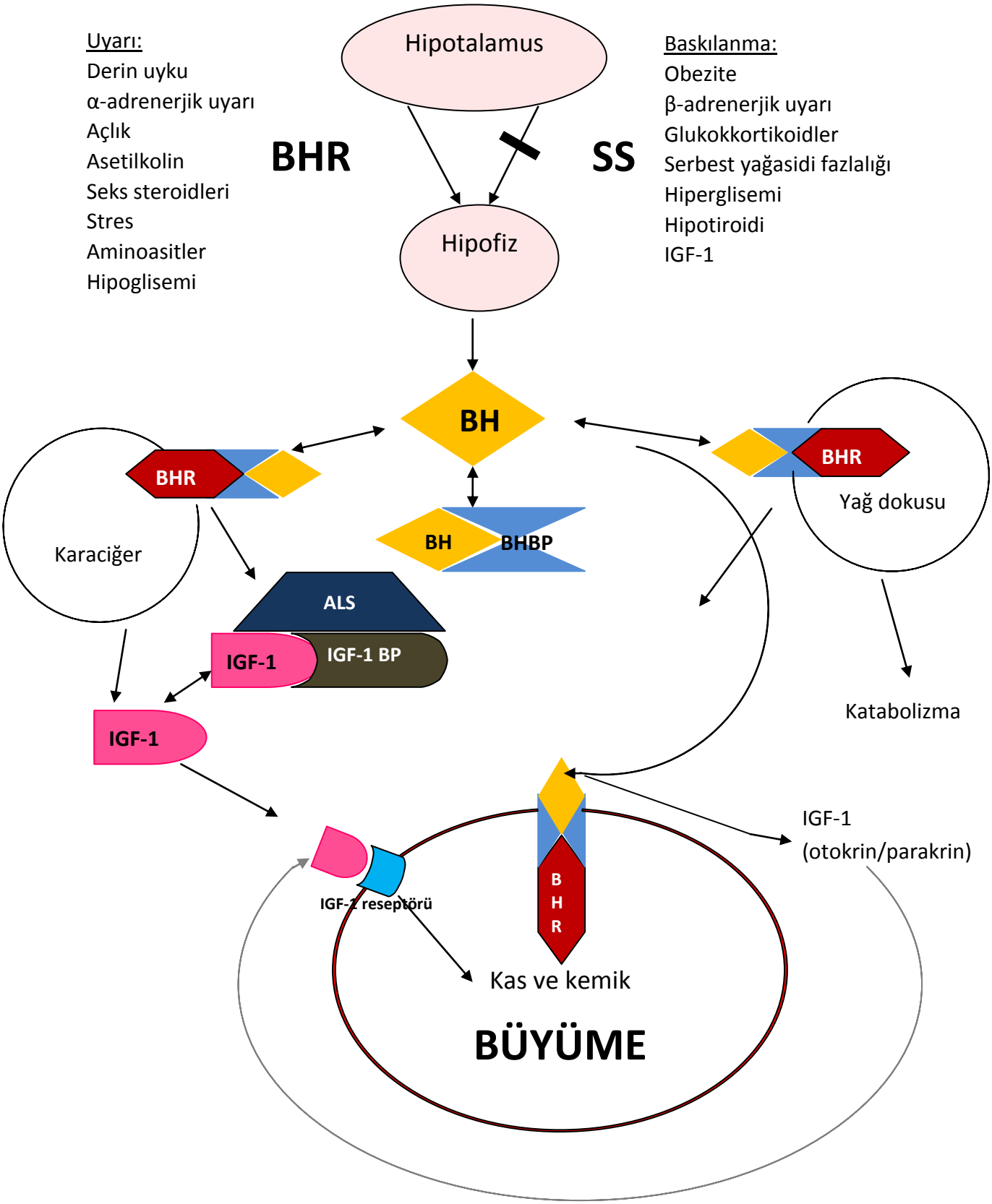
bulunur, karaciğerde sentezlenir ve insülin düzeylerine göre açlık durumunda artar. IGF BP-2 düzeyleri ise IGF BP-1 kadar dalgalanma göstermemekte ancak IGF-1 eksikliğinde BH duyarsızlığına bağlı olarak, ayrıca IGF-1 tedavisi sırasında artış gösterir. Serumda, serebrospinal sıvıda ve seminal plazmada bulunur. IGF PB-4, 5, 6 ise daha çok serebrospinal sıvıda buunr. IGF BP-6'nın IGF-2 ye artmış spesifitesi vardır. IGF BP'ler IGF'ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle eder. Her ne kadar IGF BP'ler IGF'lerin etkisini arttırabiilrse de onlar da IGF BP'lerin yapımında hücresel düzeyde etkili olabilir. TSH tiroid hücresinde IGF BP-2'yi, FSH sertoli hücresinde IGF BP-3'ü baskılar. Buna karşın 1.25 $(OH)_2D$ vitamini IGF BP-4 yapımını arttırıcı etki gösterir (2, 27, 43).

Ayrıca IGF BP proteazlar adı verilen, tüm IGF BP'ler için tanımlanmış proteolitik enzimler de IGF BP'leri parçalayarak serbest IGF'lerin açığa çıkmasını reseptöre bağlanmasını artıcı etkiye sahiptir. Bu proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda, BH eksikliği olanlarda, malign hastalıklarda serebrospinal sıvıda, kronik böbrek hastalığında idrarda bulunurlar (1).

- **Asit Labil Subünit (ALS):**

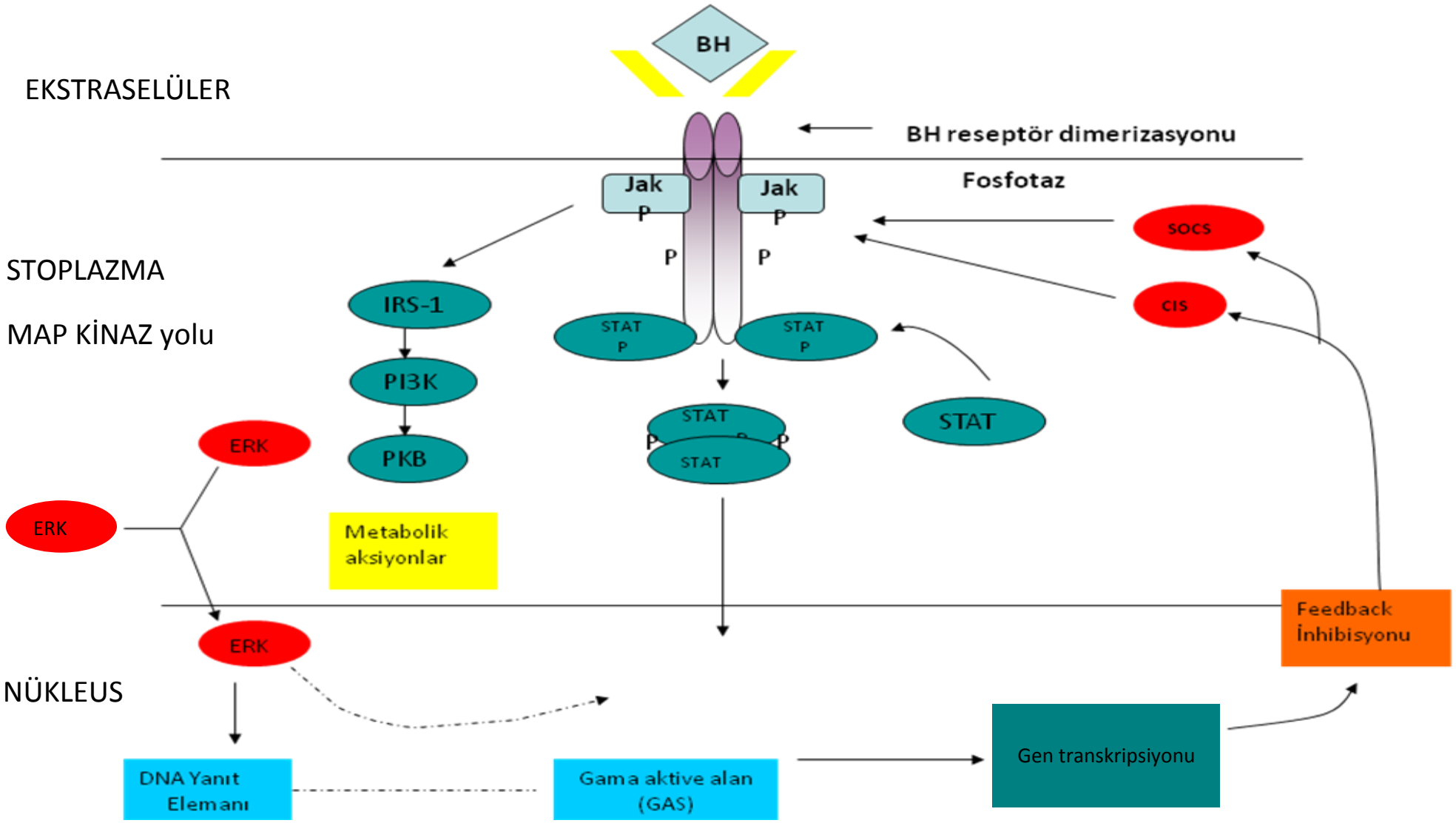
IGF-1, IGF BP-3 ya da IGF BP-5'e bağlanarak binary kompleksi oluşturduktan sonra ALS'e bağlanarak ternary kompleksi oluşturur. Bu kompleks IGF ve IGF BP'lerin yarılanma süresini uzatır. Normalde IGF'nin yarılanma süresi 10 dakika, IGF BP-3'ün yarılanma ömrü 60-90 dakika iken ternary kompleksin dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir (45).

ALS, hepatositlerde sentez edilir ve üretim hızı BH tarafından düzenlenir. ALS'nin komplet eksikliğinde puberteye kadar olan dönemde boy sapması -2SD/-3SD civarlarındaki ılımlı boy kısalığı ile tezat oluşturan ciddi IGF-1 ve IGF BP-3 eksikliği görülür. Bildirilen ALS yetmezlikli 21 olgunun 16'sında IGFALS geninde mutasyon tanımlanmıştır. ALS eksikliği gösteren olgularda aşırı olmayan boy kısalığı, farmakolojik uyarılara normal BH-yanıtı, düşük IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyleri dikkati çeker. İnsülin duyarsızlığı ile ALS eksikliği arasında da ilişki vardır (46).



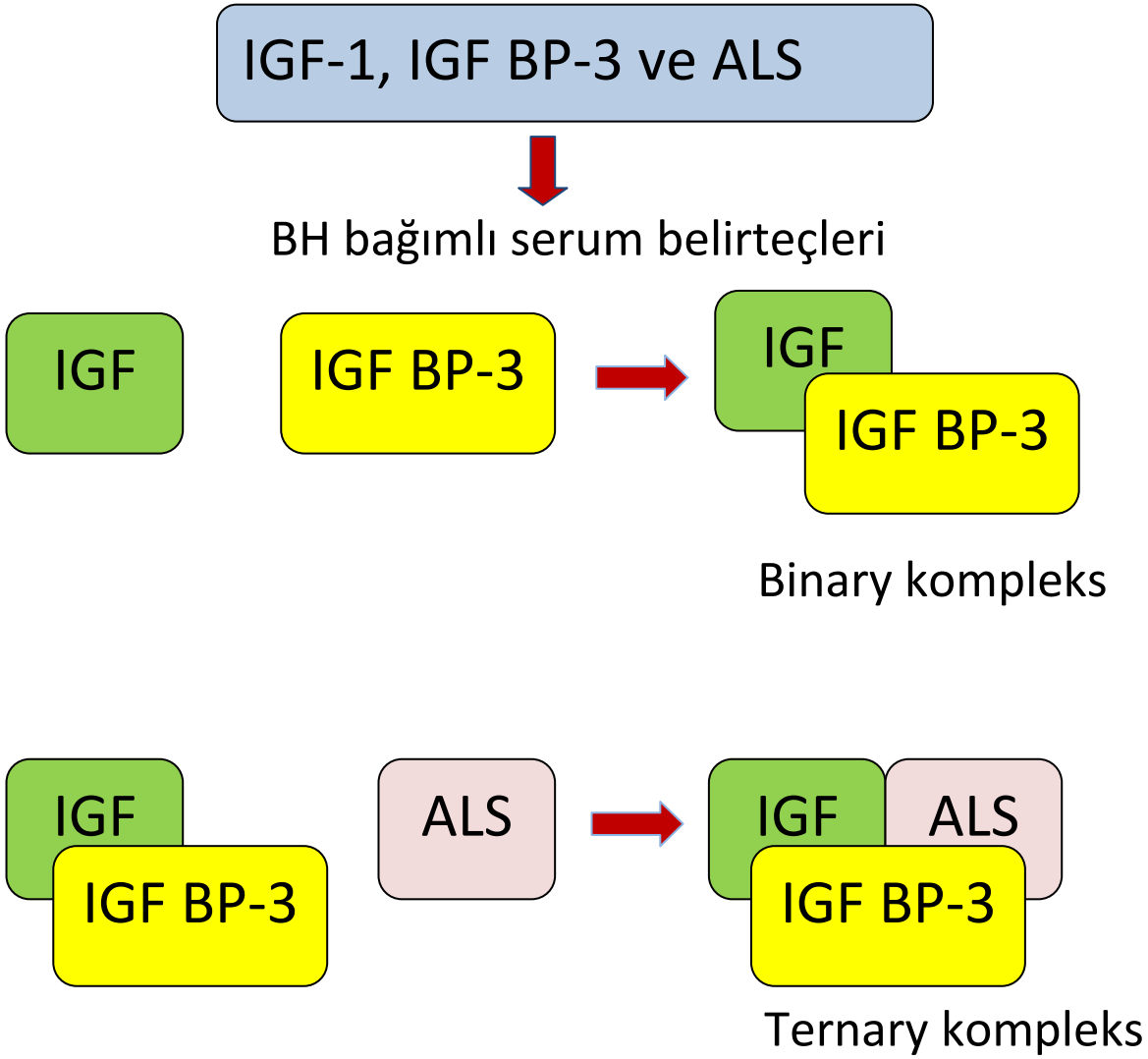
Şekil 2.4. Büyüme Hormonu IGF-1 Ekseni

Kısaltmalar: **BH:** Büyüme hormonu, **BHR:** Büyüme hormonu reseptörü, **SS:** Somatostatin, **ALS:** Asit labil subünit, **BHBP:** Büyüme hormonu bağlayıcı protein



Şekil 2.5. Büyüme Hormonu Postreseptör Sinyal Yolağı

Kısaltmalar: **IRS-1:** İnsülin reseptör substrat 1, **PI3K:** Fosfotidil inositol 3 kinaz, **PKB:**Protein kinaz B, **STAT:** Signal transducer and activator of transcription, **JAK:** Janus kinaz, **ERK:** Extracellular signal-regulated kinase



Şekil 2.6. Büyüme Hormonu Bağımlı Serum Belirteçleri

2.5. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ

Büyüme hormonu eksikliği yaklaşık 3500-4000 canlı doğumda bir görülmektedir. Hastaların klinik özellikleri, etyoloji, eksikliğin başlama yaşı, eksikliğin derecesine göre çeşitlilik gösterir. Hastaların yaklaşık %25'inde altta yatan neden bulunabilirken geriye kalan %75'lik kısım idyopatik büyüme hormonu eksikliğidir (1). BH konjenital olarak eksik olan olgularda doğumda boy ve kilo normaldir. Genelde 2-5 yaşlarında boy kısalığı belirginleşir. Bu hastalarda gövdesel yağlanma, infantil yüz görünümü mevcuttur, süt dişleri ve kalıcı dişleri geç çıkar, ön fontanel geç kapanır, saç telleri ince, tırnak gelişimleri yavaş olabilir. Kemik yaşı boy yaşıyla uygun ve geridir. Hipoglisemi atakları, erkeklerde mikrofallus, gecikmiş puberte görülebilir (2). Büyüme homonu-IGF eksenindeki bozukluklarla seyreden hastalıklar Tablo 2.3' te verilmiştir.

2.5.1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği

İzole BH eksikliği, BH geni ya da BH reseptör genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Dört tane otozomal resesif geçişli hastalık, bir otozomal dominant mutasyon, bir tane de X'e bağlı geçiş şekli tanımlanmıştır (2).

Tip 1A'da büyüme hormonu geninde delesyon ya da mutasyon vardır. Hipofizde BH salınımı hiç yoktur. Ağır büyüme geriliği görülür. Fetal dönemde de BH salınımı olmadığından kısa boylu doğarlar. Hipoglisemi belirtileri ve komplikasyonları görülür. Büyüme hormonu tedavisine yanıt antikor gelişimi nedeniyle iyi değildir.

Tip1B'de ise komplet BH kaybı yoktur. GH-1 geninde birleşme mutasyonu olduğu gösterilmiştir. Nadir görülür. Eksikliğin derecesine göre farklı klinik özellikler görülür. BH tedavisine yanıt iyidir. Anti-BH antikorları gelişmez (1, 2, 14, 17).

Tablo 2.3. Etyolojiye Göre Büyüme Hormonu ve IGF-1 Eksikliklerinin Sınıflandırılması

1) Hipotalamus ve/veya Hipofizin Organik Hasarı
- Travma
- Tümör
- İnfiltratif hastalıklar
- Damarsal sorunlar
- Cerrahi zarar
- Işınlanma
- Otoimmün hipofizit

2) Hipotalamus ve/veya Hipofizin Gelişim Kusurları
- Anensefali
- Holoporensefali
- Septo-optik displazi
- Arka hipofiz ektopisi
- Boş sella

3) Hipotalamus veya hipofizde Hormon Sentez veya Salınım Kusuru
- Otozomal resesif BHE (tip 1) GH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- Otozomal dominant BHE (tip 2) GH-1 geninin mutasyonu veya delesyonu
- X'e bağlı BHE (tip3)
- BHRH reseptör defekti
- Kombine hipofizer hormon yetersizlikleri (PROP-1, Pit1 mutasyonları)

4) Büyüme Hormonu Duyarsızlığı
- Primer
- Sekonder

5) Primer IGF Eksikliği
- IGFBP anomalileri
- IGF reseptör anomalileri

Tip 2 otozomal dominant kalıtılır, GH-1 geninde intron 3 ya da BH mRNA'da ekson 3'de atlama ya da birleşme mutasyonları tanımlanmıştır. Sağlam allelden neden normal BH sentezinin gerçekleşmediği bilinmemektedir. Çoğunlukla başka kısa boylu aile bireyleri de vardır.

Tip 3 X'e bağlı kalıtılır. Bazı ailelerde agamaglobülinemi ile ilişkisi bildirilmiştir (38). GH-1 geninde saptanan bir mutasyon yoktur ve genetiği henüz netleşmemiştir.

Ayrıca dünyanın çeşitli bölgelerinden izole BH eksikliği görülen, BHRH reseptör geninde mutasyonu olan ve akraba olan vakalar da bildirilmiştir (47, 48).

2.5.2. Kombine Hipofiz Hormon Eksiklikleri

Hipopituitarizm, hücre tiplerinin farklılaşmasında etkili hipofize özgü transkripsiyon faktörlerinin mutasyonu sonucu oluşan, çeşitli hipofiz hormonlarının eksikliğidir.

Embriyogenez sırasında çeşitli sinyal molekülleri ve çeşitli transkripsiyon faktörleri ön hipofizde eksprese olurlar. Birbirleri ile etkileşen bu faktörler hipofizin gelişimini, hücrelerin belirlenmesini ve özellik kazanmasını sağlarlar. Ön hipofizin ilk belirmesi 3. gebelik haftası civarında, kalın ektoderm tabakasının yukarıya doğru invajinasyonu ve ventral hipotalamusun gelişeceği nöroektoderm ile bağlantı kurması ile başlar. Yoğun bir hücre çoğalması olur ve 5 tip farklılaşmış hücre grubu oluşur. Önce kortikotroplar belirir. Tirotroplar iki diziden farklılaşır; somatotrop ve laktotroplar. Gonadotroplar ise tirotrop, somatotrop ve laktotroplar ile ile benzer transkripsiyon faktörlerinin etkisinde farklılaşırlar. Kortikotroplar ACTH, tirotroplar TSH, gonadotroplar FSH ve LH, somatotroplar BH, laktotroplar ise prolaktin sentezlerler (1, 2, 38).

Hipofize özgü çeşitli transkripsiyon faktörleri vardır. Rpx/h (Rathke kesesi homeobox), Pit x (pituiter homeobox), Lhx3 (LİM-homeobox-3), Lhx4 (LİM-homeobox-4), PROP 1 ve Pit 1 hipofizer hücrelerinin farklılaşmasında etkili olurlar. Rpx, Hesx1 olarak da bilinir ve hipofiz primordiumun ilk spesifik belirleyicisi olmasına rağmen hedef geni halen belirlenememiştir. Diğer faktörlerden Lhx3, Rpx ekspresyonunun devamı ve PROP-1 de Rpx genininin tekrar transkripsiyonunun belirmesini engellemek için gereklidir. Rpx'i olmayan sıçanlarda Rathke kesesi

çatallıdır ve hipofiz displazik, proensefalon küçük, anoftalmi, mikroftalmi, ventral hipotalamusta orta hat defektleri mevcuttur, olfaktör sinir gelişimi bozulmuştur. İnsandaki septooptik displaziye benzer. Bu transkripsiyon faktörlerinin her birinin mutasyonunda değişik klinik tablolar karşımıza çıkmaktadır (1, 49). (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. Hipofiz Transkripsiyon Faktörlerinin Mutasyonlarında Özellikler

	Eksik hormonlar	**Klinik**
Rpx/Hesx 1	İzole BH eksikliği, panhipopituitarizm	Septooptik displazi
Pitx2	BH, Prolaktin	Rieger sendromu
Lhx3	BH, Prolaktin,TSH, FSH/LH	Rijid servikal vertebra
Lhx4	BH, TSH, ACTH	Serebellar tonsil deformasyonu
PROP-1	BH, Prolaktin,TSH, FSH/LH	Zamanla kayıp ± kısmi ACTH eksikliği
Pit 1	BH,Prolaktin, TSH	

2.5.3. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı

Büyüme hormonu duyarsızlığı olan ilk olgular 1960'lı yıllarda, büyüme hormonu aşırı yüksek olmasına karşın tüm özellikleri ile büyüme hormonu eksikliğine uyan, hipoglisemi ve ağır büyüme geriliği görülen üç kardeşti. Günümüzde çoğu Akdeniz ülkelerinde ve Yahudi olmak üzere 200'ü aşkın olgu mevcuttur.

Büyüme hormonu reseptör eksikliği gösteren bu olguların IGF-1 ve IGF BP-3 düzeyleri düşüktür, büyüme hormonu tedavisinden fayda görmezler ve IGF-1 düzeyleri artmaz. Hastalarda klinik olarak ağır büyüme geriliği, küçük immatür bebeksi yüz görünümü, belirgin alın, belirgin gözler, çökük burun kökü karakteristik

özelliklerdir (1, 38, 51). Tedavide rekombinant human IGF-1 kullanımı tek seçenektir.

Büyüme hormonu reseptörünün hücre dışı uzantısı proteolitik bir enzimle membrandan ayrılır ve serumda BHBP olarak bulunur. Reseptör eksikliği olan olgularda BHBP de azalmıştır. Reseptörün hücre içi ve hücre dışı bölümlerinde fonksiyon kaybına neden olan değişik mutasyonlar tanımlanmış olup büyüme hormonu rezistansına rağmen bu olgularda BHBP düzeyi yüksek ya da normal olabilir. Ayrıca primer nedenler dışında sekonder büyüme hormonu duyarsızlığı olarak tanımlanan, büyüme hormonu veya reseptörlerine karşı antikor oluşumu, malnutrisyon, kronik karaciğer hastalıkları gibi nedenler de bildirilmiştir (2, 50).

2.5.4. Biyoinaktif Büyüme Hormonu Molekülü (Büyüme Hormonu Bağımlılığı)

Büyüme hormonu düzeyi normal görülmesine rağmen büyüme geriliği ile giden IGF-1 düzeyi düşük ekzojen büyüme hormonuna yanıtlı olgular bildirilmiştir. Bu olgularda büyüme hormonunda tanımlanan çeşitli mutasyonlar nedeniyle, BHBP ile yüksek afinitede bağlanma, BH reseptör fonksiyonlarını bozma gibi etkilerle IGF salınımının yapılamaması söz konusudur (52, 53).

