

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Features of Children Treated with Growth Hormone: Single Center Experience

Serap KILIÇ¹, İhsan ESEN²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bu çalışmada büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısı ile BH tedavisi uygulanan çocukların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bir üçüncü basamak sağlık merkezinde 01.06.2013-31.12.2018 tarihleri arasında BH tedavisi almış çocukların oksolojik, biyokimyasal, radyolojik bulguları ve tedavi yanıtları geriye dönük olarak incelendi. İzole büyüme hormon eksikliği (İBHE) ve panhipopitüarizmlili hasta grupları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 70'i erkek 118 hastanın 78'i (%66.3) İBHE, 14'ü (%11.9) biyoinaktif BH sendromu, 9'u (%7.6) panhipopitüarizm, 6'sı (%5.1) BH nörosekretuar disfonksiyonu, 6'sı (%5.1) Turner sendromu, 5'i (%4.2) endikasyon dışı nedenler ile BH tedavisi almışlardı. İBHE ve panhipopitüarizmlili çocuklar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı, tanı yaşı ve başvuru oksolojik özellikleri açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı. Panhipopitüarizmlili çocuklarda serum IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, TSH düzeyleri ve klonidin testinde zirve BH yanıtı daha düşük saptandı (sırası ile p=0.026, p=0.002, p=0.009 ve p=0.005). BH tedavisi ile uzama hızı panhipopitüarizmlili grupta ilk 2 yılda anlamlı olarak daha fazla saptandı (1. yıl p<0.001, 2. yıl p=0.005). Hastaların 1. yıl uzama hızı ile tanı yaşı, tanıda takvim yaşı kemik yaşı farkı, BH uyarı testi yanıtları ve IGFBP-3 SDS arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Panhipopitüarizmlili hastaların İBHE olanlara nazaran başvuruda BH eksikliği lehine laboratuvar bulgularının daha belirgin ve izlemde BH tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Büyüme hormonu, İzole büyüme hormonu eksikliği, Panhipopitüarizm

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the clinical features of children who received growth hormone (GH) treatment with a diagnosis of GH deficiency (GHD).

Material and Methods: The clinical features of children treated with GH treatment between 01.06.2013-31.12.2018 in a tertiary healthcare service were retrospectively analyzed. Children with isolated GHD and children with panhypopituitarism were compared.

Results: In total, 70 boys 118 children were included in the study. 78 (66.3%) of patients were treated with GH due to isolated GHD, 14 (11.9%) due to bio-inactive GH syndrome, 9 (7.6%) due to panhypopituitarism, 6 (5.1%) due to GH neurosecretory dysfunction, 6 (5.1%) due to Turner syndrome and 5 (4.2%) due to off-label reasons. There were no



KILIÇ S : 0000-0002-4743-6245
ESEN İ : 0000-0003-1700-6778

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, sorumlu yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışmada ulusal ve uluslararası etik kurallara uyulmuştur. Çalışma için, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2018 tarihi ve 11/02 karar numarası ile onay alındı.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: KILIÇ S: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ESEN İ: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

Atf yazım şekli / How to cite : Kiliç S, Esen İ. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:287-293.

Ek bilgi / Additional information: Bu makale, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık tezinden türetilmiştir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

İhsan ESEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
E-posta: esen_ihsan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 18.06.2020

Kabul tarihi / Accepted : 24.07.2020

Elektronik yayın tarihi : 19.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.754570

significant difference between groups of isolated GHD and panhypopituitarism regarding gender, age of diagnosis and oxological features at diagnosis. Serum IGF-1 SDS, IGFBP-3 SDS, TSH and pik GH response to klonidine test were lower in panhypopituitarism group ($p=0.026$, $p=0.002$, $p=0.009$ ve $p=0.005$, respectively). Significantly higher growth rates in the first 2 years in the patient with panhypopituitarism were determined ($p<0.001$ and $p=0.005$, respectively). A correlation was found between the growth rate in the first year and age of diagnosis, GH stimulation test responses, serum IGFBP-3 SDS and difference between chronologic age and bone age.

Conclusion: Patients with panhypopituitarism had more significant laboratory findings for GHD at admission and better GH treatment responses in follow-up compared to patients with isolated GHD.

