

Evaluation of cases with growth hormone deficiency

Büyüme Hormonu Eksikliği tanısı alan olguların özelliklerinin değerlendirilmesi

Meltem Çobanoğulları Direk^{1*}, Ceyhun Dizdärer², Türkan Günay³, İlker Günay⁴

1. Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı, Van

2. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma, İzmir

3. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

4. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları, İzmir

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to elicit data concerning the clinical and laboratory features of children with growth hormone deficiency monitored by the Pediatric Endocrinology and Metabolism Polyclinic in order to produce useful information for future cases.

Methods: The medical records of 185 patients diagnosed with growth hormone deficiency at the Dr. Behçet Uz Pediatrics and Pediatric Surgery Research Hospital Pediatric Endocrinology and Metabolism Polyclinic were examined retrospectively. The subjects were allocated into 4 groups according to the cause of growth hormone deficiency. Demographic and clinical characteristics of the patients were assessed and compared across these groups.

Results: One hundred and fifty-four patients were diagnosed with idiopathic growth hormone deficiency, 16 (8.6%) with combined growth hormone deficiency, 13 (7%) with Turner's Syndrome, and 2 (1.1%) with chronic renal failure. On the other hand, the most common accompanying hormone deficiency was TSH deficiency, determined in 21 (11.4%) patients. Two or more hormone deficiencies were present in 10 (5.4%) patients. Intracranial pathologies were present in 15.6% of the idiopathic growth hormone deficiency group and 81.2% of the combined growth hormone deficiency group. Bone age, height SDS, and stimulation test peak responses were significantly lower in the combined growth hormone deficiency group than in the other groups.

Conclusion: The principal risk factors determining prognosis in cases of growth hormone deficiency are etiology, accompanying hormonal or chromosomal disorders, and early treatment.

Key words: Growth hormone deficiency, height SDS, etiology.

ÖZ

Amaç: Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğinde izlenen büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri saptanarak bundan sonraki olguların değerlendirilmesinde kullanılmasını amaçladık.

Yöntemler: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi endokrinoloji polikliniğinde büyüme hormonu eksikliği tanısı alan 185 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik ve klinik bulguları BH eksikliği tanısına göre dört gruba ayrılarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 154 olgu (%83,2) idiopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE) tanısı alırken, 16 olgu (%8,6) kombine büyüme hormonu eksikliği (KBHE), 13 olgu (%7) Turner sendromu, 2 olgu (%1,1) kronik böbrek yetmezliği tanısı ile büyüme hormonu eksikliği tanısı almıştı. Diğer yandan en sık eşlik eden hormon eksikliği 21 hasta (%11,4) ile TSH eksikliği idi. Hastaların 10'unda (%5,4) iki veya daha fazla sayıda hormon eksikliği bulunmaktaydı. İBHE grubunun %15,6'sında intrakraniyal patolojiler mevcutken KBHE'i grubunun %81,2'sinde intrakraniyal patolojik bulgular bulunmaktaydı. KBHE grubunda uyarı testleri yanıtlarının pik değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,0001)

Sonuç: Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların prognozunu belirleyen en önemli risk faktörü etiyolojik tanı, eşlik eden diğer hormonal ya da kromozomal bozukluklar ve erken tedavidir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu eksikliği, boy SDS, etiyoloji

Geliş Tarihi: 28.12.2018 Kabul Tarihi: 08.05.2019 Yayınlanma Tarihi: 23.08.2019

*Sorumlu Yazar: Meltem Çobanoğulları Direk Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı, Van, Türkiye Tel: 05066724367 mail : m_lt_m82@hotmail.com

