

**BOY KISALIĞI**  
**VE**  
**BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ**  
**UZLAŞILARI**

**BOY KISALIĞI**  
**VE**  
**BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ**  
**UZLAŞILARI**

**CEDD Başkanı**

**Prof Dr Şükran Darcan**

**CEDD Yönetim Kurulu**

**Prof Dr Şükran Darcan**

**Prof Dr Saadet Olcay Evliyaolu**

**Prof Dr Cengiz Kara**

**Prof Dr Korcan Demir**

**Prof Dr Tülay Güran**

**Boy Kısaliğı ve Büyüme Hormonu Tedavisi Çalışma Grubu Başkanı**

**Prof Dr Semra Çetinkaya**

**Editörler**

**Prof Dr Şükran Darcan**

**Prof Dr Fatma Feyza Darendeliler**

**Prof Dr Saadet Olcay Evliyaolu**

**Prof Dr Semra Çetinkaya**

**Ocak, 2024**

## **İçindekiler**

- **Çocukluk Ve Adolesan Dönemde Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı-  
Aysun Ata, Şükran Darcan**
- **Büyüme Hormonu Eksikliğinde Büyüme Hormonu Tedavisi-İlker  
Tolga Özgen, Feyza Darendeliler**
- **Rekombinant Büyüme Hormonu Tedavisinin Yan Etkileri-Çiğdem  
Binay, Enver Şimşek**
- **Büyüme Hormonu Direnci-Seçil Çakır Gündoğan, Fatih Gürbüz**
- **Turner Sendromu Ve Büyüme Hormonu Tedavisi-Aşlı Derya  
Kardelen Al, Feyza Darendeliler**
- **Noonan Sendromu Ve Büyüme Hormonu Tedavisi-Semra Çetinkaya**
- **Gestasyon Yaşına Göre Küçük Doğan Kısa Boylu Çocuklarda  
Büyüme Hormonu Kullanımı-Aşlı Derya Kardelen Al. Beray Selver  
Eklioğlu, Feyza Darendeliler**
- **Prader Willi Sendromunda Büyüme Hormonu Tedavisi-Selda Ayça  
Altıncık**
- **Shox Eksikliği Tanısı Ve Büyüme Hormonu Kullanımı-Saygın Abalı**
- **Kronik Böbrek Hastalığı Ve Büyüme Hormonu Tedavisi-  
Saadet Olcay Evliyaoğlu, Aydilek Dağdeviren Çakır**
- **Erişkin Döneme Geçiş-Erişkin Doz Büyüme Hormonu Tedavisi-  
Doğuş Vurallı Karaoğlan**

# ÇOCUKLUK VE ADOLESAN DÖNEMDE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ TANISI

**Aysun Ata, Şükran Darcan**

## **Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısında Öykü, Klinik Bulgular ve Oksolojik Bulguların Yeri**

### **Giriş**

Büyüme hormonu eksikliğine (BHE) bağlı boy kısalığının insidansı yaklaşık 4000’de bir olarak tahmin edilmektedir (1). Nadir görülen bir hastalık olsa da; tedavi edilmediğinde olumsuz sonuçların olması, tedavi ile de yüzgüldürücü yanıt alınması nedeniyle erken tanı önemlidir. Her hastalıkta olduğu gibi BHE’de de öykü; hem tanı için, hem boy kısalığı yapabilecek diğer hastalıkları dışlamak için önemlidir. Öykü doğumdan itibaren başlamalı, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi kayıtları sorgulanmalı, annede gebelikte sigara, alkol, ilaç kullanımı mutlaka irdelenmelidir. Doğum sonrası sarılık, hipoglisemi ve bilateral inmemeş testis ameliyatı varlığı da yol gösterici olabilir. Eşlik eden sistemik hastalıklar sorgulanmalı, kafa travması ve ameliyat gibi hipofiz bölgesine zarar verecek patolojiler araştırılmalıdır. Anne baba arasında akrabalık varlığı gibi, tek gen hastalığına yol açabilecek durumlar da not edilmelidir. Hem çocuğun hem de ailenin pubertal gelişim basamakları ayrıntılı sorgulanmalıdır. Çocuğun büyümede duraksamasının zamanlaması incelenmeli, mümkünse eski büyüme eğrileri ve aile hekiminden büyüme kayıtları istenmelidir. Fizik bakı ve ayrıntılı ölçümlerden sonra boy kısalığı yapan ek patoloji bulunamazsa ve BHE düşünülürse laboratuvar incelemelerinde ileri testlere geçilmelidir.

BHE tanı ve tedavisinde tartışmalı noktalara bağlı yaklaşım farklılıklarını ortadan kaldırmak üzere, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde uzlaşi raporları hazırlanmakta ve belli aralıklarla güncellenmektedir. Uzlaşi raporları beş kıtadan, 14 ülkeden deneyimli uzmanlardan oluşan ‘Büyüme Hormonu Araştırma Toplulukları’ tarafından hazırlanmaktadır ve son uzlaşi raporu 2019’da yazılmıştır (2). Ülkemizde de benzer şekilde 2015 yılında bir uzlaşi raporu yayımlanmış, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği uzlaşi raporunun güncellenmesi için yeni bir uzlaşi grubu oluşturulmasına karar vermiştir (3). Burada çocukluk ve ergenlik dönemindeki BHE tanısı ile ilgili kanıtlara değinilmiş ve bunlar ışığında oluşturulan uzlaşi raporu sunulmuştur.

## Öneriler:

Aşağıda yer alan büyüme özellikleri olan hastada bu durumu açıklayacak başka bir neden bulunamamışsa, BHE düşünülmelidir (4) (D-III).

- Ağır boy kısalığı olması (boy < -3 SDS),
- Orta derecede boy kısalığı varlığında (boy -2 SDS ile -3 SDS arası) ve
  - 1 yılda büyüme hızının -2 SD'den düşük olması,
  - 2 yaş sonrası 1 yılda boy SDS'de 0,5'ten fazla düşme olması.
- Boyun hedef boydan 1,5 SDS'den (~ 8-10 cm) daha kısa olması (belirgin sapma olması)
- Boy kısalığı olmaksızın;
  - 1 yılda büyüme hızının -2 SD'den düşük olması,
  - 2 yılda büyüme hızının -1,5 SD'den düşük olması,

Intrakranial lezyon/çoklu hipofizer hormon ekslikleri, yenidoğanda BHE semptomları olması

'Büyüme Hormonu Araştırma Topluluğu' tarafından 2019 yılında yayınlanan kılavuza dayanarak ise, aşağıdaki kriterlere sahip hastaların BHE açısından araştırılması önerilmektedir (2) (D-III).

- Boy SDS -2 altında olması,
- Hedef boy SDS'den belirgin kayıp olması,
- Boy SDS'inin yılda 0,3 SDS kaybı ve bunun süt çocukluğunda normal sayılan hedef boy persentiline yerleşme veya prepubertal dip/puberte gecikmesi ile açıklanamaması,
  - Boya bakılmaksızın; çok küçük çocuklarda hipoglisemi, orta hat defektleri, yeni gelişmiş BHE kliniği olması.

BHE doğumsal ve edinsel olabilir, ayrıca diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte veya izole olabilir. Klinik bulgular; doğuştan veya edinsel nedenlere, diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte veya izole olmaya göre değişkenlik gösterir.

#### **A. Doğumsal BHE’de Klinik Bulgular**

***Doğumsal İzole Ağır BHE’de Klinik Bulgular:*** İlk haftalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoglisemi önemli bir bulgudur, doğum kilosu normal olabilmekle birlikte %10 azaldığı da bildirilmiştir. Doğum sonrası ilk bir ayda büyüme yetersizliği önemli bir ipucu olabilir, ancak büyüme yetersizliği 6-12 aylık olana kadar fark edilmeyebilir (orta derecede BHE) (5). Büyüme yetersizliği, normal büyüme eğrisinde ortalamadan sapma ve büyüme hızında yavaş bir düşme olarak görülebilir.

***Doğumsal Diğer Ön Hipofiz Hormon Eksiklikleri İle Birlikte Olan BHE:*** Makat geliş, perinatal asfiksi, mikropenis, iki taraflı inmemiş testis, neonatal hipoglisemi ve direkt hiperbilirubinemi görülebilir. BHE; ACTH eksikliği ile birlikte ise, hipoglisemi daha ağır olabilir. BHE; gonadotropin eksikliği ile birlikte ise, mikropenis, kriptorşidizm ve skrotal hipoplazi görülebilir. BHE; TSH eksikliği ile birlikte ise, büyümedeki gerilik daha da belirgindir, beraberinde hipotonisite de eşlik edebilir (1,6,7).

BH-IGF-1aksının etkilendiği durumlar, 2007 yılında ‘Avrupa Çocuk Endokrin Derneği’ tarafından sınıflanmıştır (8). Bu sınıflamaya göre, her bir tanıya ait klinik bulgular aşağıda özetlenmiştir:

***Hipotalamo-Hipofizer Malformasyonların Eşlik Ettiği Durumda Klinik Bulgular:*** Ön hipofiz yetersizliğinin hipotalamus ve hipofizin etkilendiği çeşitli doğumsal sendromlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bozukluklara bağlı belirgin BHE, yenidoğan veya geç çocukluk döneminden önce ortaya çıkabilir (9). Bu malformasyonlar anensefali ve holoprozonsefalidir. Ektopik, hipoplastik ve malforme hipofiz bezine neden olabilirler. Eşlik eden sorunlar siklopiden hipertelerozime değişen göz sorunları, damak veya dudak yarıkları, nazal septal aplazi ve tek santral kesici dişdir (9, 10). İzole damak dudak yarığının da hipotalamo-hipofizer defektler ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (11).

