

# Büyüme Hormonunun Metabolik ve Yaşam Kalitesine Etkileri

## The Effects of Growth Hormone on Metabolic Changes and Quality of Life

Selim KURTOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa Ali AKIN<sup>2</sup>, Leyla AKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



### ÖZET

Büyüme hormonunun primer etkisi lineer büyümeyi hızlandırmasıdır. Bunun dışında protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını da regüle etmektedir. Protein sentezini artırırken, lipolizi hızlandırır, kan şekeri yükseltir. Kemik olgunlaşmasıyla birlikte kemik mineral dansitesini artırır. Eritropoezi artırırken, serum ferritin düzeyini düşürür. Karaciğerde yapımını artırdığı IGF-1 hücre içine aminoasit ve glukoz taşınmasını artırır. Aşırı artan IGF-1 mitojenik etkilere yol açabilir. Büyüme hormonu kullanımı ile depresyon azalır, özgüven artar ve bozuk olan yaşam kalitesi yükselir.

**Anahtar Sözcükler:** Büyüme hormonu, Depresyon, IGF-1, Metabolik, Yaşam kalitesi

### ABSTRACT

The major effect of growth hormone is acceleration of linear growth. It also regulates protein, carbohydrate, and lipid metabolism. Growth hormone increases protein synthesis, lipolysis, and serum glucose levels. It increases bone mineral density by increasing bone maturation. Growth hormone increases erythropoiesis and decreases serum ferritin levels. IGF-1 that is produced in the liver by growth hormone causes an increase in the transportation of amino acids and glucose into cells. Excessively increased IGF-1 may cause mitogenic effects. Growth hormone treatment aids in decreasing depression, increasing self-esteem and quality of life.

**Key Words:** Growth hormone, Depression, IGF-1, Metabolic, Quality of life

### GİRİŞ

Çocuklarda büyüme hormonu kullanımının primer gayesi lineer büyümeyi artırmaktır. Büyüme hormonunun büyüme dışında oldukça geniş metabolik etkileri ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar genellikle büyüme hormonu yetersiz bulunan erişkinlere ait verileri kapsamaktadır ve büyüme hormonu ile alınan olumlu sonuçları göstermektedir (1,2). Büyüme hormonu eksik olan erişkinlerde protein, yağ, karbonhidrat metabolizması etkilenmekte, anormal vücut kompozisyonu, kardiovasküler morbidite artışı, kemik dansitesinde azalma ve yaşam kalitesinde azalma belirlenmiştir.

Yakın dönemlerde büyüme hormonu tedavisi kesilen adolesanlarda metabolik değişimler ve vücut kompozisyonunda değişme, yağ dokusunda artış dikkati çekmiş ve çocuklarda da metabolik etkilerin araştırılmasına ağırlık verilmeye başlanmıştır (3). Ross J ve ark. (4) 1950-2009 yılları arasında konu ile ilgili literatürleri tarayarak bu etkileri değerlendirmişlerdir.

### 1. İntrauterin Büyüme ve Plasental Transport Üzerine

**Etkileri:** İntrauterin büyüme evrelerinde önce IGF-2 (Insulin-like growth factor 2), sonra IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) önemli roller üstlenmektedir. Fetal IGF-1 düşüklüğü intrauterin büyüme geriliğine yol açar (5). Plasental transport regülasyonunda IGF-1 önemli bir aktördür. Kurtoğlu ve ark. kord kanı ferritin düzeyi ile IGF-1 düzeyini korrele bularak ferritin transferinde IGF-1 düzeyinin rolüne dikkat çekmişlerdir (6) (Tablo I).

