

ÇOCUKLARDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Growth Hormone Treatment in Children: Single Center Experience

Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji B.D., ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Büyüme hormonu (BH) eksikliği boy kısalığının en sık endokrinolojik nedenidir. Bu çalışmanın amacı idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE) tanısı alan çocukların klinik özellikleri ve tedaviye cevaplarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların tanı anındaki takvim yaşı (TY), antropometrik verileri, puberte evresi, hedef boyu, serum insülin benzeri büyüme faktörü-1, serum serbest T4 ve TSH düzeyi, kemik yaşı (KY), öngörülen final boyu, BH uyarı test sonuçları, hipofiz görüntüleme bulguları, tedavi sırasındaki IGF1 düzeyi, yıllık uzama hızı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 83 olgu dahil edildi. Olguların tanı alma yaşları prepubertal grupta 8.56 ± 2.47 yıl, pubertal grupta 11.87 ± 1.86 yıldır. Prepubertal olgularda boy SDS ve ağırlık SDS pubertal olgulara göre daha düşüktü ($p < 0.001$). Tedavinin ilk yılında yıllık uzama hızı (YUH) en yüksek değerde saptandı ve ilerleyen yıllarda progresif olarak azaldı. Tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılındaki YUH karşılaştırıldığında hem pubertal hem de prepubertal olgularda arada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Wilcoxon test; $p < 0.001$). Olguların IGF1 değerleri ile tedavinin birinci yılındaki YUH arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Friedman testi; $p < 0.001$). Pubertal olgularda erkek cinsiyette son boy SDS ortanca değeri, kız cinsiyete göre daha düşük saptanırken ($p = 0.045$), her iki cinsiyet için başvuru boy SDS'si yüksek olgularda son boy SDS'nin daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.022$).

Sonuç: Bu çalışmada İBHE tanısı ile tedavi edilen olguların demografik ve klinik bulguları literatür ile uyumludur. Prepubertal olgularda başvuru boy ve ağırlık SDS'sinin daha düşük ve TY-KY farkının daha belirgin olduğu izlendi. Pubertal olgularda başvuru boy SDS ve kız cinsiyetin daha iyi bir son boy SDS ile ilişkili olduğu, hem pubertal hem prepubertal olgularda birinci yıldaki YUH ile IGF1 düzeyleri ve ilk yıl YUH ile son boy SDS arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Çocuk, büyüme hormon eksikliği, tedavi yanıtı

ABSTRACT

Objective: Growth hormone (GH) deficiency is the most common endocrinological cause of short stature. The aim of this study is to evaluate the clinical features and treatment response of children diagnosed with idiopathic growth hormone deficiency (IGHE).

Material and Methods: The files of the patients were evaluated retrospectively. Chronological age (CA), anthropometric data, pubertal stage, target height, serum insulin-like growth factor-1 (IGF1), serum free T4 and TSH levels, bone age (BA), predicted final height, GH stimulation test results, pituitary imaging results, IGF1 levels and growth velocity (GV) were recorded.

Results: 83 patients were included. Chronological age was 8.56 ± 2.47 in the prepubertal group and 11.87 ± 1.86 in the pubertal group ($p < 0.001$). Height SDS and weight SDS were lower in prepubertal cases ($p < 0.001$). Growth velocity was highest in the first year of treatment and progressively decreased. A statistically significant difference was found in both groups when GV before treatment and at the first year of treatment was compared (Wilcoxon test; $p < 0.001$). There was a significant correlation between IGF1 values of the cases and GV in the first year (Friedman test; $p < 0.001$). While the median final height SDS value was found to be lower in boys compared to girls in pubertal cases ($p = 0.045$), final height SDS was found to be higher in cases with high height SDS at admission for both genders ($p = 0.022$).

Conclusions: The demographic and clinical findings of the cases are consistent with the literature. The height and weight SDS at admission was lower and the difference between CA-BA was more pronounced in prepubertal cases. In pubertal cases, height SDS at admission and female gender were associated with a better final height SDS. There was a positive correlation between GV and IGF1 levels in the first year of treatment, and between GV and final height SDS in both pubertal and prepubertal cases.