Key Words: Growth hormone, Isolated growth hormone deficiency, Panhypopituitarism

GİRİŞ

Çocuklarda büyüme genetik, endokrin ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (1). Çocuklarda boy kısalığı ebeveynleri endişelendiren bir durum olması nedeniyle pediatrik endokrinoloji polikliniklerine sık başvuru nedenlerindedir (2). Boyun yaş ve cinsiyete göre boy ortalamasının 2 standard sapmadan (SD) fazla altında olması veya boy persentil eğrilerinde boyun 3. persentilin altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır. Boy kısalığı olan çocuklarda etiyolojik neden sıklıkla normalin varyantı boy kısalıkları olmaktadır. Bununla birlikte bu durum altta yatan sistemik bir hastalık veya endokrin bir bozukluk gibi patolojik bir nedenin sonucu da olabilir (1).

Büyüme hormon eksikliği (BHE) çocukluk çağına nadir fakat önemli bir boy kısalığı nedenidir. İki farklı çalışmada çocuklarda BHE sıklığı sırasıyla 1/5600 ve 1/8646 olarak bildirilmiştir (3,4). Günümüzde BHE tanısı oksolojik değerlendirme ile beraber destekleyici biyokimyasal ve nöroradyolojik incelemeler ile yapılmaktadır. Hastaların BH tedavisinden olumlu yanıt aldıklarına dair genel bir uzlaşının yanı sıra tedavi ile birçok tartışmalı nokta bulunmaktadır. En iyi tedavi yanıtı için BH başlangıç dozunun ne olması gerektiği ve izlemde doz değişikliklerinin nasıl yapılacağı konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır (5). BHE'nin etiyolojisi idiyopatik veya hipotalomohipofizer bölgeyi etkileyen tümör, cerrahi veya radyasyon gibi organik nedenlere bağlı olabilir. Hastalar tek başına BH eksikliği veya ek olarak diğer bir ön hipofiz hormon eksikliği varlığına göre izole BHE veya panhipopituitarizm (çoklu hipofizer hormon eksikliği olarak) sınıflandırılabilir.

Bu çalışmada bir üçüncü basamak sağlık merkezindeki çocuk endokrinolojisi kliniğinde boy kısalığı şikâyeti ile başvurup BHE tanısı alan ve BH tedavisi uygulanan hastaların başvuru klinik özellikleri ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında 01.06.2013 – 31.12.2018 tarihleri arasında BH tedavisi alan 138 çocuk saptandı. En az bir yıllık düzenli izlemi olmayan veya tedavisine başka merkezde başlanmış olan 20 çocuk çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 118 çocuğun hasta

dosyaları taranarak klinik, oksolojik, biyokimyasal, radyolojik özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar izole büyüme hormon eksikliği (İBHE) ($n = 78$), biyoaktif BH sendromu ($n = 14$), panhipopituitarizm ($n = 9$), BH nörosekretuar disfonksiyonu ($n = 6$), Turner sendromu ($n = 6$) ve endikasyon dışı büyüme hormonu alanlar ($n = 5$) olarak altı başlık altında sınıflandırıldı. Endikasyon dışı BH tedavisi alanlardan 3'ü kemik displazisi ve 2'si juvenil idiyopatik artrit tanılı idi. Çalışmamızda İBHE ve panhipopituitarizmi hasta grubu detaylı ele alındı.

Olguların cinsiyeti, tanı yaşı, vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, ergenlik evresi, anne-baba boyu, serum insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyi, serum serbest T4 ve TSH düzeyi, BH uyarı test sonuçları, eşlik eden diğer hormon eksiklikleri, hipofiz görüntüleme bulguları, sol el bilek grafilerinden hesaplanan kemik yaşı ve tedavi sonrası yıllık uzama hızları dosya verileri taranarak elde edildi.

Çalışmanın yapıldığı çocuk endokrinoloji kliniğinde görevli bir çocuk endokrin hemşiresi tarafından boy ölçümleri ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezür bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında yapılmaktadır. İki yaş üzerinde boy ölçümü ise ayakkabıları çıkartılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1 mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapılmaktadır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Freely marka), iki yaşından büyük çocuklarda ise 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile tek kat giysi bırakılarak ölçülmektedir.