### 2. Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri:

Tedavisiz kalan BH eksikliği olgularında yağ kütlesi özellikle santral olarak artar ve yağsız vücut kitlesi (özellikle kaslar) azalır. BH tedavisi ile yaklaşık 6 ay içinde yağ kütlesi normale dönmektedir (7). Yağ kütlesindeki azalış kollar, bacaklar ve gövdede çok önemli oranda olmamakta, ancak önemli ölçüde yağsız vücut kitlesi artmaktadır. Klasik olarak BH tedavisi ile çocuklarda santral yağ dokusu azalmaktadır (8). Prepubertal 55 çocukta BH tedavisi ile kas kitlesi SDS skoru -2.4'ten -1.0'e yükselmiştir (9). BH ile pozitif nitrojen dengesi, boy uzama ve ağırlık kazanma sağlanmaktadır (10).

**3. Kardiovasküler Etkiler:** Ağır BH eksikliği olan adolesanlarda tedavinin kesintiye uğramasıyla birlikte total ve abdominal yağ oranında, düşük yoğunluklu protein kolesterol (low-density lipoprotein-Colesterol, LDL-K) düzeyinde artışla birlikte kardiovasküler risk oluşmaktadır (11). Karotid arterlerde değişim gözlenmemiştir. Ayrıca açlık ve postprandial trigliserid düzeyinde artış, proinflatuar belirteçlerde [C-reaktif protein (C-RP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )]da yükselme gözlenmektedir. Bir çalışmada 6 yıllık tedavi ile LDL-K düzeyinde azalma ve aterojenik indekste (Normal değer= total kolesterol/HDL-K<4.5, (Yüksek yoğunluklu lipoprotein-Kolesterol) toparlanma olduğu belirlenmiştir (10). Lanes R ve ark. (12) adolesanlarda büyüme hormonu eksikliği olan tedavi alan, almayan adolesanların ve kontrol grubunun kardiovasküler risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirme verileri Tablo II'de sunulmuştur. Bu çalışmada büyüme hormonu tedavisi ile birlikte karotid intimal kalınlık değişmezken, (sol ventrikül kitle indeksi, brakial arter çap ve kan akımı artmakta, ayrıca epikardial yağ dokusunun tedavisiz gruba göre azalmakta olduğu gösterilmiştir.

**Tablo I:** Kord IGF-1 düzeyi ile antropometrik ölçümler ve kord ferritin düzeyi arasındaki korelasyonlar (6).

Parametre	r değeri	p değeri
Doğum ağırlığı (gr)	0.42	0.032
Doğum boyu (cm)	0.15	ÖD
Baş çevresi (cm)	0.22	ÖD
Sol orta kol çevresi (cm)	0.5	0.009
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.46	0.016
Vücut yüzeyi (m <sup>2</sup> )	0.43	0.028
Ponderal indeks	0.33	ÖD
Triseps cild kıvrım (mm)	0.22	ÖD
Ferritin (ng/mL)	0.53	0.005

ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil.