2.5.5. Büyüme Hormonu Salgılanmasında Nörosekretuar Diskonksiyon

Hipofizden büyüme hormonunun pulsatil salınımı BHRH, somtostatin, ghrelin ve birçok nörotransmitter etkisinde gelişir. Büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtı iyi olan ancak spontan salgılanmada zirve salgılanma seyrek ve düşük düzeyde olan bir kısım olgular mevcuttur. Bu olgularda uykuda 20-30 dakika aralarla spontan büyüme hormonu salınımına bakmak gereklidir. Büyüme hormonu tedavisine yanıtları iyidir (2, 5, 25).

2.6. BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANISI

Büyüme hormonu eksikliği tanı ölçütleri şunlardır:

- Boydaki negatif sapmanın -3 SD ya da daha fazla olması.
- Boydaki negatif sapma -2 SD ile -2,5 SD arasında ise boyun genetik boydan -1,35 SD negatif tarafta olması.
- Kemik yaşının takvim yaşına göre 2 yıl ya da daha fazla geride olması.
- Yıllık uzama hızının 25. persantilin altında olması. Ya da boy sapmasında 2,5 SD'den fazla negatifleşmenin olması.
- Diğer patolojik boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilmesi.
- İki farmakolojik (İnsülin Tolerans testi ve L- dopa testi) uyarı testine yetersiz büyüme hormonu yanıtının alınmış olması.

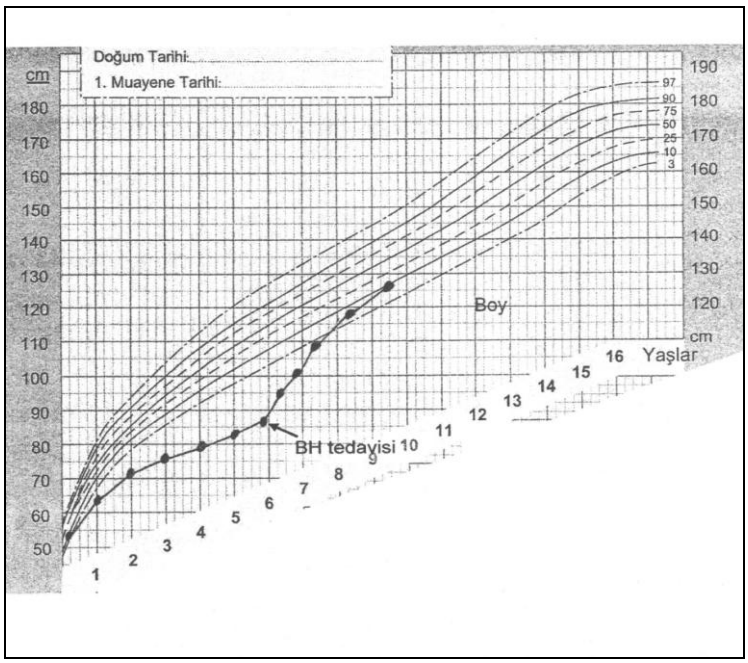
2.7. BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

İnsanda büyüme hormonu tedavisi ilk olarak 1950'li yılların sonunda kadavra hipofizinden ekstrakte edilerek hazırlanan insan büyüme hormonunun enjektabl hale getirilmesi ile yapılmaya başlanmıştır. Ancak 1985 yılında bu tedaviyi alan bazı çocuklarda bir prion hastalığı olan Krutzvelt-Jakop hastalığının görülmesi üzerine ABD ve birçok Avrupa ülkesinde hipofizer büyüme hormonu tedavisi yasaklandı (2).

N-terminalinde metiyonin olan (met-HGH) büyüme hormonu ilk olarak 1985 yılında kullanılmaya başlandı. Sonrasında 1990'lı yıllarda BH öjenik olarak sentezlendi (r-BH) (54).

Günümüzde r-BH genellikle haftada 6-7 gün ve subkutan olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik hormon artışına uygun olması amacıyla akşam yatma saatinde yapılır. Dozu 0.025 – 0.035 mg/kg/gündür. Puberte döneminde dozun %50-100 arttırılması önerilmektedir. Böylece pubertede boy uzaması daha belirgin olur (1, 2).

Tedavi ile büyüme hızı yılda 3-4 cm'den 10-12 cm/yıl'a çıkar. İlk yıl en hızlı uzama olur. 2. ve 3. yıllarda 7-9 cm/yıl ile biraz daha yavaşlar. Tedavi süresince büyüme yaşa uygun büyüme hız eğrilerinin 50. Persantilinden daha hızlı olmalıdır (55). Şekil 2.7'de büyüme hormonu tedavisi alan bir olgunun boy persantil grafiği ve tedavi ile boy sıçraması görülmektedir.



Şekil 2.7. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Bir Olgunun Boy Persantil Eğrisi

Tedavi sırasında IGF-1, IGF BP-3 düzeylerinin aralıklı olarak ölçülmesi gerekmektedir. IGF-1 artarken IGF BP-3'ün artmaması durumunda malignite (prostat, meme, kolorektal) riskinin arttığı ileri sürülmektedir (1, 2, 56).

Tedavi maliyeti yüksek olup 20 kg lık bir çocuğun bir yıllık tedavi gideri ABD'de yaklaşık 15 000 $'dır. Bu gider yaklaşık olarak ülkemizde de geçerlidir (1).

Günümüzde oral sekretogoglar, depo büyüme hormonu tedavisi gibi yeni tedavi alternatifleri üzerinde durulmaktadır (1, 57, 58).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1993-2011 yılları arasında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen ve en az bir yıldır büyüme hormonu tedavisi almakta olan, yaşları 1,12 ve 15,95 yıl arasında değişen, % 46'sı kız % 54'ü erkek 100 olgunun dosyası rastgele seçilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın etik kurul onayı 17.05.2011 tarihinde alındı.

Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 değerlerinin tanısal önemleri ve tedaviye verilen yanıtı ön görmeye yönelik belirleyicilikleri değerlendirildi. Bu değerlendirme tanı aşaması ve tedavinin birinci yılı olmak üzere iki aşamada yapıldı. Olgulara ait veriler, antropometrik ve hormonal özellikler Ek-1'de verilmiştir.

Bu değerlendirme için öncelikle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Boy Kısalığı Başvuru Formu'na işlenmiş veriler toplandı (Şekil 3.1). Bu formda kimlik bilgileri, boy kısalığına ait öykü özellikleri (doğum ağırlığı, doğum şekli, nutrisyonel problemler, kullanılan ilaçlar, geçirilmiş hastalıklar, psikolojik problemler, boy kısalığının dikkati çektiği yaş, ailedeki kısa bireyler), olgunun antropometrik özellikleri (takvim yaşı, boy, boy yaşı, boy yüzdesi, boy standart sapması, anne ve baba boyuna göre hesaplanan genetik hedef boy, çocuğun boyunun genetik hedefe uygunluğu, kemik yaşı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi yüzdesi), Tanner-Marshall yöntemine göre pubertal durumu, (klinik bulgular, laboratuar özellikleri (kan sayımı, idrar muayenesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, antiendomisyum antikor, bazı olgularda karyotip analizi) ve hormonal değerlendirmeler (tiroid fonksiyon testleri, bazal IGF-1 ve IGF BP-3, insülin tolerans testi ve L-Dopa uyarısına maksimum büyüme hormonu yanıtı, gerekli olgularda BH uyku profili ve IGF-1 jenerasyon testi) yer almaktadır.

A.Ü. T.F. ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD
BOY KISALIKLARI BAŞVURU FORMU

Tarih :	Adı Soyadı :	Protokol No :
DT :	Takvim Yaşı:	
Telefon :		

YAKINMA VE ÖYKÜ :

Ailede kısa boy : Eş akrabalığı : Ailede puberte gecikmesi :	Annenin menarş yaşı: Babanın puberte yaşı:	Psikolojik travma : Geçirilen hastalıklar : Travmalar :
Doğum ağırlığı : * Preterm doğum : * Zamanında doğum : Doğum şekli :	Perinatal hipoksi : Neonatal hipoglisemi : Neonatal mikropenis :	Kafa ve spinal ışınlama varlığı: Cerrahi girişimler : Kullanılan ilaçlar :
Yaşamın ilk 2 yılında 1. Zor beslenme : 2. Kilo alamama : 3. Sık enfeksiyon, yineleyen kusma ve/veya ishal öyküsü: 4. 1 yaşındaki vücut ağırlığı (varsa) : Nöromotor gelişim:	Başvuru zamanında Günlük kalori alımı Yeterli Az Çok	

ANTROPOMETRİ		KY:	
Boy:	Boy SDS:	GV (YU) (cm/yıl):	GVSDS:
Oturma boyu:	OB SDS:	UB (PH): * Bayley-Pinnau:	
Üst/alt segment:		* RWT:	
Kulaç boyu:	Baş çevresi:		
Anne boyu:	Baba boyu:	Hedef boy:	HBSDS:

Çocuğun boyunun genetiğe uyumu (BSDS-HB SDS):

VA: RBMI: BMI: BMI pc:

PUBERTE:

KIZ		ERKEK	
Evre:		Evre:	
Telarş:		TV: sağ:	sol:
Pubarş:		Pubarş:	
Menarş:		PSB:	
Menarş yaşı:		Jinekomasti:	
Spontan:	Tetiklenmiş:	Spontan:	Tetiklenmiş:

KLİNİK:

* TA: * KTA:
* Dismorfik bulgular:
* Sağlıklı ya da hasta görünüm:
* İskelet displazisini düşündüren bulgular:
* Orta hat birleşme defekti:
* Motor - mental gerilik:
* Guatr:
* İnfantil ya da senil görünüm:
* Abdominal obezite:

LABORATUVAR: **ÖN TETKİKLER**

Hb:	MCV:	RDW:	Ferritin:	Kan gazları
BUN	Kreatinin:	Na:	K:	AKŞ:
AST:	ALT:	Ca:	P:	Açlık insülin:
ALP:	Zn:	ZnBK:	CPK:	
Karyotip (gerekirse):			Antigliadin Ak:	EMA:

Tam idrar: Dansite (refraktometre ile):

Dışkıda parazit:

TFT	TT3	TRH uyarı testi *pik TSH:
	TT4	*△ TSH:
	ST3	hTG:
	ST4	Tiroid Ak (gerekirse):
	TSH	TV (gerekirse):

* 3 gün kalori kısıtlaması sonrasında *>10 yaş ise priming	L DOPA TESTİ	Tarih:	BH pik değeri:
	İTT	Tarih:	BH pik: En düşük KŞ: Pik kortizol:

Bazal IGFI	Tarih:	IGF I pc:
IGFBP3	Tarih:	IGFBP3 pc:

Gece uyku profili:

IGFI generasyon testi:

Hipofiz/hipotalamus MRI:

Diğer:

TANI:

Şekil 3.1. A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Boy Kısalığı Başvuru Formu

3.1. ÇALIŞMANIN ÖZETİ (Tablo 3.1)

I. AŞAMA: Büyüme hormonu eksikliği tanısı ile takip edilen ve rastgele seçilen 100 hastanın tanıdaki yaş, pubertal evre, boy SDS, genetik hedef boy SDS, genetik hedef boya uyum, bazal IGF-1 düzeyi, bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 düzeyi, bazal IGF BP-3 SDS, insülin tolerans testi (İTT)'ne maksimum BH yanıtı, L-Dopa uyarı testine maksimum BH-yanıtı düzeyleri kayıt edildi.

II. AŞAMA: Büyüme hormonu tedavisi başlandıktan bir sene sonraki boy SDS, boy kazanımı (Δ BSDS), IGF-1 SDS, IGF-1 SDS'deki artış (Δ IGF1 SDS), IGF BP-3 SDS, IGF BP3 SDS'deki artış (Δ IGF BP-3 SDS) saptanarak kayıt edildi.

III. AŞAMA: Toplanan verilerin istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Çalışmada yanıtlanması hedeflenen sorulara yönelik olarak hesaplamalar yapıldı.

3.2. I. AŞAMA (TANIDAKİ ANTROPOMETRİK VE HORMONAL ÖZELLİKLER)

3.2.1. Olguların Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri:

Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı:

- Boydaki negatif sapmanın -3 SD ya da daha fazla olması.
- Boydaki negatif sapma -2 SD ile -2,5 SD arasında ise boyun genetik boydan -1,35 SD negatif tarafta olması.
- Kemik yaşının takvim yaşına göre 2 yıl ya da daha fazla geride olması.
- Yıllık uzama hızının 25. persantilin altında olması. Ya da boydaki negatifleşmenin -2,5 SD'den fazla olması.
- Diğer patolojik boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilmesi.
- İki farmakolojik (İnsülin Tolerans testi ve L- dopa testi) uyarı testine yetersiz büyüme hormonu yanıtının alınmış olması.

Dosyalarda patolojik boy kısalığı olan olgular arasında büyüme hormonu eksikliği olanların seçimi yapılırken yukarıdaki özelliklerin mevcut olması özellikle dikkate alındı.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Kalıtsal ve yapısal boy kısalığı nedenleri
- Malnutrisyon, kronik sistemik hastalık, dismorfik sendromlar, hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı gibi diğer boy kısalığı nedenleri
- Kronik ilaç kullanımı

3.2.2. Dosyalarda Yer Alan Ve Çalışmada Kullanılan Antropometrik Ölçümler ve Hesaplamalar

Olguların başvurudaki antropometrik özellikleri deneyimli endokrinologlar tarafından standart boy ölçer (Harpenden Stadiometresi) ve tartı (SECA marka) ile ölçülüp, boy kısalığı formunun antropometri bölümüne kaydedilmiştir.

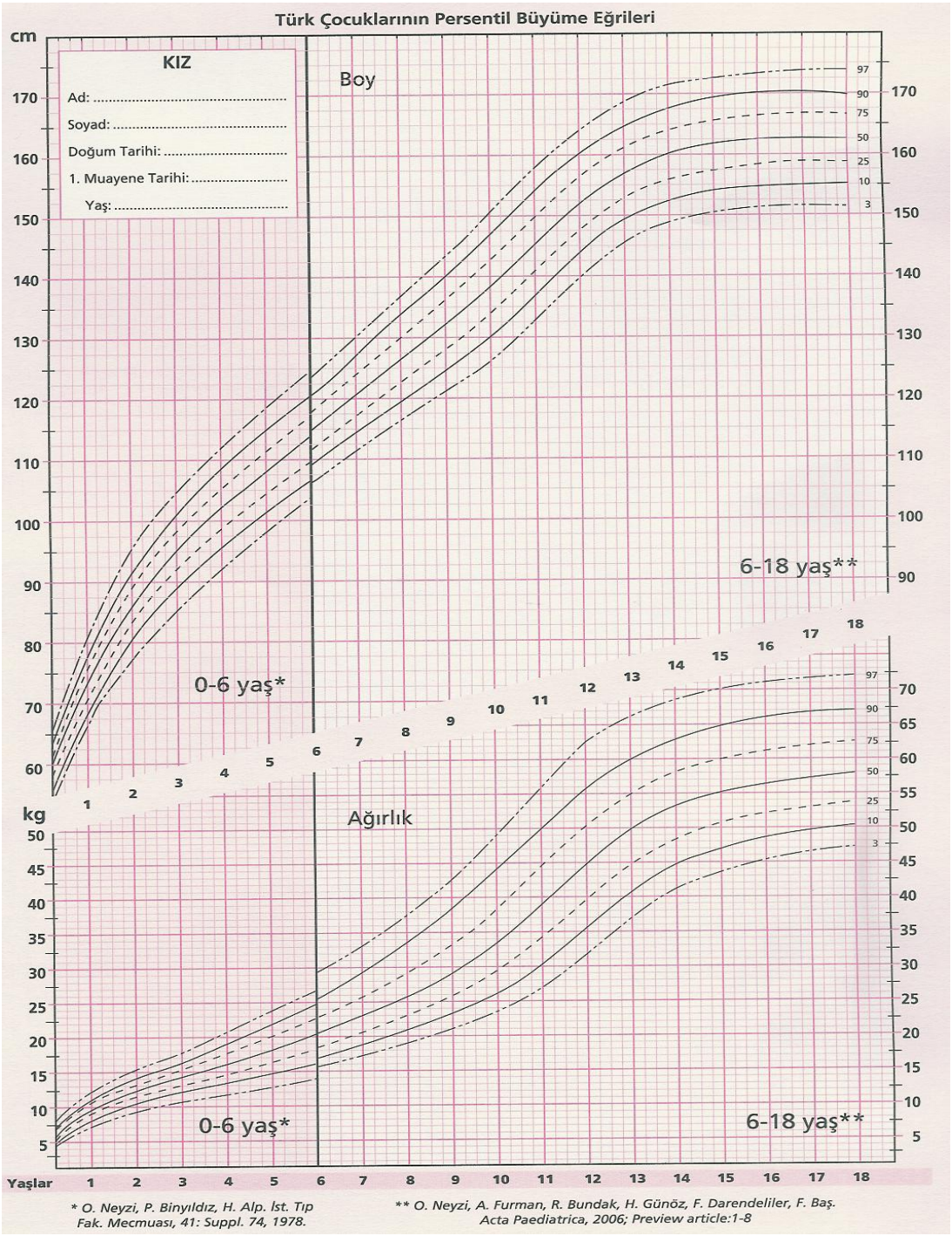
- **Takvim Yaşı:** Gün, ay ve yıl olarak doğum tarihi ile başvuru tarihi arasındaki fark desimal takvim yaşı olarak hesaplanmıştır.

- **Boy Ölçümü:** Hasta durabileceği en dik pozisyondayken (topuk, kalça ve skapula bölgesi ölçüm tahtasına temas edecek şekilde, çocuğun çenesi iki taraflı mandibula köşesinden yukarı doğru itilerek çene yere paralel olarak göz kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde iken) Harpenden Stadiometresinde cm cinsinden ölçülmüştür (Resim 3.1).

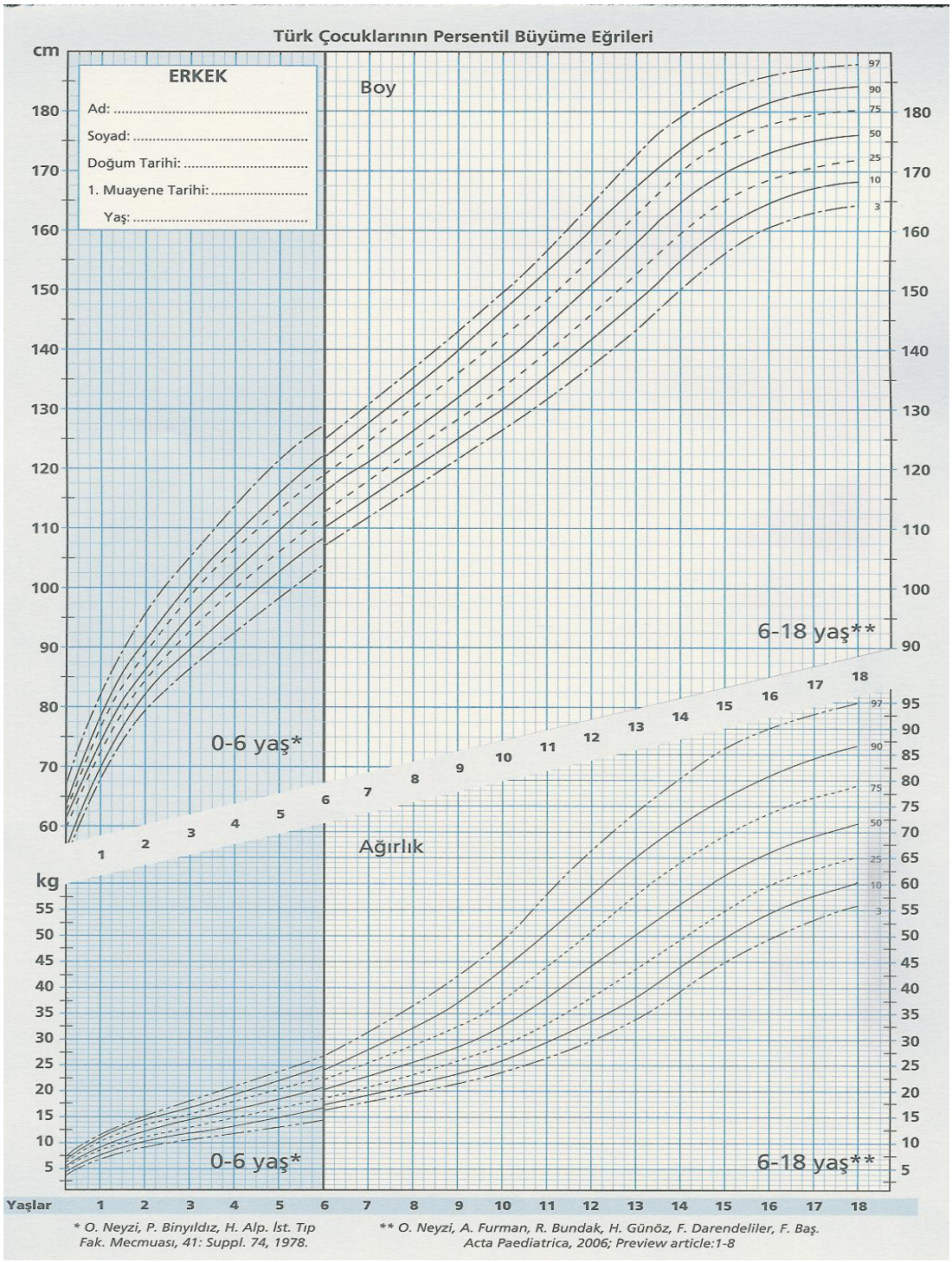
Ölçülen boy Neyzi ve arkadaşlarının (2006 yılına dek 1978 tarihli eğriler, 2006'dan sonra güncelleştirilmiş eğriler) Türk Çocukları Büyüme Eğrileri kullanılarak persantil olarak eğriler üzerine işaretlenmiştir (15, 16) (Şekil 3.2, 3.3).

Tablo 3.1. Çalışmanın Şematik Özeti

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	*Hasta adı*	*K/E*	*Yaş*	*Etyoloji*	*Puberte*	*Boy SDS*	*Hedef boy SDS*	*Genetiğe uyum*	*Bazal IGF1*	*IGF1 SDS*	*Bazal IGF BP3*	*IGF BP3 SDS*	**ITT yanıt*	*Ldopa yanıt*	**Maks UBH yanıt*	*1.Yıl Boy SDS*	*Delta boy SDS*	*1.YIL IGF SDS*	*Delt IGF1 SDS*	*1.YIL BP3 SDS*	*Delta IGF BP3 SDS*



Şekil 3.2. Türk Kız Çocukları Büyüme Eğrileri



Şekil 3.3. Türk Erkek Çocukları Büyüme Eğrileri



Resim 3.1. Harpenden Stadiometresi ile Boy Ölçümü

Boy Standart Deviasyon Skoru (BSDS): Tüm olguların boylarındaki normale göre sapma aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\textbf{BSDS} = \frac{\text{Ölçülen boy (cm)} - \text{Yaşa göre olması gereken boy}}{\text{SDS}}$$

Boydaki 0 sapma eğrilerdeki 50. Persantili, -2 sapma eğrilerde 3. Persantili,

-2,11 ile -2,99 arasındaki sapma önemli ölçüde normalden negatif yönde uzaklaşmayı, -3SD ya da daha fazla sapma ise kesin patolojik aşırı negatifleşmeyi yansıtmaktadır.

- **Genetik Hedef Boy (HB):** Bu formülde kullanılan 1 SD' lik değişim 5 cm lik farkı belirlemektedir.

