

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI  
VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTANESİ  
ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNDE BÜYÜME HORMONU  
EKSİKLİĞİ TANISI ALAN OLGULARIN  
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK**

**TEZ DANIŞMANI**

**KLİNİK ŞEFİ:**

**Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER**

**İZMİR 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, insanlara olan yaklaşımı, güveni ve sabrı ile örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER'e;

Hastanemiz Başhekimi ve Klinik Şefi Sayın Prof. Dr. Nurettin ÜNAL'a;

Tez çalışmam boyunca büyük destek ve katkılarını gördüğüm, her zaman yanımda olan Sayın Uzm. Dr. İlker GÜNAY ve eşi Sayın Doç. Dr. Türkan GÜNAY'a;

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları bulunan Sayın Şef Doç. Dr. Füsun ATLIHAN'a, Sayın Şef Uzm. Dr. Aysel ÖZTÜRK'e, Sayın Şef Doç. Dr. Canan VERGİN'e, Sayın Şef Prof. Dr. Vedide TAVLI'ya, Sayın Şef Doç. Dr. Demet CAN'a, Sayın Şef Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Sayın Şef Uzm. Dr. Şükrü CANGAR'a, Sayın Şef V. Uzm. Dr. Murat HIZARCIOĞLU'na;

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum Sayın Şef Yard. Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Sayın Şef Yard. Uzm. Dr. Timur MEŞE'ye, Sayın Şef Yard. Doç. Dr. Aycan ÜNALP'a, Sayın Şef Yard. Uzm. Dr. Gürol YENDUR'a, Sayın Uzm. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Sayın Uzm. Dr. Serdar ALTINÖZ'e, Sayın Uzm. Dr. Hasan AĞIN'a, Sayın Uzm. Dr. Pamir GÜLEZ'e, Sayın Uzm. Dr. Hurşit APA'ya, Sayın Uzm. Dr. Özgür OLUKMAN'a, Sayın Doç. Dr. İlker DEVRİM'e; Sayın Uzm. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Sayın Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a; Sayın Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire hanımlara ve hastane personelimize; hayatımda oldukları için kendimi şanslı hissettiğim sevgili anneme ve babama onu ne kadar sevdiğimi bir türlü anlamayan kardeşim Ömür'e;

Bana her zaman, her konuda destek olan en iyi arkadaşım, eşim Dr. Sadık Emre Direk'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

Dr. Meltem ÇOBANOĞULLARI DİREK

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER .....	vii
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.NORMAL BÜYÜME VE BÜYÜME DÖNEMLERİ .....	2
2.1.1.FETAL DÖNEM.....	4
2.1.2.SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ .....	4
2.1.3.ÇOCUKLUK DÖNEMİ.....	4
2.1.4.ERGENLİK / PUBERTE DÖNEMİ.....	5
2.2.BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	6
2.2.1.VÜCUT AĞIRLIĞI.....	7
2.2.2.BOY UZUNLUĞU.....	7
2.2.3.TAKVİM YAŞI (DESİMAL YAŞI).....	8
2.2.4.BÜYÜME HIZI.....	8
2.2.5.BÜYÜME EĞRİLERİ .....	10
2.2.5.1.Veri Toplama .....	10
2.2.5.2.Verilerin Hesaplanması .....	10
2.2.6.KEMİK GELİŞİMİ VE KEMİK YAŞI.....	14
2.2.7.HEDEF BOY ve ERİŞKİN BOYU HESAPLANMASI .....	15
2.2.8.YÜZYILIN EĞİLİMİ .....	15
2.3.BOY KISALIĞI .....	16
2.3.1.KISA BOYLU ÇOCUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	17
2.3.1.1.Ayrıntılı Anamnez ve Fizik İnceleme .....	17
2.3.1.2.Yapılacak Tetkikler.....	18
2.3.2.BOY KISALIĞININ SINIFLANDIRILMASI .....	20
2.3.2.1.İdiopatik Boy Kısaliğı .....	21
2.3.2.2.Patolojik Boy Kısahıkları.....	23
1)İskelet Displazileri.....	23

2)Radyasyon Etkisi.....	24
3)Hipofosfatemik Raşitizm .....	24
4)Rahim İçi Büyüme Geriliği .....	24
5)Boy Kısaliğı ile Giden Sendromlar .....	25
6)Endokrin Nedenler.....	26
6.a)İzole Büyüme Hormonu Eksikliğı .....	27
6.b)Kombine Büyüme Hormonu Eksikliğı.....	28
6.c)Biyo-inaktif GH Sendromu (Kowarski Sendromu) ....	29
6.d)Nörosekretuar Disfonksiyonu.....	29
6.e)Büyüme Hormonu Direnci (Duyarsızlığı) .....	30
6.f)Tiroid Hormonu Eksikliğı .....	30
7)Kronik Hastalıklar.....	30
8)Beslenme Bozuklukları .....	31
9)Duygusal Açlık Sendromu.....	31
2.3.3.BOY KISALIĞININ TEDAVİSİ .....	31
2.3.3.1.Büyüme Hormonu Tedavisi.....	
2.3.3.2.Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar .....	
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4.BULGULAR .....	37
5.TARTIŞMA .....	50
6.SONUÇLAR .....	57
7.ÖZET.....	58
8.SUMMARY .....	61
9.KAYNAKLAR .....	63

## KISALTMALAR

<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GH</b>	: Growth Hormon
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>IUGR</b>	: İntrauterin Büyüme Geriliği
<b>YBH</b>	: Yıllık Büyüme Hızı
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGFBP-3</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-Bağlayıcı Protein-3
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>BMI</b>	: Body mass index- Vücut kitle indeksi
<b>SGA</b>	: Small for gestational age- Gestasyonel yaşına göre küçük
<b>KBG</b>	: Konstitüsyonel Büyüme Gecikmesi
<b>ITT</b>	: İnsülin Tolerans Testi
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>TSH</b>	: Tirotropin (Thyrotropin stimulating hormone)
<b>T3</b>	: Triiodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>IBHE</b>	: İdiopatik İzole BH eksikliği
<b>KBHE</b>	: Kombine BH eksikliği
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru
<b>PAH SDS</b>	: Predicted Adult Height Standart Deviasyon Skoru = Tahmini Erişkin Boyu SDS
<b>KY</b>	: Kemik Yaşı
<b>TY</b>	: Takvim Yaşı
<b>TRH</b>	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
<b>ACTH</b>	: Adrenakortikotropik Hormon
<b>IM</b>	: Intramuskuler
<b>FSH</b>	: Folikül Stimulan Hormon
<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>SS</b>	: Somastatin
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GnRH</b>	: Gonotropin Salgılatıcı Hormon
<b>GHBP</b>	: Growth Hormon Bağlayıcı Hormon
<b>Ca</b>	: Kalsiyum

## TABLULAR

<b>Tablo 2-1:</b>	Çocukluk Dönemleri.....	2
<b>Tablo 2-2:</b>	Desimal Takvim.....	9
<b>Tablo 2-3:</b>	Boy Kısalığı Öyküsü.....	17
<b>Tablo 2-4:</b>	Büyüme Geriliği İçin Yapılacak Tetkikler.....	18
<b>Tablo 2-5:</b>	BH Uyarı Testleri.....	20
<b>Tablo 2-6:</b>	Büyüme Hormonu Tedavisi Yan Etkileri .....	33
<b>Tablo 4-1:</b>	Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	37
<b>Tablo 4-2:</b>	Hastaların Tanı Dağılımı.....	39
<b>Tablo 4-3:</b>	İdiopatik BH Eksikliği-Kombine Hormon Eksikliği Tanılı Hastaların Yıllık Büyüme Hızlarının Karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 4-4:</b>	Hastaların Başvuru Anındaki Yıllık Büyüme Hızları .....	40
<b>Tablo 4-5:</b>	Hastaların Tanı Anındaki Cinsiyet Dağılımı Açısından Yıllık Büyüme Hızları.....	41
<b>Tablo 4-6:</b>	Hastalarda Cinsiyet Dağılımı Açısından Beklenen Hedef Boy ve Hedef Boy SDS.....	41
<b>Tablo 4-7:</b>	Hastaların Başvuru ve Tanı Anında Pubertal Durumu .....	42
<b>Tablo 4-8:</b>	Prepubertal ve Pubertal Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri .	42
<b>Tablo 4-9:</b>	Prepubertal ve Pubertal Olguların Tanı Anındaki Oksolojik Değerleri.....	43
<b>Tablo 4-10:</b>	Hastaların Kranial MR Görüntüleme Bulgularının Dağılımı.....	43
<b>Tablo 4-11:</b>	Hastaların Almakta Oldukları Diğer Tedaviler.....	44
<b>Tablo 4-12:</b>	IBHE, KBHE, Turner Sendromu Gruplarının Kranial MR Görüntüleme Bulgularının Dağılımı .....	44
<b>Tablo 4-13:</b>	Tanılarına Göre Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Verileri.....	45
<b>Tablo 4-14:</b>	Tanılarına Göre Olguların Tanı Anındaki Oksolojik Verileri.....	46
<b>Tablo 4-15:</b>	IBHE, KBHE, Turner Sendromu Tanılı Olguların Büyüme Hormonu Uyarı Testlerine Yanıtlarının Pik Değerlerinin Karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4-16:</b>	IBHE, KBHE, Turner Sendromu Tanılı Olguların Yıllık Büyüme Hızlarıyla Büyüme Hormonu Uyarı Testleri Pik Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	47
<b>Tablo 4-17:</b>	IBHE Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi .....	48
<b>Tablo 4-18:</b>	KBHE Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi .....	48
<b>Tablo 4-19:</b>	Turner Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi .....	49

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2-1:</b>	ICP Büyüme Modeli .....	3
<b>Şekil 2-2:</b>	Ortadan Sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi .....	11
<b>Şekil 2-3:</b>	0-3 Yaş Türk Çocuklarının Boy Persentil Eğrileri .....	12
<b>Şekil 2-4:</b>	2-18 Yaş Türk Çocuklarının Boy Persentil Eğrileri.....	13
<b>Şekil 4-1:</b>	Çalışma Grubumuzun Cinsiyet Dağılımı .....	37
<b>Şekil 4-2:</b>	Çalışma Grubumuzun Yaşlara Göre Dağılımı .....	38
<b>Şekil 4-3:</b>	Hastaların Tanı Dağılımı.....	39

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme ve gelişme çocuk sağlığının en hassas göstergelerinden biri olup genetik zemin üzerine beslenme, hormonlar ve bunlara yanıt veren dokuların karmaşık etkileşimi ile düzenlenir. Normal büyüme için genetik ve çevresel etkenlerle birlikte besinlerin yeterli alınımı ve emilimi, endokrin sistemin normal işleyişi, emosyonel rahatlık ve düzenli çalışan sağlık hizmetlerine gereksinim vardır. Büyüme ve gelişme, konsepsiyonla başlayıp puberte sonunda epifizlerin kapanması ile diğer gelişimsel sonuçların ortaya çıkmasına kadar devam eder (1).

Boy kısalıklarının %80'i normal olup %20'si patolojiktir. Patolojik boy kısalıklarından %1-3'ünü BH eksikliği oluşturmaktadır ve BH eksikliği, organik bir nedene bağlı olabileceği gibi, çoğunlukla idiyopatikdir (2,3). Kısa boylu olgularda yapılan incelemelerde organik, infiltratif veya infeksiyöz bir hastalık ya da travma gibi BH eksikliğine yol açan nedenler yoksa idiopatik BH eksikliği olarak kabul edilir.

Büyüme hormonu eksikliği bulunan çocuklar 40 yılı aşkın süredir BH ile tedavi edilmektedir. İnsan hipofiz bezinden elde edilen BH ilk kez 1958 yılında hipopitüiterizmlili bir çocuğun büyümesini sağlamak amacıyla kullanılmıştır (4). Seksenli yıllara kadar sınırlı endikasyonlarla, yaklaşık 27000 çocuk hastada insan BH kullanılmış, ancak 1985'te bir hastada Creutzfeld-Jakob hastalığının bildirilmesi ile hipofiz bezinden elde edilen BH kullanımı durdurulmuştur (5,6). Bunun yerine rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen, 191 aminoasitli polipeptid yapısında biyosentetik BH kullanıma girmiştir (4).

Çalışmamızın amacı Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde 1995-2010 yılları arasında büyüme hormonu eksikliği saptanan 185 hastanın retrospektif analizini yaparak bu hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı, ilk başvuru ve tanı anındaki boy-kilo SDS'leri, anne baba boyu, kemik yaşı, boy yaşı, puberte durumları, kranial MR görüntüleme bulguları, eşlik eden hormon eksiklerinin yüzdesi ve almış oldukları diğer ilaçlar, son yıllardaki uzama oranları, klinik bulguları, boy kısalığının farkedildiği dönem, başvuru yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. NORMAL BÜYÜME VE BÜYÜME DÖNEMLERİ

Büyüme, hücre sayısı ve büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlesinin artışıdır; bu artış tüm organizmada izlenebildiği gibi, bölgesel ya da organ sistemlerinde veya hücresel ortamda izlenebilir (7,8). Büyüme, beslenme durumu, çevresel etkenler, genotip, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi karmaşık ve birbirleriyle ilişkili bir çok etkenin kontrolü altındadır (9,10).

Normal büyümenin gerçekleşebilmesi için, yeterli beslenme koşullarının ve duygusal dengenin sağlandığı güvenli bir aile ortamı, buna ek olarak normal ve etkili çalışan bir hormon sisteminin olması gerekmektedir (7). Ayrıca çocukta büyüme engelleyici kronik hastalık veya hücresel/kemik bozuklukların olmaması gerekmektedir (9,7,11). Değişik organ sistemlerinin büyümesi, yağ kitlesi, kas-iskelet kitlesi artışı ve boy uzaması dönemleri farklı zamanlarda olmaktadır (8). Buna göre çocukluk dönemleri tabloda verilmiştir (tablo 2-1). (8):

**Tablo 2-1: Çocukluk Dönemleri**

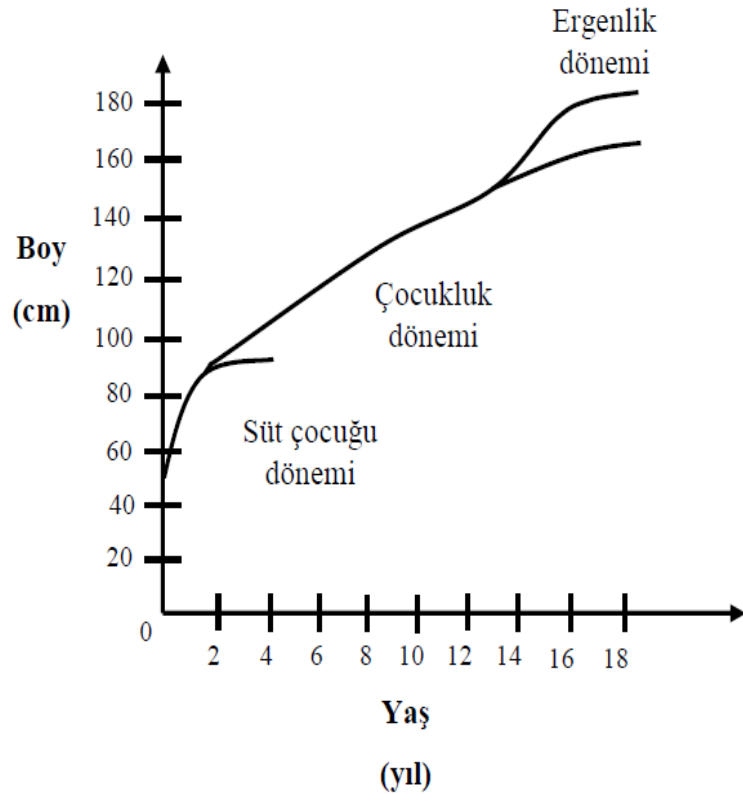
<b>Doğum Öncesi Dönem</b>	Embriyonel dönem (0-8 hft) Fetal dönem (9 hft-doğum)
<b>Doğum Sonrası Dönem</b>	Yenidoğan (neonatal) dönemi (0-4 hft) Süt çocukluğu dönemi(1-12 ay) Oyun çocuğu dönemi (1-3 yaş) Okul öncesi çocuğu dönemi (4-5 yaş) Okul çocuğu dönemi (kız: 6-10 yaş, erkek: 6-12 yaş) Ergenlik dönemi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

\* Bazı kaynaklarda süt çocukluğu 1-24 ay olarak geçmektedir (2).

Başka bir kaynakta ise, büyümenin evreleri 4'e ayrılmıştır, ki burada Karlberg'in ICP (infancy-childhood-puberty, süt çocukluğu-çocukluk-ergenlik) büyüme modelinden esinlenilmiştir (7,12,13). Buna göre, büyümenin başlıca dört evresi vardır:

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

Karlberg'in ICP-büyüme modeli, büyüme eğrisinin her dönemde matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmaktadır. Bu modelin oluşturduğu büyüme eğrisinde doğum sonrası ilk 3 yıl, önce hızlıca yavaşlayan süt çocukluğu dönemi ve bunu takiben yavaşça ivme kaybetmeye devam eden çocukluk dönemi büyümesini yansıtır; çocukluk dönemi boyunca düz bir çizgi çizerek yavaşlamaya devam eden büyüme, ergenlik çağında tekrar ivmelenecek düz bir eğri yerine sigmoid bir eğri çizer (12,13).



Şekil 2-1: ICP-Büyüme Modeli

### **2.1.1. FETAL DÖNEM**

Fetal dönem, büyümenin ve farklılaşmanın en hızlı olduğu ve dolayısıyla dış etkenlerden en çok etkilendiği dönemdir (7). Birinci trimesterde ilk 8 hafta (embriyonel dönem) içinde hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile ana organ sistemleri oluşur, 2. trimesterde, boy uzama ve büyüme hızı en yüksek seviyeye ulaşır (12-24 haftalar arasında ortalama 62cm/yıl'a yükselir), 3. trimesterde bu hız giderek azalarak 24 hafta doğum arası ortalama 48 cm/yıl'a geriler. İkinci trimesterde organ sistemleri hücresel hiperplazi ile gelişir. Üçüncü trimesterde ağırlık artışı en yüksek seviyeye ulaşır ve dış ortama uyum sağlamak üzere organ sistemleri olgunlaşırlar (7,8,14). Fetal uzama genetik, hormonal, çevresel (yeterli oksijen ve besin sağlanması) ve anneye ait bir çok faktörün kontrolü altındadır (8). Embriyonel dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimini, sınıf 1 homeobox gen ailesi yönlendirir (9,14).

### **2.1.2. SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ**

Hayatın ilk yılında, büyüme ivmesinde belirgin bir düşüşe rağmen, bebek hızlıca uzar ve kilo alır (7,8). İlk 1- 2 yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme tarzı, ön planda fetal yaşamda etkili olan ve etkisini doğumdan sonra da bir süre gösteren, büyüme etmenleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun birleşik etkisini yansıtır. İlk yıl özellikle ilk 6 ay BH ve tiroid hormonunun etkisinden bağımsızdır (8,13,15). Bu dönemde büyümenin asıl belirleyicisi beslenmedir. Doğumdan sonraki ilk 2 ay boy uzaması ortalama 38 cm/yıl iken, 1 yaşında 12 cm/yıl'a geriler; toplamda ilk yıl ortalama 25 cm uzama olur; bu şekilde doğum boyunun yarısı kadar boy uzaması elde edilir (14). Hayatın 2. yılında boy uzaması 10 cm/yıl iken, 3. yılında çocukluk ortalamasına ulaşarak 7 cm/yıl'a geriler (8,14) .

### **2.1.3. ÇOCUKLUK DÖNEMİ**

Çocukluk dönemi, 1 yaşından itibaren başlar, fakat süt çocukluğu tipi büyüme modeli etkisini 3 yıl sonuna kadar gösterir (7,8). Bu iki dönem kesin çizgilerle ayrılmak yerine iç içedir. Çocukluk tipi büyüme eğrisi ICP modeline göre 6 aylıkken

ortaya çıkmaya başlar; 3 yaş sonunda büyüme, çocukluk döneminin yavaş temposuna düşer. Büyüme dönemleri içinde en uzunudur. Ortalama uzama hızı 7 cm/yıl'a düşmüştür, ergenlik dönemine kadar azalmaya devam eder, puberte öncesi 5-5.5 cm/yıl'a düşer (7). Bu dönem, ergenliğin başladığı ortalama 10-11 yaşlarına kadar devam eder (8).