Çocukların ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skorları (SDS) Türk toplumu için belirlenmiş referans değerler kullanılarak hesaplandı (6). Anne ve baba boy ölçümleri aynı şekilde SECA 216 model stadiyometre ile ölçülmektedir ve erkek çocuklar için hedef boy ebeveyn boy ortalamasına 6.5 cm eklenerek, kız çocuklar için hedef boy ebeveyn boy ortalamasından 6.5 cm çıkarılarak hesaplandı.

Çocukların ergenlik evreleri Tanner evrelemesine göre belirlendi. Kız çocuklarında memede glandüler doku gelişimi (Tanner evre 2) ve erkek çocuklarında orşidometri değerlendirilen testis hacminin ≥ 4 ml olması durumunda çocuk pubertal olarak sınıflandırıldı. Kemik yaşı tespiti, Greulich Pyle atlası ile bir çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından sol el-el bilek grafisi kullanılarak yapıldı.

Kliniğimizde BHE tanısı için çocuklar ötiroidik iken iki farklı farmakolojik uyaran ile iki farklı günde yapılan BH uyarı testlerinde BH zirve yanıtları değerlendirilmektedir. Farmakolojik uyarın olarak klonidin, l-dopa veya glukagon kullanılmaktadır. Prepubertal dönemde kemik yaşı 10 yaşından büyük erkek çocuklarına BH uyarı testinden bir hafta önce 100 mg testosteron enantat intramusküler uygulanarak, kemik yaşı 9 yaşından büyük kız çocuklarına test öncesi 2 gün, günde 2 mg/gün estradiol oral yoldan verilerek cinsiyet steroidleri ile hazırlık yapılmaktadır (5). İki farklı BH testine yanıt olarak alınan zirve BH düzeyi <10 ng/ml olması biyokimyasal olarak BHE olarak tanımlanmaktadır (7). Kliniğimizde BHE olan tüm hastalara standart olarak 30 mcg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlanılmakta ve hastanın almakta olduğu tedavi yılda bir hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır.

Büyüme hormonu eksikliği tanısına eşlik edebilecek hipotalamohipofizer patolojiler açısından tanı sonrası yapılmış hipofiz magnetik rezonans görüntülemelerinde hipofiz yüksekliği koronal kesitlerden ölçülerek referans değerler ile karşılaştırıldı (8). Ayrıca koronal ve sagittal kesitlerde hipofiz sapı ve arka hipofiz parlaklığının varlığı değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows" istatistik programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılım özelliklerine göre ortalama±standart sapma veya ortanca (en düşük-en yüksek) ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Bağımsız grupların ortalamaların

karşılaştırmasında t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann-Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. İlişkili birden fazla grubun karşılaştırılmasında Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Ayrıca bazı değişkenler arasında korelasyon varlığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.06.2018 tarihi ve 11/02 karar numarası ile onay alındı.

BULGULAR

Çalışma döneminde büyüme hormonu tedavisi alan ortanca tanı yaşı 11.5 yıl (1.5-17.1) olan 70'i erkek 118 hasta değerlendirildi. Hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında en büyük grubu 78 hasta ile (%66.3) İBHE tanısı olanlar oluşturmaktadır.

İzole büyüme hormonu eksikliği ve panhipopituitarizm grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında tanı yaşı panhipopituitarizmli çocuklarda daha düşük olmasına karşın istatistiksel bir fark saptanmadı. Bunun yanı sıra hastaların vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS ve takvim yaşı – kemik yaşı farkı açısından da anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo I). Hastalarımızın tedavi öncesi laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında panhipopituitarizmli grupta IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0.026$ ve $p=0.002$). Serum