**4. Kemik Metabolizması ve Kemik Mineral Dansitesi Üzerine Etkileri:** Büyüme hormonu böbrekte 1-25 (OH)<sub>2</sub> D sentezini artırır, serum fosfat düzeyini yükseltir. Büyüme hormonu tedavisi alan çocuklarda kemik mineral dansitesi değişimleriyle ilişkin bir dizi çalışma yapılmıştır (13-15). Höglar W ve ark. (14) yaşları 3-17 arasında değişen idiopatik boy kısalığı ve büyüme hormonu eksikliği olgularında 24 ay büyüme hormonu tedavisi sonucunda boy uzaması, yaşsız kitle artışı, kemik döngü ölçütlerinde (inorganik fosfor, osteokalsin, alkalin fosfataz) artma olmasına karşın volumetrik kemik dansitesinde önemli oranda artış saptamadıklarını bildirmişlerdir. Diğer çalışmada Willemsen RH ve ark. (15) gebelik haftasına göre küçük (Small for Gestational Age, SGA) doğmuş 16 prepubertal hastada 6 yıllık büyüme hormonu tedavisinin sonuçlarını 9 tedavi almayan SGA olgusuyla kıyaslamışlardır. Olgularda yaşsız vücut kitlesinde ve yağ oranında azalma, boy standart sapma skoru (SDS) değerinde azalma yanında kemik mineral dansitesinde artma gözlemlenmişlerdir. Kemik dansitesindeki artışın IGF-1, IGF-BP3 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3) ve ALS (acid-labile subunit) artışı ile paralel olduğu bildirilmektedir. Göncü N ve Kandemir N (16), izole ve multipl pituitar hormon eksikliği olgularında büyüme hormonu tedavisinin kemik mineral dansitesi kemik döngü belirteçleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 35 izole büyüme hormonu, 15 multipl hormon eksikliği olgusunda, ortalama 5 yıllık izlem yapılmıştır. Kemik mineral dansitesi başlangıçta her iki grupta benzer ve tedavi sonucunda her grupta artmasına rağmen, idiopatik büyüme hormonu eksikliğinde artış önemli bulunmuştur. Multipl hormon eksikliği olan grupta pubertal kemik dansitesi artışı daha düşük saptanmış ve bu durum diğer hormon eksikliklerinin katkısıyla açıklanmıştır. Kemik döngüsü belirteçleri olan kemik alkalin fosfataz, osteokalsin, PTH (paratiroid hormon) ve karboksiterminal propeptid tip 1 kollajen değişimleri her iki grupta benzer olduğu görülmüştür. Sonuç olarak büyüme hormonu tedavisine erken başlanmasının kemik kitle kazanımına olumlu katkıları olduğu vurgulanmıştır.

**Tablo II:** Büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu tedavisi verilen grup ve kontrol grubunun kardiovasküler risk açısından değerlendirilmesi (12).

Parametre	Tedavisiz BH eksikliği	BH tedavisi alan	Kontrol	p
	(n=12)	(n=10)	(n=14)	
İntraventriküler septal kalınlık (mm)	6.9±1.1	6.9±1.1	7.0±1.1	ÖD
Sol ventrikül posterior duvar kalınlık (mm)	6.5±1.1	6.6±1.3	6.9±1.3	ÖD
Sol ventrikül kitle (gr/m <sup>2</sup> )	42.2±2.4	43.5±6.3	49.9±9.0	<0.05
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (%)	64.9±5.4	68.6±3.0	65.0±5.0	ÖD
End sistolik volüm (mL)	19.0±7.9	16.5±3.7	24.2±9.7	<0.05
End diastolik volüm (mL)	55.0±25.2	52.1±8.6	68.2±21	<0.05
Karotid intima media kalınlık (mm)	0.9±0.2	0.7±0.1	0.8±0.2	ÖD
Brakial arter çap artışı (%)	15.4±1.1	23.7±1.3	29.8±2.1	<0.02
Brakial arter kan akım artışı (%)	179±69.0	253.2±43.1	144±70.7	<0.001
Epikardial adipoz doku (mm)	2.76±1.36	2.39±0.51	2.25±0.75	<0.02

ÖD: İstatistiksel olarak önemli değil.

Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu tedavisinin fosfat dengeğini düzelttiği ve hipofosfatemik riketsli olgularda boy kazanımı sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca fosfat yükselmesi yanında 1-25 (OH)<sub>2</sub>D ve paratiroid fonksiyonlarında normaleştiği belirlenmiştir (17).

Antoniazzi F ve ark. (18) 30 prepubertal osteogenezis imperfekta çocukta 12 aylık bifosfanat (neridronat) tedavisinden sonra, bir gruba ayrıca büyüme hormonu tedavisi ekleyerek tedavilerini sürdürmüşlerdir. Büyüme hormonu eklenen grupta büyüme hızında belirgin artışla birlikte, lomber bölge kemik mineral dansitesinde belirgin artış saptamışlardır. Ancak kemik yaşında ilerleme ve kırık riski farklı bulunmamıştır.