Çocukluk dönemi, büyüme hormonunun (tiroid hormonları normal olduğu sürece), büyümenin asıl belirleyicisi olduğu dönemdir. Eğer çocukta BH eksikliği varsa, ilk kez süt çocukluğunda 6 aylıkken fenotipe yansımaya başlar, 4 yaştan itibaren belirgin boy kısalığına neden olur (7,13,16,17).

#### **2.1.4. ERGENLİK / PUBERTE DÖNEMİ**

Ergenlik öncesi durumdan, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ile erişkin vücut formunu kazanana kadar geçen dönemdir (7). Bazı bireylerde bu dönem 2 yıl gibi kısa sürerken, bazılarında bu sürenin üç katına uzayabilmektedir; ortalama 2.5 - 3 yıl sürer (18). Bu dönemin en önemli özelliklerinden biri, büyümenin hızlanmasıdır (12). Büyüme hormonu-IGF-I ekseninde değişiklikler olur, BH-IGF-I ve IGFBP3 miktarları bu dönemde artar. Ergenlikte büyümeyi, BH ile birlikte cinsiyet steroidleri sağlar. Bunun yanında normal büyüme ve boy uzaması için tiroid hormonlarının da normal düzeylerde olması gerekmektedir (8).

Ergenlik dönemi, kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma evreleri gözlenerek, erkeklerde ise testis hacmi ve yine pubik kıllanma evreleri izlenerek takip edilebilir (19). Kız çocuklarında ergenlik, meme gelişiminin başlaması ile başlar, kızların %10-20'sinde pubik kıllanma ile başlar (18). Meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir (18). Erkek çocuklarda ise, testis volümünün 4 ml ve üzerine çıkması ya da testis uzun ekseninin 2.5 cm ve üzerine çıkması ergenliğe girildiğini gösterir; bu durum 9.5 yaşından itibaren 12 yaşından önce gözlenir ve takiben pubik kıllanma başlar (18).

Ergenliğin başlamasından ortalama  $1.8 \pm 0.6$  yıl sonra menarş olur. Menarş, ergenlikte genel olarak geç evrede, büyüme sıçramasının en hızlı yaşandığı evreden sonra büyüme yavaşlamaya geçtiğinde görülür (8). Menarş olduğunda, çocuk artık nihai boyunun % 97.5'ine ulaşmıştır (8,18).

Ergenlikte hızlanan büyüme, kısa bir dönem boyunca doruk noktasına ulaşır bu büyümenin en hızlı olduğu döneme “doruk/zirve büyüme hızı evresi” adı verilir (8,18). Zirve evresine, kızlarda ergenliğin başlaması ile, yani meme evre 2-3’ken, menarştan 1.3 yıl önce, erkeklerde ise, ergenliğin ortasında, genital evre 3-4’te, spermarşla beraber yani ergenlik başlangıcından 1.5-2 yıl sonra ulaşılır. Zirve büyüme hızı kızlarda 7-8 cm/yıl ( $8.13 \pm 0.78$ ), erkeklerde 8-9 cm/yıl ( $8.8 \pm 1.05$ ) dolayındadır (8,18). Ergenlik boyunca, kızlar ortalama 16-25 cm, erkekler 25-28 cm uzar; ergenlik sonunda her iki cinsiyet de erişkin boyunun %99’una ulaşmış olur (8,18). Kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş civarında, büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durur (8).

## **2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Büyümenin izlenmesi, bebek ve çocuk izleminin ayrılmaz bir parçasıdır. Normal büyümeden sapmalar, bir hastalık, beslenme sorunu ya da gelişimsel bir bozukluğun göstergesi olabilir (20). Normal büyümenin tanınması ve izlenmesi için çeşitli standartlara gereksinim vardır. İzlem her toplum için belirlenmiş standart büyüme eğrilerine (boy, ağırlık, oturma boyu, bacak boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), büyüme hızı ve baş çevresi, gibi) göre yapılır (7). Çocuğun büyümesindeki dalgalanmaların doğru tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi minimum 1 yıl olmalıdır (21,22). Ölçümlerin olabildiğince hassas ve doğru olabilmesi için, mümkünse aynı cihazlarda, aynı kişiler tarafından ölçüm yapılmalı, ölçüm yapılırken dikkatli ve titiz davranılmalıdır.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır:

Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı

Boy uzunluğu ve boy uzama hızı

Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı

Vücut bölümlerinin birbirine oranları

Hedef boy

Kemik yaşı

Ergenlik değerlendirilmesi.

Kullanılan gereçler ise aşağıdakilerdir:

Büyüme eğrileri

Bebekler için en fazla 10 gr'a, çocuklar için en fazla 100 gr'a duyarlı terazi

Harpenden stadiyometresi

Özel boy ölçüm masası

Esnemeyen mezür

Diz (bebeklerde) ve kullanılmayan (dominant (baskın) olmayan) el ve bilek grafisi (çocuklarda)

Prader orşidometresi (testis volümü ölçüm tespihi)

### **2.2.1. VÜCUT AĞIRLIĞI**

Kullanılan teraziler hassas olmalıdır; 2 yaşından küçükler için en fazla 10 gr'a duyarlı, daha büyük çocuklar için, en fazla 100 gr'a duyarlı teraziler kullanılmalıdır. Bebekler, ölçüm yapılırken giysisiz ve bezsiz olmalıdır, çocuklar ise iç çamaşırları ile tartılmalıdır. Ölçüm yapılmadan terazinin ayarı yapılmalıdır ve bebek/çocuk, terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır (8,20).

### **2.2.2. BOY UZUNLUĞU**

Boy ölçümü, standart boy ölçüm cihazları ile yapılmalıdır. Boy ölçümü için en uygun araç, "Harpenden stadiyometresi"dir. Bu cihazda başa temas eden düzlemin geniş olması nedeni ile, başın en tepe noktasından ölçüm yapılabilmektedir. Boy uzunluğu, 2 yaşa kadar sırt üstü yatar pozisyonda, özel "yatay ölçüm masası"nda yapılır. Yatar şekilde yapılan boy ölçümü, ayakta boy ölçümüne göre ortalama 1 cm daha uzun sonuç verir. Ayakta, dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta ölçüm, ayakta yapılmalıdır. Ayrıca boy uzunluğunun gün boyu değişken olması, diüurnal özelliği, nedeniyle ölçüm her seferinde aynı saatlerde yapılmalıdır (8,20).

### **2.2.3. TAKVİM YAŞI (DESİMAL YAŞ)**

Ölçümlerin doğru ve pratik bir şekilde değerlendirilebilmesi için çocuğun yaşının gün, ay, yıl, olarak kaydedilmesi, her ölçümdeki tarihin de aynı şekilde not edilmesi gerekmektedir.

Büyüme eğrilerini kullanırken, çocuğun yaşı genellikle ay ve yıl olarak hesap edilir. Bunun yanında, desimal takvimi kullanarak, olgunun yaşını daha doğru ya da daha ayrıntılı hesaplamak mümkündür. Bu yaklaşım, özellikle ölçümleri karşılaştırırken ve büyüme hızını hesaplarırken kolaylık sağlamaktadır (8).

Desimal yaş hesaplamasında, bir yıl 10'a bölünür. Yılın her günü için hesaplanmış değerler desimal takvimde bellidir (Tablo 2-2). Çocuğun muayene edildiği güne uyan değerden, doğum gününe uyan değer çıkarılması ile desimal yaş elde edilir (8).

### **2.2.4. BÜYÜME HIZI**

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

Büyüme hızı hesaplamasında iki ölçüm arasında geçen zamanı hesaplamak için "desimal takvim" kullanılır (Tablo 2-2). Bu şekilde ölçümleri yıllık değerler şeklinde göstermek kolaylaşır.

Büyüme hızı, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde önemlidir. Büyüme bozukluğu kuşkusu olan bir çocuğun yaşına göre boyunun 3. persantil sınırında olmasına rağmen, büyüme hızının 25. persantil (~ -1 SD) değerinin üzerinde bulunması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalığa bağlı olmadığını, genetik bir özellik olduğunu düşündürür (8).

**Tablo 2-2: Desimal Takvim**

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.000	0.085	0.162	0.247	0.329	0.414	0.496	0.581	0.666	0.748	0.833	0.915
2	0.003	0.088	0.164	0.249	0.332	0.416	0.499	0.584	0.668	0.751	0.836	0.918
3	0.005	0.090	0.167	0.252	0.334	0.419	0.501	0.586	0.671	0.753	0.838	0.921
4	0.008	0.093	0.170	0.255	0.337	0.422	0.504	0.589	0.674	0.756	0.841	0.923
5	0.011	0.096	0.173	0.258	0.340	0.425	0.507	0.592	0.677	0.759	0.844	0.926
6	0.014	0.099	0.175	0.260	0.342	0.427	0.510	0.595	0.679	0.762	0.847	0.929
7	0.016	0.101	0.178	0.263	0.345	0.430	0.512	0.597	0.682	0.764	0.849	0.932
8	0.019	0.104	0.181	0.266	0.348	0.433	0.515	0.600	0.685	0.767	0.852	0.934
9	0.022	0.107	0.184	0.268	0.351	0.436	0.518	0.603	0.688	0.770	0.855	0.937
10	0.025	0.110	0.186	0.271	0.353	0.438	0.521	0.605	0.690	0.773	0.858	0.940
11	0.027	0.112	0.189	0.274	0.356	0.441	0.523	0.608	0.693	0.775	0.860	0.942
12	0.030	0.115	0.192	0.277	0.359	0.444	0.526	0.611	0.696	0.778	0.863	0.945
13	0.033	0.118	0.195	0.279	0.362	0.447	0.529	0.614	0.699	0.781	0.866	0.948
14	0.036	0.121	0.197	0.282	0.364	0.449	0.532	0.616	0.701	0.784	0.868	0.951
15	0.038	0.123	0.200	0.285	0.367	0.452	0.534	0.619	0.704	0.786	0.871	0.953
16	0.041	0.126	0.203	0.288	0.370	0.455	0.537	0.622	0.707	0.789	0.874	0.956
17	0.044	0.129	0.205	0.290	0.373	0.458	0.540	0.625	0.710	0.792	0.877	0.959
18	0.047	0.132	0.208	0.293	0.375	0.460	0.542	0.627	0.712	0.795	0.879	0.962
19	0.049	0.134	0.211	0.296	0.378	0.463	0.545	0.630	0.715	0.797	0.882	0.964
20	0.052	0.137	0.214	0.299	0.381	0.466	0.548	0.633	0.718	0.800	0.885	0.967
21	0.055	0.140	0.216	0.301	0.384	0.468	0.551	0.636	0.721	0.803	0.888	0.970
22	0.058	0.142	0.219	0.304	0.386	0.471	0.553	0.638	0.723	0.805	0.890	0.973
23	0.060	0.145	0.222	0.307	0.389	0.474	0.556	0.641	0.726	0.808	0.893	0.975
24	0.063	0.148	0.225	0.310	0.392	0.477	0.559	0.644	0.729	0.811	0.896	0.978
25	0.066	0.151	0.227	0.312	0.395	0.479	0.562	0.647	0.731	0.814	0.899	0.981
26	0.068	0.153	0.230	0.315	0.397	0.482	0.564	0.649	0.734	0.816	0.901	0.984
27	0.071	0.156	0.233	0.318	0.400	0.485	0.567	0.652	0.737	0.819	0.904	0.986
28	0.074	0.159	0.236	0.321	0.403	0.488	0.570	0.655	0.740	0.822	0.907	0.989
29	0.077		0.238	0.323	0.405	0.490	0.573	0.658	0.742	0.825	0.910	0.992
30	0.079		0.241	0.326	0.408	0.493	0.575	0.660	0.745	0.827	0.912	0.995
31	0.082		0.244		0.411		0.578	0.663		0.830		0.997



### **2.2.5. BÜYÜME EĞRİLERİ**

Çocukların büyümelerini değerlendirmek için, ölçümlerinin benzer etnik, coğrafi ve iklimsel özellikleri paylaştıkları çocuklarla karşılaştırılması amacı ile hazırlanan tablolardır. Bu standart tablolar aynı popülasyondaki, beslenme geriliği ve kronik hastalığı olmayan, sağlıklı orta-yüksek sosyoekonomik düzeydeki çocuklar izlenerek hazırlanır (20,23,24).

#### **2.2.5.1. Veri Toplama**

Bu tablolar için veriler iki şekilde toplanır.

##### **1) Kesitsel Yöntem (Crosssectional)**

Aynı cinsiyet ve aynı kronolojik yaşlarda çok sayıda çocukta yapılan ölçümlerdir (8,20).

##### **2) İzlemeli Yöntem (Longitudinal)**

Her iki cinsiyetten de sağlıklı bir grup çocuğun doğumdan ergenlik sonuna kadar belirli aralıklarla ölçülmesine dayanan yöntemdir (8,20).

Genel olarak iki yöntem birleştirilerek karışık izlemeli (mixed longitudinal) yöntem kullanılmaktadır (20).

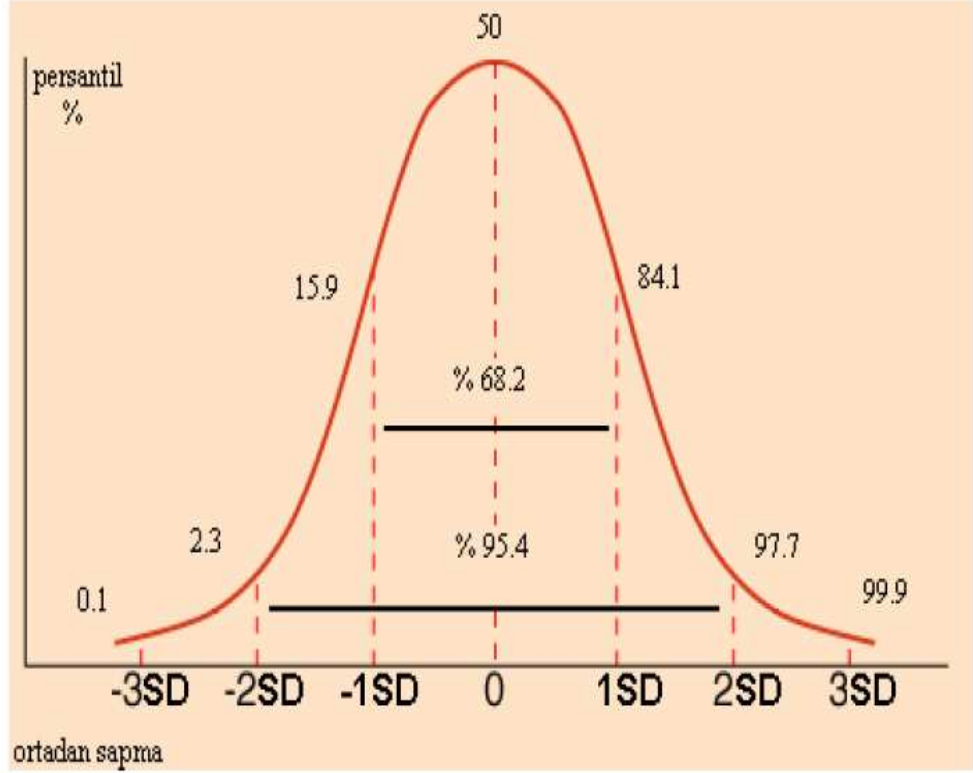
#### **2.2.5.2. Verilerin Hesaplanması**

Standart normal değerlerin hesaplanarak tablo ve grafik durumuna getirilmesi de iki şekilde yapılabilir:

##### **1)Ortalama ve Ortadan Sapma**

Ordinat (dikey eksen) çocuk sayısını, apsis (yatay eksen) de ölçümleri gösterecek şekilde değerler bir grafik kağıdına çizilecek olursa aynı özellikleri paylaşan çocukların boylarının normal dağılım eğrisini (ortadan sapma, standart deviasyon Gauss eğrisi) çizdiğini görürüz. Çocukların % 68.2'si, ortalama değer  $\pm$  1 SD sınırları içinde bulunur. Ortalama değer  $\pm$  2 SD sınırına ise daha büyük bir

grup, yani çocukların yaklaşık olarak % 95.4'ü girer (Şekil 2-2). Normali tanımlarken bu ölçüt alınarak, ortalama değerin + ve - 2 SD aralığı kullanılır. Şekilde görüldüğü gibi, - 2 SD yaklaşık olarak 3 (2.3) persantile ve +2 SD ise 97 (97.7) persantile denk gelmektedir. (Şekil 2-2) (8).



**Şekil 2-2 :** Ortadan sapma (Standart Deviasyon, Gauss) Eğrisi

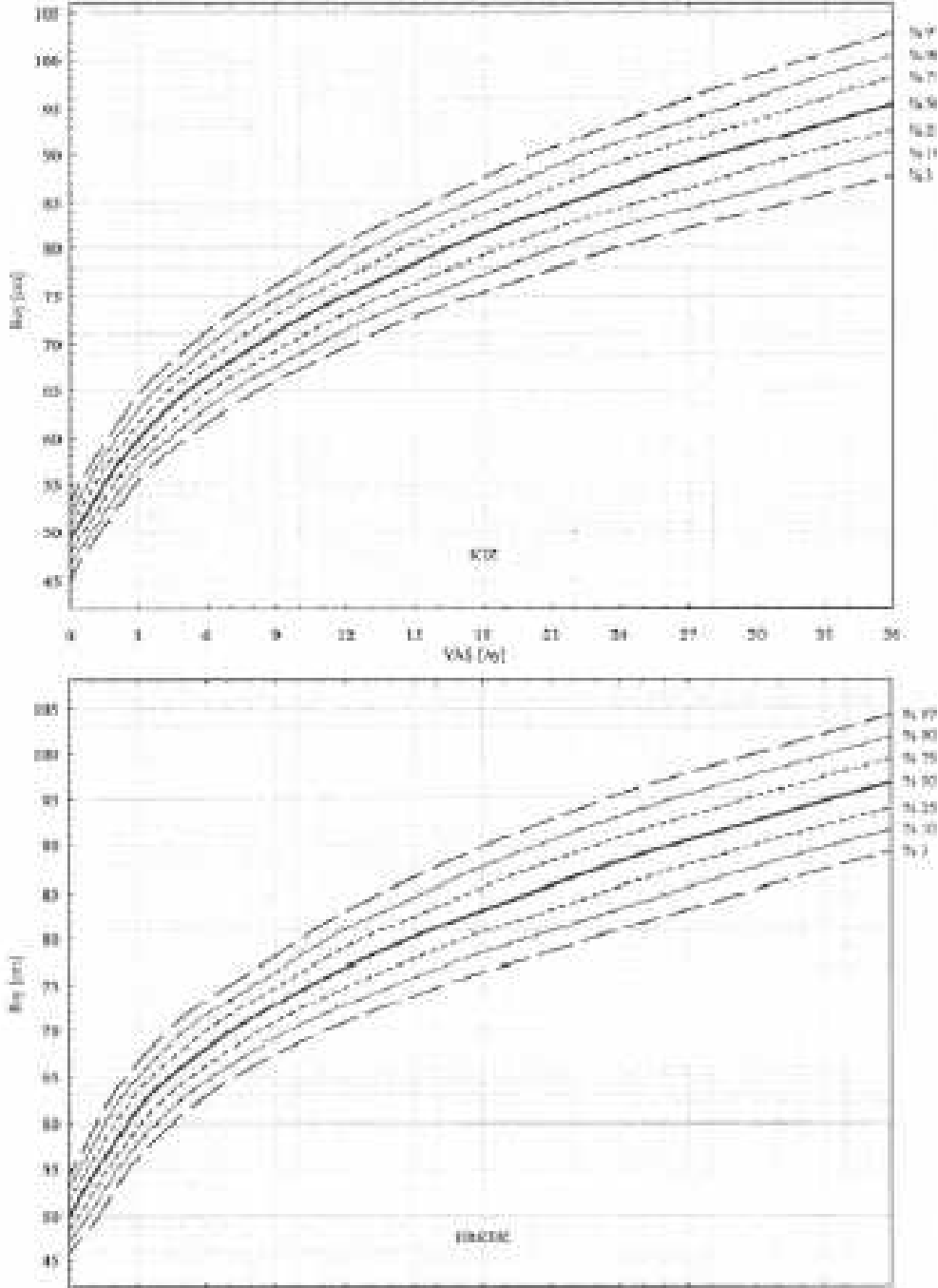
(<http://hqcp.rndsystems.com/cgi-bin/hqCGI.cgi?select=inConcepts>), [Bundak R., (8)]

