

ARAŞTIRMA / RESEARCH

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler

Clinical Characteristics of the Children Treated with Growth Hormone and the Factors Affecting Response to the Therapy

Özgen SOYÖZ, Uzm. Dr. ¹, Bumin DÜNDAR, Prof. Dr. ²

¹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Kabul tarihi/Accepted: 10.08.2016

İletişim/Correspondence:

Bumin DÜNDAR, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı/
İZMİR

E-posta: bumindundar@gmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağında büyüme hormonu (BH) tedavisi alan olguların klinik özelliklerinin incelenmesi ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** BH tedavisi alan olgulara ait veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Olguların tanı, yaş, cinsiyet, BH tedavi dozları ile tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik ölçümleri, puberte evreleri, büyüme hızları, hedef boyları (HB), tahmini erişkin boyları (TEB) ve kemik yaşları (KY) kaydedilmiştir. **Bulgular:** Toplam 347 olgudan (232 kız, 115 erkek) 255'nin izole büyüme hormonu eksikliği (İzole BHE), 41'nin çoklu hipofizer hormon eksikliği (Çoklu BHE), 30'nun Turner Sendromu (TS) nedeniyle, 21'nin ise diğer tanılar ile BH tedavisi aldıkları görülmüştür. Ortalama tedaviye başlama yaşları 11.2±2.67 yıl, tedavi süreleri 3.7±1.87 yıl, tedavi öncesi ortalama boy SDS -3.5±1.11, HB SDS -1.16±0.8, tedavi sonrası ortalama boy SDS -2.21±1.01, Δboy SDS 1.25±1.05, ΔTEB SDS 0.63±1.46 olarak saptanmıştır. Kullanılan ortalama tedavi dozu 0.028 mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Olguların tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy SDS'leri ve TEB SDS'leri arasında anlamlı fark tespit edilirken, en yüksek yıllık uzama hızının tedavinin ilk yılında olduğu ve sonraki yıllarda kademeli olarak azaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrası en yüksek uzama hızı çoklu BHE'li grupta iken, en düşük uzama hızı TS'li olgularda saptanmıştır. En çok boy kazanımının da çoklu BHE'li grupta olduğu görülmüştür. Prepubertal olguların boy kazanımının pubertal olgulara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. **Sonuç:** BH tedavisine en iyi yanıt tedavinin ilk yılında alınmaktadır. BH tedavisine en iyi yanıtı çoklu BHE'li olgular vermektedir. Boy SDS'i düşük, KY geri olan ve tedaviye erken başlanan hastalarda BH tedavisine cevabın daha iyi olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme Hormonu, Büyüme Hormonu Tedavisi, Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği, İzole Büyüme Hormonu Eksikliği, Turner Sendromu.

Abstract

Objective: It was aimed to evaluate the clinical characteristics of children treated with growth hormone (GH) and the factors affecting response to the therapy. **Material and Method:** The data of the cases treated with GH were evaluated retrospectively. Diagnoses, ages, genders, GH treatment doses, pre and post-treatment anthropometric measurements, pubertal status, growth rate, height velocity, target adult heights (TAH), predicted adult height (PAH) and bone ages (BA) were recorded. **Findings:** Among the total of 347 patients (female/male: 232/115), the number of patients treated for isolated GH deficiency, multiple hypophyseal hormone deficiency (MHHD), Turner Syndrome (TS) and other diagnoses were 255, 41, 30 and 21, respectively. The mean beginning age of the treatment, duration of the treatment, SDS of height before the treatment, SDS of height after the treatment, TAH SDS, Δheight SDS and ΔPAH SDS were found as 11.2±2.67 years, 3.7±1.87 years, -3.5±1.11, -2.21±1.01, -1.16±0.8, 1.25±1.05, 0.63±1.46, respectively. The mean GH dose was 0.028 mg/kg/day. Statistically significant differences between height SDSs and PAH SDSs of all patients before and after the treatment were detected. The highest height velocity of the patients was detected during the first year of the treatment and it decreased gradually during following years. While the highest height velocity rate was determined in MHHD group, the lowest height velocity rate was found in patients with TS after treatment. The highest gaining of height was also found in MHHD group. The height gains were better in prepubertal groups compared to pubertal groups. **Conclusion:** The highest height velocity was detected at the first year of GH treatment. The best response to the GH therapy was obtained in the patients with MHHD. Patients who had lower height SDS and lower BA before the GH treatment, and younger age at the beginning of the treatment have shown better response to GH therapy.

Keywords: Growth Hormone, Growth Hormone Therapy, Isolated Growth Hormone Deficiency, Multipl Pituitary Hormone Deficiency, Turner Syndrome.