**5. İmmün Sistem Üzerine Etkileri:** Büyüme hormonu eksikliğinde; natürel öldürücü hücrelerin fonksiyonlarının bozulduğu ve tedavi ile düzeldiği görülmüştür (19). Kısa süreli BH tedavisinin T hücrelerinden (CD4) IL-10 sekresyonunun artırdığı bildirilmiştir. Savino W ve ark. (20) büyüme hormonunun in vivo olarak timik fonksiyonları olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Büyüme hormonu; timosit proliferasyon ve migrasyonunu artırır ve timik hormonlardan timulin ve timozin-α düzeyini yükseltir. Ratlarda hipofizektomi sonrası veya büyüme hormonu eksikliğinde timulin düzeyinin azalması, akromegalide ve büyüme hormonu tedavisi sonrası artması, büyüme hormonunun timulin düzeyini artırıcı etkisini ortaya koymaktadır (20). Andıran N ve Yordam N (21), büyüme hormonu tedavisi ile TNF-α düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Kontrol grubunda 8,63-4,48 pg/ml olan değer, büyüme hormonu eksikliğinde 41.79-25.04 pg/ml, tedavi ile 6. ayda 13.67-9.95, 12. ayda 10.86-6.61 pg/ml'e inmektedir.

**6. Hematolojik Etkileri:** Li Y ve ark. IGF-1 uygulamasının somatik hücrelerin pluripotent kök hücreye yeniden programlanmasında oluşturuca veya artırıcı rol oynadığını göstermişlerdir (22). Vihervuori E ve ark. (23) ise 35 boy kısalığı bulunan çocukta 6 aylık büyüme hormonu tedavisini takiben oluşan hematolojik değişimleri incelemişlerdir. Tedavi ile serum ferritin transferin düzeylerinin düşme, solubl transferin reseptörlerinde ise minimal artış gözlenmiştir. Bu çalışmanın verileri ayrıntılı olarak Tablo III'de sunulmuştur.

Büyüme hormonu ve IGF-1; eritropoezi artırır. Eritropoezi artışı yanında, büyümede hızlanma ve kas kitlesinde artış nedeniyle, demir gereksinimi de artmaktadır. Normalde ferritin düzeyleri azalınca barsaktan demir emilimi artmaktadır. Bu bulgulara göre büyüme hormonu tedavisi ile birlikte "demir desteği gerekli midir?" sorusuna tam bir cevap oluşmamıştır. Belki başlangıçta demir düzeyi düşük olan olgularda, demir desteği verilmesi uygun olabilir.

**7. Glukoz ve Yağ Metabolizmasına Etkileri:** Büyüme hormonu adipoz dokuda hormonlara duyarlı lipaz aktivitesini artırarak, lipolizi hızlandırır ve sonuçta plazma serbest yağ asit düzeyleri yükselir. Lipaz aktivitesi artışının, beta adrenerjik reseptörler üzerine uyancı etki sonucu olduğu düşünülmektedir. Büyüme hormonunun lipolitik etkisinin visseral yağ dokusunda

daha belirgin olduğu, subkutan yağ dokusunda daha az etkin olduğu anlaşılmıştır. Büyüme hormonu artan serbest yağ asitlerinin kas dokusu tarafından alınımı da artırmaktadır. Yaşlılıkta veya büyüme hormonu eksikliğinde, adale zayıflığı (sarkopeni) gözlenmektedir. Büyüme hormonu ayrıca adipozit farklılaşmasını ve adipogenez regüle eden bir hormondur. Özellikle IGF-1'in bu yönde etkili rol üstlendiği, preadipozitlerin adipozitlere dönüşümünde etkili olduğu bilinmektedir. Büyüme hormonu karaciğerde trigliserid depolanmasını artırmaktadır.