Septooptik displazi (SOD) nadir görülen bir malformasyon sendromudur. Tanı en az iki bulgu ile konulmaktadır 1) Hipopituitarizm 2) Optik sinir hipoplazisi 3) Orta hat beyin defektleri (12). Bu çocuklarda değişik derecelerde bilateral veya tek taraflı optik sinir hipoplazisi ile ilişkili olarak görme keskinliğinde azalma, nistagmus, renk körlüğü veya bilateral körlük olur. Ek olarak otizm, mental retardasyon ve holoprozonsefali bulunabilir. BHE’ye bağlı büyümede

yetersizlik 6-18 ay arasında aşikar hale gelir. SOD'lu hastalarda hafiften orta dereceye değişen nörolojik bozukluklar ve epilepsi birlikteliği olabilir (11,13). Genetik tanı hastaların <math>\%1</math>'ine konulmaktadır, bunlar *SOX2*, *SOX3* and *OTX2* ve *HESX1* mutasyonlarıdır.

Hipofiz bezinin farklılaşması, ontogenez, spesifik hücre gruplarının farklılaşması ve spesifik hormonların koordineli ekspresyonu için çeşitli transkripsiyon faktörleri vardır. Tablo 1'de bilinen BHE'nin eşlik ettiği çoklu hipofizer hormon eksikliğindeki genetik etiyolojiler ve eşlik eden bulgular verilmiştir. Unutulmamalıdır ki vakadan vakaya klinik değişkenlik gösteren bu genlerdeki mutasyonlarda BH ve TSH eksikliği daha erken yaşlarda ortaya çıkarken, ACTH, prolaktin, FSH ve LH eksikliği ilerleyen dönemlerde görülmektedir.

**Tablo 1: Çoklu hipofizer hormon eksikliklerinin genetik nedenleri**

Gen	Endokrin tutulum						MR görünüşü	Diğer bulgular	Kalıtım
	BH	ACTH	TSH	FSH LH	PRL	ADH			
<b>PROPI</b>	+	+	+	+	+				OR
<b>POU1F1</b>	+	-	+	-	+				OD, OR
<b>HESX1</b>	+	+	+	+			ÖHH, EAH, OSH, KKA	Septo-optik displazi	OR
<b>LHX3</b>	+	% 53	+	+	-		ÖHH, kistik ön hipofiz	Kısa servikal vertebra Sensörinöral sağrlık	OR
<b>LHX4</b>	+	+	+				ÖHH, EAH	Chiari malformasyonu Serebellar anomali	OD
<b>SOX2</b>	+			+			ÖHH, ince KK, hipotalamik hamartom	Bilateral/unilateral anoftalmi, T ÖF, gelişme geriliği, sağrlık, sipastik dipleji	OD
<b>SOX3</b>	+	+	+	+			ÖHH, EAH	MR	XL
<b>OTX2</b>	+	+	+	+			ÖHH, EAH	Chiari malformasyonu, anoftalmi, retinal distrofi	OD
<b>PITX2</b>	+			-			Sella tursika hipoplazisi	Axenferdiger sendromu	OD
<b>FGF8</b>	+	+	+	-		+	Holoprozensefali, KK agenezisi, OSH	Moebius sendromu, mikrosefali, spastik dipleji	OR, OR
<b>FGFR1</b>	+	+	+	+	-	+	ÖHH, EAH, ince hipofiz sapı, CC agenezisi, OSH	Yarı damak, dudak, brakidaktili, tek ön kesici	OR
<b>PROKR2</b>	+	+	+	+	+	-	ÖHH, EAH, KK disgenезisi, hipofiz sapı yokluğu	Fasyal asimetri, şizensefali, serebellar hipoplazi, OSH	OD
<b>KAL1</b>	+	+	+	-	-	-	ÖHH, OSH	Septo-optik displazi	XL

<b>ARNT2</b>	+	+	+	-	-	+	ÖHH, arka hipofiz yokluğu, ince KK, frontal and temporal lobe hipoplazisi, büyük Sylvian fissure	Mikrosefali, nöbet, renal anomali, görme bozukluğu	OR
<b>TCF7L1</b>	+	-	-	-	-	-	ÖHH, Arka hipofiz yokluğu, OSH, KK agenezisi	Septo-optik displazi	OD
<b>GLI2</b>	+	+	+	+	-	-	ÖHH, EAH, OSH, holoprozensefali, cavum septum pellicidum	Orta hat hipoplazisi, yank damak dudak, postaksiyel polidaktili, tek ön kesici	OD
<b>IGSF1</b>	+	-	+	-	+	-		Makroorşidi	XL
<b>PNPLA6</b>	+	-	+	+	-	-	ÖHH, serebellar hipoplazi	Ataksi, koryoretinal atrofi, spastisite, Gordon Holmes sendromu	OR

\*KK: Korpus kollosum, ÖHH: Ön hipofiz hipoplazisi, EAH: Ektopik arka hipofiz, OSH: Optik sinir hipoplazisi

\*Dattani MT, Brook CGD, editors. Brook's clinical pediatric endocrinology. Seventh Edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2020.

**Genetik Sendromlara Eşlik Eden BHE'de Klinik Bulgular:** Bazı nadir genetik sendromlarda hipofizer hormon eksikliği görülebilmektedir. Pallister Hall sendromu; hipotalamik hamartoblastom, mikropenis, kriporşitizm ve postaksiyel polidaktili ile karakterizedir (14). Rieger sendromu; BHE, koloboma, glokom riskinde artış, dental hipoplazi ve umbilikal belirginlik ile karakterize otozomal dominant bir bozukluktur.

Hipopituitarizmi olan bazı çocuklarda, MRG'de kesilmiş hipofiz sapı bulgusu vardır. Bu doğumsal veya edinsel lezyonlarda değişik derecelerde diyabetes insipidus veya ön hipofiz hormon eksikliği ile ilişkili olabilmektedir. Bu açıdan poliüri-polidipsisi olan olgularda da BHE akla gelmeli, boy ve büyüme değerlendirilmelidir. Diamond-Blackfan anemili çocuklarda, BHE ile birlikte hipofiz sapı kesilmesi görünümü ve kısa boy birlikteliği gösterilmiştir (15). Fankoni anemisi kemik iliğinin yokluğu veya hipoplazisi, 40'lı yaşlarda %50 oranında malignite ve başparmak, böbrek ve kardiyak anomaliler ile karakterize doğumsal bozukluktur. Bu hastalarda da kesilmiş hipofiz sapı görünümü, BH ve TSH eksikliği bildirilmektedir. Doğum ve sonrasındaki travmalarda da, bazı fonksiyonlarda düzelme olmakla birlikte bu görünüm tespit edilebilmektedir (16). Prader-Labhart-Willi sendromunda kısa boy, hipotoni, obezite, hipogonadizm, hipotalamik BHE değişik sıklıklarda bildirilmektedir (17).



Prenatal ve postnatal yaralanmalar bazı yenidoğanlarda hipopituitarizm ile sonuçlanmaktadır. Zor doğum hipopituitarizm ile ilişkilidir, fakat bu durumun hipopituitarizmin nedeninden ziyade, sonucu olduğu da düşünülmektedir. Bununla birlikte prenatal asfikside hipofiz kan akımının kesilmesine bağlı iskemik hipofiz hasarı ve BHE olabilmektedir (18).

### **A-1-Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHRH) Reseptör Defektleri**

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) reseptör mutasyonu olan hastalarda; ciddi kısa boy ve ince ses görülmektedir. Seksüel maturasyon hafif geciksede, hem erkek hem de kadınlarda fertilité gösterilmiştir. GHRH reseptör defektlerinde penis maturasyonu normaldir ve hipoglisemi bildirilmemiştir, ancak ağır BHE ve BH reseptör defektlerinde mikropenis ve hipoglisemi görülebileceği bilinmektedir. Bu olgularda minimal fasiyal hipoplazi ve alında belirginlik bulunduğu, ancak sadece Pakistan'dan bildirilen olgularda mikrosefali ve asemptomatik düşük kan basıncı görüldüğü bildirilmiştir. Santral adiposite yaygın değildir ve vücut oranları normaldir (19).

### **A-2-İzole BHE**

BHE olan olguların çoğunda herhangi bir neden saptanamaz ve izole BHE olarak değerlendirilir. İzole ağır BHE olan olgularda ön fontanelin geç kapanması, makat doğum, yenidoğan sarılığı ve hipoglisemisi, çıkık alın, immatür yüz görünümü, burun kökünde basıklık, kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme, tiz ses ve erkek olgularda mikropenis görülür (20).

#### *İzole BHE 1A*

İzole BHE-1A, *GHI* geninde (OR) oluşan mutasyonlar sonucu meydana gelen BHE'nin en şiddetli formudur (21). Doğumdan itibaren çok ağır BHE bulguları gelişir, BH düzeyleri saptanamayacak kadar düşüktür ve dışarıdan rekombinant BH uygulaması sonucunda istenmeyen anti-BH antikorları oluşur. Olguların çoğunda tedaviden bir kaç ay sonra oluşmaya başlayan antikorlar büyüme cevabını durdurur. Klinik olarak tedaviye yanıtta duraklama olursa, bu durum akla gelmelidir (22).

#### *İzole BHE 1B*

GH1 ve GHRH reseptör geninde (OR) mutasyonlar sonucu bulgular gelişir, BHE klinik bulguları 1A kadar ağır değildir, kanda saptanabilecek düzeyde BH vardır ve tedaviye yanıt iyidir (20).

#### *İzole BHE 2*

İzole BHE 2 eksikliğinde OD geçiş nedeniyle etkilenen bireylerin anne veya babası da sıklıkla etkilenmiştir. GH1 geninde heterozigot mutasyon saptanır. Fenotipin şiddeti, aynı aile içinde farklılık gösterebilir (20). Bu hastalar BH tedavisine iyi yanıt verirler (23). İzole BHE'nin bazı genetik formlarında, diğer hipofizer hormon eksiklikleri tanı anında bulunmazken, takipte ortaya çıkabilmekte, hipofiz bezi normal ve ya hipoplastik olabilmektedir (24).

