

Çocukluk Çağı Büyüme Hormonu Eksikliğinde Büyüme Hormonu Tedavisinin Optimizasyonu

Feyza DARENDELİLER*

Çocukluk Çağı Büyüme Hormonu Eksikliğinde Büyüme Hormonu Tedavisinin Optimizasyonu

Büyüme hormonu eksikliğinde (BHE) tanı ve tedavi süreci oldukça zorlu olup, gerek tanı kriterleri gerekse hangi çocuklara tedavi verilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Büyüme bozukluklarının optimal tedavisi etiyolojinin doğru tanınması ve gerçekçi tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile olası olup, tedavi altındaki hastaların etkililik ve güvenilirlik açısından yakın izlemi, izlem sürecinde tedavi yanıtı değerlendirilerek yetersiz yanıt durumunda ilgili faktörlerin belirlenmesi ve uygun doz ayarlamalarının yapılması BH tedavisinin optimizasyonunun kritik bileşenlerindedir. Bu derleme makalesinde, büyüme hormonu (BH) yerine koyma tedavisi hedefleri ve tedavi yanıtını etkileyen faktörler, büyüme yanıtı öngörü modelleri, yetersiz tedavi yanıtının değerlendirilmesi, BH tedavisi izlemi ve BH tedavisinin kesilmesi açısından değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu tedavisi, tedavi optimizasyonu

Çocuk Dergisi 2014; 14(4):148-155

Optimizing Growth Hormone Therapy in Childhood Growth Hormone Deficiency

The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency (GHD) are challenging issues with no clear-cut consensus on the diagnostic criteria and which children should be treated. Optimal treatment of growth disorders depends on accurate definition of underlying etiology and identification of realistic treatment targets. Close follow up of treated patients in terms of efficacy and safety of treatment as well as evaluation of treatment response with identification of responsible factors and implementing appropriate dose adjustment in case of insufficient treatment response are critical factors in optimizing growth hormone (GH) therapy. In this review, optimal treatment of GHD has been evaluated in terms of targets of GH replacement therapy, factors affecting treatment response, growth response prediction models, assessment of insufficient treatment response, monitorization, and discontinuation of GH treatment.

Keywords: Growth hormone deficiency, growth hormone therapy, treatment optimization

J Child 2014; 14(4):148-155

GİRİŞ

Büyüme hormonu eksikliğinde (BHE) tanı ve tedavi süreci oldukça zorludur. Bu konuda mevcut uzlaşma raporları olmakla birlikte, tanı ve tedavi stratejileri farklı ülke ve merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Gerek tanı kriterleri gerekse hangi çocuklara tedavi verilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur⁽¹⁾. Rekombinant insan büyüme hormonunun (BH) 1985 yılı itibarıyla kullanıma girmesi ile BH tedavisi giderek daha çok sayıda BHE vakasında ve ayrıca BHE dışında da boy kısalığı ile birlikte giden çeşitli hastalıklarda uygulanmaya başlanmıştır⁽²⁾. BH tedavisinin Avrupa İlaç Ajansı

(EMA) tarafından BHE, Turner sendromu (TS), gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ile ilgili boy kısalığı, Prader-Willi sendromu, short stature homeobox geni (SHOX) eksikliği ve kronik renal yetmezlikte; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ise bu durumlara ek olarak idiopatik boy kısalığı (İBK) ve Noonan sendromunda kullanılması onaylanmıştır.

BH tedavisi ile ilgili temel sorunlar BH eksikliği tanısı koymadaki zorluklar, aynı tanı grubundaki bireysel değişkenlik ve bu nedenle bireysel yanıtı, ayrıca ergenlikteki tedavi etkinliğini öngörme güçlüğü ve büyüme yanıtını etkileyen oksolojik, çevresel ve genetik faktörlerin varlığı olarak sıralanabilir^(3,4).

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Prof. Dr. Feyza Darendeliler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: feyzad@istanbul.edu.tr

Büyüme bozukluklarının optimal tedavisi etiyolojinin doğru tanınması ve gerçekçi tedavi hedeflerinin belirlenmesi ile olası olup, tedavi altındaki hastaların etkililik ve güvenilirlik açısından yakın izlemi, izlem

sürecinde tedavi yanıtı değerlendirilerek yetersiz yanıt durumunda ilgili faktörlerin belirlenmesi ve uygun doz ayarlamalarının yapılması BH tedavisinin optimizasyonunun kritik bileşenlerindedir ⁽⁵⁾.