Giriş

Büyüme, vücut hacminin ve kütlesinin artması anlamına gelir (Bundak & Neyzi, 2010). Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Büyümenin en önemli göstergesi boy uzamasıdır. Bu nedenle boy uzamasının takibi ve uzamada görülen aksamalar, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (Lifshitz & Botero, 2004). Kesin sınırları belirlemek zor olsa da, kabaca kendi toplumuna göre 3 persentilin (-2 standart sapmanın (SD)) altında boya sahip olan çocuklara "kısa boylu" denilmektedir (Parkin, 1989; Ranke, 1996). Büyüme hormonu eksikliği (BHE) klasik olarak; belirgin büyüme geriliği, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken; kendiliğinden ve farmakolojik uyarılara rağmen, yetersiz Büyüme hormonu (BH) salgılanması ile karakterizedir (Tarım & Sağlam, 2010). Günümüzde BHE'nin tedavisinde rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen biyosentetik BH kullanılmaktadır (Koch, Berg, De Armond & Gravina, 1985). BH tedavisi, BHE'de ve BHE olmayan, ancak boy kısalığı ile giden çeşitli durumlarda büyümeyi hızlandırmak için kullanılmaktadır (Kaplan vd., 1986). BH tedavisine yanıtın bireysel farklılıklar göstermesi nedeni ile bundan sonraki yıllarda amaç bu farklılıklara yol açabilecek ek etkenlerin saptanması ve buna göre tedavinin bireyselleştirilerek BH tedavisine daha iyi yanıt alınmaya çalışılması olacaktır (Darendeliler, 2009).

Amaç

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 1988-2012 tarihleri arasında en az bir yıl süre ile düzenli BH tedavisi alan hastaların geriye dönük analizi yapılarak; olguların tanılarının, tedavilerinin ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

T.C. Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 1988-2012 yılları arasında BHE nedeniyle takip edilen toplam 650 hastadan, en az bir yıl süre ile aralıksız olarak BH tedavisi alan, düzenli kontrollere gelen ve kayıtlarına ulaşılabilen 347'sinin verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 08/04/2013 tarihinde 86 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Hastaların dosyalarından; takvim yaşları (TY), tanı yaşları, cinsiyetleri, tedavi öncesinde ve tedavi süresince Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirilmiş kemik yaşları (KY), boy ölçümleri, anne baba boyları, puberte evreleri, tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki yıllık uzama hızları, tanı için yapılan testler, kullandıkları ilaç dozları, tedavi sonrası KY'leri ve boyları, final boya ulaşanların boyları ve KY'leri kaydedildi. Boy ve kilo değerlendirilmesinde ve standart deviasyon skoru (SDS) hesaplanmasında Neyzi ve diğerlerinin (2010) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalandı. Tahmini erişkin boy (TEB) ise, Bayley-Pinneau yöntemiyle hesaplandı (Bayley & Pinneau, 1952). Anne baba boyları kullanılarak, kızlar için anne boyu+baba boyu-13/2, erkekler için anne boyu+baba boyu+13/2 formülünden olguların hedef boyları (HB) hesaplandı. BHE düşünülen hastalara ötiroid oldukları görüldükten sonra insülin tolerans testi, L-DOPA testi ve glukagon testlerinden en az ikisi uygulanmıştı. Dosya kayıtlarından BH pik değerleri kaydedilmişti. Tüm hastalara yapılan iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml

altında bulunması ile BH tedavisi başlanmıştı (Lifshitz & Botero 2004; Narlı, Yıldızdaş & Bayazit 2007). Olgular tanılarına göre izole BHE, çoklu BHE ve TS olarak, bu olgular dışındaki olgular ise diğerleri grubu olarak adlandırıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 20.0 programı kullanıldı. İkili grup parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi ve ilişki değerlendirilmesinde regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. p<.005 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 347 olgunun 232'si erkek, 115'i kızdı. 255 olgu izole BHE tanısı ile, 41 olgu çoklu BHE tanısı ile, 30 olgu Turner Sendromu (TS), iki olgu hipofiz adenomu, bir olgu nörosekretuar disfonksiyon, üç olgu Silver Russell sendromu, bir olgu 46 XX gonadal disgenezi, iki olgu langerhans adacık hücreli histiyozis, iki olgu Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), bir olgu Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), bir olgu iskelet displazisi, dört olgu Juvenil İdiopatik Artrit (JRA), bir olgu nöroblastom, bir olgu rabdomiyosarkom, bir olgu Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), bir olgu da Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) tanısı ile BH tedavisi almışlardı.

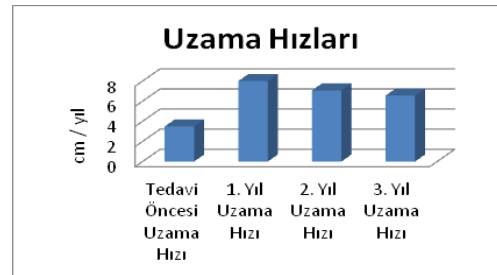
Olguların ortalama tedaviye başlama yaşları 11.2 ± 2.67 , toplam tedavi süreleri 3.7 ± 1.87 yıl idi. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'leri, TEB SDS'leri, TY/KY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p<.005), boya göre ağırlık (BGA) oranlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Ayrıca olguların tedavi öncesi ve sonrası kemik yaşı ortalaması ve VKİ (vücut kitle indeksi) SDS'i aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<.005).

