

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

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda
1990-2002 Arasında
Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Olguların
Tedavi Sonuçları ve Tedaviyi Etkileyen Faktörler**

115435

Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Bumin Nuri Dünder

115435

**T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz
Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı**

İZMİR-2002

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

BH: Büyüme Hormonu

BHBP: Büyüme hormonu bağlayıcı protein

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

HB: Hedef boy

IBHE: İzole büyüme hormonu eksikliği

IGF-I: İnsulin benzeri büyüme faktörü I

IGF-II: İnsulin benzeri büyüme faktörü II

IGFBP-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1

IGFBP-3 : İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3

IUGR: İntrauterin büyüme geriliği

KBHE: Kombine büyüme hormonu eksikliği

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KY: Kemik yaşı

LH: Luteinize edici hormon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SD: Standart deviasyon

SDS: Standart deviasyon skoru

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TEB: Tahmini erişkin boy

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TY: Takvim yaşı

TSH: Tiroid uyarıcı hormon (Tirotropin)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	II
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
01.GİRİŞ	1
02.AMAÇ	2
03.GENEL BİLGİLER	3
03.01. Büyümenin Tanımı ve Büyümeyi Etkileyen Faktörler	3
03.02. Büyüme Hormonu	3
03.02.01. Büyüme Hormonu Yapısı	3
03.02.02. Büyüme Hormonu Sekresyonu	4
03.02.03. BH Reseptörü	5
03.02.04. BH Bağlayıcı Protein	5
03.02.05. BH Etki Mekanizması ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)	6
03.02.06. BH Metabolik Etkileri	8
03.03. Büyüme Hormonu Eksikliği	9

03.03.01. Klasik BH Eksikliği	10
03.03.02. BH Nörosekretuar Bozukluğu	11
03.03.03. BH Eksikliği Tanısı	12
03.03.03.01. Klinik	12
03.03.03.02. Laboratuvar	13
03.03.04. Büyüme Hormonu Tedavisi	15
04.GEREÇ VE YÖNTEM	16
04.01.Olgular	16
04.02. Antropometrik Ölçümler	16
04.03. Pubertenin Değerlendirilmesi	17
04.04. BH Eksikliği Tanısı	17
04.05. BH Tedavi Şekli ve Dozu:	18
04.06. Yan Etki	18
04.07. İstatistiksel Yöntem	19
05.BULGULAR	20
06.TARTIŞMA	33
07.SONUÇLAR	40
08.KAYNAKLAR	41
EK 1:Hastalar ve Bulguları	58

TABLOLAR

		Sayfa No
<u>Tablo 1</u>	BH Eksikliği Nedenleri	10
<u>Tablo 2</u>	BH uyarı testleri	14
<u>Tablo 3</u>	Tüm Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Oksolojik Verileri	22
<u>Tablo 4</u>	Tedavi başlangıcındaki pubertal durumlarına göre olguların tedavi öncesi oksolojik değerleri	23
<u>Tablo 5</u>	Prepubertal ve pubertal olguların tedavi sonrası oksolojik değerleri	24
<u>Tablo 6</u>	Tanılarına göre olguların tedavi öncesi oksolojik verileri	26
<u>Tablo 7</u>	Tanılarına göre olguların tedavi sonrası oksolojik verileri	27
<u>Tablo 8</u>	Final boya ulaşan hastaların tanılarına göre ortalama tanı yaşları, tedavi süreleri, tedavi öncesi boy SDS'leri ve TEB SDS'leri, tedavi öncesi uzama hızları ile HB SDS'leri, final boy SDS'leri ve Δboy SDS'leri	29
<u>Tablo 9</u>	Final boya ulaşan hastaların tanılarına göre 1., 2. ve 3. yıl uzama hızları	30

ŞEKİLLER

		Sayfa No
<u>Şekil 1</u>	BH kullanan hastaların tanılarına göre dağılımları	20
<u>Şekil 2</u>	Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası boy SDS ve TEB SDS'leri ile HB SDS'leri	21
<u>Şekil 3</u>	Tüm olguların tedavi öncesi ve tedavinin ilk 3 yılındaki uzama hızları	22
<u>Şekil 4</u>	Tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre olguların tedavi öncesi ve sonrası boy SDS ve TEB SDS'leri ile HB SDS'leri	24
<u>Şekil 5</u>	Prepubertal ve pubertal grupların BH tedavisi ile ilk 3 yıl uzama hızları	25
<u>Şekil 6</u>	Tanılarına göre olguların tedavi öncesi ve sonrası boy SDS ve TEB SDS'leri ile HB SDS'leri	27
<u>Şekil 7</u>	Tanılarına göre olguların tedavi öncesi ve sonrası uzama hızları	28
<u>Şekil 8</u>	Final boya ulaşan olguların tanılarına göre tedavi öncesi boy SDS ve TEB SDS'leri ile HB SDS'leri ve tedavi sonrası final boy SDS'leri	30
<u>Şekil 9</u>	Final boya ulaşan hastaların tedavi öncesi ve sonrası uzama hızları	31

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1990-2002 Arasında Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Olguların Tedavi Sonuçları ve Tedaviyi Etkileyen Faktörler

AMAÇ: Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1990-2002 yılları arasında Büyüme Hormonu (BH) kullanan hastaların retrospektif analizini yaparak, bu hastaların tedaviye yanıtları, tedaviyi etkileyen faktörleri ve tedavinin yan etkilerini araştırmaktır.

OLGULAR VE METOD: Düzenli kontrolleri bulunan ve en az bir yıl BH tedavisi almış toplam 77 olgunun dosya kayıtları incelenerek doğum öyküleri, anne-baba boyları, tedavi öncesi ve sonrası oksolojik verileri, puberte evreleri, tedavi süreleri, tedaviye başlama yaşları ile tedaviden sonraki ilk 3 yıllık dönemdeki uzama hızları kaydedildi. Standart büyüme eğrileri yardımıyla tedavi öncesi ve sonrası boy standart deviasyon skorları (SDS), boya göre ağırlık (W/H) ve kazanılan boy SDS'leri (Δ boy SDS) hesaplandı. Ayrıca sol el bilek grafilerinden G&P yöntemiyle kemik yaşları (KY) belirlenerek, Bayley-Pinneau yöntemiyle tedavi öncesi ve sonrası tahmini erişkin boy SDS'leri (TEB) ve ayrıca anne-baba boylarından hedef boyları (HB) hesaplandı. Olgular tanılarına ve tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre sınıflandırıldı.

BULGULAR: Toplam 77 olgunun 40'ı erkek (%52) ve 37'si kız (%48) olarak bulundu. 59 olgu (%76,6) izole BH eksikliği (IBHE) tanısı alırken, 8 olgu (%10,4) kombine BH eksikliği (KBHE) ve 7 olgu (%9,1) Turner sendromu, 1 hasta intrauterin gelişme geriliği (IUGR) (%1.3), 1 hasta KBY) (%1.3) ve 1 hasta XY gonadal disgenezi) (%1.3) tanıları ile BH tedavisi aldıkları görüldü. Tüm hastaların ortalama tedaviye başlama yaşları $11,2 \pm 2,9$ ve ortalama tedavi süreleri $3,8 \pm 2,6$ yıl, HB SDS'leri $-0,8 \pm 0,94$, Δ boy SDS'leri $1,02 \pm 1$, Δ TEB SDS'leri $0,52 \pm 0,99$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'leri (sırasıyla; $-3,09 \pm 0,88$ ve $-2,05 \pm 1$, $p < 0,05$) TEB SDS'leri (sırasıyla; $-1,6 \pm 1,17$ ve $-1,17 \pm 1,16$, $p < 0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$), W/H'leri ve TY/KY oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tüm olguların tedavi öncesi uzama hızları $3,27 \pm 1,6$ cm/yıl iken, tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında sırasıyla; $7,8 \pm 2,06$, $6,2 \pm 2,1$ ve $5,3 \pm 2,22$ cm/yıl olarak bulundu ve 1. yıl ile 3. yıl uzama hızları arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$)

KBHE'li, Turner sendromlu olgularla XY gonadal disgenezili olgu dışındaki olgular tedavi başlarken pubertede olup olmadıklarına göre sınıflandırıldığında, toplam 40 olgunun (%65) prepubertal, 21 olgunun (%35) ise puberteye girdikten sonra BH tedavisi almaya başladığı görüldü. Puberteye girmemiş ve puberteye girmiş olguların ortalama tedaviye başlama yaşları sırasıyla; $10,1 \pm 2,7$ ve $13,5 \pm 1,6$; ortalama tedavi süreleri sırasıyla; $3,8 \pm 2,6$ ve $2,3 \pm 0,87$ olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). İki grubun tedavi öncesi TY/KY oranları arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla; $1,4 \pm 0,38$ ve $1,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$) İki grubun tedavi sonrası TEB SDS'leri (sırasıyla; $-0,96 \pm 0,98$ ve $-1,49 \pm 0,8$, $p < 0,05$) ve Δ TEB SDS'leri (sırasıyla; $0,24 \pm 0,83$ ve $-0,15 \pm 0,90$, $p < 0,05$) arasında ilk iki yıllık uzama hızları arasında fark yokken, 3. yıl uzama hızları arasında (sırasıyla; $5,6 \pm 1,6$ cm ve $3,9 \pm 2,4$ cm, $p < 0,05$) anlamlı fark saptandı anlamlı fark saptandı.

Olgular tanılarına göre IBHE, KBHE ve Turner sendromu olarak sınıflandırıldığında, tedavi öncesi boy SDS'leri (sırasıyla; $-2,8 \pm 0,76$, $-4,03 \pm 1,07$ ve $-3,4 \pm 0,67$, $p < 0,05$), TEB SDS'leri (sırasıyla; $-1,4 \pm 1,11$, $-2,2 \pm 1,5$ ve $-2,4 \pm 0,97$, $p < 0,05$) ve TY/KY (sırasıyla; $1,3 \pm 0,34$, $2 \pm 0,97$ ve $1,2 \pm 0,18$, $p < 0,05$) oranları arasında anlamlı fark saptandı. Tedavi sonrası ise 3 grubun tedavi süreleri (sırasıyla; $3,35 \pm 2,3$, $7,9 \pm 3$ ve $3,25 \pm 1,6$ yıl, $p < 0,05$) ve Δ boy SDS'leri (sırasıyla; $0,92 \pm 0,64$, $2,04 \pm 1$ ve $1,04 \pm 1,4$, $p < 0,05$) olarak saptanırken, en uzun tedavi süresi ve en çok boy SDS kazanımı KBHE'li grupta bulundu. 3 grubun tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında uzama hızları değerlendirildiğinde (sırasıyla; 1. yıl $8,04 \pm 1,76$, $9,3 \pm 1,8$ ve $5,8 \pm$

2,05 cm, $p < 0,05$, 2. yıl $6,4 \pm 2,05$, $7,3 \pm 1,8$ ve $4,6 \pm 1,5$ cm $p < 0,05$, ve 3. yıl $5,4 \pm 1,79$ $6,3 \pm 3,3$ ve $3,9 \pm 1,4$ cm, $p > 0,05$) 1. yıl en yüksek uzama hızı KBHE'li grupta saptanırken, 1. ve 2. yıllar en düşük uzama hızı Turner'lı grupta saptandı.