## 2) Persantil (Yüzelik) Eğrileri

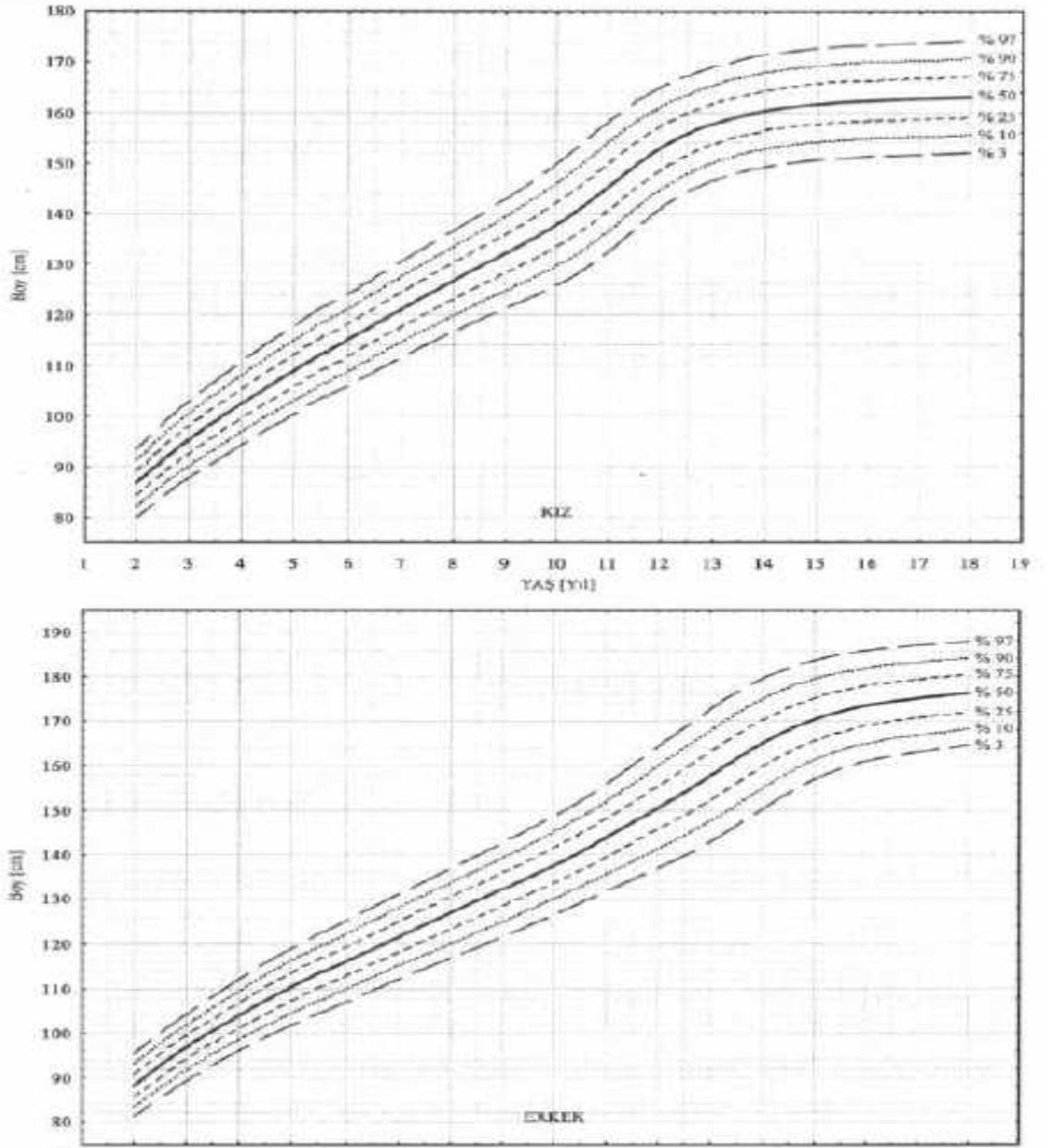
Normal dağılımı gösteren ve daha sık kullanılan yöntemdir. Persantil değerler, en doğru olarak, izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri (yaşa göre kg veya cm gibi) ile hız eğrileri (zaman birimine göre) olarak belirtilir. Ortanca değer 50. persantile, alttan 1/4. değer 25. persantile eşdeğerdir. Bupersantil değerlerinin karşılık geldiği eğriler, normal çocuk izleminde kullanılır; her doktor ziyaretinde çocukların ölçümleri işaretlenir (8). Neyzi ve

arkadaşları 2006 'da, 6-18 yaş arası ve 2008'de Gökçay ve arkadaşları, 15 gün-5 yaş arası Türk çocuklarının en son standart büyüme eğrilerini yayımladılar (23,24).

(Şekil 2-3 ve 2-4):



Şekil 2-3 : 0-3 yaş Türk Çocuklarının Boy Persentil Eğrileri



Şekil 2-4: 2-18 yaş Türk Çocuklarının Boy Persentil Eğrileri

### 3)Ortadan Sapma (Standart Deviasyon ) Skoru

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerlerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SSS, SDS) için "Z-skoru" terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesini ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesini sağlar. Özellikle boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir.

Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma skoru (SDS), aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

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

---

Yaş ve cinsiyete göre ortadan sapma (standart deviasyon ) (SD)

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. Artı 2 ve – 2 SDS arası değerler (~ 3.-97. persantiller arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir (8) (Şekil 2-2).

#### 2.2.6. KEMİK GELİŞİMİ VE KEMİK YAŞI

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (8). Kemik olgunluk derecesinin belirlenmesi, büyümenin ne kadarının tamamlandığı ve daha ne kadar büyüme ve boy uzaması beklenebileceği hakkında bilgi verir (20). Olgunlaşmanın derecesi hakkında bilgi verirken, ergenliğin başlangıcı hakkında kronolojik yaşa göre ek bir tahmin gücü sağlamaz (20). Tek istisna kızlarda menarştır ki kronolojik yaştan bağımsız kemik yaşı 13 olduğunda menarş olur (14,20,25).

Kemik olgunlaşma derecesi "kemik yaşı" olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (8,20).

Kemik yaşının değerlendirilebilmesi için en sık kullanılan iki yöntem (ve atlas) vardır: Greulich-Pyle atlası ve Tanner-Whitehouse atlası. Her iki yöntem için de sol (kullanılmayan taraf) el ve el bilek ön-arka grafisi kullanılır (14).

### **2.2.7. HEDEF BOY ve ERİŞKİN BOYU HESAPLAMASI**

Kalıtım, büyümeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Normal büyüyen bir çocuk, yaklaşık 12. ayda, genetik potansiyeline uygun bir persantil değerine yaklaştırmaya başlar. Yaklaşık 2-3 yaşından sonra çocuğun boyu anne-baba boyu ile anlamlı korelasyon göstermektedir (8). Buna dayanarak, anne-baba boyunun ortalaması ile ilişkilendirilerek, çocuğun hedef boyu hesaplanabilir. Türk toplumunda kadın erkek boy farkı 13 cm'dir (8). Hedef boy formülü:

Kız çocuk için:  $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} - 13) / 2$

Erkek çocuk için:  $(\text{anne boyu} + \text{baba boyu} + 13) / 2$  'dir (8,14).

Hedef boy, çevresel faktörlerin etkisiyle 5-10 cm'lik sapma gösterebilir (14).

Hedef boyu belirlemek, özellikle boy kısalığı ile başvuran çocuklarda, çocuğun boyunun genetik mirasına uygun olup, normal sayılmasına ya da anne-babasına göre gerçekten geri olduğuna karar vermemize yardımcı eder (14,26).

### **2.2.8. YÜZYILIN EĞİLİMİ (Secular Trends)**

Tüm toplumlarda büyüme-gelişmede, nesilden nesile farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir ki, bu büyüme gelişme üzerinde beslenme, sosyoekonomik durum gibi çevresel koşulların etkilerini ortaya koymaktadır (7). Endüstrileşmiş toplumlarda, özellikle Avrupa ülkelerinde, bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da, asıl etkisini, Avrupa, Amerika, Japonya ve benzer diğer ülkelerde 20. yüzyıl içinde göstermiştir, bu nedenle "yüzyılın eğilimi" olarak adlandırılmaktadır (27).

Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri bir boy artışı vardır ve bu son yıllarda yavaşlamakla birlikte, 10-30 mm/yıl aralığında devam etmektedir (28). Benzer şekilde, İkinci Dünya savaşı sonrası Japonya'sında 1940-1990 yılları arasında erişkin boyunda belirgin artış gözlenmiştir. Hatta 1950-1960 yılları arasında 14 yaş

erkek çocuklarında 8 cm'lik rekor bir artış olmuştur (2,28,29). Gelişmekte olan 3. dünya ülkelerinde çevre koşulları, hijyen, sağlık hizmetleri, beslenme ve sosyoekonomik durum düzeldikçe yüzyılın eğilimi de belirginleşiyor. Avrupa'da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması bu toplumlarda yeni yeni yaşanıyor (27,28). Yüzyılın eğilimi, boy uzaması yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken ergenliğe girmeye başlamışlardır (27,30).

### 2.3. BOY KISALIĞI

Şu ana kadar bahsedildiği üzere, boy uzunluğunu değerlendirirken ırksal, iklimsel, ailevi ve sosyoekonomik özelliklerin hepsinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunların ışığında, en basit olarak ait olduğu toplumun yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş ve güncellenmiş büyüme eğrilerine göre boy uzunluğu 3. persantil altına ya da  $-2$  SD (2.3 persantil) altına düşen çocuklara, kısa boylu denilmektedir (31,32). Tabii bu eğriler, kısa boylu çocuğu ilk değerlendirmemizde bize yardımcıdır; çocuğun daha önceki büyüme seyri, genetik potansiyeli, ergenlik öncesi duraklama döneminde olup olmadığı gibi daha ayrıntılı öykü, inceleme ve izlem gerektiren maddeler, patolojik durumları fizyolojik durumlardan ayırt etmemizi sağlamaktadır.

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

Boyunun 3 persantil /  $-2SD$ 'nin altında olması,

Büyüme hızının yaşına göre düşük olması ( $<25$ . persantil veya  $<-0.8$  SD) ve persantil kaybetmesi (not: ergenlik öncesi ve sonrası geçici büyüme duraksaması hariç),

Öngörülen boyunun, hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),

Kemik yaşının boyuna ve yaşına göre uyumsuz olması (14).

## 2.3.1. KISA BOYLU ÇOCUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 2.3.1.1. Ayrıntılı Öykü ve Fizik Bakı:

Kısa boylu çocuğun ilk değerlendirmesinde doğum öyküsü, doğum ölçüleri, büyüme ve beslenme geçmişi, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık öyküsü, beslenme alışkanlıkları yanında anne-babasının büyüme ve ergenlik öyküsü, ailede kısa boyluların, kronik hastalık ya da boy kısalığı ile giden sendromik bir hastalığın olup olmadığı öğrenilir. Çocuğun uyku düzeni, parazit öyküsü ve ek bir yakınması olup olmadığı sorulur (14,32) (Tablo 2-3).

**Tablo 2-3: Boy Kısalığı Öyküsü**

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



Fizik bakıda, çocuğun genel görünümü, ağırlık-boy orantısı, vücut orantısı, cilt rengi, solukluğu ve herhangi bir anomalisinin olup olmadığına bakılır. Kronik bir hastalığı düşündürecek karın şişkinliği ya da optik diskte solukluk gibi bulguları olup olmadığına bakılır.

İkinci aşamada, çocuğun vücut ölçüleri alınır. Tüm çocuklar genel sistemik muayeneden geçirilmelidir, herhangi bir organ sistemine ait hastalık bulgusu kaydedilmeli ve ileri inceleme yapılmalıdır.

### 2.3.1.2. Yapılacak Tetkikler

Kısa çocuğun, anamnez ve fizik bakısında belirgin bir bulgu yoksa, kronik sistemik ve endokrinolojik hastalıkları elemek için tablo 2-4’de görülen tetkikler yapılır.

**Tablo 2-4: Büyüme Geriliği İçin Yapılacak Tetkikler**

	İlk Aşamada Yapılacaklar		İleri Düzeyde Yapılacaklar
1	El-el bilek grafisi, kemik yaşı tayini	1	Sella ve hipofizin görüntülenmesi
2	Böbrek fonksiyon testleri: Üre,Kreatinin,İdrar analizi,ıdrar kültürü	2	Parathormon , serbest vitD3 düzeyleri
3	Karaciğer fonksiyon testleri: ALT,AST,GGT	3	İskelet grafileri
4	Ca, P, ALP	4	LH, FSH
5	Na, K,Cl	5	Karyotip (özellikle kısa boylu kızlarda)
6	Eritrosit sedimentasyon hızı	6	Dinamik BH ve diğer uyarı testleri : ITT, L-Dopa, klonidin, TRH vb.
7	Tam kan sayımı	7	Uykuda BH salınımı
8	Kan folat ve vitamin B12 düzeyi	8	IGF-1 jenerasyon testi
9	Çölyak hastalığına yönelik Antiendomisyum IgA,IgG	9	Malabzorpsiyona yönelik D-ksiloz testi
10	TSH, ft4	10	Çölyak ve diğer malabzorpsiyon şüphelerinde ince barsak biopsisi
11	IGF-1, IGFBP-3	11	Supresyon testleri: Cushing hastalığı için deksametazon supresyon testi vb.

Bu tetkikler sonucunda, organik sorunu olan çocuklar belirlenmiş olur. Geri kalan grup ise, çeşitli derecelerde GH eksikliği olanlar ile "genetik gecikme"si (konstitüsyonel büyüme geriliği ve ailevi büyüme geriliği)olanları kapsar. Bu durumlar genellikle çocuğun klinik gidişatına, büyüme hızına, aile öyküsüne, kemik yaşına ve biyokimyasal analizlerine bakılarak ayırt edilebilir (32).

Klinik bulguları saptanırken çocuklarda BH eksikliği tanısını koymak için azalmış BH salgılanmasını göstermek gerekir.

Hipofiz salgısını değerlendirmek, BH'nun daha çok geceleri ve uykuda salınması ve salınımının pulsatil olması nedeniyle güçtür. Önceleri BH salınımını değerlendirmede zor ve kullanışsız olan seri halde 24 saatlik BH ölçümleri kullanırken, daha sonra uyku, açlık, egzersiz gibi uyaranlarla yapılan fizyolojik ve BH salgısını uyarıcı değişik ilaçlarla yapılan farmakolojik BH uyarı testleri tanı için tercih edilmeye başlanmıştır (33,34).

En sık olarak kullanılan fizyolojik ve farmakolojik BH uyarı testlerinin yapıları ve yan etkileri Tablo 2-5'te gösterilmiştir. BH uyarı testlerinin seçimi genelde uygulamayı yapan merkezin alışkanlıklarına ve koşullarına göre değişmektedir ve en sık insülin tolerans testi kullanılırken, testlerin birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (35). Pubertede BH salgısının sıklık amplitütünde artış olduğu bilindiğinden, yanlış negatif sonuçlarını önlemek için puberteye yakın dönemdeki veya puberte başlarındaki çocuklara uyarı testlerinden en az 3 gün önce başlayıp, test gününe kadar kızlarda östrojen erkeklerde oral veya parenteral testesteron verilmesi bazı otörlerce önerilmektedir ve priming olarak adlandırılmaktadır (35).

Bütün bunlara rağmen BH uyarı testlerinde %15 dolaylarında yanlış pozitif veya negatif sonuç elde edilebilmektedir ve bunun için BH eksikliği düşünülen her hastaya en az iki test yapıp, ikisinde de BH pik düzeylerinin 20 mIU-L' nin (10ng/ml) altında olduğu görüldükten sonra tanı konmalıdır (36).

**Tablo 2-5: BH Uyarı testleri**

Uyarı	Doz	Örnek Alınma Zamanı	Yan Etki
Egzersiz	10 dk	0,10,20 dk	
L-Dopa	<10kg:125 mg 10-30kg:250 mg >30kg:500 mg Oral	0,30,60,90 dk	Bulantı, Kusma
Clonidine	0,15mg/m <sup>2</sup> oral	0,30,60,90 dk	Hipotansiyon
Arginine	0,5mg/kg maks:30mg	0,15,30,45,60 dk	
İnsülin	0,05-0,1 U/kg IV puşe	0,15,30,45,60dk	Şiddetli Hipoglisemi

### **2.3.2. BOY KISALIĞININ SINIFLANDIRILMASI**

Boy kısalığını nedenlerine göre sınıflarsak:

#### **Normalin varyantı kısıklıklar**

Genetik (ailevi) boy kısalığı

Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi

#### **Patolojik boy kısıklıkları:**

Vücut oranlarını bozanlar:

İskelet displazileri

Radyasyon etkisi

Raşitizm

Vücut oranlarını bozmayanlar:

Rahim içi büyüme geriliği

Kromozom anomalileri

Boy kısalığı ile giden bazı sendromlar

Endokrin bozukluklar

Psikososyal nedenler, sevgi yoksunluğu

Malnütrisyon

Kronik hastalıklar

[Wit JM ve ark. (38), Günöz H (14)]

### **2.3.2.1. Normalin varyantı kısılıklar**

#### **Genetik (ailevi) Boy Kısılığı**

Çocukta büyüme özellikleri ve erişilen nihai boy genetik olarak belirlenir ve poligenetik bir geçiş gösterir. Bu nedenle ebeveyn ve ailesinin boy özelliği çocuğun büyümesini değerlendirmede önemlidir. Genetik boy kısılığı olan çocukların ebeveyni veya ailesinde kısa boylular olup, çocuğun ön görülen boyu hedef boyuna uygundur. Genel sağlıkları iyidir. Doğum kiloları ve boyları normaldir. İlk 2-3 yaşları içinde büyüme hızları yavaşlar ve 3.persentillin altına düşerler. Boy kısılığı - 2,5 SD'yi pek aşmaz. Bu büyüme yavaşlaması, kendi genetik büyüme çizgisine bağlı olup daha sonraki yıllarda yaşlıtlarına uyan bir büyüme temposu gösterirler ve büyümeleri paralel eğrilerine paralel gider. Tartıları normaldir. Kemik yaşları kronolojik yaşlarına uygundur, bazen biraz geri olabilir. Puberteye girme zamanı yaşlıtları gibidir, biraz erken de olabilir. Genetik boy kısılığı bir nedenden çok temelde birçok etyolojik nedene bağlı olabilir. Genetik boy kısılığında tedavi gerekmez. Daha uzun boy beklentisi olan çocuk ve ailesinin istemi ile, seçilmiş olgularda büyüme hormonu kullanımı denenebilir. Tedaviye yanıt etyolojik nedene göre değişkindir. Büyüme hormonu ile büyüme hızı artırılabilirse de büyüme hormonu tedavisinin nihai boyu arttırdığı netleşmemiştir (39,40).