ORCID:0000-0003-1815-7981

GİRİŞ

Büyüme ve gelişme çocuk sağlığının en hassas göstergelerinden biri olup konsepsiyonla başlayıp puberte sonunda epifizlerin kapanması ile diğer gelişimsel sonuçların ortaya çıkmasına kadar devam eder [1]. Büyüme hormonu eksikliği klasik olarak belirgin büyüme geriliği, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken; kendiliğinden ya da farmakolojik uyarılara rağmen, yetersiz büyüme hormonu salgılanmasıyla karakterizedir. Boy kısalıklarının %80'i normal olup % 20'si patolojiktir. Patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünü büyüme hormonu (BH) eksikliği oluşturmaktadır [2,3]. Büyüme hormonu tedavisinde rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen biyosentetik BH kullanılmaktadır. Büyüme hormonu tedavisi nedenleri ve tedaviye cevapları bireysel olarak değişmektedir. Bu çalışmada BH tedavi alan hastaların geriye dönük tanı, tedavi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1995-2010 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji-Metabolizma polikliniğinde BH eksikliği tanısı alan 185 hastanın kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaşa göre dağılımı, ilk başvuru ile tanı anındaki boy-kilo SDS'leri, anne baba boyu, kemik yaşı, boy yaşı, puberte durumları, kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları, son yıllardaki uzama oranları, klinik bulguları, boy kısalığının fark edildiği dönem, muayene ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastaların demografik ve klinik bulguları BH eksikliği tanısına göre dört gruba ayrılarak değerlendirildi. İdiopatik büyüme hormonu eksikliği (IBHE), kombine büyüme hormonu eksikliği (KBHE), Turner sendromu (TS) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) grubu.

Boy kilo değerlendirilmesi ile standart deviasyon skoru hesaplanmasında Neyzi ve diğerlerinin Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgeleri kullanılmıştı [4]. Tahmini erişkin boy Bayley-Pinneau yöntemiyle hesaplandı [5]. Anne baba boyları kullanılarak, kızlar için anne+baba boyu-13/2, erkekler için anne+baba boyu+13/2 formülünden olguların hedef boyları hesaplandı. Büyüme hormonu eksikliği düşünülen hastaların büyüme hormonu

stimulasyon testleri olan insulin tolerans testi ve L-DOPA testi sonuçları ile BH pik değerleri kaydedildi. Her iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml altında bulunması ile BH tedavisi başlanmıştı.

Çalışmanın etik kurulu onayı; 30.09.2010 başvuru tarihi ve 1 karar numarası ile alınmıştır.

İstatistiksel analiz: Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15 programı kullanıldı. Gruplaşmış verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, Mann Witney U testleri kullanıldı. Verilerin %95 güven düzeyinde incelendi, p değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 185 hastanın 110'u erkek (%59,5) ve 75'i (%40,5) kız hastadan oluşuyordu. Hastaların yaşları 3 yaş ile 16 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $10,37 \pm 3,3$ yıl olarak tespit edildi. Olguların %83,2'si IBHE, %8,6'sı KBHE, %7'si TS, %1,1'i ise KBY tanılıları ile izlenmekteydi (Tablo 1).

Tablo 1: BH Eksikliği Tanısı Alan Hastaların Tanı Dağılımları

	Hasta sayısı	%
IBHE	154	83,2
KBHE	16	8,6
Turner Send.	13	7
KBY	2	1,1
Toplam	185	100

Prepubertal ve pubertal iki grup arasında aralarında başvuru anında boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı fark yoktu. Takvim yaşının kemik yaşına oranı prepubertal dönemde anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0,05$). Bu durum prepubertal dönemde kemik yaşının takvim yaşına göre daha geri olmasına bağlanmıştır. Pubertal dönemde PAH SDS anlamlı olarak geridir ($p < 0,05$) Yıllık büyüme hızı açısından IBHE VE KBHE olanlar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlemi sırasında yapılan kranial MRG incelemelerinde hastaların %79,5 normal olarak değerlendirilirken, hastaların %20,5'inde çeşitli kranial patolojiler saptandı. Çalışma grubumuzda en sık rastlanan patoloji hipofiz hipoplazisiydi (%10,3 n=19). IBHE, KBHE, Turner grubu başvuru anındaki oksolojik verileri değerlendirildi. KBHE grubunda boy SDS anlamlı olarak

daha düşük bulunmuştu ($p<0,05$). KBHE grubunda kemik yaşı anlamlı derecede geri olarak saptandı ($p<0,05$). Üç grubun büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı. KBHE grubunda uyarı testleri yanıtlarının pik değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,0001$) (Tablo 3). KBHE grubunda boy SDS anlamlı olarak daha düşük bulundu. IBHE grubunun KBHE grubuna göre BMI SDS anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Turner grubunda ise PAH SDS anlamlı olarak daha düşük bulundu. Anne babaya göre düzeltilmiş SDS KBHE grubunda IBHE göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Takvim yaşının kemik yaşına oranı KBHE grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu durum kemik yaşının KBHE grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak geri olmasına bağlanmıştır.

