



Büyüme Hormonu Tedavisi alan Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Ayşe Özden¹, Hakan Döneray², Zerrin Orbak²

1 Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

2 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Gelis: 08.04.2022; Revizyon: 23.05.2022; Kabul Tarihi: 26.05.2022

Öz

Amaç: Boy kısalığı olan çocuklarda etiyolojik neden sıklıkla normalin varyantı boy kısalıklarındır. Bununla birlikte, büyüme hormonu eksikliği (BHE) çocukluk çağında boy kısalıklarının nadir ancak önemli bir nedenidir. Bu çalışmada BHE tanısı ile takip edilen çocukların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Büyüme hormonu eksikliği tanısı konulan 152 hastanın dosya kayıtları incelendi. Büyüme hormonu eksikliğine neden olan tanı, antropometrik ölçümler, laboratuvar incelemeler, büyüme hormonu (BH) uyarı testleri ve recombinant BH (RBH) tedavisine alınan yanıtlar kaydedildi.

Bulgular: Büyüme hormonu eksikliğinin en sık nedeni idiopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE) iken, çoklu hipofiz hormonu eksikliği (ÇHHE) ikinci en sık nedendi. İdiopatik büyüme hormonu eksikliği en sık erkek çocuklarda tespit edildi. Büyüme hormonu eksikliği saptanan olgularda en sık radyolojik patoloji empty cella idi. Ortalama serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri sırasıyla 110.8±73 ng/ml ve 2.98±1.51ng/ml bulundu. Ortalama RBH dozu 0.03±0.004 mg/kg/gün idi. Yıllık büyüme hızı (YBH)'ndaki en büyük artış RBH tedavisinin birinci ve altıncı yıllarında saptandı. Çoklu hipofiz hormonu eksikliği saptanan hastaların RBH tedavisi altında YBH SDS değerleri anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte, İBHE'li olgulara göre daha yüksekti. Rekombinant BH tedavisi sırasında en sık gözlenen yan etki baş ağrısı idi.

Sonuç: İdiopatik büyüme hormonu eksikliği erkek çocuklarda daha sıktır. Büyüme hormonu eksikliği saptanan tüm olgularda diğer hipofiz hormonları denetlenmeli ve olası hipotalamohipofizer patolojilere yönelik radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Çoklu hipofiz hormonu eksikliği saptanan hastaların RBH tedavisi altında YBH SDS değerleri anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte, İBHE'li olgulara göre daha yüksektir.

Anahtar kelimeler: büyüme hormonu eksikliği, çocuklar, büyüme hormonu tedavisi.

DOI: 10.5798/dicletip.1128953

Yazışma Adresi / Correspondence: Ayşe Özden, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye e-mail: ayshedaphne@yahoo.com

Evaluation of The Clinical Features and Their Response to The Treatment of Children Received Growth Hormone Treatment

Abstract

Objective: In children with short stature, the etiologic cause is often short stature variants of the normal. However, growth hormone deficiency (GHD) is a rare but important cause of short stature in childhood. In this study, it was aimed to evaluate the clinical features and treatment responses of children followed up with the diagnosis of GHD.

Methods: File records of 152 patients diagnosed with growth hormone deficiency were reviewed. Final diagnosis for GHD, anthropometric measurements, laboratory examinations, growth hormone (GH) stimulation tests and responses to recombinant GH (RGH) treatment were recorded.

Findings: The most common cause of GHD was idiopathic GHD (IGHD), while multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) was the second most common cause. Idiopathic GHD was most commonly detected in boys. The most common radiological pathology in cases with GHD was empty sella. Mean serum IGF-1 and IGFBP3 levels were 110.8 ± 73 ng/ml and 2.98 ± 1.51 ng/ml, respectively. The mean GH dose was 0.03 ± 0.004 mg/kg/day. The greatest increase in height velocity (HV) was detected in the first and sixth years of RGH treatment. Although HV SDS values of patients with MPHD under RGH treatment did not reach a significant level, they were higher than those with IGHD. The most common side effect observed during GH treatment was headache.

Conclusion: Idiopathic GHD is more common in boys. In all cases with GHD, other pituitary hormones should be controlled and radiological imaging should be performed for possible hypothalamo-pituitary pathologies. Although the HV SDS values of patients with MPHD are not significant under RGH treatment, they are higher than those with IGHD.