Büyüme hormonu yerine koyma tedavisi

Ekzojen rekombinant insan BH (somatropin) endojen BH sekresyonu fizyolojisi ile uyumlu olarak subkutan kalem enjeksiyon yolu ile genellikle 25-35 µg/kg/gün dozunda ve akşamları uygulanan, etkililik ve güvenliliği çok sayıda klinik ve pazarlama sonrası çalışma ile gösterilmiş bir ilaçtır ⁽²⁾. Kısa dönemde büyüme hızını artırdığı, uzun dönemde de erişkin boy üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Geniş bir doz aralığında hastalar tarafından iyi tolere edilir. Rekombinant insan BH tedavisinin boy kısalığı ile seyreden çeşitli hastalıklarda FDA ve EMA tarafından onaylanan dozları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tedavinin ilk 2 yılında etkinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir. BH eksikliği ⁽⁶⁻¹⁰⁾, SGA ^(11,12) ve Turner sendromunun ^(13,14) tanısı ve BH ile tedavisinde uzlaşma sağlanmış algoritmalar mevcuttur. Ancak, BH tedavisinin etkinliği konusunda kanıta dayalı çalışmalar olmakla beraber, BH’ye yanıtın bireysel farklılıklar gösterebileceği ve hastalığın ağırlığı, uygulanan tedavi çizelgeleri ve tanı kriterleri açısından değişkenlik nedeniyle farklı hasta grupları arasında etkililik karşılaştırması yapmanın zor olduğu unutulmamalıdır ⁽⁵⁾.

Büyüme hormonu yerine koyma tedavisinin hedefleri ve tedavi yanıtını etkileyen faktörler

BHE’nde BH yerine koyma tedavisinin temel hedefi

boy kısalığı olan çocuklarda büyümede yakalama (genetik potansiyele uygun eğriye ulaşma), idame (erişilen persentilde devam etme), puberte (normal zamanlama ve büyüme) ve erişkinliğe geçiş (hedef boya ulaşma) aşamalarında olmak üzere kısa dönemde büyüme hızını arttırmak ve uzun dönemde nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır ^(2,5,15).

Bireysel olarak kişinin yanıt düzeyi göz önüne alınarak belirlenen uygun bir dozda verilen BH tedavisi etkili büyüme (yarar), güvenlilik (risk) ve kaynak (maliyet) açısından uygun olmalıdır.

Tedaviye başlama yaşı, kullanılan BH dozu ve enjeksiyonu sıklığı, tedavi süresi, tedavi başlangıcındaki boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi, ebeveyn boyları gibi faktörler BH tedavisine yanıtı büyük ölçüde etkiler.

Bunların yanı sıra uzun süreli tedavide birinci yıl büyüme yanıtı, ergenlik öncesi kazanılan boy ve tedaviye uyum da dikkate alınması gereken faktörlerdir ^(2,5). Hastanın BH sekresyon kapasitesi, beslenme durumu ve varsa diğer hormon eksikliklerinin kontrolü de önemlidir ⁽¹⁶⁾. BH tedavisi altında gerçekleşen büyüme hızı doğum ağırlığı, mevcut ağırlık, ebeveyn boyları ile uyumsuzluk ve BH tedavi dozu ve enjeksiyon sıklığı ile pozitif, uyarılmış doruk BH değeri ve tedaviye başlama yaşı ile negatif korelasyon göstermektedir ^(5,17).

Tedaviye başlama yaşı: Erken tanının, büyüme yanıtı üzerine olumlu etkisi yüksektir ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Tanı ne kadar erken konur, tedavi ne kadar erken yaşta başlarsa yanıt daha iyi olmaktadır.

Tablo 1. Büyüme hormonu tedavisi endikasyonlarına göre önerilen dozlar.

Endikasyon	Onay yılı		Önerilen doz (µg/kg/gün)	
	FDA	EMA	FDA	EMA
Büyüme hormonu eksikliği	1985	1985	23-43	25-35
Kronik böbrek yetmezliği	1993	1995	50	45-50
Turner sendromu	1996	1990 (Fransa) 1993	47-67	45-50
SGA	2001	1995 (Fransa) 2003	50-68	35
İdiopatik boy kısalığı	2003	-	<67	-
SHOX eksikliği	2006	-	50	45-50
Prader-Willi sendromu	2000	2000	34-50	35
Noonan sendromu	2007	-	49-54	-

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, EMA: Avrupa İlaç Ajansı, SGA: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı; SHOX: Short stature homeobox geni

Büyüme hormonu sekresyonu kapasitesi:

Provokatif testlere daha zayıf doruk BH yanıtı verme ile karakterize ağır BHE vakalarında, orta şiddetli vakalara göre ilk yıl BH tedavisi yanıtının daha iyi olmasından hareketle, BH sekresyon kapasitesinin kısa dönem büyüme yanıtını etkileyen faktörler arasında olduğu kabul edilmektedir⁽²⁰⁾. KIGS veritabanına kayıtlı ağır BHE (doruk GH $<5 \mu\text{g/L}$; n=2129) ve daha hafif BHE (doruk GH 5-10 $\mu\text{g/L}$; n=3075) tanımlı prepubertal çocuklara ait gözlenen ve beklenen büyüme yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada ağır BHE grubunda büyüme hızının daha yüksek olduğu belirlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Büyüme hormonu tedavi dozu ve enjeksiyon sıklığı: BH tedavisi altında gerçekleşen büyüme hızı uygulanan BH dozu ve enjeksiyon sıklığı ile pozitif korelasyon göstermektedir^(5,17). Daha erken yaşta başlanarak daha uzun süreli ve uygun dozda uygulanan tedavi ve puberte öncesi boy eksikliğinin düzeltilmiş olması erişkin dönemde daha iyi boy kazanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Büyüme yanıtı öngörü modelleri

Birinci yıl büyüme yanıtı eğrileri: BH tedavisine birinci yıl büyüme yanıtı (delta boy SDS veya büyüme hızı artışı) nihai boy kazanımı için en güçlü öngördürücülerdendir^(17,21,22).

BH tedavisi altındaki prepubertal çocukların kayıtlı olduğu iki büyük veritabanı [National Cooperative Growth Study (NCGS; n=7000) ve KIGS (n=8500)] yaş, cinsiyet ve tanıya özgü veriler bazında birinci yıl büyüme hızı artışına (NCGS) ve delta boy SDS veya büyüme hızı artışına (1. ve 2. yıl) (KIGS) yönelik referans değerler sağlamak ve böylelikle BHE ve boy kısalığı ile giden diğer durumlar için tedavi yanıtının değerlendirilmesine olanak vermektedir^(19,23).

Prepubertal dönemde BH tedavisi altındaki çocuklarda birinci yılda boyda sağlanacak 0,5 SDS artış finalde ortalama 1.0 SDS boy kazanımına karşılık gelmektedir.

Yukarıda açıklanan faktörler göz önüne alınarak, ilk yıl büyüme yanıtının modellenmesi yolu ile beklenen büyüme hızının ve yaş, tedaviye başlandığı zamanki boy, ebeveynlerin boyları ve doğum kilosu gibi BH yanıtında bireyler arası farklılıklara yol açabilen faktörlerin tespiti ve böylelikle tedavi dozunun bireyselleştirilerek uygulanması, standart vücut ağırlık veya yüzey alanı bazlı doz belirlemeye göre daha iyi bir büyüme yanıtı sağlayabilir^(19,23).

IGF-1 düzeylerine göre doz ayarlama: BH tedavi dozlarının optimum IGF-1 konsantrasyonları elde edecek şekilde ayarlanmasının daha hızlı büyüme hızı sağlanması ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur^(24,25). Bu şekilde serum IGF-1 düzeylerine göre bireyselleştirilmiş BH dozlarının uygulanması beklenen büyüme hızına ulaşamayan çocuk sayısını azaltmada etkin bir tedavi yaklaşımı olarak bazı yazarlarca kabul edilmektedir. Tablo 2’de hedeflenen IGF-1 düzeyleri gösterilmektedir.

Diğer matematiksel öngörü modelleri: BH tedavi yanıtının öngörülmesinde, uygulama açısından daha zor ve sınırlı tahmin gücüne sahip olmakla birlikte, bireysel değişkenlik gösteren “ilk yıl büyüme yanıtının oksolojik faktörler ve tedaviye ilişkin faktörler aracılığı ile doğru şekilde tahmini ve optimizasyonu” için bazı öngörü modelleri geliştirilmiştir^(17,22,26). Bu matematiksel modellerin hedefi tedavi yanıtı değişkenliğini çoklu regresyon analizleri ile tanımlanabilir kıstaslar üzerinden sunarak, klinisyenlerin bireye göre tedavi dozu adaptasyonu yapabilmesine olanak sağlamaktır^(5,17,22).

Tablo 2. Büyüme hormonu tedavisi dönemlerine göre IGF-1 SDS hedefleri⁽²⁵⁾.

DÖNEMLER	Büyümede yakalama	İdame	Ergenlik	Geçiş
Tedavinin amacı	Hızlı yakalama	Büyümenin devamı	Erişkin boyun artırılması	Kemik sağlığı ve vücut kompozisyonu
IGF-1 SDS (yan etki izlemi ile beraber)	+2 ve +3 SDS arası	-1 ve +1 SDS arası hedeflenir Eğer büyüme yeterli değilse +2 SDS hedeflenir	+1 ve +2 SDS arası hedeflenir Eğer boy kısalığı varsa +2 ve +3 SDS hedeflenir	0 ve +1 SDS arası hedeflenir

SDS: standart sapma skoru

Örneğin, kronolojik yaş, doğum ağırlığı SDS, boy SDS, boy-hedef boy SDS farkı, provokatif testlere doruk BH yanıtı ve BH dozu gibi ilk yıl büyüme hızı ile ilişkili kilit değişkenler ile bazal IGF-1 düzeyleri gibi biyokimyasal değişkenler tedavi yanıtının öngörülmesine katkıda bulunmaktadır^(5,17,22).