Büyüme hormonu, dokuların (kas, yağ dokusu) glukoz alımını azaltır. Bu etkisini GLUT-1 (Glucose transporter 1) üzerinden "down regülasyon" oluşturarak yaptığı düşünülmektedir. Büyüme hormonunun hepatik ve periferik insülin duyarlılığını düşürdüğü, insülin direncinin artan serbest yağ asidi ve diğer faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Büyüme hormonu karaciğerde glikojenolizi artırır, ancak glukoneogenez üzerine etkisi yoktur. Büyüme hormonunun tersine IGF-1, hücre içine glukoz transportunu artırır. Laron türü cücelikte kullanılan IGF-1 preparatları ile hipoglisemi gelişimi önemli bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Akromegalide lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları gözlenmektedir. Büyüme hormonu eksikliğinde; açlık hipoglisemisi ve santral yağ birikimi gözlenmektedir (24,25). Büyüme hormonu eksikliğinin değerlendirilmesinde hipoglisemiye büyüme hormonu yanıtı bazı dönemlerde yararlı olabilir. Özellikle yenidoğan döneminde plazma glukoz değerinin 45 mg/dl altına inmesi durumunda yorum yapılabilir. Daha önce hipoglisemi anında büyüme hormonu yanıtı 20 ng/ml sınır dikkate alınmaktaydı (26). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda sınırın 7 veya 7.7 ng/ml olması gerektiği görülmüştür (27,28). Hipoglisemiye cevapta insülin düzeyinin 2-3 mIU/ml altında, kortizol değerinin ise 12.68-19.92 mikrogram/dl olması normal cevap olarak alınmaktadır (28). Kurtoğlu S ve ark. yenidoğan döneminde büyüme hormonu, IGF-1 ve IGF-BP3 değerlerinin tüm yenidoğan dönemi yerine haftalık değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (29). Erişkin dönemde hipoglisemi sırasında hormonal cevaplar araştırılmıştır (Tablo IV) (30). Ancak çocukluk döneminde net değerler elde edilememiş, hatta kortizol ve büyüme hormonu cevabının güvenilir olmadığı ileri sürülmektedir (31,32).

**8. Protein Metabolizması Üzerine Etkileri:** Büyüme hormonu protein metabolizması üzerine net anabolik etki yapmaktadır. Protein yıkımını azaltır, sentezini artırır. Bu etkilerini direkt olarak yapabilmekte ise de daha çok IGF-1 üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir. Proteinlere amino asit katılmasını artırır. Aminoasitlerin oksidasyonu azalır ve böylece tüm vücutta protein sentezi artar ve hücre içinde fosforilasyon enzimlerini artırarak protein sentezini artırır. IGF-1 özellikle hücre içine aminoasit transportunu destekler. Büyüme hormonunun prednizonla oluşan protein katabolizmasını da önlediği anlaşılmıştır. Büyüme hormonu ile yağsız vücut kitlesi artar (24,33).

**9. Diğer Hormonlar Üzerine Etkileri:** Büyüme hormonunun periferde T4 (tiroksin) - T3 (triiodotironin) dönüşümünü artırdığı

**Tablo III:** Büyüme hormonu tedavisi ile oluşan hematolojik değişimler (23).

Parametre	Bazal	7 gün sonra	p değeri
Hemoglobin (gr/dl)	12.6 ± 1.6	12.4 ± 1.7	0.13
Retikulosit (%)	2.0 ± 0.2	2.8 ± 0.2	0.02
Ortalama eritrosit hacmi (fl)	83.4 ± 0.7	84.0 ± 0.8	0.049
Ferritin (ng/ml)	29.6 (25.1-34.8)	22.1 (18.7-26.2)	< 0.001
Transferin (gr/L)	2.84 ± 0.09	3.09 ± 0.09	< 0.001
Transferrin saturasyonu(%)	19.5 ± 1.5	15.7 ± 1.0	0.025
Solubl transferrin reseptör (mg/L)	7.05 – 0.22	7.12 – 0.21	0.5
Eritropoeitin (mU/ml)	14.0 (12.5-15.7)	16.0 (14.3-17.9)	0.020