Keywords: growth hormone deficiency, children, growth hormone treatment.

GİRİŞ

Büyüme takibi çocuğun genel sağlık durumunu ortaya koyan en objektif göstergedir¹. Büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks bir süreçtir^{2,3}. Boy kısalığı olan çocuklarda etiyolojik neden sıklıkla normalin varyantı boy kısalıklarıdır. Büyüme hormonu eksikliği (BHE) çocukluk çağında boy kısalıklarının nadir ama önemli bir nedenidir ve patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünü oluşturmaktadır⁴. Büyüme hormonu eksikliğinin sıklığı 1/3.500-1/4.000'dir⁴⁻⁵. Çocukluk çağında recombinant büyüme hormonu (RBH) tedavisinin kullanım endikasyonu olan tanılar idiopatik boy kısalığı, büyümeyi yakalayamayan gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), kronik böbrek yetmezliği, Short stature Homeobox-containing gene (SHOX) eksikliği, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu ve Noonan sendromudur^{6,7}. Bu tanıların dışındaki boy kısalıklarının tedavisinde RBH tedavisinin

kullanılabilmesi için iki ayrı büyüme hormonu (BH) uyarı testinde BH yanıtlarının yetersiz olması, kemik yaşı (KY)'nın takvim yaşı (TY)'ndan en az 2 yıl geri olması ve hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde tümör lehine bir bulgunun olmaması gereklidir⁷.

Bu çalışmada iki Çocuk Endokrinoloji kliniğinde BHE tanısı konulan ve RBH tedavisi verilen hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmanın etik onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (01.03.2021 tarih ve 2021/05-93 numaralı karar). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi adlı kurumların Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde 1999-2019 tarihleri arasında

BHE tanısı alan ve RBH tedavisi verilen 152 hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, TY, boy yaşı, Greulich-Pyle atlasına göre saptanan KY, boy uzunluğu ve standart deviasyon (SD) değeri, vücut ağırlığı ve SD değeri, Tanner'in puberte evrelemesine göre puberte evresi, hedef boyu ve SD değeri ve öngörülen tahmini erişkin boy (TEB) ve SD değeri kaydedildi. Laboratuvar çalışmalarında bazal serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri ve SD değerleri bulundu. Büyüme hormonu uyarı testlerinden hangilerinin yapıldığı saptandı ve testlerde elde edilen zirve serum BH düzeyleri tespit edildi. Ön ve arka hipofiz hormonlarından eksik olanlar belirlendi. Hipofiz bezi MRG bulguları kaydedildi. Hastalara verilen tedaviler, tedavi sırasında görülen yan etkiler, tedavi ile elde edilen yıllık büyüme hızı (YBH) ve SD değerleri ve final boya ulaşan hastalardaki boy ve vücut ağırlığı ölçümleri ve SD değerleri not edildi. Boy ve vücut ağırlığı SD değerleri, 2010 yılında Neyzi ve ark⁸. tarafından yayınlanan Türk çocuklarına ait büyüme verilerine göre saptandı. Boy ölçümü ve vücut ağırlığı sırasıyla Harpenden Stadiometresi ve 100 gram hassasiyete sahip baskül ile yapıldı.

L-dopa, klonidin, glukagon ile büyüme hormonu uyarı testleri ve insülin tolerans testi (İTT) büyüme hormonu uyarı testi olarak kullanılan testler idi. Ötiroid durumda iken bu testlerden ikisinde zirve serum BH düzeyinin 10 ng/ml altında bulunması BH eksikliği olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-22 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip veriler ortalama±SD olarak verildi ve bu veriler arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan veriler ortanca (25.persentil değeri-