BH tedavisi sonrası 17 IBHE'li, 7 KBHE'li ve 2 Turner sendromlu hastanın final boya ulaştıkları gözlemlendi (sırasıyla; $-1,8 \pm 0,75$, $-2 \pm 1,4$ ve $-0,86 \pm 0,72$). Final boya ulaşan IBHE'li olguların tedavi süreleri (sırasıyla; $3,4 \pm 2,4$ ve $7,4 \pm 2,9$ yıl, $p < 0,05$) ve tedavi sonrası Δ boy SDS'leri (sırasıyla; $1,11 \pm 0,71$ ve $2,02 \pm 1,14$, $p < 0,05$) KBHE'li olgulardan anlamlı derecede düşük bulunurken, tedavi öncesi boy SDS'leri (sırasıyla; $-2,96 \pm 0,78$ ve $-4,02 \pm 1,16$, $p < 0,05$), tedavi öncesi TY/KY oranları (sırasıyla; $1,2 \pm 0,13$ ve $2,02 \pm 1,05$, $p < 0,05$) ve tedavi öncesi yıllık uzama hızları (sırasıyla; $4,6 \pm 1,1$ ve $1,33 \pm 0,75$ cm, $p < 0,05$) anlamlı derece de yüksek bulundu ($p < 0,05$). Final boy SDS'leri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tedavi süresi ile Δ boy SDS'i arasında anlamlı pozitif ilişki ($r = 0,34$, $p < 0,05$), tanı yaşı ile tedavi öncesi TY/KY oranları ve 3. yıl uzama hızları arasında negatif ilişki (sırasıyla; $r = -0,31$, $p < 0,05$; $r = -0,37$, $p < 0,05$), tedavi öncesi boy SDS'i ile tedavi öncesi TEB SDS, tedavi sonrası boy SDS, tedavi sonrası TEB SDS, Δ boy SDS'i ve 3. yıl uzama hızı arasında pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,65$, $p < 0,05$; $r = 0,57$, $p < 0,05$; $r = 0,54$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,05$; $r = 0,38$, $p < 0,05$), tedavi öncesi TEB SDS'i ile tedavi sonrası boy SDS'i, tedavi sonrası TEB SDS'i, 3. yıl uzama hızı arasında pozitif, Δ TEB SDS'i ile negatif anlamlı ilişki (sırasıyla; $r = 0,46$, $p < 0,05$; $r = 0,64$, $p < 0,05$; $r = 0,44$, $p < 0,05$; $r = -0,56$, $p < 0,05$), tedavi sonrası boy SDS'i ile 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl uzama hızları arasında pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,25$, $p < 0,05$; $r = -0,56$, $p < 0,05$; $r = 0,47$, $p < 0,05$), Δ boy SDS'i ile tedavi öncesi TY/KY oranları ve 1. yıl uzama hızı arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,30$, $p < 0,05$ $r = 0,42$, $p < 0,05$), tedavi öncesi TY/KY oranları ile 2. ve 3. yıl uzama hızları arasında pozitif ilişki (sırasıyla; $r = 0,25$, $p < 0,05$ $r = 0,37$, $p < 0,05$), tedavi sonrası TY/KY oranları ile tedavi sonrası boy SDS'i arasında negatif ilişki, tedavi öncesi TY/KY ile arasında anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla; $r = -0,26$, $p < 0,05$ $r = 0,32$, $p < 0,05$) saptandı. IBHE bulunan olgularda BH uyarı testlerinde bulunan maksimum BH piki ve HB SDS ile hiçbir parametre arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bir olguda tedavinin 3. yılında kompanse hipotiroidi gözlenirken, hiçbir olguda tedavi süresince başağrısı, sıvı retansiyonu, glukoz tolerans bozukluğu gibi yan etkiler saptanmadı.

Sonuç: BH tedavisine ilk yılda daha yüksek bir uzama hızıyla cevap oluşurken, daha sonraki yıllarda bu cevap kademeli olarak azalmaktadır. KBHE'li olgular BH tedavisine IBHE'li olgulardan boy SDS kazanımı açısından daha iyi yanıt vermektedir. Turner sendromlu olgular BH tedavisine ilk yıllar diğer olgularla benzer şekilde cevap vermektedir. Tedavi öncesindeki boy SDS'i ve tedaviye başlama yaşı düşük hastalarla, tedavi öncesi puberteye girmemiş ve KY daha geri hastalarda BH tedavisine cevabın daha iyi olduğu göze çarpmaktadır. BH tedavisi IBHE'li, KBHE'li ve Turner sendromlu hastalarda güvenli bir tedavi olarak gözükmektedir.

ABSTRACT

The Results of The Patients Treated with Recombinant Growth Hormone Between 1990 and 2002 in Dokuz Eylül University, Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism and Factors Affecting Response to Growth Hormone Therapy

Aim: Retrospective analysis of the patients treated with recombinant Growth Hormone (rGH) between 1990 and 2002 in Dokuz Eylül University, Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism to evaluate results of rGH therapy, and to investigate factors affecting response to rGH and side effects of rGH treatment.

Subjects and Methods: Seventy-seven children who treated with rGH at least 1 year throughout 12 years have been studied. Birth histories, heights of mothers and fathers, auxological data before and after treatment, pubertal status and ages at the start of therapy, duration of therapy and height velocities (HV) during the first 3 years of the patients have been recorded. Height SDS, Weight for height (W/H), target height (TAH) SDS have been calculated with standard growth charts and initial height SDS-height SDS after treatment has been recorded for each patient. Bone ages (BA) were determined according to G&P and predicted adult height (PAH) was calculated according to Bayley-Pinneau method.

Results: Forty (52%) of total 77 patients were boy and the remaining 37 (48%) patients were girl. 59 (76.6%) children had isolated GH deficiency (IGHD), 8 (10.4%) children had multiple pituitary hormone deficiency (MPHD), 7 (9.1%) girls were diagnosed as Turner syndrome and the remaining 3 (3.9%) children treated with rGH because of intrauterine growth retardation, chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis. The mean age at the start of treatment was $11,2 \pm 2,9$ year, median rGH treatment period was $3,8 \pm 2,6$ year and mean TAH was $-0,8 \pm 0,94$. At the end of rGH therapy; Δ height SDS and Δ PAH SDS were $1,02 \pm 1$ and $0,52 \pm 0,99$, respectively. There was a significant difference between before and after treatment's height SDS ($-3,09 \pm 0,88$ and $-2,05 \pm 1$, $p < 0,05$) and PAH SDS ($-1,6 \pm 1,17$ and $-1,17 \pm 1,16$, $p < 0,05$). HVs before therapy and during 1st, 2nd and 3rd year of therapy were $3,27 \pm 1,6$, $7,8 \pm 2,06$, $6,2 \pm 2,1$ and $5,3 \pm 2,22$ cm, respectively. HV during 1st year was found significantly higher than 3rd year ($p < 0,05$).

After exclusion of patients with MPHD and gonadal dysgenesis, the remaining 61 patients divided into 2 groups based on pubertal status at the start of rGH therapy; 40 (65%) pre-pubertal and 21 (35%) pubertal. The mean age of 2 groups at the start of treatment was $10,1 \pm 2,7$ and $13,5 \pm 1,6$, $p < 0,05$, and median rGH treatment period was $3,8 \pm 2,6$ and $2,3 \pm 0,87$, $p < 0,05$, respectively. A significant difference was found between 2 groups for CA/BA before treatment ($1,4 \pm 0,38$ and $1,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$). After treatment, PAH SDS ($-0,96 \pm 0,98$ and $-1,49 \pm 0,8$, $p < 0,05$), Δ PAH SDS ($0,24 \pm 0,83$ and $-0,15 \pm 0,90$, $p < 0,05$) and HV during 3rd year ($5,6 \pm 1,6$ cm and $3,9 \pm 2,4$ cm, $p < 0,05$) were significantly higher in pre-pubertal group than pubertal group.

Before treatment, the mean height SDS in patients with IGHD, MPHD and Turner Syndrome were ($-2,8 \pm 0,76$, $-4,03 \pm 1,07$ and $-3,4 \pm 0,67$, respectively; $p < 0,05$) and PAH SDS were ($-1,4 \pm 1,11$, $-2,2 \pm 1,5$ ve $-2,4 \pm 0,97$, $p < 0,05$). CA/BA was significantly higher in MPHD group than IGHD and Turner group ($1,3 \pm 0,34$, $2 \pm 0,97$ and $1,2 \pm 0,18$, $p < 0,05$). The median duration of rGH therapy was found significantly higher in MPHD group compared with the others ($3,35 \pm 2,3$, $7,9 \pm 3$ and $3,25 \pm 1,6$ year, $p < 0,05$). After treatment; more pronounced high values in Δ height SDS was found in MPHD group ($0,92 \pm 0,64$, $2,04 \pm 1$ and $1,04 \pm 1,4$, $p < 0,05$). HV was significantly higher in MPHD during 1st year ($8,04 \pm 1,76$, $9,3 \pm 1,8$ and $5,8 \pm 2,05$ cm, $p < 0,05$) and significantly low in Turner group during 2nd and 3rd year of therapy (2nd year: $6,4 \pm 2,05$, $7,3 \pm 1,8$ and $4,6 \pm 1,5$ cm $p < 0,05$, and 3rd year: $5,4 \pm 1,79$, $6,3 \pm 3,3$ and $3,9 \pm 1,4$ cm, $p > 0,05$).

Twenty-six patients (17 with IGHD, 7 with MPHD and 2 with Turner syndrome) reached final height with rGH therapy. Final height SDS were found $-1,8 \pm 0,75$, $-2 \pm 1,4$ and $-0,86 \pm 0,72$ in 3

groups respectively. Before treatment, Height SDS ($-2,96 \pm 0,78$ and $-4,02 \pm 1,16$, $p < 0,05$) and HV ($4,6 \pm 1,1$ and $1,33 \pm 0,75$ cm, $p < 0,05$) were found significantly higher in IBHD group. The median duration of therapy ($3,4 \pm 2,4$ and $7,4 \pm 2,9$ year, $p < 0,05$), and Δ height SDS after treatment ($1,11 \pm 0,71$ and $2,02 \pm 1,14$, $p < 0,05$) were significantly low in patients with IGHD than MPHD group.

There was a positive correlation between duration of therapy and Δ height SDS ($r = 0,34$, $p < 0,05$). A negative correlation was found between age at the start of therapy and CA/BA before treatment and HV during 3rd year ($r = -0,31$, $p < 0,05$; $r = -0,37$, $p < 0,05$). Height SDS before therapy was found to be positively correlated with PAH SDS before treatment, height SDS after treatment, Δ height SDS and HV during 3rd year ($r = 0,65$, $p < 0,05$; $r = 0,57$, $p < 0,05$; $r = 0,54$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,05$; $r = 0,38$, $p < 0,05$). PAH before treatment was found to be positively correlated with height SDS and PAH SDS after treatment, HV during 3rd year and negatively correlated Δ PAH SDS ($r = 0,46$, $p < 0,05$; $r = 0,64$, $p < 0,05$; $r = 0,44$, $p < 0,05$; $r = -0,56$, $p < 0,05$). There was a positive correlation between Height SDS after rGH therapy and HVs during 1st, 2nd and 3rd year ($r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,25$, $p < 0,05$; $r = -0,56$, $p < 0,05$; $r = 0,47$, $p < 0,05$). CA/BA before treatment was positively correlated with Δ height SDS and HVs during 2nd and 3rd year ($r = 0,30$, $p < 0,05$; $r = 0,25$, $p < 0,05$; $r = 0,37$, $p < 0,05$). Neither pik GH levels which were obtained after GH stimulation testing nor TAH SDS were to be correlated with response to rGH.

No side effect such as pseudotumor cerebri, slipped capital epiphysis, fluid retention, hyperglycemia or neoplasm was determined during study period.

Conclusion: This study showed that increases in HV after rGH treatment are more pronounced during 1st year of treatment and then reduce gradually. Response to rGH treatment is better in MPHD than IGHD and Turner syndrome. Patients with Turner syndrome show similar growth rates during 1st year of treatment compared with IGHD and MPHD. Height SDS before treatment, duration of rGH therapy, age, pubertal status and CA/BA at the start of treatment seems to be important predictors of response to rGH therapy. Treatment with rGH can be considered a safe intervention for children with various growth disorders.

01.GİRİŞ

Büyüme hormonu (BH) eksikliği bulunan çocuklar 40 yılı aşkın süredir BH ile tedavi edilmektedirler. İnsan hipofiz bezinden elde edilen BH ilk kez 1958 yılında hipopitüiterizmli bir çocuğun büyümesini sağlamak amacıyla kullanılmıştır (1). 1980'li 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 (2,3). Bunun yerine rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen, 191 aminoasitli polipeptid yapısında biyosentetik BH kullanıma girmiştir (4).

Güvenli ve etkili olması nedeniyle BH kullanımının giderek yaygınlaşması, BH tedavisinin BH eksikliği olmayan ancak büyüme geriliğine yol açan, idiopatik büyüme geriliği, Turner sendromu, kronik böbrek yetmezliği (KBY), intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi diğer hastalıklar yanısıra metabolik etkilerinden dolayı erişkinlerde de kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak BH tedavisinin endikasyonları, tedaviye yanıtın önceden belirlenmesi, çeşitli hastalıklarda final boya etkisi, malignensili hastalarda kullanımı ve yan etkileri gibi birçok konuda hala tartışmalar devam etmektedir.