Tablo I: Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Tüm hastalar n = 87	İzole BH eksikliği n = 78	Panhipopituitarizm n = 9	P
Cinsiyet (K/E)	29/58	26/52	3/6	1.000
Tanı yaşı (yıl)	11.6 (1.5 – 17.1)	11.7 (1.5 – 17.1)	7.8±5.1	0.136
Ağırlık SDS	-2.43±1.17	-2.40±1.11	-2.61±1.67	0.616
Boy SDS	-3.18 (-5.62 – -2.14)	-3.31±0.60	-3.57±1.10	0.538
VKİ SDS	-0.81 (-4.43 – 3.52)	-0.82 (-2.90 – 2.47)	-0.62±2.19	0.967
TY-KY (yıl)	1.97±1.16	1.92±1.16	2.52±0.99	0.188
Prepubertal/Pubertal	54/33	46/32	8/1	0.082
IGF-1 SDS	-2.10±0.51	-2.06±0.52	-2.44±0.22	0.026
IGFBP-3 SDS	-1.13±0.90	-1.00±0.84	-2.09±0.71	0.002
Serbest T4 (ng/dl)	1.20±0.19	1.20±0.16	1.13±0.33	0.597
TSH (IU/ml)	2.72±0.43	2.86±1.36	1.49±1.38	0.009
Klonidin testi BH yanıtı (pg/ml)	5.47±2.81	5.85±2.59	2.20±2.57	0.005
L-Dopa testi BH yanıtı (pg/ml)	3.79±2.51	4.00±2.46	1.73±2.13	0.074
1. yıl boy SDS	-2.61 (-4.45 – -0.49)	-2.62 (-4.45 – -0.87)	-2.42±1.19	0.427
2. yıl boy SDS	-2.32±0.84	-2.44±0.66	-1.42±1.41	0.106
3. yıl boy SDS	-2.06±0.99	-2.16±0.74	-1.34 (-3.93 – -0.91)	0.341

BH: Büyüme hormonu, **SDS:** Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TY-KY:** Takvim yaşı ve kemik yaşı farkı, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **IGFBP-3:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3

Tablo II: Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların yıllık uzama hızları.

	n	İzole BH Eksikliği Uzama Hızı (cm/yıl)	n	Panhipopituitarizm Uzama Hızı (cm/yıl)	p
1.yıl	78	8.41±1.45	9	11.41±2.41	<0.001
2.yıl	49	6.94±2.29	7	9.61±2.08	0.005
3.yıl	25	6.25±2.39	4	7.48±2.23	0.341
p		<0.001*		0.174	

BH: Büyüme Hormonu, *1.-3. yıl ve 2.-3. yıl uzama hızları arasında anlamlı fark var (sırası ile p<0.001 ve 0.033).

Tablo III: Büyüme hormonu eksikliği olan 87 hastanın BH tedavisinde ilk iki yıllık uzama hızları ile başvuru klinik özellikleri arasında korelasyon verileri.

	1. Yıl Uzama Hızı			2. Yıl Uzama Hızı		
	n	r	p	n	r	p
Tanı yaşı	87	-0.255	0.017	56	-0.060	0.661
Hedef boy	54	0.106	0.445	36	0.210	0.218
Boy SDS	87	-0.160	0.138	56	-0.087	0.526
Ağırlık SDS	87	-0.052	0.631	56	0.081	0.552
VKİ SDS	87	0.005	0.965	56	0.087	0.524
TY-KY	80	0.220	0.049	52	0.140	0.322
IGF-1 SDS	86	-0.193	0.074	56	-0.386	0.003
IGFBP-3 SDS	70	-0.379	0.001	43	-0.247	0.110
Klonidin zirve yanıtı	86	-0.299	0.005	55	-0.269	0.045
L-dopa zirve yanıtı	87	-0.321	0.003	56	-0.028	0.840

SDS: Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **TY-KY:** Takvim yaşı - Kemik yaşı farkı, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **IGFBP-3:** İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3, **r:** Pearson korelasyon katsayısı

serbest T4 düzeyinde fark saptanmazken panhipopituitarizmli hasta grubunda serum TSH düzeyi anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0.597 ve p=0.009). Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo I'de özetlenmiştir.

İzole BH eksikliği tanısı ile tedavi alan 78 olgunun 6'sında (%6.9) izlemde subklinik hipotiroidi varlığı saptandı. Bunlardan 5'inin tiroit fonksiyon testleri normalleşirken 1 hastaya (%1.1) sebat eden subklinik hipotiroidi tanısı ile tedavi verilmiştir.