#### **Konstitüsyonel Büyüme Gecikmesi**

Konstitüsyonel gecikme, biyolojik olgunlaşma temposunda görülen fizyolojik bir yavaşlamadır. Yavaş büyüme doğumdan sonra 3-6 aylarda başlar, tartı ve boy artışında yavaşlama 2-3 yaşlarına kadar sürer, daha sonra büyüme temposu normal sınırlarda devam eder. İlk yıllarda ailevi boy kısılığında görülen persentil kaybı konstitüsyonel büyüme gecikmesi için de geçerlidir. Ancak bunlarda boy kaybı yanında tartı kaybı da vardır. Genetik kısılıkta tartı alımı boya uyumlu hatta fazla iken konstitüsyonel büyüme gecikmesinde tartı alımı boya göre daima azdır. Bu büyüme şekli çocukluk çağı boyunca devam eder. 10-14 yaşlarına kadar alt persentil çizgisine paralel giden büyüme eğrisi, bu yaşlarda persentil eğrisinden tekrar uzaklaşmaya başlar. Bunun nedeni bu yaşlar arasında normal çocuklarda başlayan büyüme hızlanmasıdır. Bu dönemde büyüme hormonu sekresyonunda bir azalmanın

olduğu birçok olguda gösterilmiştir. Bu azalmanın biyolojik ve geçici bir özellik mi, yoksa puberte yaşında artması gereken ve büyüme hormonu üzerine uyarıcı etkisi olan cins steroidlerinin bu çocuklarda henüz yetersiz olmasının bir sonucu mu olduğu tam belli değildir.

Konstitüsyonel büyüme geriliği olgularında kemik yaşı daima geridir, bu gerilik 2-4 yıl arasında değişir. Erişkin boy değeri hedef boy sınırlarına ulaşır. Konstitüsyonel büyüme geriliği olgularının vücut oranları bozulmuştur. Bu bozulma muhtemelen puberte gecikmesine bağlı gövde büyümesindeki yetersizliğe bağlı olup oturma yükseklikleri azalmıştır. Oturma yüksekliği/boy oranındaki azalma puberte sonrasında da devam eder. Öyküde ailede benzer büyüme temposuna %60-90 olguda rastlanır. Çocuklara yaklaşım yaşına göre özellik gösterir. Ondört yaş öncesinde fizik bakı ve öykü ile KBG düşünülen çocuğun kemik yaşının saptanması tanıyı doğrulamak açısından önem taşır. Ayrıca kan sayımı serbestT4, TSH ile tiroid profili, sedimentasyon, üre, idrar tahlili ve anti-endomisiyum IgA antikoruna bakılarak hipotiroidi, kronik böbrek veya inflamatuvar barsak hastalığı olup olmadığı araştırılır.

İncelemeler normale beslenme önerileri yapılır, 6 ay ara ile büyüme izlemine alınır. Konstitüsyonel gecikme esas olarak erkek çocukların bir sorunudur, kız çocuklarında daha az görülür. Kızlarda puberte belirtileri 13 yaşına kadar başlamaz, meme gelişimi başladıktan sonra ise menarjin görülmesi 4,5 yıla kadar uzayabilir. Kız çocuklarda Turner dahil çeşitli nedenlere bağlı gonadal yetersizlikler, androjen duyarsızlığı, anoreksia nevroza ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken tedavi, kemik yaşının hızlı ilerlemesine ve erişkin boyunun kısa kalmasına neden olabilir.

Anabolik steroidler dışında bu çocuklarda propranolol, kolonidin, L-dopa ve bromokriptin kullanımı bildirilmiştir. Bazıları kısmen yararlı olmuşsa da plesebo kontrollü çalışmalar yoktur. KBG'de büyüme hormonu kullanımı denenmiş, önemli bir etkisi bulunmamıştır. KBG olan çocukta beslenme açığının giderilmesi ve özellikle enerji ve mikronutrient eksikliğinin gözden geçirilmesi ve desteklenmesi çok önemlidir (41,42,43,44).

### 2.3.2.2. Patolojik Boy Kısalmalar

#### 1) İskelet Displazileri

İskelet sistemi, kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast ve kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Bu yapıların gelişim, büyüme ve devamlılığında görülen aksamalar iskelet displazilerine yol açar.

İskelet displazileri 5 grup altında toplanabilir:

- 1- Osteokondrodizplaziler: Kemik veya kıkırdağın büyüme veya gelişmesinde bozukluklara bağlı olanlar
- 2- Dizostozlar: Kemiklerin tek veya birlikte malformasyonu (iskeletin yaygın bozukluklarını kapsamaz )
- 3- İdiopatik osteolizis: Kemikğin multifokal rezorbsiyonu ile giden hastalıklar
- 4- Kromozomal kusurlarla birlikte görülen iskelet bozuklukları
- 5- Primer metabolik hastalıklar ile birlikte görülen iskelet bozuklukları

Osteokondrodizplaziler, kemik, kıkırdak veya her iki dokunun intrinsek bozukluğu sonucu ortaya çıkan klinik ve genetik olarak heterojen, geniş bir hastalık grubudur. Kemiklerin boyunun ve şeklinin bozulması ile gider. Ekstremiteleri, gövde ve kafatası kemiklerini tutabilir. Osteokondrodizplazilerde tanı konulması güç olabilir. Bugün bir çoğunun moleküler genetik ve biyokimyasal bozukluğu tanımlanmıştır, ancak klinik ve radyolojik değerlendirme tanı için esastır.

Vücut bölümlerinin ölçülmesi ve oranlanması dizplazi tanısında önem taşır. Kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, alt-üst vücut oranı, baş çevresi gibi antropometrik ölçümler tanıda yardımcı olmakla birlikte radyolojik değerlendirme daha önemlidir. İskelet displazileri yaşamın erken dönemlerinden başlayarak yavaş lineer büyüme ile karakterizedir. Vücut oranları bozuktur, belirleyici fizik ve radyolojik özellikleri vardır. Bulguların kemik yaşı kronolojik yaşına yakındır, displazik değişiklikler nedeniyle kemik yaşını doğru değerlendirmek güç olabilir. Puberte normal zamanda başlar (41,43,45,46,47).

## **2) Radyasyon Etkisi**

Büyüme kıkırdakları radyoaktif ışınlama nedeniyle zarar görebilir. Binbeşyüz rad (radiation absorbed dose, emilen radyasyon dozu) ve daha yüksek dozda radyasyon büyüme kıkırdaklarını geri dönüşümsüz harap eder. Bu durum özellikle onkolojik nedenlerle yapılan medulla spinalis ışınlamasında görülür. Vertebra kıkırdaklarının etkilenmesi sonucu gövde uzaması sınırlanır, orantısız boy kısalığı gelişebilir (14).

## **3) Hipofosfatemik Raşitizm**

Çocuklarda hipofosfatemi, raşitizm ile sonuçlanır. Beslenme eksikliğine bağlı ve diğer benzer tipleri dışında özel tedavi ve izlem gerektiren genetik geçişli hipofosfatemi sendromları vardır. Burada ortak patoloji azalmış serum fosforu ve artmış renal tübüler fosfor atılımıdır. Klinikte büyüme bozukluğu, boy kısalığı, orantısız vücut yapısı, ekstremitelerde eğilme, metafizlerde genişleme (özellikle kostokondral bileşkelerde), üriner sistem taşları, diş çürükleri, diş abseleri, ilerleyen yaşlarda osteomalazi, entezopati, dejeneratif eklem hastalıkları görülür (48,49).

## **4) Rahim İçi Büyüme Geriliği**

Rahim içi büyüme geriliğini tanımlamada kullanılan ve genelde birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı olan iki grup vardır: Gebelik haftasına göre küçük doğan bebekler (SGA, small for gestational age, düşük doğum tartılı) ve rahim içi büyüme geriliği olan bebekler (IUGR, intrauterine growth retardation). Rahim içi büyüme geriliği (IUGR), gebelikte tekrarlayan kontrollerde zamanla fark edilen ve gebeliğin herhangi bir döneminde başlayabilen, devam eden ya da etmeyen bebeğin genetik potansiyeline göre geri kalmış büyümesine verilen addır. Bu bebekler SGA da doğabilirler, normal ölçülerde de doğabilirler. Gebelik haftasına göre küçük doğan bebek (SGA) tanısı ise doğum sonrası konan bir tanıdır. Bebeğin doğum haftasına göre doğum ölçüleri (ağırlık ve/veya boy) ilgili populasyonun standartlarına göre <-2SD ise SGA tanısı konur. Her SGA, IUGR olmayabilir (32,50).

Rahim içi büyüme geriliği ya da SGA bebekle ilgili, anneyle ilgili ya da çevresel nedenlere bağlı olabilir. Yapılan araştırmalarda, IGF-I'in gen delesyonları,

nokta mutasyonları ve polimorfizmleri, insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-IR, insulin-like growth factor-I receptor) gen polimorfizleri, delesyonları ve IGF-I/IGF-IR arasındaki sinyal iletim bozukluklarının büyüme geriliği ve SGA nedeni olduğu gösterilmiştir (50-51).

Kısa boylu erişkinlerin %20-30'u SGA doğmuştur; SGA bebekler toplumun yaklaşık %2'sini oluşturur ve bunların da %10 -15'inin erişkin boyu kısadır (52). Küçük doğan bebeklerin yaklaşık %85'i genellikle ilk 6 ay içinde ağırlık olarak akranlarını yakalarken boy uzamasındaki eşitlenme 2 yıla kadar uzamaktadır (50,52).

İki yıla kadar büyüme hızlanması yakalamayan grup genellikle kısa kalır. Bu çocuklarda ergenlik dönemi başlangıcı, süresi ve büyüme atağı akranlarına benzer; çocuğun boyunun prognozunu etkilemez. Eğer çocuk ergenliğe kısa girdiyse, kısa kalır, eğer normal persantili yakalamış olarak girerse normal uzar (50).

### **5) Boy Kısalığı ile Giden Sendromlar**

Boy kısalığı bir çok sendromun parçası olabilir. Kromozom anomalilerine ve tek gen hastalıklarına eşlik edebilmektedir. Eğer çocukta eşlik eden bir anomali, anormal yüz görünümü, nöromotor gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı ve aile öyküsü gibi bulgular varsa sendrom olasılığı düşünülmelidir (32). Bloom, Cockayne, De Lange, Hallerman-Streiff, Robinow, Russel Silver, Seckel, Smith-Lemli-Opitz sendromları örnek olarak verilebilir (14,32,53,54). Bir sendromun tanısında yapılacak ilk şey, klinik olarak fiziksel anomalileri saptandıktan sonra ailesel ve gebelik anamnezinin alınmasıdır. Ekstra seks kromatin materyalin sebep olduğu bozukluklar dışındaki kromozomal anomaliler, daha çok kısa boyluluğa sebep olabilmektedir. Bunlardan trizomi 21, 18 ve 13 en iyi bilinenleridir.

**TURNER SENDROMU:**Turner sendromu yaklaşık 1:2500 doğumda bir görülür. En sık %50-60 45XO, ikinci sıklıkla 46Xi(Xq), 45X/46XX mozaik yapıları bulunur. Boy kısalığı Turner sendromunun en tipik özelliklerinin biridir. Lenfödem Turner sendromunun karakteristik bir özelliğidir.Tedavi olmamış Turner sendromlarının boyları 135-145cm arasında değişir ve yaşlılarından 20cm daha



kısaadır. Bu sendromda çocukların boyu ile ebeveyn boyu arasında pozitif bir korelasyon bulunur.

45XO Turnerli kızların boyları anne boyu ile yakın korelasyon göstermekte olup, yapılan inceleme bu olgularda kaybolan X kromozomunun daha çok paternal kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur. Kemik yaşları kronolojik yaşlarından bir yaş kadar geridir ve her yıl 1 yaş ilerleme gösterir. On iki yaşından sonra kemik yaş ilerlemesi durur. Kiloları ise özellikle 10 yaşından sonra artma eğilimindedir. Sınırlı veri olmakla birlikte alt vücut segmenti üst vücut segmentinden kısadır. Bu bulguların yanında antimongoloid palpebral yarık, badem şeklinde gözler, göz kapaklarında pitoz , ayırık ve gömük meme başları, kubitüs valgus, diğer önemli fenotipik bulgularıdır. Zeka normal sınırlardadır. En önemli sorun ovaryan yetersizliktir.

Turner sendromunda boy kısalığının sebebi tam bilinmez. Büyüme hormonu düzeyi düşük olmakla beraber bu gonadal yetersizliğe bağlı olup, östrojen verilerek ön tedavi yapıldığında büyüme hormonu normal bulunur. Büyük olasılıkla büyüme plağında büyüme hormonuna bir direnç söz konusudur. X kromozomunun kısa bacağına psödo otozomal bölgeye yakın bulunan ve boy uzamasından sorumlu SHOX geninin bunlarda monozomik olması, büyük olasılıkla boy kısalığının en önemli nedenlerinden biridir. Tedavide büyüme hormonu verilmesi önem taşır. Tedavi ile 8 cm'ye varan boy kazancı bildirilmiştir (55).

## **6) Endokrin Nedenler**

### **BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ**

Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların klinik özellikleri, etiyolojiye, eksikliğin başladığı yaşa ve eksikliğin derecesine bağlı olmak üzere çok heterojen bir yapı gösterir. Genelde idiopatik hormon eksikliği organik nedenlerden daha sıktır.

Hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, anatomik kusur v.b.) bulunur. Geri kalan %75 hastanın tanısı idiopatik büyüme hormonu eksikliğidir. Büyüme homonu eksikliği yaklaşık 3.500-4.000 canlı doğumda bir görülmektedir.

Büyüme hormonu eksikliğinin konjenital olduğu olgular normal boy ve kiloda doğarlar. Lineer büyümeleri daha sonra yavaşlar. Yaşıtları ile aralarındaki fark iyice açıldığı zaman (2-5 yaşlarında) farkedilirler. Bazıları fazla tartılı veya şişmandır. Yağlanma gövdede ve karında belirgindir. Yüz görünümleri infantildir. Alın çıkık olup, sesleri tizdir. Kemik yaşları daima geridir. Erken süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde hipoglisemi atakları geçirebilirler. Buna bağlı zeka geriliği, konvulzif ataklar hatta ölüm görülebilir.

Büyüme hormonu eksikliği ya izole ya da kombine olur.

### **6.a) İzole Büyüme Hormonu Eksikliği**

Büyüme hormonu eksikliğine, hipotalamus-hipofiz eksenindeki gelişim kusurları, enfeksiyonlar, travmalar, tümörler (en sık kranyofarinjom), konjenital malformasyonlar, genetik gelişimsel ve/veya işlevsel kusurlar neden olabilir. Bu durum, diğer hormon eksiklikleriyle beraber görülebilir, bir sendrom ya da malformasyon dizisine (malformasyon sekansı) eşlik edebilir ki burada boy kısalığı ve büyüme geriliğine, diğer sistemlere ait bulgular eklenir (31,32,56).

İzole büyüme hormonu eksikliğinin büyük kısmı sporadiktir (tek tek olgular halinde her hangi bir zaman, mekan ailevi bağlantı olmaksızın) ve çoğu kez rahim içi dönemde ya da doğum sonrası hayatta oluşun hipotalamus-hipofiz eksenindeki hasarlardan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, manyetik rezonans görüntöleme (MRG) ile hastaların %12 ile %80'inde anatomik anormallik saptanmıştır. Tüm bu açıklamalara rağmen, hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir neden saptanmaz; bu gruba idyopatik izole büyüme hormonu eksikliği (IGHD, idiopathic isolated growth hormone deficiency) adı verilmiştir (31,56). Gün geçtikçe bu idyopatik diye nitelendirilen olgularda çeşitli genetik anormallikler saptanmaktadır.

İzole GHD klinik tabloya ve kalıtımına göre 3 alt gruba ayrılır, bu gruplandırma etyolojiden bağımsızdır (56).

## **İzole GHD tip 1**

Otozomal resesif geçişlidir iki gruba ayrılır:

**Tip 1a:** İzole GHD'nin en ağır formudur, hastaların doğum ağırlıkları düşüktür, yenidoğan döneminde hipoglisemi atakları ve uzamış sarılık görülür; ciddi büyüme gelişme geriliği doğum sonrası 6. aydan itibaren başlar. Bu hastalarda, serumda GH saptanamaz, GH tedavisine çok iyi cevap verirler, fakat zamanla GH'ye nötralizan antikor geliştirirler (56,57,58).

**Tip 1b:** İzole GHD'nin daha hafif bir formudur. Uyarı testlerine düşük düzeyde GH cevabı saptanmaktadır. GH tedavisine yanıt iyidir ve nötralizan antikor gelişmez. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptör mutasyonları, etyolojide yer almaktadır. Büyüme hormonu düzeyi oldukça düşüktür ya da GH serumda gösterilemez (56,57,58).

## **İzole GHD Tip 2**

İdyopatik form dışında, en sık görülen izole GHD'dir. Otozomal dominant (baskın) geçişlidir. Genellikle GH1 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Büyüme hormonu gen mutasyonları ile ilgili olanların GH düzeyleri oldukça düşüktür; GH tedavisine yanıt iyidir. Fenotipin şiddeti aynı aile içinde bile farklılık gösterir. Tanı yaşı ve boy kısalığının derecesi oldukça değişkendir. Tanı sırasında çocuklar zayıf yapılıdır (56,59)

## **İzole GHD Tip 3**

X'e bağlı resesif (çekinik) geçişlidir ve fenotip çok değişkendir, buna çok çeşitli bölgelerdeki mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir (56,60,61).

## **6.b) Kombine Büyüme Hormonu Eksikliği**

Çeşitli transkripsiyon faktörleri ön hipofiz hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonundan sorumludur. Bu proteinler homeoboks genlere benzer, DNA-bağlayan protein ailesindedir. HESX1, LHX3, LHX4 ve PITX2 genleri hipofiz bezi

gelişiminin erken döneminde rol alırlar. Bu genler diğer organlarda da bulunduğundan mutasyonlarında hipopituitarizm dışında bulgular da görülür.

HESX1: Embriyolojik gelişmede HESX1 tüm prekürsör hücrelerde ifade olur. Mutasyonlarında optik sinir gelişim defekti olur.

LHX3: Mutasyonlarında GH, PRL, TSH, LH ve FSH eksiklikleri vardır.

LHX4: Ana bulgu GH eksikliğidir. TSH ve ACTH eksikliği de görülebilir. Küçük fossa, Chiari malformasyonu ve ektopik arka hipofiz görülebilir.

PITX2: Rieger sendromunda ön hipofiz eksikliğinin yanı sıra iris koloboması, böbrek, gastrointestinal sistem ve umblikus gelişim anomalileri görülebilir.

PROP1: POU1F1 (PIT1) ekspresyon öncüsü olup en sık mutasyon görülen transkripsiyon faktörüdür. GH eksikliği 6 yaş civarında başlar, TSH eksikliği daha geç çıkar. LH ve FSH eksikliği olabilir, puberte süreci başlayıp daha sonra duraklayabilir. ACTH eksikliği %30 olguda görülür. Hipofiz bezi çoğunlukla küçüktür.

POU1F1 (PIT1): GH eksikliği tam, TSH eksikliği değişkendir. PRL de eksiktir.

### **6.c) Biyo-inaktif GH Sendromu (Kowarski Sendromu)**

Büyüme hormonu gen bölgesini etkileyerek, biyolojik olarak inaktif GH sentezlenmesine yol açan çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır (99-102). Bu tablo ilk kez Kowarski ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir ve biyo-inaktif GH sendromu olarak adlandırılmıştır (95). Olguların klinik bulguları klasik IGHD'ye benzer; serum GH düzeyleri normal olduğu halde, GH'nin işlev bozukluğu olması nedeniyle IGF-I sentezi ve salınımı uyarılmaz, dolayısıyla IGF-I kan düzeyleri düşük bulunur (31,56).

### **6.d) Nörosekretuar Disfonksiyon**

Bu tanım uyarılmış durumlarda GH seviyelerinin normal bulunup, doğal salınım döngüsünde yeterli düzeye ulaşmadığı durumlar için kullanılır (31).

Nörosekretuar disfonksiyonu olan çocuklarda uyarı testi sonrası GH cevabı normalken, 24 saatlik spontan salınım monitorizasyonunda zirve salgılanmalar seyrek ve düşük düzeydedir (14,31,38,62). Nörosekretuar disfonksiyon tanı kriterleri: Boy < 1. persantil, büyüme hızı  $\leq 4\text{cm/yıl}$  (ergenlik öncesi), kronolojik yasa göre kemik yaşı 2 yıl veya daha fazla geri, uyarı testlerine GH cevabı normal ( $\geq 10\text{ng/ml}$ ), kan IGF-I düzeyleri ve 24 saatlik spontan GH düzeyleri düşük olmalıdır (14,62).