Keywords: Child, growth hormone deficiency, response to treatment



Yazışma Adresi / Correspondence:
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve
Tel / Phone: +905335254268
Geliş Tarihi / Received: 03.11.2022

Dr. Sevinç ODABAŞI GÜNEŞ
Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji B.D., ANKARA, TÜRKİYE
E-posta / E-mail: sevincodabasi@yahoo.com
Kabul Tarihi / Accepted: 16.11.2022

GİRİŞ

Çocukluk çağının en önemli fizyolojik süreci olan büyüme, çocuğun sağlıklı olduğunu gösteren temel bulgulardan biridir. Genetik, endokrin ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu meydana gelen bu süreç aileler tarafından yakından takip edilir. Büyümenin en önemli göstergesi boy uzamasıdır (1). Boy kısalığı hastanın boyunun o topluma ait yaşa ve cinsiyete göre boy ortalamasından -2 standart deviasyon (SD) skorundan daha fazla sapma göstermesi ya da yine yaşa ve cinsiyete göre 3 persentilin altında olması şeklinde tanımlanır (1). Büyüme hormonu (BH) eksikliği boy kısalığının en sık endokrinolojik nedenidir. Farklı çalışmalarda prevalansı 1/4000-1/5600 arasında bildirilmektedir (2-4). Olguların yaklaşık %50'sinde BH eksikliğinin etiyojisi bilinmemektedir. Olguların geri kalanında etiyojide konjenital nedenler (genetik defektler, orta hat defektleri) ve edinsel nedenler (hipofiz tümörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve travmaları) yer almaktadır (3,5). Büyüme hormonu eksikliği tanısında antropometrik verilerle birlikte biyokimyasal belirteçler ve radyolojik yöntemler değerlendirilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği tedavisinde rekombinant büyüme hormonu (somatropin) 1985'ten bu yana kullanılmaktadır (6). Zaman içerisinde somatropin, BH eksikliği dışında da boy kısalığı ile giden farklı hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır (7). Ülkemizde somatropin tedavisi büyüme hormonu eksikliği, Turner sendromu, Prader-Willi sendromu, doğum haftasına göre küçük doğan (SGA) ve boy kısalığı olan çocukların tedavisinde verilmektedir (8). Büyüme hormonu tedavisine yanıt bireysel ve etiyojije bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle etiyojinin doğru tanımlanması, gerçekçi tedavi hedeflerinin belirlenmesi, tedavi sırasında hastaların antropometrik ve biyokimyasal belirteçlerinin takibi ve yetersiz yanıt durumunda uygun doz ayarlamalarının yapılması BH tedavisinin optimizasyonu için önemlidir (9).

Bu çalışmanın amacı çocuk endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı şikayeti ile başvuran ve idiyopatik büyüme hormonu eksikliği (İBHE) tanısı alan çocukların klinik özellikleri ve tedaviye cevaplarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na 10.11.2016-

1.1.2022 tarihleri arasında boy kısalığı şikayeti ile başvuran ve büyüme hormonu eksikliği tanısı alan olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu; Proje/Karar no:2022-154, Değerlendirilme tarihi: 21.04.2022-26.05.2022).

Olguların tanı anındaki takvim yaşı (TY), vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, SD skorları, puberte evresi, hedef boyu, serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1) düzeyi, serum serbest T4 ve TSH düzeyi, kemik yaşı (KY), öngörülen final boyu, BH uyarı test sonuçları, hipofiz görüntüleme bulguları, tedavi sırasındaki IGF1 düzeyi, yıllık uzama hızı ve tedavi altındayken son kontrolde bakılan boy ve SDS değeri dosya verileri taranarak kaydedildi.

Hastaların boy ölçümü çocuk endokrinoloji hemşiresi tarafından ayakta ayakları çıkarılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1mm aralıklı Harpenden boy ölçüm cihazı ile yapıldı. 2 yaş altı olguların boyu sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezür bulunan baş kısmı sabit, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında ölçüldü. Vücut ağırlığı tek kat ince giysi ile 2 yaşından küçük çocuklarda 5 grama kadar duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile, 2 yaşından büyük çocuklarda ise 5 grama kadar duyarlı standart elektronik tartı (Wunder marka) ile ölçüldü. Hedef boy hesaplaması kızlarda (anne boyu+baba boyu)/2 - 6.5, erkeklerde (anne boyu+baba boyu) /2 + 6.5 formülü kullanılarak hesaplandı. Puberte evresi Tanner evreleme sistemine göre değerlendirildi. Kızlarda memede glandüler doku gelişiminin olması (Tanner evre 2) ve erkeklerde testis volümünün orşimetre ile ≥ 4 ml olması pubertal olarak sınıflandırıldı (10,11). Olgular prepubertal ve pubertal olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kemik yaşı tayini için sol el bilek grafisi Greulich Pyle atlası kullanılarak değerlendirildi (12). Prepubertal olgularda takvim yaşı-kemik yaşı farkının ≥ 2 yıl şartı olması aranırken pubertal olgularda bu şart aranmadı. Olguların öngörülen final boyu Bayley-Pineau metodu kullanılarak hesaplandı (13). Boy, kilo, hedef boy ve öngörülen final boy değerlendirilmesi ile standart deviasyon skoru hesaplanmasında Neyzi ve ark. hazırladığı Türk çocukları büyüme çizelgeleri kullanıldı (14,15).