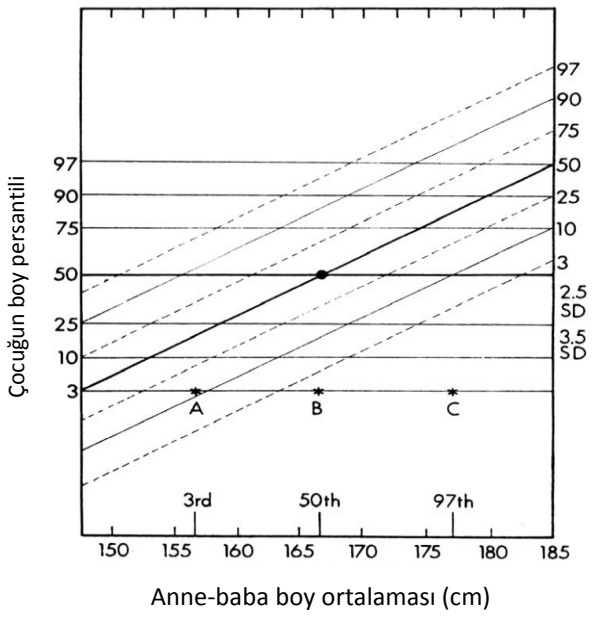
$$\textbf{Kızlarda HB} = \frac{\textbf{Anne boyu + Baba boyu – 13}}{\textbf{2}} \pm \textbf{2 SD}$$

$$\textbf{Erkeklerde HB} = \frac{\textbf{Anne boyu + Baba boyu + 13}}{\textbf{2}} \pm \textbf{2 SD}$$

- **Hedef Boy Standart Sapması (HBSDS):**

$$\textbf{HBSDS} = \frac{\text{Hesaplanan genetik hedef boy – 18 yaş için olması gereken boy}}{\text{SD}}$$

Normalde çocuğun boy sapmasının genetik hedef boy sınırları içinde olması beklenir. Bu amaçla oluşturulmuş anne-baba boy ortalamasına göre düzeltilmiş boypersantil eğrileri kullanılmaktadır (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Anne-baba Boy Ortalamasına Göre Düzeltilmiş Persantil Eğrileri

- **Boyun Genetik Uyumunun Denetimi:**

Genetiğe Uyum = Boy SDS – Hedef Boy SDS

Bu farkın sıfır olması genetiğe tam uyumu göstermektedir. Genetiğe göre 1,35 SD'den fazla negatif sapmalar önemsenir, 2SD'dan fazla negatif sapma ise genetiğe göre patolojik düzeyde yetersizliği yansıtır.

3.2.3. Dosyalarda Yer Alan ve Büyüme Hormonu- IGF Eksenini Denetlemeye Yönelik Laboratuar Testleri

- **Büyüme Hormonu Düzeyleri:** Fakültemiz Endokrinoloji Laboratuarı'nda immünotek kitleri ile İRMA yöntemi ile (duyarlılık 0,10 mIU/L) ölçülmüştür. Büyüme hormonunun bazal değerleri çalışmada kullanılmamış olup insülinle oluşturulmuş hipoglisemiye ve L-Dopa uygulanmasına maksimum BH yanıtı farmakolojik uyarı testleri kullanılmıştır. Yalnızca 2 yaşından küçük iki olguda büyüme hormonu uyarı testi olarak glukagon testi uygulanmıştır.

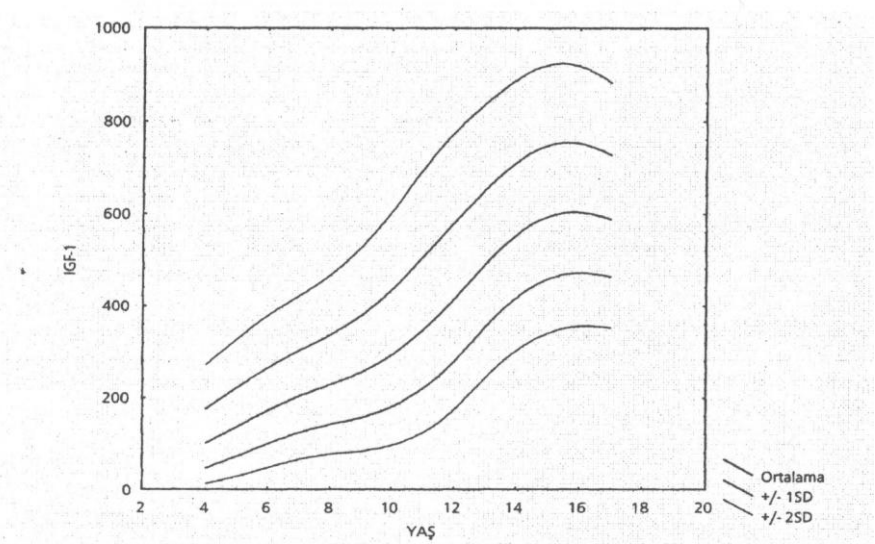
Farmakolojik uyarılarla elde edilen büyüme hormonu yanıtı aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir:

  - Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı ≥ 10 ng/ml: ***Normal***
  - Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı 5,1 - 10 ng/ml: ***Parsiyel büyüme hormonu eksikliği***
  - Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı ≤ 5 ng/ml: ***Komplet büyüme hormonu eksikliği***
  - Uyarılmış maksimum büyüme hormonu yanıtı ≤ 3 ng/ml: ***Ağır büyüme hormonu eksikliği***

- **Serum IGF-1 ve IGF BP3 düzeyleri:** IGF-1 düzeyleri Fakültemiz Endokrinoloji Laboratuar'ında immünotek kitleri ve İRMA yöntemi kullanılarak

(duyarlılık 2 ng/mL), IGF BP-3 düzeyleri de DLS kitleri ve İRMA yöntemi kullanılarak (duyarlılık 0,5 ng/mL) ölçülmüştür.

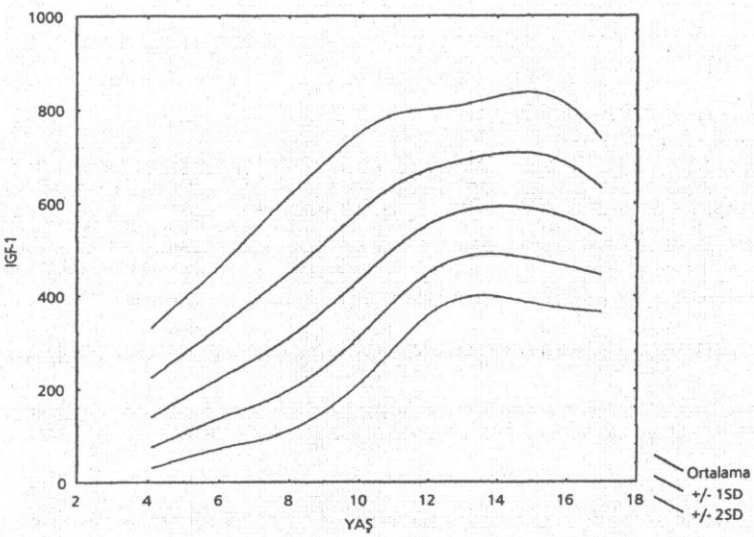
Elde edilen IGF 1 ve IGF BP-3 düzeylerinin Türk standartlarına göre normalden sapması hesaplanmıştır (Şekil 3.5, 3.6, 3.7, 3.8).



SAĞLIKLI TÜRK ÇOCUKLARINDA YAŞ VE CİNSE GÖRE SERUM IGF-I DÜZEYLERİ (ERKEK)

Yaş	Ortalama	-1SD	+1SD	-2SD	+2SD
4	99.6	46.5	172.8	13.3	265.9
5	126.3	61.7	213.9	19.9	324.3
6	192.5	113.2	292.7	54.9	413.8
7	210.9	128.6	313.5	66.6	436.3
8	245.7	178.2	324.2	121.5	413.4
9	236.8	129.7	376.2	54.5	547.5
10	275.0	180.6	389.2	105.9	523.2
11	341.3	201.7	517.5	98.5	730.3
12	384.4	221.8	591.5	103.5	843.1
13	525.0	417.8	644.7	322.7	776.5
14	580.8	438.7	742.8	316.5	924.7
15	627.6	488.6	784.1	366.9	957.9
16	623.9	491.4	772.3	374.7	936.4
17	561.9	438.0	701.1	329.5	855.8

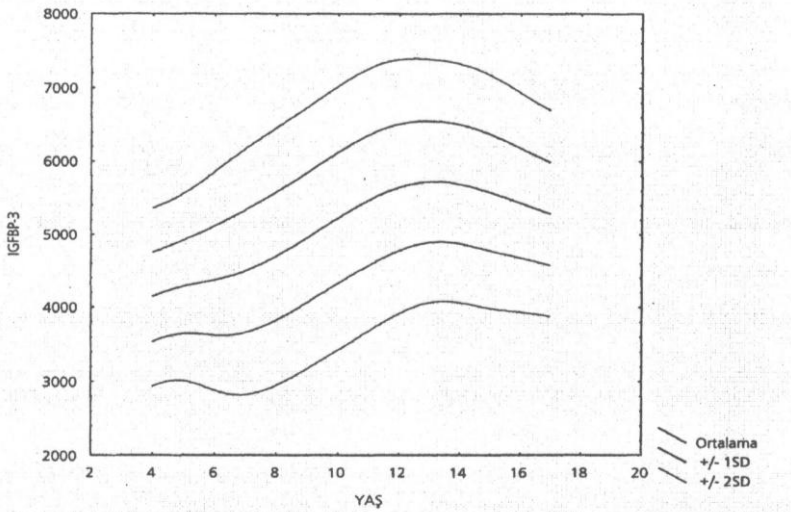
Şekil 3.5. Sağlıklı Türk Erkek Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF-1 Düzeyleri



SAĞLIKLI TÜRK ÇOCUKLARINDA YAŞ VE CİNSE GÖRE SERUM IGF-I DÜZEYLERİ (KIZ)

Yaş	Ortalama	-1SD	+1SD	-2SD	+2SD
4	137.0	72.3	222.2	28.1	327.9
5	191.3	103.3	306.3	42.2	448.2
6	235.3	174.7	305.0	123.0	383.7
7	250.0	141.4	389.5	63.5	559.6
8	296.1	179.1	442.5	91.3	618.1
9	341.9	226.4	481.2	134.6	644.2
10	413.2	276.0	577.9	166.4	770.2
11	534.0	396.4	692.1	279.2	870.7
12	578.1	505.9	655.1	438.5	736.9
13	582.9	495.7	677.2	415.5	778.5
14	599.7	502.4	705.7	413.6	820.2
15	580.9	455.0	722.2	344.4	878.7
16	578.6	455.3	716.7	346.6	869.6
17	526.9	451.7	608.1	382.1	695.0

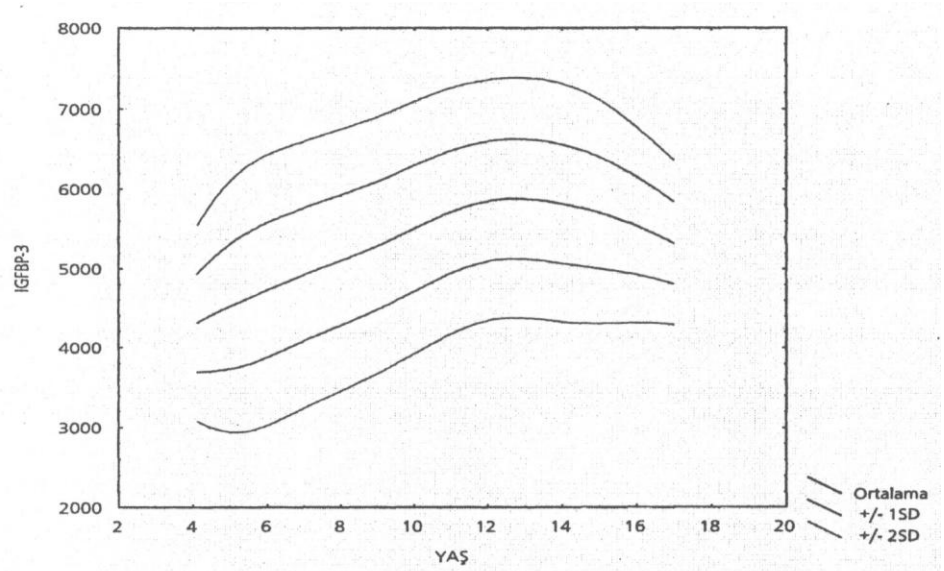
Şekil 3.6. Sağlıklı Türk Kız Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF-1 Düzeyleri



SAĞLIKLI TÜRK ÇOCUKLARINDA YAŞ VE CİNSE GÖRE SERUM IGFBP-3 DÜZEYLERİ (ERKEK)

Yaş	Ortalama	-1SD	+1SD	-2SD	+2SD
4	4039	3284	4795	2529	5550
5	4557	4242	4872	3926	5187
6	4208	3338	5077	2468	5947
7	4417	3531	5303	2645	6188
8	4546	3619	5473	2691	6401
9	4970	4165	5775	3360	6580
10	5140	4214	6067	3287	6993
11	5578	4668	6488	3757	7398
12	5630	4705	6555	3780	7480
13	5931	5245	6617	4559	7303
14	5616	4810	6423	4003	7230
15	5565	4613	6517	3660	7470
16	5294	4671	5917	4047	6541
17	5347	4602	6093	3857	6838

Şekil 3.7. Sağlıklı Türk Erkek Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF BP-3 Düzeyleri



SAĞLIKLI TÜRK ÇOCUKLARINDA YAŞ VE CİNSE GÖRE SERUM IGFBP-3 DÜZEYLERİ (K

Yaş	Ortalama	-1SD	+1SD	-2SD	+2
4	4291	3834	4748	3377	52
5	4634	3478	5791	2321	69
6	4653	3847	5459	3041	62
7	4917	4124	5709	3331	65
8	5149	4289	6010	3429	68
9	5062	4304	5819	3547	65
10	5504	4683	6326	3862	71
11	5762	4969	6556	4176	73
12	5915	5257	6574	4598	72
13	6047	5269	6824	4492	76
14	5579	4801	6358	4022	71
15	5862	5041	6684	4219	75
16	5454	4931	5978	4408	65

Şekil 3.8. Sağlıklı Türk Kız Çocuklarında Yaş ve Cinsiyete Göre Serum IGF BP-3 Düzeyleri

3.2.4. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişkinin Denetimi

Büyüme hormonu eksikliği tanısında günümüzde uyarılmış büyüme hormonu düzeyi dikkate alınmaktadır. Hastaların tanıdaki bazal IGF-1 düzeylerinin büyüme hormonu uyarı testleri ile konulan tanıyı ne derece yansıttığını görmek amacıyla hastalar bazal IGF-1 düzeyleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** görülenler olacak şekilde gruplandırıldı. Bu gruplar kendi arasında uyarı testlerinde alınan yanıta göre ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml*** ve ***>5 ng/ml*** olarak üç alt gruba ayrıldı. IGF-1'deki sapma derecesi ile maksimum BH-yanıtı arasındaki ilişki denetlendi.

3.2.5. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişkinin Denetimi

Hastaların tanıdaki bazal IGF BP-3 düzeylerinin büyüme hormonu uyarı testleri ile konulan tanıyı ne derece yansıttığını belirlemek amacıyla hastalar bazal IGF BP-3 düzeyleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** görülenler olacak şekilde gruplandırıldı. Bu gruplar kendi arasında uyarı testlerinde alınan yanıta göre ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml*** ve ***>5 ng/ml*** olarak üç alt gruba ayrıldı. IGF BP-3'deki sapma derecesi ile maksimum BH-yanıtı arasındaki ilişki denetlendi.

3.2.6. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 Düzeylerinin Birlikte Değerlendirilmesinin Önem Denetimi

Olguların hem bazal IGF-1 SDS hem de bazal IGF BP-3 SDS değerleri bir arada değerlendirildiğinde uyarı testi ile konmuş büyüme hormonu eksikliği tanısını ne derece yansıttığını görmek amacıyla olgular hem IGF-1 düzeyi hem de IGF BP-3 düzeyi ***<-2SD olanlar*** ve ***diğerleri*** olarak gruplandırıldı. Bu gruplar kendi arasında uyarı testlerinde alınan yanıta göre ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml, >5 ng/ml*** olarak üç alt gruba ayrıldı. Gruplar arasında önem denetimi yapıldı.

3.3. II. AŞAMA (TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN DENETİMİ)

Tedavide rekombinant büyüme hormonu preparatları 0,2 mg/kg/hafta dozda, haftada 6 gün, gece yatmadan önce subkutan yolla uygulandı. Tedavinin birinci yılında boydaki düzelme ve bunu etkileyen faktörler, IGF-1 ve IGF B-3 değerlerindeki artış denetlendi.

3.3.1. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişkinin Denetimi

Büyüme hormonu eksikliği tanısı almış ve tedavinin birinci yılına ulaşmış olgularda tedaviye alınan yanıtı değerlendirmede delta boy SDS değeri esas alındı. Bazal IGF-1 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olabileceği sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF-1 SDS değerleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldı.

3.3.2. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişkinin Denetimi

Bazal IGF BP-3 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olabileceği sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF BP-3 SDS değerleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldı.

3.3.3. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişkinin Denetimi

Tanıdaki uyarı testleri ile elde edilen maksimum büyüme hormonu yanıtının tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular, uyarılmış maksimum büyüme hormonu değerleri ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml*** ve ***5,1-10 ng/ml*** olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldı.

3.3.4. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişkinin Denetimi

Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olgunun genetik boy potansiyelinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular, **ailevi kısalık olanlar** (hedef boy SDS <-2SD) ve **ailevi kısalık olmayanlar** (hedef boy SDS >-2SD) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldı.

3.4. III. AŞAMA (ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİK ÖNEM DENETİMİ)

Ölçümle elde edilen veriler ortalama(minimum, maksimum) biçiminde, sayımla elde edilen veriler frekans ve yüzde ile özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, ölçümle elde edilen veriler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi, sayımla elde edilen verilerde Ki-kare testi uygulandı. Aynı kişiden önce ve sonra alınan ölçümler arası farkın anlamlılığına Wilcoxon testi ile bakıldı. Ölçümle elde edilen iki değişken arasındaki doğrusal ilişkiye Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı. Analizler SPSS 15.0 for Windows ile gerçekleştirildi. **P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.**

Tanı aşamasında antropometrik değerlerin, BH- bağımlı serum belirteçlerinin ve maksimum BH hormonu yanıtlarının ortalama ve standart sapmaları hesaplandı (ortalama ± SD). Maksimum büyüme hormonu yanıtına göre bazal IGF-1, IGF BP-3 ve her ikisinin birlikte kullanımının önemi denetlendi. Ayrıca tanı aşamasında kullanılan ölçütlerle (boy SDS, hedef boy SDS, boyun genetik hedeften sapması, bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS) maksimum BH-yanıtının korelasyon analizi yapıldı.

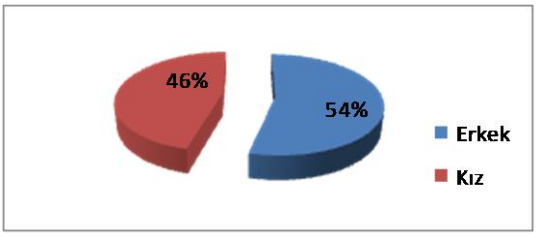
Tedavinin birinci yılında BH tedavisine alınan BH yanıtı (Δ Boy SDS) ile tanıdaki IGF-1, IGF BP-3 değerlerindeki sapma arasındaki ilişkinin önem denetimi yapıldı. Ayrıca bu denetleme tanıdaki BH eksikliğinin derecesi ve genetik hedef boydan sapma için de gerçekleştirildi. Son olarak BH tedavisine alınan BH yanıtını ön görmede tanı parametrelerinin denetlenmesi amacıyla bu parametreler (boy SDS, hedef boy SDS, uyarılmış maksimum büyüme hormonu düzeyi, bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS) ile Δ Boy SDS'nin korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Örneklem seçim kriterleri doğrultusunda AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen toplam 100 hasta örneklem grubunu oluşturmuştur.

4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

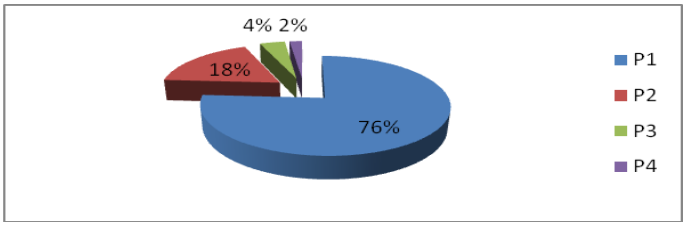
Cinsiyet: Örneklem seçim kriterleri doğrultusunda rastgele seçilen, çalışma kriterlerini karşılamaması durumunda yine rastgele seçilen başka bir olgu ile değiştirilerek ulaşılan 100 olgunun 46'sı kız, 54'ü erkekti (Grafik 4.1). Kız/erkek oranı 0,85 idi.



Grafik 4.1. Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Yaş: 100 olgunun ortalama tanı yaşı 10.1 ± 3,5 yıl bulundu.

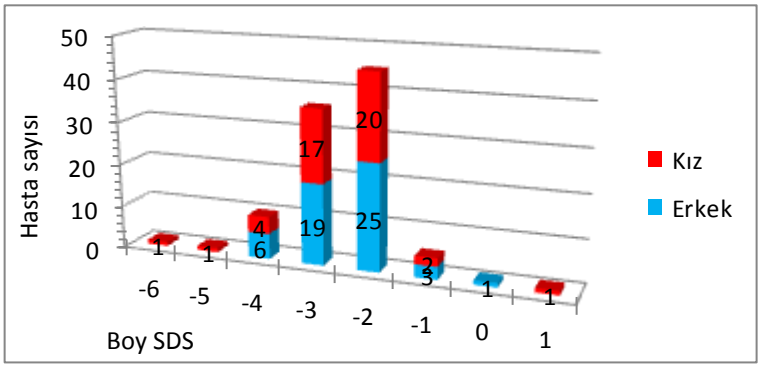
Puberte: Tanner-Marshall puberte evreleme sistemine göre 100 olgunun 18 tanesinin P2, 4 tanesinin P3, 2 tanesinin P4 aşamasında tanı aldığı belirlendi (Grafik 4.2).



Grafik 4.2. Olguların Puberte Evrelerine Göre Dağılımı

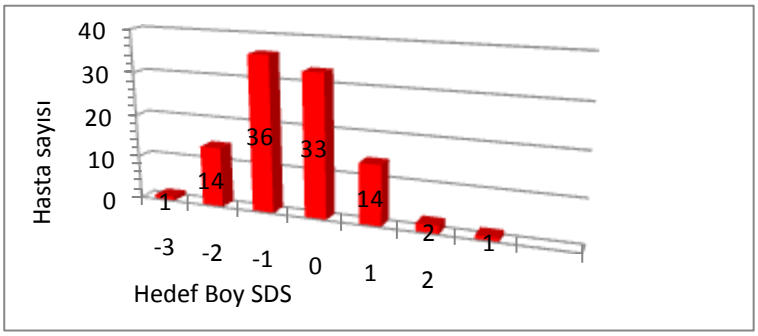
4.1.1. Tanı Aşamasında Olguların Antropometrik Ölçümleri

- **Boy SDS:** 100 olgunun tümü ele alındığında ortalama boy SDS -2,96 ± 0,98 bulundu. Olguların cinsiyet ve boy SDS'larına göre dağılımı Grafik 4.3'de verilmiştir.



Grafik 4.3. Olguların Boy SDS ve Cinsiyete Göre Dağılımı

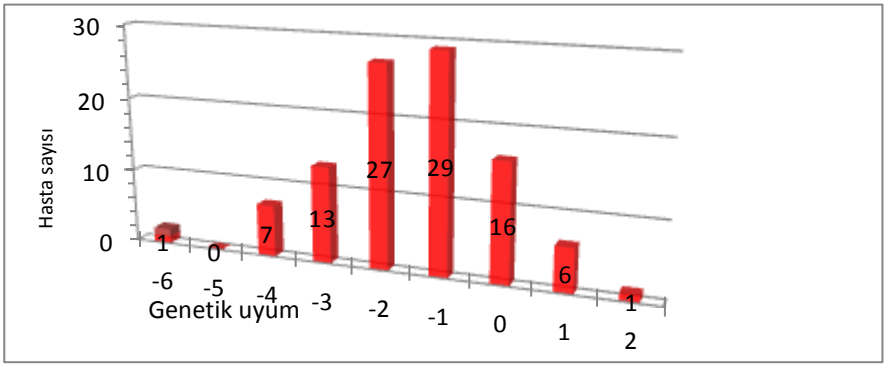
- **Hedef Boy SDS:** 100 olgunun tümü ele alındığında ortalama hedef boy SDS -0,97 ± 1,02 SD bulundu. Olguların %15'i (n=15) kısa anne ve baba boyu ile kalıtsal kısalık komponentine sahiplerdi (< -2 SD). Olguların hedef boy sapmalarına göre dağılımı Grafik 4.4'te görülmektedir.