#### **6.e) Büyüme Hormonu Direnci (Duyarsızlığı)**

Büyüme hormonu duyarsızlığı ilk kez Laron ve Pertzalan tarafından 1966 yılında tanımlandı. Büyüme hormonu reseptör eksikliği gösteren bu olgularda doğum sonrası ağır büyüme geriliği mevcuttur, beraberinde normal –yüksek kan BH düzeyleri ve belirgin düşük IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri görülür. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 jenerasyon testine yanıt düşüktür (63).

#### **6.f) Tiroid Hormonu Eksikliği**

Tiroid hormonu taraması büyüme geriliğinden kuşkulandığında ilk yapılacak incelemeler arasındadır (14).

Konjenital hipotiroidide bulgular, özellikle ağır olgularda, hayatın ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Daha hafif formlarında erken çocukluk döneminde bulgu vermezken ileriki yaşlarda kendini gösterebilmektedir. Her ne çeşitte ve şiddette olursa olsun, çocukluk çağında en sık görülen bulgu büyüme geriliğidir.

Tiroksin tedavisine cevap oldukça iyidir. Büyüme hızlanır, çocuk kendisine uygun büyüme çizgisini yakalar ve kemik yaşı normale döner (32).

#### **7) Kronik Hastalıklar**

Bir çok kronik hastalık, çocukluk çağında büyüme geriliğine neden olur, örn; astım, böbrek hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, diyabet, kronik anemi ve mental retardasyon nedenlerden bir kaçıdır (32). Sistemik hastalıklar, ancak ilerlediklerinde büyümeyi durdurabilmektedir; büyüme duraksaması oluşana kadar genelde o hastalığa bağlı diğer bulgu ve yakınmalarla hastaneye başvurulmaktadır.

İlk etapta yapılan tam kan sayımı, kan biyokimya testleri, kan gazı ve tam idrar analizi gibi basit testler normale, etyolojide major organ sistemi ve metabolizma hastalıkları elenmelidir (32).

### **8) Beslenme Bozuklukları**

Nedeni ne olursa olsun, beslenme yetersizliğinin değişmez sonucu büyüme geriliğidir. En belirgin olarak görüldüğü durumlar, Kwashiorkor ve Marasmus beslenme yetersizliği sendromlarıdır. Çoğunluğu az gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünyadaki çocuk nüfusunun % 50'si, beslenme yetersizliği çekmektedir ve bu durum bir çok çocuğun büyüme geriliğinin asıl sorumlusudur (32). Beslenme yetersizliğindeki büyüme geriliği, aslında çevresel strese karşı bir adaptasyondur. Bu şekilde organizma, besin kaynaklarını daha yaşamsal işlevler için kullanır. Bu adaptasyon başlıca IGF'lerin düşük plazma düzeyleri ile düzenlenmektedir (64).

### **9) Duygusal Açlık Sendromu**

Bu sendrom, Powell ve arkadaşlarının 1967'deki makalesinde "anneden yoksunluk sendromu" (maternal deprivation syndrome) olarak tanımlanmıştır. Çocukların genel özelliği, görünür bir hastalıkları olmamasına rağmen, buldukları aile ortamında büyüme geriliği yaşamalarıdır (65).

## **2.3.3. BOY KISALIĞININ TEDAVİSİ**

### **2.3.3.1. Büyüme Hormonu Tedavisi**

Büyüme hormonu, insan hipofizinden ilk kez 1956 yılında izole edildi. Biyokimyasal yapısı ise ancak 1972 yılında aydınlatıldı (66). İnsan hipofiz bezi ekstreinden elde edilen hormon preparatları 1985 yılına kadar kullanılırken, hem tedavinin etkinliğinin daha az oluşu, hem de Creutzfeld-Jacob hastalığının gündeme gelmesi üzerine rekombinant genetik teknoloji ile sentetik büyüme hormonu elde edilmesi ihtiyacı doğdu (66,67). İnsan hipofiz kaynaklı büyüme hormonu 1985 yılından bu yana kullanılmamaktadır. Genellikle uygulanan rekombinant BH dozu 0,025-0,035mg/kg/gündür. Puberte döneminde dozu arttırılabilir. BH derialtına enjeksiyon olarak ve her gün ya da haftanın 6 günü akşam saatlerinde uygulanır

(66,68). Tedaviye yanıtın tedaviye başlama yaşı, enfeksiyon sıklığı, kullanılan doz, tedaviye başlandığında boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi gibi etmenlerle ilintili olduğu gösterilmiştir. BH tedavisine tanı konur konmaz erken yaşlarda başlanmalıdır. İlk yıl büyüme hızı çok artar, daha sonraki yıllarda boy büyüme hızı bazal değerlere göre yüksek ancak tedavinin ilk yılından düşüktür. İdeal olarak büyüme hormonu tedavisine büyüme tamamlanana kadar (pratikte yıllık büyüme hızı <2cm olana ya da kemik yaşı kızlarda 14 yaş erkeklerde 16 yaşına erişene kadar) devam etmek gerekir. Tedavi sırasında hipotiroidi gelişebilir veya adrenal yetersizlik görülebilir. Bu nedenle belirli aralarla tiroid ve adrenal işlevleri kontrol etmek gerekir. Gerek tedaviye uyum, gerekse güvenilirlik açısından mutlaka belirli aralarla IGF-1 ve IGFBP-3 tayini gerekir. Çoklu hipofiz hormon eksikliklerinde diğer hormonların da yerine konması önemlidir. TSH eksikliğinde L-tiroksin (genellikle 100µg/m2/gün, ancak T4 düzeylerine göre doz ayarlanır), ACTH eksikliğinde hidrokortizon (7-10 mg/m2/gün, ancak stres durumlarında artırılır) verilir. Gonadotropin eksikliğinde puberte yaşlarında kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron uygun dozlarda verilerek puberte indüklenir.

GH oldukça güvenli bir ilaçtır, komplikasyonlar nadirdir.

### **2.3.3.2. Yan Etkiler ve Kontraendikasyonlar**

Büyüme hormonu tedavisinin yan etkileri Tablo 2-6'da sıralanmıştır. Bu yan etkilerin çoğunun yüksek dozlarda görüldüğünü bilmekte fayda var (66). En sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesindeki geçici rahatsızlıklardır (66). Özellikle çocuklara özgü yan etkiler ise, geçici kafa içi basınç artışı, jinekomasti ve femur başı epifizlerinde kaymadır (69,70).

Büyüme hormonu tedavisi, organizmanın ağır stres altında olduğu durumlarda, aktif malignitelerde (yeni tanı almış ya da tekrarlamış olabilir) ve tedavisini takiben hastalısız 2 yıl sonraya kadar tüm malignitelerde kontraendikedir. Ayrıca çocuk hasta grubunda epifizler kapandıktan sonra büyümeyi uyarıcı dozdan vermek kontraendikedir (71).

**Tablo 2-6: Büyüme Hormonu Tedavisi Yan Etkileri**

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

[Krysiak R ve ark.(66)]



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde 1995-2010 yılları arasında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile izlenen dosya kayıtlarına ulaşılabilen kontrollere gelen 185 hasta çalışmaya alındı.

Dosya kayıtlarından hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri, tedavi öncesi oksolojik verileri (muayene tarihi, takvim yaşı, tartı, vücut kitle indeksi, boy, yıllık büyüme hızları, boy SDS'leri, anne ve baba boyları, hedef boy, hedef boy SDS'leri, kemik yaşı, puberte durumu, boy kısalığının farkedildiği dönem, başvuru yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulguları, farklı zaman dilimlerinde yapılan iki ayrı büyüme hormonu uyarı testinin sonuçları, priming varlığı, kranial MR görüntüleme bulguları, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, almış oldukları diğer ilaçlar) kaydedildi.

Antropometrik ölçümler: Tüm hastaların boyları pediatrik endokrinoloji polikliniğinde bulunan Harpenden Stadiometresi ile ölçüldü. Ölçümler tekniğine uygun olarak şu şekilde yapıldı: ayakkabı, çoraplar ve toka çıkarıldı. Ayaklar yan yana ve zemin üzerinde düz şekilde tutulup topuklar, kalça ve skapula ölçüm aletine temas ettirilerek uygun pozisyona getirildi. Kollar vücudun yan tarafında gevşek şekilde, baş ise dikkatlice 'Frankfurt Düzlemi' olarak adlandırılan ve meatus akustikus externusla orbitanın alt sınırının aynı horizontal düzlemde bulunduğu pozisyonda tutuldu. Çocuğa nefes alması söylenerek inhalasyon sırasında mastoidler üzerinden yukarı doğru basınç yapıldı. Nefes vermesi söylenerek, gevşediğinde baş üzerindeki basınç sürdürülüp çocuk tam olarak expirasyon yapıldığında ölçüm alındı. Supin pozisyonundaki ölçümler; ayakta duramayan daha küçük çocuklarda (2 yaşın altındakilerde) ve ayakta durmada fizik yetersizlikten dolayı zorluk çeken büyük çocuklara uygulandı. Pozisyon iki kişi tarafından dikkatlice sağlandı. Bir kişi baş ile baş düzeyi arasındaki uygun teması sağlarken, diğeri sırt, bacak ve ayakları uygun pozisyona getirerek ölçüm yapıldı. Olguların boyunu değerlendirmek için Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladığı persentil tablosu kullanıldı (72).

Boy SDS (Z skoru için); Bireyin Boyu(cm)-Yaş ve cinsine göre normal ortalama değer  
Yaş ve cinsine göre normal ortadan sapma

Hedef boy ölçümleri; Erkek çocuklarda: Anne boyu +Baba boyu +13 / 2  
Kız çocuklarda: Anne boyu +Baba boyu – 13 /2 formülleri kullanıldı.

Hastaların vücut ağırlığı, hastalar soyundurulup iç çamaşırını kalacak şekilde elektronik tartı aletiyle ölçüldü. Her seferinde aynı alet kullanıldı ve her tartı öncesi ayar kontrolü yapıldı.

Tüm hastaların tedavi başlangıcında pubertede olup olmadıkları dosya verileri kullanılarak kaydedildi. Pubertal durumun değerlendirilmesinde Tanner evrelemesi kullanıldı. Erkeklerde prader orşimetresi ile testis volümü ölçülüp testis volümünün 4 ml'nin üzerine çıkması genital evre II olarak değerlendirildi. Kızlar için meme gelişimi evre II, erkekler için genital evre II olması puberteye girme olarak kabul edildi (73,74).

Hastalara sol el bileği grafisi çekilerek düzeltilmiş Greulich-Pyle atlasındaki standartlarla karşılaştırıldı ve kemik yaşı tespit edildi (75).

Takvim yaşı, büyüme hızı, ilaç kullanım süresi hesaplanırken desimal yaş tablosu kullanıldı (76). BH eksikliği düşünülen tüm hastalara insülin tolerans testi / L-DOPA testlerinden oluşan iki BH uyarı testi uygulandı. İnsülin tolerans testi için sabah aç olarak gelen hastalardan BH için bazal kan alındıktan sonra 0,1 ünite/kg dozunda kristalize insülin yapıldı ve 30-60-90 dakikalarda yine BH için serum örnekleri alındı. Hipoglisemi oluşumunu göstermek için eş zamanlı kan şekeri ölçümleri de yapıldı.

L-DOPA testinde ise yine sabah aç karnına bazal kan alındıktan sonra 10-20 kg arasındakilere 125 mg, 20 kg üstündekilere 250 mg, 30 kg'ın üstündekilere ise 375 mg oral olarak test öncesi tek doz L-DOPA verilip 0-30-60-90. dakikalarda BH ölçümü için kan alındı. Olgular vertigo, bulantı, kusma ve kardiyovasküler sorunlar yönünden yakın izleme alındı (77). Her iki uyarı testinde bulunan BH pik değerleri kaydedildi. Her iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml altında bulunması ile BH tedavisi başlandı.

Her iki uyarı testinden 3 gün önceden başlayıp test gününe kadar 10 yaşından büyük ve puberteye girmemiş erkek hastalara 80-100 mg IM tek doz depo testosteron ve kız hastalara test öncesi boyunca 1,25mg/gün östradiol tablet oral verilerek priming yapıldı. Bu hazırlama, test boyunca normal BH cevabını sağlayarak peripubertal dönemdeki geçici BH yetersizlikli çocukların tanısını sağlamaktadır (78).

Tüm hastalarda yılda bir hemogram, 6 ay aralarla açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, karaciğer, böbrek fonksiyonlarını içeren tam biyokimya, T3, T4, TSH çalışıldı. Hipotiroidi saptananlara TRH testi yapılarak hipotalamik/hipofizer ayrımı yapıldı. Hastaların kranial MR incelemeleri anlaşmalı özel görüntüleme merkezlerinde çekilerek değerlendirildi.

Hastalarda BH eksikliği tanısı aşağıdaki kriterlere sahip olanlara konuldu (79):

- a) Takvim yaşına göre boy 3 persantil altı (Neyzi standartlarına göre )
- b) Takvim yaşına göre büyüme hızı -2,5 SDS veya daha altı
- c) Kemik yaşı takvim yaşından 2 yıl veya daha fazla geri
- d) En az 2 farmakolojik uyarı testinde BH yanıtı 10 ng/ml altında

BH eksikliği tanısı konan prepubertal olgulara 15 Ü / m<sup>2</sup>/hafta dozunda BH tedavisi uygulandı.

## **İSTATİKSEL YÖNTEM:**

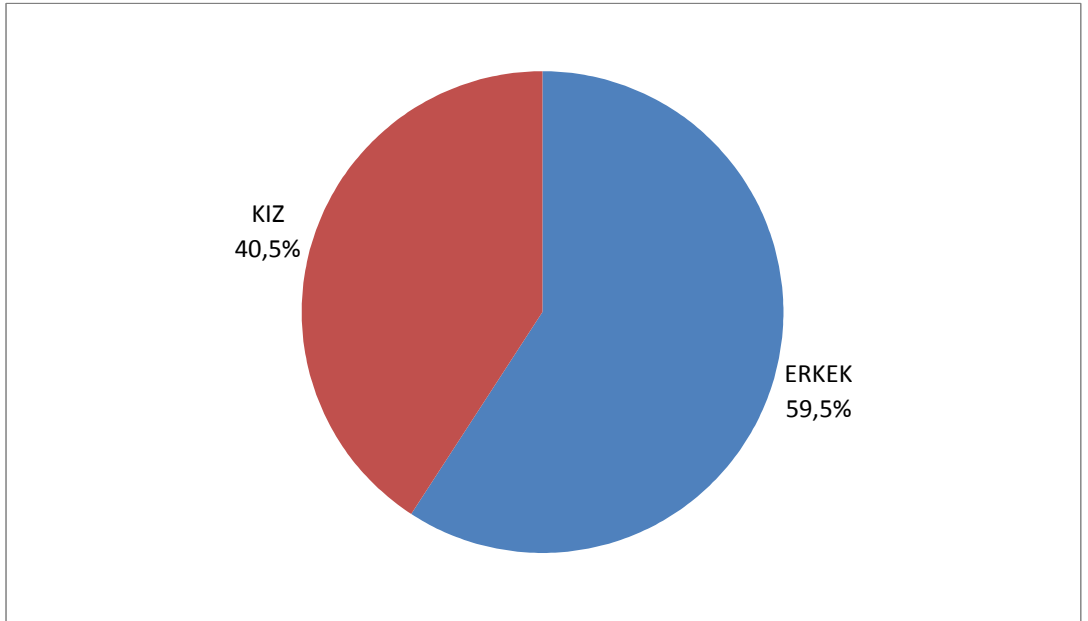
Verinin çözümlenmesinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Ölçümle belirlenen veriler ortalama olarak, gruplanmış veriler yüzde dağılımı olarak verildi. Gruplanmış verilerin karşılaştırılmalarında Ki- kare, Fisher X<sup>2</sup> testi kullanıldı. Ölçümle belirlenen verilerin çözümlenmesinde iki grubun karşılaştırılmasında parametrik koşulları sağlayan verilerde bağımsız gruplarda t testi, sağlamayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grupların karşılaştırılmasında nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis Varyans Analizinde anlamlılık saptandığında farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

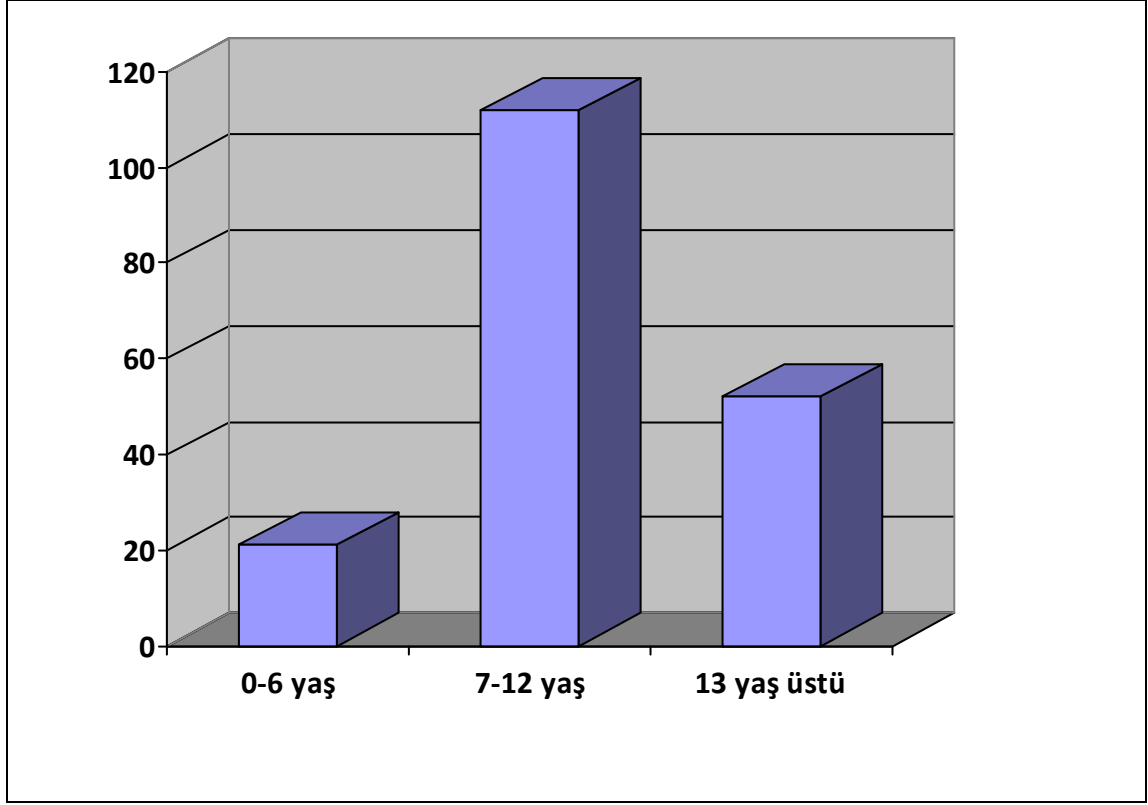
**Tablo 4.1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı**

	n	%
Erkek	110	59,5
Kız	75	40,5
Toplam	185	100

Toplam BH tedavisi alan 185 hastanın 110'u erkek (%59,5) ve 75'i kız (%40,5) hastadan oluşuyordu.