Tablo 1. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Verileri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Boy SDS	-3.5 ± 1.11	-2.21 ± 1.01	<.005
TEB SDS	-1.36 ± 1.43w	-0.72 ± 1.39	<.005
TY/KY	1.64 ± 0.58	1.25 ± 0.36	<.005
BGA	103.83 ± 17.41	103.42 ± 18.55	>.005
VKİ SDS	-0.58 ± 1.43	-0.26 ± 1.33	<.005

TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/ Kemik Yaşı, BGA: Boya Göre Ağırlık, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Olguların tedavi sonrası uzama hızlarında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı (p<.005) (Şekil 1).



Şekil 1. Olguların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Üç Yıldaki Uzama Hızları

Çoklu BHE'li, TS'li, XX gonadal disgenetizli olgular dışında kalan toplam 274 olgu değerlendirildiğinde; olguların %78.5'inin puberte öncesi, % 21.5'inin ise puberte sonrasında BH tedavisi almaya başladığı görüldü. Prepubertal ve pubertal olguların tedavi öncesi boy SDS'leri, BGA'ları, HB SDS'leri arasında anlamlı fark yokken ($p>.005$), tedavi öncesi TEB SDS'leri ($p<.005$) ve TY/KY arasında anlamlı fark saptandı ($p<.005$) (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi Öncesindeki Puberte Durumlarına Göre Olguların Oksolojik Verileri ve TY/KY Oranları

		Prepubertal	Pubertal	p
Tanı yaşı	n	216	58	<.005
	Ort.	10.67 ± 2.5	13.12 ± 1.52	
Tedavi Süresi (yıl)	n	216	58	<.005
	Ort.	3.84 ± 1.89	2.47 ± 0.79	
Boy SDS	n	216	58	>.005
	Ort.	-3.31 ± 1.01	-3.23 ± 0.90	
TEB SDS	n	213	58	<.005
	Ort.	-1.31 ± 1.31	-0.98 ± 1.18	
TY/KY	n	214	58	<.005
	Ort.	1.62 ± 0.49	1.34 ± 0.16	
BGA	n	216	58	>.005
	Ort.	102.12 ± 18.03	103.24 ± 15.41	
HB SDS	n	189	53	>.005
	Ort.	-1.18 ± 0.81	-1.34 ± 0.76	

TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/ Kemik Yaşı, BGA: Boya Göre Ağırılık, VKI: Vücut Kitle İndeksi, HB: Hedef Boy, n: Sayı, Ort.: Ortalama

İki grubun tedavi sonrası değerlerinde ise boy SDS'leri, TEB SDS, TY/KY, BGA, Δ boy SDS'leri ve Δ TEB SDS parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>.005$) (Tablo 3).

Olgular tanılarına göre izole BHE, çoklu BHE, TS ve diğerleri olarak sınıflandırıldığında; ortalama tedaviye başlama yaşları ve HB SDS arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>.005$), tedavi öncesi boy SDS, TEB SDS, BGA, TY/KY oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<.005$) (Tablo 4). Tedavi sonrası parametreler tanılarına göre değerlendirildiğinde dört grubun tedavi süreleri, boy SDS, TEB SDS, TY/KY, BGA, Δ boy SDS ve Δ TEB SDS arasında anlamlı fark bulundu ($p<.005$) (Tablo 5).

Tablo 4. Tanılarına Göre Olguların Tedavi Öncesi Oksolojik Verileri

		İzole BHE	Çoklu BHE	TS	Diğerleri	Toplam	p
Tanı yaşı (yıl)	n	255	41	30	21	347	>.005
	Ort.	11.29 ± 2.48	11.54 ± 3.48	10.68 ± 2.68	10.13 ± 3.02	11.2 ± 2.67	
Boy SDS	n	255	41	30	21	347	<.005
	Ort.	-3.27 ± 0.97	-4.63 ± 1.19	-3.82 ± 1.08	-3.67 ± 1.25	-3.5 ± 1.11	
BGA	n	255	41	30	21	347	<.005
	Ort.	101.69 ± 16.83	106.78 ± 17.38	112.53 ± 14.20	111.62 ± 22.33	103.8 ± 17.41	
TEB SDS	n	252	40	30	21	343	<.005
	Ort.	-1.21 ± 1.24	-1.66 ± 1.98	-2.12 ± 1.47	-1.60 ± 1.81	-1.36 ± 1.43	
HB SDS	n	229	32	26	14	301	>.005
	Ort.	-1.23 ± 0.79	-0.94 ± 0.79	-0.98 ± 0.87	-0.92 ± 0.94	-1.16 ± 0.81	
TY/KY	n	253	40	30	21	344	<.005
	Ort.	1.55 ± 0.43	2.31 ± 0.95	1.38 ± 0.27	1.73 ± 0.64	1.64 ± 0.58	