75.persentil değeri) olarak verildi ve bu veriler arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 152 olgunun 83'ü (% 54,6) erkek iken, 69'u (%45,4) kızdı. Çocukların ortalama takvim yaşı 11.08±3.79 yıl (14 ay – 17.1 yıl) idi. Hastaların 26 (% 17,1)'sı 0-6 yaş grubunda, 66 (% 43,4)'sı 7-12 yaş grubunda ve 60 (%39,5)'i 13 yaş ve üzerinde idi. Tedavi başlangıcında olguların 89 (% 58,6)'unda puberte başlamamış iken, 63 (%41,4)'ünde puberte başlamış idi. Hastaların 110 (%72,4)'unda idiopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE), 18 (% 11,8)'inde çoklu hipofiz hormon eksikliği (ÇHHE), 15 (%9,9)'inde Turner sendromu (TS), 3 (% 2)'ünde talasemi majör, 1 (%0,7)'inde Prader Willi sendromu, 1 (%0,7)'inde sistinozis, 1 (%0,7)'inde hipokondroplazi, 1 (%0,7)'inde Diamond Blackfan anemisi, 1 (%0,7)'inde tip 1 diyabetes mellitus ve Hashimoto tiroiditi birlikteliği ve 1 (%0,7)'inde osteogenezis imperfekta tespit edildi.

Hipofiz MRG bulguları olguların % 76,3'ünde normal iken, %23,7'sinde patolojik idi. Hipofiz patolojisi saptanan hastaların 14 (%9,2)'ünde empty sella, 11 (%7,2)'inde hipofiz hipoplazisi, 4 (%2,6)'ünde hipofiz adenomu, 2 (%1,3)'sinde ektopik nörohipofiz, 2 (% 1,3)'sinde araknoid kist, 1 (%0,7)'inde hemokromatozis ve 1 (%0,7)'inde nörohipofiz sinyal yokluğu mevcuttu. Radyolojik bulgular İBHE'li olguların %81,8'inde normal iken %18,2'sinde patolojik idi. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olguların %55,6'sında bir hipofiz patolojisi tespit edildi. Turner sendromulu hastaların % 93,3'ünde radyolojik bulgular normaldi ve sadece bir hastada empty sella saptandı. Talasemi major tanılı 3 hastanın birinde radyolojik bulgular normal iken, bir diğerinde empty sella ve sonucunda hemokromatozis tespit edildi. Osteogenezis imperfekta tanılı bir hastada parsiyel empty sella mevcuttu. Tip 1 diyabetli bir hastada hipofiz adenomu saptandı. Olguların tanılarına göre hipofiz MR bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo I: Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastaların klinik tanılarına göre hipofiz bezi magnetik rezonans görüntüleme bulguları

Klinik Tanı	Radyolojik Bulgu							
	Normal	Empty sella	Hipofiz hipoplazisi	Hipofiz adenomu	Ektopik nörohipofiz	Araknoid kist	HKM	Nörohipofiz sinyal yokluğu
İBHE	90 (81.8)	7 (6.4)	7 (6.4)	3 (2.7)		2 (1.8)		1 (0.9)
ÇHHE	8 (44.4)	4 (22.2)	4 (22.2)		2 (11.1)			
TS	14 (93.3)	1 (6.7)						
TM	1 (33.3)	1 (33.3)					1 (33.3)	
PWS	1 (100)							
Sistinozis	1 (100)							
DBA	1 (100)							
T1DM + HT				1 (100)				
Oİ		1 (100)						

HKM: hemokromatozis, İBHE: idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, ÇHHE: çoklu hipofiz hormonu eksikliği, TS: Turner sendromu, TM: talasemi major, PWS: Prader Willi Sendromu, DBA: Diamond Blackfan anemisi, T1DM: tip 1 diyabetes mellitus, HT: Hashimoto tiroiditi, Oİ: osteogenezis imperfekta. Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

L-dopa ve klonidin uyarı testleri en sık kullanılan BH uyarı testleri idi. Toplam 138 hastaya klonidin uyarı testi yapıldı. Bu testte ortalama zirve serum BH düzeyi 6.6 ± 6.02 ng/ml bulundu.

Hastaların ortalama serum IGF-1 ve IGFBP3 SDS değerleri sırasıyla 1.57 ± 1.17 ng/ml ve 1.14 ± 1.19 ng/ml saptandı. Ortalama RBH dozu 0.03 ± 0.004 mg/kg/gün idi.

Hastaların 119 (%78,3)'una sadece RBH tedavisi verilirken, bu tedaviye ek olarak 14 (% 9,2)'üne Na-L-tiroksin, 5 (%3,3)'üne estrojen, 3 (%2)'üne testosteron, 4 (%2,6)'üne Na-L-tiroksin ve hidrokortizon, 3 (%2)'üne Na-L-tiroksin, hidrokortizon ve testosteron, 2 (%1,3)'üne Na-L-tiroksin ve testosteron, 1 (%0,7)'üne Na-L-tiroksin ve estrojen ve 1 (%0,7)'üne estrojen ve oksandrolon tedavileri verildi.