Grafik 4.4. Olguların Hedef Boy Sapmalarına Göre Dağılımı

- **Genetiğe Uyum:** 100 olgunun genetiğe uyumlarının ortalaması -1,99 ± 1,31 SD bulundu. Olguların %35'i normal genetik hedef boy sapmaları içinde olmalarına karşın, %65'i genetiğe göre hafif ya da ağır derecelerde negatif boy

sapmaları gösteriyordu (<-1,35 SD). %48'i -2 SD'dan daha fazla sapma ile genetiğine göre ağır derecede sapma gösteriyordu. Olguların genetik boya uyum sapmalarının dağılımı Grafik 4.5'te görülmektedir.



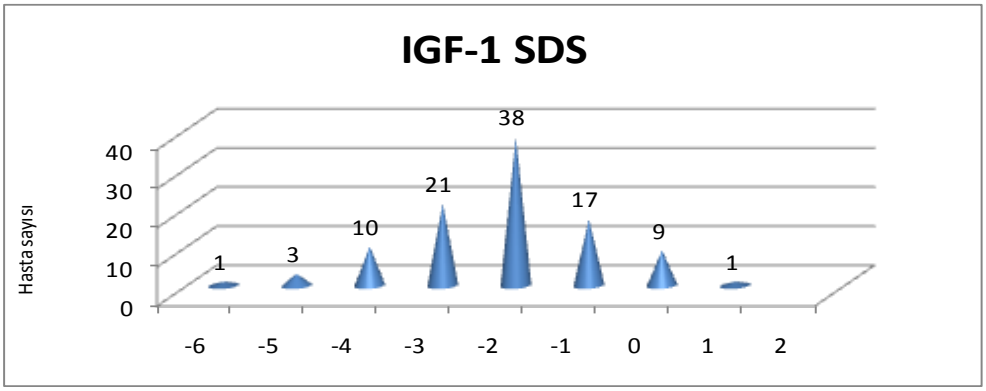
Grafik 4.5. Olguların Genetik Boya Uyum Sapmalarının Dağılımı

4.1.2. Tanı Aşamasında Olguların Hormonal Özellikleri

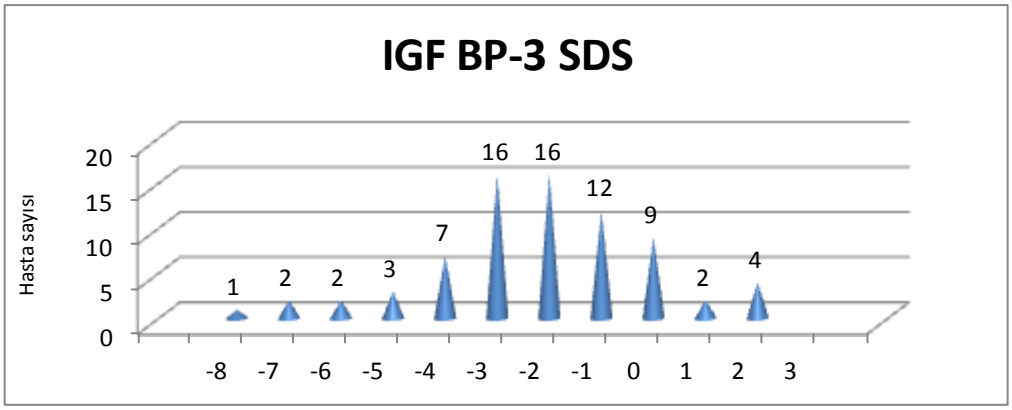
a) BH Bağımlı Serum Belirteçleri

- **Bazal IGF-1 ve IGF-1 SDS:** Yaş ortalaması 10,1 yıl olan olgularımızda tanıdaki IGF-1 değerleri ortalaması 158 ± 127 µg/L, IGF-1'in normalden sapma ortalaması -1,61 ± 1,27 bulundu. Olgularımızda %35 oranında bazal IGF-1 değeri -2 SD'dan fazla sapma gösteriyordu. IGF-1 SDS değerlerinin olgularda dağılımı Grafik 4.6'da verilmiştir.

- **Bazal IGF BP-3 ve IGF BP-3 SDS:** Tanıda 100 olgunun 73'ünün IGF BP-3 ve IGF BP-3 SDS değerleri mevcut olup bu 73 olgunun ortalama IGF BP-3 değeri 3539 ± 2138 mg/L, ortalama IGF BP-3 sapması ise -1,67 ± 1,88 bulundu. Olgularımızda %42,4 oranında bazal IGF BP-3 değeri -2 SD'dan fazla sapma gösteriyordu. IGF BP-3 SDS değerlerinin olgularda dağılımı Grafik 4.7'de verilmiştir.



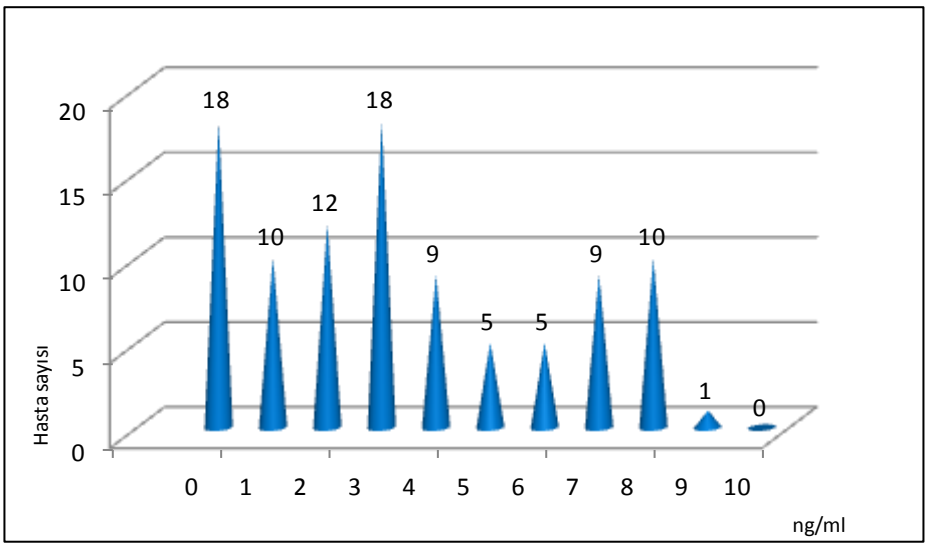
Grafik 4.6. Olguların Tanıdaki IGF-1 SDS değerlerine göre dağılımı



Grafik 4.7. Olguların Tanıdaki IGF BP-3 SDS Değerlerine Göre Dağılımı

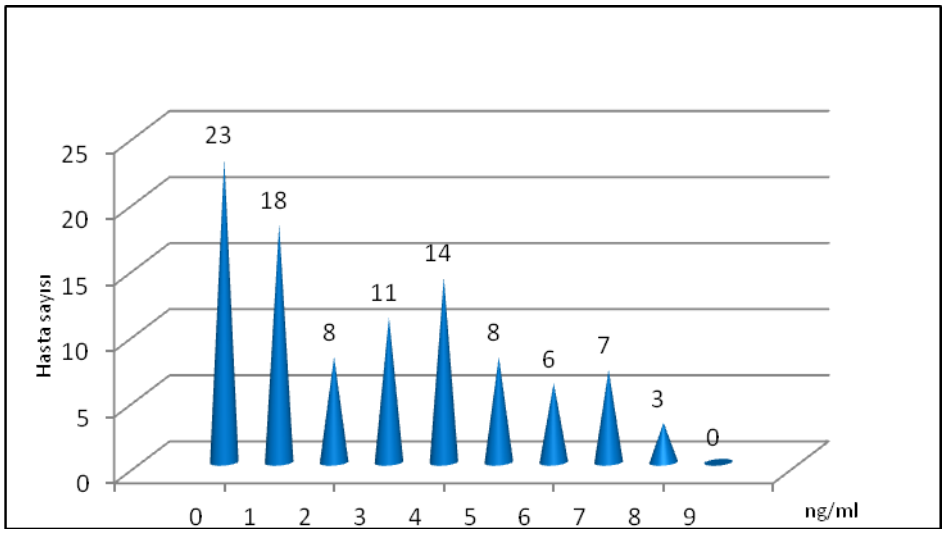
b) Olguların Büyüme Hormonu Eksiklik Durumları: Çalışmaya alınan 100 olgunun 98'inde bakılan insülin tolerans testi, 98'inde bakılan L-Dopa testi ve 2 olguda bakılan glukagon uyarı testi sonuçlarından her olgu için en yüksek yanıt değer alınarak olguların maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı belirlendiğinde ortalama maksimum UBH yanıtı 4,72 ± 2,56 ng/ml bulundu.

- **İnsülin Tolerans Testi (İTT) Sonuçları:** Çalışmaya dâhil edilen 100 olguda İTT ile uyarılmış büyüme hormonu yanıtı ortalama 3,86 ± 2,74 ng/ml bulundu. İTT ile uyarılmış büyüme hormonu düzeyi dağılımı Grafik 4.8'de görülmektedir.



Grafik 4.8. Olguların İTT'ne uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtı Düzeyine Göre Dağılımı

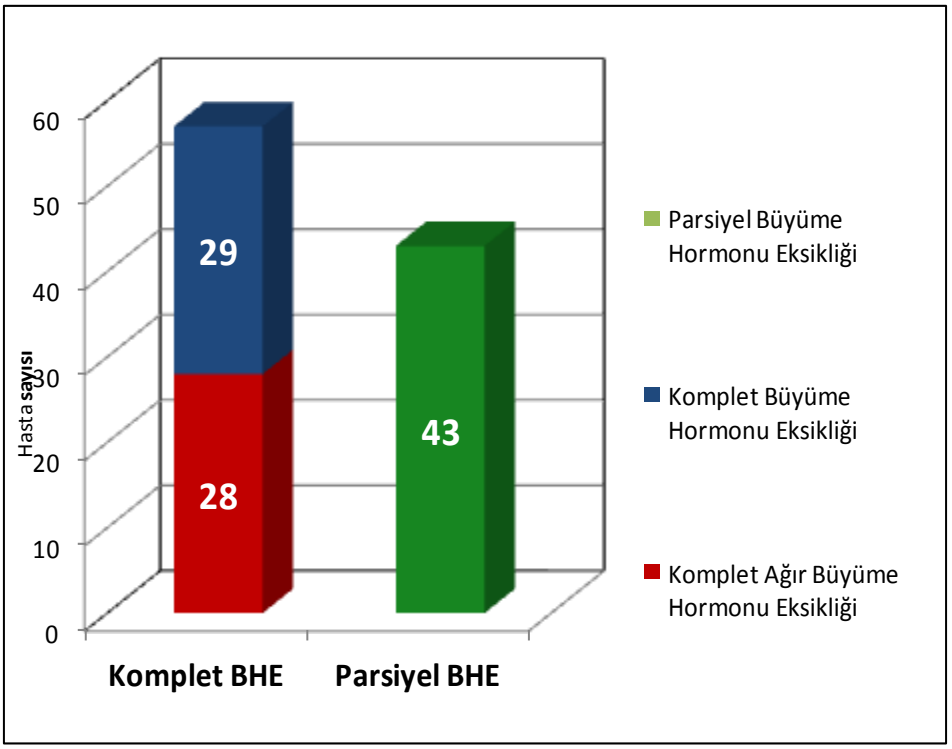
- **L-Dopa Testi:** Çalışmaya dahil edilen olguların L-Dopa testi ile uyarılmış büyüme hormonu yanıtı ortalama 3,16 ± 2,5 ng/ml bulundu. L-Dopa testine alınan büyüme hormonu yanıtının dağılımı Grafik 4.9'da görülmektedir.



Grafik 4.9. Olguların L-Dopa Testine Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtının Dağılımı

Maksimum Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtlarına Göre Olguların Büyüme Hormonu Eksiklik Dereceleri: Olgular maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtlarına göre komplet ve parsiyel büyüme hormonu eksikliği olarak

gruplandırıldığında %57'si komplet, %43'ü parsiyel büyüme hormonu eksikliği özelliği gösteriyordu. Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı <3 ng/ml olan olgular ağır büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildiğinde tüm olguların %28'inde ağır BH eksikliği saptandı. Olguların uyarılmış büyüme hormonu yanıtına göre dağılımı Grafik 4.10'da görülmektedir.



Grafik 4.10. Olguların Maksimum Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtlarına Göre Dağılımı

4.2. TANI AŞAMASINDA FARMAKOLOJİK UYARILARA MAKSİMUM BH-YANITINI YANSITMASI ÖNGÖRÜLEN PARAMETRELERLE İLGİLİ BULGULAR

4.2.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişki

Büyüme hormonu eksikliği tanısında günümüzde uyarılmış büyüme hormonu düzeyi dikkate alınmaktadır. Hastaların tanıdaki bazal IGF-1 düzeylerinin büyüme hormonu uyarı testleri ile konulan tanıyı ne derece yansıttığını görmek amacıyla hastalar bazal IGF-1 düzeyleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olacak şekilde gruplandırılıp, kendi aralarında maksimum BH yanıtına göre **(*<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml* ve *>5 ng/ml)*** karşılaştırıldığında gruplar arasında uyarılmış büyüme hormonu yanıtı açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF-1 SDS Arasındaki İlişki

IGF-1 SDS	**MAKSİMUM UYARILMIŞ BÜYÜME HORMONU YANITI**		
	<3 ng/ml	***3,1-5 ng/mL***	***5,1-10 ng/ml***
	n	**N**	**n**
-2 SD'den az sapma	15	24	26
-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)	13	5	17
P= **0.049** *(p < 0,05)*			
YORUM: Tüm gruplar ki-kare testi ile analiz edildiğinde, farmakolojik uyarılarla alınan maksimum BH- yanıtı ile bazal IGF-1 düzeyindeki negatif sapma **arasında sınırda anlamlı bir ilişki** saptanmıştır.			

4.2.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Düzeyindeki Negatif Sapma Arasındaki İlişki

Hastaların tanıdaki bazal IGF BP-3 düzeylerinin büyüme hormonu uyarı testleri ile konulan tanıyı ne derece yansıttığını belirlemek amacıyla hastalar bazal IGF BP-3 düzeyleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olacak şekilde gruplandırılıp, kendi arasında uyarı testlerinde alınan BH yanıtına göre **(*<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml* ve *>5 ng/ml)*** karşılaştırıldığında gruplar arasında uyarılmış büyüme hormonu yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 SDS Arasındaki İlişki

IGF BP-3 SDS	**MAKSİMUM UYARILMIŞ BÜYÜME HORMONU YANITI**		
	<3 ng/ml	***3,1-5 ng/mL***	***5,1-10 ng/ml***
	N	**n**	**n**
-2 SD'den az sapma	6	14	22
-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)	14	11	6
***P* = 0.004** *(p < 0,05)*			

YORUM:

1. İstatistik sonuçlarına göre farmakolojik uyarılarla alınan maksimum büyüme hormonu yanıtı ile bazal IGF BP-3 düzeyindeki negatif sapma arasında **belirgin anlamlı bir ilişki** bulunmaktadır.
2. **Bazal IGF BP-3 değerindeki sapmanın derecesi ağırlaştıkça, uyarıya alınan maksimum BH-yanıtındaki yetersizliği anlamlı olarak yansıttığı gözlendi**.

*Ki-kare testi

4.2.3. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 Düzeylerinin Birlikte Değerlendirilmesinin Önemi

Tanıdaki bazal IGF-1 SDS ve bazal IGF BP-3 SDS değerleri ayrı ayrı ele alındığında istatistiksel olarak uyarı testleri ile konan büyüme hormonu eksikliği tanısını yansıtıyordu. Olguların hem bazal IGF-1 SDS hem de bazal IGF BP-3 SDS değerlerinin bir arada, uyarı testi ile konmuş büyüme hormonu eksikliği tanısını ne derece yansıttığını görmek amacıyla denetlenmesinde ***hem IGF-1 düzeyi hem de IGF BP-3 düzeyinde -2SD'den fazla sapma olanlar*** *ve* ***diğerleri*** olarak gruplandırılıp, kendi arasında uyarı testlerinde alınan BH yanıtına göre **(*<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml* ve *>5 ng/ml)*** karşılaştırıldığında gruplar arasında uyarılmış büyüme hormonu yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanısında Farmakolojik Uyarılarla Alınan Maksimum Büyüme Hormonu Yanıtını Yansıtmada Bazal IGF-1 SDS ve IGF BP-3 SDS Değerlerinin Birlikte Değerlendirilmesi

Bazal IGF-1 ve Bazal IGF BP-3 birlikte	**KOMPLET BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ**	**PARSİYEL BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ**	
	Uyarılmış BH yanıtı <3 ng/ml	Uyarılmış BH yanıtı 3,1-5 ng/ml	Uyarılmış BH yanıtı 5,1-10 ng/ml
	N	**n**	**n**
Diğerleri	12	23	25
-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)	8	2	3
P = 0.009 *(p < 0,05)*			
YORUM: Bazal IGF-1 ve IGF BP-3 değerindeki sapmanın derecesi ağırlaştıkça, uyarıya alınan maksimum BH-yanıtındaki yetersizliği anlamlı olarak yansıttığı gözlendi.			

*Ki-kare testi

4.2.4. Tanıda Kullanılan Tüm Ölçütlerin Maksimum BH-Yanıtı ile Korelasyonlarının Denetimi

Olguların tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, hedef boy SDS, boyun genetik hedeften sapması ve boy SDS parametrelerinin uyarılmış büyüme hormonu yanıtı ile korelasyonu yapılarak bu parametreler karşılaştırıldığında, bazal IGF BP-3 SDS ve boyun genetik hedeften sapmasının uyarılmış BH-yanıtı ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, Hedef Boy SDS, Boyun Genetik Hedeften Sapması ve Boy SDS Parametrelerinin Uyarılmış Büyüme Hormonu Yanıtı ile Korelasyonu

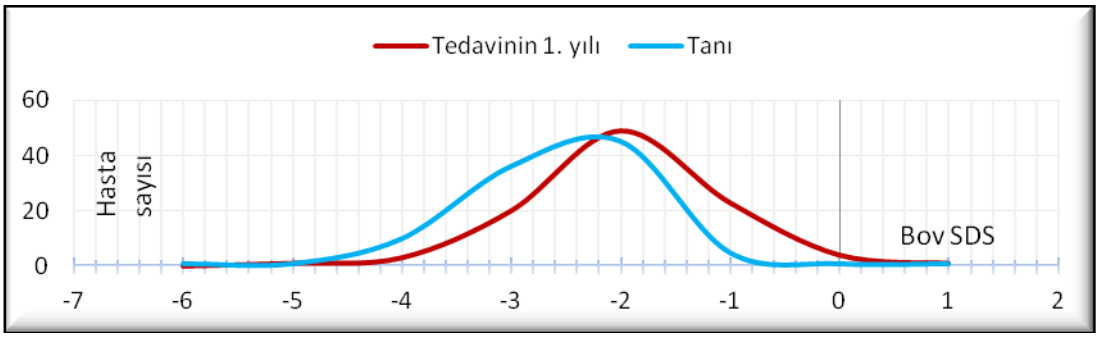
	Uyarılmış Maksimum büyüme hormonu yanıtı
Bazal IGF-1 SDS	Spearman's rho=0.110 p=0.277
Bazal IGF BP-3 SDS	Spearman's rho=0.415 **p<0.001**
Hedef boy SDS	Spearman's rho=-0.238 P=0.017
Boyun genetik hedeften sapması	Spearman's rho=0.368 **P<0.001**
Boy SDS	Spearman's rho=0.140 P=0.164

*Spearman korelasyon katsayısı testi

4.3. TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN VE BU ETKİNLİĞİN ÖNGÖRÜSÜNÜN DENETİMİ

4.3.1. Tedavinin Birinci Yılında Antropometrik Değişim

- **Boy SDS:** Tedavinin birinci yılında boydaki negatif sapmadaki değişim denetlendiğinde tedavi öncesi dönemde ortalama boy SDS'si -2,96 ± 0,98 iken tedavinin birinci yılında -2,47 ± 0,85 SD bulundu. Olguların tanıdaki ve tedavinin birinci yılındaki boy SDS dağılımları Grafik 4.11'de görülmektedir.



Grafik 4.11. Olguların Tanıdaki ve Tedavinin Birinci Yılındaki Boy SDS Dağılımları

Boy Kazanımı (Delta Boy SDS): Boydaki negatif sapmadaki düzelmeyi yansıtan bu antropometrik veride, bir yıllık tedavi ile ortalama 0,47 ± 0,68 SD düzelme saptandı. Tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde boy uzama yanıtı olduğu görüldü (Tablo 4.5).

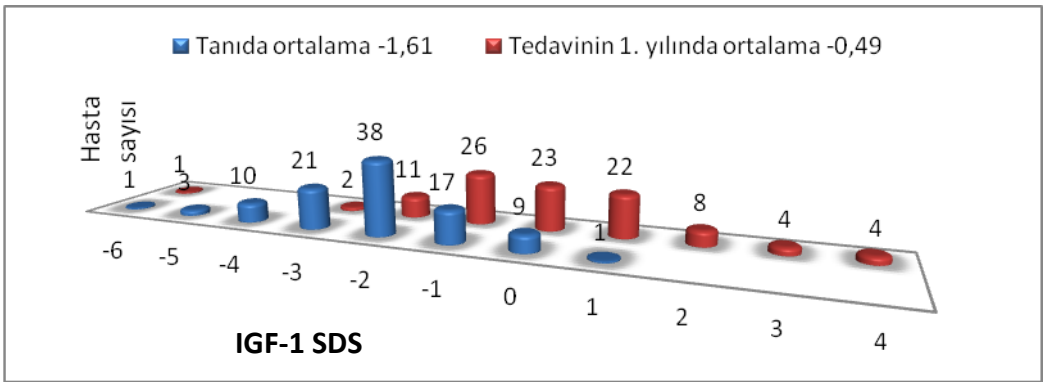
Tablo 4.5. Tanı ve Tedavinin 1. yılındaki Boy Sapmalarının Karşılaştırılması

	Tanıdaki Boy SDS	**1.yıl Boy SDS**	
Median	-2.95	-2.49	**P < 0,001**
Minimum	-6.91	-5.06	
Maksimum	0.97	0.06	

*Wilcoxon Testi

4.3.2. Tedavinin Birinci Yılında IGF-1 ve IGF BP-3'deki Düzelmenin Denetimi

- **IGF-1 SDS:** Olguların tanıdaki yaşlarına uygun IGF-1 SDS değerleri ortalaması -1,61 ± 1,27 iken, tedavinin birinci yılında -0,49 ± 1,66 bulundu. IGF-1 SDS değerlerinin tanıdaki değerlerle karşılaştırmalı olarak dağılımı Grafik 4.12'de verilmiştir.
- **IGF-1 Düzeyindeki Düzelme (Delta IGF-1 SDS):** Tedavinin birinci yılında ve tanıdaki IGF-1 SDS değerlerinin farkı alınarak hesaplanan delta IGF-1 SDS değeri ortalama 1,12 ± 1,81 bulundu. Tedavinin 1. yılında IGF-1 SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptandı (Tablo 4.6).
- **IGF BP-3 SDS:** Tanıda IGF BP-3 değeri bilinen 73 olgunun IGF BP-3 SDS ortalaması -1,67 ± 1,88 iken tedavinin birinci yılında 100 olgunun 69 tanesinin IGF BP-3 ve IGF BP-3 SDS değerleri mevcut olup bu 69 olgunun ortalama IGF BP-3 SDS değeri -0,89 ± 1,63 bulundu. IGF BP-3 SDS değerlerinin olgularda dağılımı Grafik 4.13'de verilmiştir.
- **IGF BP-3 Düzeyindeki Düzelme (Delta IGF BP-3 SDS):** Tedavinin birinci yılında ve tanıdaki IGF BP-3 SDS değerlerinin farkı alınarak hesaplanan delta IGF BP-3 SDS değeri ortalama 0,58 ± 1,58 bulundu. Tedavinin 1. yılında IGF BP-3 SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptandı (Tablo 4.7).