Büyüme hormonu eksikliği düşünülen hastaların büyüme hormonu uyarı testleri olan glukagon uyarı testi ve L-DOPA uyarı testi sonuçları ile BH pik değerleri kaydedildi. Ötroid bir hastada her iki testte de BH düzeylerinin 10 ng/ml altında

bulunması ile BH eksikliği olarak kabul edildi. Kemik yaşı >10 yaş olan prepubertal erkek çocuklarda BH uyarı testinden 1 hafta önce 100 mg testosteron enantat intramusküler, KY>9 prepubertal kız çocuklarda BH uyarı testinden 2 gün önce 2 mg/gün estradiol oral verilerek seks hormonları ile priming yapıldı (5,8). Büyüme hormonu eksikliği tanısı alan tüm olgulara hipotalamohipofizer patolojiler açısından hipofiz magnetik rezonans görüntüleme yapıldı. Hipofiz sapı ve arka hipofiz parlaklığı koronal ve sagittal kesitlerde değerlendirildi. Hipofiz yüksekliği ise yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildi (16). İBHE saptanan olgulara 0.2 mg/kg/hafta dozunda somatropin tedavisi başlandı ve izlemde hastanın vücut ağırlığına göre doz ayarlandı.

Çalışmaya idiopatik büyüme hormonu eksikliği tanısı alan ve en az 12 ay düzenli takibi olan hastalar dahil edildi. Diğer nedenlerle büyüme hormonu tedavisi (genetik, endikasyon dışı, biyoaktif BH, hipofizer patoloji, vb) alan olgular, tedavi dışı merkezde başlamış olan ve düzenli takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada veri analizi için SPSS (versiyon 20.0) istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden bağımsız grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi, bağımlı grup değerlendirmelerinde Wilcoxon ve Friedman testi kullanıldı. Ayrıca bazı değişkenler arası korelasyon varlığı Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 10.11.2016-1 Ocak 2022 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurarak İBHE tanısı ile tedavi alan ve tedavisi devam eden 1 yaş-16 yaş arası 83 pediatrik hasta dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan 83 çocuğun yaşları 4.3-15.7 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 10.57 ± 2.66 yıl (median yaş 11,25 yıl) idi. Çocukların 41'i (%49,4) kız, 42'si (%50,6) erkekti. Olguların 31'i prepubertal (%37,35) dönemde, 52'si pubertal (%62,65) dönemde tanı almıştı. Olguların ortalama tanı alma yaşları prepubertal grupta 8.56 ± 2.47 yıl iken pubertal grupta 11.87 ± 1.86 yıldır. Prepubertal ve pubertal gruplarda ortalama kemik yaşları sırasıyla 6.04 ± 2.45 yıl ve 9.85 ± 1.92 yıl idi ($p<0,001$).

Olguların başvuru esnasında puberte durumlarına göre demografik özellikleri, yapılan antropometrik ölçümleri ve IGF1 düzeyleri ile BH uyarı testi sonuçlarını dağılım ve karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Olguların başvuru esnasında puberte durumlarına göre demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerlerinin dağılım ve karşılaştırılması

	Prepubertal	Pubertal	p
	(n=31)	(n=52)	
	Median	Median	
	(minimum-maksimum)	(minimum-maksimum)	
Tanı Yaşı (yıl)	8.77 (4.30-13)	12.00 (8.33-15.70)	<0.001
Kemik yaşı (yıl)	5.75 (2.00-11.00)	10.00 (5.30-13.50)	<0.001
TY-KY farkı (yıl)	2.28 (2.00-4.33)	2.00 (0.9-4.30)	0.014
Ağırlık SDS	-1.90 (-3.18-0.50)	-1.47 (-3.30-0.17)	0.013
Boy SDS	-2.80 (-3.90-(-2.0))	-2.43 (-3.80-(-2.0))	0.010
BKI SDS	-0.50 (-1.90-1.90)	-0.50 (-1.90-1.33)	0.811
Hedef Boy SDS	-1.20 (-2.0-0.68)	-1.20 (-2.10-0.60)	0.962
IGF1 SDS	-1.70 (-5.80-(-0.29))	-1.20 (-5.60-(-0.11))	0.913
L-Dopa testi	3.03 (0.30-9.00)	3.40 (0.07-8.60)	0.852
Glukagon testi	5.53 (0.60-9.80)	4.50 (0.20-9.00)	0.370