02. AMAÇ

Çalışmanın amacı; Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1990-2002 yılları arasında BH kullanan hastaların retrospektif analizini yaparak, bu hastaların tedaviye yanıtlarını, tedaviyi etkileyen faktörleri ve tedavinin yan etkilerini araştırmaktır.



03. GENEL BİLGİLER

03.01. Büyümenin Tanımı ve Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Büyüme vücut hacmi ve kütlesinin artması demektir (5). Çocukta sağlık durumunu bozan iç ve dış etmenler büyümeyi de bozarlar. Kişinin genetik olarak belirlenen kütleye ulaşabilmesi; beslenme, doku oksijenlenmesi, ortam pH'sı, kemik yapısı, genetik ve hormonal faktörler gibi bir çok etkene bağlıdır .

İntrauterin büyümede prenatal ve genetik faktörler daha etkili olurken; özellikle büyümenin hızlı olduğu ilk iki yaşta yeterli ve dengeli beslenme en önemli faktör olarak göze çarpmaktadır (6). Puberte öncesi ve sonrası dönemde ise endokrin faktörler büyük önem kazanmaktadırlar (7,8). Tiroid hormonları hem puberte öncesi, hem de puberte dönemi sonrası büyüme de önemli etkiye sahiptir ve büyüme kıkırdaklarını direk etkileyerek kemik maturasyonunu sağlar. Seks steroidleri ise puberte başladıktan sonra hem BH salgısını artırarak hem de büyüme kıkırdaklarını etkileyerek lineer büyümeye katkı yapmaktadırlar. BH ise yine puberte öncesi ve sonrası dönemde etki göstererek, erişkin boya ulaşmada en önemli hormon olarak dikkati çekmektedir.

03.02. Büyüme Hormonu

03.02.01. Büyüme Hormonu Yapısı

BH tek zincirli, 191 amino-asitten oluşan 22-kd ağırlığında protein yapısında bir hormondur ve ön hipofizdeki somatotrop hücreleri tarafından sentez edilir (9). İki intramoleküler disülfid bağıyla bağlanan BH'nın %10 kadarı 32-46 amino-asitin ayrılması ile 20-kd şeklinde hipofiz bezinde bulunur ve yapısı prolaktin ve plasental laktojen yapısıyla benzerlik gösterir (10,11). 78-kb'lik BH geni 17. kromozom uzun kolunda lokalizedir ve hGH1 geni olarak isimlendirilmektedir (12).

03.02.02. Büyüme Hormonu Sekresyonu

BH; hipotalamusta arcuate ve ventromedial nükleuslardan salınan Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) ile periventriküler ve paraventriküler nükleuslardan salınan somatostatin hormonlarının etkisi altında ön hipofizden pulsatil olarak salınmaktadır (13,14). Pulsatil BH salınımı somatostatin salınımında azalma ve GHRH salınımında artma sonucu olmaktadır ve bu mekanizmada somatostatin dominanttır (15). GHRH hipofizdeki somatotrop hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak, G proteini üzerinden hücre içi cAMP düzeylerini artırarak BH salınımının ve sentezini uyardığı ve özellikle BH pulsaları üzerine etki yaptığı, inhibe edici bir hormon olan somatostatinin ise adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederek, hücre içi kalsiyumu azaltıp etki gösterdiği ve BH sentezinden ziyade, BH amplitüdleri ve salınım zamanı üzerine etki yaptığı düşünülmektedir (16,17). Bu iki hormon arasındaki etki tam olarak anlaşılamamış ve bu hipotalamik hormonların salınımlarında stres, açlık, egzersiz, kanama, uyku gibi durumlarda değişmekte olan serotonin, histamin, norepinefrin, dopamin, tirotropin (TSH) salgılatıcı hormon (TRH), vasoaktif intestinal peptid, gastrin, nörotensin, vasopresin ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gibi birçok nörotransmitter ve nöropeptidin rol oynadığı düşünülmektedir (18).

BH salınımı diğer hormonlarla da yakın ilişkili olup, tiroid hormonu, androjenler, östrojen tarafından uyarıcı, glukokortikoidler ise inhibe edici etki yapmaktadırlar (19-22). Bu hormonların etkileri hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinden olmaktadır.

BH sekresyon ve salınımı ayrıca insulin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF-I ve II) tarafından da düzenlenmektedir ve her iki peptid de inhibe edici etki yapmaktadır (23). Sıçan hipofiz bezi hücrelerinde reseptörleri gösterilmiştir (24).

Somatotrop, laktotrop ve thyrotrop gelişiminde önemli olan hipofiz spesifik salgılatıcı peptid (Pit-1) ekspresyonundaki anormalliklerin TSH, prolaktin ve BH eksikliğine yol açtığı bilinmektedir (25).

BH salgılatıcı peptid ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici peptidle de BH salınım ve sentezi arasındaki ilişki gösterilmiştir (26,27).

BH'nın gebeliğin 9. haftasından itibaren ön hipofizde ortaya çıktığı saptanmıştır ve fetal serumda gebeliğin ilk trimesterinde 150 µg/L düzeylerine kadar pik yapabilmektedir (28). Gebeliğin sonlarına doğru giderek serum seviyesi azalmakta ve yenidoğan döneminde 25-35µg/L olan seviyeleri puberteye kadar 5-7µg/L dolaylarında seyretmektedir (29). Pubertede ise salınım sıklığından çok amplitüddeki artmaya bağlı BH düzeyleri yükselmektedir (30).

03.02.03. BH Reseptörü

BH reseptör geni 5p13.1-p12 kromozom bölgesinde lokalizedir (31). BH reseptörü ekstrasellüler bağlayıcı bölge, membran ve stoplazmik alan olmak üzere 3 kısımdan oluşur (32).

Yapısı prolaktin, interlökin 2-7, eritropoetin, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interferon reseptörleri ile benzerlik gösterir (33). BH reseptöre bağlandıktan sonra tirozin kinaz ile ilişkili bir proteinin fosforalizasyonunu sağlar ve sitoplazma ile nükleer proteinlerdeki fosforalizasyon değişiklikleri sonucu hedef gen transkripsiyonu sağlanmış olur (34,35). BH ayrıca IGF-I gen transkripsiyonunu da gerçekleştirmektedir (35).

03.02.04. BH Bağlayıcı Protein

BH'nın %45'i plazmada kendisine yüksek afinite ve spesifite gösteren ancak kapasitesi düşük BH reseptörüne bağlanmasını sağlayan 55 kd moleküler ağırlıktaki BH bağlayıcı protein (GHBP) tarafından taşınmaktadır (36). GHBP BH'nın reseptöre bağlanması yanında glomerüler filtrasyonunu azaltarak yarı ömrünün uzamasını sağlamaktadır (37). GHBP düzeyleri BH reseptör seviyesi ve aktivasyonu ile ilişkilidir ve düşük seviyeler BH rezistansını gösterir (38). GHBP düzeyleri erken çocukluk döneminde düşüktür ve puberteye kadar yükselerek, erişkin döneme kadar plato çizer (39). Hipotiroidi, beslenme bozukluğu, kronik hastalıklar GHBP

düzeylerinde azalmaya neden olurken, şişmanlık, gebelik ve östrojen tedavisi durumlarında artar (38).

03.02.05. BH Etki Mekanizması ve İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)

İlk kez 1957’de Salmon ve Doughaday (40); BH’nın invivo etkisinin serumda bulunan BH’ya bağlı faktörlerce sağlandığını ileri sürmüştür. Daha sonra somatomedinler olarak adlandırılan bu faktörlerden şimdiye kadar iki tane tanımlanmış, proinsulin yapısında olmaları ve insülin benzeri aktivitelerinden dolayı IGF-I ve IGF-II olarak isimlendirilmişlerdir (41).

Ancak BH’nın lipolizin artması, diafram ve kalpte amino-asit transportunun uyarılması ve karaciğerde protein sentezinin artması gibi etkilerinin IGF’lerden bağımsız yaptığı gösterilmiştir (42,43).

IGF’ler hücre proliferasyonu ve protein sentezi gibi anabolik etkilerde; BH benzeri ve BH’na yardımcı etki, insülin ve yağ metabolizmasında ise; insülin benzeri etki göstermektedirler (44,45). IGF-I 70 aminoasit zincirli bir proinsülin homoloğu peptittir, somatomedin c olarak da adlandırılır. Molekül ağırlığı 7649 daltondur ve geni 12. kromozom uzun kolundadır (46). IGF-II ise 67 aminoasit zincirli IGF-I homoloğu peptittir. Molekül ağırlığı 7471 daltondur.

IGF-II’nin BH’ya bağlı etkileri daha düşük ve insülin benzeri etkileri daha fazladır. (18)

İntrauterin hayatta daha yüksek bulunması ve puberte dahil diğer dönemlerde serum düzeylerinin fazla değişmemesi nedeniyle daha çok fetal büyümeden sorumlu olduğu düşünülmektedir (47,48). Postnatal dönemde IGF-I daha önem kazanmaktadır (18).

IGF-I yapımı büyük oranda karaciğerde olmakta ve seruma buradan salınmaktadır ve mRNA kontrolü altındadır (49,50). BH karaciğerdeki IGF-I sentezini ve reseptör sayısını artırır, IGF-I ise hem somatostatin hem de direkt olarak hipotalamusta; GHRH’yı etkileyerek BH üzerine negatif feed-back etki yaparak BH salınımını azaltır (18).

Karaciğer dışında akciğer, kalp, böbrek, testis, over, beyin, kıkırdak gibi dokularda da lokal olarak IGF-I üretildiği ratlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (50).

IGF'ler etkilerini reseptöre bağlanarak yaparlar, reseptör yapıları insülin reseptörleri ile benzerlik gösterir(51).Tip I reseptör IGF-I'e yüksek afinite gösterirken, Tip II reseptör IGF-II'ye daha fazla afinite göstermektedir (52-54).

IGF-I serum düzeyleri yaşamın ilk yılından puberteye kadar yaklaşık 2,5 misli artar ve pubertenin ortasında 2,5-3 misli daha artış gösterir (55,56). Puberteye yakın maksimal artış göstermesi puberteyi başlatan etkenin IGF-I olabileceğini düşündürmüştür (57).

IGF-I'in, BH dışında diğer hormonlarla da yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Örneğin; hipotiroidizmde IGF-I düzeyleri düşük bulunmuş (58), adrenal bezde ACTH'nın (59) over ve testislerde gonadotropinlerin IGF-I salınımı ve Tip I reseptöre bağlanmasını artırdığı bildirilmiştir (60,61).

IGF'ler pek çok dokunun büyüme, gelişme ve fonksiyonları üzerine önemli etkileri vardır. Kemik iliğinde eritropoetin yanında IGF-I'in de BH kontrolü altında hematopoezi artırdığı (62-64) diğer endokrin organlardan adrenalde, ACTH ve anjiotensin II etkisini potansiyelize ettiği (65), over ve testislerde; FSH ve LH etkisini (66,67), tiroid bezinde ise Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) etkisini artırdığı (68) bildirilmiştir.

Ayrıca kıkırdak dokuda triiyodotironin (T3) ile sinerjistik çalışarak kemik gelişimini artırdığı bildirilmiştir (18). Epifizde IGF-I'in, kemik dokuda IGF-II'nin etkili olduğu düşünülmektedir (69,70).

IGF'ler etkilerini BH başta olmak üzere, diğer hormonlarla etkileşerek ve onlara yardımcı olarak yapmaktadırlar. IGF düşüklüğünde özellikle BH etkisi azalmaktadır. İn vitro olarak IGF'lerin yalnız başlarına da etkileri gösterilmiştir (71). Hipofizektomili sıçanlarda IGF-I verilmesi büyümeyi bir miktar artırmıştır (72).

IGF'ler dolaşımda IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanarak taşınırlar (73,74). IGFBP'ler, IGF'lerin yarılanma ömürlerini, transkapiller geçişlerini değiştirerek modüle eden proteinlerdir (75).