Verilen tedaviler ile hastaların 144 (%94,7)'ünde herhangi bir yan etki saptanmadı. Buna karşılık, 8 (%5,3) hastada yan etki görüldü. Bu hastaların 4 (%2,6)'ünde baş ağrısı gelişti ve bu en sık saptanan yan etki idi. Hastaların 3 (%2)'ünde hipotiroidi görüldü ve bu ikinci en sık görülen yan etki idi.

Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastalar tanı anında puberte öncesi dönemde ve puberte döneminde olmalarına göre 2 gruba ayrıldı. Takvim yaşı, boy SDS ve TY/KY oranı bakımından

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.005$ ve $p=0.001$). Puberte öncesi grupta olan hastaların kemik yaşı daha geri idi. Bu yüzden puberte öncesi grupta TY/KY oranı daha yüksek bulundu. Vücut ağırlığı SDS, hedef boy SDS ve TEB SDS değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.247$, $p=0.465$ ve $p=0.053$) (Tablo 2).

Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan 18 olgunun tamamının puberte öncesi dönemde olduğu saptanırken, İBHE'li 110 olgunun 53 tanesinin prepubertal dönemde ve 57 tanesinin puberte döneminde olduğu saptandı.

Tablo II: Hastaların Puberte Durumlarına Göre Tanı Anındaki Oksolojik Verileri

Özellik	Puberte öncesi dönem	Puberte dönemi	p
Yaş (yıl)	89 [11 (7.70-12.60)]	63 [13.25 (12.30-14.75)]	0.001
Boy SDS	89 [-3.80 (-4.50/-3.30)]	63 [-3.35 (-4.00/-2.90)]	0.005
Vücut ağırlığı SDS	89 [-2.90 (-3.60/-2.05)]	63 [-2.95 (-3.47/-1.87)]	0.247
Hedef boy SDS	80 (-1.13±0.85)	62 (-1.25±0.93)	0.465
TEB SDS	76 [-2.40 (-3.00/-1.30)]	63 [-1.90 (-2.50/-1.00)]	0.053
TY/KY	89 (1.83±0.79)	63 (1.25±1.19)	0.001

SDS: standart deviasyon skoru, TEB: tahmini erişkin boy, TY: takvim yaşı, KY: kemik yaşı.

Veriler hasta sayısı [ortanca (25.persentil değeri-75.persentil değeri)] ve hasta sayısı (ortalama±SD) olarak sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastalar tıbbi tanılarına göre İBHE ve ÇHHE adlı iki gruptan birine sokuldu. İki grup arasında tanı yaşı, BMI SDS, hedef boy SDS ve TEB SDS değerleri bakımından anlamlı bir fark saptanmazken (sırasıyla, $p=0.650$, $p=0.600$, $p=0.467$ ve $p=0.819$), tanı anında TY/KY oranı, boy SDS ve vücut ağırlığı SDS değerleri bakımından anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.018$). İki grup arasında ortalama serum IGF-1 SDS ve IGFBP3 SDS değerleri bakımından anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla, $p=0.040$ ve $p=0.001$). İki grup arasında BH uyarı testlerinde ortalama zirve BH yanıtı bakımından ITT ve klonidin testlerinde anlamlı bir fark saptanırken (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.040$), L-dopa testinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.554$) (Tablo 3).

Tablo III: İdiopatik ve Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği Olan Olguların Tanı Anındaki Oksolojik ve Laboratuvar Bulguları