n: hasta sayısı, TY-KY: Takvim yaşı kemik yaşı farkı, SDS: Standart sapma skoru, IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, L-Dopa testi: L-dopa büyüme hormonu uyarı testinde pik büyüme hormon değeri, Glukagon testi: Glukagon büyüme hormonu uyarı testinde pik büyüme hormon değeri

Çalışmada tüm olguların tedavi öncesindeki YUH 1.0-4.7 cm arasında değişmekte olup ortalama \pm SD 3.30 ± 0.76 cm (median 3,30 cm) idi (prepubertal olgularda 3.2 ± 0.13 cm ve median 3.1 cm, pubertal olgularda 3.36 ± 0.11 cm ve median 3.5 cm). Tüm olguların tedavi sonrası birinci yılda YUH 6.0-15.0 cm arasında değişmekte olup ortalama \pm SD 9.89 ± 2.19 cm (median 9.80 cm) idi. Tedavinin ilk yılında YUH en yüksek değerde saptandı ve ilerleyen yıllarda progresif olarak azalma gösterdi. Prepubertal ve pubertal olguların tedavi öncesi ve tedavi altında YUH Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Olguların yıllık uzama hızları

	Prepubertal		Pubertal	
	n	Median	n	Median
		(minimum-maksimum)		(minimum-maksimum)
Tedavi öncesi (cm)	31	3.1 (2.2-4.7)	52	3.5 (1-4.6)
Tedavi 1. yıl (cm)	31	9.72 (6.7-13.7)	52	9.9 (2.1-14.8)
Tedavi 2. yıl (cm)	23	7.5 (4.9-11)	29	7.8 (4.8-11.6)
Tedavi 3. yıl (cm)	11	7.3 (5.3-9.5)	13	7 (-5.7-10.1)
Tedavi 4. yıl (cm)	4	6.25 (5.3-8)	1	6.1
Tedavi 5. yıl (cm)	1	6.2	0	-

n: hasta sayısı, cm: santimetre

Tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılındaki YUH karşılaştırıldığında hem pubertal hem de prepubertal olgularda arada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Wilcoxon testi; $p<0.001$). Ayrıca olguların IGF1 değerleri ile

tedavinin birinci yılındaki YUH arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Friedman testi; $p<0.001$). Olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki YUH Grafik 1’de gösterilmiştir.

Çalışmada olgular arasında final boyta ulaşan vaka yoktu. Pubertal olgularda erkek cinsiyette son boy SDS ortalama değeri, kız cinsiyete göre daha düşük saptanırken ($p=0.045$), her iki cinsiyet için başvuru boy SDS’si yüksek olgularda son boy SDS’nin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.022$). Olguların son boy SDS değerlerinin bazı demografik özellikler, antropometrik ölçümler ve laboratuvar özelliklerine göre dağılım ve karşılaştırılması Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3: Olguların son boy SDS değerlerinin demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar özelliklerine göre dağılım ve karşılaştırılması