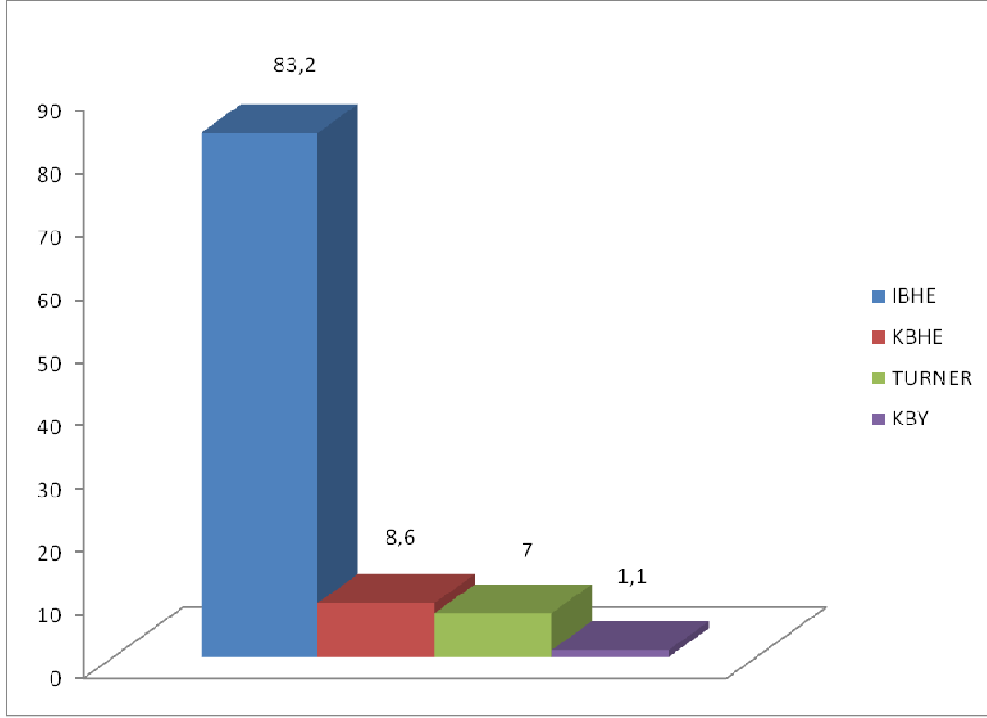


**Şekil 4.1: Çalışma grubumuzun cinsiyet dağılımı**



**Şekil 4-2: Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı**

Hastaların yaşları 3 yaş ile 16 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $10,37 \pm 3,3$  yıl olarak tespit edildi. Yaş gruplarına göre dağılım yapıldığında hastaların 21'i (%11) 0-6 yaşları arasında, 112'si (%61) 7-12 yaşları arasında, 52'si (%28) 13 yaş üzerinde idi (Şekil 4-2).



IBHE: İdiopatik büyüme hormonu eksikliği, KBHE: Kombine büyüme hormonu eksikliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

### Şekil 4.3: Hastaların Tanı Dağılımları

**Tablo 4.2 : BH Eksikliği Tanısı Alan Hastaların Tanı Dağılımları**

	n	%
IBHE	154	83,2
KBHE	16	8,6
Turner Sendromu	13	7
KBY	2	1,1
Toplam	185	100

IBHE:İdiopatik büyüme hormonu eksikliği, KBHE:Kombine büyüme hormonueksikliği

Çalışma grubumuzdaki BH eksikliği tanısı alan hastaları tanı dağılımlarına göre dört grupta topladık. Olguların %83,2'sinde idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (IBHE), %8,6 hastada kombine büyüme hormonu eksikliği (KBHE), %7 hastada Turner sendromu, %1,1 hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanıları ile

izlenmekteydi. IBHE olan olguların 68 tanesinin doğum öyküsü eksikti. IBHE doğum öyküsü mevcut olanların 70 tanesi normal spontan vaginal doğum (NSVD), 16 tanesi sezaryan (C/S) ile doğmuştu. NSVD ile doğan olguların birinde makat geliş, 5'inde doğumda hipoksi öyküsü mevcuttu. KBHE tanılı olgulardan 2 tanesinde asfiksi öyküsü mevcuttu. Diğer hastalarda doğum öyküsünde önemli bir özellik saptanmadı.

**Tablo 4.3: İdiopatik BH Eksikliği – Kombine Hormon Eksikliği Tanılı Hastaların Yıllık Büyüme Hızlarının Karşılaştırılması**

Tanı	Yıllık Büyüme Hızı			
	n	Ortalama	S	p*
İdiopatik BH eksikliği	154	3,14	1,44	0,076
Kombine Hormon eksikliği	16	2,31	1,73	
	Yıllık Büyüme Hızı SDS			
İdiopatik BH eksikliği	154	-2,70	1,91	0,662
Kombine Hormon eksikliği	16	-2,86	2,55	

\*Mann-Whitney U testi

Yıllık büyüme hızı ve yıllık büyüme hızı SDS açısından IBHE VE KBHE olanlar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4: Hastaların Başvuru Anındaki Yıllık Büyüme Hızları**

	n	Yıllık büyüme hızı (cm/yıl)				p*
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma	
Erkek	110	0,00	6,00	2,78	1,36	0,490
Kız	75	0,00	5,50	2,91	1,13	

\*Bağımsız gruplarda t testi

Başvuru anındaki yıllık büyüme hızında cinsiyete göre farklılık yoktu ( $p=0,490$ ).

**Tablo 4.5 : Hastaların Tanı Anındaki Cinsiyet Dağılımı Açısından Yıllık Büyüme Hızları**

	n	Yıllık büyüme hızı (cm/yıl)				p*
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.Sapma	
Erkek	110	0,00	7,35	3,09	1,61	0,876
Kız	75	0,00	6,00	3,12	1,30	

\*Bağımsız gruplarda t testi

Tanı anındaki yıllık büyüme hızında cinsiyete göre farklılık yoktu (p=0,876). Erkeklerle kızlar arasında başvuru anında ve tanı anında anlamlı fark bulunamadı (p<0,05).

**Tablo 4.6 : Hastalarda (n:130)\* Cinsiyet Dağılımı Açısından Beklenen Hedef Boy (cm) ve Hedef Boy SDS**

	n	Hedef Boy			Std.Sapma	p**
		Minimum	Maksimum	Ortalama		
Erkek	78	151,50	181,00	166,29	5,85	<0,0001
Kız	52	142,00	167,00	155,91	5,11	
Hedef Boy SDS						
Erkek n:78		Kız n:52			P*	
-1,15±0,93		-0,72±0,85			0,008	

\*Hastalardan 55'nin anne baba boyu öğrenilemediği için hedef boy hesaplaması gerçekleştirilemedi.

\*\*Bağımsız gruplarda t testi

#### Hedef Boy

Erkek cinsiyet için hedef boy= (anne boyu +baba boyu +13)/2

Kız cinsiyet için hedef boy= (anne boyu +baba boyu -13)/2 formülleri kullanıldı.

Kız ve erkek gruplarının arasında hedef boy ve hedef boy sds açısından anlamlı fark mevcuttu (p<0,05).



**Tablo 4.7: Hastaların Başvuru ve Tanı Anında Pubertal Durumu**

Başvuru puberte durum	n	%
Prepubertal	159	85,9
Pubertal	26	14,1
Tanı puberte durum	n	%
Prepubertal	142	76,7
Pubertal	43	23,3

**Tablo 4.8: Prepubertal ve Pubertal Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri**

	Prepubertal n:159	Pubertal n:26	p*
Boy SDS	-3,46 ± 1,09	-3,47 ± 1,12	0,874
Ağırlık SDS	-2,06 ± 0,74	-1,84 ± 0,7	0,626
BMI SDS	-0,52 ± 1,31	0,03 ± 1,48	0,089
TY/KY	1,68 ± 0,62	1,28 ± 0,15	<0,0001
PAH SDS	-0,85 ± 1,36	-1,80 ± 1,21	<0,0001

\*Mann-Whitney U testi

Prepubertal ve pubertal iki grup arasında başvuru anında boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı fark yoktu. Takvim yaşının kemik yaşına oranı prepubertal dönemde anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Bu durum prepubertal dönemde kemik yaşının takvim yaşına göre daha geri olmasına bağlanmıştır. Pubertal dönemde PAH SDS anlamlı olarak geridir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.9: Prepubertal ve Pubertal Olguların Tanı Anındaki Oksolojik Verileri**

	Prepubertal N=142	Pubertal N=43	p*
Boy SDS	-3,70 ±1,13	-3,36 ± 0,88	0,051
Ağırlık SDS	-2,09 ± 0,78	-2,00 ± 0,96	0,820
BMI SDS	-0,42 ± 1,29	-0,33 ± 1,61	0,613
TY/KY	1,69 ± 0,59	1,31 ± 0,17	<0,0001
PAH SDS	-0,87 ± 1,30	-1,36 ± 1,34	0,008

\*Mann-Whitney U testi

Prepubertal ve pubertal iki grup arasında tanı anında boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı fark yoktu. Takvim yaşının kemik yaşına oranı prepubertal dönemde anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Bu durum prepubertal dönemde kemik yaşının takvim yaşına göre daha geri olmasına bağlanmıştır. Pubertal dönemde PAH SDS anlamlı olarak geridir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.10 :Hastaların Kranial MR Görüntüleme Bulgularının Dağılımı**

Kranial MR	n	%
Normal	147	79,5
Hipofiz hipoplazisi	19	10,3
Ektopik nörohipofiz	10	5,4
Kraniofaringioma	1	0,5
Hipofiz hipoplazisi+Ektopik nörohipofiz	4	2,2
Chiari Tip 1 malformasyonu	2	1,1
Empty Sella	2	1,1
Toplam	185	100

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlemi sırasında yapılan kranial MR incelemelerinde hastaların %79,5'i normal olarak değerlendirilirken, hastaların %20,5'inde çeşitli kranial patolojiler saptandı. Çalışma grubumuzda en sık rastlanan patoloji hipofiz hipoplazisiydi (%10,3 n=19) .

**Tablo 4.11 : Hastaların Almakta Oldukları Diğer Tedaviler**

	n	%
Na-L tiroksin, Hidrokortizon, Testosteron, Desmopressin,	1	0,5
Na-L tiroksin, Hidrokortizon, Testosteron	1	0,5
Estradiol	2	1,1
Na-L tiroksin, Estradiol	3	1,6
Na-L tiroksin, Hidrokortizon	3	1,6
Na-L tiroksin	21	11,4
Yok	154	83,2

Çalışma grubumuzdaki BH eksikliği tanısı alan hastalarımızın %83,2'sinde büyüme hormonu dışında ek hormon tedavi ihtiyacı olmamıştı.

**Tablo 4.12 : IBHE, KBHE, Turner Sendromu Gruplarının Kranial MR Görüntüleme Bulgularının Dağılımı (%)**

	IBHE ( % )	KBHE (%)	Turner ( % )
Normal	84,4	18,8	92,3
Hipofiz hipoplazisi	11,0	6,3	7,7
Ektopik nörohipofiz	2,6	37,5	-
Kraniofaringioma	-	6,3	-
Hipofiz hipoplazisi+Ektopik nörohipofiz	0,6	18,8	-
Chiari Tip 1 malformasyonu	1,3	-	-
Empty Sella	-	12,5	-

IBHE, KBHE ve Turner Sendromu gruplarının kranial MR görüntüleme bulguları değerlendirildi. IBHE grubunda %84,4'ünde kranial MR görüntüleme bulguları normaldi. IBHE grubunun %11'inde hipofiz hipoplazisi, %2,6'sında ektopik nörohipofiz, %0,6'sında hipofiz hipoplazisi+ektopik nörohipofiz, %1,3'ünde chiari tip 1 malformasyon saptandı. KBHE grubunda sadece %18,8'sinde kranial MR görüntüleme bulguları normaldi. KBHE grubunun %81,2'sinde çeşitli intrakranial patolojiler mevcuttu. Turner sendromu grubunun %92,3'ünde kranial MR görüntüleme bulguları normaldi.

**Tablo 4.13 : Tanılarına Göre Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Verileri**

	IBHE Ort±SD	KBHE Ort±SD	Turner Ort±SD	p*
Başvuru yaşı(yıl)	10.08 ± 3,35	9,43 ± 3,75	9,87 ± 3,57	0,064
Boy SDS	-3,38 ± 1,07	-4,04 ± 1,2	-3,81 ± 1,08	0,03
BMI SDS	-0,57 ± 1,33	-0,26 ± 1,09	0,13 ± 1,38	0,008
PAH SDS	-0,98 ± 1,39 (median -0,56)	-0,40 ± 0,85 (median 0,00)	-1,94 ± 1,35 (median -2,17)	0,007
Anne babaya göre düzeltilmiş SDS	-2,27 ± 1,36	-3,5 ± 1,53	-2,86 ± 0,72	0,043
TY / KY	1,56 ± 0,49	2,40 ± 1,08	1,37 ± 0,28	<0,0001

\*Kruskal –Wallis varyans analizi

IBHE, KBHE, Turner grubu başvuru anındaki oksolojik verileri değerlendirilmiştir. KBHE grubunda boy SDS anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu ( $p < 0,05$ ). IBHE grubunun KBHE grubuna göre BMI SDS anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu ( $p < 0,05$ ). Turner grubunda PAH SDS anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu. ( $p < 0,05$ ). Anne babaya göre düzeltilmiş SDS KBHE grubunda IBHE göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0,05$ ). Takvim yaşının kemik yaşına oranı KBHE grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p < 0,05$ ). Bu durum kemik yaşının KBHE grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak geri olmasına bağlanmıştır.

**Tablo 4.14 : Tanılarına Göre Olguların Tanı Anındaki Oksolojik Verileri**

	IBHE	KBHE	Turner	P*
Tanı yaşı	11,06 ± 3,25	10,19 ± 3,69	10,91 ± 3,03	0,259
Boy SDS	-3,51 ± 1,04	-4,34 ± 1,21	-3,93 ± 1,07	0,030
BMI SDS	-0,51 ± 1,35	-0,32 ± 1,08	0,02 ± 1,5	0,008
PAH SDS	-0,99 ± 1,35 (median:-0,54)	-0,41 ± 0,82 (median:0,00)	-1,84 ± 1,21 (median:-2,19)	0,007
Anne babaya göre düzeltilmiş SDS	-2,41 ± 1,44	-4,04 ± 1,32	-3,0 ± 0,75	0,043
TY/KY	1,55 ±0,53	2,20±0,58	1,35±0,24	<0,0001

\*Kruskal –Wallis varyans analizi

IBHE, KBHE, Turner grubunun tanı anındaki oksolojik verileri değerlendirildi. KBHE boy SDS değeri IBHE'ne göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Tanı anında BMI SDS değeri IBHE grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak değerlendirildi ( $p<0,05$ ). PAH SDS Turner grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). KBHE grubunda anne babaya göre düzeltilmiş SDS değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). KBHE grubunda kemik yaşı anlamlı derecede geri olarak saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.15: IBHE, KBHE, Turner Sendromu Tanılı Olguların Büyüme Hormonu Uyarı Testlerine Yanıtlarının Pik Değerlerinin Karşılaştırılması**

	IBHE Ort±SD	KBHE Ort±SD	TURNER Ort±SD	P*
ITT	3,33±2,76	0,82±1,21	3,54±2,15	<0,0001
L-DOPA	3,54 ± 2,72	1,32±1,88	5,01±3,05	<0,0001

\*Kruskal –Wallis varyans analizi

Üç grubun büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmıştı. KBHE grubunda uyarı testleri yanıtlarının pik değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 4.16: IBHE, KBHE, Turner Sendromu Tanılı Olguların Yıllık Büyüme Hızlarıyla Büyüme Hormonu Uyarı Testleri Pik Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi**

		Yıllık büyüme hızı (cm/yıl)		
		IBHE*(n=154)	KBHE ** (n=16)	Turner** (n=13)
ITT	r	-0,013	-0,001	-0,511
	p	0,872	0,996	0,0741
L-Dopa	r	0,055	-0,106	0,209
	p	0,498	0,696	0,492

r: korelasyon katsayısı

\*Pearson korelasyon katsayısı

\*\*Spearman korelasyon katsayısı

IBHE olgularında ITT uyarı testi pik değerleriyle yıllık büyüme hızı arasında ters yönde düşük düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştı. L-dopa uyarı testi pik değerleriyle yıllık büyüme hızı arasında düşük düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştı ( $p>0,05$ ).

KBHE grubunda ITT ve L-dopa uyarı testi pik değerleriyle yıllık büyüme hızı arasında ters yönde düşük düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştı ( $p>0,05$ ).

Turner grubunda ITT uyarı testi pik değerleriyle yıllık büyüme hızı arasında ters yönde orta düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştı. L-dopa uyarı testi pik değerleriyle yıllık büyüme hızı arasında düşük düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptanmıştı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17: IBHE Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi**

	Başvuru Ort±SD	Tanı Ort±SD	P*
Boy SDS	-3,38 ± 1,07	-3,51 ± 1,03	<0,0001
BMI SDS	-0,57 ± 1,33	-0,50 ± 1,34	0,253
PAH SDS	-0,97 ± 1,39	-0,98 ± 1,34	0,909
Kemik yaşı	7,09 ± 3,05	7,82 ± 3,08	<0,0001
TY/KY	1,56±0,49	1,55±0,52	0,673

\*Bağımlı gruplarda t testi

IBHE grubunda boy SDS tanı anında anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). BMI SDS ve PAH SDS başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik yoktu. Kemik yaşı tanı anında anlamlı olarak artmıştı. Kemik yaşına göre takvim yaşında arttığı için takvim yaşının kemik yaşına oranı başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik yoktu. Takvim yaşı ilerken kemik yaşında eş zamanlı ilerlemişti.

**Tablo 4.18: KBHE Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi**

	Başvuru Ort±SD	Tanı Ort±SD	P*
Boy SDS	-4,03 ± 1,20	-4,33 ± 1,21	0,004
BMI SDS	0,26 ± 1,09	0,31 ± 1,07	0,754
PAH SDS	-0,40 ± 0,85	-0,40 ± 0,82	1,000
Kemik yaşı	4,63 ± 2,63	5,11 ± 2,56	0,010
TY/KY	2,39 ± 1,01	2,19 ± 0,57	0,975

\*Wilcoxon işaretli sıralar testi

KBHE grubunda boy SDS tanı anında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu ( $p<0,05$ ). BMI SDS ve PAH SDS başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir

değişiklik yoktu. Kemik yaşı tanı anında anlamlı olarak artmıştı. Kemik yaşına oranla takvim yaşıda arttığı için takvim yaşının kemik yaşına oranı başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik yoktu. Takvim yaşı ilerken kemik yaşıda eş zamanlı ilerlemişti.

**Tablo 4.19: Turner Tanılı Olgularımızda Başvuru ve Tanı Anındaki Parametrelerin Değişimi**

	Başvuru Ort±SD	Tanı Ort±SD	p*
Boy SDS	-3,80 ± 1,08	-3,92 ± 1,07	0,388
BMI SDS	0,12 ± 1,37	0,021 ± 1,50	0,530
PAH SDS	-1,93 ± 1,35	-1,84 ± 1,20	0,214
Kemik yaşı	7,58 ± 3,06	8,35 ± 2,59	0,042
TY/KY	1,36 ± 0,28	1,34 ± 0,23	0,917

\*Wilcoxon işaretli sıralar testi

Boy SDS, BMI SDS ve PAH SDS başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik yoktu. Kemik yaşı; başvuru ve tanı ölçümleri arasında anlamlı bir değişiklik yoktu. TY/KY; başvuru ve tanı anında anlamlı değişiklik yoktu. Takvim yaşı ilerken kemik yaşı da eş zamanlı ilerlemişti.



## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden biridir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır. Boy kısalığının etiyolojik nedenlerinin ve bunların toplumdaki sıklığının bilinmesi, ayırıcı tanıda fizik bakı ve istenecek laboratuvar incelemelerinin seçiminde doktorların bilinçlenmesine katkıda bulunacaktır. Doğaldır ki genetik, prenatal, postnatal ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir. Kısa boyluluğun kesin tanısı için hiçbir araştırmanın eksik bırakılmaması, öncelikle çocuğun gerçekten kısa boylu olup olmadığının ve büyüme hızının belirlenmesi gerekir.