Büyüme hormonu eksikliği tanılı olguların klonidin ve l-dopa testi zirve BH yanıtları değerlendirildiğinde panhipopituitarizmli grupta klonidin testi yanıtı anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.005). Hastaların klonidin ve l-dopa ile BH uyarı testleri incelendiğinde panhipopituitarizmli çocukların sırası ile %66.7 ve %62.5'inin izole BH eksikliği tanısı olan çocukların ise %19.2 ve %34.6'sının zirve BH yanıtı <3 ng/ml olduğu gözlemlendi. Gruplar karşılaştırıldığında klonidin testine zirve BH yanıtları <3 ng/ml olanların sıklığının panhipopituitarizmli çocuk grubunda daha fazla olduğu görüldü (p=0.005). L-dopa testinde ise gruplar arasında zirve BH yanıtları <3 ng/ml olanda sıklık açısından bir fark saptanmadı (p=0.122).

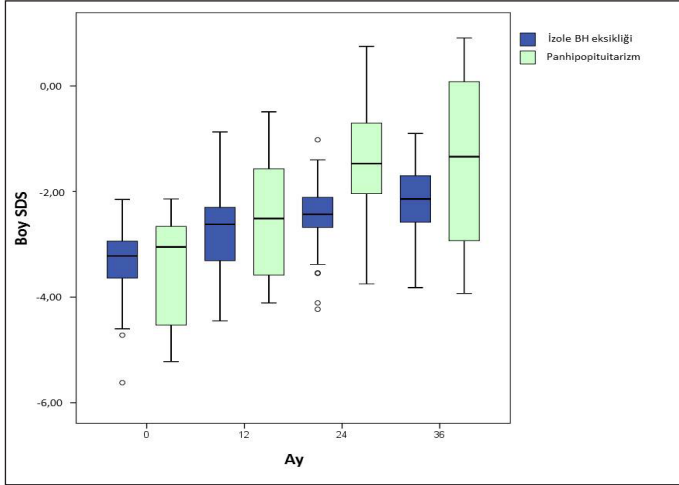
Hastaların hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri değerlendirildiğinde panhipopituitarizmli 8 hastanın 5'inde

hipofiz patolojisi saptanırken izole BH eksikliği olanlarda bu oran 33/71 olarak tespit edildi. İzole BH eksikliği olan 7 hastanın ve panhipopituitarizmli 1 hastanın hasta uyumsuzluğu nedeniyle hipofiz MR görüntülemesi yapılmadığı öğrenildi.

Tedavi alan hastalarımızın yıllık uzama hızları karşılaştırıldığında ilk iki yılda panhipopituitarizmli hastaların uzama hızları anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla <0.001 ve 0.005). Her iki grupta en yüksek uzama hızı ilk yılda gözlemlendi. Bununla birlikte sadece izole BHE eksikliği olan çocuklarda 1.-3. yıl ve 2.-3. yıl uzama hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (sırası ile p<0.001 ve p=0.033) (Tablo II). Hastaların birinci ve ikinci yıl uzama hızları puberte öncesi ve sonrası dönemde tanı almış olmalarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile p=0.270 ve p=0.388).

Hastalarımızın tedavi izleminde 3 ayda bir bakılan 632 ölçüm için IGF-1 SDS dağılımı şekil 2 verilmiştir. Bu ölçümlerin %77.2'si (488/632) hedef aralıkta (-2 ve +2 SDS arasında), %1.1'i (7/632) >+3 SDS olmak üzere %1.7'si (11/632) >+2 SDS ve %13.6'sı (133/632) <-2 SDS olduğu gözlemlendi.

Hastaların başvurudaki boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGF-1 SDS ortalamaları ile 1. yıl boy uzama hızları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Birinci yıl yıllık uzama hızı tanı yaşı, BH uyarı testi zirve yanıtları, IGFBP-3 SDS ile negatif yönlü, takvim



Şekil 1: Büyüme hormonu tedavisi alan hastaların yıllık boy SDS ortanca ve standart hata değişim grafiği.