	Prepubertal Olgular			Pubertal Olgular		
	Son boy SDS Median (minimum-maksimum)	n (%)	p	Son boy SDS Median (minimum-maksimum)	n (%)	p
Cinsiyet						
Kız	-1.70(-2.90-(-0.27))	14(45.1)	0.283*	-1.35(-2.30-(-0.06))	27(51.9)	0.045*
Erkek	-1.30(-3.00-(-0.75))	17(54.9)		-1.70(-2.40-(-0.41))	25(48.1)	
Başvuru esnasında takvim yaşı						
≤9 yaş	-1.30(-2.60-(-0.27))	17(54.8)	0.081**	-1.50(-1.90-(-1.47))	3(5.8)	0.991**
9.1-12 yaş	-1.60(-2.90-(-0.80))	11(35.5)		-1.58(-2.40-(-0.41))	20(38.4)	
≥12.1 yaş	-2.10(-3.00-(-0.87))	3 (9.7)		-1.63(-2.40-(-0.06))	29(55.8)	
Başvuru esnasında kemik yaşı						
≤6 yaş	-1.30(-2.60-(-0.27))	18(58.1)	0.108**	-1.70(-1.90-(-1.50))	2(3.9)	0.918**
6.1-9 yaş	-1.60(-2.90-(-0.87))	10(32.3)		-1.60(-2.40-(-0.41))	14(26.9)	
≥9.1 yaş	-2.10(-3.00-(-0.80))	3(9.6)		-1.50(-2.40-(-0.06))	36(69.2)	
Başvuru esnasında takvim yaşı-kemik yaşı farkı						
<2 yıl	-	-	0.705**	-1.70(-2.40-(-0.06))	17(32.6)	0.429**
2-2.9 yıl	-1.55(-3.00-(-0.27))	23(74.2)		-1.48(-2.30-(-0.41))	26(50)	
≥3 yıl	-1.38(-1.90-(-0.30))	8(25.8)		-1.70(-2.20-(-0.60))	9(17.4)	
Başvuru esnasında ağırlık SDS						
≤ -2 SDS	-2.05(-3.00-(-0.27))	11(35.5)		-1.75(-2.40-(-0.26))	13(25)	0.108*
>-2 SDS	-1.30(-1.99-(-0.75))	20(64.5)	0.013*	-1.50(-2.40-(-0.06))	39(75)	
Başvuru esnasında boy SDS						
<-2.5 SDS	-1.70(-3.00-(-0.27))	19(61.3)	0.204**	-1.75(-2.40-(-0.26))	22(42.3)	0.022**
-2.5≤...<-2 SDS	-1.28(-1.99-(-0.27))	11(35.5)		-1.50(-2.40-(-0.41))	21(40.4)	
≥-2 SDS	-1.50(-1.50-(-1.50))	1(3.2)		-0.90(-2.00-(-0.06))	9(17.3)	
BKI SDS						
≤ -1 SDS	-1.50(-2.90-(-0.80))	5(16.1)	0.447*	-1.75(-2.40-(-0.80))	15(28.8)	0.341*
>-1 SDS	-1.50(-3.0-(-0.27))	26(83.8)		-1.50(-2.40-(-0.06))	37(71.2)	
Hedef Boy SDS						
≤ -1 SDS	-1.70(-3.00-(-0.27))	21(67.7)	0.433*	-1.50(-2.40-(-0.06))	35(63.3)	0.749*
>-1 SDS	-1.38(-2.90-(-0.75))	10(32.3)		-1.63(-2.30-(-0.16))	17(36.7)	

n: Hasta sayısı, SDS: Standart sapma skoru, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, BKI: Beden kitle indeksi
*: Mann Whitney U testi
**: Kruskal-Wallis testi

Çalışma grubunu oluşturan olguların son boy SDS ile tedavi sonrası 1.yıl YUH arasında orta düzeyde, 2.yıl YUH ile zayıf düzeyde bir ilişki saptanırken 3.yıl YUH ile aralarında bir ilişki saptanamadı. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl uzama hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Friedman testi; $p<0.001$). Olguların büyüme hormonu tedavisinde, tedavi öncesi ve sonrası ilk üç yıllık uzama hızları ile başvuru klinik özellikleri arasındaki korelasyon verileri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Olguların büyüme hormonu tedavisinde, tedavi öncesi ve sonrası ilk üç yıllık uzama hızları ile başvuru klinik özellikleri arasındaki korelasyon verileri

	Tedavi öncesi uzama hızı (n=83)		1.yıl uzama hızı (n=83)		2.yıl uzama hızı (n=52)		3.yıl uzama hızı (n=24)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tanı yaşı	0.032	0.771	0.112	0.315	0.159	0.260	0.129	0.547
Kemik yaşı	0.096	0.375	0.083	0.458	0.056	0.695	0.219	0.303
TY-KY farkı	-0.078	0.472	0.045	0.684	0.102	0.472	-0.124	0.564
Ağırlık SDS	0.189	0.080	0.145	0.192	-0.081	0.567	-0.245	0.248
Boy SDS	0.315	0.003	0.142	0.100	-0.025	0.862	-0.165	0.442
BKI SDS	-0.003	0.980	0.058	0.601	-0.204	0.147	-0.282	0.182
Hedef boy SDS	0.127	0.242	-0.029	0.793	-0.011	0.940	-0.118	0.582
IGFI SDS	0.063	0.562	-0.034	0.761	-0.082	0.562	0.032	0.882
L-DOPA testi	-0.009	0.937	-0.185	0.095	-0.182	0.196	0.264	0.212
Glukagon testi	-0.040	0.713	-0.058	0.600	-0.091	0.522	-0.240	0.258
Son boy SDS	-0.002	0.983	0.457	0.001	0.319	0.023	-0.033	0.882