Boy ölçüsüne bir kez bakılması yeterli değildir. Büyüme hızı için mevsimsel dalgalanmalar da göz önüne alınarak en az 1 yıllık izlem gerekmektedir (80,81). Tanner ve arkadaşları tarafından büyüme hızı değerleri standardize edilmiştir. Buna göre en az yıllık büyüme hızı ortalama değeri; iki yaşına kadar 8 cm, üç yaşına kadar 7 cm, 4-12 yaş içinse 5 cm olmalıdır (81,82). Büyüme hızı SDS değeri olarak da verilebilir. Büyüme hormonu eksikliğinde yıllık uzama hızı çocuğun yaşına ve cinsine göre -2 SD'nin altındadır.

Kısa boyla başvuranların çok az bir kısmı tedaviye gereksinim göstermektedir. BH eksikliğinin toplumdaki sıklığı, çeşitli kaynaklarda farklı olup 1/2.200 ile 1/10.000 arasında değişmektedir (2). Kuzeydoğu İngiltere'de ise 1/30.000 gibi düşük bir oran bildirilmiştir (83). Öncelikle, kısa boyun normal varyant mı, patolojik mi olduğunun ayrımı yapılmalıdır. Kısa boylu çocukların %80'i normal varyant, %20'si ise patolojiktir (82,84). Patolojik boy kısalığı olanların için de BH eksikliği saptanmalıdır. BH eksikliği, patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünü oluşturur (2,3).

BH eksikliği tanısı alan Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinden izlemimizde olan 185 hastanın 110 tanesi erkek (%59,5), 75 tanesi kız (%40,5) hastadan oluşuyordu. BH eksikliği tanısı ile ilgili olarak bildirilen çalışmaların hemen hepsinde olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır; örneğin İngiltere'de 1987'de yapılan bir çalışmada

tedaviye alınan BH eksikliği olanların %61,1'inin erkeklerden %38,9'unun ise kızlardan oluştuğu bildirilmiştir. Vliet ve arkadaşlarının 1983'de 15 hastada yaptıkları değerlendirilmede olguların 2/3'ünün erkek olduğunu bildirilmiştir (85). Vanderschveren ve arkadaşları 1990'da çeşitli merkezlerde tedavi görmüş 2580 kısa boylu çocuğu değerlendirdikleri bir çalışmada olguların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğunu belirtmişlerdir (86). Avusturya, Fransa, Almanya ve İsviçreyi içeren çok merkezli bir çalışmada BH eksikliği olan olguların %71'ini erkekler %29'unu kızlar oluşturmuştur. Çek Cumhuriyetinde 1993'de yapılan insidans çalışmasında ise 14-16 yaş grubunda idiopatik BH eksikliği oranının 1/10200 olduğu ve erkek ile kız arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (87). Bazı kaynaklarda erkeklerde BH eksikliğinin kızlardan 4 kat gibi çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (2). 2003 yılında Kabi Pharmacia İnternational Growth Study (KIGS) BH çalışma grubu, idiopatik BH eksikliği nedeniyle tedavi ettikleri 195 çocuk hastanın 117 tanesinin erkek, 78 tanesinin kız olduğunu bildirdiler (88). Bu durum BH eksikliğinin gerçekten erkeklerde daha fazla mı olduğu yoksa, Vimpani'nin (89) ifade ettiği gibi kızların yeterince araştırılmadığı için mi böyle bir sonucun çıktığı ve toplumda kısa boyluluğun kızlarda daha kabul edilebilir bir durum mu olduğu, ailelerin erkeklerin kısa boylu oluşlarına daha mı duyarlı olduğu gibi soruları akla getirmektedir. Bu soruya toplum içinde yapılan çalışmalarla ve her çocuğun büyümesinin düzenli olarak izlendiği sağlık sistemleriyle yanıt bulunabileceği düşünülmektedir.

BH eksikliği saptanan hastaların %25'inin temelinde organik bir neden (travma, tümör, irradyasyon, anatomik kusur v.b.) bulunur. Geri kalan %75 hastanın tanısı idiopatik büyüme hormon eksikliğidir (90).

Vanderschveren ve arkadaşları 1990'da çeşitli merkezlerde tedavi görmüş BH eksikliği olguların %78,5'inde idiopatik, %21,5'inde ise organik BH eksikliği olduğunu, izole BH eksikliğinin idiopatik olanlarda daha fazla olduğunu organik olanların da en az %50'sinde multiple BH eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (86).

Dünyadaki 4 büyük BH çalışma grubunun, National Cooperative Büyüme Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia İnternational Growth Study (KIGS), Australasion Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (ICGS) 1997-1998 yılları arasında yaklaşık 100.000 hastadan

oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'nı idiopatik izole BH eksikliği, %10-14'lük kısmını kombine BH eksikliği ve %10-15'lik kısmını Turner sendromlu olgular oluşturmaktadır iken, aynı çalışma gruplarında idiopatik boy kısalığı, KBY, IUGR gibi boy kısalığının diğer nedenleriyle BH kullanan hastalar toplam hasta sayısının yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır (91).

Çalışma grubumuzda BH kullanan hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek oranı %83,2 ile idiopatik BH eksikliği oluşturmaktaydı. Grubumuzda %8,6 kombine büyüme hormonu eksikliği, %7 Turner sendromu, %1,1 KBY yer almaktaydı. Kombine büyüme hormonu eksikliği tanılı grubumuzda 11 hasta panhipopituitarizm tanısıyla izlenmekteydi.

7. Uluslararası Akdeniz Pediatri Dernekleri Kongresi'nde 1993'de sunulan idiopatik büyüme hormonu eksikliği olan yaşları 5,5-14,5 arasında değişen 23 çocuğun tedavi öncesi KY=3,4, ortalama SDS  $-4,17 \pm 2,02$  YBH= 4 cm/yıl altında olduğunu saptamıştır (92).

İspanya'da 1992'de memeli hücre orjinli BH tedavisi verilen idiopatik BH eksikliği olan olgular üzerinde yapılan çok merkezli çalışmada; tedavi öncesi yıllık büyüme hızı  $4,0 \pm 1,5$ cm/yıl boy SDS  $-3,5 \pm 1,1$  saptanmış, istatistiksel olarak tedavi öncesi kemik yaşı  $4,6 \pm 2,9$  olarak hesaplanmıştır (93).

Avusturya, Fransa, İtalya, İsviçre, İngiltere ve ABD'de 1992'de tedavi alan 304 olguyu değerlendiren Stubbe ve arkadaşları olguların tanı anında yıllık büyüme hızlarını  $3,5 \pm 1,1$ cm/yıl olarak saptamıştır. Gene Murphy ve arkadaşlarının 1990 yılında 3 olgu büyüme hormonu tedavisi için 2 yıl gözlemlenmiş; tedavi öncesi olguların yıllık büyüme hızı  $3,2 \pm 1,3$ cm/yıl olarak hesaplanmıştır. (94).

Avusturya, Fransa, Almanya, İsviçrede uygulanan GH tedavisinin 1991'de Keller ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı  $2,9 \pm 1,1$ cm/yıl olarak saptanmıştır (95).

Çin'de 1990'da idiopatik büyüme hormonu eksikliği olan 59 olgu izleme alınmış, tedavi öncesi yıllık büyüme hızları  $2,8 \pm 1$ cm/yıl olarak saptanmıştır (96).

Çalışma grubumuzdaki tanı anındaki idiopatik büyüme hormonu eksikliği yıllık büyüme hızı  $3,14 \pm 1,44$ , yıllık büyüme hızı SDS  $-2,70 \pm 1,91$ ; kombine büyüme hormonu eksikliği yıllık büyüme hızı  $2,31 \pm 1,73$ , yıllık büyüme hızı SDS  $-2,86 \pm 2,55$  olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.3).

Çalışma grubumuzda tanı anında yıllık büyüme hızı ortalama  $3,12$  saptandı (en düşük=  $0,00$  en yüksek=  $7,33$ ). Tanı anında cinsiyete göre anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,876$ ). Erkeklerde en düşük  $0,00$  en yüksek  $7,35$  ortalama  $3,09$  cm/yıl kızlarda en düşük  $0,00$  en yüksek  $6,00$  ortalama  $3,12$  cm/yıl olarak saptandı (Tablo 4.5). Olguların cinsiyete göre hedef boyları hesaplandı. Erkeklerde hedef boy en düşük  $151,50$  en yüksek  $181,00$  ortalama  $166,29$  cm, kızlarda hedef boy en düşük  $142,00$  en yüksek  $167,00$  ortalama  $155,91$  cm olarak bulundu (Tablo 4.6).

Olguların başvuru anındaki pubertal durumu değerlendirildiğinde  $142$  hastanın prepubertal ( $\%76,7$ ),  $43$  hastanın pubertal ( $\%23,3$ ) olduğu saptandı. BH tedavisini etkileyen faktörleri incelemek için, tüm olguların pubertal durumlarına göre pubertesi olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayırdığımızda iki grup arasında başvuru ve tanı anındaki boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Pubertesi olmayan grupta TY/KY oranı daha yüksek olarak saptandı. PAH SDS pubertal dönemde anlamlı olarak daha geriydi. Bilindiği gibi pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir ve pubertal dönemde ortalama erkeklerde  $28$  cm, kızlarda  $25$  cm bir boy uzaması olmaktadır ( $97$ ). Görüldüğü gibi puberteye kadar olan büyüme ile final boyun  $\%85-90$ 'a kadarı sağlanmaktadır ve olgular puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse erişkin boyları da o kadar iyi olmaktadır. Burada BH tedavisinin pubertal başlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler BH eksikliğin anatomik nedenlerinin tanısında büyük artış sağlamıştır. İdiopatik BH eksikliği tanısı almış pek çok olguda arka hipofizin ektopik olduğu daha sonra yapılan MR tetkikleri ile anlaşılmıştır. Hipofiz hipoplazisi, hipofiz sapı hipoplazisi veya sap kesesi, empty sella, Arnold Chiari malformasyonu bunlar arasında sayılabilir. Bunlar çoğunda eksiklik inutero başlamıştır. Makat gelişinde sık görülen hipofiz yetersizliğinin sonuç değil, makat gelişinin nedeni olabileceği tartışılmaktadır ( $90$ ).

MR incelemesi hipotalamo-hipofizer aksı en iyi görüntüleyen yöntem olduğundan, BH eksikliği saptanan olgularda BH eksikliği etiyojisi açısından yapılması önerilmektedir (98). İdiopatik izole BH eksikliği olan olgularda %22-60 arasında değişen oranlarda hipoplastik ön hipofiz, ektojik arka hipofiz gibi değişik malformasyonlar bildirilirken, kombine BH eksikliği olan olgularda bu oranlar %62-100 arasında rapor edilmiştir (99-100).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kandemir ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada izole BH ekikliği saptanan 30 çocuk hastanın hipotalamohipofizer bölge MR değerlendirmelerinde 18 hastada (%60) anterior hipofiz hipoplazisi, 4 hastada (%13,3) ektojik arka hipofiz, anterior hipofiz hipoplazisi ve ektojik arka hipofizi olan hastaların 2 tanesinde ince hipofiz sapı bulmuşlar, 1 hastada (%3,3) hipotalamik kitle saptamışlardır. MR görüntülemesi normal olan 8 hastada (%26,6) fonksiyonel bozukluklar düşünülmüştür. Familyal BH eksikliği olan 5 hastada anterior hipofiz hipoplazisi tespit etmişler ve bunun genetik bir zemini olduğunu düşünmüşlerdir (101).

Çalışma grubumuzdaki 185 hastanın yapılan kranial MR değerlendirmelerinde 147 hastada (%79,5) normal bulgulara rastlanırken, 38 hastada (%20,5) çeşitli kranial patolojiler saptandı. Bunlar içinde en sık rastlanan patoloji hipofiz hipoplazisi (%10,3) idi. Diğer patolojiler arasında Ektojik hipofiz (%5,4), kraniofaringioma (%0,5), hipofiz hipoplazisi-ektojik nörohipofiz (%2,2), Chiari Tip 1 malformasyonu (%1,1), empty sella (%1,1) olarak bulundu. Çalışmadaki MR tetkiki bulunan IBHE'li hastaların %15,6'sında çeşitli kranial patolojiler saptanırken KBHE'li hastaların %81,2'sinde değişik patolojiler saptandı.

Çalışma grubumuzda 185 hastadan 154'ünde (%83,2) herhangi bir hormon eksikliği olaya eşlik etmezken 31 hastada (%16,8) kombine BH eksikliği saptandı. En sık eşlik eden hormon eksikliği 21 hasta (%11,4) ile TSH eksikliği idi. 10 hastada (%5,4) iki veya daha fazla sayıda hormon eksikliği vardı.

Çalışma grubumuzda başvuru ve tanı anındaki en şiddetli büyüme geriliğini KBHE'li grupta saptarken, Turner sendromlu olguların da IBHE'li gruptan daha şiddetli büyüme geriliğine sahip olduklarını gördük. IBHE tanılı 154 hastanın tanı

anındaki KY ortalaması 7,82 olarak saptanırken KBHE tanılı 16 hastanın tanı anındaki KY ortalaması 5,11 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ). KBHE'li grup KY yönünden en geri grup olarak bulundu. KBHE'li olgularla ilgili Tanaka ve arkadaşlarının (91,102) bildirdiği iki çalışma da bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi kemik olgunlaşmasından BH, tiroid hormonları ve özellikle seks steroidleri sorumludur (103). BH yanında diğer hormonlarında eksikliği, bu hastalarda şiddetli büyüme geriliğinin yanı sıra kemik yaşının daha geri olmasına yol açmakta ve eksik olan hormonların replasmanı ile daha iyi bir uzama hızı sağlamaktadır.

En önemli bulgularından birinin şiddetli boy kısalığı olduğu Turner sendromlu olgularla ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bu konuda en geniş serilerden biri olan 2793 Turner sendromlu olgunun BH tedavi sonuçlarını içeren KIGS verilerinde bu olguların tanı anında ortalama boy SDS'lerinin -2,7 tanı anındaki ortalama 4,5 cm/yıl olan uzama hızlarına sahip oldukları rapor edilmiştir (104). Çalışma grubumuzdaki Turner sendromlu olguların tanı anındaki boy SDS -3,93 yıllık büyüme hızı 3,34 cm/yıl olarak saptandı. Hem başvuru hem de tanı anında PAH SDS Turner sendromu grubunda anlamlı olarak düşük saptandı.

Çalışma grubumuzda ortalama başvuru yaşı  $9,94 \pm 3,43$ , tanı yaşı  $10,93 \pm 3,28$  olarak saptandı. KIGS verilerine göre ise tanı yaşı  $11,2 \pm 2,9$  olarak hesaplanmıştı. Olgularımızın verileri KIGS verileriyle benzerdi.

KIGS verilerine göre KBHE'li olgularda ortalama tanı yaşı kızlarda 8,5 erkeklerde 10,5 olarak bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda ise KBHE olgularda tanı yaşı ortalaması kızlarda  $11,00 \pm 2,94$  erkeklerde  $11,10 \pm 3,42$  olarak saptandı. Çalışmamızda diğer gruplardan KBHE grubunda ortalama tanı yaşı 10,19 Turner grubunda ise ortalama tanı yaşı 10,91 idi.

BH eksikliği tanı kriterlerinden olan stimülasyona BH yanıtının yetersizliğinin belirlenmesi için yapılması gereken testler konusunda çeşitli görüşler vardır. Bununla birlikte tüm araştırmacılar arasında, BH eksikliğinin ortaya konabilmesi için en az iki stimülasyon yapılmasının gerekli olduğu yönünde görüş birliği bulunmaktadır (105,106). Son yayınlarda daha önce bulunmasında zorluk

çekildiği için kullanılmayan arginin veya klonidinin, uygulanması zor ve riskli olan insülinin yerine kullanılması önerilmektedir.

Olgularımıza insülin ve L-Dopa stimülasyon testleri uygulandı. IBHE, KBHE, Turner gruplarının büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı. KBHE grubunda uyarı testleri yanıtlarının pik değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı ( $p<0,0001$ ). Çalışma grubumuzdaki olguların yıllık büyüme hızlarıyla büyüme hormonu uyarı testleri pik değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.16).

Daha önceki çalışmalarda da görüldüğü gibi BH eksikliği tanısı alan olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı. Pubertal durumlarına göre prepubertal grup çoğunlukta idi. Hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygunluk gösterecek şekilde ilk sırayı IBHE grubu almaktaydı. KBHE grubunda intrakranial patolojiler daha sık görülmekteydi. KBHE grubunda hem tanı hem de başvuru anında kemik yaşı, boy SDS, uyarı testleri pik yanıtları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü.

Büyüme hormonu eksikliği tanısının erken dönemde konulması için çocukların büyüme ve gelişmesinin düzenli olarak izlenmesi önemlidir. Bu konuda sağlık hizmetleri, çocukların düzenli izlemelerini sağlayacak şekilde yapılandırılmalıdır. Tüm sağlık hizmeti basamaklarında hekimler konuyla ilgilenmeli ve eğitilmelidir. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında çocuk izlemlerinin düzenli ve doğru yapılması sağlanmalı ve büyüme ve gelişmesi geri olan çocuklar erken dönemde ikinci basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmelidir. Ailelerin bu konudaki duyarlılıklarını arttırmak için sağlık eğitimleri yapılmalıdır

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların çoğu prepubertal dönemdeydi.
- Takvim yaşı /Kemik yaşı oranı prepubertal dönemde anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu olguların kemik yaşının anlamlı olarak geri olmasına bağlandı. Tahmini erişkin boy SDS (PAH SDS) pubertal dönemde anlamlı olarak geri saptandı. PAH SDS kemik yaşına göre hesaplanan bir veri olduğu için pubertal dönemde anlamlı olarak geri saptandı.
- Çalışma grubumuzda yapılan kranial MR tetkiklerinde hastaların çoğunluğunda patolojik bulgu saptanmadı. En sık saptanan patolojik bulgu hipofiz hipoplazisiydi.
- Hastaların büyük bir çoğunluğunda olaya herhangi bir hormon eksikliği eşlik etmemekteydi.
- Hastaların tanı dağılımı sırasıyla idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (IBHE), Kombine büyüme hormonu eksikliği (KBHE), Turner, Kronik böbrek yetmezliğiydi.
- Yıllık büyüme hızı ve büyüme hızı SDS açısından IBHE ve KBHE tanısı alanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- KBHE grubunda boy SDS ve kemik yaşı daha geri saptandı.
- KBHE grubunda kranial MR görüntülemelerinde diğer gruplara göre intrakranial patolojiler daha fazla saptandı.
- Uyarı testleri pik yanıtları değerlendirildiğinde KBHE grubunda uyarı testleri pik yanıtları daha düşüktü.
- Üç grubun yıllık büyüme hızlarıyla büyüme hormonu uyarı testleri pik değerleri arasında korelasyon saptanmadı.



## 7. ÖZET

**Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların özelliklerinin değerlendirilmesi**

**AMAÇ:** Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri saptanarak bundan sonraki olguların değerlendirilmesinde kullanılmasını amaçladık.

**GEREÇ YÖNTEM:** Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi endokrinoloji polikliniğinde büyüme hormonu eksikliği tanısı alan 185 hastanın dosyaları geriye dönük olarak taranarak olguların; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, ilk başvuru ve tanı anındaki boy ve kilo SDS'leri, BMI SDS'leri PAH SDS hesaplandı. Kemik yaşı, hedef boyu, son yıllardaki uzama oranları, kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları, puberte durumları, bilinen bir hastalık öyküsü, başvuru yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilmesi yapıldı.