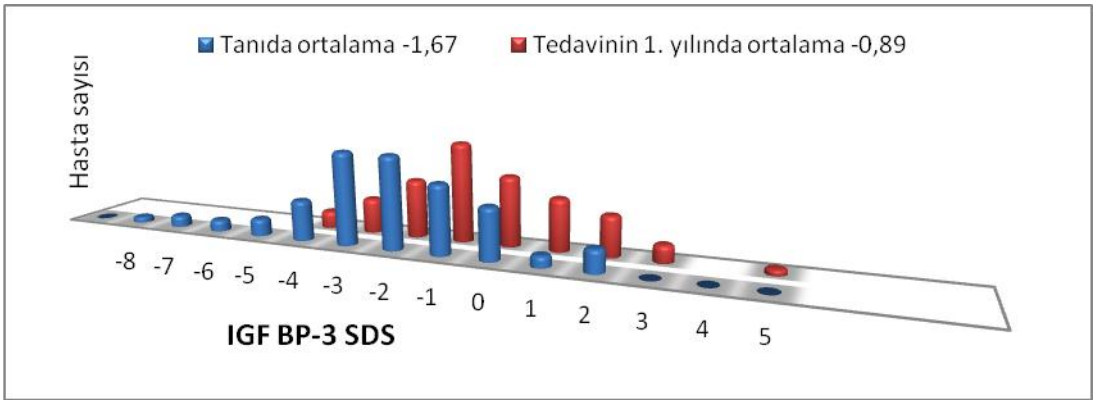


Grafik 4.12. Olguların Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-1 SDS Dağılımları

Tablo 4.6. Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-1 Sapmalarının Karşılaştırılması

	Tanıdaki IGF-1 SDS	1.yıl IGF-1 SDS	
Median	-1.50	-0.77	**P < 0,001**
Minimum	-5.46	-7.04	
Maksimum	1.53	3.53	

*Wilcoxon Testi



Grafik 4.13. Olguların Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF BP-3 SDS Dağılımları

Tablo 4.7. Tanı ve Tedavinin Birinci Yılındaki IGF-BP-3 Sapmalarının Karşılaştırılması

	Tanıdaki IGF BP-3 SDS	1.yıl IGF BP-3 SDS	
Median	-1.70	-1.18	**P < 0,001**
Minimum	-7.14	-4.41	
Maksimum	2.73	5.25	

*Wilcoxon Testi

4.3.3. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişki

Büyüme hormonu eksikliği tanısı almış ve tedavinin birinci yılına ulaşmış olgularda tedaviye alınan yanıtı değerlendirmede delta boy SDS değeri esas alınarak bazal IGF-1 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olabileceği sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF-1 SDS değerleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olarak iki gruba ayrılıp gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.8). Beklenildiği gibi bazal IGF-1'de daha ağır negatif sapma gösteren olguların boy kazanımları, diğerlerine göre daha fazla değildi.

Tablo 4.8. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Bazal IGF-1 Sapmaları Arasındaki İlişki

<table>
<tr><th>Bazal IGF 1 SDS</th><th>BOY UZAMA YANITI
Boy kazanımı (delta BSDS)</th><th>P</th></tr>
<tr><td rowspan="2">-2 SD'den az sapma</td><td>Ortanca değer: 0.45</td><td rowspan="4">0,312</td></tr>
<tr><td>Minimum: -1,58
Maksimum: 1,65</td></tr>
<tr><td rowspan="2">-2 SD'den fazla sapma
(ağır sapma)</td><td>Ortanca değer: 0,67</td></tr>
<tr><td>Minimum: -2.40
Maksimum: 2,25</td></tr>
<tr><td colspan="3">YORUM:
➢ Bazal IGF 1 düzeyleri ile büyüme hormonu tedavisinin 1. yılındaki boy uzama yanıtı (delta HSDS) arasında anlamlı ilişki bulunamadı.</td></tr>
</table>

*Mann Whitney U testi

4.3.4. Tedavinin Birinci Yılındaki Boy Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişki

Bazal IGF BP-3 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olabileceği sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF BP-3 SDS değerleri ***-2 SD'den az sapma*** ve ***-2 SD'den fazla sapma (ağır sapma)*** gösterenler olarak iki gruba ayrılıp gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.9). IGF-1'de olduğu gibi IGF BP-3'ün de ağır sapma göstermesi, ilk yıldaki büyüme hormonu yanıtını daha olumlu etkilemiyordu.

Tablo 4.9. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Bazal IGF BP-3 Sapmaları Arasındaki İlişki

<table>
<tr><th>Bazal IGF BP-3 SDS</th><th>BOY UZAMA YANITI
Boy kazanımı (delta BSDS)</th><th>P</th></tr>
<tr><td rowspan="2">-2 SD'den az sapma</td><td>Ortanca değer: 0.60</td><td rowspan="4">0,885</td></tr>
<tr><td>Minimum: -0,82
Maksimum: 1,55</td></tr>
<tr><td rowspan="2">-2 SD'den fazla sapma

(ağır sapma)</td><td>Ortanca değer: 0.51</td></tr>
<tr><td>Minimum: -2.40
Maksimum: 2,25</td></tr>
<tr><td colspan="3">YORUM:
➢ Bazal IGF BP3 düzeyleri ile büyüme hormonu tedavisinin 1. yılındaki boy uzama yanıtı
(delta HSDS) arasında anlamlı ilişki bulunamadı.</td></tr>
</table>

*Mann Whitney U testi

4.3.5. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı İle Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişki

Olgunun tanıdaki uyarı testleri ile elde edilen maksimum büyüme hormonu yanıtının tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular, uyarılmış maksimum büyüme hormonu değerleri ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml*** ve ***5,1-10 ng/ml*** olmak üzere üç gruba ayrıldığında gruplar arasında boy uzama yanıtı bakımından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4.10). Büyüme hormonu ne kadar eksikse, büyüme hormonu yanıtı o denli fazladır bilgisi bizim olgularımızda elde edilemedi.

Tablo 4.10. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Uyarılmış Maksimum Büyüme Hormonu Arasındaki İlişki

UYARILMIŞ MAKSİMUM BÜYÜME HORMONU DÜZEYİ (ng/ml)	**BOY UZAMA YANITI** Boy kazanımı (delta BSDS)		**P**
	Ortanca	Minimum-maksimum değerler	
<3	**0,48**	**(-1,58 - 2.25)**	**0.741**
3,1 – 5	**0,51**	**(-1,15 - 1.65)**	
5,1-10	**0,6**	**(-2.4 - 1.53)**	

YORUM

- Uyarılmış maksimum büyüme hormonu düzeyi ile büyüme hormonu tedavisinin 1. yılındaki boy uzama yanıtı (delta HSDS) arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

* Kruskal Wallis testi

4.3.6. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı İle Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişki

Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olgunun genetik boy potansiyelinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular, **ailevi kısalık olanlar** (hedef boy SDS <-2SD) ve **ailevi kısalık olmayanlar** (hedef boy SDS >-2SD) olmak üzere iki gruba ayrıldığında gruplar arasında boy uzama yanıtı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11). Aile boy potansiyeli daha iyi olan olgular, diğerlerine göre daha iyi uzama yanıtı vermediler.

Tablo 4.11. Büyüme Hormonu Tedavisinin Birinci Yılında Tedaviye Alınan Uzama Yanıtı ile Genetik Boy Potansiyeli Arasındaki İlişki

	AİLEVİ KISALIK VAR **Hedef boy SDS <-2SD** **n: 15**	**AİLEVİ KISALIK YOK** **Hedef boy SDS >-2SD** **n: 85**	**ÖNEM DENETİMİ**
YILLIK UZAMADAKİ ARTIŞ (Δ Boy SDS)	**Ortanca:** 0.6 **Minimum-maksimum:** -0.82 – 2.25	**Ortanca:** 0.51 **Minimum-maksimum:** -2,40 – 1.85	**P** **0,472**
YORUM: ➢ Olguların genetik hedef boy sapmaları ile tedavinin 1. yılındaki boy uzama yanıtı (Δ Boy SDS) arasında anlamlı ilişki bulunamadı.			

*Mann Whitney U testi

4.3.7. Çalışmada Kullanılan Tüm Ölçütler ile Boy Uzama Yanıtının Korelasyon Analizi

Olguların tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, hedef boy SDS, uyarılmış büyüme hormonu yanıtı ve boy SDS parametrelerinin delta boy SDS ile korelasyonu yapılarak bu parametrelerin tedaviyi yanıtı öngörmedeki değeri karşılaştırıldığında sadece boy SDS değeri ile tedaviye yanıtı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tanı Değerlerinin Boy Uzama Yanıtı ile Korelasyon Analizi

	Δ Boy SDS
Bazal IGF-1 SDS	Spearman's rho= **-0.075** **P=0.458**
Bazal IGF BP3 SDS	Spearman's rho= **-0.024** **P=0.838**
Uyarılmış maksimum büyüme hormonu düzeyi	Spearman's rho= **-0.026** **P=0.794**
Hedef boy SDS	Spearman's rho= **-0.066** **P=0.513**
Boy SDS	Spearman's rho= **– 0.328** **P=0.001**
YORUM: ➢ Değerlendirilen ölçütler arasında sadece tanıdaki boy SDS'unun boy uzama yanıtı (Δ Boy SDS) ile korelasyon ilişkisi saptandı.	

*Spearman korelasyon katsayısı testi

5. TARTIŞMA

5.1. I. AŞAMA (BH EKSİKLİĞİNİ ÖNGÖRMEDE ANTROPOMETRİK VERİLERİN VE BH-BAĞIMLI SERUM BELİRTEÇLERİNİN DENETİMİ)

Büyüme hormonu eksikliği, toplumda 1/3500-4000 oranında görülen, önemli bir endokrin boy kısalığı nedenidir (1, 2). Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğine yaklaşımda temel amaç, durumun gecikmeden ve boy kaybı derinleşmeden tanınarak tedaviye başlanması ve çocukların genetik hedef boylarına ulaşabilmelerini sağlamaktır. BHE'nin geç tanı ve tedavisi pubertenin de gecikmesine yol açmakta, bu çocuklarda hızlı gelişen puberte kemik yaşını ilerleterek puberte ile kazanılması gereken boy uzamasını sağlayamamaktadır. Ayrıca tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun normal hedef boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır. Ross ve arkadaşları prepubertal dönemde tanı alan olguların bu dönemde büyüme hormonuna daha fazla boy uzama yanıtı verdiklerini göstermişlerdir (59). İdeal olan, BHE'nin erken tanı ve tedavisinin sağlanarak normal prepubertal büyümenin gerçekleştirilmesi ve pubertenin daha uygun bir zamanda başlayarak pubertal büyüme sıçramasının da avantajından yararlanılmasıdır. Bu nedenle BHE'de erken ve doğru tanıya olanak sağlayan, kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen tarama yöntemleri ve standart tanı ölçütlerinin geliştirilmesi son derece önemlidir. Biz de çalışmamızda BHE tanısında IGF-1 ve IGF BP3'ün bazal değerleri, olguların tanıdaki özellikleri ile uyarılmış BH-yanıtı arasındaki ilişkiyi denetleyerek bu parametrelerin tanıdaki önemini araştırmayı hedefledik.

Boy kısalığı, genelde çocukların boy uzamasının hızlandığı okul çocukluğu döneminde fark edilir. Düzenli takip edilen çocuklarda boy sapmasındaki gerilik ya da persantil kaybı erken dönemde fark edilir. BHE tanısı temel olarak patolojik boy kısalığı gösteren olgularda bu duruma yol açabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra boydaki negatif sapmanın derecesi, genetik hedef boydan negatif yönde sapma, kemik yaşı geriliği, yıllık uzama hızının düşüklüğü ve en az iki uyarı

testine alınan büyüme hormonu yanıtının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Günümüzde büyüme hormonu eksikliği tanısında BH uyarı testleri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen testlerin özgüllüğünün düşük olması ve kullanılacak eşik değerlerin belirsizliği, tekrarlanabilirliğin sınırlı olması, yan etkiler, uygulamadaki zorluklar ve maliyetinin fazla olması nedeniyle tanı ölçütleri arasındaki yeri halen tartışılmaktadır (60).

Rogol ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada BHE tanısı alan 825 olgunun ortalama tanı yaşı 10,6 ± 3 yıl (61), Ranke ve arkadaşlarının KIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study) verilerini kullanarak 1017 BHE olgusu ile yaptıkları bir araştırmada ortanca tanı yaşı 10,8 yıl idi (62). Bizim çalışmamızdaki 100 olgunun ortalama tanı yaşı literatürle uyumlu olarak 10.1 ± 3,5 yıl idi. Bu veriler BHE'de tanı yaşının yüksek olduğunu ve tanısal gecikmeyi vurgulamaktadır. Kız erkek dağılımına bakıldığında olguların %54'ünün erkek %46'sının kız olduğu dikkati çekmiştir. Bu özellikler Türkiye KIGS Büyüme Çalışma Grubu'nun çok merkezli çalışmasında elde edilen özelliklere uyum göstermektedir (63).

Smyczynska ve arkadaşlarının 81 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmalarında ortalama boy SDS -2.31 ± 0.88 (64), Tillmann ve arkadaşlarının 60 BHE olgusu ile yaptıkları, çalışmamızla benzer tanı ve dışlama ölçütlerinin kullanıldığı çalışmada ortalama boy SDS -2,7 ± 1 bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olguların ortalama boy SDS -2,96 ± 0,98 idi ve bu sapma geciken tanı ile boydaki negatifleşmenin ağırlaştığını yansıtıyordu.

Huang ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları çalışmada *izole BHE* olgularının ortalama hedef boyu -0.96 ± 0.34, *çoklu hipofizer yetmezlikli BHE* olgularının hedef boyu ise -0.82 ± 0.80 bulunmuştur. Aynı çalışmada *izole BHE'li* olguların genetiğe uyumu ortalama -1.82 ± 0.66, *çoklu hipofizer yetmezlikli BHE* olgularının genetiğe uyumu -2.96 ± 1.44 idi (66). Rogol ve arkadaşları, 300 BHE olgusunun ortalama hedef boy SDS'unu -0,7 ± 1 olarak bildirmişlerdir (61). Bizim çalışmamızda olguların hedef boy SDS ortalaması literatürle uyumlu olarak -0,97 ± 1,02 SD, genetiğe uyum

ortalaması ise -1,99 ± 1,31 idi. Ortalama 10.1 ± 3,5 yaşında tanı alan olgularımızın genetik hedef boylarından önemli derecede negatif tarafa kaymış oldukları dikkati çekti.

Büyüme hormonu pulsatil salgılandığı için günün pek çok saatinde düzeyi düşüktür. Uyarı testleri BH'nun bazal değerini, gün içerisindeki etkinliğini ve fizyolojisini yansıtmaktan çok, olgudaki BH'nun durumu hakkında genel bir fikir vermektedir (67). Ayrıca hastanın beslenme durumu ve vücut kitle indeksinin de uyarı testi sonucunu etkilediğine ilişkin yayınlar vardır (68, 69). Uyarı testlerinin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması, yani aynı testin yinelenmesi durumunda farklı yanıtların alınabilmesi, gerçek fizyolojiyi yansıtması ile ilgili kuşkuları arttırmaktadır (70). Ayrıca BH uyarı testleri deneyimli bir ekip tarafından yapılması gereken, yan etkileri tehlikeli olabilen, invaziv yöntemlerdir. Bu nedenle bunların yerini alabilecek, invaziv olmayan, güvenilir tanısal ölçümlere gereksinim vardır.

BH uyarı testlerindeki eşik değerlerin gerçek BHE'ni ayırmada ne kadar duyarlı olduğu da tartışmalıdır. Cianfarani ve arkadaşları idyopatik boy kısalığı ve BHE olgularını içeren bir grup hastada, uyarı testlerine BH yanıtının eşik değeri olarak 10 ng/ml kullanılırsa duyarlılığın %100, özgüllüğün %57, eşik değer olarak 7 ng/ml alınırsa duyarlılığın %66, özgüllüğün %78 olduğunu göstermişlerdir (71). Yine Tillmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyarı testleri için eşik değer sırası ile 5 ng/ml, 7,5 ng/ml,ve 10 ng/ml alındığında duyarlılık sırası ile %53, %73, %85, özgüllük ise %92, %85, %76 bulunmuştur (65). FDA'in 2003 yılı Büyüme Hormonu Kullanım Rehberi'nde, BH uyarı testlerinde 10 ng/ml üzerinde yanıt alınan ve kuvvetle BHE düşündüren bazı ölçütleri taşıyan, boy kısalığı başka nedenlerle açıklanamayan hastalarda BH tedavisinin denenmesinin gerekliliğinden bahsedilmektedir. Aynı rehberde belirgin klinik özellikleri olan, MR ya da BT'de hipofiz sapı agenezisi, boş sella, sellar ya da supra sellar kitle lezyonu, arka hipofizde ektopik parlak nokta saptanan hastalarda da BH uyarı testi yapılmaksızın tanıya gidilebilmesinin gerekliliğinden bahsedilmektedir (72). İsmail ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları çalışmada idyopatik boy kısalığı olarak değerlendirilen ve iki

BH uyarı testinden en az birine normal (>10 ng/ml) yanıt alınmış 120 olguya BH tedavisi verilmiş ve tedaviye anlamlı boy uzaması yanıtı alınmıştır. Bu olgularda reseptör ya da postreseptör düzeyinde inkomplet BH direncinin varlığı üzerinde durulmaktadır (73).

Sonuç olarak BHE, tedavi edilebilir büyüme gerilikleri içinde en yüz güldürücü nedenlerden biri ise de tanı ölçütleri konusundaki kuşkular halen geçerliliğini korumaktadır.

Bizim çalışmamızda olgular ve yöntem bölümünde verilen tanı ölçütlerinin yanı sıra uyarı testleri için genel kabul gören 10 ng/ml eşik değer olarak alınmıştır.

İngiltere'de 60 BHE olgusu ile yapılan, tanı ve dışlama ölçütleri bizim çalışmamıza benzer olan bir araştırmada olguların uyarılmış BH-yanıtı ortanca değeri 3,9 (0,5, 13) ng/ml bulunmuştur (65). Rachmiel ve arkadaşlarının 96 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada ortalama uyarılmış BH-yanıtı 3.99 ± 2.47 ng/ml idi (74). Rogol ve arkadaşlarının 300 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada ortalama uyarılmış BH-yanıtı 4,6±2,6 ng/ml bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda da uyarılmış BH-yanıtı literatüre uygun olarak ortalama 4,8 ±1,9 ng/ml idi.

Hasegawa ve arkadaşları 99 BHE olgusunu uyarılmış BH-yanıtına göre komplet (<5 ng/ml) ve parsiyel (5-10 ng/ml) BHE olarak gruplandırmış ve olguların %58'ini komplet, % 42'sini parsiyel BHE oluşturmuştur (75). Bizim çalışmamızda da buradakine benzer şekilde olguların %57'si komplet, %43'ü parsiyel büyüme hormonu eksikliği özelliği gösteriyordu. Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı <3 ng/ml olan olgular ağır büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildiğinde tüm olguların %28'inde ağır BH eksikliği saptandı.

Bazal IGF 1 ve IGF BP-3 düzeyleri, BH salınımını yansıttıkları ve çok az diürnal varyasyon gösterdikleri için büyüme hormonu eksikliğinin tanısında ve tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçlerdir. Tekrarlanabilir, kolay uygulanan, güvenli ve maliyeti uyarı testlerinden daha az olan yöntemlerdir. Ayrıca

bazal değerlerle yorumlanabildikleri için de tarama testi olarak kullanımları uygundur. Son dönemde IGF-1 ve IGF BP-3'ün BHE tanısındaki önemini, antropometrik ölçümlerle bir arada değerlendirildiğinde uyarı testleri olmaksızın tanı koymadaki rollerini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır (76-83). Serum IGF-1 ölçümleri BHE tanısında faydalanılacak ideal bir test gibi görünmekte ve pek çok çalışmada IGF-1, BHE olgularında anlamlı derecede düşük bulunmaktadır (65, 71, 84-92). Bu çalışmaların çoğu sağlıklı ya da BHE olmaksızın boy kısalığı olan vakaların da dâhil edildiği duyarlılık-özgüllük belirleme çalışmalarıdır. Bizim çalışmamızda farklı olarak tümü BHE tanısı almış olgular arasında uyarılmış BH yanıtı düzeyine göre gruplar oluşturularak parametrelerin uyarı testleri ile ilişkisi denetlenmiştir.

Cianfarani ve arkadaşları idyopatik boy kısalığı olguları ve BHE olgularını içeren çalışmalarında, IGF-1 ve IGF BP3'ün BHE olgularında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada 33 BHE olgusunun tanıdaki IGF-1 sapma ortalaması -2,6±1,6 SD, IGF BP3 sapma ortalaması -0,57±0,83 SD bulunmuştur (71). Tillmann ve arkadaşlarının 60 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmalarında ise IGF-1 sapmasının ortanca değeri -2,2 (-7,1, 0,7), IGF BP-3 sapmasının ortanca değeri -2,4 (-9,7, 1,4) bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda 100 BHE olgusunun ortalama IGF-1 sapması -1,61 ± 1,27, ortalama IGF BP-3 sapması ise -1,67 ± 1,88 bulundu.

Cianfarani ve arkadaşları çalışmasında IGF-1'in tanısal duyarlılığının %73, özgüllüğünün %95, IGF BP-3'ün duyarlılığının %30, özgüllüğünün de % 98 olduğunu bulmuşlardır. Yıllık uzama hızının (YUH) tanısal duyarlılığının ise %82, özgüllüğünün %43 olduğu belirlenmiştir. Yıllık uzama hızı ve IGF-1'in bir arada değerlendirilmesinin tanıya katkısı da araştırılmış, bu durumda duyarlılık %97, özgüllük %98 gibi oldukça ideal rakamlara yükselmiştir (Şekil 5.1). Yıllık uzama hızı (YUH) ve IGF-1 normal olan hastalarda BHE'nin ekarte edilebileceği, her ikisinin de düşük olması durumunda, tek bir uyarı testi ve beyin MR incelemesi yapılmasının yeterli olduğu belirtilmiştir. Eğer YUH düşük, IGF-1 normalse IGF-1'in duyarlılığı

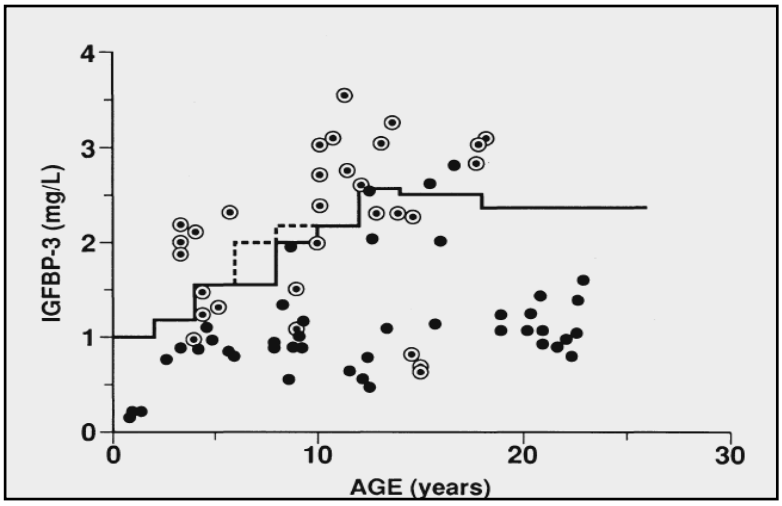
düşük (BHE olgularında IGF-1 %27 normal), YUH'nın da özgüllüğü düşük (%57 diğer nedenlerden dolayı düşük) bulunduğu için iki uyarı testi ve beyin MR'ın yapılması önerilmiştir. YUH normal IGF-1 düşük ise IGF-1'in özgüllüğü yüksek (normal olgularda sadece %5 oranında düşük) bulunduğu için yine tek bir uyarı testi ve beyin MR incelemesinin yeterli olduğu belirtilmiştir (71). Ancak yıllık rutin muayene yapılmayan ya da bulguları düzenli kaydedilmeyen olgularda başvurudaki yıllık uzama hızının belirlenememesi, YUH'nı belirlemek için olguların bir süre takip edilmesinin tedaviyi geciktirecek olması, YUH'nın tanı ölçütü olarak kullanımını bizim olgu grubumuzda da olduğu gibi zorlaştırmaktadır. Olgularımızda tanı yaşı geç, boydaki kayıp fazla olduğundan olguların büyük bir kısmında, tedavi öncesi YUH belirlenmesi olanaklı olmamış, kaybedilen zamanın uzatılması arzu edilmemiştir.