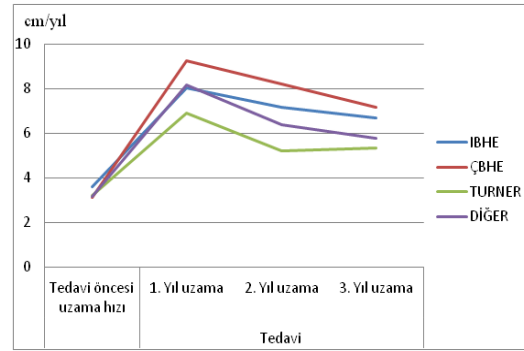
TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/ Kemik Yaşı, VKI: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 3. Prepubertal ve Pubertal Olguların Tedavi Sonrası Oksolojik Verileri

		Prepubertal	Pubertal	p
Boy SDS	N	216	58	>.005
	Ort.	-2.20 ± 0.93	-2.02 ± 1.02	
Δ Boy SDS	n	216	58	>.005
	Ort.	1.11 ± 0.94	1.22 ± 0.73	
TEB SDS	n	188	49	>.005
	Ort.	-0.64 ± 1.22	-0.44 ± 1.29	
TY/KY	n	186	52	>.005
	Ort.	1.27 ± 0.43	1.17 ± 0.11	
BGA	n	215	58	>.005
	Ort.	101.06 ± 16.68	101.71 ± 19.58	
Δ TEB SDS	n	187	49	>.005
	Ort.	0.60 ± 1.35	0.45 ± 1.11	

TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/ Kemik Yaşı, BGA: Boya Göre Ağırılık, n: Sayı, Ort.: Ortalama

Uzama hızlarına bakıldığında, en yüksek uzama hızı çoklu BHE'li grupta iken, en düşük uzama hızı ise TS'li olgularda saptandı (Şekil 2).



İBHE: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği, ÇBHE: Çoklu Hipofizer Hormon Eksiklikleri

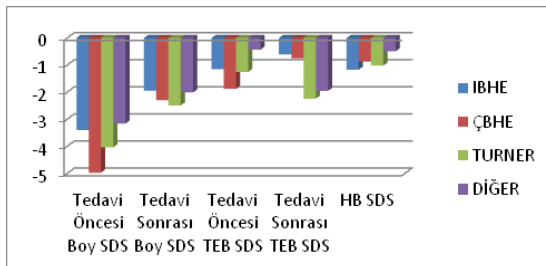
Şekil 2. Tanılarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Uzama Hızları

Tablo 5. Tanılarına Göre Olguların Tedavi Sonrası Oksolojik Verileri

		İzole BHE	Çoklu BHE	TS	Diğerleri	Toplam	p
Boy SDS	n	255	41	30	21	347	
	Ort.	-2.13 ± 0.87	-2.30 ± 0.99	-3.02 ± 1.19	-2.52 ± 1.62	-2.25 ± 1.01	<.005
TEB SDS	n	224	26	27	15	292	
	Ort.	-0.54 ± 1.18	-0.16 ± 1.55	-2.34 ± 1.48	-1.51 ± 1.77	-0.72 ± 1.39	<.005
Tedavi Süresi (yıl)	n	255	41	30	21	347	
	Ort.	3.47 ± 1.79	4.86 ± 2.18	3.48 ± 1.47	4.44 ± 1.82	3.7 ± 1.87	<.005
TY/KY	n	224	29	26	16	295	
	Ort.	1.25 ± 0.39	1.35 ± 0.32	1.17 ± 0.12	1.29 ± 0.33	1.64 ± 0.34	>.005
BGA	n	254	41	30	21	346	
	Ort.	101.11 ± 17.48	107.61 ± 22.33	117.27 ± 17.92	103.38 ± 14.56	103.42 ± 18.55	<.005
ΔBoy SDS	n	255	41	30	21	347	
	Ort.	1.14 ± 0.91	2.33 ± 1.31	0.79 ± 0.98	1.15 ± 0.88	1.25 ± 1.05	<.005
ΔTEB SDS	n	223	25	27	15	290	
	Ort.	0.56 ± 1.32	2.03 ± 2.24	-0.08 ± 1.05	0.54 ± 1.14	0.63 ± 1.46	<.005

TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/ Kemik Yaşı, BGA: Boya Göre Ağırılık