**BULGULAR:** Toplam 185 hastanın 110'u erkek (%59,5), 75'i kız (%40,5) idi. Başvuru anında olguların 142 tanesi prepubertal (%76,7), 43 tanesi (%23,3) pubertal dönemdeydi. Toplam 154 olgu (%83,2) idiopatik büyüme hormonu eksikliği tanısı alırken, 16 olgu (%8,6) kombine büyüme hormonu eksikliği, 13 olgu (%7) Turner sendromu, 2 olgu (%1,1) kronik böbrek yetmezliği tanıları ile büyüme hormonu eksikliği tanısı almıştı. Olguların cinsiyet dağılımına göre hedef boy 78 erkek olguda ortalama 166,29 cm hedef boy SDS  $-1,15 \pm 0,93$ , 52 kız hastada ortalama 155,91 cm hedef boy SDS  $-0,72 \pm 0,85$  olarak hesaplandı. Tüm olguların cinsiyet dağılımına göre başvuru ve tanı anında yıllık büyüme hızları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (başvuru  $p=0,490$  tanı  $p=0,876$ ). Olgular prepubertal ve pubertal durumlarına göre karşılaştırıldığında boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı fark bulunamadı. Takvim Yaşı/Kemik Yaşı prepubertal dönemde anlamlı olarak daha fazla olarak saptandı (prepubertal  $1,68 \pm 0,62$  pubertal  $1,28 \pm 0,15$   $p < 0,0001$ ). PAH SDS pubertal dönemde anlamlı olarak daha geriydi (prepubertal -

0,85±1,36 pubertal -1,80±1,21 p<0,0001). Kranial manyetik rezonans görüntüleme bulgularının dağılımında 147 hastanın (%79,5) kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları normal olarak saptandı. Ondokuz hastada (%10,3) hipofiz hipoplazisi, 10 hastada (%5,4) ektopik nörohipofiz, 1 hasta (%0,5) kraniofaringioma, 4 hastada (%2,2) hipofiz hipoplazisi-ektopik nörohipofiz, 2 hastada (%1,1) Chiari Tip 1 malformasyonu, 2 hastada (%1,1) empty sella saptandı. Yüzseksen beş hastadan 154'ünde (%83,2) herhangi bir hormon eksikliği eşlik etmezken 31 hastada (%16,8) kombine büyüme hormonu eksikliği saptandı. En sık eşlik eden hormon eksikliği 21 hasta (%11,4) ile TSH eksikliği idi. Hastaların 10'unda (%5,4) iki veya daha fazla sayıda hormon eksikliği bulunmaktaydı. Olgular tanılarına göre idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, kombine büyüme hormonu eksikliği, Turner sendromu olarak sınıflandırıldığında boy SDS kombine büyüme hormonu eksikliği grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kemik yaşı kombine büyüme hormonu eksikliği grubunda en geri olarak saptandı. PAH SDS Turner grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Başvuru ve tanı yaşı en küçük olan olgular kombine büyüme hormonu eksikliği grubundaydı (başvuru yaş ortalaması=9,43±3,75 tanı yaş ortalaması=10,19±3,09). İdiyopatik büyüme hormonu eksikliği grubunda yıllık büyüme hızı 3,14±1,44 kombine büyüme hormonu eksikliği grubunda yıllık büyüme hızı 2,31±1,73 bulundu (p=0,076). Yıllık büyüme hızı SDS değerleri karşılaştırıldığında idiyopatik büyüme eksikliği yıllık büyüme hızı SDS= -2,70±1,91 kombine büyüme hormonu eksikliği yıllık büyüme hızı SDS=-2,86±2,55 olarak hesaplandı (p=0,662). İdiyopatik büyüme hormonu eksikliği grubunun %15,6'sında intrakranial patolojiler mevcutken KBHE'i grubunun %81,2'sinde intrakranial patolojik bulgular bulunmaktaydı. İdiyopatik büyüme hormonu eksikliği, kombine büyüme hormonu eksikliği, Turner Sendromu tanıli olguların büyüme hormonu uyarı testleri pik değerleri karşılaştırıldığında kombine büyüme hormonu eksikliği grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı (p<0,0001). Üç grubun yıllık büyüme hızlarıyla büyüme hormonu uyarı testleri pik değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

**SONUÇ:** Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı. Pubertal durumlarına göre prepubertal grup çoğunlukta idi. Hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygunluk gösterecek şekilde ilk

sırayı idiyopatik büyüme hormonu eksikliği grubu almaktaydı. Kombine büyüme hormonu eksikliği grubunda intrakranial patolojiler daha sık görülmekteydi. KBHE grubunda hem tanı hem de başvuru anında kemik yaşı, boy SDS, uyarı testleri pik yanıtları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü.

**Anahtar sözcükler:** Büyüme hormonu eksikliği, boy SDS, idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, kombine büyüme hormonu eksikliği, Turner sendromu

## 8. SUMMARY

**Evaluation of cases with growth hormone deficiency in Dr. Behcet Uz Pediatrics and Pediatric Surgery Hospital, Pediatric Endocrinology and Metabolism Clinic.**

**BACKGROUND:** This study aims to reveal data about clinical and laboratory features of children with growth hormone deficiency in Dr. Behcet Uz Pediatrics and Pediatric Surgery Hospital, Pediatric Endocrinology and Metabolism polyclinic in order to get useful information for future cases.

**MATERIAL and METHOD:** In Dr. Behçet Uz Pediatrics and Pediatric Surgery Hospital, Pediatric Endocrinology and Metabolism data of 185 patient with growth hormone deficiency was collected retrospectively. Age, sex, height, weight, BMI and PAH SDS's at the time of first application, bone age, midparental height, gain of height in recent years, cranial MR findings, pubertal conditions, comorbid diseases, symptoms, physical examination and laboratory findings were recorded.

**RESULTS:** Male:female ratio was 110 (59.5%) : 75 (40.5%). At the time of diagnose, 142 (76.7%) of patients were prepubertal, 43 (23.3%) were pubertal. Etiology of growth hormone deficiency was idiopathic in 154 (83.2%) patients, combined growth hormone deficiency in 16 (8.6%) patients, Turner's Syndrome in 13 (7%) patients and chronic renal failure in 2 (1.1%) patients. Midparental height regarding sex was 166.29 (SDS  $-1.15\pm 0.93$ ) in 78 male patient and 155.91 (SDS  $-0.72\pm 0.85$ ) in 52 female patients. There was no significant difference between annual growth rate at the time of application and diagnose (respectively  $p=0.490$  and  $p=0$ ) between male and female patients. Height, weight and BMI SDS scores showed no difference between prepubertal and pubertal children. TY/KY rate was significantly higher in prepubertal patients (prepubertal  $1.68\pm 0.62$  pubertal  $1.28\pm 0.15$   $p<0.0001$ ) and PAH SDS was significantly lower in pubertal patients (prepubertal  $-0.85\pm 1.36$  pubertal  $-1.80\pm 1.21$   $p<0.0001$ ). Cranial MR revealed normal findings in 147 (79.5%) patients. Nineteen (10.3%) patients had pituitary gland hypoplasia, 10 (5.4%) had ectopic neurohypophysis, 4 (2.2%) patients had pituitary gland hypoplasia with ectopic neurohypophysis, 2 (1.1%) patients had Type I Chiari malformation, 2

(1.1%) patients had empty sella syndrome and 1 (0.5%) patient had craniopharyngioma. Combined GH deficiency was detected in 31 (16.8%) patients (21 patients (11.4%) TSH deficiency, 10 (5.4%) two or more hormone deficiencies) whereas 154 (83.2%) had no hormone deficiency. Regarding idiopathic growth hormone deficiency, combined growth hormone deficiency and Turner's syndrome diagnoses; height SDS and bone age scores were significantly lower in combined growth hormone deficiency group whereas PAH SDS was significantly lower in Turner's syndrome. Age at the time of application and diagnosis was the lowest in combined growth hormone deficiency (respectively  $9.43 \pm 3.75$  and  $10.19 \pm 3.09$ ). Annual growth rates were respectively  $3.14 \pm 1.44$  (SDS  $-2.70 \pm 1.91$ ) and  $2.31 \pm 1.73$  (SDS  $-2.86 \pm 2.55$ ) in idiopathic and combined growth hormone deficiency groups ( $p=0.662$ ). Intracranial pathologies were accompanying in 15.6% of idiopathic growth hormone deficiency group and 81.2% of combined growth hormone deficiency group. Maximum value of growth hormone stimulation test was significantly lower in combined group ( $p < 0.0001$ ). Among 3 groups there was no correlation between annual growth rate and maximum value of growth hormone stimulation test.

**CONCLUSION:** Male predominance was found in growth hormone deficiency patients. Majority of the patients were prepubertal. Compatible with the literature the most seen etiology was idiopathic. Cranial pathologies were more frequent among combined growth hormone deficiency and this group had lower scores of bone age, height SDS, growth hormone stimulation responses at the time of both application and diagnosis.

**Key words:** Growth hormone deficiency, height SDS, idiopathic growth hormone deficiency, combined growth hormone deficiency, Turner's Syndrome

## 9. KAYNAKLAR

1. Yordam N, Çalıkoğlu AS. Kısa boylu çocuğa klinik yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 1989; (10) (4): 361-8.
2. Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T. Endokrin Sistem ve Hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt 2*. Acar Matbaacılık İstanbul 1990: 1261-1304, 1656-1657
3. Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ, et al. Differences in physical characteristics, perinatal histories and social background between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature. *Arch Dis Child* 1979; 56:922-8.
4. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol* 1958; 18:901
5. Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev* 1983;4:155-170
6. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313:731-733.
7. Clayton PE and Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. *Đinde: Brook CGD and Hindmarsh PC, editor. Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001: 95-114.
8. Bundak R. Normal Buyume. *Đinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editor. Pediatrik Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003: 39-64.
9. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(1): 11-31.

10. Little BB, Malina RM. Gene-environment interaction in skeletal maturity and body dimensions of urban Oaxaca Mestizo schoolchildren. *Ann Hum Biol* 2007; 34(2): 216-25.
11. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45 Suppl 2: 64-6.
12. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 337: 12-29.
13. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76(3): 478-88.
14. Gunoz H. Buyume Bozuklukları. İçinde: Gunoz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editor. *Pediatric Endokrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003: 65-135.
15. Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Pediatr* 1994; 48 Suppl 1: 25-44.
16. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Infancy growth pattern related to growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77(3): 385-91.
17. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency: preliminary analysis of a national register. The Executive Scientific Committee of the Kabi International Growth Study and the Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 370: 115-21.
18. Ercan O. Adolesanın fiziksel gelisimi. *DU. Cerrahpasa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı II Sempozyumu, Sempozyum Dizisi* 2008; 63: 13-8.

19. Karlberg J, Kwan CW, Gelande L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res* 2003; 60(Suppl 1): 27-35.
20. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. Dinde: Brook CGD and Hindmarsh PC, editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001: 115-23.
21. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N. Estimation of annual height velocity based on short- versus long-term measurements. *Acta Paediatr* 1993; 82(3): 239-44.
22. Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG. The cyclical nature of prepubertal growth. *Ann Hum Biol* 1990; 17(3): 177-98.
23. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008; 34(4): 454-63.
24. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95(12): 1635-41.
25. Marshall WA. Interrelationships of skeletal maturation, sexual development and somatic growth in man. *Ann Hum Biol* 1974; 1(1): 29-40.
26. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45(244): 755-62.
27. Saka HN, Neyzi O. Puberte baslangic yasi değisiyor mu ? *Turk Pediatri Arsivi* 2005; 40: 7- 14.
- 28) Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Pediatr Soc* 2000; 59(2): 317-24.
- 29) Takaishi M. Secular changes in growth of Japanese children. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7(2): 163-73.



30. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255: 8-12.
31. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res* 2007; 68(Suppl. 2):1-120.
32. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, editor. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989: 96-117.
33. Frasier SD. A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974; 53:29-937
34. Rosenfeild RG, Albertsson-Wikland , Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-1540
35. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR(eds): *Williams Text Book of Endocrinology* (9th edition) Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 1427-1507
36. Walker JM, Hughes JA. Tests and Normal Values in Pediatric Endocrinology. In: Brook CGD (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology* (3rd edition). London, Blackwell Science, 1995; pp: 782-798.
37. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45 Suppl 2: 64-6.
38. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18(2): 89-110.

39. Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM(eds) Endocrinology and Diabetes Oxford: University Press.2002: 1001-1008
40. Albertson Wikland K. Characteristics of children with idiopathic short stature in the Kabi-Pharmacia International Growth Study and their response to growth hormone treatment. Acta Paediatr Suppl 1993,391:75-78
41. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In:Felig P and Frohman LA (eds) Endocrinology & Metabolism (4 th ed).New York: MacGrawHill, Inc, 2001:1265-1316
42. Borochowitz ZU, Rimoin DL. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF and Saenger P(eds).Growth Disorders, London: Chapman Hall Medical, 1998:297-335
43. Gaylinn BD, Nass R, Toogood AA and Thormer MO. Growth hormone releasing hormone and growth hormone secretagogues: Basic physiology and clinical implications In: DeGroot LJ and Jameson JL(eds) Endocrinology (4 th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001:405-426
44. Günöz H. Boy kısalıkları. İn: Neyzi O ve Ertuğrul T. Pediatri (4.baskı) Cilt 2 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1510-1515
45. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR(eds). Williams Textbook of Endocrinology (9 th ed). Philadelphia: WB. Saunders Co 1998: 1427-1505
46. Rosenfeld RL, Cuttler L. Somatic growth and maturation In: DeGroot LJ and Jameson JL(eds) New York: (4 th ed) vol 1 Philadelphia: W.B.Saunders Co, 2001:477-500
47. Shohat M, Rimoin DL. The Skeletal dysplasias In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology (3 rd ed) New York: Marcel Dekker Inc. 1996:131-147

48. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(2): 171-80.
49. Saggese G, Baroncelli GI. Hypophosphataemic rickets. *Horm Res* 2000; 53: 57-60.
50. Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008; 25(10): 951-78.
51. Ester WA, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 415-31.
52. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(3): 525-37.
53. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2005.
54. NCBI. Databases: *Online Mendelian Inheritance in Man*. OMIM 2010, Mart. Erisim 16.03.2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&itool=toolbar>.
55. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, *Pediatric Onkoloji, Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları: Birinci Basım Aralık 2003*; 102-106
56. Hernandez LM, Lee PD, Camacho-Hubner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007; 10(4): 351-7.
57. Moseley CT, Orenstein MD, Phillips JA III. GH gene deletions and IGHD type IA. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 339-46.

58. Kamijo T, Hayashi Y, Seo H, Ogawa M. Hereditary isolated growth hormone deficiency caused by GH1 gene mutations in Japanese patients. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9: 31-6.
59. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eble A, Besson A, Vuissoz JM ve ark. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2089-96.
60. Wagner JK, Eble A, Hindmarsh PC, Mullis PE. Prevalence of human GH-1 gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 1998; 43(1): 105-10.
61. Conley ME, Burks AW, Herrod HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 119(3): 392-7.
62. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251: 2223-30.
63. Rosenfeld RG. Idiopathic Growth Hormone Deficiency and Idiopathic Short Stature: Is Anything Really Idiopathic? Đcinde: Serono Symposia International, A Current Review of Pediatric Endocrinology Course Book. Seattle, Washington: Serono Symposia International Inc., The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; 2003: 17-24.
64. Mohan PS, Jaya Rao KS. Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition. *Arch Dis Child* 1979; 54(1): 62-4.
65. Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *Engl J Med* 1967; 276(23): 1271-8.
66. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59(5): 500-16.

67. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004440.
68. Rosenfeld R, Allen DB, MacGillivray MH, Alter C, Saenger P, Anhalt H ve ark. Growth hormone use in pediatric growth hormone deficiency and other pediatric growth disorders. *Am J Manag Care* 2000; 6(15 Suppl): 805-16.
69. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2(1): 27-52.
70. Festen DA, van Toorenenbergen A, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metb* 2007; 92(4): 1549-54.
71. Takala J, Ruukonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G ve ark. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *Engl J Med* 1999; 341(11): 785-92.
72. Neyzi O, Günöz H ve Olgun P: Türk çocuklarında büyüme gelişme normları.İst.Üni.Tıp Fakültesi Mecmua 41(ek 74),1978
73. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303
74. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23
75. Greulich W, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development on the hand and wrist. 2nd Ed.Stanford: Stanford University Press 1959.
76. R. Bundak. Normal büyüme. N:Günöz H,Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S.(ed) *Pediatric Endocrinology.Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1.2003-2:39-62

77. Haspolat K, Narlı N, Devocioğlu C, Gökten I, Kırıcı G, Hoş A, Taş MA. Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması. XXI. Congress Of Union Of Middle Eastern And Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS); 1993:B 123
78. Ranke MB, Hober P; Growth Hormone Stimulation Tests In: Ranke MB. (ed). Diagnostics of Endocrine Function in Children and adolescents (2 nd ed) Hiedelberg-Leipzig: Johann Ambrossius Barth Verlag Co, 1996;134-148
79. Öcal G, Büyüme hormonu eksikliğinin tanısai kriterleri .Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1992;35:165-172
80. Gelande L, Karlberg S, Alberttson-Wikland Seasonality in short-term human growth. Acta Pediatr 1993;384:110-2
81. Tanner JM, White House RH, Takaishi M. Standart from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. Arch Dis Child 41:613
82. Mohoney CP. Evaluation the child with short stature. Clin America 1987;32:825
83. Parkin J M 1974. İncidence of growth hormone deficiency. Arch Dis Child 1974;49:904-905
84. Lacey KA, Parkin JM. The normal short child. Arch Dis Child 1974;49:417-24
85. Vliet GV, Denis M, Selno MD et al. Growth hormone treatment for short stature. New Eng J Med.1983;309:1016-113
86. Vanderschueren, Lodeweyckx M. Who is treated with Growth hormone today? Acta Pediatr Scand. 1990; 370:107-113.
87. Lebl J, Hnikova O, Janeckova M et al. İncidence of idiopathic growth hormone deficiency in Czech Republic. 16th İnternational Symposium on Growth and Growth Disorders Lisbon October 1993;15-16

88. Ranke MB, Price DA, Albertson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. İdiopatik growth hormone deficiency, Analysis of Patients of the Kabi Pharmacia İnternational Growth Study. *Horm Res.*2003;60 (Suppl 1):52-7
89. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard G P, Cameron E H D, Farquar J W. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br.Med J* 1977;2:427-430
90. G.Hülya Büyüme Bozuklukları İn: Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S.(ed) *Pediatric endokrinoloji. Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1.2003-2:65-132
91. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4307-4316
92. Tanyer G, Yıldırım Y, Dallar Y et al. Results of the treatment with growth hormone deficiency. XXI. Congress of Union Of Middle Eastern And Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS);93:B7.
93. Pavia C et al. Spanish multi center clinical trial of recombinant growth hormone produced in mammalian cells for treatment of growth failure due to idiopathic growth hormone deficiency. *Horn Res* 1992;37 (suppl):22-27.
94. Duello TM, Halmi NS. Ultrastructural immunocytochemical localisation of growth hormone and prolactin in human pituitaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:189-196
95. Keller E, Zeisel HJ, Amendt P. Et al. Treatment of short stature in patients with growth hormone deficiency with recombinant human growth hormone of mammalian cell origin. *Int Symp Growth Abnorm the state of the art* 1991
96. Shi YF, Bao XL, Wang DF et al. Treatment of growth hormone deficient patients with recombinant somatropin 1 year: results of a Chinese multicentre trial. *Acta Pediatr Scand* 1990;370:212-215

97. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976;3:109-126.
98. Herman B, Nagel P, Palmbach M, Ranke MB. Magnetic resonans imaging in growth hormone deficiency. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leizping; Barth. J&J 1999;pp:65-71
99. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y, Konishi J, Mikawa H, Sudo M. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone deficienct patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:817-823
100. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, Chiumello G. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics* 1994; 93:409-416
101. Kandemir N, Cila A, Besim A, Yordam N. Magnetic resonance imaging (MRI) Findings in isolated growth hormone deficiency. *Postgrad Med J*.2004 Oct;80 (948):577-80
102. Tanaka T, Takano K, Igarashi Y, et al. Growth hormone treatment and puberty in GH-treated GH-deficient children. *Clin Pediatr Endocrinol*, In pres.
103. Ohlsson C, Isgaadr J, Tornell J, Nilsson A, Isalsson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Pediatr (Suppl)* 1993;391:33-40
104. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, cutfield W, Wikland KA, Wilton P, Price DA. Turner syndrome; Demography, auxology and growth during growth hormone treatment. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:11-20



105. Baunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS: Harrison's Principles of Internal Medicine, (11th Ed.) 1987;1684-1722.
106. Wilson J, Foster D: Williams Textbook of endocrinology, seventh Ed, WB Saunders Com 1985; p.577-583, 595-607