Tablo 2: Prepubertal ve Pubertal Olguların Başvuru Anındaki Oksolojik Değerleri/IBHE ve KBHE tanılı hastaların yıllık büyüme hızlarının karşılaştırılması

	Prepubertal n:159	Pubertal n: 26		P*
Boy SDS	-3,46 ± 1,09	-3,47 ± 1,12		0,874
Ağırlık SDS	-2,06 ± 0,74	-1,84 ± 0,7		0,626
BMI SDS	-0,52 ± 1,31	0,03 ± 1,48		0,089
TY/KY	1,68 ± 0,62	1,28 ± 0,15		<0,0001
PAH SDS	-0,85 ± 1,36	-1,80 ± 1,21		<0,0001
Tanılarına göre yıllık büyüme hızları:	Hasta sayısı	ort	s	0,076
IBHE	154	3,14	1,44	
KBHE	16	2,31	1,73	

BMI: body mass index, TY/KY: takvim yaşı/kemik yaşı, PAH SDS: prediction adult height SDS *Mann-Whitney U testi

TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden biridir. Tanner ve arkadaşları tarafından büyüme hızı değerleri standardize edilmiştir. Buna göre en az yıllık büyüme hızı ortalama değeri; iki yaşına kadar 8 cm, üç yaşına kadar 7 cm, 4-12 yaş içinse 5 cm olmalıdır [6]. Büyüme hızı SDS değeri olarak da verilebilir. Büyüme hormonu eksikliğinde yıllık uzama hızı çocuğun yaşına ve cinsine göre -2 SD'nin altındadır. Kısa boyla başvuranların çok az bir kısmı tedaviye gereksinim göstermektedir. BH eksikliği, patolojik boy kısalıklarının %1-3'ünü oluşturur [2,3].

Tablo 3: Tanılarına Göre Olguların Tanı Anında Oksolojik Verileri ve Büyüme Hormonu Uyarı Testlerine Yanıtlarının Pik Değerlerinin Karşılaştırılması

	IBHE Ort±SD	KBHE Ort±SD	Turner Ort±SD	p*
Başvuru yaşı	10,08 ± 3,35	9,43 ± 3,75	9,87 ± 3,57	0,064
Boy SDS	-3,38 ± 1,07	-4,04 ± 1,2	-3,81 ± 1,08	0,03
BMI SDS	-0,57 ± 1,33	-0,26 ± 1,09	0,13 ± 1,38	0,008
PAH SDS	-0,98 ± 1,39 (median -0,56)	-0,40 ± 0,85 (median 0,00)	-1,94 ± 1,35 (median -2,17)	0,007
Anne-babaya göre düzeltilmiş SDS	-2,27 ± 1,36	-3,5 ± 1,53	-2,86 ± 0,72	0,043
TY/KY	1,56 ± 0,49	2,40 ± 1,08	1,37 ± 0,28	<0,0001
Büyüme testleri uyarı yanıtları ITT	3,33±2,76	0,82±1,21	3,54±2,15	<0,0001
L-DOPA	3,54 ± 2,72	1,32±1,88	5,01±3,05	<0,0001

ITT: insülin tolerans testi *Kruskal-Wallis varyans analizi

Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak, BH eksikliği tanısı alan hastaların çoğunluğu erkekti. Yüz seksen beş hastanın 110 tanesi erkek (%59,5), 75 tanesi kız (%40,5) hastadan oluşuyordu. BH eksikliği tanısı ile ilgili olarak bildirilen çalışmaların hemen hepsinde olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. BH tedavisi alan hastalarla yapılan çalışmalarda, büyüme hormonu eksikliği nedeniyle tedavi ettikleri çocukların çoğunluğu erkeklerdi [7,8]. Bu durum BH eksikliğinin gerçekten erkeklerde daha fazla mı olduğu yoksa, Vimpani'nin [9] ifade ettiği gibi kızların yeterince araştırılmadığı için mi böyle bir sonucun çıktığı ve toplumda kısa boyluluğun kızlarda daha kabul edilebilir bir durum mu olduğu, ailelerin erkeklerin kısa boylu oluşlarına daha mı duyarlı olduğu gibi soruları akla getirmektedir. Bu soruya toplum içinde yapılan çalışmalarla ve her çocuğun büyümesinin düzenli olarak izlendiği sağlık sistemleriyle yanıt bulunabileceği düşünülmektedir.