Olgulara kullanılan ortalama tedavi dozu 0.028 mg/kg/gün (0.013-0.080 mg/kg/gün) olarak tespit edildi. İzole BHE tanılı olgulara kullanılan ortalama tedavi dozu 0.028 mg/kg/gün, çoklu BHE tanılı olgulara kullanılan ortalama tedavi dozu 0.026 mg/kg/gün, TS tanılı olgulara kullanılan ortalama tedavi dozu 0.044 mg/kg/gün olarak saptandı. BH tedavisi alan hastaların 143'ü final boya ulaşmıştı. Bunların 101'i izole BHE, 26'sı çoklu BHE, dokuzu TS, yedisi diğer gruptandı. Final boya ulaşan olguların ortalama boyu 157 ± 6.65 cm olarak bulundu. Final boya ulaşan 114 erkek olgunun ortalama final boyu 158.82 ± 5.66 cm, 29 kız olgunun final boy ortalaması 150.14 ± 5.74 cm, izole BHE'li olguların ortalama boyu 158 ± 6.16 cm, çoklu BHE'li olguların 156 ± 5.49 cm, TS'li olguların ise 148.4 ± 8.15 cm olarak tespit edildi ve aralarında anlamlı fark saptandı (p<.005). İzole BHE'li olgular ile çoklu BHE'li olguların tedavi öncesi boy SDS'i anlamlı derecede düşük, tedavi öncesi TY/KY oranları, tedavi süresi, Δboy SDS değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı (p<.005). İzole BHE tanılı grupta tedavi öncesi uzama hızı ve boy SDS'i TS grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (p<.005), tedavi süresi, TEB SDS, TY/KY oranları, HB SDS, tedavi sonrası boy SDS ve Δboy SDS değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>.005). Çoklu BHE tanılı grubun tedavi öncesi TY/KY oranları ve Δboy SDS değerleri TS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<.005), diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (p>.005). (Tablo 6, Şekil 3).



İzole BHE: İzole büyüme hormonu eksikliği, Çoklu BHE: Çoklu hipofizer hormon eksiklikleri, HB: Hedef Boy, TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Şekil 3. Final Boya Ulaşan Olguların Tanılarına Göre Tedavi Öncesi Boy SDS, TEB SDS, HB SDS ve Final Boy SDS'leri

Hastaların hiçbirinde tedavi süresince hipotiroidi, sıvı retansiyonu, nörolojik semptomlar, glukoz tolerans bozukluğu gibi yan etkilerin gelişmediği görüldü.

Tablo 6. Final Boya Ulaşan Hastaların Tanılarına Göre Ortalama Tanı Yaşları, Tedavi Süreleri, Tedavi Öncesi Boy SDS'leri, Tedavi Öncesi TEB SDS'leri, Tedavi Öncesi Uzama Hızları, HB SDS'leri, Final Boy SDS'leri ve Δboy SDS'leri

	İzole BHE (n=101)	Çoklu BHE (n=26)	TS (n=9)	Diğer (n=7)
Tanı yaşı	12.62 ± 2.16	12.40 ± 3.25	12.43 ± 2.14	12.56 ± 2.02
Tedavi Süresi (yıl)	4.06 ± 1.77	5.13 ± 2.32	3.99 ± 1.37	4.48 ± 1.31
Tedavi Öncesi Uzama Hızı (cm/yıl)	3.42 ± 0.90	3.11 ± 1.67	2.51 ± 1.13	2.81 ± 1.15
Tedavi Öncesi Boy SDS	-3.40 ± 1.01	-4.97 ± 1.25	-4.04 ± 0.90	-3.16 ± 1.07
Tedavi Öncesi TEB SDS	-1.15 ± 1.20	-1.87 ± 2.12	-1.25 ± 1.38	-0.43 ± 2.26
Tedavi Sonrası TEB SDS	-0.60 ± 0.97	-0.75 ± 1.32	-2.24 ± 0.98	-1.95 ± 1.84
Tedavi Öncesi TY/KY	1.48 ± 0.31	2.02 ± 0.67	1.47 ± 0.25	1.46 ± 0.26
Tedavi Sonrası TY/KY	1.15 ± 0.08	1.2 ± 0.1	1.15 ± 0.08	1.13 ± 0.18
HB SDS	-1.17 ± 0.84	-0.87 ± 0.90	-1.02 ± 0.68	-0.49 ± 0.86
Final Boy SDS	-1.94 ± 0.82	-2.29 ± 0.98	-2.49 ± 0.79	-2.01 ± 1.57
ΔBoy SDS	1.46 ± 0.98	2.68 ± 1.34	1.56 ± 0.59	1,15 ± 1,04

İzole BHE: İzole Büyüme Hormonu Eksikliği, Çoklu BHE: Çoklu Hipofizer Hormon Eksiklikleri, TS: Turner Sendromu, HB: Hedef Boy, TEB: Tahmini Erişkin Boy, SDS: Standart Deviasyon Skoru, TY/KY: Takvim Yaşı/Kemik Yaşı

Tartışma

BH tedavisi alan olgularımızın tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek oranı izole BHE olan hasta grubunun oluşturduğunu görmekteyiz (Migliaretti, Berchiolla, Borraccino, Gregori & Cavallo, 2012). Çalışmamızda olguların cinsiyet açısından dağılımına baktığımızda % 66.9'u erkek, % 33.1'i kız olarak saptandı. Ülkemizde BH tedavisi alan hastalarla yapılan çalışmalardan Salı ve diğerlerinin (2012) çalışmasında hasta grubunun % 57'sinin erkek, % 43'ünün kız, Dündar ve diğerlerinin