n: Hasta sayısı, TY-KY: Takvim yaşı ve kemik yaşı farkı, SDS: Standart sapma skoru, BKI: Beden kitle indeksi, IGFI: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, L- Dopa testi: L-Dopa büyüme hormon uyarı testinde pik büyüme hormon değeri, Glukagon testi: Glukagon büyüme hormon uyarı testinde pik büyüme hormon değeri r: Spearman korelasyon kat sayısı

TARTIŞMA

Çalışmada tüm olguların ortalama yaşı 10.57±2.66 (4.3-15.7) yıl ile ülkemizden ve yurt dışından bildirilen bazı çalışmalarla benzer olarak saptandı (17-20). Tüm olguların %50.6’ sını erkek çocuklar oluşturmaktaydı. Olguların %62.65’i pubertal dönemde tanı almıştı ve erkek çocuklar tüm olguların prepubertal dönemde %54.9’unu, pubertal dönemde ise %48.1’ ini oluşturmaktaydı. Ülkemizden ve yurt dışından yapılan çalışmalarda İBHE tanısı alan olguların büyük bir kısmını erkek çocukların oluşturduğu bildirilmektedir (4,18-22). Ülkemizden 2004 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada tüm olguların %29.7’sinin pubertal dönemde tanı aldığı belirtilmiştir (18). Kurnaz ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların büyük bir kısmının (%68.52) pubertal dönemde tanı aldığı ve prepubertal dönemde olguların %60.78’ini erkek çocuklar oluştururken bu oranın pubertal dönemde %46.85’e düştüğü bildirilmiştir (17).

Çalışmaya alınan olguların antropometrik verilerine baktığımızda boy SDS değerinin -2.62 ± 0.51 ile KIGS çalışmasına benzer olarak ve ülkemizden daha önceki yıllarda yapılan çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğunu görülmektedir (18,23,24). Darendereliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yıl bazında değerlendirildiğinde olguların tanı alındığı boy SDS değerlerinin 1993-2004 yılları arasında tanı alan olgularda 1989-1993 yıllarında tanı alan olgulara göre daha iyi olduğu vurgulanmıştır (18). Bu çalışmada da olguların başvuru boy SDS'sinin önceki yıllara göre daha yüksek olması yıllar içerisinde patolojik boy kısalığı hakkında farkındalığın arttığını ve olguların daha erken dönemlerde tanı aldığını düşündürmektedir.

Pubertal ve prepubertal olguların başvuru esnasındaki antropometrik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında prepubertal olgularda boy SDS ve ağırlık SDS'nin daha düşük olmasına karşın ($p < 0.001$) prepubertal ve pubertal olguların BKI SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kurnaz ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı çalışmada da prepubertal olguların boy SDS değerlerinin pubertal olgularda göre daha düşük saptandığı belirtilmiştir (17). Pubertenin başlaması ile birlikte uzamanın hızlanması kızlarda 8-11 yaş erkeklerde ise 10-12 yaş arasında gözlenir. Bu nedenle boy kısalığı olan prepubertal olgularda BHE ve pubertal gecikme ile birlikte izlenen idiyopatik boy kısalığı ayrımının yapılması gerekmektedir (25). Her iki çalışmada da da prepubertal olguların boy SDS'nin pubertal olgularda göre daha düşük saptanması prepubertal olgularda ailelerin boy kısalığı konusunda daha az kaygılı olduğunu ancak pubertenin başlaması ile birlikte ailelerin kaygı ve farkındalık düzeyinin arttığını düşündürmektedir.