KIGS modeli birinci yıl tedavi yanıtının kestirimi için doruk BH düzeyi, tedaviye başlama yaşı, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, tedaviye başlandığı zamanki boy, ebeveyn boyu ve BH dozunu hesaba katarak geliştirilmiştir, 0.6- 0.8 SD hata payı ve %50-60 doğrulukta erişkin boy öngörüsü sağlar^(27,28). Ek olarak 12-24 saatlik BH salınımı, IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinin de hesaba katıldığı ve 0.24 SD kadar hata payı ve %60-70 doğrulukta erişkin boy öngörüsü sağlayan Gothenburg modeli⁽²⁹⁾ ve ek olarak kemik yaşı, IGF-1 ve kemik biyobelirteçlerinin hesaba dâhil edildiği 0.8 SD kadar hata payı ve %89 doğrulukta erişkin boy öngörüsü sağlayan Cologne modeli⁽³⁰⁾ de bu amaçla kullanılmaktadır.

Öngörü modellerinin mümkün olan durumlarda kullanımının optimal başlangıç dozunun ve gerekli doz ayarlamalarının yapılabilmesi yoluyla bireyselleştirilmiş tedavi uygulamasına yardımcı olacağı ve böylelikle belirlenen büyüme hedefine göre beklenmedik ölçüde iyi ya da yetersiz tedavi yanıtı oranlarını azaltarak tedavinin optimizasyonuna katkıda bulunacağı öne sürülmektedir .

Farmakogenetik, proteomik, metabolomik belirteçler BH-IGF-1 kaskatında ve reseptörlerde rol alan genlerin mutasyon ve genetik polimorfizmi tedavi yanıtındaki değişkenliği etkileyen farmakogenomik ve farmakoproteomik belirteçlerin öngörü modellerine eklenmesiyle BH dozunu ayarlamak, yetersiz tedavi yanıtı gösteren hastaların sayısında azalma sağlayabilir^(31,32). Örneğin, BH reseptörü ekzon 3 delesyon polimorfizmi^(32,33) veya IGFBP-3 promotör geni -202 A polimorfizminin⁽³⁴⁾ özellikle ağır BHE vakalarında BH tedavi yanıtını artırabileceği öne sürülmektedir. Bu konunun ayrıntıları bu derlemenin kapsamı dışında olup, bu konuda çalışmalar devam etmektedir⁽³⁵⁾.

Ergenlik öncesi kazanılan boy

Normal adölesanlarda puberte dönemi, BH sekresyonunun fizyolojik artışına paralel olarak büyüme ve

boy açısından önemli artışın gözleendiği bir dönemdir ve pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir. Hastalar puberteye ne kadar uzun boyla girerlerse nihai boyları da o kadar iyi olmakta ve bu durum BH tedavisinin prepubertal dönemde başlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Prepubertal BH tedavisi başlanan çocuklarda pubertal tedaviye göre benzeri avantajlar nihai boy SDS ve kazanılan boy SDS ve öngörülen erişkin boy SDS açısından çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir⁽¹⁸⁾.

Toplam pubertal büyümeyi artırmaya yönelik tedavi yaklaşımları

Prepubertal erken yaşlarda BH tedavisi başlandıysa ve puberte başlangıcında erişilen nihai boy, hedef boya uygunsuz pubertede ek müdahaleye gerek yoktur.

Puberteye geçişte kısa boylu olan BHE tanılı çocuklarda toplam pubertal boy kazanımını artırmak üzere puberte dönemi boyunca uygulanan BH tedavisinin dozunu artırmak veya BH ve gonadotropin-salgılatıcı hormon analogu (GnRHa) kombinasyonu tedavisi uygulamak şeklinde yaklaşımlar bulunmaktadır⁽⁵⁾.