(2002) yaptığı çalışmada ise % 61'inin erkek, % 39'unun kız olduğu saptanmıştır. Erkek olguların daha sık olmasının, BHE'ye genetik yatkınlıklarının daha fazla olması veya erkek hastaların sosyal nedenlerle endokrin kliniklerine daha sık başvurmaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Olguların ortalama tedaviye başlama yaşları 11.2 ± 2.67 olarak saptanırken, bu bulguların ülkemizde yapılan çalışmalar ve KIGS verileriyle uyumlu olduğu gözlenmiştir (Chatelain, 1999). Literatürde tedaviye ne kadar erken başlanırsa, tedaviye verileceğinin o kadar iyi olacağı bildirilmektedir (Cole, Hindmarsh & Dunger 2004; Huang, Wai, Van & Lo 2012). Bu nedenle toplumu boy kısalığı ve bunun tedavisi ile ilgili bilinçlendirmek için yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedaviye verilen cevaba bakıldığında; ortalama 3.7 ± 1.87 yıllık tedavi süresi ile boy SDS'inde 1.25 ± 1.05 gibi bir artış olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da BH tedavisi ile ilk yıldaki büyüme hızları 7.5 cm ile 12 cm arasında bildirilmiş ve daha sonraki yıllarda tedaviye rağmen uzama hızlarının hastalarımıza benzer şekilde kademeli olarak azaldığı rapor edilmiştir (Bundak, Hindmarsh & Brook, 1988). Tüm yıllardaki uzama hızları değerlendirildiğinde yine literatürle uyumlu şekilde; uzama hızlarının çoklu BHE'li olgular grubunda en yüksek olduğu saptanmıştır (Finkelstein vd., 2002; Zadik vd., 1994). BH tedavisine ilk yıldan sonra verilen cevabın neden azaldığı henüz net anlaşılamamıştır (Reiter & Rosenfeld 1998).

“BH tedavisinde başlangıçtaki yaş ve pubertal durum, tedaviye yanıtı etkiler. BH tedavisinde ilk yıl diğer yıllara göre daha yüksek bir uzama hızı görülür.”

Çalışmamızda TY/KY oranının tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı, KY'nin ve TEB SDS'in ise anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda, BH tedavisinin KY'de anlamlı bir artış yapmadan öngörülen boyda artış sağladığı rapor edilmiştir (Zadik vd., 1994). Huang ve diğerlerinin (2012) yaptığı çalışmada ise tedavi sonrası KY'de tedavi öncesi KY'ye göre anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar BH tedavisi ile KY ilerlese de büyümedeki hızlanma nedeniyle, nihai boyun olumsuz etkilenmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası BGA oranlarını karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmazken, tedavi sonrası VKİ SDS'lerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Huang ve diğerlerinin (2012) yaptığı çalışmada ise BH tedavisinin ikinci yılının sonunda VKİ SDS'lerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ranke, Price ve Albertsson (1997) tarafından yapılan çalışmada 51 prepubertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavisi sonuçlarını değerlendirilmiş, prepubertal grupta ortalama nihai boy SDS değeri -0.5 ve kazanılan boy SDS değeri 2.3 olarak bildirilmiştir. Puberteden sonra BH tedavisi alan hastalarda bu değerler sırasıyla -1.3 ve 1.4 saptanmıştır. Coste ve diğerlerinin (1997) yaptığı çalışmada aradaki fark daha küçük bulunsada, prepubertal dönemde BH tedavisi başlanan çocukların nihai boy SDS'inin ve kazanılan boy SDS'inin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda tedaviye yanıtı belirleyen faktörleri değerlendirmek için çoklu BHE'li, TS'li ve XX gonadal disgenезili olgu dışındaki olguları tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre pubertesi olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayırdığımızda, grupların tedavi öncesi ve sonrası boy SDS'leri ve kazanılmış boy SDS'leri arasında anlamlı fark saptanmazken; tedavi öncesi