Özellik	İBHE	ÇHHE	p
Yaş (yıl)	110[12.10(9.70-13.60)]	18 [11.70 (5.4-15)]	0.650
Boy SDS	110 [-3.60 (-4.02/-3.00)]	18 [-4.85 (-6.15/-4.15)]	0.001
Vücut ağırlığı SDS	110[-2.70(-3.32/-2.15)]	18 [-3.80 (-5.17/-2.15)]	0.018
VKI SDS	110 (-0.91±1.11)	18 (-1.05±1.14)	0.600
TY/KY	110 (1.47±0.52)	18 (2.50±0.86)	0.001
Hedef boy SDS	106 (-1.24±0.88)	16 (-1.06±0.91)	0.467
TEB SDS	104[-2.00(-2.90/1.20)]	14[-1.85 (-2.97/-0.65)]	0.819
IGF-1 SDS	96[-1.60 (-2.17/-1.00)]	17[-2.80 (-3.15/-1.40)]	0.004
IGFBP3 SDS	95 (-1.09±1.03)	17 (-2.21±1.34)	0.001
Klonidin testinde zirve BH (pg/ml)	102 [5.80 (3.42-8.10)]	16[0.90 (0.60-6.90)]	0.040
L-DOPA testinde zirve BH (pg/ml)	81[3.70 (1.90-5.70)]	4 [2.10 (0.55-7.40)]	0.554
ITT'de zirve BH (pg/ml)	19 [3.20 (0.80-5.70)]	13[0.20 (0.13-0.45)]	0.001

İBHE: idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, ÇHHE: çoklu hipofiz hormonu eksikliği, SDS: standart deviasyon skoru, VKI: vücut kitle indeksi, TY: takvim yaşı, KY: kemik yaşı, TEB: tahmini erişkin boy, IGF1: insulin like growth factor 1, IGFBP3: insulin like growth factor binding protein 3, ITT: insulin tolerans testi, BH: büyüme hormonu.

Veriler hasta sayısı [ortanca (25.persentil değeri-75.persentil değeri)] ve hasta sayısı (ortalama±SD) olarak sunulmuştur.

Toplam 40 hasta final boya ulaşmıştı. Bu hastaların tanı anındaki ortalama boy SDS ve vücut ağırlığı SDS değerleri sırasıyla $-4.08±1.46$ ve $-2.81±1.51$ iken, ortalama final boy SDS ve vücut ağırlığı SDS değerleri sırasıyla $-2.11±1.26$ ve $-1.24±1.22$ idi. Tanı anında ve final boya ulaşıldığı andaki ortalama boy ve vücut ağırlığı SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Hastaların ortalama final boyu $155.2±11.6$ cm saptandı. Final boya ulaşan 40 hastadan 38'inin hedef boyları hesaplanabilmişti. Bu hastaların ortalama hedef boy SDS değeri $-1.28±0.88$ ve ortalama final boy SDS değeri $-2.14±1.28$ bulundu. Ortalama hedef boy ve final boy SDS değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.001$).

Hastalardaki YBH incelendiğinde YBH'deki en yüksek artışın tedavinin birinci yılında ve ikinci en yüksek artışın tedavinin 6. yılında olduğu saptandı (Tablo 4 ve Şekil 1). Rekombinant BH tedavisi altında yıllara göre YBH bakımından İBHE ile ÇHHE grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5 ve Şekil 2).

Tablo IV: Rekombinat Büyüme Hormonu Tedavisi Altında Yıllık Büyüme Hızı ve SDS Değerleri

Tedavi Yılı	n	YBH (cm/yıl)	YBH SDS
1. yıl	141	8.6±2.4	3.2±3
2. yıl	117	7.2±2.2	2.3±3
3. yıl	88	5.7±2	1.5±3
4. yıl	60	5.5±2.4	1.3±2.9
5. yıl	36	5.6±3.1	1.2±3
6. yıl	20	6.3±2.0	1.7±2.4
7. yıl	13	5.6±2.3	0.7±3.2
8. yıl	5	4±1	0.5±2.4

YBH: yıllık büyüme hızı. Veriler ortalama±SD olarak sunulmuştur.



Şekil 1. Rekombinat Büyüme Hormonu Tedavisi Altında Yıllık Büyüme Hızı.

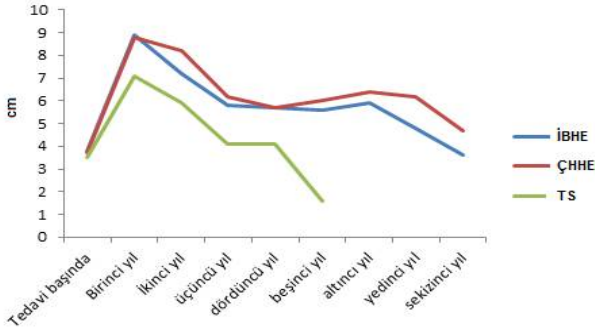
Tablo V: İdiyopatik ve Çoklu Hipofiz Hormonu Eksikliği Saptanan Hastaların Rekombinant Büyüme Hormonu Tedavisi Altında Yıllık Büyüme Hızı ve SDS Değerleri