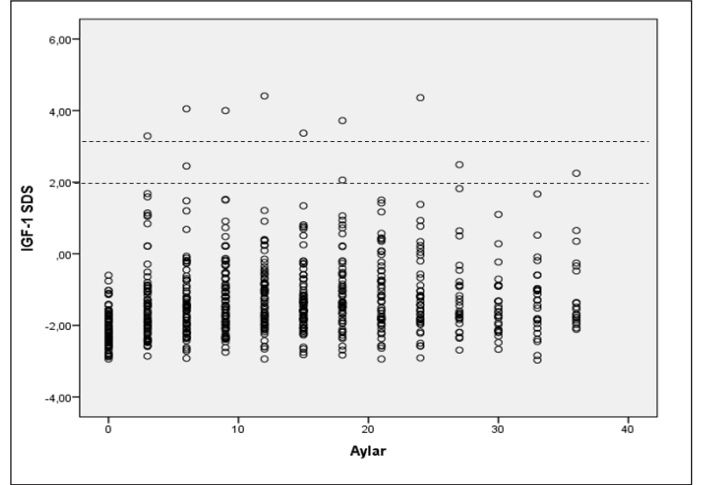
yaşı - kemik yaşı farkı ile pozitif yönlü korelasyon gösterdiği tespit edildi. İkinci yıl uzama hızı sadece başvuru IGF-1 SDS değeri ile negatif korelasyon göstermekteydi (Tablo III).

TARTIŞMA

Bu çalışma ile bir üçüncü basamak sağlık merkezinde BHE tedavisi alan hastaların klinik ve oksolojik verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çocuklarda boy kısalığı yakınması sağlık merkezlerine sık başvuru nedenlerinden biri olmasına karşın az sayıda kısa boylu çocukta altta patolojik bir neden tanımlanmaktadır. Hastalar boy kısalığının diğer olası patolojik nedenlerinin yanı sıra BHE açısından da değerlendirilmektedirler. BHE sık rastlanılan bir klinik durum değildir. Bununla birlikte çocuk endokrin bölümleri bu konuda referans merkezler olduğundan boy kısalığı açısından değerlendirdikleri çocuklarda BHE tanısı sık gözlenmektedir.

Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde BHE olan çocukların cinsiyet dağılımında erkek çocukların sayısının daha fazla olduğu gözlenmektedir (9-15). Bu konuda en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan KIGS (Pfizer International Growth Database) çalışmasının Türkiye kolunda 1989-2004 tarihleri arasında 26 merkezin katılımı ile 1008 hastanın verileri toplanmış ve çalışma sonucu erkek cinsiyet sıklığı %65 olarak saptanmıştır (12). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet kız cinsiyete göre fazla bulunmuştur. Bu veriler toplumlarda kısa boy algısının cinsiyete göre değişken olduğuna işaret etmektedir. Bu genel eğilimden farklı ülkemizden yapılmış bir çalışmada BHE bulunan çocukların cinsiyet dağılımında kız cinsiyet daha fazla bulunmuştur (16).

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda daha iyi büyüme yanıtı için tedaviye başlama yaşı önemlidir. Çocuklarda BH tedavisine ne kadar erken başlanırsa çocuğun genetik boy potansiyeline ulaşma şansının o kadar yüksek olacağı bildirilmektedir



Şekil 2: Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların başvuru ve izlemde IGF-1 SDS dağılımı.

(10,12,14,17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise çocuklarda ortalama BHE tanı yaşının 10-11 yıl olduğu görülmektedir (9,12,15-17). Çalışmamızda literatür ile benzer fakat görece yüksek tanı yaşı BHE için tanınal gecikmeye işaret etmektedir.

Ülkemizde BH tedavisinin izlemi çocuk endokrinoloji kliniklerince yapılmaktadır. BHE olan çocukların takibinde tek ve en önemli parametre BH tedavisine büyüme yanıtının takip edilmesidir. Bunun için klinik pratikte boyda ve uzama hızındaki artış değerlendirilmektedir (7). Bu hasta serisinde de BH tedavisine büyüme yanıtı hem boy SDS hem de uzama hızı artışı ile ortaya konulmuştur. Hasta uyumu ve güvenlik kaygıları ile IGF-1 ve IGFBP-3 izlemi yapılabileceği fakat bu parametreler büyüme yanıtı ile her zaman korelasyon göstermemektedir (7). Güvenlik kaygısı ile hastalarımızda baktığımız IGF-1 düzeyleri incelendiğinde çok az bir kısmında normalin üstünde bir artış olduğunu tespit ettik. Bu sonuç kullanmakta olduğumuz sabit 30 mcg/kg/gün BH dozunun biyokimyasal olarak güvenli olduğuna işaret etmektedir. İzlemde yaklaşık %14 hastada saptadığımız normalin altında IGF-1 değeri bireysel olarak yetersiz doz veya tedavi uyumsuzluğu ile ilişkili olabilir. Yakın zamanda geriye dönük doz uygulamalarının takip edilebildiği bir cihaz ile BH kullanan bir grup çocuk hastada tedavi uyumunun ilk üç yılında sırası ile %88.5, %86.6 ve %85.7 olduğu bildirilmiş (18).