Juul ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, 233 BHE ve 1030 sağlıklı çocuktan oluşan bir grupta IGF-1 ve IGF BP-3'ün duyarlılık, özgüllük ve pozitif tahmini değeri araştırılmış, 10 yaş altında IGF-1'in duyarlılığı %53,3 özgüllüğü %97,9, IGF BP3'ün duyarlılığı %60 özgüllüğü %97,9 bulunmuştur. IGF-1'in pozitif tahmini değeri %88,8, IGF BP-3'ün pozitif tahmini değeri ise %90 olarak belirlenmiştir (87). Pakistan'da 52 olgu ile yapılan çalışmada IGF-1'in BHE tanısındaki duyarlılığı %83, özgüllüğü %76, IGF BP-3'ün duyarlılığı %54, özgüllüğü %90 bulunmuştur (93). Yine Yunanistan'da Karachaliou ve arkadaşlarının çalışmasında IGF-1'in duyarlılığı %67, özgüllüğü %50, IGF BP-3'ün duyarlılığı %83, özgüllüğü %92 bulunmuştur (94). İtalya'da yapılan bir başka çalışmada IGF-1'in duyarlılığı %75, özgüllüğü %90, IGF BP-3'ün duyarlılığı %50, özgüllüğü %92 bulunmuştur (95). Ranke ve arkadaşları IGF-1'in duyarlılığını %75, özgüllüğünü %67, IGF BP-3'ün duyarlılığını % 32,özgüllüğünü % 50 bulmuşlardır (96). Genel olarak IGF-1'in duyarlılığı, IGF BP3'ün de özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur.

Tillmann ve arkadaşları IGF-1 ve IGF BP-3'ün özgüllük ve duyarlılığının yanı sıra eşik değerleri konusunda da çalışmışlardır. 60 BHE olgusu ve diğer boy kısalığı nedenleri ile başvurmuş 110 olgu ile yapılan çalışmada IGF-1 için eşik değer -2 SD alınırsa tanıdaki duyarlılığı %34, -1,5 SD eşik değer alınırsa duyarlılık %43

bulunmuştur. IGF BP-3 için eşik değer -2 SD alınırsa duyarlılığı %22, -1,5 SD eşik değer alınırsa %28 bulunmuştur. Görüldüğü gibi her iki durumda da hem IGF-1 hem IGF BP-3 için oldukça düşük duyarlılık saptanmıştır. IGF-1 için eşik değer -2 SD alınırsa tanıdaki özgüllüğü %72, -1,5 SD eşik değer alınırsa %56 bulunmuştur. IGF BP-3 için eşik değer -2 SD alınırsa özgüllüğü %92, -1,5 SD eşik değer alınırsa %90 bulunmuştur (65). Benzer bir çalışmada Tenenbaum ve arkadaşları boy, IGF-1 sapması ve IGF BP-3 sapması için -1,5 SD eşik değer olarak kullanılırsa tanıdaki duyarlılığın %79, -2 SD olarak kullanılırsa %96 olduğunu göstermişlerdir (97). Bizim çalışmamızda IGF-1 ve IGF BP-3 sapmaları için eşik değer -2SD olarak alınmıştır.

Görüldüğü gibi duyarlılık, özgüllük ve pozitif tahmini değerler konusunda yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmalar IGF-1 ve IGF BP-3'ün düşük değerlerde bulunmasının, BHE tanısını koymada ciddi yol gösterici olduğunu ancak normal değerlerin de tanıyı ekarte ettirmediğini vurgulamaktadır (65, 67, 98). Cianfarani ve arkadaşları tekrarlayan çalışmalarında IGF BP-3'ün duyarlılığının belirgin düşük bulunmasını, IGF BP-3 ölçümlerinin BH'na daha az bağımlı olan IGF-2 değerlerini de yansıtmasına bağlamışlardır. Lineer büyüme sırasında özellikle de pubertede azalan IGF-1'i dengelemek için IGF BP-3'de proteazlar tarafından kompanzatuar bir azalma meydana getirilmesinin de sonucu etkilediğini ve bu karmaşık mekanizmalar nedeniyle IGF BP3'ün BHE'ni yansıtmada iyi bir parametre olmadığını belirtmişlerdir (98-100). Hasegawa ve arkadaşlarının çalışmasında ise BHE olguları komplet (BH-yanıtı < 5 ng/ml) ve parsiyel BHE (BH yanıtı 5-10 ng/ml) olarak gruplandırılmış, normal kontrol olguları çalışmaya dâhil edilmiş ve komplet-parsiyel BHE gruplarında IGF BP3'ün tanıdaki duyarlılığı ayrı ayrı araştırılmıştır. Sonuçta IGF BP-3'ün duyarlılığı komplet BHE'de %93 iken parsiyel BHE'de %43 gibi çok düşük bir değerde bulunmuştur. Bu çalışmada da IGF BP3'ün, özellikle parsiyel BHE tanısında ve 10 yaş üzeri çocuklarda yeterli tanısal değerinin olmadığı belirtilmiştir (Şekil 5.1), (75).



Şekil 5.1. Hasegawa ve Arkadaşlarının Çalışmasında Komplet ve Parsiyel BHE Olgularında IGF BP-3 Değerlerinin Dağılımı

——Yaş İçin Normal Eşik Değer Çizgisi, ● Komplet BHE, ⦿Parsiyel BHE

Kayemba ve arkadaşları, IGF BP-3 düzeylerinin BHE olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (101). Federico ve arkadaşları tekrarlayan çalışmalarında IGF BP-3'ün duyarlılığının düşük bulunması nedeniyle yıllık uzama hızı, IGF-1, kranial görüntüleme sonuçlarına göre uyarı testi kullanımını oldukça sınırlandırdıkları çalışmalarında IGF BP-3'ü tanı algoritmasının bir parçası olarak kullanmamışlardır (67).

Büyüme hormonu eksikliğinin derecesini ve tedaviye alınacak yanıtı öngörmede bazal IGF1 ve IGF BP-3 değerlerinin önemini belirlemeye yönelik bu çalışmamızda olguların tümünü BHE tanısı almış çocuklar oluşturuyordu ve idyopatik patolojik kısalara grup içinde yer verilmedi. Kontrol grubu kullanılmadan olgular kendi içinde BHE'nin derecesine göre gruplandırılarak değerlendirmeler yapıldı ve bu gruplar arasında IGF-1 ve IGF BP3 sapmalarının durumu incelenerek, bu belirteçlerin *büyüme hormonu eksikliğinin ağırlığını* ne derece yansıttığı araştırıldı. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda daha önce de değinildiği gibi IGF-1'in tanısal duyarlılığı yüksek bulunmakta, IGF BP-3'ün duyarlılığı ise farklı sonuçlar nedeniyle tartışılmaktadır. IGF BP-3'ün özgüllüğü genel olarak belirgin yüksek bulunmaktadır. Yani BHE olgularının büyük çoğunluğunda IGF-1 düşük

değerlerdedir. IGF BP-3'ün normal olma olasılığı daha fazla gibi görünmekte ise de IGF BP3 düşük bulunan olguların %90'dan fazlasında BHE saptanmaktadır.

Bizim çalışmamızda olgularda uyarılmış BH-yanıtı ne kadar yetersizse, beklenildiği gibi IGF-1 ve IGF BP3 düzeylerinde değişik derecelerde yetersizlik saptandı. Ancak IGF-1 farklı BH- eksiklik derece grupları arasında sınırda anlamlı bir değişkenlik gösteriyorken (p=0,049), IGF BP-3 için bu değişkenlik anlamlı bulundu (p=0,004). Her iki parametrenin birlikte kullanımının tanısal etkinliği olduğunu, ancak IGF BP-3'ün verdiği bilgiyi daha da arttırmadığı dikkati çekti. Korelasyon analizlerinde de IGF-1 düzeyleri ile BH eksikliği derecesi ile anlamlı korelasyon saptanamazken, IGF BP3 düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği dikkati çekti. **Tüm bu bulgular, patolojik boy kısalığı ile başvuran olgularda özellikle IGF BP3'ün düşük bulunmasının BHE için önemli bir uyarıcı olması gerektiğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz veriler, bazal IGF BP3 değerlerinin, *BHE'nin derecesini belirlemede önemli bir gösterge olduğunu* vurgulamakta ve IGF1' den daha önemli bir tanısal öngörü sağladığını düşündürmektedir. Literatürde birbirinden farklı sonuçların bulunması nedeniyle bu öngörünün desteklenmesi bakımından, konuyla ilgili daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif araştırmalara gereksinim vardır.**

Çalışmamızda ayrıca BH-bağımlı serum belirteçlerinin yanı sıra tanıdaki boy SDS, hedef boy SDS ve boyun genetik hedefe uyumunun BH-yanıtı ile ilişkisini denetleyerek bu parametrelerin büyüme hormonu eksikliğinin ağırlığını ne derece yansıttığını da araştırmayı hedefledik. Smyczynska ve arkadaşlarının 81 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada tanıdaki boy SDS ile uyarılmış BH-yanıtı arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde boy SDS ile uyarılmış BH-yanıtı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmedi. Aynı şekilde hedef boy SDS ile uyarılmış BH-yanıtı arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak genetiğe uyum ile uyarılmış BH-yanıtı anlamlı pozitif korelasyon gösteriyordu. Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada boy kısalığı ile başvuran hastaların özellikleri incelenmiş ve kısalığın

derecesi arttıkça olguların genetiklerinden negatif sapmalarının daha belirgin olduğu bulunmuştur (102). **Tüm bu bulgular, tanı aşamasında hedef boydan bağımsız olarak genetiğine göre kısa olan olguların, boyları genetik hedeflerine uygun olan olgulara göre daha ağır BH eksiliği gösterdiğini yansıtmaktadır. Buradaki parametreler arasında özellikle genetiğe uyumun anlamlı biçimde büyüme hormonu eksikliğinin ağırlığını yansıtması, boyun genetiğe uyumunun değerlendirilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.**

5.2. II. AŞAMA (TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİ ÖNGÖRÜ DENETİMİ)

BHE'nin erken tanı ve tedavisi olguların genetik hedef boylarına ulaşmalarını amaçlamaktadır. Tanıdaki zorluklar ve tanı yöntemlerinin yanı sıra hangi özellikleri taşıyan olguların tedaviye daha iyi yanıt vereceği de merak konusu olmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ortak hedefi, olguları mümkün olan en az yan etkiyle, maliyet açısından en uygun tedavi protokolünü uygulayarak hedef boya ulaştırmak ve bu sonuçları öngörebilmektir.

Biz de çalışmamızda olguların uyarılmış BH- yanıtları, bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS, hedef boy SDS ve tanıdaki boy SDS ile tedavide sağlanan boy kazanımlarının ilişkisini belirleyerek hangi özellikleri taşıyan olguların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini denetlemeye çalıştık.

Darendeliler ve arkadaşlarının KIGS verilerini kullanarak yaptıkları bir araştırmada, BH tedavisinin (0,2 mg/kg/hafta dozda rekombinant BH) 1. yılındaki boy kazanımı (Δ Boy SDS) 1619 izole BHE olgususunda 0,7 (0,3, 1,3) SD, çoklu hipofiz hormonu eksikliği olan 554 BHE olgusunda 0,9 (0,4, 1,9) SD olarak bulunmuştur (103). Ranke ve arkadaşlarının 657 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada, ortalama 0,19 mg/kg/hafta dozda r-BH tedavisinin 1. yılında Δ Boy SDS ortanca değeri 0,4 (0,1, 0,8) SD olarak bildirilmiştir (104). Lee ve arkadaşları 1 yıl boyunca ortalama 0,27 mg/kg/hafta r-BH tedavisi alan 698 BHE olgusunun Δ Boy SDS'unu 0,61±0,49 SD

olarak raporlamışlardır (105). **Bizim çalışmamızda da 0,2 mg/kg/hafta dozda r-BH tedavisi alan BHE olan hastalarımız tedavinin 1. yılında ortalama 0,47 ± 0,68 SD boy kazanımı sağlamışlardır.** Tedavi öncesi ve sonrası boy sapmaları karşılaştırıldığında **istatistiksel olarak anlamlı boy uzama yanıtının elde edildiği görülmüştür.**

Büyüme hormonu tedavisine yanıtı öngörmede BH–bağımlı serum belirteçlerindeki negatif sapmanın derecesi ne ölçüde belirleyicidir? Tedavide boy kazanımını öngörmede, bazal IGF1ve IGF BP-3 düzeylerindeki negatif sapma derecesinin belirleyiciliği konusunda, literatürde birbirinden çok farklı bulumlar mevcuttur. Rogol ve arkadaşlarının 141 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada bazal IGF-1 düzeyleri, Δ Boy SDS ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Aynı çalışmada uyarı testlerine >10 ng/ml yanıt alınmış, idyopatik boy kısalığı olarak değerlendirilmiş fakat r-BH tedavisi almış olan 280 olgunun da Δ Boy SDS değeri bazal IGF-1 ile anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir(61). Wacharasindhu ve arkadaşları 173 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada tedavinin 1. yılında IGF-1 sapmasındaki ≥1 SD sapmanın %88,9 duyarlılıkla, Δ Boy SDS için 0,5 SD üzerinde bir yanıtı öngördüğünü belirtmişlerdir (106). Fujieda ve arkadaşları da bazal IGF-1 düzeyinin Δ Boy SDS'unu öngörmede önemli bir parametre olarak tanımlamışlardır (107). Bu verilerin aksine Huang ve arkadaşları Tayvan'da 51 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada büyüme hormonu tedavisinin etkinliği üzerinde hangi faktörlerin rol aldığını araştırdıkları bir çalışmada, bazal IGF-1 sapması ile Δ Boy SDS arasında yapılan korelasyon analizinde IGF-1 sapmasının tedaviye yanıt ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (66). Benzer şekilde Lanes ve arkadaşlarının 24 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada IGF-1 düzeylerinin Δ Boy SDS ile korelasyon göstermediği, Kamp ve arkadaşları da 17 olgu ile yaptıkları çalışmada hem IGF-1 hem de IGF BP-3 sapması ile Δ Boy SDS arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (108,109). Ekbote ve arkadaşları 28 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada IGF-1'in boy uzama yanıtı ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (110). Lee ve arkadaşları da 698 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada bazal IGF-1 SDS ile Δ Boy SDS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (105). **Bizim çalışmamızda da, bazal IGF-1 ve IGF BP-3**

sapmalarının tedavide boy kazanımı ile ilişkisini denetlemeye yönelik olarak olgular bazal IGF-1 ve IGF BP-3 SDS, -2SD'den ağır sapma gösterenler ve -2SD'den hafif sapma gösterenler olarak iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında boy kazanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Korelasyon analizlerinde de IGF BP3 ve IGF-1'in Δ Boy SDS ile anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışında, biz de bu ölçütlerin tedaviye alınacak yanıtı öngörmede yeterli olmadığını düşünüyoruz.

Büyüme hormonu eksikliğinin derecesi artıkça, uyarılmış BH yanıtı yetersizlikleştikçe tedaviye alınan yanıt artmakta mıdır? Bu konu da tartışılan ve farklı yorumların yapıldığı bir noktadır Rogol ve arkadaşlarının 141 BHE olgusu ile yaptıkları çalışmada ise tedavinin 1. yılındaki Δ Boy SDS ile tanıdaki uyarılmış BH yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (61). Huang ve arkadaşları BH-tedavisinin 1. yıl boy uzama yanıtının, tanıdaki uyarılmış BH yanıtı ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (66). Darendeliler ve arkadaşlarının final boya yakın boy ile bazal parametrelerin ilişkisini denetledikleri 2327 BHE olgusunu içeren çalışmasında da final boya yakın boy ile uyarılmış BH yanıtı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (103). Yine Rachmiel ve arkadaşları da uyarılmış BH yanıtının final boy ile negatif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (74). Cacciari ve arkadaşları bizim çalışmamızdakine benzer şekilde BHE olgularını uyarılmış BH-yanıtı <4 ng/ml ve 4-8 ng/ml olarak gruplara ayırmış ve grupların final boyları arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır (111). Bizim çalışmamızda olgular uyarılmış BH-yanıtına ve BHE derecesine göre 3 gruba ayrıldığında gruplar arasında boy kazanımı açısından anlamlı fark bulunmadı, korelasyon analizinde de anlamlı ilişki saptanmadı. **Büyüme hormonu eksikliğinin derecesi tedaviye alınacak yanıtı erken yorumlamada etkin bir öngörü özelliği göstermedi.**

Büyüme hormonu tedavisine alınacak uzama yanıtını öngörmede genetik hedef boy hesabı ne ölçüde belirleyicidir? Kısa ailelerin çocukların verdiği uzama yanıtı daha mı yetersiz olmaktadır? KIGS verileri ile yapılan 2337 olgunun denetlendiği çalışmada genetik hedef boy ve tedaviye 1. yıl uzama yanıtı arasında

pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır (103). Ranke ve arkadaşları BH alan olguların final boylarının hedef boy ile pozitif ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir (104). Huang ve arkadaşları ise 1. yıl Δ Boy SDS ile hedef boy arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (66). Rogol ve arkadaşları da benzer şekilde hedef boy SDS ile Δ Boy SDS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (61). Fujieda ve arkadaşları da hedef boy ve 1. yıl Δ Boy SDS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (107). **Bizim çalışmamızda da ailevi kısalık olan ve olmayan olgular arasında 1. yıl boy uzama yanıtı (Δ Boy SDS) açısından fark bulunamadı. Korelasyon ilişkisi de gösterilemedi. Kısa ailelerin çocuklarının tedaviye verdikleri uzama yanıtı, genetik hedef boyları iyi olan çocuklardan daha yetersiz değildi.**

Tanıda boydaki negatif sapma derecesi tedaviye alınan uzama yanıtını ne ölçüde yansıtmaktadır? Boydaki negatifleşmenin derecesi arttıça uzama yanıtı da artmaktamıdır? Rogol ve arkadaşları 141 BHE olgusunun tanıdaki boy SDS ile tedavinin 1. yılındaki Δ Boy SDS arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptamamışlardır (61). Huang ve arkadaşları ise tedavinin 1. yılındaki Δ Boy SDS ile tanıdaki boy SDS arasında negatif korelasyon ilişkisi saptamışlardır (66). Benzer şekilde Kamp ve arkadaşlarının çalışmasında da tedavinin 1. yılındaki Δ Boy SDS ile tanıdaki boy SDS arasında negatif korelasyon ilişkisi gösterilmiştir (109). Ranke ve arkadaşları uzun dönem izlem sonucunda r-BH tedavisi alan olguların tanıdaki boy SDS ile final boyu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (104). Yine Racmiel ve arkadaşlarının standart doz r-BH alan olguların final boylarının değerlendirildiği çalışmalarında tanıdaki boy SDS ile final boy arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir (74). Bizim çalışmamızda tanıdaki boy SDS ile tedavinin 1. yılındaki Δ Boy SDS arasında negatif korelasyon ilişkisi olduğu görüldü. Bu bulgular tanıda boyu daha kısa olan olguların tedavinin erken döneminde daha iyi boy uzama yanıtı verdiklerini göstermektedir. Ancak literatür verileri uzun izlemde boydaki kaybın derecesi ile ilintili olarak ulaşılacak final boyun yetersiz kaldığını göstermektedir(74,104).

Görüldüğü gibi büyüme hormonu tedavisine yanıtı öngörmede faydalı parametrelerin neler olduğuna dair yapılan çalışmalarda sonuçlar arasında belirgin

farklılıklar mevcuttur. Sonuçlardaki bu çeşitliliğin sebebi çalışmalardaki olguların yaşları, puberte durumları, tedavi dozu, şekli, IGF-1 gibi ölçülebilir parametrelerin beslenme, tiroid hormonu gibi ek faktörlerden etkilenmesi gibi pek çok faktör olabilir. Bazı çalışmalarda pubertal dönem sonrası olguların erişkin boya yaklaştıkları dönemdeki boyları, bazılarında ise final boy belirlenerek hangi olguların tedavi sürecinin hangi zamanında boyunun ne olacağına dair kayıtlar da yapılmıştır (74, 103). Literatürdeki farklı sonuçlar nedeniyle tedaviye yanıtın öngörülmesi zor gibi görünmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler BH tedavisinin kısa sürede etkisini öngörmede, boydaki negatif sapmanın derecesi dışında büyüme hormonuna bağımlı bazal serum belirteçlerindeki negatif sapma derecesinin, uyarılmış maksimum BH düzeyindeki yetersizlik düzeyinin, hedef boydaki negatif sapmanın, yardımcı olmadığını vurgulamıştır. Konuyla ilgili daha spesifik olgu gruplarına yönelik ve daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması ve uzun izlemle yorumlara final boyun katılması çok daha değerli bilgilere ulaşımı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

- Olgularımızın ortalama tanı yaşı 10.1 ± 3,5 yıl ile geç başvuru ve tanıyı yansıtıyordu. Bu nedenle olguların boydaki negatif sapmaları ve özellikle genetik hedef boydan olumsuz ölçüde negatifleşmeleri belirginleşmişti.

- Olgular maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtlarına göre komplet ve parsiyel büyüme hormonu eksikliği olarak gruplandırıldığında %57'si komplet, %43'ü parsiyel büyüme hormonu eksikliği özelliği gösteriyordu. Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı <3 ng/ml olan olgular ağır büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildiğinde, tüm olguların %28'ini oluşturuyorlardı.

- Olgularımızın tanıdaki **bazal IGF-1 düzeylerinin**, büyüme hormonu eksikliğinin derecesini ne ölçüde yansıttığını ve bu tanısal ölçütün önemini denetlediğimizde (bazal IGF-1 düzeyleri *-2 SD'den az sapma* ve *-2 SD'den fazla ağır sapma* gösterenler olacak şekilde gruplandırılıp, kendi aralarında maksimum BH yanıtına göre yorumlama**) sınırda anlamlı bir önem göstermesine karşın (p=0,049), korelasyon analizi bu bulguyu desteklemedi.**

- Olgularımızın tanıdaki **bazal IGF BP-3 düzeylerinin**, büyüme hormonu eksikliğinin derecesini ne ölçüde yansıttığını ve bu tanısal ölçütün önemini denetlediğimizde (bazal IGF BP-3 **düzeyleri *-2 SD'den az sapma* ve *-2 SD'den fazla ağır sapma*** gösterenler olacak şekilde gruplandırılıp, kendi aralarında maksimum BH yanıtına göre yorumlama**) belirgin önem gösterdiği saptandı (p=0,004) ve korelasyon analizi de bu bulguyu destekledi.**

- **Olgularımızın bazal IGF-1 SDS ve IGF BP-3 SDS değerlerinin birlikte kullanılmasının** BH- eksikliğinin tanısındaki yeri denetlendiğinde, bu uygulamanın

tanısal önem gösterdiği saptandı (p=0,009) ise de, **bu etki IGF BP-3'ün tek başına kullanılmasından daha etkin değildi.**

- BH-eksikliği tanısını öngörmede kullandığımız tüm antropometrik ve hormonal verilerin, maksimum BH düzeyleri ile korelasyon analizi yapıldığında IGF BP-3 ve genetik hedef boydan negatif sapmanın anlamlı önem gösterdiğini saptadık. **Bazal IGF BP-3 ve boyun genetik hedeften sapması uyarılmış BH-yanıtı ile pozitif korelasyon gösteriyordu.**

- **Olgularımızda BH tedavisi ile ilk 1 yılda önemli boy kazanımı elde edildi** (Δ BSDS ortalaması= 0.47 ± 0.68).