Şimdiye kadar 10 değişik IGFBP tanımlanmıştır (IGFBP-1-10), ancak bunların fonksiyonları ve etkileri tam açıklığa kavuşmamıştır (76). IGFBP'ler karaciğerde sentezlenirler (73,74).

IGFBP-1-6 IGF bağımlı aktivite gösterirken, IGFBP-7-10 IGF'den bağımsız etki gösterir (76).

IGFBP'lerin IGF'lerin etkilerini inhibe mi, yoksa aktive mi ettikleri, direkt etkilerinin olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir (77).

Bugün için IGF ile ilişkisi en iyi tanımlanan IGFBP-3'tür ve IGF'lerin %70'i buna bağlanırlar.

IGF taşınmasında ana rolü üstlendiği kabul edilmektedir (78,79). IGFBP-3'ün IGF'lerin reseptöre bağlanmasını ve aktivitesini artırdığı görüşü hakimdir (80).

Dolaşımdaki IGF'lerin %5'i serbest, %10-20'si IGFBP'lerle 2'li kompleks (binary kompleks), %75-85'i IGFBP ve asid labil subunit (ALS) ile üçlü kompleks (tenary kompleks) oluştururlar. Tenary kompleks dolaşımdan dokulara geçemez, IGF rezervi görevi gördüğü düşünülmektedir (75).

Dolaşımda serbest IGF yarı ömrü 10 dakika iken, IGFBP'ye bağlı iken 30 dakika olmakta, tenary komplekste ise bu süre 12 saate çıkmaktadır (78). Binary kompleks ve serbest IGF dokulara geçebilir (76).

03.02.06. BH'nın Metabolik Etkileri

BH anabolik, lipolitik ve diabetojenik bir hormondur. Büyümeyi artırıcı etkisini kemikte, kıkırdaklarda, kaslarda, eritropoetik sistemde ve diğer majör organlarda protein sentezini artırarak yapar (81). BH verilmesi pozitif nitrojen dengesi, hücrelere artmış amino-asit transportu, artmış hücre içi mRNA ve azalmış üre nitrojen seviyelerine neden olur (82,83).

Ayrıca mineral metabolizmasında barsak kalsiyum absorpsiyonu ve idrarla kalsiyum atılımı artışı ile azalmış idrar fosfor atılımına neden olur (84). BH eksikliği, hastalarda azalmış kemik mineral dansitesi, osteokalsin, prokollejen tip 1 ve 1,25 OH vitamin D düzeylerine neden olur (85). BH yağ dokusundan serbest yağ asiti salınımına neden olur ve bu yüzden BH eksikliği

bulunan hastalarda cilt altı ve karın bölgesinde yağ dokusunda artma saptanabilir (86).

BH'nın karbonhidrat metabolizması ile ilgili karmaşık ilişkisi vardır. Damardan BH verilmesi kan şekerinde ani düşme yaparken bu etki glukozun yağ ve kas dokularına geçişi ile açıklanmıştır (81). BH eksikliği bulunan hastalarda pankreas adacık hücre hipoplazisine bağlı insulin sekresyonu bozulmakta, insuline duyarlılık arttığından hipoglisemi bu hastalarda sık gözlenmektedir ancak BH verilmesi ise bu hastalarda insuline duyarlılığı azaltmaktadır (81).

03.03. Büyüme Hormonu Eksikliği

BH eksikliği başlıca 4 basamaktaki fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebilir (87)

1. Üst beyin merkezlerinde (Nörotransmitterlerde bozukluk): Uyarıcıların eksikliği veya inhibe edicilerin fazlalığı
2. Hipotalamusta nöropeptid bozukluklarında: GHRH eksikliği veya somatostatin aşırı salınımı
3. Hipofizde somatotrop hücrelerde: BH sentez ve salınımında bozukluk veya biyolojik inaktif BH salınımı
4. Çeşitli seviyelerde reseptör bozukluklarında

Tablo 1'de çeşitli BH eksikliği nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. BH Eksikliği Nedenleri

Doğumsal BH Eksikliği	<i>İnflamatuvar hastalıklar: Viral, bakteriyel vb.</i>
Azalmış BH Salınımı	<i>Otoimmün: Hipofizit</i>
<i>İdiopatik</i>	<i>Kranial radyasyon</i>
<i>Kalıtsal: Otozomal resesif veya dominant</i>	<i>Vasküler Lezyonlar</i>
<i>Embriyolojik Defektler: Aplazi, hipoplazi, ektopi, anensefali, boş sella sendromu vb.</i>	<i>Hematolojik Hastalıklar: hemakromatozis, tala semi vb</i>
<i>Biyolojik inaktif BH</i>	<i>Histiositozis</i>
<i>Nörosekretuar defekt</i>	<i>Psikososyal</i>
Akkız BH eksikliği	BH Rezistansı: Laron cüceliği
<i>SSS tümörleri: Kraniofaringeoma, disgerminom, optik gliom, hamartom vb.</i>	Geçici BH salınım ve sekresyon bozuklukları: Hipotiroidi, stres, beslenme bozuklukları, glukokortikoid kullanımı vb.
<i>Trauma</i>	
<i>Perinatal Komplikasyonlar: Hipoksi, zordoğum, intrakrania kanama vb.</i>	

03.03.01. Klasik BH Eksikliği

BH eksikliği etyolojiye, başlama yaşına ve bozukluğun şiddetine göre çeşitli klinik tablolar gösterebilir. İdiopatik izole BH eksikliği (IBHE), organik (tümör, trauma, embriyolojik defekt, kranial radyasyon vb) nedenlerden daha sık görülür ve tüm BH eksikliklerinin yaklaşık %76'sını oluşturur. (81). IBHE sıklığının 1/4000 ile 1/60.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (88). IBHE prevalansının ise İngiltere, Almanya ve Fransa'da 18-24/1.000.000, İsviçre'de 62/1.000.000, ABD'de ise 287/1.000.000 olduğu rapor edilmiştir (89). Bu hastaların çoğunda pulsatil GHRH verilmesinin büyüme hızını ve BH sekresyonunu artırdığının gösterilmesi, hastaların çoğunda bozukluğun hipotalamik GHRH salınımında defekt nedeni ile olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (90)

Hipoglisemi, mikropenis ve orta hat defektleri olan infantlarda doğumsal BH eksikliği düşünülmelidir. Doğumsal BH eksikliğinin en önemli nedenlerinden birisi 17. kromozomda

l kalize GH1 genindeki delesyonlardır ve BH sekresyonunun tamamen yok olduğu otozomal resesif geçişli tip 1A, BH sekresyonunun kısmen azaldığı yine otozomal resesif geçişli tip 1B, otozomal dominant geçişli tip 2 ve X'e bağlı geçen ve geni tam olarak aydınlatılamamış tip 3 olmak üzere 3 tipi tanımlanmıştır (18). Bu hastalarda BH'ya karşı otoantikör geliştiğinden B tedavisine yanıt az olmakta ve çok şiddetli büyüme geriliği olmaktadır. Doğumsal BH eksikliği bulunan çocuklar normal doğum boyu ve kilosu ile ilk 3-6 ayda normal büyüme hızına sahiptirler ve büyüme bu hastalarda genelde ilk 3 yaştan sonra etkilenirken genelde yıllık 4-5 cm uzama hızının altındadır (91). Vücut oranları normaldir ve genelde normal kilonun üstünde ağırlığa sahiptirler. Kemik yaşı her zaman geri olarak saptanır.  n fontanel kapanmasında gecikme olabilir. İlk yıllarda hipoglisemi atakları ve buna bağlı konvulsiyonlar sıklıkla, 5 yaşından sonra bu sıklıkta azalma olmaktadır (87).

Organik nedenler dışındaki kombine BH eksikliği (KBHE) nedenlerinin önemli bir kısmını 3. kromozomda lokalize ve BH yanında prolaktin, thyrotropin ve GHRH reseptörü ile ilişkili prop-1 ve pit-1 gen defektleri oluşturur ve KBHE'li olgularda mutlaka değerlendirilmelidir (18).

İdiopatik veya organik nedenle sonradan BH eksikliği ortaya çıkan çocuklarda en önemli klinik bulgu büyüme geriliğidir ve büyüme bozukluk ortaya çıkana dek normal olabilmektedir. Bu durumlarda diğer hipofiz hormonlarının eksikliği yönünden de dikkatli olunmalıdır.

Çocuklarda BH eksikliğinin ilginç bir şekli de psikososyal kısılıktır. Yaşanan ev şartlarının kötülüğü ve yetersiz aile ilişkisi bulunan özellikle yuva ocuklarında BH salgısında azalma ile beraber büyüme geriliği ortaya çıkar ve bu çocuklarda takipte psikolojik tedavi ile büyüme ve BH salgısının normale döndüğü görülür (18).

03.03.02. BH Nörosekretuar Bozukluğu

BH nörosekretuar disfonksiyonu ilk olarak hipotalamo-hipofizer bölgeye kranial radyoterapi alan hastalarda tanımlanmıştır (92). Kranial radyoterapinin yüksek dozlarda tedavi amaçlı verilmesinin olgularda klasik BH eksikliğine neden olduğu saptanırken, daha düşük dozda radyoterapi alan olgularda büyüme duraklamasına rağmen BH uyarı testlerinin genelde normal

olduğu gözlemlenmiştir (93). Ancak kranial radyoterapi verilerek yapılan maymun deneylerinde 24 saatlik BH sekresyon paternleri incelenmiş ve BH puls sayılarının ve pik yapma oranının kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (94). Maymun deneylerinde kranial radyasyonun hipotalamusta arkuate ve ventromedial nükleuslarda hasar yaptığı gösterilmiştir ve BH pulslarındaki bozukluğun buna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (87). BH salınımında GHRH'dan daha çok somatostatinin daha önemli regülatuar olduğu bilindiğinden, somatostatinerjik nöronlarda da hasar olabileceği düşünülmektedir (95). BH nörosekretuar bozukluğunda BH uyarı testleri normal olabildiğinden, bu durum BH eksikliğinin klasik olmayan gizli şekli olarak da tanımlanmaktadır (96).

03.03.03. BH Eksikliği Tanısı

03.03.03.01. Klinik

BH eksikliği tanısı belirgin büyüme geriliği, azalmış büyüme hızı, iskelet gelişiminde gerilik, büyüme geriliğini açıklayacak diğer nedenlerin olmaması ve normalin altında büyüme hormonu sekresyonunun gösterilmesi ile konur (81).

Doğumsal BH eksikliğinde daha önce bahsedilen mikropenis ve hipoglisemi gibi bulgular önem kazanırken, sonradan oluşan BH eksikliğinde büyümenin değerlendirilmesi en önemli kriter olmaktadır. Örneğin Avustralya'da bazı merkezlerde BH ölçümleri yapılmadan, sadece çocuğun büyüme hızını değerlendirerek BH tedavi endikasyonu konulmaktadır (97).

Özellikle büyüme ve büyüme hızının değerlendirilmesi için o toplum için geçerli büyüme standartları kullanılmalıdır. Genel olarak normal bir çocukta; prenatal dönemde ilk aylarda büyüme hızı 1,2-1,5 cm/hafta olurken, gebeliğin ortalarında büyüme hızı 2,5 cm/haftaya çıkmakta ve doğumdan önce 0,5 cm/haftaya kadar inmektedir. Doğumdan sonra beslenmenin daha etkili olduğu ilk 2 yaşta ortalama büyüme hızı 15 cm/yıl iken, puberteye doğru 6 cm/yıla düşmekte ve pubertede ikinci bir büyüme hamlesiyle tekrar 10-15 cm/yıla ulaşmakta ve büyüme kıkırdaklarının kapanmasına kadar giderek azalmaktadır (18).

Çocuklarda boyun ve büyüme hızının değerlendirilmesinde persentil cetvelleri kullanılmakta ve boy için yaş ve cinse göre 3 ile 97 persentil arası normal, büyüme hızı için ise 25 persentil altı bozuk büyüme hızı olarak kabul edilmektedir (98). Son yıllarda daha kullanışlı olması nedeniyle boyu persentil ile ifade etmek yerine, standart deviasyon skorları (SDS) tercih edilmektedir. Boy SDS'i çocuğun boyunun o yaş ve cinsteki ortalama boydan çıkarılması ve yine o yaş ve cinse ait boy SDS'ine bölünmesi ile hesaplanmaktadır ve 3 persentil -2 SDS'ye denk gelmektedir. (18).