#### *İzole BHE 3*

İzole BHE 3 X-geçişli olan formdur, BTK, SOX3 bilinen genleridir. Fenotipi çok değişkendir. Bazı ailelerde agamagloblobinemi veya mental retardasyonla ilişkili olabilir (25).

#### *İzole BHE 4*

İzole BHE tip 4, GHRH geninde (OR) oluşan mutasyonlar sonucu görülür. Erken yaşta çok ağır boy kısalığı (-3,3 -ile - 8,6 SDS), santral obezite, frontal bossing görülür. rBH tedavisine yanıt iyidir (26).

### **A-3-Konjenital BH Duyarsızlığı**

'Primer BH duyarsızlığı' veya 'Laron Sendromu' olarak bilinen sendromda *GHR* geninde (OR) mutasyonlar saptanmıştır. Olgularda postnatal büyümede ciddi yetersizlik görülür. Genellikle akrabalık hikayesi vardır. Laron sendromunda ortalama erişkin boy kız olgularda 119 cm, erkek olgularda 124 cm'dir. Olgularda mikrosefali, semer burun ve belirgin alın ile karakteristik yüz görünümü, iskelet olgunlaşmasında gecikme, küçük genitalya ve testisler, kısa ekstremite, anormal vücut kompozisyonu, osteopeni ve obezite görülebilir. Entellektüel gelişim normal veya hafif bozulmuştur, prenatal büyüme çok az etkilenir (27, 28).

### **A-4-Parsiyel BH Duyarsızlığı**

Etkilenmiş olgularda *GHR* geninde (OD) mutasyonlar saptanmıştır. Büyümede yetersizlik olabilir ancak ciddi düzeyde değildir. Laron sendromunun diğer bulguları genelde

beklenmez. Olguların BH tedavisine verdikleri büyüme yanıtlarının da değişken olduğu bildirilmiştir (29).

#### **A-5-IGF-Bağlayıcı Protein 3/Asit Labil Alt Ünite Mutasyonları**

ALS genindeki mutasyonlar, ternary kompleks oluşumunu engelleyerek, IGF-1 ve IGF-BP3 düzeylerinde ciddi düşüklük yapar, ancak klinik beklenenden daha hafiftir. IGF-BP3 düzeyi daha fazla etkilenmiştir. Erkeklerde puberte gecikmesi ve insülin direnci tariflenmiştir. Boy -2 ve -3 SDS arasındadır. BHUT'neyeterli yanıt varken, IGF jenerasyon testine yanıt yoktur (30).

#### **A-6-IGF-1 Gen Mutasyonu**

Doğum öncesi ve sonrasında ciddi büyüme geriliği, zeka geriliği ve sensörinöral işitme kaybı klinik bulguları ile kendini gösterebildiği bildirilmiş, bu olgularda ciddi BHE'de görülen tipik yüz görünümünün olmadığı, BH direnci veya BH reseptör bozukluklarında görülmeyen intrauterin büyüme yetersizliği ve mental retardasyon bulunduğu bildirilmiştir (30). IGF-1 düzeyi ciddi şekilde düşük, BH düzeyi yüksek, IGF-BP3 düzeyi normaldir.

#### **A-7-IGF-1 Reseptör (IGF1R) Mutasyonu**

İntrauterin ve postpartum büyüme geriliği, mikrosefali, hafif zeka geriliği bildirilmiştir (31).

**Tablo 2: BH-IGF-1 aksındaki genetik bozukluklarında bulgular**

	Gen	Kalıtım	Büyüme paterni	BH	IGF-1	IGF-BP3	Ek Özellikler
<b>Büyüme hormonu eksikliği</b>	Çoklu	OD,OR	Postnatal/ Şiddeti değişken	↓ ↓↓ ↓↓↓	↓ ↓↓ ↓↓↓	↓ ↓↓ ↓↓↓	Orta hat defektleri, diğer hipofiz hormon eksiklikleri
<b>Bioinaktif BH</b>	<i>GHI</i>	OD, OR	Postnatal/ Şiddeti değişken	↑↑	↓↓	↓↓	BH tedavisi iyi yanıt, IGF-1 yükselir
<b>BH duyarsızlığı (BHD)</b>	<i>GHR</i>	OR>OD	Ağır/postnatal	N ↑↑	↓ ↓↓ ↓↓↓	↓ ↓↓ ↓↓↓	BH tedavisine yanıt yok, %70 BHBP düşüktür
<b>BHD ve immün disfonksiyon</b>	<i>STAT5b</i>	OR>OD	Ağır/postnatal	↑↑	↓↓	↓↓	BHD fenotipi, prolaktin yüksek,

							immün disfonksiyon
<b>Ternary kompleks bozuklukları</b>	<i>IGFALS</i>	OR	Orta /postnatal	N ↑↑	↓↓	↓↓↓	IGFBP3 düzeyi, IGF-1'den daha düşüktür
<b>IGF-1 bozuklukları</b>	<i>IGF1</i>	OD, OR	Ciddi pre-postnatal etkilenme	↑↑	↓↓↓↓	N ↑	Mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, gelişim geriliği, mental retardasyon
	<i>PAPPA2</i>	OR	Şiddeti değişken	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Hafif mikrosefali, serbest IGF-1 düşük
<b>IGF-2 bozuklukları</b>	<i>IGF2</i>	OD-paternal geçiş	Ciddi pre-postnatal etkilenme	N ↑	N ↑	N ↑	Fenotip Silver Russel'a benziyor, IGF-2 düşük
<b>Biyoinaktif IGF-1</b>	<i>IGF1</i>	OR	Ciddi pre-postnatal etkilenme	↑↑	↑↑↑↑	N	Mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, gelişim geriliği, mental retardasyon, insülin rezistansı
<b>IGF duyarsızlığı</b>	<i>IGF1R</i>	OD>OR	Şiddeti değişken pre-postnatal etkilenme	N ↑↑	N ↑↑	N ↑↑	Mikrosefali, gelişim geriliği, mental retardasyon olabilir

### **B-EdinselBHE'de Klinik Bulgular**

EdinselBHE'de; ağır büyüme geriliğine, kemik yaşı geriliği, kilo/boy oranında artma, abdominal yağlanma artışı, bebeksi-immatur yüz görünümü, burun kökü basıklığı, frontalbossing, ince ses, kalın ve seyrek saçlar eşlik eder.

### **B-1-Beyin-hipotalamus tümörleri**

Edinsel BHE'nin en sık nedeni tümörlerdir. Görmede kayıp, optik kiazma lezyonları için özellikle bitemporal hemianopsi, papil ödem, uykuda veya uyanıklıkta başağrısı, bulantı ve davranış değişiklikleri en sık klinik belirtilerdir. Lezyon hipotalamusta ise ek olarak hipersomnolans, iştahta değişiklik veya diyabetes insipitusa (poliüri, polidipsi) neden olabilir (32, 33). Diyabet insipitus'a (DI) bağlı aşırı sıvı kaybı veya iştahta azalma ile kilo kaybı olur.

Hipotalamustan dopamin inhibisyonunun kaybı ile aşırı prolaktin üretimi meydana gelebilir. Bu duruma ikincil amenore veya galaktore eşlik edebilir (33). Kraniofarenjioma en sık 5-15 yaşlar arasında görülür ve %95 olguda tanı anında en az bir ön hipofiz hormon eksikliği ve %38'inde hiperprolaktinemi vardır. Operasyon öncesi DI genellikle oluşmaz. Neredeyse tüm kraniofarenjiomalı hastalarda ilk cerrahi rezeksiyon sonrası hipopituitarizm gelişir. Ventromedial veya paraventriküler nukleus hasarı hiperfaji ve sonrasında ortaya çıkan obezite ile ilişkilidir. Bu aşırı beslenme belirgin BHE'ye rağmen normal veya normalden fazla büyüme ile sonuçlanır (33).

### **B-2-Hipofiz adenomları**

Erişkinlerde daha sık görülmektedir. Başlangıçta bir veya birkaç ön hipofiz hormonunun aşırı üretimi sözkonusu iken, adenomun nöronal hipofiz dolaşımına bası yapması veya adenom içine kanama sonrası hipopituitarizme gidiş görülebilir (34).

Rathke kleft kisti, Rathke kesesinin artığıdır. Zaman içinde büyüyerek sıklıkla hipopituitarizm, nörolojik bulgular veya görme defekti ile başvururlar. Kraniofarenjiomaya benzer şekilde dopamin inhibisyonu ile prolaktin sekresyonunda olmaktadır (32).

### **B-3-Kistik lezyonlar**

Araknoid kist genellikle intrasellar yerleşimlidir, kraniofarenjioma ve Rathke kleft kistine göre daha ileri yaşlarda görülmektedir. Çoğunlukla daha kronik ve adenohipofize bası yaparak hasara neden olan bu lezyonda, değişik zamanlarda ön hipofiz hormon eksiklikleri gelişmesi söz konusudur (35).

### **B-4- Kafa travması**

Somatotrop hücreler hipofiz bezinin kanatlarına lokalizedir ve portal damarlardan beslenir, bu nedenle kafa travması sonrası kan akımları bozulabilir. Kafa travması geçiren olguların %40'ında geçici veya kalıcı vazopressin eksikliğine bağlı poliüri, polidipsi görülebilirken, direk hipotalamus veya hipofiz bezi yapısal hasarı, ciddi kan kaybına bağlı hipovolemi veya artmış kafa içi basınç artışına bağlı geçici veya kalıcı hipopituitarizmde görülebilir (36). Travmatik beyin hasarı sonrası en sık görülen hormon eksikliği BHE'dir.