- **IGF-1 değerlerinde** tedavinin 1. yılında istatistiksel olarak **anlamlı düzeyde düzelme saptandı (p<0.001).**

- **IGF BP-3 değerlerinde** tedavinin 1. yılında istatistiksel olarak **anlamlı düzeyde düzelme saptandı (p<0.001).**

- **Bazal IGF-1 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı** olabileceği sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF-1 SDS değerleri *-2 SD'den az sapma* ve *-2 SD'den fazla ağır sapma* gösterenler olarak iki gruba ayrılıp gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. **Bazal IGF-1'de daha ağır negatif sapma gösteren olguların boy kazanımları, diğerlerine göre daha fazla değildi. Bazal IGF-1 SDS'unun tedaviye yanıtı öngörmede uygun bir parametre olmadığı görüldü.**

- **Bazal IGF BP-3 SDS değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olabileceği** sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular bazal IGF-1 SDS değerleri *-2 SD'den az sapma* ve *-2 SD'den fazla ağır sapma* gösterenler olarak iki gruba ayrılıp gruplar arasındaki boy uzama yanıtı karşılaştırıldığında, istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmadı. **IGF-1'de olduğu gibi IGF BP-3'ün de ağır sapma göstermesi, ilk yıldaki büyüme hormonu yanıtını daha olumlu etkilemiyordu.**

- Olgularımızda tanıdaki maksimum büyüme hormonu değerlerinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusu yanıtlanmaya çalışıldığında (uyarılmış maksimum büyüme hormonu değerleri ***<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml*** ve ***5,1-10 ng/ml*** olmak üzere üç gruba ayrılıp, gruplar arasında boy uzama yanıtı bakımından denetleme) istatistiksel olarak fark saptanmadı. **Büyüme hormonu ne kadar eksikse, büyüme hormonu yanıtı o denli fazladır bilgisi bizim olgularımızda doğrulanmadı.**

- Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olgularda genetik boy potansiyelinin tedaviye yanıtı öngörmede ne derece anlamlı olduğu sorusunu yanıtlamaya yönelik olarak olgular, **ailevi kısalık olanlar** (hedef boy SDS <-2SD) ve ailevi **kısalık olmayanlar** (hedef boy SDS >-2SD) olmak üzere iki gruba ayrıldığında gruplar arasında boy uzama yanıtı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. **Bizim verilerimize göre genetik boy potansiyeli daha iyi olan olgular, daha önceden raporlandığı gibi tedavinin 1. yılında diğerlerine göre daha iyi uzama yanıtı vermediler.**

- Olgularımızda 1 yıllk tedaviye alınan boy uzama yanıtını öngörüde kullandığımız tüm veriler (tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, hedef boy SDS, uyarılmış büyüme hormonu yanıtı ve boy SDS) korelasyon analizi ile denetlendiğinde, sadece tanıdaki boy SDS değeri önem gösterdi. **Tedaviye yanıtın öngörülmesinde en anlamlı parametrenin tanıdaki boy SDS olduğu görüldü.**

ÖZET

BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN DERECESİNİ VE TEDAVİYE ALINACAK YANITI ÖNGÖRMEDE BAZAL IGF-1 VE IGF BP-3 DEĞERLERİNİN ÖNEMİ

Amaç: Bu çalışmanın birinci amacı, BHE tanısında kullanılan maksimum BH-yanıtı ile en yakın ilişki gösteren ve tanıyı öngörmede kullanılabilecek değişkenler (bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS, boy SDS, hedef boy SDS ve boyun genetik hedef boydan sapma derecesi) nelerdir? Sorusuna yanıt aramaktır. Çalışmamızdaki ikinci amaç ise, bir yıllık BH tedavisi ile sağlanan boy uzama yanıtını öngörmede bazal IGF-1, bazal IGF BP-3 düzeyleri ve boydaki negatifleşme ve genetik hedef boy değerlerinin öneminin irdelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 1993-2011 yılları arasında AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı' nda büyüme hormonu eksikliği tanısı alan ve en az bir yıl rekombinant büyüme hormonu kullanan 100 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular tanıdaki IGF-1 SDS ve IGF BP3 SDS değerlerine göre -2 SD'den az sapma ve -2 SD'den fazla sapma (ağır sapma) gösterenler olacak şekilde gruplandırılıp kendi aralarında uyarı testlerinde alınan BH yanıtına göre (<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml ve >5 ng/ml) karşılaştırıldı. Bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP3 SDS, hedef boy SDS, boyun genetik hedeften sapması ve tanıdaki boy SDS değerlerinin uyarılmış BH-yanıtı ile korelasyon analizi yapıldı. Bazal IGF-1 ve IGF BP3 gruplarının ve uyarılmış BH-yanıtına göre oluşturulan grupların tedavinin 1. yılındaki boy kazanımı (Δ boy SDS) ile ilişkisi denetlendi. Bazal IGF-1 SDS, bazal IGF BP-3 SDS, uyarılmış büyüme hormonu yanıtı, hedef boy SDS ve tanıdaki boy SDS ile Δ boy SDS arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Olgularımız 10,1±3,5 yıl gibi geç başvuru ile genetik hedef boydan önemli negatif boy sapması ile başvurmuşlardı ve %28'i ağır büyüme hormonu eksikliği gösteriyorlardı (%57 komplet, %43 parsiyel BHE).

Bazal IGF-1 düzeylerinin tanısal önemi denetlendiğinde sınırda anlamlılık saptanmasına karşın, maksimum BH düzeyleri ile korelasyon belirlenmedi.

Bazal IGF BP-3 düzeylerinin tanısal önemi denetlendiğinde, önemli anlamlılık ve korelasyon saptandı. Bu iki parametrenin birlikte yorumu tanısal etkinliği arttırmadı. Tanısal önem gösteren en önemli antropometrik veri tanıda boyun genetik hedef boydan negatif sapması olarak belirlendi.

Bir yıllık BH tedavisi ile olgularımızda BH-bağımlı serum belirteçleri anlamlı ölçüde yükseldi, önemli boy kazanımı sağlandı. Tedaviye yanıtı öngörmede tanıdaki IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS, maksimum BH-yanıtı önem göstermezken, boydaki negatifleşme önem gösterdi.

Yorum: BHE olgularında IGF BP-3 değerleri IGF-1'den daha fazla yol gösterici olmuştur. Ayrıca çocuğun genetik hedef boydan negatif yönde uzaklaşması önemli bir antropometrik uyaran olarak belirlenmiştir.

BH tedavisine alınan yanıtı öngörmede, maksimum BH, serum belirteçlerindeki negatifleşmenin dereceleri yol gösterici olmamıştır. Boydaki negatifleşmenin derecesi arttıkça, boydaki kaybı geri kazanma çabası arttığından, tedaviye alınan erken boy uzama yanıtı artmıştır. Bu nedenle tanıdaki BSDS tedaviye alınan yanıtı öngörmede önemli bir ölçüt özelliği kazanmıştır. Ailenin genetik hedef boyunun yetersizliği, tedaviye alınan yanıtı olumsuz etkilememiştir.

Anahtar Sözcükler: BHE, farmakolojik uyarılara maksimum BH yanıtı, BH-bağımlı serum belirteçleri (IGF-1, IGF BP3), boy SDS, genetik boydan sapma, hedef boy.

SUMMARY

THE VALUE OF BASAL IGF-1 AND IGF BP-3 LEVELS IN EVALUATING THE GRADE OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY AND PREDICTING RESPONSE TO THERAPY IN GROWTH HORMONE DEFICIENT CHILDREN

Objective: The first aim of this study is to answer the question 'What are the relating parameters (basal IGF-1 SDS, basal IGF BP-3 SDS, height SDS, target height SDS and the negative deviation degree of genetically height potential) to diagnosis of growth hormone deficiency and the grade of growth hormone deficiency?'. The second aim is to evaluate the significance of basal IGF-1, basal IGF BP-3 levels, negative deviation from height and genetic height potential in predicting therapy response with one year growth hormone therapy.

Material and Methods: Hospital records of 100 growth hormone deficient children who were treated with recombinant human GH for at least one year in Pediatric Endocrinology Unit of Ankara University between 1993 and 2011 were evaluated. Patients were classified into two groups according to standart deviation scores of IGF-1 and IGF BP-3 (<-2SD, > -2 SD) and these groups were compared according to maximum stimulated growth hormone response levels (<3 ng/ml, 3,1-5 ng/ml and >5 ng/ml). Correlations between those parameters at diagnosis; basal IGF-1 SDS, basal IGF BP-3 SDS, target height SDS, deviation from target height and stimulated growth hormone response were analysed. Relationship between basal IGF-1 groups, IGF BP-3 groups, stimulated growth hormone response groups and the response of one year growth hormone therapy (Δ height SDS) were evaluated. Correlations between parameters at diagnosis (basal IGF-1 SDS, basal IGF BP-3 SDS, stimulated growth hormone response, target height SDS, height SDS) and Δ height SDS were analysed.

Results: Individuals admitted to hospital with a mean age of 10,1±3,5 years which can be commented as delayed application. They were diverged from their

genetically height potential significiantly and 28% had severe growth hormone deficiency (%57 complete, %43 partial GHD).

Altough it was determined that basal IGF-1 had a borderline significance in diagnosis of GHD, no correlation between IGF-1 and stimulated GH level was detected. A statistically significiant relationship between IGF BP-3 levels and GH levels was detected in diagnosis and it was also confirmed with correlation analysis. Efficiency of tests didn't alter when these two parameters used together. The most important auxological parameter was deviation from genetically potential height in diagnosis.

GH dependent proteins increased significiantly and patients had significiant increase of height with one year treatment. While IGF-1 SDS, IGF BP-3 SDS and maximum stimulating GH-response had no statistical significance in predicting response to therapy, negative deviation score of height was significiantly important.

Conclusion: Basal IGF BP-3 level is more helpful then IGF-1 in diagnosis of GHD. Also negative deviation from genetically height potential is an important parameter in diagnosis of GHD.

Maximum stimulating GH levels, negative deviation degrees of IGF-1 and IGF BP-3 didn't have significance in predicting therapy response in our study. It was determined that early response to treatment was correlated with deviation score of height negatively due to the strive of compensating shortness of height. Hence height SDS at diagnosis is important in predicting response to therapy. Inadequacy of target height didn't lower therapy response.

Key words: Growth hormone deficiency, stimulated growth hormone level, growth hormone dependent proteins (IGF-1, IGF BP3), height SDS, height deviation from genetical height potential, target height.

7. KAYNAKLAR

1. Günöz H. Büyüme bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji. Editörler Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, Ankara: Kalkan Matbacılık, 2003, ss 43-62, ss 66-131

2. Lifshitz F. Growth and Growth disorders. Edby Liftshitz F. Pediatric Endocrinology (5th ed) New York: İnforma Health Care Inc. 2007, pp 1-40, pp 65-90, pp 113-145

3. Cinaz P, Güran T, Bereket A. Boy kısalığı olan çocuğa yaklaşım. Güncel Çocuk Sağlığı Pediatrik Endokrinoloji Dergisi, 2008, 3: 2-9

4. American Academy of Pediatrics Policy Statement-Comitee on Practice and Ambulatory Medicine. Recommendations for preventive pediatric health care. Pediatrics 2000, pp 105-645

5. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co 1998, pp 1427-1505

6. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. Prediction of adult height, from height, bone age and occurence of menarche at age 4 to 16 with allowance for mid parent height. Arch Dis Child 1975, 50: 14.

7. Marshall WA, Tanner JM. Puberty In: F Falkner, JM Tanner (eds). Human Growth, (2nd ed) Vol 2. New York, London: Plenum Press, 1986, pp 171-203

8. Simmons DJ: Fracture healing. Edby Urist MR: Fundamental and clinical bone physiology Philadelphia B.Lippincott. 1080, p.291, 1980.

9. Rosenfeld RL and Cuttler L. Somatic growth and maturation In: Edby DeGroot LJ and Jameson JI. Endocrinology (4th ed) Philadelphia W.B. Saunders Co.2001, pp 477-500

10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. Archives of Disease in Childhood, 1970, 45: 13.

11. Marshall W.A. ,Tanner J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. Archives of Disease in Childhood, 1970, 45: 13.

12. Hızlı S, Abacı A, Büyükgebiz B, Büyükgebiz A. Nutritional stunting. Pediatr Endocrinol Rev. 2007, 4: 186-95.

13. Ann E. Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems? European Journal of Endocrinology. 2004, 151: 35–39

14. Balen HV, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocialdevelopment and hormone treatment; a critical review. Arch Dis Child. 2006, 91: 433–439

15. O.Neyzi, P.Binyıldız, H.Alpi et al. Türk Çocuklarında Büyüme Gelişme Normları. İst. Tıp. Fak. Mecm. 1978, 41: 74-85

16. O.Neyzi, A. Furman, R.Bundak, H.Günöz, F.Darendeliler, F.Baş, Growth references for Turkish children aged to 6 to 18 years. Acta Paediatrica. 2006, 95: pp 1635-41

17. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Disorders of growth hormone/ insulin like growth factor secretion and action In: Edby Sperling MA. Pediatric Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2008, pp 245-355

18. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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: 4210-7.

19. Laurie HS, Irons M. On behalf of the American College of Medical Genetics (ACMG) Professional Practice and Guidelines Committee ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature Genet Med 2009, 11: 465– 470.

20. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders-an overview. Aust Fam Physician. 2005, 34: 731-7.

21. Taback SP, Dean HJ, Elliott E. Management of short stature. West J Med. 2002, 176: 169-72.

22. Lifshitz F. Nutrition and growth. J Clin Res Ped Endo. 2009, 1: 157–163

23. Craig D, Fayter D, Stirk L, Crott R. Growth monitoring for short stature: update of a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2011, 15: 1-64.

24. Rosenbloom AL. Idiopathic short stature: conundrums of definition and treatment. Int J Pediatr Endocrinol. 2009; 2009: 470378.

25. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009; 1: 105-15.

26. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. Arch Dis Child. 1993; 69: 361-5.

27. Brook GGD, Hindmarsh PC, Healy MJR. A better way to detect growth failure. Br Med J. 1986; 293: 1186.

28. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Sävendahl L, Van Rijn RR, Fricke O, Cameron N, Caliebe J, Hertel T, Kiepe D, Albertsson-Wikland K, Thodberg HH, Binder G, Ranke MB. The use of bone age in clinical practice - part 1. Horm Res Paediatr. 2011; 76: 1-9.

29. Greulich WW, Pyle Sl. Radyographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanfort CA: Stanfort Univercity Press 1950.

30. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Heally MRJ, Golstein H. Assesment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TWZ Method). London Academic Press 1983.

31. Rose SR, Municchi G. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1063-8.

32. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. Horm Res. 2003; 60: 237-46.

33. Wierman ME, Kiseljak-Vassiliades K, Tobet S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. Front Neuroendocrinol. 2011; 32: 43-52.

34. Seeburg PH, Mason AJ, Stewart TA, Nikolics K. The mammalian GnRH gene and its pivotal role in reproduction. Recent Prog Horm Res 1987; 43: 69–98.

35. Millar RP, Pawson AJ, Morgan K, Rissman EF, Lu ZL. Diversity of actions of GnRHs mediated by ligand-induced selective signaling. Front Neuroendocrinol. 2008; 29: 17-35.

36. Sato M, Takahara J. Gene regulation of growth hormone-releasing hormone and its receptor. Endocr J. 1997; 44: 765-74.

37. Levy A. Physiological implications of pituitary trophic activity. J Endocrinol. 2002; 174: 147-55.

38. Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management . Lipincot Williams and Wilkins. 2004; pp 123-231.

39. Norris A, Wolfsdorf JI. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Edby Brook C, Clayton, P, Brown R. NJ, USA: Wiley-Blackwell. 2009; pp 458-504.

40. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 881–887.

41. Goldenberg N,Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2007, 36: 37-55.

42. Darcan Ş, Mir S. Insulın like growth factor and growth hormon axis in end stage renal failure. Journal of the Turkish Nephrology, Association 1998; 3: 117-120.

43. Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36: 109-29.

44. Çolak R. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler. Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci 2007, 3: 10-7.

45. Paulo F, Collett-Solberg P, Cohen P. The role of the insulın-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 1996; 25: 591–614.

46. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG; International ALS Collaborative Group. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. Horm Res. 2009; 72: 129-41.

47. Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, et al. A nonsense mutation (E72X) in growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) gene is the major cause of familial isolated growth hormone deficiency in Western region of India: founder effect suggested by analysis of dinucleotide repeat polymorphism close to GHRHR gene. Growth Horm IGF Res 2004; 14: 394–401.

48. Bougnères P, Goffin V. The growth hormone receptor in growth. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36: 1-16.

49. Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36:17-36.

50. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. Endocr Rev. 2011; 32: 472-97.

51. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. Intern Med. 2002; 41: 7-13.

52. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J, Kaji H, Okimura Y, Abe H, Tanaka T, Chihara K. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. J Clin Invest. 1997; 100: 1159-65.

53. Takahashi Y, Chihara K. Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone. Int J Mol Med. 1998; 2: 287-91.

54. Saenger P. Current status of biosimilar growth hormone. Int J Pediatr Endocrinol. 2009; 2009: 370329.

55. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, Coutant R, Rosenfeld RG, Walenkamp MJ, Savage MO. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77: 169-81.

56. Perry JK, Mohankumar KM, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. The contribution of growth hormone to mammary neoplasia. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008; 13: 131-45.

57. Smith RG. Development of growth hormone secretagogues. Endocr Rev. 2005; 26: 346-60.

58. Seo BB, Park MR, Chun C, Lee JY, Song SC. The biological efficiency and bioavailability of human growth hormone delivered using injectable, ionic, thermosensitive poly (organophosphazene)-polyethylenimine conjugate hydrogels. Biomaterials. 2011; 32: 8271-80.

59. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010: 494656.

60. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. Trends Endocrinol Metab. 2004; 15: 252-8.

61. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-1) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy?. Clinical Endocrinology. 2003; 58: 229–237

62. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: analysis of the database from KIGS, the Kabi Pharmacia International Growth Study. Acta Paediatr Suppl. 1994; 406: 18-23.

63. Ulusal KIGS Büyüme Çalışma Grubu: Boy kısalığı/büyüme yetersizliğinin etyolojik dağılımı ve başvuru özellikleri: XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 2006. Özet Kitabi s. 106

64. Smyczyńska J, Stawerska R, Lewiński A, Hilczer M.Do IGF-1 concentrations better reflect growth hormone (GH) action in children with short stature than

the results of GH stimulating tests? Evidence from the simultaneous assessment of thyroid function. Thyroid Res. 2011; 4: 6.

65. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 531-5.

66. Huang YH, Wai YY, Van YH, Lo FS. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. J Formos Med Assoc. 2012; 111: 355-63.

67. Federico G, Cianfarani S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. Horm Res Paediatr. 2010; 74: 145-8.

68. Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. Neuroendocrinology. 2011; 93: 259-64.

69. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 4875-81.

70. Tarım Ö, Sağlam H. Büyüme Hormonu Eksikliği. Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 36-8.

71. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-1 assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test?. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57: 161-7.

72. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P; Lawson

Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003; 143: 415-21.

73. Ismail NA, Metwaly NS, El-Moguy FA, Hafez MH, El Dayem SM, Farid TM. Indian J Hum Genet. Growth response of Egyptian children with idiopathic short stature during four years of growth hormone therapy. 2011; 17: 218-25.

74. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. Horm Res. 2007; 68: 236-43.

75. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saisyo S, et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGF BP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. Endocrinol Jpn. 1992; 39: 585-91.

76. Backeljauw PF, Chernausek SD. The insulin-like growth factors and growth disorders of childhood. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41: 265-82.

77. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Sriplung H. The usefulness of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGF BP-3) for evaluation of children with short stature. J Med Assoc Thai. 2000; 83: 619-26.

78. Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGF BP-3, and IGF-1 for assessing growth hormone status in short children. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 77: 1294-9.

79. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-1), total IGF-1, and IGF-

binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 82-9.

80. Qin S, Shi Y, Deng J. Diagnostic value of serum insulin-like growth factor binding protein-3 in children with or without growth hormone deficiency. Chin Med Sci J. 2002; 17: 160-3.

81. Ranke MB, Schweizer R, Lindberg A, Price DA, Reiter EO, Albertsson-Wikland K, Darendeliler F. Insulin-like growth factors as diagnostic tools in growth hormone deficiency during childhood and adolescence: the KIGS experience. Horm Res. 2004; 621: 17-25.

82. Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, Lawson-Body E, Adan L, Brauner R. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF)-I and-II, and IGF binding protein-3. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19: 481-9.

83. Clemmons DR. Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36: 109-29.

84. Bussières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 52: 735-9.

85. Sriphrapradang A, Mahachoklertwattana P, Choubtum L, Preeyasombat C. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) screening for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency. J Med Assoc Thai. 1997; 80: 51-5.

86. Ranke MB, Schweizer R, Lindberg A, Price DA, Reiter EO, Albertsson-Wikland K, Darendeliler F. Insulin-like growth factors as diagnostic tools in growth hormone deficiency during childhood and adolescence: the KIGS experience. Horm Res. 2004; 62: 17-25.

87. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, Rasmussen S, Müller J, Skakkebaek NE. Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2497-502.

88. Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. J Pediatr. 1997; 130: 197-204.

89. Rasat R, Livesey JL, Espiner EA, Abbott GD, Donald RA. IGF-1 and IGF BP-3 screening for disorders of growth hormone secretion. N Z Med J. 1996; 109: 156-9.

90. Codner E, Méricq V, Ugarte F, Iñíguez G, Espinoza M, Avila A, Salazar T, Cassorla F, García H. [Usefulness of the measurement of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-1 binding protein-3 (IGF BP-3) for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in children]. Rev Med Chil. 1999; 127: 807-13.

91. Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, Aso T, Tsuchiya Y. Clinical utility of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF binding protein-3 levels in the diagnosis of GH deficiency (GHD) during childhood. Endocr J. 1996; 43: 1-4.

92. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saisyo S. Comparison between insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF binding protein-3 (IGF BP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. Endocr J. 1993; 40: 185-90.

93. Ali A, Hashim R, Khan FA, Sattar A, Ijaz A, Manzoor SM, Younas M. Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor binding protein-3

in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009; 21: 40-5.

94. Karachaliou F, Stamoyannou L, Maravelias K, Bartsocas CS, Koutselinis A. Serum levels of IGF BP-3: usefulness in diagnosis of GH deficiency and relationship to measurements of GH secretion in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 1996; 9: 169-74.

95. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argirò G, Vaccaro F, Manca Bitti ML, Boscherini B. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43: 43-7.

96. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-1, IGF BP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res. 2000; 54: 60-8.

97. Tenenbaum-Rakover Y, Hujeirat Y, Admoni O, Khayat M, Allon-Shalev S, Hess O. Can auxology, IGF-1 and IGF BP-3 measurements followed by MRI and genetic tests replace GH stimulation tests in the diagnosis of GH deficiency in children? J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23: 387-94.

98. Cianfarani S, Liguori A, Germani D. IGF-1 and IGF BP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. Endocr Dev. 2005; 9: 66-75.

99. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-1I and presence of circulating IGF BP-3 18-kilodalton fragment. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6028-34.

100. Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, Lawson-Body E, Adan L, Brauner R. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF)-I and-II, and IGF binding protein-3. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19: 481-9.

101. Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P, Burguet A, Ingrand P, Hankard R. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? Ann Endocrinol (Paris). 2011; 72: 218-23

102. Öçal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Bilir P, Alaçakır N. Endokrin polikliniğine boy kısalığı yakınması ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik ve tanısal özellikleri. Turkish journal of pediatric disease 2009; 3: 14-19.

103. 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; 1: 42-46.

104. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO; KIGS International Board. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. Horm Res. 2007; 68: 53-62.

105. 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; 7: 6.

106. Wacharasindhu S, Supornsilchai V, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S. Diagnosis and growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency: experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai. 2007; 90: 2047-52.

107. Fujieda K, Hanew K, Hirano T, Igarashi Y, Nishi Y, Tachibana K, Takano K, Tanaka T, Yokoya S. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. Endocr J. 1996; 43: 19-25.

108. Lanes R, Jakubowicz S. Is insulin-like growth factor-1 monitoring useful in assessing the response to growth hormone of growth hormone-deficient children? J Pediatr. 2002; 141: 606-10.