Tedavi Yılı	İBHE	ÇHHE	P
1. yıl YBH	8.92±2.13	8.88±3.47	0.94
1. yıl YBH SDS	3.63±2.59	3.84±4.81	0.22
2. yıl YBH	7.23±2.09	8.26±2.42	0.09
2.yıl YBH SDS	2.42±2.68	3.96±3.95	0.06
3. yıl YBH	6.00 (4.62-7.00)	5.55(4.05-8.85)	0.73
3.yıl YBH SDS	1.47±2.59	2.45±4.56	0.30
4.yıl YBH	5.71±2.49	5.77±1.94	0.94
4.yıl YBH SDS	1.32±2.40	1.12±4.79	0.85
5. yıl YBH	5.67±2.78	8.05±2.56	0.057
5. yıl YBH SDS	1.29±3.15	3.21±2.79	0.19

İBHE: idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, ÇHHE: çoklu hipofiz hormonu eksikliği, YBH: yıllık büyüme hızı.

YBH değerleri cm/yıl olarak verilmiştir.

Veriler ortanca (25.persentil değeri-75.persentil değeri) ve ortalama±SD olarak sunulmuştur.



Şekil 2. İlk üç tanıya göre YBH'daki değişim

İBHE: idiyopatik büyüme hormonu eksikliği, ÇHHE: çoklu hipofiz hormonu eksikliği, TS: Turner sendromu, YBH: yıllık büyüme hızı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında BHE tanısını koymak için öncelikle iyi bir anemnez alınmalı, detaylı klinik ve oksolojik değerlendirme yapılmalıdır. Laboratuvar çalışmalarında hastaların kemik yaşı saptanır ve BH-IGF-1 aksı biyokimyasal testlerle değerlendirilir. Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastalarda hipofiz bezinden salgılanan diğer hormonlar denetlenmeli ve olası hipofizer patolojiler bakımından hipofiz bezine yönelik MRG yapılmalıdır⁹. Bu çalışmalar gereklidir, çünkü BHE izole bir durum

olabileceği gibi çoklu hipofiz hormon eksikliğinin bir parçası olabilir¹⁰. Çalışmamızda BHE'ye yol açan tanılar incelendiğinde, idiyopatik BHE'nin literatür ile uyumlu olarak %72,4'lük bir oranla en yüksek tanı olduğu görüldü. Çalışmamızda BHE tanısı ile tedavi alan olguların çoğu erkekti. Soyöz ve ark¹¹. ve Direk ve ark¹². yaptığı çalışmalarda da BHE tanısı konulan hastaların çoğunun erkek cinsiyetinde olduğu bulunmuştur. Bu bulgular erkek cinsiyetin BHE için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda BHE tanısı konulan çocukların tanı anındaki ortalama takvim yaşı 11±3.7 yaş idi. Bu bulgu Direk ve ark¹². çalışmasında 10.37±3.3 yaş, Soyöz ve ark¹¹. çalışmasında 11.2±2.67 yaş, Kılıç ve ark¹³. çalışmasında 11.5 yaş ve son olarak KIGS¹⁴ veri tabanında bulunan Türkiye'ye ait verilerde 11.3 yaş olarak bulunmuştur. BH tedavisine başlama yaşı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 9.2±4.1 yaş olarak bulunurken¹⁵, Kanada da yapılan bir çalışmada 8.5 yaş olarak bulunmuştur¹⁶. Bu bulgulardan ülkemizde BHE tanı yaşının gelişmiş ülkelere göre daha geç olduğu ve bu yüzden BH tedavisinin de daha geç başladığı söylenebilir. Büyüme hormonu tedavisine daha erken bir yaşta başlamanın daha iyi bir büyüme yanıtı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu yüzden süt çocukluğunda 3 ay ve büyük çocuklarda 6 ay aralıklarla düzenli büyüme izlemlerinin yapılması, BHE olan çocuklarda erken tanı için son derece önemlidir.