Dünyadaki 4 büyük BH çalışma grubunun, National Cooperative Büyüme Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australasion Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (ICGS) 1997-1998 yılları arasında yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'nı idiopatik izole BH eksikliği, %10-14'lük kısmını kombine BH eksikliği ve %10-15'lik kısmını Turner sendromlu olgular oluşturmaktadır iken, aynı çalışma gruplarında idiopatik boy kısa-

lığı, KBY, IUGR gibi boy kısalığının diğer nedenleriyle BH kullanan hastalar toplam hasta sayısının yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır [10,11]. Çalışma grubumuzda BH kullanan hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek oranı %83,2 ile idiopatik BH eksikliği oluşturmaktaydı. Grubumuzda %8,6 kombine büyüme hormonu eksikliği, %7 Turner sendromu, %1,1 KBY yer almaktaydı. Kombine büyüme hormonu eksikliği tanılı grubumuzda 11 hasta panhipopituitarizm tanısıyla izlenmekteydi.

Olguların başvuru anındaki pubertal durumu değerlendirildiğinde 142 hastanın prepubertal (%76,7), 43 hastanın pubertal (%23,3) olduğu saptandı. BH tedavisini etkileyen faktörleri incelemek için, tüm olguların pubertal durumlarına göre pubertesi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayırdığımızda iki grup arasında başvuru ile tanı anındaki boy SDS, ağırlık SDS, BMI SDS açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Pubertesi olmayan grupta TY/KY oranı daha yüksek olarak saptandı. PAH SDS pubertal dönemde anlamlı olarak daha geriydi. Bilindiği gibi pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir ve pubertal dönemde ortalama erkeklerde 28 cm, kızlarda 25 cm kadar boy uzaması olmaktadır [12]. Literatürde tedaviye ne kadar erken başlanırsa, tedaviye verilen cevabın o kadar iyi olacağı bildirilmektedir [13]. Bu nedenle toplumu boy kısalığı ve bunun tedavisi ile ilgili bilinçlendirmek için yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Görüldüğü gibi puberteye kadar olan büyüme ile final boyun %85-90'a kadarı sağlanmaktadır ve olgular puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse erişkin boyları da o kadar iyi olmaktadır. Burada BH tedavisinin pubertal başlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır. BH tedavisinde başlangıçtaki yaş ve pubertal durum, tedaviye yanıtı etkiler.

MR incelemesi hipotalamo-hipofizer aksı en iyi görüntüleyen yöntem olduğundan, BH eksikliği saptanan olgularda BH eksikliği etiolojisi açısından yapılması önerilmektedir [14]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; izole BH eksikliği saptanan 30 çocuk hastanın hipotalamohipofizer bölge MR değerlendirmelerinde 18 hastada (%60) anterior hipofiz hipoplazisi, dört hastada (%13,3) ektoptik arka hipofiz, anterior hipofiz hipoplazisi ve ektoptik arka hipofizi olan hastaların iki tanesinde ince hipofiz sapı bulmuşlar, bir hastada (%3,3) hipota-

lamik kitle saptamışlardır [15]. Bizim çalışmamızda, 185 hastanın yapılan kranial MR değerlendirmelerinde 147 hastada (%79,5) normal bulgulara rastlanırken, 38 hastada (%20,5) çeşitli kranial patolojiler saptandı. Bunlar içinde en sık rastlanan patoloji hipofiz hipoplazisi (%10,3) idi. Diğer patolojiler arasında ektoptik hipofiz (%5,4), kraniofarinjioma (%0,5), hipofiz hipoplazisi-ektoptik nörohipofiz (%2,2), Chiari Tip 1 malformasyonu (%1,1), empty sella (%1,1) olarak bulundu. Çalışmada MR tetkiki bulunan IBHE'li hastaların %15,6'sında çeşitli kranial patolojiler saptanırken KBHE'li hastaların %81,2'sinde değişik patolojiler saptandı.

Hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygunluk gösterecek şekilde ilk sırayı IBHE grubu almaktaydı [7,8]. KBHE grubunda intrakranial patolojiler daha sık görülmekteydi. KBHE grubunda hem tanı hem de başvuru anında kemik yaşı, boy SDS, uyarı testleri pik yanıtları diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü [7,8].

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tedavi öncesi boy SDS'inin çoklu BHE'li grupta en düşük olduğunu, Turner sendromlu grubun ise tedavi öncesi boy SDS'inin izole BHE'li gruptan daha düşük olduğunu saptadık.

Kısıtlılıklar: Çalışma grubumuzda on yıllık hasta verilerine ulaşılmak istenmiştir. Dosya kayıtlarından boy SDS, kilo SDS, BMI SDS, anne baba boyu, nöro görüntüleme bulguları, tanı dağılımları, BH uyarı testleri sonuçları gibi kısıtlı bilgiler mevcuttu. Bu nedenle hastaların çinko, demir düzeyi gibi büyümeyi etkileyecek diğer biyokimyasal parametrelerine ulaşılamadı. Diğer yandan fetal dönemde etki eden çeşitli faktörler büyümeye etki edebilir [16]. Bu bilgilerin kayıtları da kısıtlıydı.

Sonuç olarak bulgularımız literatürle benzer şekilde cinsiyet, yaş dağılımı, tanı dağılımı, prepubertal pubertal durumları saptanmıştır. Tanı dağılımında KBHE, IBHE ayrımı yapmanın hastanın prognozunu öngörmek ve aileye bilgi vermek açısından önemli olduğu saptanmıştır. Tedaviye erken başlamakla özellikle prepubertal dönemde daha fazla cevap alınabilir. Ayrıca çalışmamızda, KBHE grubunda uyarı testleri yanıtlarının pik değerleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Bulgularımız BH dışında, büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilecek diğer faktörlerin tedavi cevabını dolaylı olarak etkileyebile-

ceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. 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. Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3990-3. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6984.
2. 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. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307228.
3. Pfaffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. Best Pr Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:339-52. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.009.
4. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;2008, 51:1-14.
5. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich- Pyle hand standards. J Pediatr XL 1952; 432-441.
6. Tanner JM, White House RH, Takaishi M. Standart from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. Arch Dis Child 41:613.
7. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr. 2014;164(Suppl 5):1-14.
8. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2015;25:182-8. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.05.001.
9. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard G P, Cameron E H D, Farquar J W. Prevalence of severe growth hormone deficiency.Br.Med J 1977;2:427-430. DOI: 10.1136/bmj.2.6084.427.
10. Ranke MB, Price DA, Albertson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. Horm Res. 1997;48(2):62-71. DOI: 10.1159/000317380.
11. Dodrill PM1, Atkin LM, Davies PS; OZGROW Advisory Committee of the Australasian Paediatric Endocrine Group. A comparison of published criteria for assuming attainment of adult height in girls who have received growth hormone treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008 May;21(5):433-7.
12. Huang, Y.H., Wai, Y.Y., Van, Y.H., & Lo, F.S. (2012). Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. J Formos Med Assoc., 111(7), 355-363. doi: 10.1016/j.jfma.2011.06.011. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.06.011
13. Kirk J.Indications for growth hormone therapy in children. Arch Dis Child. 2012; 97:63-8. DOI: 10.1136/adc.2010.186205
14. Naderi F, Eslami SR, Mirak SA, Khak M, Amiri J, Beyrami B, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain MRI findings among children with growth restrictions. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015:117-23. DOI: 10.1515/jpem-2013-0294
15. Kandemir N, Cila A, Besim A, Yordam N. Magnetic resonance imaging (MRI) Findings in isolated growth hormone deficiency. Turk J Pediatr. 1998 Jul-Sep;40(3):385-92.
16. Desdicioğlu R, Desdicioğlu K, Kelekçi S. [An Investigation of the Effects of Maternal Age and Smoking on Biometric Parameters in the Fetal Period]. Acta Med. Alanya 2018;2(2):69-74 [Turkish] DOI:10.30565/medalanya.403799

How to cite this article/Bu makaleye atf için:
Direk MC, Dizdärer C, Günay T, Günay İ. Evaluation of cases with growth hormone deficiency. Acta Med. Alanya 2019;3(2):173-177 Turkish doi:10.30565/medalanya.504321