### **B-5-Radyoterapi**

Konvansiyonel radyasyon olarak bilinen proton-dalga, gama knife veya altın-198 radyoterapi yöntemlerinin hepsi hipofizer yetersizliğe neden olmaktadır. 22 hipofizer adenomlu hastanın 11'i dört hafta boyunca 50 Gray üstünde doz aldığında 4,2 yıl içinde hipopituitarizm geliştirdiği görülmüştür. Bununla birlikte baş, boyun irradyasyonu veya lenfoma için "mantle" radyasyon hipofizer yetersizliğe neden olduğu iyi bilinmektedir. Kraniyal radyasyonun etkileri geç ortaya çıkabileceği için, tedaviden sonra büyüme hızı, kilo alımı ve pubertal süreç izlenmelidir (37).

### **B-6-İnflamasyon-infiltrasyon**

Otoimmün veya lenfositikhipofizite bağlı BHE ve hipopituitarizm bulguları; izole veya otoimmün poliglanduler endokrinopatilerle birlikte görülebilmektedir. Bakteriyel, viral ve fungal menenjit veya ensefalite bağlı da hipopituitarizm gelişebilir. İnfiltratif hastalıklar nadir de olsa çocuklarda hipopituitarizm yapılabilir(38). Histiysitozisli çocuklarda diğer hormon eksiklikleri olmadan başlangıçta DI, takipte diğer hormon eksiklikleri gelişmesi söz konusu olabilir (39). Hipofizer görüntülemeye ise hipofiz sap kalınlaşması saptanabilir.

### **B-7-Duygusal yoksunluk**

Çocuklarda duygusal yoksunluk, büyümelerinde aksamalara yol açabilir. Asıl nedenbebeklerde büyüme için yetersiz enerji alımı iken, küçük çocuklarda aynı zamanda özellikle yiyeceklerle ilgili tuhaf davranışlarla birlikte görülür. Patofizyolojisi BH açısından geri dönüşümlü hipopituitarizm olduğu gösterilmiştir. Bu çocuklarda ortamdaki uzaklaşma ile büyümede hızlanma ve davranışlarda iyileşme gözlenmiştir (40).

### **C-Edinsel BH Duyarsızlığı**

Malnütrisyon, kötü kontrollü diyabet ve kronik renal hastalık gibi katabolik durumlarda adaptasyonda sık olarak BH'nuna edinsel direnç görülebilmektedir. Büyüme yetersizliği değişken bir sonuçtur.

## **BHE Tanısında Oksolojik Bulguların Yeri**

Çocuklarda gelişim ve büyüme (oksolojik) ile ilgili bilimsel çalışmalar, 250 yıl önce başlamıştır ve bu oksolojik değerlendirmeler hala kullanılmakta olan en temel araçlardır(41). Büyüme değerlendirmesi öncelikle doğru boy ölçümü ile başlar. İki yaşına kadar olan çocuklarda boy ölçümü yatarak, iki yaşından büyük çocuklarda ayakta yapılır. Ölçüm aletinin ayarları sık sık denetlenmelidir. Ölçümlerde gözün dış kenarı ile kulak kepçesi üst hizasından geçen bakış doğrultusunun; duvara 90 derecelik açı yapması, verteksin, skapular çıkıntılarının, gluteal bölgenin ve topukların duvara veya zemin tahtasına yaslanmış olması esastır. Boy ölçümü konusunda yeni eğitim verilmiş bir personelin doğru boy ölçümü yaptığı belirlenmelidir (42).

BHE tanısı için yapılan doğru boy ölçümü, öncelikle toplumun çocuklarına ait büyüme normalleri ile karşılaştırılır, normalden sapma derecesi standart deviasyon skoru (SDS) hesaplanarak değerlendirilir [SDS=(Çocuğun boyu-Aynı yaş ve cinsteki çocuklara ait ortalama boy değeri) /Yaşa ve cinse göre standart deviasyon değeri formülü ile hesaplanır].

Büyüme hızı aralıklı yapılan boy ölçümleri ile elde edilir. İki yaş üzerindeki çocuklarda güvenilir büyüme hızı için, en az altı aylık bir dönemde büyüme takibine ihtiyaç vardır. Tekrarlanan boy ölçümleri referans standartlar ile karşılaştırılmalıdır.

## **BHE'de Biyokimyasal İncelemeler**

BHE tanısı; oksolojik, anatomik ve laboratuvar verilerini sentezlediği klinik bir tanı olmaya devam etmektedir. Yalnızca laboratuvar testlerine dayalı olarak BHE tanısı koyulamayacağı unutulmamalıdır (2).

### **Öneriler:**

- **IGF-1 ve IGF-BP3 değerlendirilirken kullanılan yöntem ile referans değerinin aynı yöntemde olmasına dikkat edilmelidir. Aksi durumda çalışılan kit için belirlenmiş normal değerler kullanılabilir.**
- **Malnutrisyon, hipotiroidi gibi IGF-1, IGFBP-3 değerlerinde azalmaya yol açan nedenler dışlandıktan sonra IGF-1, IGFBP-3 değerlerinin yaş ve cins için -2 SD altında olması BHE'yiyanıdır ve uyarı testleri yapılabilir (43) (D1-2).**

- IGF-1 ve IGFBP-3, -2 SD üzerinde ise yıllık büyüme hızı izlenmeli ve oksolojik bulgular ve BHUT ile tanı desteklenmelidir.
- 3 yaşından küçük çocuklarda BHE tanısında IGF-BP3 değerlerinin kullanımını önerilmektedir.
- IGF-1 seviyesi > 0 SDS ise BHE muhtemel dışlanmaktadır (44).
- BH ölçümünde monoklonal yöntem tercih edilmelidir. Uyarı testi olarak ülkemiz koşullarında L-dopa ve klonidin ile iki test önerilir. İnsülin tolerans testi sadece deneyimli merkezlerde uygulanabilir. Testler dikkatle ve kontrol altında ve hasta ötiroid durumda iken yapılmalıdır. BHUT, gece açlıktan sonra standart protokollere göre uygulanmalıdır.  
7 ng/mL altındaki değerler BHE'i olarak kabul edilir.
- Seks steroidleri ile teste hazırlık pubertesi gecikmiş çocuklarda uygulanabilir, ancak standardı yoktur(45).
  - Kızlarda (DI-2)
    1. Kemik yaşı 11,5-12 yaşın üzerinde,
    2. Puberte evre 1-2'de,
    3. Testten önceki gün etinilöstradiol (günde 2 kez 40 µg/m<sup>2</sup>/gün) ya da tek doz oral mikronize östrojen valerat (<20 kg: 1 mg, >20 kg: 2 mg) yapılabilir.
  - Erkeklerde: (DI-II)
    1. Kemik yaşı 13,5-14 yaşın üzerinde,
    2. Puberte evre 1-2'de,
    3. 100 mg sustanon ile testten 2-7 gün önce yapılabilir.

### A-IGF-1 Ve IGF Bağlayıcı Proteinler

IGF-1 ve IGFBP-3 büyüme hormonunun büyüme üzerine etkilerinde aracı peptidlerdir ve düzeyleri BH salınımını yansıtır. Beslenme yetersizliği, tiroid hormon eksikliği ve kronik hastalıklarda sentezleri bozulur ve düzeyleri düşüktür. IGF-1 ve IGFBP-3'ün BHE tanısında yeri pek çok çalışma ile değerlendirilmiştir(46-53).

IGF-1 ve IGFBP-3'ün yaş cins ve puberteye göre normal değerleri belirlenmiş olmasına karşın ölçüm yöntemlerinde farklılıkların getirdiği sınırlamalar vardır (54, 55). BHUT'de sınır



değerlerin üzerinde yanıt alınan idiyopatik boy kısalığı olan çocuklar ile BHUT'de yetersiz yanıt alınan kısa boylu normal çocukların karşılaştırıldıkları çalışmalarda IGF -1 ve IGFBP-3'ün yaş ve cinse göre  $-2$  SD veya 5 persantil altında kalan değerlerinde duyarlılık (gerçek pozitiflik) IGF-1 için ortalama %71, IGFBP-3 için %64, özgüllük (gerçek negatiflik) IGF-1 için %72, IGFBP-3 için %85 bulunmuştur. IGF-1 ve büyüme hızı beraber değerlendirildiğinde ise duyarlılık %95, özgüllük %96 bulunmuştur (56). Ayrıca BHE'deki değerler ile normal çocuklarda gözlenen değerler üst üste gelebilir (57). Özellikle üç yaş altı çocuklarda duyarlılık azalmıştır ve laboratuvar ölçülebilen sınırların altında IGF-1 değerleri olabilir. Bu nedenle üç yaşın altındaki çocuklarda IGF-BP3 daha güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (58, 59). Ek olarak, pubertal durum ile birlikte değerlendirilen IGF-1 seviyeleri, özellikle peripubertal yaşta BHE tanısı için en iyi pozitif öngörü gücüne sahip olduğu ve ikinci bir BHUT gerekliliğini azaltabileceği belirtilmiştir (60). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) IGF-1 için belirlenmiş referans değerleri yoktur. IGF-1 seviyesi  $>0$  SDS ise BHE dışlanabilir, ama bu IGF duyarsızlığı, PAPP2 mutasyonu, biyoaktif IGF-1 gibi büyümeyi etkileyen diğer tanılarını dışlamaz (61, 62). BHE dışında IGF-1 ve IGF-BP3'ün birlikte azaldığı durumlar bulunmaktadır; bunlar uzun süreli malnutrisyon, BH duyarsızlığıdır (*GHR*, *ALS*, *STAT5B* mutasyonları) (58).