BH eksikliğinde genelde orantılı bir büyüme geriliği görülmekte ve kemik yaşı takvim yaşından geri saptanırken, IBHE bulunan çocuklarda kemik yaşı boy yaşına yakın seyretmektedir (99). Bu hastalarda boya göre ağırlık genelde hafif artmış ve özellikle karın çevresinde yağlanmada artış saptanmaktadır (18).

03.03.03.02. Laboratuvar

Klinik Bulguları saptanan çocuklarda BH eksikliği tanısını koymak için azalmış BH salgılanmasını göstermek gerekir.

Hipofiz BH salgısını değerlendirmek, BH'nın 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 kullanılırken, 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 (100,101). En sık olarak kullanılan fizyolojik ve farmakolojik BH uyarı testlerinin yapılış şekilleri ve yan etkileri tablo 2'de gösterilmiştir. BH uyarı testlerinin seçimi genelde uygulanan merkezin alışkanlıklarına ve koşullarına göre değişmektedir ve en sık insülin tolerans testi kullanılırken, testlerin birbirlerine belirgin üstünlükleri saptanamamıştır. Testlerden önce; hipotiroidizm BH düşüklüğüne neden olabileceği için mutlaka hastaların ötroid olduklarının gösterilmesi gereklidir.

Pubertede BH salgısının sıklık ve amplitüdünde artış olduğu bilindiğinden, yanlış negatif sonuçları önlemek için puberteye yakın dönemdeki veya puberte başlarındaki çocuklara BH uyarı testlerinden en az 3 gün önce başlayıp, test gününe kadar kızlarda östrojen erkeklerde oral veya parenteral testosteron verilmesi bazı otörlerce önerilmektedir ve priming olarak isimlendirilmektedir (18).

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 (10 ng/ml) altında olduğu görüldükten sonra tanı konmalıdır (102).

BH eksikliği ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri arasında anlamlı ilişki gösterildiğinden bazı araştırmacılar bunları tanıda tarama amacıyla kullanılmasını önermektedirler (103). Ancak hala BH eksikliği tanısında en önemli araçlar BH uyarı testleridir ve testler yapılırken BH rezistansı gibi ayırıcı tanılar için en az bir kez IGF-1 ve IGFBP-3 bakılmalıdır.

Tablo 2. BH uyarı testleri

Uyarı	Doz	Örnek Alınma Zamanı	Yan Etki
Egzersiz	10 dk	0,10,20. dk	
L-DOPA	<10kg:125 mg 10-30 kg: 250 mg >30 kg: 500 mg oral	0,30,60,90. dk	Bulantı, kusma
Clonidine	0,15 mg/m ² oral	0,30,60,90. dk	Hipotansiyon
Arginine	0,5 gr/kg maks:30 mg IV SF içinde 30 dk'da	0,15,30,45,60. dk	
İnsulin (R)	0,05-0,1 U/kg IV puşe	0,15,30,45,60	Şiddetli Hipoglisemi

03.03.04. Büyüme Hormonu Tedavisi

BH tedavisinde günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan 1 mg'da 3IU BH içeren ve hipofiz BH anabolik ve metabolik etkilerini taklit eden BH preparatları kullanılmaktadır. IBHE'de önerilen dozlar 0,175 ile 0,35 mg/vücut ağırlığı (kg)/gündür ve haftanın 6-7 günü, fizyolojik olması açısından geceleri yatmadan önce subkutan enjeksiyon şeklinde önerilmektedir (2,18). Daha yüksek dozlarda BH kullanımının etkinliği konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. İntranasal veya depo şeklinde aylık kullanılabilen BH preparatları henüz hazırlık aşamasındadır (104,105). Şiddetli büyüme geriliği ile seyreden Turner sendromu, IUGR ve KBY gibi hastalıklarda daha yüksek dozlarda BH tedavisi önerilmektedir (18).



04. Gereç ve Yöntem

04.01. Olgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde 1990-2002 yılları arasında BH eksikliği tanısı ile rekombinant BH tedavisi alan ve dosya kayıtlarına ulaşılabilen, en az 1 yıl süre tedavi alan ve düzenli kontrollere gelen toplam 79 hastadan 77'si çalışmaya alındı. BH gen delesyonu saptanan ve tedavi süresince BH'ya karşı antikor gelişen 2 hasta tedaviye verdikleri kötü yanıt nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

Dosya kayıtlarından doğum öyküleri, anne-baba boyları, sistemik bir hastalık ya da ek doğumsal malformasyonları veya ek endokrinolojik bir bozukluk olup olmadığı, kullandıkları diğer ilaçlar, tedavi öncesi boy artış hızları, pubertal durumları, tedaviye başlama yaşları, tedavi sırasındaki boyları, BH tedavisinin şekli ve dozları, tedavi süresince elde edilen boy kazanımları, tedavi öncesi ve sonrasındaki kemik yaşları kaydedildi.

04.02 Antropometrik Ölçümler

Tüm hastaların vücut ağırlıkları, boyları pediatrik endokrinoloji polikliniğinde bulunan standart terazî ve Harpenden Stadiometresi ile hastalar soyundurularak ölçüldü ve Türk çocuklarına göre hazırlanmış standart tablolara göre değerlendirilerek;

Boy - (yaşa ve cinse göre ortalama değer (cm)) / Yaşa ve cinse göre normal dağılım formülünden standart deviasyon skorları (SDS) ve boya göre ağırlıkları hesaplandı.

Hedef boy (HB): Anne boyu + Baba boyu $\pm$ 13 /2 formülüne göre, tahmini erişkin boyu (TEB) Bayley-Pinneau yöntemiyle (106) ve kemik yaşları Greulich-Pyle atlasına göre (107) hesaplandı. Tedavi sonrası boy SDS ve TEB SDS değerlerinden, tedavi sonrası boy SDS ve

TEB SDS değerleri çıkarılarak kazanılan boy SDS ve TEB SDS (Δ boy SDS, Δ TEB SDS) değerleri hesaplandı.

Olgular BH eksikliğinin etyolojisine, tedaviye başlama yaşlarına göre gruplandırılarak veriler karşılaştırıldı.

04.03. Pubertenin Değerlendirilmesi

Tüm olguların puberteye girme yaşları ve tedavi başlangıcında puberte de olup olmadıkları dosya kayıtlarından kaydedildi. Pubertal durumun değerlendirilmesinde Tanner evrelemesi kullanıldı ve kızlar için meme gelişimi evre II, erkekler için genital evre II olması puberteye girme olarak kabul edildi (108,109).

04.04. BH Eksikliği Tanısı

BH eksikliği düşünülen hastalara troid oldukları görüldükten sonra insulin tolerans testi (ITT) ve L-DOPA testlerinden oluşan iki BH uyarı testi uygulanmıştı. BH eksikliği düşünülen hastalara ilk BH uyarı testi olarak ITT, farklı bir günde ise L-DOPA testi uygulandı. ITT için sabah a olarak gelen hastalardan BH için basal kan alındıktan sonra, 0,1 ünite/kg dozunda kristalize insulin yapıldı ve 15-30-45-60. dakikalarda yine BH için serum örnekleri alındı. Hipoglisemi oluşumunu göstermek için eř zamanlı kan şekeri ölçümleri de yapıldı. Hipoglisemi oluşturulamayan hastalarda test tekrarlandı. L-DOPA testinde ise yine sabah aç karna basal kan alındıktan sonra, tablo 2’de gösterilen dozlarda L-DOPA oral alarak verildi ve 30-60-90. dakikalarda BH için kan örnekleri alındı.

Her uyarı testinden 3 gün önceden başlayıp test gününe kadar; 10 yaşından büyük ve puberteye girmemiş erkek hastalara 40 mg/gün oral tek doz testosteron undecanoate (Virigen) ve kız hastalara konjuge strojen (Premarin) 625 mg/gün oral tek doz verilerek priming yapıldı.

Her iki testte bulunan BH pik değerleri kaydedildi. Her iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml'nin altında bulunması ile BH tedavisi başlandı.

04.05. BH Tedavi Şekli ve Dozu:

Olguların tümü rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan BH preparatlarını kullandılar. Hastalar ve aileleri BH tedavisi öncesi tedavinin yapılış şekli konusunda eğitildi. Tedavi gece yatmadan önce, haftanın en az 5 günü, günlük tek doz, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulandı. Turner sendromlu olgularla, kronik böbrek yetmezlikli (KBY) bir olguya 25-30 ünite /m²/hafta dozunda tedavi uygulanırken, diğer hastalar 15 ünite /m²/hafta dozunda BH tedavisi aldılar. Silver-Russel sendromlu 1 olguda tedavinin 3. yılında ve KBHE bulunan bir olguda tedavinin 2. yılında yeterli uzama olmaması nedeniyle doz artırımına gidilerek, BH dozu 20 ünite /m²/hafta'ya çıkıldı.

KBHE bulunan olgular BH tedavisi yanında yaş ve kilolarına uygun dozlarda puberte yaşına kadar hidrokortizon ve L-thyroxin alırken, pubertal dönemde ek olarak kız hastalar östrojen ve progesteron, erkek hastalar ise aylık tek doz enjeksiyonlar şeklinde testosteron kullanmıştı.

04.06. Yan Etki

Tüm hastalar BH tedavisi aldıkları dönemde en az 2 aylık kontrollerle izlendi. Kontrollerde yeni başlayan yakınmaları kaydedilirken, hepsine ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve en az yılda bir kez hematolojik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerine bakılarak değerlendirildi.

04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



04.07. İstatistiksel Yöntem

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 8.0 programı kullanıldı. İkili grupların parametrelerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Student t-testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis tek yönlü varyans analizi, grup oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5,8 cm/yıl olduğu ancak tedavinin son yıllarında uzama hızlarının belirgin azaldığı ve -2 SDS civarında bir boya sahip oldukları rapor edilmiştir (138). Aynı verilere göre Turner sendromlu hastalarda tedaviye yanıtta hedef boy, tedavi öncesi boy gibi parametreler önemli bulunurken, KY geriliği, östrojen tedavisi gibi faktörler etkisiz saptanmıştır. Bu çalışmada Turner sendromlu olgularda ortalama $3,25 \pm 1,6$ yıl tedavi ile ortalama $1,04 \pm 1,4$ boy SDS kazanımı elde edildiği görülmüştür (Tablo 7, Şekil 6). Bu sonuçlar olgu sayısı az olmasına rağmen literatürle karşılaştırıldığında BH tedavisine oldukça iyi bir cevabı göstermektedir. Ancak tedaviyle bulunan uzama hızlarına baktığımızda ilk 2 yıl en düşük uzama hızını yine Turner'lı hasta grubunda saptadık. Final boya ulaşan Turner'lı hasta grubunun azlığı Turner sendromunda bu verilerle BH tedavisinin yararlılığı konusunda daha fazla yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