**Tablo IV:** Erişkinde hipoglisemiye hormonal cevap eşikleri (30).

Kan Şekeri	Hormonal Cevap
80 mg/dl	İnsülin azalır
69 mg/dl	Epinefrin artar
68 mg/dl	Glukagon artar
66 mg/dl	Büyüme hormonu artar
58 mg/dl	Kortizol artar

görülmüştür (34). Özellikle Pit-1 ve PROP-1 mutasyonlarında bu etki daha belirgin olmaktadır. Ancak erişkin ve çocuk olgularda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Tiroid aksının etkilenmediğini ortaya koyan çalışmalar yanında, TT4 (Total T4), sT4 (Serbest T4), rT3 (reverse T3) ve TSH (thiroid stimulan hormon) düzeyinde azalma, T3 düzeyinde ise artma oluştuğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (34). IGF-1 aromataz aktivitesini artırmaktadır (35). Büyüme hormonu ile ALT ve yağ oranı ve leptin düzeyi azalmakta, buna karşın adiponektin artmaktadır (36).

**10. Tümöral Etkileri:** Son yıllarda büyüme hormonu tedavisinin, IGF-1'in mitojenik etkileri nedeniyle kanser riskini artıracığı konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır (4). Akromegalide görülen meme, prostat, kolon ve rektum tümörleri dikkati çekmektedir. Ancak çocuklarda yapılan çalışmalarda kanser riskinin artışı ile ilgili verilerin olmadığı anlaşılmaktadır (37). Swerdlow AJ ve ark. (38) 180 beyin tümörü çıkarılan ve büyüme hormonu verilen olgularla, 434 beyin tümörü için radyoterapi verilen ve büyüme hormonu kullanılmayan çocuk grubunu karşılaştırmış ve sonuç olarak büyüme hormonu verilen grupta rekürrens riski 0,6, mortalite oranı riski 0,5 bulunmuştur. Rohrer TR ve ark. (39) 108 beyin tümörü (kraniyofarengeoma, medulloblastom ve ependimom) çocukta rekürrensin 41 olguda gözlemlendiğini, büyüme hormonu verilen grupta rekürrens 13/44 iken, verilmeyen grupta 28/59 oranını saptayarak, büyüme hormonu ile rekürrens riskinde artış olmadığını tekrar vurgulamışlardır. Sklar CA ve ark. (40) 13459 kanser olgusu arasında büyüme hormonu kullanan 361 olguda rekürrens riskinin 0.83 olduğunu, sadece ALL (akut lenfoblastik lösemi) grubunda sekonder malignansi riskinde artış olabileceğini rapor etmişlerdir. Eldeki verilere göre pediatrik kanser olgularında IGF-1 düzeylerinin normal sınırlar içinde tutulması

durumunda büyüme hormonu tedavisi ile bağlantılı rekürrens veya sekonder malignansi riskinin artmadığı söylenebilir. Bunun için IGF-1 düzeyinin üst 2 standart sapması (SD) aşmaması veya IGF-1/IGFBP-3 molar oranının 0.016'ı aşmamasına dikkat edilmelidir (41). Molar oran hesabı  $IGF-1 \times 7.5 / IGFBP - 3 \times 42$  formülü ile yapılır. Taback SP ve ark. (42) 1967-92 yıllarını kapsayan dönemde pituitier ve biosentetik büyüme hormonu kullanan 1366 tümör olgusunda kaba ölüm oranını %2.7 olarak bulmuşlardır. Ölen 37 olgunun 11'inde rekürrens saptanmış, 11 olgunun 9'unda adrenal kriz ve hipoglisemi gibi endokrin sorunlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle büyüme hormonu başlanan erken yaş tümör olgularında rekürrens riski yanında diğer endokrin problemlerine olabileceği akılda tutulmalıdır.

**11. Yaşam Kalitesi ve Ruhsal Duruma Etkileri:** KIMS (Pfizer International Metabolic Database) çalışması ile erişkin büyüme hormonu eksikliğinde tedavi ile metabolik, kardiovasküler etkilerinin yanı sıra yaşam kalitesi ölçeğinde olumlu katkıları olduğu gözlenmiştir (43). Olgularda IGF-1 düzeyi önemli ölçüde artarken yaşam kalitesi skoru belirgin düzelmektedir.