Büyüme hormonu tedavisinin hastalarda altta yatan tiroid fonksiyon bozukluklarının aşık hale getirebileceğinden tiroid fonksiyon testlerinin takip edilmesi önerilmektedir (7). Özellikle idiyopatik BHE tanısı ile tedavi alan hastalarda serbest T4 düşüklüğü ve/veya TSH düşüklüğü saptanabileceği bildirilmiştir (19-21). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardan BH tedavisi seyrinde sadece bir hastaya sebat eden subklinik primer hipotiroidi tanısı ile tiroid hormon tedavisi başlandı. Bu durumun BH tedavisi ile ilişkili olmadığını düşünmekteyiz. Herhangi bir hastamızda sonradan santral hipotiroidi tanısı konulmadı.

Büyüme hormon eksikliği olan tüm çocukların özellikle hipotalomohipofizer bölge olmak üzere MR (veya bilgisayarlı tomografi) ile beyin görüntülemelerinin yapılması gerekmektedir (7). Literatürdeki hasta serilerinde sıklıkla saptanan anormal görüntüleme bulgusu hipofiz hipoplazisi olarak bildirilmektedir (16,22-24). Radyolojik görüntülemelerde hipofiz hipoplazisinin yanı sıra boş sella, hipofiz sap anormallikleri, ektopik yerleşimli arka hipofiz diğer sıklıkla bildirilen anatomik anormalliklerdendir. Anormal görüntüleme bulguları olan çocukların panhipotiuitarizm açısından daha dikkatli değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekmektedir (22-24). Bu hasta serisindeki radyolojik bulguların literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Büyüme hormon eksikliği olan hastalarda tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede BH ile tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin temel amacı çocukluk çağında boyun normaleştirmesi ve normal bir erişkin boya ulaşmayı sağlamaktır (7). Hastalarımızın boyunda BH tedavisi seyrinde istikrarlı olarak artış gözlemledik. Panhipopituitarizmlili çocuklarının BH tedavisine büyüme yanıtı izole BHE eksikliği olan çocuklardan daha iyidir. BH tedavisine büyüme yanıtı tedavinin birinci yılında daha belirgindir, sonrasında uzama hızında bir azalma ve stabilizasyon gözlenir (17,25). Bu konuda çalışma verilerimiz literatür verilerini destekler niteliktedir. Hem izole BHE olan hem de panhipopituitarizmlili çocuklarda en iyi büyüme yanıtı tedavinin ilk yılında alındı. Bununla birlikte özellikle panhipopituitarizmlili hasta grubunda anlamlı bir farkın olmamasını hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalarda benzer şekilde ilk bir yıldaki uzama hızının daha belirgin olduğu gözlenmiştir (26-28). Tedavi öncesi büyüme hormonu uyarı testine yanıtın BH tedavisinin etkisini öngören önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (24,26,27). Bizim hastalarımızda da ilk bir yıl uzama yanıtı ile hem klonidin hem de l-dopa ile yapılan uyarı testlerindeki BH zirve yanıtları arasında negatif korelasyon tespit ettik. BH uyarı testleri BHE tanısı için kullanılan önemli bir parametre olmalarına karşın özgüllüklerinin düşük olması önemli bir problemdir. Ülkemizde yapılmış bazı yayınlarda tanı anındaki boy SDS'nin BH tedavi yanıtı ile negatif yönlü korelasyonu olduğu ve tedaviye yanıtını öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir (26,29). Bununla birlikte bizim çalışmamızda benzer bir korelasyon gözlenmedi. Literatür taramasında hastaların uzama yanıtı ile tanı yaşı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (14,27). Bu çalışma da BHE olan çocuklarda tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi yanıt alınacağı tezini desteklemektedir.