BHE tanılı çocuklarda tedaviye peri/pubertal yaşlarda başlanması ve öngörülen nihai boyun 3. persentilin altında olması durumunda pubertede BH dozunun artırılması olası olmakla birlikte, puberte süresince BH dozunu fizyolojik doz aralığında 50 µg/kg/güne dek artırmanın büyüme hızında önemli bir değişim sağlamadığı gösterilmiştir^(36,37). Ancak BHE tanılı adölesanlarda çok yüksek doz BH tedavisi (100 µg/kg/gün veya 0.7 mg/kg/hafta) kullanımının konvansiyonel tedaviye (0.3 mg/kg/hafta) göre yaklaşık erişkin boy ve boy SDS açısından belirgin olarak daha yüksek artış sağladığı bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Bu dozların iskelet maturasyonunu hızlandırmadığı ve iyi tolere edildiği, bu nedenle özellikle puberte başlangıcında ileri düzeyde büyüme geriliği gösteren adölesanlar için etkin ve güvenli bir tedavi alternatifi olabileceği belirtilmiştir.

Benzer şekilde prepubertal rekombinant insan BH (0.3 mg/kg/hafta) tedavisi altındaki erkek hastalarda BH dozu puberte süresince puberte evresine göre aşamalı olarak 0.6 mg/kg/hafta dozuna dek artırılmış,

boy ve boy SDS değerleri NCGS veritabanında kayıtlı olan ve puberte boyunca sabit doz (0.3 mg/kg/hafta) BH tedavisi almış hasta grubu ile karşılaştırılmıştır⁽³⁹⁾. Puberte boyunca aşamalı doz artışı yapılan çalışma grubunda, sabit doz BH tedavisi alan grupla karşılaştırmalı olarak, yaklaşık erişkin boya ≥ 3 yıl sonra erişen hastalarda ortalama boy kazanımında yaklaşık 3.6 cm ve ortalama boy SDS için 0.49 daha büyük bir artış sağlandığı ve bu değerlerin yaklaşık erişkin boya ≥ 4 yıl sonra erişen hastalarda ise 3.9 cm ve 0.54 olduğu rapor edilmiştir. Bu doğrultuda BH dozunun aşamalı olarak artırılması sabit BH dozuna göre pubertal dönemde boy kazanımı açısından daha avantajlı ve alternatif bir pubertal dönem tedavi yaklaşımı olarak belirtilmiştir.

BHE'de BH+GnRHa kombinasyonu tedavisine yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte, gerek uzun dönem kullanım gerekse maliyet açısından henüz kesinleşmiş sonuçlar elde edilmemiştir ve kanıt düzeyi yetersiz olduğu için bu kombinasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir⁽⁴⁰⁾. BHE'de BH tedavisine ek olarak erkeklerde aromataz inhibitörü tedavisi ile çalışmalar olmakla beraber, yeterli etkinlik ve güvenilirlik verisi yoktur ve rutin uygulama önerilmemektedir⁽⁴¹⁾.

Sonuç olarak, puberteye kısa boy ile giren BHE tanılı çocuklarda, toplam pubertal boy kazanımını artırmak hala zor olduğundan, optimal tedavi prepubertal dönemde büyümenin yakalanması ve puberte başlamadan normal boya erişime olanak sağlayan tedavi olacaktır. Bu doğrultuda, erken tanı ve tedavi yolu ile sağlanacak iyi bir büyüme yakalama puberte başlamadan önce boyun normalleşebilmesi adına önemlidir.

Yetersiz tedavi yanıtının değerlendirilmesi

BH tedavisine yetersiz yanıtla yönelik farkındalık, yetersiz yanıtın zamanında belirlenmesi ve etkin yönetimi ile daha iyi hasta bakımı, maliyet etkililik ve artan klinik yarar bakımından önemlidir⁽⁵⁾. İlk yıl BH tedavisi ile sağlıklı çocuklara göre kazanılan boy SDS artışının hafif BHE (BH doruk değeri 5-10 ng/ml) vakalarında <0.3 , ağır BHE (BH doruk değeri <5 ng/ml) vakalarında <0.4 olması; büyüme hızı artışının <3 cm/yıl veya büyüme hızı SDS artışının <-1 SD olması hâlinde yetersiz BH tedavisi yanıtından söz edilmekle birlikte, üzerinde tam görüş birliğine varılmış bir tanım bulunmamaktadır⁽⁴²⁾. Yetersiz

tedavi yanıtı yüzdelere incelendiği bir çalışmada, idiopatik BHE, organik BHE ve İBK için hastaların %30'unda, SGA için %50'sinde ve TS için %60'ında ilk yıl boy SDS artışının <0.3 olduğu rapor edilmiştir⁽⁴³⁾. BH tedavisine yetersiz yanıt alınmasında aynı tanı grubunda gözlenen bireysel değişkenlik, BHE tanısındaki ve bireysel yanıtı öngörebilmedeki zorluklar, büyüme yanıtını etkileyen çeşitli faktörlerin varlığı (oksolojik, çevresel ve genetik) ve ergenlikte tedavi etkinliği gibi faktörler önemlidir. Tedaviye yanıt yetersiz ise tedaviye uyum, BH dozu, enjeksiyon tekniği, hipotiroidi varlığı, beslenme durumu, puberteye yaklaşma durumu, kronik hastalıkların varlığı, BH antikoru ve boy kısalığı için konulan tanı yeniden değerlendirilmelidir⁽⁴⁴⁾.