### **B-Büyüme Hormonu Ölçümü ve Uyarı Testleri**

Boy kısalığında uyarılmış BH'nin ölçümü tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Ancak biyolojik sıvılarda BH ölçümünde kullanılan yöntemler ve laboratuvarlar arasındaki farklılıklar, normal-anormal ayırımı için sınır değerlerin ölçüm yöntemlerine göre farklı olması, fizyolojik uyarı testlerindeki güçlükler ve farmakolojik testlerde kullanılan maddelerin çeşitliliği, test öncesi cins steroidlerinin kullanımı ile ilgili standartların olamaması ortak görüş oluşturmada güçlükler yaratmaktadır (4, 63, 64). BH biyolojik sıvılarda radyoimmunoassay (RIA) (poliklonal), 'enzyme linked immunoabsorbant assay' (monoklonal), 'immunoradiometric assay' (monoklonal), 'ligandimmunoassay' (monoklonal) gibi yöntemleri içeren çeşitli ticari kitlerle ölçülür. 2006 yılından itibaren, BH kitlerinde ikinci uluslararası somatropin standartı (rekombinant DNA'dan türetilmiş insan BH'u, uluslararası standart (IS) 98/574,3U=1 mg) ile kalibrasyonu önerilmektedir ve şu anda BH analizlerinin standardizasyonu için kullanılmaktadır. Farklı immunoassay yöntemleri ile farklı laboratuvarlarda yapılan ölçümlerde BH düzeylerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir (65–67). Sekiz farklı immunoassay ve metodlarının ID-MS ile karşılaştırıldığı bir çalışmada BHE

için sınır değerler verilmiş ve farklılıklar vurgulanmıştır (68) (Tablo 3). Monoklonal yöntemle ölçülen değerler poliklonal yöntemle göre yaklaşık %40 düşük kadar düşük saptanmıştır (68). Bu nedenle uyarı testlerine yanıtta halen BHE tanısı için sınır değer net değildir, özellikle kısmi BHE’de tanı duyarlılığının artırılması için her yöntem için eşik değerler belirlenmesi önerilmektedir.

Testler arası bu değişkenlik ve yanlış pozitiflik potansiyeli göz önüne alındığında, idiyopatik BHE tanısı için iki provokasyon testinin kullanılmasını önerilmektedir (2). Ancak kranial patoloji, ışınlama, çoklu hipofizer hormon eksikliği veya BHE ile ilişkili genetik mutasyon kanıtı olan çocuklarda bir pozitif provokasyon testi yeterlidir.

BHUT ötiroid durumda olan hastalarda açlık sonrası uygulanır. BHRH testi hipotalamik veya hipofiz sapı kaynaklı BHE tanısını atlayabileceği için çocuklarda önerilmez. Tanı koyabilmek için iki adet farmakolojik uyarı testine yetersiz yanıt gerekmektedir. Kullanılan yöntemler: glukagon, insülin, arjinin, klonidin, L-dopa ve BH-salgılatıcı peptid 2 (BHSP2)’dir (69). İnsülin tolerans testi ağır hipoglisemi riski nedeniyle dikkatle yapılmalıdır (70). Bu testler sırasında normal ve normal kısa boylu çocuklarda BHE için alt sınır olarak kabul edilen 7 ve 10 µg/L altında değer elde edilen olgu oranları Tablo 4’de görülmektedir. Testlerin duyarlılığı düşüktür (71). BHUT’nin tanı için sınır değeri <7,5µg/L alındığında duyarlılığı %73, özgünlüğü ise %85’dir. Pozitif belirleyici değer bu sınır için %50’dir.

*Masimorelin*, bir Ghrelin analogu olarak, erişkinlerde BHUT kullanımında Amerika ve Avrupa’da kabul onaylanmıştır. Bu preparat ağızdan kullanılır, daha az yan etkisi vardır, özgüllük ve duyarlılığı yüksektir (72). Çocuklarla ilgili henüz yayın yoktur. BHSP2, intravenöz olarak uygulanan bir ilaçtır, ACTH uyarıcı etkisi de vardır, Japonya’da kullanımına başlanmıştır (73).

BHUT yeterli yanıt alınan bir hastada BHE dışlanabilir ancak risk faktörü olan hastalarda (kranial radyoterapi, optik sinir hipoplazisi, travmatik beyin hasarı, bilinen genetik etiyoloji) izlemde BHE gelişebileceği için BHUT tekrarlanabilir. Ayrıca kranial radyoterapi gibi hipotalamus hasarı olan durumlarda hatalı “normal” BHUT elde edilebileceği unutulmamalıdır. VKİ yüksek olan çocuklarda uyarı testindeki BH yanıtlarının düşük olduğu gösterilmiştir (74), ancak VKİ ile korrele BHE sınırları henüz yoktur (75). Bu durum sonuçlar değerlendirilirken göz önüne alınmalıdır.

**Tablo 3: BHE tanısı için sınır değerler**

Assay	'Regression equation' (r)	Sınır değeri (mg/l)
Immulite 2000 (Siemens)	$y=1,031xK0,455$ (r=0,964)*	7,77
AutoDELFIA (Perkin-Elmer)	$y=1,004xC0,323$ (r=0,922)*	7,44
iSYS (IDS)	NA	7,09
Liaison (DiaSorin)	$y=0,823xC0,412$ (r=0,919)*	6,25
RIA (in-house Tuebingen)	$y=0,565C1,271$ (r=0,818)*	5,28
DxI (Beckmann-Coulter)	$y=0,689xC0,271$ (r=0,880)*	5,15
ELISA (Mediagnost)	$y=0,678C0,327$ (r=0,869)*	5,14
BC-IRMA (Beckmann-Coulter)	$y=0,622xK0,096$ (r=0,927)*	4,32

\* $p<0,0001$

BHRH: BH salgılatıcı hormon, mak: Maksimum, Ort: Ortalama

**Tablo 4: Sağlıklı ve kısa normal çocuklarda düşük BH değeri elde edilme oranları\***

İlaç	Mak (dakika)	Ort (Aralık)	<7 µg/L %	<10 µg/L %
Piridostigmin	60	13,5 (2,5-35)	15	36
İnsulin	90	13,2 (2,7-46)	23,7	49,1
Arginin	45	16,7(4,4-45,5)	12,6	32,9
Klonidin	60	13,1 (4,5- 56,5)	10,1	23,2
L-Dopa	45	13 (1,9-40)	23,6	36,4
Glukagon	120	16,9 (1,9-49,5)	10	35

Mak: Maksimum, Ort: Ortalama

\*Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Sep;81(9):3323-7.

#### *Seks Steroidleri İle Teste Hazırlık:*

Östrojen hipofizer BH salınımını artırmaktadır. Puberteden hemen önce ve pubertenin ilk döneminde BH salınımı normal olarak BHE ile yapısal puberte ve büyüme gecikmesi arasında ayırım yapmayı güçleştirecek düzeyde azalmıştır. Ancak cins steroidleri ile uyarı

ülkeden ülkeye değişmekte ve standardı bulunmamaktadır. Yapılan primingin testin doğruluğunu artırdığına ait kanıt yoktur. Bu nedenle gecikmiş pubertesi olan adölesanlar dışında cins steroidleri ile priminguygulaması hakkında fikir birliği yoktur (2, 4, 76).

Eksojen seks steroidlerinin kullanımının yaşı ile ilgili de bir uzlaşma bulunmamakla beraber puberte Tanner evre 1-2 de ise kızlarda 11,5-12, erkeklerde 13-13,5 yaşından sonra testler seks steroid uygulamasından sonra yapılabilir. Kızlarda etinil östradiol (günde 2 kez 40 µg/m<sup>2</sup>/gün) ya da tek doz oral mikronize östrojen valerat (<20 kg: 1 mg, >20 kg: 2 mg) etinil östradiol 20 µg/gün x 3 gün; erkeklerde testosteron enantat 100 mg IM testten 2-8 gün önce bir kez yapılabilir (76). Göñç ve ark'ları kemik yaşı 9 yaş üzerinde ve puberte evresi Tanner 1-2 erkek çocuklarda 62,5 mg/m<sup>2</sup> depo testosteron (Sustanon®) 7 gün önce uygulamanın uyarı testlerinde BH düzeylerinin arttığını ve BHE düşünölen hastaların yarısında normal yanıt alındığını göstermişlerdir (77).

#### *BHUT Yanıtlarının Değerlendirilmesinde;*

Klinik olarak şiddetle BHE düşünölen hastada tepe BH <3 ng/mL olduğunda ağır BHE tanısı konulur. Türkiye'deki merkezlerde ağırlıkta 'immuno chemiluminescent assay' (ICMA) kullanılması nedeniyle (78), BHE tanısı için sınır değerin 7 ng/mL alınması önerilir (merkezin kullandığı yöntem de göz önüne alınmalıdır) (2).

#### **BHE'de Görüntöleme**

BHE tanısı alan her hastaya hipofiz ve hipotalamus bölgesinin MR görüntölemesi önerilmektedir. Görüntöleme sonucu izole BHE olan çocuklarda %40 sellar/parasellar anormal görünüm saptanırken, çoklu hipofizer hormon eksiklerinde bu oran %91,4'tür(79). Beyin MRG özellikle yenidoğanlarda orta hat defekti, mikrofallus, tekrarlayan hipoglisemi gibi bulguları olan bebeklerde değerlidir. Yenidoğan dönemi sonrası özellikle beyin tümörü veya nörolojik hastalık şüphesi yoksa hipotalamus-hipofiz bölgesi MRG yeterlidir(2). Pubertede hipofiz boyutu arttığı bilinmeli ve MRG yorumlanırken bu durum gözönüne alınmalıdır.

### **Öneri:**

**BHE tanısı alan her hastaya hipofiz ve hipotalamus bölgesinin MR görüntülemesi önerilmektedir (DII-1).**

### **BHE’de Genetik İnceleme Yapılması Gereken Durumlar**

Genetik alanında son yıllarda hızla değişmelerin olması ve birçok genetik tanı merkezlerinin kurulması ile genetik tanı yöntemleri yaygınlaşmıştır. Ayrıca yeni genler ve varyantlar da tanımlanmaya başlamıştır. Tüm kısa boylu çocuklara genetik testlerin uygulanması rutin olarak önerilmemektedir. Genetik test seçimi ise hasta bazında değerlendirilmelidir. Eğer hastada genetik araştırma yapılması uygun görülürse; kısa boylu kız çocuklarında karyotip ile teste başlamak uygun olacaktır. Önceleri fenotipik bulgulara dayanarak aday gen araştırılması tercih edilirken, ilerleyen genetik test yöntemleri sayesinde, hipotezsiz yaklaşımlarda öncelikli SNP array uygulaması tercih edilmeye başlanmıştır. Bu testin normal saptanması durumunda büyüme bozukluğu genlerini içeren WES paneli uygulanabilir. Üçüncü basamak tercih edilen test ise Silver-Russel veya Template sendromu gibi hastalıkları araştırmak amaçlı metilasyon analizidir (**D-III**) (80).