109. Kamp GA, Zwinderman AH, Van Doorn J, Hackeng W, Frölich M, Schönau E, Wit JM. Biochemical markers of growth hormone (GH) sensitivity in children with idiopathic short stature: individual capacity of IGF-1 generation after high-dose GH treatment determines the growth response to GH. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57: 315-25.

110. Ekbote VH, Rustagi VT, Khadilkar VV, Khadilkar AV, Chiplonkar SA. Evaluation of insulin-like growth factor-1 in Indian growth hormone-deficient children on growth hormone therapy. Endocr Res. 2011; 36: 109-15.

8. EKLER

EK-1: TÜM OLGULARIN ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİLERİ

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
1	İ.A.	E	10,56	**KBHE**	P1	-2,63	-0,74	-1,89	115,7	-1,27	4450	-0,43	4,72	0,31	4,72	-2,19	0,44	-0,22	1,05	-0,62	-0,19
2	M.A.	K	9,23	**KBHE**	P1	-4,13	-2,86	-1,27	155,5	-1,29	3900	-1,37	0,98	4,16	4,16	-4,95	-0,82	2,43	3,72	1,41	2,78
3	E.T.	E	5,02	**KBHE**	P1	-1,83	0,32	-2,15	41	-1,43	–	–	2,7	0,2	2,7	-1,1	0,73	0	1,43	–	–
4	G.A.	K	13,23	**KBHE**	P2	-3,04	-0,85	-2,19	455	0,53	3050	-4,18	2,3	4,2	4,2	-2,53	0,51	-1,26	-1,79	-3,25	0,93
5	M.A	E	9,29	**PBHE**	P1	-3,06	-1,3	-1,76	201	-0,34	3350	-1,58	6,5	0,28	6,5	-2,56	0,5	-0,81	-0,47	-2,93	-1,35
6	A.B.	E	14,9	**KBHE**	P2	-2,7	-1,71	-0,99	293,5	-1,27	5250	-1,46	2,8	4,3	4,3	-2	0,7	1,52	2,79	1,93	3,39
7	M.C.	E	14,26	**PBHE**	P2	-3,44	-0,34	-3,1	272	-1,5	3900	-0,92	3,7	6	6	-3,07	0,37	-0,04	1,46	-0,89	0,03
8	S.A.	E	6,51	**KBHE**	P1	-2,89	-0,71	-2,18	20,5	-2,2	2880	-1,66	3,4	1,9	3,4	-2,99	-0,1	-1,96	0,24	2,29	3,95
9	B.B.A.	E	5,61	**KBHE**	P1	-2,3	-0,04	-2,26	137,6	-0,2	4050	-0,27	0,23	1,2	1,2	-2,08	0,22	0,91	1,11	1,77	2,04
10	Z.A.	K	12,08	**KBHE**	P1	-4,76	-1,22	-3,54	44,3	-3,58	3725	-1,99	1,4	2,5	2,5	-3,49	1,27	-3,85	-0,27	-1,64	0,35
11	B.A.	K	8,23	**KBHE**	P1	-2,95	-1,89	-1,06	50,2	-2,41	2050	-4	3,26	1,92	3,26	-3,28	-0,33	-2,03	0,38	-2,26	1,74
12	A.A.	E	11,88	**KBHE**	P1	-2,08	0,87	-2,95	1,5	-4,34	1100	-4,52	0,03	–	0,03	-2,41	-0,33	-1,68	2,66	-3,33	1,19
13	Ş.E.	E	15,05	**KBHE**	P1	-4,24	0,4	-4,64	25	-3,86	0,9	-6,05	1,8	–	1,8	-4,05	0,19	0	3,86	–	–

TANI ANINDA																TEDAVİNİN 1. yılINDA					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
14	İ.A.	E	7,13	**KBHE**	P1	-2,95	-1,31	-1,64	7,5	-2,79	2150	-2,54	4,7	1,7	4,7	-2,16	0,79	-2,03	0,76	-2,06	0,48
15	E.A.	E	13,05	**KBHE**	P2	-3,13	0,9	-4,03	21,9	-1,75	3900	-2,53	3,3	0,86	3,3	-2,94	0,19	-1,56	0,19	-2,4	0,13
16	E.C.	E	13,49	**KBHE**	P2	-3,4	-1,9	-1,5	309	-0,93	4300	-2,19	1,54	3,26	3,26	-3,53	-0,13	-0,83	0,1	–	–
17	H.D.	E	15,35	**KBHE**	P3	-2,96	-0,95	-2,01	287	-0,9	3091	-2,7	4,04	4,42	4,42	-2,62	0.34	0,56	2,81	0,77	3,47
18	F.D.	E	14,55	**KBHE**	P3	-1,63	-0,75	-0,88	318	-1,31	4150	-2,05	0,01	2,05	2,05	-0,85	0.78	0,09	1,4	-1,34	0,71
19	Ş.G.	K	11,08	**KBHE**	P1	-2,63	1,13	-3,76	187	-1,44	2350	-3,61	0,3	3,3	3,3	-1,94	0,69	1,77	3,21	-1,18	2,43
20	B.Ç.	K	10,75	**KBHE**	P1	-3,29	-1,13	-2,16	310	-0,32	3200	-2,48	2,6	2,7	2,7	-3,66	-0,37	-0,08	0,24	-1,87	0,61
21	F.E.	E	8,9	**KBHE**	P1	-2,19	0,63	-2,82	214	-0,18	3850	-1	1,74	4,65	4,65	-1,64	0.55	0,8	0,62	-2,47	-1,47
22	K.G.	E	7,1	**PBHE**	P1	-2,37	-0,03	-2,34	88	-1,03	2900	-1,7	5,8	7,9	7,9	-2,27	0,1	-1,01	0,02	-1,88	-0,18
23	N.Ç.	E	12,78	**PBHE**	P1	-4,14	-0,16	-3,98	194	-1,12	4194	-1,18	5,6	4,4	5,6	-3,03	1,11	-2,47	-1,35	-2,93	-1,75
24	Y.C.D.	E	2,84	**KBHE**	P1	-4,31	-1,67	-2,64	100	-0,02	4550	0,39	1,33	4,3	4,3	-2,76	1,55	0,7	0,72	-0,04	-0,43
25	N.K.	K	14,65	**KBHE**	P1	-6,91	-0,28	-6,63	87	-3,58	2,5	-7,14	0,1	0,3	0,3	-5,06	1,85	3,14	6,72	-1,85	5,29
26	Ö.İ.	K	11,16	**PBHE**	P1	-2,02	-1,34	-0,68	207	-1,27	4450	-3,5	6,7	6,1	6,7	-1,67	0,35	-1,48	-0,21	-2,83	0,67

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
27	S.D.G.	K	11,38	**KBHE**	P2	-3,63	-1,3	-2,33	105	-2,9	3545	-2,3	0,82	2	2	-2,78	0,85	-1,23	1,67	-0,75	1,55
28	B.F.	E	11,3	**PBHE**	P2	-2,2	-0,63	-1,57	158	-2,37	4500	-1,6	8,6	8,19	8,6	-1,5	0,7	-0,77	1,6	-3,07	-1,47
29	O.Y.	E	14,6	**KBHE**	P2	-2,07	-2,62	0,55	388	-0,82	4275	-1,89	2,86	0,07	2,86	-1,82	0,25	-0,42	0,4	-3,1	-1,21
30	T.B.	E	11,38	**PBHE**	P1	-2,47	-1,19	-1,28	159	-1,18	–	–	7,8	0,5	7,8	-0,94	1,53	-1,57	-0,39	–	–
31	D.E.Y.	E	6,09	**KBHE**	P1	-2,32	-0,63	-1,69	71	-1,13	5050	0,73	2,55	1,61	2,55	-1,81	0,51	8,5	3,24	0,52	1,65
32	M.Y.	E	6,58	**PBHE**	P1	-3,85	-1,26	-2,59	35	-3,24	2300	-3,3	6,3	4,6	6,3	-2,87	0,98	10	5,1	-0,9	2,34
33	E.N.Y.	K	9	**PBHE**	P1	-2,79	-1,26	-1,53	380	0,431	6975	2,23	5,3	0,01	5,3	-2,63	0,16	8,9	3,72	1,591	1,16
34	B.Y.	K	5,1	**PBHE**	P1	0,44	-0,25	0,69	8,7	-2,7	2630	-2,4	8,2	4,32	8,2	-1,96	-2,4	6	0,17	-1,5	1,2
35	E.Y.	E	7,21	**PBHE**	P1	-3	-1,87	-1,13	220	0,29	3650	-0,91	7,9	6,4	7,9	-2,39	0,61	8	3,16	0,19	-0,1
36	T.Y.	K	7,55	**PBHE**	P1	-2,45	-1,89	-0,56	170	-0,1	7000	2,73	7,3	5,49	7,3	-1,69	0,76	8,9	4,7	0,918	1,018
37	F.E.	K	11,12	**PBHE**	P1	-3,28	-2,7	-0,58	134	-2	5050	-0,15	7,21	3,2	7,21	-3	0,28	7,1	0,8	0,9	2,9
38	Ş.K.	E	4,96	**PBHE**	P1	-3,56	-2,86	-0,7	18,2	-1,77	1500	-2,7	8,9	1,56	8,9	-2,67	0,89	9,2	3,77	-1,49	0,28
39	M.K.	E	7,58	**KBHE**	P1	-2,41	-1,67	-0,74	55	-1,69	2200	-2,5	1,4	1,5	1,5	-2	0,41	6,9	1,97	-0,53	1,16

TANI ANINDA																TEDAVİNİN 1. yılINDA					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
40	B.K.	K	10,1	**PBHE**	P1	-2,34	-2,45	0,11	182	-1,5	6200	0,34	8,35	5,26	8,35	-1,89	0,45	-0,65	0,85	-2,85	-3,19
41	E.K.	K	4,9	**PBHE**	P1	-2,81	-2,87	0,06	127	-2	5200	1,2	8,3	3,4	8,3	-2,21	0,6	-1,79	0,21	0,46	-0,74
42	R.K.	E	14,9	**PBHE**	P1	-3,16	-1,42	-1,74	159	-2,7	5050	-1,7	3,8	7,3	7,3	-2,49	0,67	-0,86	1,84	0,3	2
43	Z.K.	K	1,89	**KBHE**	P1	-3,1	-1,98	-1,12	204	-1,51	3880	-3,77	3,5	3,24	3,5	-3,19	-0,09	-1,97	-0,46	-1,88	1,89
44	G.K.	K	12,3	**KBHE**	P1	-3,54	-0,28	-3,26	443	0,52	4600	0,61	4	0,02	4	-2,76	0,78	-1,36	-1,88	2,55	1,94
45	U.K.	E	5,17	**KBHE**	P1	-2,88	-2,06	-0,82	2500	-0,52	1730	-2,7	1,8	-2,89	-0,01	-0,19	1,53	1,44	1,96	1,44	1,96
46	Y.K.	E	14,01	**KBHE**	P2	-4,05	-0,61	-3,44	236	-1,23	2900	-2,93	3,45	3,21	3,45	-2,94	1,11	-0,07	-0,44	-3,3	-0,37
47	A.K.	E	11,72	**PBHE**	P1	-2,2	-1,27	-0,93	203	-0,84	4100	-0,82	8	5,5	8	-2,45	-0,25	-1,5	-0,66	-2,14	-1,32
48	Ş.K.	E	11,1	**PBHE**	P2	-3,37	-1,14	-2,23	320	-0,49	5750	0,29	7,4	6,6	7,4	-2,75	0,62	0,93	1,42	-4,41	-4,7
49	Z.K.	K	5,42	**PBHE**	P1	-2,78	-2,78	0	90	-1,06	3050	0,92	9,5	6,7	9,5	-2,7	0,08	3,5	4,56	3,14	2,22
50	V.İ.	E	9,33	**KBHE**	P1	-4,22	-0,43	-3,79	17	-2,83	0,835	-5,14	0,68	0,21	0,68	-3,11	1,11	-2,97	-0,14	-4,01	1,13
51	E.K.	K	4,87	**KBHE**	P1	-2,79	-2,45	-0,34	41	-1,74	2450	-2,61	2,1	3,7	3,7	-1,14	1,65	-0,9	0,84	-1,86	0,75
52	T.S.	E	11,6	**PBHE**	P1	-2,54	-0,07	-2,47	163	-1,18	5250	0,11	3,2	7,6	7,6	-1,69	0,85	-0,81	0,37	-3,08	-3,19

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
53	Y.Ü.	E	9,28	**PBHE**	P1	-3,14	-2,14	-1	48	-2,1	1850	-3,1	8,5	0,72	8,5	-2,42	0,72	0,11	2,21	-0,81	2,29
54	M.A.T.	E	3,43	**KBHE**	P1	-3,01	-3,27	0,26	153	0,78	3360	2,53	3,66	4,12	4,12	-1,62	1,39	1,39	0,61	0,06	-2,47
55	E.T.	E	6,57	**KBHE**	P1	-3,28	-2,02	-1,26	98	-0,86	3700	0,79	4,78	1,83	4,78	-2,25	1,03	-0,53	0,33	-0,72	-1,51
56	T.K.	E	4,34	**PBHE**	P1	-3,06	-0,27	-2,79	8,8	-2,09	2230	-1,99	8,2	3,5	8,2	-2,16	0,9	-0,83	1,26	-1,88	0,11
57	E.T.	E	7,91	**PBHE**	P1	-1,89	-0,72	-1,17	148	-0,58	3735	-0,97	3,7	6,1	6,1	-1,16	0,73	0,25	0,83	0,9	1,87
58	A.E.Ş.	E	10,9	**KBHE**	P1	-2,62	-0,87	-1,75	385	0,75	3550	-1	3,52	0,13	3,52	-1,65	0,97	2,26	1,51	0,08	1,08
59	H.Ü.	E	9,28	**KBHE**	P1	-2,65	0,61	-3,26	59	-1,93	2350	-2,61	2,1	2,1	2,1	-2,62	0,03	-0,96	0,97	-0,5	2,11
60	E.E.S.	K	11,08	**KBHE**	P1	-2,07	0,75	-2,82	414	0,32	4800	-0,48	3,66	1,72	3,66	-2,3	-0,23	-1,07	-1,39	-1,9	-1,42
61	M.B.U.	E	1,31	**KBHE**	P1	-2,84	-0,34	-2,5	20	-1,07	1000	-2,86	0,08	0,02	0,08	-1,35	1,49	-0,91	0,16	-1,18	1,68
62	E.T.	K	12,07	**KBHE**	P2	-2,94	-0,85	-2,09	130	-0,76	5500	0,33	4,93	0,06	4,93	-2,63	0,31	-1,1	-0,34	-1,33	-1,66
63	A.U.	K	12,3	**PBHE**	P2	-3,39	-1,28	-2,11	217	-1,55	5600	-0,36	3,6	7	7	-1,98	1,41	-1,33	0,22	0,7	1,06
64	M.Ş.	K	12,59	**PBHE**	P4	-2,95	-1,72	-1,23	395	-1,87	5750	-0,91	7,5	3,9	7,5	-1,98	0,97	-2,62	-0,75	1,21	2,12
65	B.S.	E	12,18	**PBHE**	P1	-3,12	-1,19	-1,93	188	-1,72	2900	-1,44	6,5	5,9	6,5	-2,49	0,63	-2,1	-0,38	-4,1	-2,66

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delta IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
66	S.S.	K	10,28	**KBHE**	P1	-3,33	-1,98	-1,35	313	-0,32	4350	-1,76	3,64	1,33	3,64	-2,8	0,53	0,21	0,53	-0,63	1,13
67	Y.E.Ş.	K	1,64	**KBHE**	P1	-3,72	-1,39	-2,33	0,89	-3	1900	-2,86	0,59	–	1,2 *(GUT)	-2,67	1,05	2,39	5,39	-1,84	1,02
68	S.Ö.	K	11,72	**KBHE**	P1	-3,57	-1,26	-2,31	8,3	-4,51	2800	-3,13	3	1,1	3	-3,12	0,45	-1,97	2,54	-1,02	2,11
69	S.Ö.	K	7,36	**KBHE**	P1	-2,43	0,38	-2,81	141,1	-1,25	2950	-2,48	1,7	4,69	4,69	-2,55	-0,12	-1,5	-0,25	-0,5	1,98
70	E.Ö.	K	1,12	**KBHE**	P1	-2,33	-1,7	-0,63	5,8	-1,81	1200	-3,68	–	–	0,45 *(GUT)	-3,91	-1,58	-1,37	0,44	-1,79	1,89
71	S.B.	K	11,32	**KBHE**	P1	-3,88	-0,42	-3,46	121	-2,24	_	_	0,9	0,1	0,9	-3,29	0,59	-2,14	0,1	_	_
72	Ç.Y.	K	9,57	**KBHE**	P1	-2,14	0,19	-2,33	127	-1,7	_	_	4,9	0,4	4,9	-3,29	-1,15	0,18	1,88	_	_
73	C.G.	K	13,11	**KBHE**	P1	-4,47	-0,14	-4,33	92	-3,1	_	_	0,8	0,6	0,8	-2,78	1,69	-2,12	0,98	_	_
74	D.Ö.	K	12	**PBHE**	P2	-1,67	-0,85	-0,82	268	-0,97	_	_	8,5	3,8	8,5	-2,04	-0,37	-1,11	-0,14	_	_
75	N.E.	K	9,21	**KBHE**	P1	-1,73	-0,47	-1,26	348	0,36	_	_	0,7	1,3	1,3	-1,46	0,27	0,23	-0,13	_	_
76	H.Ö.	E	13,86	**KBHE**	P1	-2,17	-0,08	-2,09	53	-3,07	-	-	3,7	1,3	3,7	-1,48	0,69	0,2	3,27	-	-
77	G.E.	K	11,5	**PBHE**	P1	-2,61	-1,04	-1,57	165	-1,8	-	-	2,3	7,8	7,8	-2,66	-0,05	-2,2	-0,4	-	-
78	Y.Ç.	K	12,9	**PBHE**	P3	-3,37	-0,57	-2,8	183	-3,18	4870	-1,17	6,9	0,2	6,9	-2,45	0,92	-3,63	-0,45	-0,66	0,51

TANI ANINDA																*TEDAVİNİN 1. yılINDA*					
Hasta No	***Hasta adı***	***K/E***	***Yaş***	***Etyoloji***	***Puberte***	***Boy SDS***	***Hedef boy SDS***	***Genetiğe uyum***	***Bazal IGF1***	***IGF1 SDS***	***Bazal IGF BP3***	***IGF BP3 SDS***	***ITT yanıt***	***Ldopa yanıt***	***Max UBH yanıt***	***1.Yıl Boy SDS***	***Delta boy SDS***	***1.YIL IGF SDS***	***Delt IGF1 SDS***	***1.YIL BP3 SDS***	***Delta IGF BP3 SDS***
79	S.D.	E	11,9	**PBHE**	P1	-3,05	-2,62	-0,43	183	-1,07	-	-	8	8,9	8,9	-2,88	0,17	0,45	1,52	-	-
80	E.A.	K	11,65	**KBHE**	P2	-4,22	-0,19	-4,03	190	-1,78	-	-	4,4	2,1	4,4	-3,88	0,34	1,49	3,27	-	-
81	Ç.K.	E	10,02	**KBHE**	P2	-2,15	-0,4	-1,75	217	-1,35	6530	1,59	3,1	4,6	4,6	-1,42	0,73	3,53	4,88	1,92	0,33
82	A.K.	K	12,45	**PBHE**	P1	-3,04	-2,05	-0,99	124	-2,51	-	-	0.1	5,9	5,9	-2,14	0,9	-1,89	0,62	-	-
83	S.H.	E	15,95	**PBHE**	P3	-4,47	0	-4,47	50	-4,64	-	-	5,1	4,1	5,1	-4,05	0,42	1,95	6,59	-	-
84	S.Ş.	K	11,07	**KBHE**	P2	-2,7	-0,75	-1,95	114	-2,75	-	-	0,5	2,1	2,1	-2,38	0,32	2,16	4,91	-	-
85	A.E.B.	K	13,3	**KBHE**	P1	-3,17	1,23	-4,4	747	1,53	7021	2,02	2,6	2,1	2,6	-3,2	-0,03	0,36	-1,17	0,74	-1,28
86	O.Ç.	E	13,35	**PBHE**	P1	-2,35	-1,19	-1,16	107	-2,16	-	-	1,8	5,7	5,7	-2,21	0,14	-0,78	1,38	-	-
87	O.B.	E	14,39	**KBHE**	P1	-3,31	0,87	-4,18	202	-1,42	-	-	0,1	1,1	1,1	-2,57	0,74	3,41	4,83	-	-
88	A.A.	K	7,94	**KBHE**	P1	-2,02	-1,42	-0,6	208	-0,02	-	-	-	1	1	-1,75	0,27	-2,76	-2,74	-	-
89	H.Ü.	K	14,47	**PBHE**	P2	-3,25	-1,66	-1,59	15	-5,46	-	-	5,6	0,1	5,6	-3,37	-0,12	-1,22	4,24	-	-
90	T.B.	E	11,38	**PBHE**	P1	-2,47	-1,19	-1,28	159	-1,18	-	-	7,8	0,5	7,8	-0,94	1,53	16	13,76	-1,57	-0,39
91	Ş.Ö.K.	K	4,1	**KBHE**	P1	-5,91	-2,36	-3,55	10	-2,38	0,5	-5,63	0,2	0,3	0,3	-3,66	2,25	-2,16	0,22	-	-

TANI ANINDA																TEDAVİNİN 1. yılINDA					
Hasta No	Hasta adı	K/E	Yaş	Etyoloji	Puberte	Boy SDS	Hedef boy SDS	Genetiğe uyum	Bazal IGF1	IGF1 SDS	Bazal IGF BP3	IGF BP3 SDS	*ITT yanıt	Ldopa yanıt	*Max UBH yanıt	1.Yıl Boy SDS	Delta boy SDS	1.YIL IGF SDS	Delt IGF1 SDS	1.YIL BP3 SDS	Delta IGF BP3 SDS
92	A.Ç.	K	10,46	PBHE	P1	-2,52	0,47	-2,99	198	-1,21	3,98	-6,47	2,3	5,3	5,3	-1,52	1	1,75	2,96	-	
93	Y.Ç.	E	5,29	PBHE	P1	-3,06	-1,39	-1,67	152	0,01	-	-	0,5	8,6	8,6	-2,7	0,36	0,07	0,06	-	
94	E.K.	K	10,3	KBHE	P1	-2,97	0,21	-3,18	81	-2,56	-	-	3,3	1,2	3,3	-3,03	-0,06	-0,70	1,86	-	
95	Ö.G.	E	10,1	PBHE	P1	-2,49	-1,94	-0,55	59	-2,14	-	-	4,6	5,5	5,5	-2,3	0,19	-0,43	1,71	-	
96	A.A.	K	11,93	PBHE	P1	-3,19	-0,75	-2,44	167	-1,91	-	-	7,3	4,7	7,3	-3,2	-0,01	0,03	1,94	-	
97	B.D.	E	11,75	PBHE	P2	-0,29	-1,03	0,74	156	-2,35	-	-	1,9	7	7	0,06	0,35	-0,65	1,7	-	
98	E.K.	K	11,92	PBHE	P1	-3,03	0,38	-3,41	82	-2,94	-	-	0,2	7,2	7,2	-1,69	1,34	-1,36	1,58	-	
99	Ö.Ö.	E	11,5	PBHE	P1	-3,71	-0,28	-3,43	11,2	-3,55	-	-	7,4	3,7	7,4	-3,63	0,08	-1,45	2,1	-	
100	M.O.	E	15,87	KBHE	P4	-3,27	-1,75	-1,52	250	-3,16	-	-	2,8	1,7	2,8	-2,46	0,81	-7,04	-3,88	-	

***ITT:** İnsülin tolerans testi, **Max UBH yanıt:** Maksimum uyarılmış büyüme hormonu yanıtı (ng/ml), **GUT:** Glukagon uyarı testi

Bazal IGF-1: Tanıdaki IGF-1 düzeyi (µg/L), **Bazal IGF BP3:** Tanıdaki IGF BP3 düzeyi (mg/L)

PBHE: parsiyel büyüme hormonu eksikliği, **KBHE:** Komplet büyüme hormonu eksikliği