Çocuklarda ise boy kısalığının stereotipik hareketleri arttırdığı ve psikolojik dezavantajlara yol açtığı görülmüştür (4,44). Çocuklar da başarıya ulaşamama, davranış sorunları, sosyal hayatta güven eksikliği, depresif semptomlar dikkati çekmektedir (45,46). Tedavi ile depresyon skalası 9.7-6.1'den 6.9-4.6 puana düşmektedir (p= 0.0013) (46). Van Pareren YK ve ark. (47) SGA grubu çocuklarda büyüme hormonu tedavisi ile birlikte total IQ düzeyinde artma, dışı vuran davranışlarda azalma, total problem skorunda azalma ve özgüven artışı saptamışlardır. Chaplin JE ve ark. (48) prepubertal kısa boylu çocuklarda büyüme hormonu tedavisinin davranış ve özgüven üzerine pozitif etkilerini araştırmışlardır. Tedavinin ilk üçüncü ayında davranışlarda düzelmeye, benlik saygısında artma ve yaşam kalitesi puanında düzelmeye saptamışlardır. Ülkemizden benzer çalışma Bideci A, tarafından organize edilerek çok merkezli çalışma olarak başlatılmıştır. Yaşları 10-16 arasında 123 olgu yaşam kalitesi anketine tabi tutulmuştur. Depresyon, kaygı, dikkat eksikliği, davranım bozukluğu, anne-babaya karşı gelme gibi noktalar ölçülmüş, izole büyüme hormonu eksikliği saptanan kızlarda olumsuz puanlar daha belirgin bulunmuştur (49). Ailesel boy kısalığında ise erkek çocukların daha olumsuz düşündüğü anlaşılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1:1221-5.
2. Salomon F, Cueno RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Eng J Med* 1989;321:1797-1803.
3. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum VF, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4857-62.
4. Ross J, Czernichow P, Biler BMK, et al. Growth hormone: Healthy considerations beyond health gain. *Pediatrics* 2010;125: e906-e918.
5. Randhawa R, Cohen P. The role of the insulin-like factor system in prenatal growth. *Mol Genet Metab* 2005;86:84-90.
6. Kurtoglu S, Atabek ME, Gunes T, Akcakus M, Keskin M, Kocaoglu C. Relationship between cord blood levels of IGF-1 and ferritin in healthy term neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17: 737-742.
7. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 2423-2428.
8. Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone-deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabolism* 2001;50:537-47.
9. Schweizer R, Martin DD, Haase M, Roth J, Trebar B, Binder G, et al. Similar effects of long-term exogenous growth hormone (GH) on bone and muscle parameters: A pQCT study of GH-deficient and small-for-gestational age (SGA) children. *Bone* 2007;41:875-81.
10. Root AW, Kemp SF, Rundie AC, Dana K, Attie KM. Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children- the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:403-12.
11. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3650-5.
12. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Cardiovascular risk of young growth-hormone-deficient adolescents: Differences in growth-hormone-treated and untreated patients. *Horm Res* 2003;60:291-6.
13. van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, De Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: A 6-year follow-up study. *Horm Res* 2002;58:207-14.
14. Höglér W, Briody J, Moore B, Lu PW, Cowell CT. Effect of growth hormone therapy and puberty on bone and body composition in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency. *Bone* 2005;37:642-50.
15. Willemsen RH, Arends NJT, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: Six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol* 2007;67:485-92.
16. Gonc EN, Kandemir N. Long-term effects of growth hormone (GH) on bone mineral status and bone turnover markers in patients with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2007;66:672-7.
17. Makitie O, Toivainen-Salo S, Marttinen E, Kaitila I, Sochetti E, Sipila I. Metabolic control and growth during exclusive growth hormone treatment in x-linked hypophosphatemic rickets. *Horm Res* 2008;69:212-20.
18. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. Gh in combination with biphosphanate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol* 2010;163:479-87.
19. Ramos SB, Brenu EW, Christy R, Gray B, McNaughton L, Tajouri L, et al. Assessment of immune function after short-term administration of recombinant human growth hormone in healthy young males. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:1307-12.
20. Savino W, Smaniotta S, Binart N, Postel-Vinay C, Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003;992:179-85.
21. Andiran N, Yordam N. TNF-alfa levels in children with growth hormone deficiency and the effect of long-term growth hormone replacement therapy. *Growth Hormone IGF Res* 2007;17:149-53.
22. Li Y, Geng YJ. A potential role for insulin-like growth factor signaling in induction of pluripotent stem cell formation. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:391-8.
23. Vihervuori E, Cook JD, Siimes MA. Iron status of children with short stature during accelerated growth due to growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 1997;86:588-93.
24. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone IGF Research* 2010;20:1-7.
25. Jorgensen JO, Moller L, Krag M, Billestrup N, Christiansen JS. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:75-87.
26. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
27. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2219-26.
28. Padidela R, Kapoor RR, Moyo Y, Gilbert C, Flanagan SE, Ellard S, et al. Focal congenital hyperinsulinism in a patient with septo-optic dysplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:646-50.
29. Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyıldız B. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: A preliminary study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23: 885-9.
30. Schwartz NS, Clutter WE, Ahah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987;79:777-81.