Çocuklarda kemik matürasyonu somatotropik, tiroid adrenal ve gonadal aksların rol aldığı karmaşık bir kaskat ile regüle edilmektedir. Kız ve erkek çocuklarda pubertenin başlaması ile birlikte östrojen direk ya da lokal aromatisasyon yolu ile indirek olarak kemik matürasyonunda aktif rol alır ve bunun sonucunda kemik yaşı daha hızlı ilerler (26). Bu çalışmada da bu bulguyu destekler şekilde TY-KY farkı pubertal çocuklarda (ortalama \pm SD 2.01 \pm 0.82 yıl, median 2.0 yıl) prepubertal çocuklara (ortalama \pm SD 2.49 \pm 0.79 yıl, median 2.28 yıl) göre daha az saptandı ($p < 0.001$). Buna ek olarak prepubertal ve pubertal olguların hedef boy SDS, IGF1 SDS, glukagon ve L-Dopa BH uyarı testlerinde pik BH seviyeleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmada tüm olguların tedavi sonrası birinci yılda YUH 9.89 ± 2.19 cm (median 9.80 cm) ile en yüksek değerde saptandı ve ilerleyen yıllarda progresif olarak azalma olduğu izlendi. Tedavi öncesi dönem ile tedavinin ilk üç yılındaki YUH karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar literatür ile de benzerlik göstermektedir (18, 19,23,25).

KIGS (Pfizer International Growth Study Database) çalışmasında İBHE ile takip edilen çocuklarda, BH tedavisine ilk yıl yanıtının final boy ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (27). Reiter ve ark.'nın yaptığı çalışmada hedef boy SDS ve ilk yıl YUH ile toplam boy kazanımı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (21). 2007 yılında Almanya'dan yapılan retrospektif bir çalışmada ise tedavinin ilk yılındaki YUH'nın erişkin final boyu öngörmeye önemli bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (28). Bu çalışmada ise olguların hiçbirinin final boya henüz ulaşmamasına karşın son boy SDS ile birinci yıl YUH arasında orta düzeyde ($r=0.457$ $p=0.001$) ve ikinci yıl YUH ile arasında zayıf düzeyde ($r=0.319$ $p=0.023$) bir ilişki bulundu.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda tedavi başlangıcındaki boy SDS'nin final boy SDS için iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (27). Riddler ve ark. yaptığı çalışmada ise final boyu etkileyen faktörler incelenmiş ve prepubertal olgularda kız cinsiyet, başvuru boy SDS, hedef boy SDS ile başvuru boy SDS'nin, pubertal olgularda ise başvuru boy SDS, hedef boy SDS ve KY gecikmesinin pozitif belirteçler olduğu vurgulanmıştır (28). Bu çalışmada pubertal olgularda kız cinsiyet ve başvuru esnasındaki boy SDS ile son boy SDS arasında anlamlı ilişki saptanırken prepubertal olgularda bu ilişki gözlenmedi. Buna ek olarak final boy SDS'i etkileyen belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalardan farklı olarak hedef boy SDS, TY-KY farkı ya da BH uyarı testlerine yanıt ile son boy SDS arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (20,21,27-29). Büyüme hormonu tedavisinin erken, özellikle puberte öncesi dönemde başlanmasının çocuğun genetik potansiyeline ulaşma şansını arttırdığı yapılan birçok çalışmada vurgulanmıştır (20,21,27). Bu açıdan değerlendirdiğimizde olgularımızın tanı yaşının yüksek olması ve büyük kısmının pubertal dönemde tanı almış olması bu olgularda final boylarının istenilen hedefin altında kalabileceğini düşündürmektedir.

Büyüme hormon tedavisinin amacı boy kısalığı olan çocukta öncelikle büyüme hızını artırarak uzun dönemde nihai boyun

iyileştirilmesini sağlamak ve BHE bağlı gelişen metabolik komplikasyonları önlemektir (7,9,25). Büyüme hormonu, IGF1 sentezi ve salgılanmasını arttırdığı için BH tedavisi alan hastalarda tedaviye uyumu ve tedaviye yanıtı değerlendirilirken hastanın uzama hızı ile birlikte IGF1 düzeyleri de takip edilmektedir. Yapılan çalışmalarda boy SDS ya da YUH'daki artış ile IGF1 SDS değerlerindeki artış arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmektedir (22,30). Bu çalışmada hastaların tedavi izleminde kullanılan IGF1 SDS düzeyleri hedef aralıkta (-2 ve + 2 SDS arasında) bulundu ve bildirilen çalışmalara benzer şekilde tedavinin 1. yılındaki YUH ile IGF1 SDS arasında anlamlı ilişki saptanırken tedavinin ikinci ve üçüncü yıllarında bu ilişki gözlenmedi. Her ne kadar IGF1 düzeylerinin kullanılması tedavi uyumu ve yanıtını değerlendirmek için önerilse de bu parametreler her zaman büyüme hızı ile korele olmamaktadır ve optimal büyümeyi sağlayacak güvenli IGF1 düzeylerine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır (7,25).