TY/KY oranı ve TEB SDS arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Bilindiği üzere pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir. Hastalar puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse boyları da o kadar iyi olmaktadır. Cole ve diğerleri (2004) tedaviye küçük yaşta başlayan çocukların boy SDS değişiminin daha anlamlı arttığını göstermişlerdir. Bu durum BH tedavisinin prepubertal başlanmasının önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tedavi öncesi boy SDS'inin çoklu BHE'li grupta en düşük olduğunu, TS'li grubun ise tedavi öncesi boy SDS'inin izole BHE'li gruptan daha düşük olduğunu saptadık (Dündar, 2002). Tedavi sonrası yanıt değerlendirildiğinde en çok boy kazanımının çoklu BHE'li olan grupta olduğunu gördük. Bu hastaların tedaviye daha iyi cevap vermeleri birkaç nedenle açıklanabilir. Kemik olgunlaşmasından BH yanında tiroit hormonu ve seks steroidleri sorumludur. Çoklu BHE'li olgulara bu hormonların da eksik olması şiddetli büyüme geriliği yanı sıra KY'nin daha geri olmasına neden olmakta ve eksik hormonların yerine konması ile daha iyi bir uzama hızı ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Ohlsson vd., 1993). TS'li olgularda BH tedavisi uzun yıllardır uygulanmakta ve halen faydaları tartışılmaktadır. Bu olgularda BH tedavisine erken yaşlarda başlamalı, puberte öncesi yeterli büyüme sağlanmalıdır. TS'de BH tedavisinin yaklaşık dokuz ay gibi çok erken yaşta başlanması erken yaşlarda görülen büyüme yavaşlamasını önlemekte ve 4-6 yaşlarında boy kazancı sağlamaktadır. Bu nedenle bugün önerilen BH tedavisinin büyümenin yavaşladığı zaman başlanmasıdır. TS'li hasta grubunda BH dozlarının daha yüksek tutulması ile tedaviye daha iyi yanıt alındığını gösteren pek çok çalışma vardır (Donaldson, 1997). Bizim çalışmamızda ise 30 TS'li hastada 3.48 yıllık, ortalama 0.044 mg/kg/gün dozunda kullanılan tedavi ile ortalama 0.79 ± 0.98 boy SDS kazanımı elde edilmiştir. Kullanılan tedavi dozu ve boy kazanım miktarı literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. BH tedavisiyle kazanılan büyüme hızlarına baktığımızda, ilk iki yıl en düşük büyüme hızı TS'li hasta grubunda saptanmıştır. Olgularımızın ortalama final boyları 148.4 ± 8.15 cm olarak saptanmış ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda tedavide kullanılan BH dozuyla tedaviye verilen yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; öngörümüz, BH tedavisinin yüksek dozlarda kullanılmasıyla beraber boy uzamasının daha olumlu olacağı yönündeydi. Çalışmamızda kullanılan ortalama tedavi dozu 0.028 mg/kg/gün olarak saptanmış olup literatürde yer alan çalışmalarla uyumlu idi (Cole, Hindmarsh & Dunger 2004).

“BH tedavisine en iyi yanıtı çoklu BHE'li olgular vermektedir. TS'li olgulara daha yüksek doz BH tedavisi verilmesi yanıtı değiştirmektedir.”

BH tedavisinin etkinliğini göstermede en önemli parametre final boydur. Çalışmamızda olguların 143'ünün final boya ulaştığı saptandı. KIGS verilerinde (Cutfield vd., 1999) ortalama sekiz yıllık tedavi ile izole BHE'li erkek hastalarda final boy -0.9 SDS, kız hastalarda ise -1.2 SDS, ortalama boy SDS kazanımı ise 1.6 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda final boya ulaşan 101 izole BHE'li olgu ile 26 çoklu BHE'li olgunun sırasıyla ortalama -1.94 ± 0.82 ve -2.29 ± 0.98 SDS olarak final boya ulaştıkları ve boy kazanımlarının sırasıyla 1.46 ± 0.98 , 2.68 ± 1.34 SDS olduğu saptanmıştır. Final boy SDS'lerinin düşük olmasının

pubertal durum, olgulara verilen tedavi dozu, tedaviye başlama yaşı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. KIGS verilerine (Cutfield vd., 1999) göre izole BHE'li olgularda ortalama tedaviye başlama yaşı kızlarda 8.5; erkeklerde 10.5 olarak bildirilmesine rağmen çalışmamızda, final boya ulaşan izole BHE'li hastalarımızın tedaviye başlama yaşlarının literatürdekine göre yüksek olduğu saptanmıştır. Final boya ulaşan olguların 114'üne puberte öncesinde, 28'ine ise puberte sonrasında tedavi başlandığı, puberte öncesi tedaviye başlanan olguların boy kazanım SDS'inin 1.72 ± 1.20 , puberte sonrası tedaviye başlanan olguların ise boy kazanım SDS'inin 1.45 ± 0.73 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, BH tedavisinin ne kadar erken başlanırsa boy kazanımının o kadar fazla olacağını, prepubertal başlanan tedavinin yanıtının daha yüksek olduğunu, BH tedavisine yanıtın şiddetli boy kısalıklarında daha yüksek olduğunu göstermektedir.

BH uzun yıllardır kullanılmasına rağmen halen yan etkiler ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Rekombinant BH kullanımı ile ilişkili kesin kanıtlanmış bir yan etki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda en sık göze çarpan bulgular; üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, Tip 2 DM, jinekomasti, femur başı epifiz içinde kayma, intrakranial basınç artışıdır. Tedavi sırasında hiperinsülinemi oluşmakta ancak glukoz toleransı bozulmamaktadır. Tip 1 DM sıklığının ve tanı yaşının genel popülasyon ile benzer olduğu saptanmıştır (Souza & Collett-Solberg, 2011). Bizim çalışmamızda da BH tedavisi alan olgularımızda herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

“Yirmi dört yıllık dönemde BH tedavisi alımı ile ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.”