31. Crofton PM, Midgley PC. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycemia in infants and children. *Arch Dis Child* 2004;89:472-8.
32. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics* 2008;122:e522-8.
33. Moller N, Copeland KC, Nair KS. Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:89-100.
34. Behan LA, Monson JP, Agha A. The interaction between growth hormone and thyroid axis in hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:281-8.
35. Zhang B, Shozu M, Okada M, Ishikawa H, Kasai T, Murakami K, et al. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of aromatase p450 by inhibiting autophagy. *Endocrinology* 2010;151:4949-58.
36. Nagasaki K, Tsumamuma I, Yoneoka Y, Jinguji S, Ogawa Y, Kikuchi T, et al. Metabolic effects of growth hormone replacement in two pediatric patients with growth without growth hormone. *Endocr J* 2010;57:771-5.
37. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:115-21.
38. Swedlow AJ, Higgins CD, Adlar P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-1985: A cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
39. Rohrer TR, Langer T, Grabenbauer GG, Buchfelder M, Glowatzki M, Dörr HG. Growth hormone therapy and the risk of tumor recurrence after brain tumor treatment in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:935-942.
40. Sklar CA, Mertens AC, Miyby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136-41.
41. Şıklar Z, Öçal G, Berberoğlu M, Bilir P. BH tedavisinde güvenlik indeksi olarak IGF-1 ve IGFBP-3'ün birlikte değerlendirilmesi ve boy kazanımı ile karşılaştırılması. Kongre kitabı, XIII. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi, 17-21 Kasım 2009, Antalya, Türkiye.128.
42. Taback SP, Dean HJ. Mortality in Canadian children with growth hormone(GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1693-6.
43. Spielhagen C, Schwahn C, Möller K, Friedrich N, Kohlmann T, Mook J, et al. The benefit of long-term growth hormone(GH) replacement therapy in hypopituitary adults with growth hormone deficiency: Results of the German KIMS database. *Growth Hormone IGF Research* 2011;21:1-10.
44. Sandberg DE, Voss LD. The psychological consequences of short stature: A review of the evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:449-63.
45. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. The National Cooperative Growth Study. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15:1-6.
46. Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Niiijima S, Yamashiro Y, et al. Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. *J Paediatr Child Health* 2009;45:636-40.
47. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychological functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5295-302.
48. Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Hägglöf B, Tuvemo T, Aronson AS, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr* 2011;75:291-303.
49. Bideci A, Soysal Ş. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda yaşam kalitesinin boylamsal değerlendirilmesi (Yayınlanmamış veriler, çok merkezli çalışma).