Büyüme hormonu eksikliği tanısı konulan tüm hastalarda hipotalamohipofizier bölgenin radyolojik görüntülemesi olası bir patolojik durumu ortaya çıkarmak için gereklidir¹⁸. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda bu radyolojik incelemenin birincil amacı hipotalamohipofizer bölgeden kaynaklanan tümöral oluşumların tespit edilmesidir. Buna ek olarak, hipofiz bezine ait anatomik bozukluklar da tanınabilir. Bu sayede ayrıntılı bir tedavi planı yapılabilir ve prognoz hakkında ipuçları

elde edilebilir¹⁸. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda İBHE olan olgulara göre hipotalamohipofizer bölgenin MRG ile yapılan radyolojik muayenesinde bu bölgeye ait anomalilerin daha sık olduğu bildirilmiştir. Radyolojik olarak hipofiz sapı agenezisi ve arka hipofiz bezinde ektopi saptanan olgularda başlangıçta izole büyüme hormonu eksikliği olsa bile takipte ek hormon eksikliklerinin büyük bir olasılık ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir¹⁹. Buna ek olarak, hipotalamohipofizer bölgedeki anatomik anormallikler, kalıcı BHE'nin prognostik bir belirteci olarak da düşünülebilir¹⁹. Literatürde en sık saptanan anormal radyolojik bulgu hipofiz hipoplazisidir. Buna karşılık, çalışmamızda en sık radyolojik bulgu empty sella idi. Hipofiz hipoplazisinin ikinci en sık radyolojik bulgu olduğu görüldü. Kara ve ark.²⁰ tarafından yapılan bir çalışmada izole büyüme hormonu eksikliği tanısı alan hastaların %10,4'ünde hipofiz hipoplazisi, %2,7'sinde kısmi boş sella, %1,7'sinde ektopik nörohipofiz ve %1,7'sinde boş sella saptanmıştır. Çalışmamızda İBHE olan olguların %18,2 sinde hipofiz MR'da patoloji saptanırken, ÇHHE olan olguların %55,6'sında patoloji saptandı. Tüm BHE olan olguların %23,7'sinde hipofiz MR'da anormal bir bulgu tespit edildi. Çalışmamızın bulguları ile uyumlu olarak, Maghnie ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da tüm BHE tanısı konulan olguların hipofiz MRG bulguları değerlendirilmiş ve olguların %26,8'inin hipofiz bezinde bir patoloji saptanmıştır²¹.

Literatürde BHE saptanan olgularda ikinci en sık hormon eksikliği TSH eksikliğidir. Çalışmamızda da TSH eksikliği en sık saptanan hormon eksikliği olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ÇHHE olan hastalarda kemik yaşının İBHE olan hastalara göre daha geri olduğu bulundu. Buna ek olarak, İBHE olan hastalarda ÇHHE olan hastalara göre serum ortalama IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinin ve IGF-1 SDS ve IGFBP3 SDS değerlerinin anlamlı

olarak daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca ITT ve klonidin ile uyarı testinde İBHE olan hastalarda zirve BH yanıtının ÇHHE olan hastalarda elde edilen zirve BH yanıtından anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Tüm bu bulgular literatür ile uyumlu olup ÇHHE olan hastalarda TSH eksikliğine bağlı gelişen ikincil hipotiroidi ve gonadotropinlerin eksikliğine bağlı gelişen hipogonadizm söz konusu bulguların ortaya çıkmasından sorumlu olabilir.

Rekombinant büyüme hormonu tedavisi alan çocuklarda boy uzaması bakımından en iyi yanıt tedavinin ilk yılında görülmektedir. Çalışmamızda RBH tedavisinin birinci, ikinci ve üçüncü yıldaki ortalama YBH değerleri sırasıyla 8.6±2.4 cm, 7.2±2.2 cm ve 5.7±2.0 cm idi. Uluslararası KIGS veri tabanındaki Türkiye verilerinde ise İBHE tanılı çocuklarda birinci, ikinci ve üçüncü yıl ortalama YBH değerleri sırasıyla 8.7 cm/yıl, 7 cm/yıl ve 7 cm/yıl olarak saptanmıştır¹⁴. Olgularımızda boy uzaması bakımından en iyi yanıtın tedavinin ilk yılında geliştiği ve birinci ve ikinci yıl YBH değerlerinin KIGS Türkiye verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ÇHHE'li olgularda YBH SDS değerlerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte tedavinin İBHE'li olgulardan daha iyi olduğu bulundu. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan hastaların TY/KY oranı İBHE'li çocuklarınkinden anlamlı olarak daha yüksekti. Kemik yaşı tayini bilindiği üzere boy potansiyelinin saptanmasında önemli bir laboratuvar aracıdır. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan hastaların daha yüksek TY/KY oranına sahip olmaları bu çocuklardaki büyüme potansiyelinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Buna ek olarak, ÇHHE'li hastaların tamamında puberte başlamamış idi. Pubertenin başlaması ile birlikte artan seks steroidlerine bağlı olarak büyümenin hızlandığı ve kemik yaşının ilerlediği bilinmektedir. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan hastalarımızda hem pubertenin başlamamış olması hem de TY/KY oranının daha yüksek olması RBH