Sonuç

Yapılan literatür taramalarında çalışmalara katılan olgu sayılarının az olduğu göz önüne alınırsa; çalışmamızda değerlendirdiğimiz olgu sayısının fazla olmasına rağmen yan etki ortaya çıkmaması ile BH tedavisinin güvenilir bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği görülmüştür. Kliniklerimize boy kısalığı yakınması ile başvuran her olguya kapsamlı bir fizik muayene yapılmasını, BHE düşünülen olgulara uygun dozda BH tedavisinin hemen başlanması gerektiğini, tedaviye erken başlanırsa uzama yanıtının daha olumlu olacağını ve boy kısalığının erken tanısına yönelik toplumun bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Alana Katkı

Büyüme hormonu tedavisinin güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu, boy kısalığı ile başvuran olguların ayrıntılı değerlendirilmesinin yapılarak tedaviye erken dönemde başlanması gerektiğinin gösterilmesidir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayrı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistik kısmında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Bülent Özkan'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Bayley, N., & Pinneau, S.R. (1952). Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standart. *J Pediatr*, 40, 423-441.
- Bundak, R., Hindmarsh, P.C., & Brook, C.G.D. (1988). Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr*, 112, 875-879.
- Bundak, R., & Neyzi, O. (2010). Büyüme. In Neyzi, O., & Ertuğrul, T. (Eds.), *Pediyatri* (pp.89-111). İstanbul:Nobel.
- Chatelain, P. (1999). Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In Ranke, M.B., & Wilton, P. (Eds.), *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience* (pp.11-20). Heidelberg, Leipzig: Barth. J&J.
- Cole, T.J., Hindmarsh, P.C., & Dunger, D.B. (2004). Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics Arch Dis Child*, 89, 1024-1027.
- Coste, J., Letrait, M., Carel, J.C. et al. (1997). Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: Population, register based study. *BMJ*, 315, 708-713.
- Cutfield, W.S., Lindberg, A., Chatelain, P., Price, D.A., Wikland, K.A., Wilton, P., et al. (1999). Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. In Ranke, M.B., & Wilton, P. (Eds.), *Growth hormone therapy in KIGS-10 years' experience* (pp.15-20). Heidelberg, Leipzig: Barth. J&J
- Darendeliler, F. (2009). Büyüme hormonunun tedavisinde kanıta dayalı uygulamalar. *Çocuk Dergisi*, 9(4), 158-166.
- Donaldson, M.D. (1997). Growth hormone therapy in Turner syndrome-current uncertainties and future strategies. *Horm. Res.*, 48, 35-44.
- Dündar, B.N. (2002). 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. Tıpta uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Finkelstein, B.S., Imperiale, T.F., Speroff, T., Marrero, U., Radcliffe, D.J., & Cutler, L. (2002). Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(3), 230-40.
- Huang, Y.H., Wai, Y.Y., Van, Y.H., & Lo, F.S. (2012). Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc.*, 111(7), 355-363. doi: 10.1016/j.jfma.2011.06.011.
- Kaplan, S.L., Underwood, L.E., August, G.P., Bell, J.J., Blethen, S.L., Blizzard, R.M., et al. (1986) Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet*, 1, 697-700.
- Koch, T.K., Berg, B.O., De Armond, S.J., & Gravina, R.F. (1985). Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *The New England Journal of Medicine*, 313, 731-733.
- Lifshitz, F., & Botero, D. (2004). Growth and growth disorders. In Lifshitz, F. (Ed.), *Pediatric Endocrinology* (pp. 1-18). Newyork: Marcel-Dekker.
- Migliaretti, G., Berchiolla, P., Borraccino, A., Gregori, D., Cavallo, F. (2012). A mathematical model in the analysis of the response to growth hormone treatment in pediatric patients with diagnosis of growth hormone deficiency. *Commissione GH Piemonte. J Endocrinol Invest.*, 35(2), 209-214.
- Narlı, N., Yıldızdaş, Y.H., & Bayazit, K.A. (2007). *Pediyatrik tanı ve tedaviye pratik yaklaşımlar*. Adana: Nobel.
- Ohlsson, C., Isgaaard, J., Tomell, J., Nilsson, A., Isalsson, O.G.P., & Lindahl, A. (1993). Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Pediatr*, 391, 33-40.
- Parkin, J.M. (1989). The short child. In Brook, C.G.D., (Ed.), *Clinical pediatric endocrinology* (pp. 96-117). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Ranke, M.B., Price, D.A., Albertsson Wikland, K., et al. (1997). 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*, 48, 62-71.
- Ranke, M.B. (1996). Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Hormone Research in Pediatrics*, 45, 64-66.

- Reiter, E.O., & Rosenfeld, R.G. (1998). Normal and aberrant growth In Wilson, I.D., Foster, D.W., Kronenberg, H.M., & Larsen, P.R. (Eds.), *Williams Text book of endocrinology* (pp. 1427-1507) . Philadelphia: WB Saninders Company.
- Salı, E. (2012). Büyüme hormonu eksikliği saptanan çocuk hastalarda, büyüme hormonu tedavisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa.
- Souza, F.M., Collett-Solberg, P.F. (2011). Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 55(8), 559-565.
- Tarım, Ö., & Sağlam, H. (2010). Büyüme Hormonu Eksikliği: *Güncel Pediatri*, 8, 36-38.
- Zadik, Z., Chalew, S., Zung, A., Landau, H., Lieberman, E., Koren, R., et al. (1994). Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 125, 189-195.