BH tedavisini yararlılığını göstermede en önemli gösterge hastaların ulaştıkları final boylardır. Çünkü tedavinin amacı hastaların ulaşabilecekleri maksimum final boya ulaşmalarını sağlamaktır. KIGS verilerinde (139) ortalama 8 yıllık tedavi ile IBHE'li erkek hastalarda final boy -0,9 SDS, kız hastalarda ise -1,2 SDS, ortalama boySDS kazanımı ise 1,6 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki final boya ulaşan 17 IBHE'li olgu ile 7 KBHE'li olgunun sırasıyla ortalama $-1,8 \pm 0,75$ ve $-2 \pm 1,4$ final boy SDS'ne ulaştıkları ve tedavi öncesi TEB'lerinin altında kalmalarına rağmen, IBHE'li olgularda $1,11 \pm 0,71$ ve KBHE'li olguların ise $2,02 \pm 1,14$ boy SDS kazandıkları görüldü (Tablo 8). Bu olguların final boy SDS'lerinin düşük gibi görünmesinin ve tedavi öncesi TEB SDS'lerinin altında kalmalarının en büyük nedeninin daha önce tartıştığımız gibi tedaviye başlama zamanındaki pubertal durum ve yaşları ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. KIGS verilerine göre IBHE'li olgularda ortalama tedaviye başlama yaşı kızlarda 8,5, erkeklerde 10,5 olarak bildirilmesine rağmen, final boya ulaşan IBHE'li hastalarımızın tedaviye başlama yaşlarının literatürdeki verilerden yüksek tedavi sürelerinin ise az olduğunu gördük. Ayrıca bulgularda belirtilmeyen verilere göre final boya ulaşan 17 olgunun 12'si pubertal dönem sonrası BH tedavisi almıştı. Nitekim literatürle uyumlu olarak tedavi süresi ile Δ boy SDS'i arasındaki anlamlı pozitif ilişki, tanı yaşı ile tedavi öncesi TY/KY oranları ve 3. yıl

uzama hızları arasında negatif ilişki, tedavi sonrası TY/KY oranları ile tedavi sonrası boy SDS'i arasında negatif ilişki, tedavi öncesi TY/KY oranları ile 2. ve 3. yıl uzama hızları arasında pozitif ilişki, tedavi öncesi TEB SDS'i ile tedavi sonrası boy SDS'i, tedavi sonrası TEB SDS'i, 3. yıl uzama hızı arasında pozitif ilişki bulunması bu görüşümüzü desteklemektedir. KIGS verilerine göre (139) IBHE'li olgularda ortalama tedaviye başlama yaşı kızlarda 8,5, erkeklerde 10,5 olarak bildirilmesine rağmen, final boya ulaşan IBHE'li hastalarımızın tedaviye başlama yaşlarının literatürdeki verilerden yüksek olduğunu gördük. Ayrıca bulgularda belirtilmeyen verilere göre final boya ulaşan 17 olgunun 12'si pubertal dönem sonrası BH tedavisi almıştı. Tedaviyi etkileyen diğer faktörlere baktığımızda; tedavi öncesi boy SDS ile tedavi öncesi TEB SDS, tedavi sonrası boy SDS, tedavi sonrası TEB SDS, Δ boy SDS'i ve 3. yıl uzama hızı arasında pozitif ilişki saptadık. Bu bulgu da BH tedavisine yanıtın şiddetli boy kısalıklarında daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bulgularımızda HB SDS ve BH uyarı testlerinde bulunan maksimum BH pik değerleri ile BH tedavisine verilen cevap arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ancak yapılan bazı çalışmalarda BH kullanan hastaların HB SDS'lerinin ve BH pik düzeylerinin tedaviye cevapta önemli olduğu iddia edilmiştir (110,138,139). Olgu sayısının ve tedavi süresinin azlığı bu ilişkiyi gösteremememize neden olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

07. SONUÇLAR

1. Kliniğimizde 12 yıllık dönemde BH kullanımı ile BH kullanan hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. BH tedavisi IBHE'li, KBHE'li ve Turner sendromlu hastalarda güvenli bir tedavi olarak gözükmektedir.
2. İki intrakraniyal tümörlü hastada 4 yıllık tedavi ile herhangi bir nüks gözlenmemiştir. Ancak literatür de göz önüne alındığında, malignensili hastalarda remisyondan sonra iki yıllık bir dönem geçtikten sonra BH kullanımını ve bu hastalarda daha yakın takibi önermekteyiz.
3. BH tedavisine ilk yılda daha yüksek bir uzama hızıyla cevap oluşurken, daha sonraki yıllarda bu cevap kademeli olarak azalmaktadır.
4. KBHE'li olgular BH tedavisine IBHE'li olgulardan boy SDS kazanımı açısından daha iyi yanıt vermektedir.
5. Turner sendromlu olgular BH tedavisine ilk yıllar diğer olgularla benzer şekilde cevap vermektedir. Ancak bu hastalardaki BH tedavisinin yararlılığını değerlendirmek için final boya ulaşan hastaların değerlendirildiği ve tedavisiz grupla yapılan karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Tedavi öncesindeki boy SDS'i ve tedaviye başlama yaşı düşük hastalarla, tedavi öncesi puberteye girmemiş ve KY daha geri hastalarda BH tedavisine cevabın daha iyi olduğu göze çarpmaktadır ve erken tanı önem kazanmaktadır.
7. Bu çalışmada olguların HB'leri ve BH uyarı testlerine verdikleri pik BH düzeyleri ile tedaviye verilen cevap arasında ilişki saptanamamıştır.

08. Kaynaklar

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol 1958; 18:901.
2. Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. Endocr Rev 1983; 4:155-170.
3. 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.
4. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, Blizzard RM, Brown DR, Foley TP, Hintz RL, Hopwood NJ, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. Lancet 1986; 1:697-700.
5. Neyzi O. Büyüme ve Gelişme. Pediatri 1. cilt (3. baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993; 69-101.
6. Miller CD, Nichaman MZ, Lane MF. Simplified field assesment of nutritional status in early childhood: Practical suggestions for developing countries. Bull WHO, 1977; 55: 3582-3587.
7. Sizonenko PC. Regulation of puberty and pubertal growth; in Ritzen M, Aperia A, Hall K (eds). The Biology of Normal Human Growth. New York, Raven, 1981; 297-308.
8. Goldstein S, Saenger P. The physiology of puberty; in Moss AJ(ed). Pediatric Updates New York,Elsevier Biomedical, 1984; .63-93.
9. Lewis UJ, Singh RN, Tutwiler GF, Sigel MB, VanderLaan EF, VanderLaan WP. Human growth hormone: a complex of proteins. Recent Prog Horm Res 1980;:477-508.

10. Baumann G. Heterogeneity of growth hormone. In: Bercu B, ed. *Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone*. Neww York: Plenum, 1988: 13-31.
11. Franken F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1171-1180.
12. Cooke NE, Ray J, Watson MA, Estes PA, Kuo BA, Liebhaber SA. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns. *J Clin Invest* 1988; 82:270-275.
13. Barinaga M, Yamonoto G, Rivier C, Vale W, Evans R, Rosenfeld MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature* 1983; 306:84-85.
14. Fukata J, Diamond DJ, Martin JB. Effects of rat growth hormone (rGH)-releasing factor and somatostatin on the release and synthesis of rGH in dispersed pituitary cells. *Endocrinology* 1985; 117:457-467.
15. Vance ML, Kaiser DL, Evans WS, Furlanetto R, Vale W, Rivier J, Thorner MO. Pulsatile growth hormone secretion in normal man during a continuous 24-hour infusion of human growth hormone releasing factor (1-40). Evidence for intermittent somatostatin secretion. *J Clin Invest* 1985 ;75:1584-1590.
16. Ahmad I, Finkelstein JA, Downs TR, Frohman LA. Obesity-associated decrease in growth hormone-releasing hormone gene expression: a mechanism for reduced growth hormone mRNA levels in genetically obese Zucker rats. *Neuroendocrinology* 1993; 58:332-327.
17. Holl RW, Thorner MO, Leong DA. Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotropes: effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin. *Endocrinology* 1988; 122:2927-2932.

18. 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; pp:1427-1507.
19. Deller JJ Jr, Plunket DC, Forsham PH. Growth hormone studies in growth retardation. Therapeutic response to administration of androgen. Calif Med 1966; 104:359-362.
20. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, Furlanetto R, Rogol AD, Kaiser DL, Thorner MO. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:51-58.
21. Katz HP, Youlton R, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth and growth hormone. 3. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1969; 29:346-351.
22. Cohen RJ, Deller JJ. Growth hormone studies in Cushing's syndrome. Am J Med Sci 1966; 252:451-457.
23. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science 1981; 212:1279-1281.
24. Melmed S, Yamashita S. Insulin-like growth factor-I action on hypothyroid rat pituitary cells: suppression of triiodothyronine-induced growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels. Endocrinology 1986; 118:1483-1490.
25. Mangalam HJ, Albert VR, Ingraham HA, Kapiloff M, Wilson L, Nelson C, Elsholtz H, Rosenfeld MG. A pituitary POU domain protein, Pit-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally. Genes Dev 1989; 3:946-958.

26. Badger TM, Millard WJ, McCormick GF, Bowers CY, Martin JB. The effects of growth hormone (GH)-releasing peptides on GH secretion in perfused pituitary cells of adult male rats. *Endocrinology* 1984; 115:1432-1438.
27. Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology* 1992; 130:939-944.
28. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res* 1976;32:161-243.
29. Martha PM Jr, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol AD, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:336-344.
30. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:563-570.
31. Barton DE, Foellmer BE, Wood WI, Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 50:137-141.
32. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, Barnard R, Waters MJ, Wood WI. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330:537-543.
33. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991; 12:235-251.

34. Carter-Su C, Stubbart JR, Wang XY, Stred SE, Argetsinger LS, Shafer JA. Phosphorylation of highly purified growth hormone receptors by a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *J Biol Chem* 1989; 264:18654-18661.
35. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Su C. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 1993; 74:237-244.
36. Baumann G, Stolar MW, Amburn K, Barsano CP, DeVries BC. A specific growth hormone-binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:134-141.
37. Herington AC, Ymer S, Stevenson J. Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera. *J Clin Invest* 1986; 77:1817-1823.
38. Baumann G, Shaw MA, Amburn K. Circulating growth hormone binding proteins. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:67-81.
39. Martha PM Jr, Rogol AD, Blizzard RM, Shaw MA, Baumann G. Growth hormone-binding protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:175-181.
40. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825-836.
41. Daughaday WH, Hall K, Salmon WD Jr. On the nomenclature of the somatomedines and insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1075-1076.
42. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, Tsalikian E, Schneider V, Karam JH, Forsham PH. Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during

- suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest* 1976 ;57:875-884.
43. Hjalmarson A, Isaksson O, Ahren K. Effects of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart. *Am J Physiol* 1969; 217:1795-1802.
 44. Froesch ER, Burgi H, Ramseier EB, et al. Antibody-suppressible and non-suppressible insuline-like activities in human serum and their physiologic significance. *J Clin Invest* 1963; 42: 1816-1834.
 45. Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell growth promoting activities in human serum isolation, chemical, characterisation and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2365-2369.
 46. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, et al. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984; 310: 784-786.
 47. Dechiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345: 78-90.
 48. Zapf J, Walter H, Froesch ER. Radioimmunological determination of insulin-like growth factor 1 and 2 in normal subjects and in patients with growth disorders and pancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* 1981; 68: 1321-1330.
 49. Han VK, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987; 236: 193-197.
 50. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 935-939.

51. Massague J, Czech MP. The subunit structures of two distinct receptors for insulin-like growth factors I and II and their relationship to the insulin receptor. *J Biol Chem* 1982; 257: 5036-5045.
52. Casella SJ, Han UK, D'Ercole AJ, et al. Insulin-like growth factor binding to the type I somatomedin receptor: evidence for two high affinity binding sites. *J Biol Chem* 1986; 261: 9268 – 9273.
53. Moxham CP, Duronio V, Jacobs S. Insulin-like growth factor I receptor beta-subunit heterogeneity. Evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem* 1989; 264: 443 – 478.
54. Blanchard MM, Barenton B, Sullivan A, et al. Characterisation of the insulin-like growth factor (IGF) receptor in K562 erythroleukemia cells; evidence for a biological function for the type II IGF receptor. *Mol cell Endocrinol* 1988; 56: 235 –244.
55. Bala RM, Lopatka J, Leung A, et al. Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages, and children with constitutionally delayed growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 508 – 512.
56. Underwood LE, Smith EP, Van Wyk JJ. Somatomedin C/insulin-like growth factor I: regulation and clinical applications. In: Raiti S, Tolman RA, eds. *Human Growth Hormone*. New York: Plenum, 1986; 609 – 619.
57. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 268 – 271.
58. Chernausk SD, Underwood LE, Utiger RD, et al. Growth hormone secretion and plasma somatomedin C in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 337 – 344.
59. Penhoat A, Naville D, Jaillard C, et al. Hormonal regulation of insulin-like growth factor I secretion by bovine adrenal cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 6858 – 6862.