### **Öneriler:**

- **Ağır izole BHE ve aile öyküsü,**
- **Çoklu hipofizer hormon eksikliği,**
- **Özel sendromik formlar,**
- **Boyun -3 SDS altında olması,**
- **Boyun hedef boydan 3 SDS kaybı,**
- **Vücut orantısızlığı ve veya iskelet displazisi,**
- **Büyümeyi yakalayamamış SGA doğum,**
- **IGF jenerasyon testine yanıtızsızlık, düşük yanıt,**
- **Hipotalamo-hipofizer bölge görüntülemesinde edinsel bir organik nedenin**

**gösterilememesi durumunda BHE etiyolojisi için genetik araştırmalar önerilir (DIII) (81).**

### **Yenidoğanda BHE Tanısı**

Yenidoğan döneminde beklenen BH düzeyleri çocuklardan daha yüksektir (neonatal hipersomatotropizm)(27).

### **Öneri:**

**Mikropenis, hipoglisemi, travmatik doğum ve ailede bilinen BHE öyküsü varlığında yenidoğanda yaşamın ilk haftasında bakılan BH düzeyinin 7µg/L altında olması BHE düşündürür.**

Miadında veya prematüre doğan bebeklerde yaşamın ilk haftasında BH değerlerinin (poliklonal RIA) 20 µg/L üzerinde olduğu gösterilmiştir (82, 83). IGF-1 değerleri oldukça düşüktür. Süt çocuğunda IGF-1'in yaş için -2 SD altındaki değerlerinin tanıda duyarlı olduğu gösterilmiştir (47).

Binder G ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ilk haftada BH düzeyleri tarama kartlarından monoklonal duyarlı ELISA ile ölçülmüş ve 7 µg/L eşik değer olarak bulunmuştur. Bu değer altındaki değerlerin BHE'yi %90 duyarlılık ve %98,7 özgüllük ile yansıttığı gösterilmiştir (84). Sağlıklı preterm bebeklerde ise BH düzeylerinin 7,6-47,1 µg/L arasında değiştiği, bu nedenle pretermelerde sınırın 7,6 µg/L olarak alınması önerilmiştir.

Kurtoğlu S ve ark term bebeklerde postnatal haftalık BH, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini IRMA metodu ile ölçmüşlerdir (85). Bu çalışmada BH düzeylerinin ilk haftada yüksek olduğu ve giderek azaldığı buna karşılık IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin giderek arttığı ortaya konulmuştur (Ortalama BH değeri birincihafta 13,6±5,6 ng/ml, ikinci hafta 9,38±4,06, üçüncü hafta 8,73±3,19, dördüncü hafta 7,91±5,57). Bu durumda yenidoğan döneminde yorumların haftalara göre yapılması uygun gözükmektedir.

## **Sonuç**

Diğer nedenler dışlandıktan sonra oksolojik verilerin desteklediği ve BHE düşünülen bir vakada, ötiroid durumda bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilir. İki BHUT yapılır. Merkezi sinir sistemi ile ilgili bir tanımlanmış bir hastalık, genetik defekt ya da patoloji veya kranial radyoterapi öyküsü varsa, bir test yeterlidir. BHE durumunda kortizol ekseni hemen değerlendirilir. Gonadotropin ve puberte ile ilgili cins steroid düzeylerinin durumu uygun yaşta araştırılır.

## **KAYNAKLAR:**

1. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, Cutfield WS, Chatelain PG, Guilbaud O, et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. *The Journal of Pediatrics*. 1992 Dec;121(6):920–3.
2. 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.
3. Saka, N.; Akçay, T. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş-Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. Nobel Tıp Kitabevleri, 2015;1: 3-10.
4. Society GR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Nov 1;85(11):3990–3.
5. Wit JM, van Unen H. Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Archives of Disease in Childhood*. 1992 Jul 1;67(7):920–4.
6. Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, Shine B, MacGillivray M. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5691–4.
7. Luca FD, Bernasconi S, Blandino A, Cavallo L, Cisternino M. Auxological, clinical and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency. *Acta Paediatrica*. 1995 May 84(5):561–5.
8. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. 2007; *Hormone Research* 68:1-120.
9. Lifshitz F. *Pediatric endocrinology (5th ed.) Growth and growth disorders*. New York: Informa Healthcare;2007(vol 2):1-182.
10. Cohen LE. Genetic Regulation of the Embryology of the Pituitary Gland and Somatotrophs. *ENDO*. 2000;12(2):99–106.
11. Izenberg N, Rosenbturn M, Parks JS. The Endocrine Spectrum of Septo-optic Dysplasia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984 Nov;23(11):632–6.
12. Saranac L, Gucev Z. New insights into septo-optic dysplasia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2014;35(1):123–7.



13. Polizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfré L, Ruggieri M. Septo-Optic Dysplasia Complex: A Heterogeneous Malformation Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2006 Jan;34(1):66–71.
14. Biesecker LG, Abbott M, Allen J, Clericuzio C, Feuillan P, Graham JM, et al. Report from the workshop on Pallister-Hall syndrome and related phenotypes. *Am J Med Genet*. 1996 Oct 2;65(1):76–81.
15. Leblanc T, Gluckman E, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Diamond-Blackfan anemia. *The Journal of Pediatrics*. 2003 Mar;142(3):358.
16. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):129–33.
17. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2000 Jul;137(1):42–9.
18. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Seven F. Hypopituitarism and Stalk Agenesis: A Congenital Syndrome Worsened by Breech Delivery? *Horm Res*. 1991;35(3–4):104–8.
19. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G. Phenotype and Genetic Analysis of a Syndrome Caused by an Inactivating Mutation in the Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor: Dwarfism of Sindh1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998 Nov 1;83(11):4065–74.
20. Hernández LM, Lee PDK, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2007 Nov 8;10(4):351–7.
21. Mullis PE, Akinci A, Kanaka C, Eblé A, Brook CGD. Prevalence of Human Growth Hormone-1 Gene Deletions among Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency from Different Populations. *Pediatr Res*. 1992 May;31(5):532–4.
22. Rivarola MA, Phillips JA, Migeon CJ, Heinrich JJ, Hjelle BJ. Phenotypic heterogeneity in familial isolated growth hormone deficiency type I-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Jul;59(1):34–40.
23. Cogan JD, Ramel B, Lehto M, Phillips J, Prince M, Blizzard RM, et al. A recurring dominant negative mutation causes autosomal dominant growth hormone deficiency--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(12):3591–5.

24. Salemi S, Yousefi S, Baltensperger K, Robinson ICAF, Eblé A, Simon D, et al. Variability of isolated autosomal dominant GH deficiency (IGHD II): impact of the P89L GH mutation on clinical follow-up and GH secretion. *eur j endocrinol*. 2005;153(6):791–802.
25. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol*. 2005;63(2):121–30.
26. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA, Souza AH, Gondo RG, et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):917–23.
27. Laron Z, Mannheimer S, Pertzalan A, Nitzan M. Serum growth hormone concentration in full term infants. *Isr J Med Sci*. 1966;2(6):770–3.
28. Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJL, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, et al. Phenotype: Genotype Relationships in Growth Hormone Insensitivity Syndrome<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997 Nov 1 ;82(11):3529–35.
29. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the Growth Hormone Receptor in Children with Idiopathic Short Stature. *N Engl J Med*. 1995 Oct 26 ;333(17):1093–8.
30. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Feb;25(1):101–13.
31. Raile K, Klammt J, Schneider A, Keller A, Laue S, Smith R, et al. Clinical and Functional Characteristics of the Human Arg59Ter Insulin-Like Growth Factor I Receptor (IGF1R) Mutation: Implications for a Gene Dosage Effect of the Human IGF1R. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jun 1 ;91(6):2264–71.
32. Robertson PL. Pediatric Brain Tumors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 1998 Jun ;25(2):323–39.
33. Sklar CA. Craniopharyngioma: Endocrine Sequelae of Treatment. *Pediatr Neurosurg* . 1994 ;21(1):120–3.
34. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999 Dec 1 ;84(12):4385–9.
35. Robertson PL. Pediatric Brain Tumors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 1998 Jun ;25(2):323–39.
36. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Apr 1;85(4):1353–61.

37. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Radiation for Brain Tumors. *N Engl J Med*. 1993 Jan 14 ;328(2):87–94.
38. Ünlühizarci K, Bayram F, Çolak R, Öztürk F, Selçuklu A, Durak AC, et al. Distinct Radiological and Clinical Appearance of Lymphocytic Hypophysitis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 May 1 ;86(5):1861–4.
39. Guillaume A, Benoit O, Gourmelen M, Richardet JM. Relationship between Sleep Stage IV Deficit and Reversible HGH Deficiency in Psychosocial Dwarfism. *Pediatr Res*. 1982 Apr;16(4):299–303.
40. Rogol AD. Emotional Deprivation in Children: Growth Faltering and Reversible Hypopituitarism. *Front Endocrinol*. 2020 Oct 7;11:596144. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.596144/full>
41. Cameron N, Bogin B, editors. *Human growth and development*. Second edition. London, UK: Elsevier/AP; 2012. 582 p.
42. Cameron N. The Methods of Auxological Anthropometry. In: Falkner F, Tanner JM, editors. *Human Growth*. Boston, MA: Springer US; 1978. p. 35–90. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-2622-9\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-2622-9_3)
43. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2015 Apr;174(4):419–27.
44. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 Levels of Turkish Children during Childhood and Adolescence: Establishment of Reference Ranges with Emphasis on Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2006 ;65(2):96–105.
45. Wetterau LA. The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012 Jan 1;25(11–12).
46. Turan S, Bereket A, Furman A, Omar A, Berber M, Ozen A, et al. The effect of economic status on height, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in healthy Turkish children. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Jun 1;61(6):752–8.
47. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein 3 as Diagnostic Markers of Growth Hormone Deficiency in Infancy. *Horm Res Paediatr*. 2005 ;63(1):15–21.
48. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we

still need a second GH stimulation test?: Height velocity and IGF-I in GH insufficiency. *Clinical Endocrinology*. 2002 Aug ;57(2):161–7.

49. Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, Hindmarsh PC, Preece MA, Brook CG. Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child*. 1999 May;80(5):443–7.

50. Bussi eres L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children: IGF-1 reference values. *Clinical Endocrinology*. 2000 Jun;52(6):735–9.

51. Hintz RL. The role of auxologic and growth factor measurements in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Pediatrics*. 1998 Aug;102(2 Pt 3):524–6.

52. Juul A, Skakkebak NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *The Journal of Pediatrics*. 1997 Feb ;130(2):197–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347697703433>

53. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argir  G, Vaccaro F, et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin Endocrinol*. 1995 Jul;43(1):43–7.

54. Badaru A, Wilson D. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2004 Aug 1 ;15(6):252–8.

55. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, et al. Free Insulin-Like Growth Factor I Serum Levels in 1430 Healthy Children and Adults, and Its Diagnostic Value in Patients Suspected of Growth Hormone Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997 Aug 1;82(8):2497–502.

56. Study Group on Physiopathology of growth processes, Council of ISPED, Federico G, Street ME, Maghnie M, Caruso-Nicoletti M, et al. Assessment of serum IGF-I concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: A proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Endocrinol Invest*. 2006 Sep;29(8):732–7.

57. Juul A. Determination of Insulin-Like Growth Factor I in Children: Normal Values and Clinical Use. *Horm Res Paediatr*. 2001;55(Suppl. 2):94–9.

58. Buscher AK, Buscher R, Pridzun L, Langkamp M, Wachendorfer N, Hoyer PF, et al. Functional and total IGFBP3 for the assessment of disorders of the GH/IGF1 axis in children

with chronic kidney disease, GH deficiency, or short stature after SGA status at birth. *European Journal of Endocrinology*. 2012 May 1;166(5):923–31.

59. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008 Nov 1;93(11):4210–7.

60. Inoue-Lima TH, Vasques GA, Scalco RC, Nakaguma M, Mendonca BB, Arnhold IJP, et al. IGF-1 assessed by pubertal status has the best positive predictive power for GH deficiency diagnosis in peripubertal children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019 Feb 25;32(2):173–9.

61. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, et al. The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections*. 2018 Jun;7(6):R212–22.

62. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 May 1;99(5):1712–21.

63. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee. *The Journal of Pediatrics*. 2003 Oct;143(4):415–21.

64. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hindmarsh P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A, et al. Diagnosis of Growth Hormone (GH) Deficiency and the Use of GH in Children with Growth Disorders. *Horm Res Paediatr*. 1999;51(6):284–99.

65. Wood P. Growth Hormone: Its Measurement and the Need for Assay Harmonization. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(5):471–82.

66. Andersson AM, Ørskov H, Ranke MB, Shalet S, Skakkebaek NE. Interpretation of growth hormone provocative tests: comparison of cut-off values in four European laboratories. *European Journal of Endocrinology*. 1995 Mar;132(3):340–3.

67. Strasburger CJ, Wu Z, Pflaum CD, Dressendörfer RA. Immunofunctional assay of human growth hormone (hGH) in serum: a possible consensus for quantitative hGH measurement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Jul;81(7):2613–20.

68. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, Vogel M, Koerner A, Thiery J, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *European Journal of Endocrinology*. 2014 Sep;171(3):389–97.
69. Hayakawa T, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Hayashi R, Takahara M, et al. Evaluation of Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis by the GHRP2 Test: Comparison With the Insulin Tolerance Test. *Journal of the Endocrine Society*. 2018 Aug 1;2(8):860–9.
70. Lone SW, Khan YN, Qamar F, Atta I, Ibrahim MN, Raza J. Safety of insulin tolerance test for the assessment of growth hormone deficiency in children. *J Pak Med Assoc*. 2011 Feb;61(2):153–7.
71. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Sep;81(9):3323–7.
72. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Feb;174(2):P1–9.
73. Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Adachi M. Growth Hormone Response to GH-Releasing Peptide-2 in Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010 Jan;23(5).
74. Thieme F, Vogel M, Gausche R, Beger C, Vasilakis IA, Kratzsch J, et al. The Influence of Body Mass Index on the Growth Hormone Peak Response regarding Growth Hormone Stimulation Tests in Children. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(5):452–60.
75. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of Body Mass Index on Peak Growth Hormone Response to Provocative Testing in Children with Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Dec 1;94(12):4875–81.
76. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994 Aug ;79(2):537–41.
77. Gönc EN, Yordam N, Kandemir N, Alikasifoglu A. Comparison of stimulated growth hormone levels in primed versus unprimed provocative tests. Effect of various testosterone doses on growth hormone levels. *Horm Res*. 2001;56(1–2):32–7.

78. Poyrazoğlu Ş, Akçay T, Arslanoğlu İ, Atabek ME, Atay Z, Berberoğlu M, et al. Current Practice in Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood: A Survey from Turkey. *Jcrpe*. 2015 Mar 5;7(1):37–44.
79. Hwang J, Jo SW, Kwon EB, Lee SA, Chang SK. Prevalence of brain MRI findings in children with nonacquired growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2021 Jul;63(7):1121–33.
80. Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the Patient With Short Stature: Genetic Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Mar 10;108(4):1007–17.
81. Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Feb;25(1):1–17.
82. Ogilvy-Stuart AL. Growth Hormone Deficiency (GHD) from Birth to 2 Years of Age: Diagnostic Specifics of GHD during the Early Phase of Life. *Horm Res Paediatr*. 2003;60(Suppl. 1):2–9.
83. Miller JD, Esparza A, Wright NM, Garimella V, Lai J, Lester SE, et al. Spontaneous growth hormone release in term infants: changes during the first four days of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993 Apr;76(4):1058–62.
84. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational Approach to the Diagnosis of Severe Growth Hormone Deficiency in the Newborn. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 May 1;95(5):2219–26.
85. Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyildiz B. Growth Hormone, Insulin Like Growth Factor-1, and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 Levels in the Neonatal Period: A Preliminary Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010 Jan;23(9).

# BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNDE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

**İlker Tolga Özgen, Feyza Darendeliler**

## **Giriş**

UzlaşI raporunun bu bölümünde, daha önce 2014 yılında yayınlanmış olan ‘Çocuk Endokrinolojisinde UzlaşIlar’ kitabında yer alan “Büyüme Hormonu Eksikliğinin (BHE) Tedavisi” bölümündeki bilgiler güncellenmiştir (1).

Büyüme hormonu (BH) tedavisinde, mümkün olan en düşük maliyet ve yan etki oranlarıyla boyun kısa sürede normal sınırlar içine girmesi ve erişkin boyun hedef boy aralığında olması hedeflenmektedir.

## **Öneriler:**

### **Etkinlik**

- BHE’nde BH tedavisi etkili bir yöntemdir (DI-1).

### **Büyüme Hormonu Tedavisi Başlama Yaşı**

- Erken yaşta tanı ve tedavi önemlidir (DII-3).
- Malignite hastaları dışında BHE tanısı konulan hastalara tanı konar konmaz tedavi başlanmalıdır (DII-2).
- Büyümesi olumsuz etkilenmiş ve dinamik testlerle BHE gösterilmiş (altta yatan Fanconi anemisi, Bloom sendromu, kromozom kırıkları, DNA onarım bozuklukları vb. gibi kanser yatkınlığı olan hastalar hariç) kanserden sağ kalan hastalarda ve ALL’de tedavi tamamlandıktan en az 1 yıl sonra BH tedavisi başlanabilir (DIII).
- MRI’da rezidü kitle ilerlemiyorsa onkoloji ile konsülte edilerek BH tedavisi başlanabilir (DIII).
- Kranyofarenjioma vakalarında tümör kontrol altına alındıktan sonradavisi



başlanabilir (DII-3).

### **Doz**

- BH derialtı yoluyla ve her gün (haftada 7 gün) akşamları uygulanır.
- BH tedavisinin başlangıç dozu 0.16–0.24 mg/kg/hafta (22–35 µg/kg/gün) olarak önerilmektedir (DII-3).
- Obez hastalarda doz 4,8-7,2 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak kullanılabilir (DII-3).
- Tedavi başlangıç yaşı küçük ve prepubertal dönemde, ağır BHE olan (pik BH düzeyi <5 ng/mL) ya da hedef boyu iyi (hedef boy SDS>0) olan olgularda önerilen doz aralığının alt sınırından tedavi başlanabilir (DIII).
- Tanı yaşı ileri (kızlarda >10-12, erkeklerde >12-14) ve boy ağır kısa ise başlangıç dozu artırılmış olarak başlanabilir.