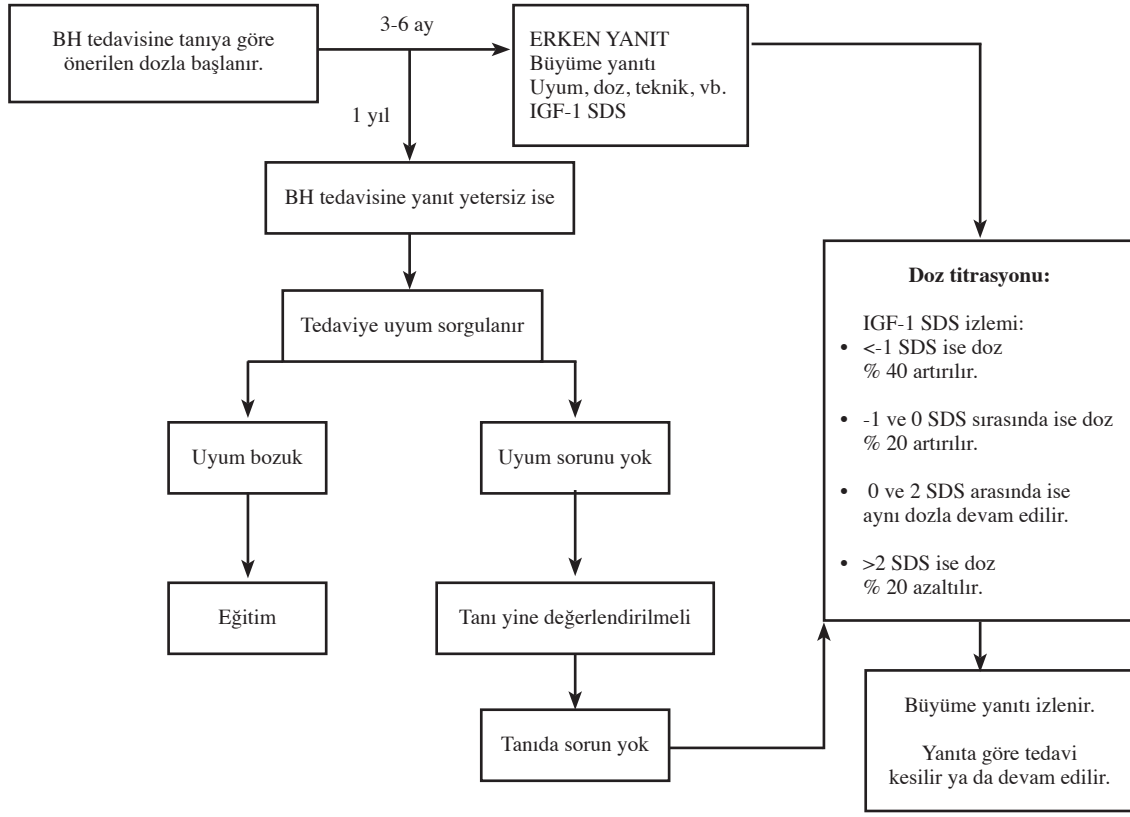
Genel kural, tedavinin 12. ayında BH tedavisine yanıtın değerlendirilmesi ve yetersiz yanıt söz konusu ise tanı ve tedavi kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi olup, tedavinin 3. ve 6. aylarında ölçümler ile BH duyarlılığının erken aşamada değerlendirilmesi önerilir.

BH tedavisi izlemi ve doz titrasyonu

BHE tanılı çocukların BH tedavisi altında iken, tedavi yanıtı ve tedavi uyumu açısından yakın izlemi gerekir. Büyüme öngörü modellerinde büyüme hızı (cm/yıl) veya boy standart sapma skoru (SDS) ölçümlerinin ilk 3-6 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir yapılması önerilir^(42,44). BHE tanılı çocuklarda ilk iki yılda büyüme hızını belirleyen faktörlerin öngördürücü potansiyellerine göre incelendiği bir çalışmada, 4. ay büyüme hızı BH tedavisinin ilk 2 yılında gözlenen boy SDS değişimi için en güçlü öngördürücü olarak rapor edilmiştir⁽⁴⁵⁾.

İzlem 3-6 aylık aralarla boy ve ağırlık ölçülerek büyüme hızı ve kilo alımının tespiti, 1. yıl tedavi yanıtının değerlendirilerek yetersiz yanıt durumunda tedavi uyumu ve doğru tanı açısından değerlendirmelerin ve gerektiğinde IGF-1 SDS bazında BH doz titrasyonunun yapılmasını içerir (Şekil 1)⁽³⁾.