60. Lin T, Blaisdell J, Haskell JF, Type I IGF receptors of Leydig cells are upregulated by human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 261: 3923 – 3926.
61. Adashi EY, Resnick CE, Suoboda ME, et al. Follicle-stimulating hormone enhances somatomedin C binding to cultured rat granulosa cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 6858-6862.
62. Kurtz A, Zapf J, Eckardt KU, et al. Insulin-like growth factor I stimulates erythropoiesis in hypophysectomised rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7825 – 7829.
63. Claustres M, Chatelain P, Sultan C. insulin-like growth factor I stimulates human erythroid colony formation in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 78 – 62.
64. Merchav S, Tatarsky I, Hochberg Z. Enhancement of erythropoiesis in vitro by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor I. *Br J Haematol* 1988; 70: 267 – 271.
65. Penhoat A, Jaillard C, Saez JM, Synergistic effects of corticotropin and insulin-like growth factor I on corticotropin receptors and corticotropin responsiveness in cultured bovine adrenocortical cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 355 – 359
66. Adashi EY, Resnick CE, Hernandez JV. Insulin-like growth factor I as an amplifier of follicle-stimulating hormone action: studies on mechanism (s) and site (s) of action in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology* 1988; 122: 1583 – 1591.
67. Kassan BG, Hsueh AJ. Insulin-like growth factor I augments gonadotropin- stimulated androgen biosynthesis by cultured rat testicular cells. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 52: 27 – 34.

68. Takahashi SI, Conti M, Van Wyk JJ. Thyrotropin potentiation of insulin-like growth factor I dependent deoxyribonucleic acid synthesis in FTRL-5 cells: Mediation by an autocrine amplification factor (s). *Endocrinology* 1990; 126: 736 – 745.
69. Mohan S, Jennings J.C, Linkhart TA, et al. Primary structure of human skeletal growth factor: homology with human insulin-like growth factor. II *Biochim Biophys Acta* 1988; 961: 44 – 45.
70. Frolic CA, Ellis EF, Williams DC. Isolation and characterization of insulin-like growth factor II from human bone. *Biochem Biophys. Res Commun* 1988; 151: 1011 – 1018.
71. Pledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN, et al. Induction of DNA synthesis in BALB/c 3 T3 cells by serum components: a reevaluation of the commitment process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1279 – 1283.
72. Schoenle E, Zapf J, Humbel Re, et al. Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. *Nature* 1982; 296: 252 – 253.
73. Ballard J, Baxter R, Binoux M, et al. On the nomenclature of IGF binding proteins. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 751 – 752.
74. Baxter R.C, Martin JL. Binding proteins for insulin-like growth factors: structure, regulation and function. *Prog Growth Factor Res* 1989; 1: 49 – 68.
75. Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Hormone Res* 1994; 42(4-5): 145-151.
76. Öcal G. IGF bağlayan proteinler (IGFBP) ve büyümedeki rolleri. II. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Kitapçığı. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1998;:89-100.
77. Baxter R.C. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: A review. *Hormon Res* 1994; 42: 140 – 144.

78. Hintz RL. Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 31 – 32.
79. Furlanetto RW. The somatomedin C binding protein: evidence for a heterologous subunit structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 12 – 19.
80. DeMellow JSM, Baxter RC. Growth hormone dependent insulin-like growth factor (IGF) binding protein both inhibits and potentiates IGF-I stimulated DNA synthesis in human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 199 – 204.
81. Allen DB, Johanson AJ, Bilizzars RM. Growth hormone treatment. In Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology* (3rd edition). New York, Marcel Dekker, Inc. 1996; pp :61-81.
82. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1797-1803.
83. Salomon F, Cuneo RC, Umpleby AM, Sonksen PH. Glucose and fat metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:315-322.
84. Chipman JJ, Zerwekh J, Nicar M, Marks J, Pak CY. Effect of growth hormone administration: reciprocal changes in serum 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:321-324.
85. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993; 122:37-45.
86. Walker JM, Bond SA, Voss LD, Betts PR, Wootton SA, Jackson AA. Treatment of short normal children with growth hormone--a cautionary tale? *Lancet* 1990 ;336:1331-1334.

87. Bercu BB. Disorders of growth hormone deficiency. In Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology* (3rd edition). New York, Marcel Dekker, Inc. 1996; pp :45-59.
88. Pankin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974;49:905
89. Guyda HJ. Use of growth hormone in children with short stature and normal growth hormone secretion: a growing problem. *TEM* 1994; 5:334-340.
90. Duck SC, Schwarz HP, Costin G, Rapaport R, Arslanian S, Hayek A, Connors M, Jaramillo J. Subcutaneous growth hormone-releasing hormone therapy in growth hormone-deficient children: first year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1115-1120.
91. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, Cutfield WS, Chatelain PG, Guilbaud O, Ambler GR, Wilton P, Albertsson-Wikland K. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Pediatr* 1992;121:920-923.
92. Oliff A, Bode U, Bercu BB, Di Chiro G, Graves V, Poplack DG. Hypothalamic-pituitary dysfunction following CNS prophylaxis in acute lymphocytic leukemia: correlation with CT scan abnormalities. *Med Pediatr Oncol* 1979;7:141-151.
93. Shalet SM. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:637-659.
94. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function: abnormal growth hormone secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1135-1139.
95. Bercu BB, Diamond FB Jr. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:537-590.

96. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. JAMA 1984; 251:2223-2230.
97. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxalogy in treatment decisions: the Australian experience. J pediatr 1994; 128: S47-51.
98. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107:317-329.
99. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL. Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth-hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. N Engl J Med 1968 ; 278:57-68.
100. Frasier SD. A preview of growth hormone stimulation tests in children. Pediatrics 1974; 53:929-937.
101. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, 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.
102. 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.
103. Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of IGF-1 and IGFBP-3. J Pediatr 1997; 130:197-204.
104. Pontiroli AE. Peptide hormones: Review of current and emerging uses by nasal delivery. Adv Drug Deliv Rev 1998; 29:81-87.

105. Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, Charnis M, Duenas E, Jaworowicz W, Shepard D, Shahzamani A, Jones AJ, Putney SD. A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med* 1996; 2:795-799.
106. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age revised for use with the Greulich-Pyle hand standarts. *J Pediatr* 1952; 40:432-441.
107. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, (2nd ed). Stanford, Stanford University Press, 1959.
108. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
109. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
110. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4307-4316.
111. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:11-20.
112. Herman B, Nagel P, Palmbach M, Ranke MB. Magnetic resonans imaging in growt hormone deficiency. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:65-71.
113. Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y, Konishi J, Mikawa H, Sudo M. Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:817-823.
114. Abrahams JJ, Trefelner E, Boulware SD. Idiopathic growth hormone deficiency: MR findings in 35 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:155-160.

115. 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.
116. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In: Ranke MB and Wilton P (eds): *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:349-364.
117. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Battamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992; 304:1601-1605.
118. Sato T, Suzuki Y, Taketani T. Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 324-329.
119. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PC, Brook CGD. Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr*. 1988; 112:875-879.
120. Hopwood NJ, Hintz RL, Gertner JM, Attie KM, Johanson AJ, Baptista J, Kuntze J, Blizzard RM, Cara JF, Chernausk SD, et al. Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. *J Pediatr* 1993; 123:215-222.
121. Zadik Z, Chalew S, Zung A, Landau H, Leiberman E, Koren R, Voet H, Hochberg Z, Kowarski AA. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:189-195.
122. Bettendorf M, Graf K, Nelle M, Heinrich UE, Troger J. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998; 79:165-168.

123. Radetti G, Buzi F, Paganini C, Martelli C, Adami S. A four year dose-response study of recombinant human growth hormone treatment of growth hormone deficient children: effects on growth, bone growth and bone mineralization. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:42-46.
124. Raisz GL, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Text Book of Endocrinology* (9th edition). Philadelphia, WB Saunders Company 1998; pp:1211-1239.
125. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
126. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997;48:62-71.
127. Coste J, Letrait M, Carel JC, Tresca JP, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL, Job JC. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315:708-713.
128. Tanaka T, Takano K, Igarashi Y, et al. Growth hormone treatment and puberty in GH-treated GH-deficient children. *Clin Pediatr Endocrinol*, In press.
129. 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.
130. Ohlsson C, Isgaard J, Tornell J, Nilsson A, Isalsson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Pediatr (Suppl)* 1993; 391: 33-40.

131. Escamilla RF, Hutchings JJ, Deamer WC, Li CH. Clinical experiences with human growth hormone (LI) ,n pituitary infantilism and in gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960;51:253A.
132. Ranke MB. Growth hormone therapy in Turner syndrome. Analysis of long-term results. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:35-41.
133. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain JL, Price DA, Aarskog D, Wit JM. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group. *J Pediatr* 1995; 127:729-735.
134. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausek S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney CP, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132:319-324.
135. Van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Delemarre-van de Waal HA, Vulsma T, Wit JM, Rouwe CW, Reeser HM, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. Dutch Working Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81:4013-4021.
136. Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome--current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl 5) :35-44.
137. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Chaussain JL. Growth hormone therapy for Turner syndrome: evidence for benefit. *Horm Res* 1997; 48 (Suppl 5):31-34.
138. 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.

139. Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P, Price DA, Wikland KA, Wilton P., Ranke MB. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. In: Ranke MB and Wilton P (eds): Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience. Heidelberg; Leipzig; Barth. J&J 1999; pp:11-20.



EK 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Bulguları

Tedavi Öncesi											Tedavi Sonrası										
No	Hasta Adı	Tanı Yaşı	C	Boy SDS	W/H	Uzama hızı	PAH SDS	TAH SDS	TY/ KY	Boy SDS	PAH SDS	VPAH	VBSD S	TY/ KY	1.yıl uzam	2. yıl uzam	3. yıl uzam	Tanı	*Puberte	Ted Str (yıl)	W/H (%)
1178	TY	12,00	1	-3,40	107	5,10	-94	-1,75	1,50	-3,05	-1,22	-28	35	1,15	6,30	4,00	7,00	IBHE	1	3,00	110
1106	ÇA	12,00	2	-2,50	88	4,70	-15	59	1,27	-1,68	-66	-51	82	1,12	6,70	7,00		IBHE	1	2,50	104
932	TA	13,00	1	-2,80	106	2,50	-68	-1,67	1,40	-1,50	-50	18	1,30	1,10	10,00	7,00	7,00	IBHE	1	3,50	92
397	GB	11,50	2	-3,25	100	1,00	-2,19	76	1,13	-2,02			1,23		6,50	4,30	4,00	KBHE	1	6,50	114
285	SS	6,00	2	-4,10	100	1,00	-3,62	-08	1,90	-1,85	-1,80	1,82	2,25	1,12	10,00	7,00	5,00	KBHE	1	11,00	107
332	NS	4,00	2	-4,20	96	1,00	-3,57	-08	2,30	-2,56	-2,23	1,34	1,64	1,10	12,00	9,00	7,00	KBHE	1	11,00	95
286	HS	10,00	1	-2,90	98	1,00	-2,18	-10	1,12	-2,06			84		11,00	9,00	7,00	KBHE	1	11,00	98
898	SK	13,00	2	-3,56	114	80	-2,22	-42	1,18	-1,38			2,18		6,00	5,00	1,50	Turner	5	3,50	106
717	CB	9,00	1	-2,28	103	4,30	47	56	1,50	-1,41	-1,30	-1,77	87	1,07	9,00	12,00		IBHE	2	2,50	98
742	SS	14,50	1	-2,98	160	3,50	-2,08	-2,54	1,11	-2,49			49		8,20	4,60	1,40	IBHE	2	4,00	149
979	MI	14,00	1	-2,84	117		-76	08	1,40	-2,17			67		6,80	11,90	6,00	IBHE	2	3,60	104
508	BI	11,00	1	-4,23	114	1,8	-56	-32	1,78	-3,36	-62	-06	87	1,40	8,20	6,50	3,50	IBHE	1	4,00	106
600	SC	8,70	2	-2,09	110		-1,47	-71	1,25	-1,81	-66	81	28	1,13	9,00	6,70	4,50	IBHE	1	4,00	104
389	MC	10,70	1	-3,35	101	2,50	-14	24	2,70	-56			2,79		9,50	6,00	13,00	KBHE	1	9,00	98
258	RK	12,60	2	-5,37	95	50	-3,77	-1,77	1,41	-4,52			85	1,13	7,50	6,50	1,50	KBHE	1	6,90	101
364	SD	10,00	1	-2,12	87	5,90	00	1,11	1,28	-48	-56	-56	1,64	1,07	10,00	5,30	6,30	IBHE	1	11,00	83
406	CK	15,00	1	-3,15	87	4,00	-2,24	-32	1,25	-2,22			93		8,00	6,00	5,00	IBHE	2	3,00	93
360	KG	11,50	1	-2,81	92	4,50	-1,08	-71	1,04	-2,95	-74	34	-14	1,20	5,80	4,70	4,00	IBHE	1	6,00	94
298	UÇÇ	3,80	1	-2,21	84		-2,16		1,50	-94	-89	1,27	1,27	1,10	7,00	9,00	6,50	IBHE	1	9,00	80
41	DG	5,00	2	-3,17	97	2,6	-3,18	-1,26	1,20	-2,58	-2,26	0,92	59	1,00	6,00	6,20	6,00	IBHE	1	11,50	124
10	İÇ	5,20	1	-1,95	88		-0,76	-60	1,18	-27	94	1,7	1,68	1,15	10,50	5,80	7,00	IBHE	1	11,00	96
1241	AB	12,00	1	-3,29	97	4,00	09	-1,90	1,70	-2,80	32	23	49	1,40	5,00	4,00	6,00	IBHE	1	3,50	89
684	RT	16,00	1	-2,76	82	4,50	-54	-14	1,14	-97			1,79		9,00	6,50		IBHE	2	2,00	90
1249	SÇ	7,00	1	-3,15	105		-2,86	-32	2,10	-1,78	-1,34	1,52	1,37	1,36	8,00	6,50	4,50	IBHE	1	3,00	90
409	SÇ	11,00	2	-4,90	94	3,00	-2,98	84	1,37	-3,78			1,12		8,00	7,00	3,00	IBHE	1	4,00	97