Çalışmanın kısıtlıkları retrospektif olması ve vaka sayısının az olması nedeniyle YUH ve YUH etkileyen faktörler değerlendirilirken olguların puberte durumunun göz önüne alınamamasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada İBHE tanısı ile tedavi edilen olguların demografik ve klinik bulguları literatür ile benzerlik göstermektedir. Olgular puberte durumlarına göre karşılaştırıldığında prepubertal olgularda başvuru boy ve ağırlık SDS'sinin daha düşük ve TY-KY farkının daha belirgin olduğu izlendi. Pubertal olgularda başvuru boy SDS ve kız cinsiyetin daha iyi bir son boy SDS ile ilişkili olduğu, hem pubertal hem prepubertal olgularda birinci yıldaki YUH ile IGF1 düzeyleri ve ilk yıl YUH ile son boy SDS arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Çatışma Beyanı: Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu; Proje/Karar no:2022-154,

Değerlendirilme tarihi: 21.04.2022-26.05.2022.

KAYNAKLAR

1.Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology. 5th ed. New York: Infroma Heathcare USA;2007:1- 50.

2.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(1):96-100.

3.Human Growth Hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance. Published:26 May 2010. www.nice.org.uk/guidance/ta188

4. 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(1):67-72.

5. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14.

6.Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, Geffner ME et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. Horm Res Paediatr. 2013;79(2):51-67.

7. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen BD, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97.

8. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, Resmi Gazete Tarihi 24.3.2013 Sayısı:28597. <https://www.mevzuat.gov.tr>. Son erişim tarihi 1.3.2022

9. Darendereliler F. Çocukluk Çağı Büyüme Hormonu Eksikliğinde Büyüme Hormonu Tedavisinin Optimizasyonu. Çocuk Dergisi. 2014;14(4):148-55.

10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. Arch. Dis. Child.1970;45(239): 13-23.

11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. Arch. Dis. Child.1969;44(235): 291-303.

12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford university press; 1959 Jun 1.
13. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich- Pyle hand standart. *J Pediatr.* 1952;40(4):423-41.
14. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*;2008;51:1-14.
15. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1635-41.
16. 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(11-12):1071-6.
17. Kurnaz E, Çetnkaya S, Aycan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1221-6.
18. Darendeliler F, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R, Saka N ve ark. Büyüme Hormonu Eksikliği Etiyolojisi, Demografik Veriler ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Türkiye Verileri. KIGS (Pfizer Uluslararası Büyüme Veri Tabanı) Analiz Sonuçları. *Çocuk Dergisi.* 2004;4(3):141-8
19. Kılıç S, Esen İ. Büyüme hormon tedavisi alan çocukların klinik özellikleri: tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2021;15(4):287-93.
20. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohner TR . Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):421–9.
21. Reiter OR, 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(6):2047–54.
22. Kim M, Kim EY, Kim EY, So CH, Kim CJ. Investigating whether serum IGF-1 and IGFBP-3 levels reflect the height outcome in prepubertal children upon rhGH therapy: LG growth study database. *PloS One.* 2021;16(11):e0259287.
23. Soyöz Ö, Dündar B. Büyüme hormon tedavisi alan çocukların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2016;1(3):7-13.
24. Salı E, Sağlam H, Eren E. Büyüme hormon tedavisi kemik yaşını ilerletir mi? *JCP.* 2017;15(2):42-9.
25. Ranke MB, Lindberg A on behalf of the KIGS International Board. Observed and Predicted Total Pubertal Growth during Treatment with Growth Hormone in Adolescents with Idiopathic Growth Hormone Deficiency, Turner Syndrome, Short Stature, Born Small for Gestational Age and Idiopathic Short Stature: KIGS Analysis and Review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):423-32.
26. Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Natural History of Idiopathic Advanced Bone Age Diagnosed in Childhood: Pattern of Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(1):49-55.
27. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to Growth Hormone Treatment in Isolated Growth Hormone Deficiency versus Multiple Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(suppl 1):42-6.
28. De Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega CS. Prediction of Adult Height in Growth-Hormone-Treated Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):925-31.
29. Lim HH, Kim YM, Lee GM, Yu J, Han HS, Yu J. Growth Responses During 3 Years of Growth Hormone Treatment in Children and Adolescents With Growth Hormone Deficiency: Comparison Between Idiopathic, Organic and Isolated Growth Hormone Deficiency, and Multiple Pituitary Hormone Deficiency. *J Korean Med Sci.* 2022;37(11):e90.
30. Cohen P, Bright MG, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GHdeficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):90-8.