Yılda bir sol el ve el bileği grafisi çekilerek kemik olgunlaşması değerlendirilebilir. Ayrıca ergenlik dönemine geçiş ve ergenlik ilerleme hızı değerlendirilir ve en az yılda bir kez olmak üzere IGF-1, serbest T4 and tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyleri-



Şekil 1. Çocukluk çağı büyüme hormonu eksikliğinde tedavi izlemi ve doz değerlendirilmesi.

nin ölçümü yapılmalıdır. IGF-1 BH tedavisi için kısa dönem etkililik ve tedavi uyumu belirteci olup, ayrıca güvenlik açısından da önemlidir. Ölçümlerde ısrarla normal limit üst sınırından yüksek ($> +2.0$ SDS) ise BH dozunun azaltılması gerekir.

Hastaların başlangıç ve her bir izlem vizitinde yaşla uyumlu gelişimsel ilerleme ve psikososyal adaptasyonları açısından ve izlem boyunca eşzamanlı diğer medikal sorunlar ve BH tedavisinin potansiyel yan etkileri açısından değerlendirilmesi diğer önemli unsurlardır .

Ayrıca hastaların her vizitte BH tedavi planına uyumunun değerlendirilmesi gerekir.

BH tedavisinin kesilmesi ve erken erişkinliğe geçiş

Erişkin boya erişildiğinde, BH gereksiniminin erişkin dönemde de devam edip etmediğinin, tespit edilebilmesi için BH sekresyonunun yine değerlendirilmesi ve gerekirse BH tedavisine erişkinliğe geçiş döneminde devam edilmesi önemlidir (5). Çocukluk çağı başlangıçlı erişkin BHE’de BH tedavisinin erişkin boya erişince kesilmesi yaşam kalitesinde kötüleşme, anormal lipid paneli, trunkal adiposite, bitkinlik, kas dokusu kaybı, ateroskleroz riski, serebrovasküler ve kardiyak morbidite/mortalite ve kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açabilir (46). Dolayısıyla bu uzun süreli komplikasyonların önlenmesi için nihai boy kazanımı sonrası yapılan kontrollerde erişkin BHE tanı kriteri devam edip etmediği yine testlerle değerlendirilir ve kalıcı BHE olan vakalara BH tedavisi devam edilir (44).

BH tedavisinin kesilmesi büyüme hızı ve kemik yaşı bazında tahmin edilen “kalan büyüme potansiyeli” doğrultusunda gerçekleştirilir. Genel uzlaşlı büyüme hızının 2 cm/yılın altına düştüğü ve kemik yaşının erkeklerde 16 yıl, kızlarda ise 14 yıldan büyük olduğu durumda tedavinin kesilmesi yönündedir (5,19). Ancak boy kazanımının toplum alt sınırlarına, toplum 25. persentiline veya hedef boya uygun bir seviyeye erişmesi ya da ailenin isteği gibi çeşitli nedenlerle kesme kriterleri değişebilir (47).

Çocukluk çağı BHE tanılı hastaların, erişkin yaşam boyunca BH tedavisi alsalar da almasalar da, takip edilmeleri ve pediatrik endokrinolojiden erişkin endokrinolojiye geçişlerinin hastaların onayı ve hekimlerin ortaklaşa çalışması ile yapılması gerekmektedir

Teşekkür

KAPPA Danışmanlık, Eğitim ve Araştırma Ltd. Şirketi'nden Prof. Dr. Şule Oktay ve Uzm. Dr. Çağla Ayhan'a, metnin hazırlanması sırasında verdikleri destek için teşekkür ederim. Novo-Nordisk Türkiye bu yayımı koşulsuz olarak desteklemiştir.