* Puberte: 1: yok
2: Var

Tedavi Öncesi											Tedavi Sonrası										
No	Hasta Adı	Tamı Yaşı	C	Boy SDS	W/H	Uzama hızı	PAH SDS	TAH SDS	TY/ KY	Boy SDS	PAH SDS	VPAH	VBSD S	TY/ KY	1. yıl uzam	2. yıl uzam	3. yıl uzam	Tamı	Puberte	Ted Sür (yıl)	W/H (%)
1786	DA	10,00	2	-3,40	89	2,5	-1,14	-3,4	1,44	-3,56	-1,12	,02	-16	1,64	7,00	7,00	,	Turner	1	2,00	103
1296	EK	15,00	1	-2,85	82	3	-46	2,06	1,20	-3,15	-1,80	-1,34	-30	1,28	5,10	4,00	,	KBY	2	2,00	85
1626	SÖ	10,00	1	-3,37	105	1,6	-2,89	-1,03	3,30	-3,06	-2,75	0,14	,31	2,00	8,00	6,00	,	IBHE	1	2,00	95
1240	SN	10,00	2	-3,47	107	2,1	-1,84	-1,81	1,42	-3,21	-5,5	1,29	,26	,	4,00	7,00	7,00	IBHE	1	3,00	106
1458	GE	13,00	2	-3,42	97	,	-2,27	-42	1,10	-2,42	-1,90	,37	1,00	1,12	7,00	6,00	,	IBHE	2	2,00	102
1451	MO	11,50	2	-3,44	84	,	-1,69	-1,19	1,20	-3,08	-1,67	,02	,36	1,18	8,00	5,00	,	IBHE	1	2,00	87
442	MS	11,00	2	-4,32	103	3,00	-4,31	-76	1,09	-4,41	-4,50	-1,19	,09	1,10	3,00	5,40	5,00	Turner	1	4,00	119
501	MB	9,00	1	-2,23	125	1,00	-1,65	-2,42	2,00	,46	-14	1,51	1,77	1,00	10,00	7,60	10,00	IBHE	1	5,00	123
988	ED	12,00	2	-3,58	97	1,00	-2,51	-3,4	1,18	-86	-56	1,95	2,72	1,14	7,60	11,00	4,00	IBHE	1	4,00	106
464	DM	9,00	2	-2,41	99	4,00	,05	-1,18	1,50	-1,47	-74	-79	,94	1,07	7,70	5,00	6,80	IBHE	1	5,50	97
1230	BKA	13,50	1	-2,11	89	5,00	-1,15	-83	1,12	-1,28	-90	,25	,83	1,13	10,00	7,00	,	IBHE	2	2,50	100
337	EK	11,90	2	-2,91	105	1,20	-1,81	-1,26	1,25	-2,87	-2,63	-82	,04	1,00	6,00	4,00	4,00	Turner	1	3,00	113
759	GT	16,70	2	-3,93	157	,90	-3,07	-93	1,23	-1,64	,	,	2,29	,	5,00	4,30	4,00	XY GD	1	4,50	144
1760	PE	11,50	2	-2,16	128	3,00	-1,76	-2,36	1,04	-2,18	-1,90	-14	,02	1,18	4,00	3,00	,	IBHE	2	2,00	132
1931	FK	12,00	2	-2,59	87	4,00	-1,67	,00	1,12	-2,40	-1,80	-13	,19	1,12	5,00	4,50	,	IBHE	2	2,00	94
1441	MÖ	13,20	2	-2,81	125	,	-1,96	,42	1,05	-2,40	-2,25	-29	,41	1,04	3,00	2,00	,	Turner	2	2,00	121
448	NA	8,50	2	-2,14	96	4,00	-41	-67	1,44	-86	-41	,00	1,28	1,03	9,20	4,30	5,50	IBHE	1	6,00	87
532	ÖÖ	13,00	2	-2,95	92	5,70	-1,71	-17	1,13	-54	-36	1,35	2,41	1,07	8,00	7,00	,	IBHE	2	2,00	108
1921	CS	11,20	1	-2,41	124	3,2	-2,17	-40	1,00	-1,68	-90	1,27	,73	1,00	9,00	,	,	IBHE	1	1,00	141
1492	Eİ	13,00	2	-2,21	89	4,8	-71	-84	1,18	-1,80	-1,54	-83	,41	1,10	8,00	,	,	IBHE	2	1,50	91
479	AÇ	5,00	1	-3,33	90	,	-1,96	-1,11	1,66	-1,97	-1,87	,09	1,36	1,20	8,50	6,50	8,00	IBHE	1	5,00	95
432	ZN	12,50	2	-4,10	138	4,00	-3,03	-72	1,13	-35	-1,10	,41	3,75	,	8,50	5,00	5,00	Turner	2	6,00	107
514	LM	11,00	1	-2,87	105	2,80	-1,51	,	1,20	-1,75	-1,10	,41	1,12	1,04	7,30	6,00	6,00	IBHE	1	3,00	99
509	HK	13,50	1	-3,24	96	2,00	-03	-32	1,50	,08	,	,	3,32	,	10,00	7,00	7,00	KBHE	1	4,00	98
623	KT	12,20	1	-3,14	123	5,00	-2,28	-1,43	1,22	-2,50	-1,74	,54	,64	1,08	6,00	,	,	IBHE	1	1,50	122
194	CA	14,00	1	-2,97	94	5,00	-1,79	-2,06	1,16	-2,11	-1,90	,	0,86	,	9,50	5,00	,	IBHE	2	2,00	95

Tedavi Öncesi											Tedavi Sonrası										
No	Hasta Adı	Tamı Yaşı	C	Boy SDS	W/H	Uzunluk hızı	PAH SDS	TAH SDS	TY/ KY	Boy SDS	PAH SDS	VPAH	VBSID S	TY/ KY	1.yıl uzam	2.yıl uzam	3.yıl uzam	Tamı	Puberte	Ted Sür (yıl)	W/H (%)
1616	SA	7,00	2	-2,44	95	4,50	-2,14	-1,04	1,60	-2,50	-2,22	-0,8	-0,6	1,74	7,90			Turner	1	1,00	109
634	BS	11,50	2	-3,09	93	4,00	-2,86	,34	1,04	-2,53	-1,52	1,34	,56	1,01	8,00			IBHE	2	1,00	94
359	ST	13,00	1	-3,04	80	6,00	-5,78	-1,35	1,40	-2,14			90		12,00	10,00	3,00	IBHE	2	3,50	78
2142	ES	12,20	2	-3,54	114		-1,57	-1,47	1,22	-2,87	-1,43	,14	,67	1,19	7,30			IBHE	1	1,00	115
269	ÜS	10,50	2	-5,86	88		-3,28		4,00	-2,39			3,47		8,00	10,00	6,00	KBHE	1	4,00	82
180	ÇP	12,50	1	-1,96	91		-1,07	-1,90	1,10	-5,94			1,02		8,30	6,50		IBHE	1	2,00	88
1196	SÜ	15,00	2	-5,01	70	,50	-2,89	-2,11	1,35	-3,79	-3,75	,86	1,22	1,12	2,50	1,50	1,00	IUGR	2	3,00	80
361	AK	12,00	1	-3,72	95	2,50	-3,10	-1,59	1,22	-2,22			1,50		10,80	6,90	7,00	IBHE	2	4,00	107
229	NB	7,50	2	-2,44	103	4,00	-2,22		1,30	-2,10	-1,80	,42	,34	1,11	8,00	6,50	5,70	IBHE	1	3,00	103
399	MY	11,90	1	-3,77	103	6,00	-3,70	-1,59	1,13	-3,10			,67		7,00	6,00		IBHE	1	2,50	100
419	MV	13,50	2	-2,25	83	4,50	-3,36	-1,43	1,30	-5,4			1,71		12,00			IBHE	2	1,50	93
1987	ÇA	9,90	2	-1,74	86		-49	-1,04	1,41	-1,39			,35		8,50	6,50	7,00	IBHE	1	3,00	78
391	BT	9,80	2	-2,53	89		,63	-2,14	1,63	-2,21	,84	-1,47	,32	1,24	7,60			IBHE	1	1,00	85
8	BK	11,10	2	-3,23	95	3,00	-87	-1,18	1,37	-3,44	-2,18	-1,31	-2,1	1,11	5,00	5,00		IBHE	1	2,00	103
165	Üİ	12,50	1	-2,70	97	2,00	-1,98	,48	1,11	-1,61	-2,1	1,77	1,09	1,11	7,00	11,00		IBHE	1	2,00	93
222	ÖK	9,90	1	-2,06	87		-1,08	-1,59	1,32	-1,82	,28	,80	,24	1,27	7,50	4,50		IBHE	1	2,00	90
363	GO	16,00	1	-1,69	115		-1,36	,32	1,03	-1,19			,50		6,00			IBHE	2	1,00	114
371	ÖD	16,30	1	-3,68	96	4,90	-6,5		1,25	-2,00	-1,86	-1,21	1,68	1,28	8,50	3,50		IBHE	2	2,00	103
362	FB	16,00	1	-4,07	107	2,5	-1,93	-1,43	1,20	-1,62			2,45		11,00	7,50	4,00	IBHE	1	2,00	99
289	EH	10,00	2	-2,35	93	4,1	-82	-1,77	1,26	-1,27	,21	1,03	1,08	1,13	9,00	9,80	5,00	IBHE	1	3,50	96
226	AA	6,00	1	-5,09	98	1,2	-4,10	-2,51	1,25	-4,00	-3,90	,20	1,09	1,56	7,30	5,00	4,00	IBHE	1	4,00	95
151	İG	12,20	1	-4,35	110	1,6	-3,16	-2,1	1,40	-2,18			2,17		11,00	5,00	3,00	IBHE	1	4,00	104
50	AÇ	5,00	1	-3,34	77	2,3	-2,89	-1,56	1,50	-3,02	-2,61	,28	,32	1,53	9,50			IBHE	1	1,00	80
4	AlA	13,50	1	-1,34	93		,70		1,17	-1,08	,65	-1,35	,26	1,06	8,80	5,90		IBHE	2	2,00	99
262	HS	10,50	1	-2,75	118		-3,36		1,34	-2,21	-1,52	1,84	,54	1,08	8,00	5,50	3,50	IBHE	1	3,30	99
366	HK	10,00	2	-2,54	86	2,9	-5,4	-0,8	1,46	-8,8	,97	1,51	1,66	1,66	8,50	7,60	6,50	IBHE	1	3,80	77