Bu çalışmanın önemli kısıtlılıkları olarak geriye dönük bir çalışma olması ve panhipopituitarizmlili hasta sayısının oldukça az olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak bu hasta serisinde panhipopituitarizmlili hastaların İBHE olanlara nazaran başvuruda BH eksikliği lehine laboratuvar bulgularının daha belirgin ve izlemde BH tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu gözlemlendi. İzole BHE olanların BH tedavi yanıtının

daha küçük tanı yaşı, BH uyarı testlerinde düşük BH zirve yanıtı ve başvuruda düşük IGFBP-3 düzeyi olanlarda daha iyi olduğu saptandı. Hastalarımızda saptadığımız yüksek tanı yaşı ortalaması BH tedavisi ile elde edilecek boy kazancını olumsuz etkileyen bir faktör olduğundan çalışmamız erken tanı için çocukların büyüme izleminin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Infoma Healthcare USA; 2007:1-50.
2. Esen İ, Demirel F, Tepe D, Demir B. Bir Çocuk Endokrinolojisi Ünitesine Başvuran Çocukların Klinik Özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2011; 5: 133-8.
3. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J P, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 67-72.
4. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med j* 1992; 105: 401-5.
5. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101: 96-100.
6. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 280-93.
7. Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
8. Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldır M, et al. Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1071-6.
9. Soyöz Ö, Dündar B. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2016;1:7-13.
10. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2047-54.
11. Vuralı D, Gonc EN, Ozon ZA, Alikasifoglu A, Kandemir N. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment. *Growth Horm IGF Res* 2017; 34: 31-7.
12. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, Saka N, et al. Büyüme hormonu eksikliği etiyojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. *KIGS (Pfizer Uluslar Arası Büyüme Veri Tabanı) analiz sonuçları. Çocuk Dergisi* 2004; 3:141-8.
13. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Hormone research* 2007; 68: 236-43.

14. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet(R) International Outcome Study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 421-9.
15. Çetinkaya E, Aycan Z, Kibar AE, Özkan S. Büyüme Hormonu Eksikliği Olan Çocuklarda Klasik Büyüme Hormonu Tedavisi Dozunu Azaltmak Mümkün mü? *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010; 4: 69-76.
16. Kara O, Esen I, Tepe D, Gulleroglu NB, Tayfun M. Relevance of Pituitary Gland Magnetic Resonance Imaging Results with Clinical and Laboratory Findings in Growth Hormone Deficiency. *Med Sci Monit* 2018; 24: 9473-8.
17. Kör Y. Büyüme hormonu eksikliği olgularında tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (Çocuk Endokrinolojisi Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi, 2012.
18. Centonze C, Guzzetti C, Orlando G, Loche S, Italian EI. Adherence to growth hormone (GH) therapy in naive to treatment GH-deficient children: data of the Italian Cohort from the Easypod Connect Observational Study (ECOS). *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1241-4.
19. Witkowska-Sedek E, Borowiec A, Majcher A, Sobol M, Ruminska M, Pyrzak B. Thyroid function in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone replacement therapy. *Cent Eur J Immunol* 2018; 43: 255-61.
20. Keskin M, Bayramoglu E, Aycan Z. Effects of 1-year growth hormone replacement therapy on thyroid volume and function of the children and adolescents with idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 1187-90.
21. Giavoli C, Porretti S, Ferrante E, Cappiello V, Ronchi CL, Travaglini P, et al. Recombinant hGH replacement therapy and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 806-10.
22. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 211-7.
23. Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Sanghvi DS, Menon PS, Bandgar TR, et al. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 49-54.
24. Huang YH, Wai YY, Van YH, Lo FS. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 355-63.
25. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 323-41.
26. Erdağ E. Büyüme hormonu eksikliğinin derecesini ve tedaviye alınacak yanıtı öngörmeye bazal IGF-1 ve IGFBP 3 değerlerinin önemi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi, 2012.
27. Bekfilavioğlu S. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında Büyüme Hormonu tedavisi alan çocukların verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2017.
28. Salı E, Sağlam H, Tarım Ö. Büyüme Hormonu Eksikliğinin Tanı Kriterleri Yeniden Değerlendirilmelidir. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 74-9.
29. Yılmaz Ö. İzole büyüme hormonu eksikliği tanılı hastaların büyüme hormonu tedavisine yanıtları (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi). Düzce: Düzce Üniversitesi, 2015.