tedavisi altında bu olgulardaki YBH'nin İBHE'li olgulara göre neden daha iyi olduğunu açıklayabilir. İBHE ve ÇHHE tanılı olguların beşinci yıl ortalama YBH değerlerinin literatürden farklı olarak benzer olduğu saptanmıştır. Bu durum ÇHHE'nin olgularımızda daha erken saptandığını ve böylece daha erken tedavi edildiğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastalar içinde İBHE erkek çocuklarda daha sık saptanan bir klinik durumdur. Büyüme hormonu eksikliği tespit edilen tüm olgularda hipofiz bezinden salgılanan diğer hormonlar denetlenmeli ve olası hipotalamohipofizer patolojilere yönelik radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Çoklu hipofiz hormon eksikliği saptanan hastaların RBH tedavisi altında YBH SDS değerleri anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte, İBHE'li olgulara göre daha yüksektir.

Etik kurul onayı: Çalışmanın etik onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (01.03.2021 tarih ve 2021/05-93 numaralı karar).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Orbak Z, Özden A. Boy Kısılıklarına Yaklaşım. Türkiye Klinikleri 2017;8(5):339-43.
2. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 5th ed. New York: Infroma Heathcare USA; 2007:1- 50.

3. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature.Hormone Research in Pediatrics 2016;85:2-10.
4. Murray P, Dattani M, Clayton P. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child. 2016;101:96-100.
5. Darendeliler, F. (2009). Büyüme hormonunun tedavisinde kanıta dayalı uygulamalar. Çocuk Dergisi, 9(4), 158-66.
6. Rogol AD, Hayde GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. J Pediatr 2014;164(Suppl 5)1-14.
7. Haymond MH, Kappelgaard AM, Czernichow P, et al. Global Advisory Panel Meeting on the Effects of Growth Hormone. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. Acta Paediatr 2013;102:787-96.
8. Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;2008, 51:1-14.
9. Şimşek E, Şimşek T. Çocuk ve Ergenlerde Büyüme Hormonu Tedavisi Endikasyonları. Osmangazi Tıp Dergisi 2017, 39(3) 104-14.
10. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. Growth Horm & IGF Res. 2017 Dec;37:19-25.
11. Soyöz Ö, Dündar B. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2016; 1(3): 7-13.
12. Direk MÇ, Dizdärer C, Günay T, Günay İ. Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı Alan Olguların Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Acta Medica Alanya 2019;3(2):173-7.
13. Kılıç S, Esen İ, Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyim. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2021;15:287-93.
14. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, et al. Büyüme hormonu eksikliği etiyolojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi:

Türkiye verileri. KIGS (Pfizer Uluslar Arası Büyüme Veri Tabanı) analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi* 2004; 3:141-8.

15. Teran E, Chesner J, Rapaport R. Growth and growth hormone: An overview. *Growth Horm IGF Res.* 2016 Jun;28:3-5.

16. Deal C, Kirsch S, Chanoine JP, et al. Growth hormone treatment of Canadian children: results from the GeNeSIS phase IV prospective observational study. *CMAJ Open.* 2018 Jul-Sep; 6(3):3.

17. Growth Hormone 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. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.

18. Alba P, Tsai S, Mitre N. The Severity of Growth Hormone Deficiency Does Not Predict the Presence

or Absence of Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities – A Retrospective Review. *Eur Endocrinol.* 2020 Apr; 16(1):60-4.

19. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, Tato L, Chaussain JL. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000 Oct;143(4):493-6.

20. 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.

21. 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.