KAYNAKLAR

1. **Hardin DS, Woo J, Butsch R, et al.** Current prescribing practices and opinions about growth hormone therapy: results of a nationwide survey of paediatric endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:85-94.
2. **Darendeliler F.** Growth hormone therapy in childhood: Evidence-based approach. *J Child* 2009;9:158-66.
3. **Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al.** Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:169-81. Review. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x>
4. **Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P.** Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76: 42-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000329161>
5. **Rose S.** Optimal therapy of growth hormone deficiency in the child and adolescent. *Eur Endocrinol* 2011;7:40-6. <http://dx.doi.org/10.17925/EE.2011.07.01.40>
6. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;127:857-67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70019-6)
7. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997;99:122-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.1.122>
8. **Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al.** Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;50:320-40. <http://dx.doi.org/10.1159/000023298>
9. GH Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
10. **Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al.** Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143:415-21. [http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00246-4](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00246-4)
11. **Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, et al.** International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-61. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>
12. **Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al.** Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2017>
13. **Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al.** Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.86.7.3061>
14. **Bondy CA, Turner Syndrome Consensus Study Group.** Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1374>
15. **Kriström B, Wikland KA.** Growth prediction models, concept and use. *Horm Res* 2002;57:66-70. <http://dx.doi.org/10.1159/000058104>
16. Growth Hormone Therapy in Pediatrics. 20 years of KIGS. MB Ranke, DA Price, EO, eds. Reiter. Karger, Basel, 2007.
17. **Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al.** Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.4.5634>
18. **Coste J, Letrait M, Carel JC, et al.** Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *Br Med J* 1997;315: 708-13. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7110.708>
19. **Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board.** Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1229-37. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1471>
20. **Fujieda K, Hanew K, Hirano T, et al.** Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J* 1996;43:19-25. http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.43.Suppl_S19
21. **Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, et al; the Genentech Growth Study Group.** Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:418-20. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.2.3734>
22. **Wikland KA, Kriström B, Rosberg S, et al.** Validated multivariate models predicting growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capabilities. *Pediatr Res* 2000;48:475-84. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200010000-00010>
23. **Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al.** Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:352-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1581>
24. **Cohen P, Germak J, Rogol AD, et al; American Norditropin Study Group.** Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2089-98. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2139>
25. **Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM.** How useful are serum IGF-1 measurements for managing GH replacement therapy in adults and children? *Pituitary* 2012;15:126-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-011-0343-y>
26. **Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, et al.** Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;12(7):40.
27. **Ranke MB, Lindberg A.** Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2008.08.001>
28. **Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, et al.** Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hor-

28. mone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012;78:8-17.
<http://dx.doi.org/10.1159/000339468>
29. **Krström B, Löfqvist C, Rosberg S, et al.** Effect of spontaneous GH secretion and the GH sampling period on the accuracy of models for predicting growth responses to GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4963-4.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.10.7945>
30. **Schönau E, Westermann F, Rauch F, et al.; German Lilly Growth Response Study Group.** A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001;144:13-20.
<http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1440013>
31. **Rosenfeld RG.** The future of research into growth hormone responsiveness. *Horm Res* 2009;71:71-4.
<http://dx.doi.org/10.1159/000192440>
32. **Wassenaar MJ, Dekkers OM, Pereira AM, et al.** Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3721-30.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0425>
33. **Baş F, Darendeliler F, Aycan Z, et al.** The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism and response to growth hormone therapy in growth hormone deficiency and Turner syndrome: A multicenter study. *Horm Res Paediatr* 2012;77:85-93.
<http://dx.doi.org/10.1159/000335172>
34. **Costalonga EF, Antinoni SR, Guerra-Junior G, et al.** The -202 A allele on insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) promoter polymorphism is associated with higher IGFBP-3 serum levels and better growth response to growth hormone treatment in patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:588-95.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1608>
35. **Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, et al.** Personalized approach to growth hormone treatment: Clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79:257-70.
<http://dx.doi.org/10.1159/000351025>
36. **Darendeliler F, Berberoglu M, Ocal G, et al.** Response to growth hormone with respect to pubertal status on increased dose in idiopathic growth hormone deficiency: an analysis of Turkish children in the KIGS database (Pfizer International Growth Study). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:949-54.
37. **Coelho R, Brook CG, Preece MA, et al.** A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 2008;70:85-8.
<http://dx.doi.org/10.1159/000139149>
38. **Mauras N, Attie KM, Reiter EO, et al.** High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3653-60.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.85.10.3653>
39. **Riddick L, Alter C, Davis DA, et al.** A stepwise increase in recombinant human growth hormone dosing during puberty achieves improved pubertal growth: a National Cooperative Growth Study report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:623-8.
<http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2009.22.7.623>
40. **Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al.; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group.** Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1783>
41. **Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, et al.** Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:823-31.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1559>
42. **Ranke MB.** Clinical considerations in using growth hormone therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Dev* 2010;18:83-91.
<http://dx.doi.org/10.1159/000316129>
43. **Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, et al.** A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2011;75:335-45.
<http://dx.doi.org/10.1159/000322878>
44. **Cook DM, Rose SR.** A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary* 2012;15:301-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-011-0372-6>
45. **Lee PA, Germak J, Gut R, et al.** Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program®. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:6.
<http://dx.doi.org/10.1186/1687-9856-2011-6>
46. **De Boer H, Blok GJ, van derVeen EA.** Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
<http://dx.doi.org/10.1210/er.16.1.63>
47. **Poyrazoğlu Ş, Akçay T, Arslanoğlu İ, et al.** Current practice in diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood: A survey from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:37-44.
<http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.1794>