### **Büyüme Hormonu Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi**

- Birinci yılın sonunda tedavi etkinliği yaşa uygun tablolara göre (Ek Tablo 1- 3) değerlendirilmeli, boy kazanımı yetersiz olan hastalarda tanı doğru ve uyum iyi ise ve araya giren büyümede yavaşlama yapan ek bir komorbidite yoksa, IGF-1 düzeyleri de göz önünde bulundurularak (Şekil 1), prepübertal dönem için önerilen doz aralığının maksimum düzeyinde doz artırılabilir (DII-3)
- IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri 6 ay ara ile kontrol edilmelidir. İlk yıl en çok +2.5 SDS, ikinci yıldan itibaren en çok +2 SDS olacak şekilde BH dozu düzenlenmelidir.(DIII)
- IGF-1 düzeyi düşük ve büyüme hızı artmamış hastalarda tedaviye uyum sorgulanmalı, tedaviye uyum ile ilgili bir sorun yoksa BH dozu %20 artırılmalıdır.(DIII)
- Büyüme yanıtı iyi olan hastalarda IGF-1 düzeyi düşük dahi olsa doz değişikliği yapmaya gerek yoktur.(DIII)

### **Pübertede Büyüme Hormonu Tedavi Dozu**

- Prepubertal erken yaşlarda BH tedavisi başlandıysa ve püberte başlangıcında öngörülen nihai boy, hedef boya uygunsa pübertede doz artırmaya gerek yoktur (DII-3).
- Tedaviye peripübertal / pübertal yaşlarda başlandıysa ve öngörülen nihai boy özellikle 3. persantil altındaysa BH dozunun pübertede artırılması önerilir. Ancak fizyolojik dozlarda BH dozu artışının büyüme hızını yeterli derecede artırmadığı gösterilmiştir. 67 µg/kg/gün dozuyla pubertede dahi iyi bir boy kazanımı sağlanabilir (DII.1).

### **Büyüme Hormonu Tedavisi Sırasında Klinik İzlem**

- 3-6 aylık aralıklarla boy, ağırlık ölçümü, klinik bulgular ve pubertenin değerlendirilmesi (DIII),
- Büyüme hızı ve boy SDS hesaplanması,
- Spinal radyasyon almış veya skolyoza yatkın/skolyozu olan hastalarda vücut oranları ölçümü,
- 5 yaş altında baş çevresi ölçümü,
- Olası yan etkiler açısından öykü ve fizik muayene ile denetleme,
- Kortizol eksikliği açısından klinik bulgulara dikkat edilmesi,

### **Büyüme Hormonu Tedavisi Sırasında Laboratuvar İzlem**

- IGF-1 düzeyinin izlenmesi (en az yılda bir) (DIII),
- Tiroit fonksiyon testleri izlemi (en az yılda bir) (DIII),
- Kemik yaşı tayini (1-2 yılda bir) (DIII),
- Açlık kan şekeri ve insülin düzeyi izlenmesi ve riskli hastalarda gerekirse ek tetkikler (DII-1),
- Olası yan etkilere ait fizik muayene bulgularına göre uygun ek laboratuvar tetkiklerinin istenmesi (DIII),

- Kortizol eksikliği açısından gerekirse kortizol düzeyleri (DII-3).

### **Büyüme Hormonu Dışında Diğer Eksik Hormonların Yerine Konması**

- Kortizol eksikliği varsa öncelikle kortizol tedavisi başlanır (DII-1).
- Hipotiroidizm varsa tiroit hormon başlanır ve izlemde sT4 normal sınırlarda tutulur (DIII).
- BH tedavisi erken yaşta başlanan ve puberte öncesi büyüme yanıtı iyi olan hastalarda seks steroid hormonlarına uygun kronolojik yaşta (kızlarda 10-12, erkeklerde 12-14 yaş) başlanır (DIII).
- Tedaviye geç başlanmış ve BH ile uzaması iyi ise seks steroid tedavisinin eklenmesi geciktirilebilir (kızlar: 13-14, erkekler: 14-15 yaş) (DIII).

### **BH Tedavisinin Sonlandırılması**

- Büyüme hızı 2 cm/yıl'ın altında ise ve / veya kemik yaşı erkeklerde  $\geq 16$ , kızlarda  $\geq 14$  yaş ise hedef boy gözetmeksizin tedavi kesilir (DII-3).

## **BH Tedavisi**

### **Başlama Yaşı**

### **Veriler**

Tanı yaşı ve özellikle prepubertal tedavi süresi erişkin boyu olumlu yönde etkileyen en önemli faktörlerdendir. Ayrıca erken yaşta tedavi başlanan olguların hedef boylarına yakın bir boya ulaştıkları gösterilmiştir (2-4) (DII-2). Dolayısı ile malignite dışındaki BHE vakalarında uygun tetkikler ile tanı konur konmaz tedavinin hemen başlatılması konusunda görüş birliği vardır (5, 6).

Hipotalamo hipofizer bölge dışından kaynaklı beyin tümörlerinde gelişen ve klinik ve BH uyarı testleri (BHUT) ile belirlenmiş olan BHE'de tedavinin radyoterapi-kemoterapi

bitiminden en az 1 yıl sonra ve hasta kesin remisyonda ise başlaması önerilmektedir (7, 8) **(DIII)**.

Yenidoğan döneminde BHE'de tanı konar konmaz özellikle metabolik etkileri açısından tedavi başlanmalıdır (9, 10).

### **Etkinlik**

İzole BHE olguları tedavi edilmedikleri takdirde boy standart sapma skorlarının (SDS) -3,9 ile -6,1 arasında değiştiği gösterilmiştir (11,12). Rekombinant BH 1985'de kullanımının onay almasından sonra yıllar içinde BH tedavisinin etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Tedavi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda (izole veya çoğul hormon eksiklikleri) boy SDS değerlerinin o topluma özgü normal sınırların içine girdiği ve hedef boya ulaştığı gösterilmiştir (13-15). Farmakoepidemiolojik bir veritabanı olan KIGS verilerinin değerlendirildiği bir raporda, tedavi alan idiyopatik BHE olgularında nihai boy SDS medyan değeri kızlarda -1,47 erkeklerde ise -1,16 olarak saptanmış ayrıca tedavi ile boy SDS değerlerinde medyan olarak kızlarda 2,07 SDS erkeklerde ise 1,79 SDS iyileşme saptanmıştır (13). Bu verilere ek olarak Uluslararası Endokrinoloji Dernekleri tarafından BH tedavisinin oldukça etkin bir yöntem olduğu bildirilmiştir (6). Özellikle tedavinin başlangıç döneminde BH'nin ilk 1-2 yılda büyüme hızını önemli ölçüde arttırdığı kontrollü bir çalışmada kanıtlanmıştır (4). Bu verilerin ışığı altında BH tedavisinin etkinliği konusunda şüphe yoktur **(DI-1)**.

### **Doz**

İlk keşfinden itibaren çeşitli BH tedavi rejimleri denemiş son olarak günlük kullanımın optimum fayda sağladığı kanıtlanmıştır (14-18). Tedavi doz ayarlamasının kg başına ya da vücut yüzey alanına (özellikle obezite varlığında) göre ayarlanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda doz ile yıllık büyüme hızı arasında ilişki gösterilmiş, daha yüksek dozların daha iyi büyüme cevabı verdiği kanıtlanmıştır (19). Bu çalışmalar ışığında ABD'de yüksekçe doz (43 µg/kg/gün) BH tedavisi başlanmaktadır. Buna karşın Avrupa'da BH tedavisinin başlangıç dozu 0,16-0,24 mg/kg/hafta (22-35 µg/kg/gün)ya da 4,8-7,2 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak önerilmektedir (4, 5, 20) **(DII-3)**. Bu doz aralığında hastaların büyük çoğunluğunun normal bir erişkin boya ulaşabildiği gösterilmiştir.

Ancak, halen bazı olgularda istenilen sonuçlara ulaşılamamaktadır. Bunun nedeni BH tedavisine yanıtı etkileyen çeşitli faktörlerin olmasıdır.

### **BH Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi**

BH tedavisine kısa dönem veya uzun dönemde büyüme yanıtını etkileyen önemli faktörler tedavi başlangıcında yaş, boy, BH dozu, sıklık, BH testlerindeki BH doruk değeri ve anne-baba boyudur (11, 16, 21, 22). Yaş ne kadar küçükse, boy ne kadar kısa ise, kullanılan doz yüksek ise, BH hergün uygulanırsa, BH uyarı testlerinde BH doruk değeri ne kadar düşükse ve tanı sırasında çocuğun boyu anne-baba boy ortalama değerinden ne kadar düşükse tedaviye yanıt o kadar yüksektir. Bunların dışında tedavi süresi ne kadar uzunsa ve prepubertal dönemde tedavi ne kadar uzunsa nihai boy o kadar iyidir. Ayrıca birçok çalışmada özellikle tedaviye 1. yıl yanıtının nihai boy ile ilintili olduğu gösterilmiştir (23-25).

Büyüme üzerine etki eden faktörleri ve bireysel olarak kişinin yanıt düzeyini göz önüne alarak uygun dozda verilen BH tedavisi etkili büyüme (Yarar), güvenilirlik (Risk) ve kaynak (Maliyet) açısından uygun olacaktır.

BH tedavisine yanıtın öngörülerek bireyselleştirilmiş tedavi uygulamasına yönelik olarak farklı yöntemler uygulanabilir (19-21, 25).

### **Matematik Modeller**

Doz ayarlaması için değişik matematik modeller önerilmiştir (19-21). Bu modeller kullanılarak tedaviyi etkileyen faktörlere göre tedavi öncesi doz belirlenen ve ampirik doz verilen grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada iki yıllık ortalama SDS kazanımlarının benzer olmasına karşın tedaviye alınan cevaptaki değişkenliğin matematik modeller kullanılarak doz belirlenen grupta düştüğü ve boy SDS değişimlerinin daha öngörülebilir olduğu bildirilmiştir (21). Bununla beraber bu modeller kullanılarak tedavi edilmiş ve final boy verilerine ulaşılmış prospektif vaka kontrollü çalışmalara rastlanmamıştır. Ayrıca çeşitli çalışmalarda çeşitli modeller elde edilmiştir (19-21). Modellerin nihai boy öngörüsü %60-70 civarındadır (hata payı 0,6-0,8 SD). Ancak bu modellerin klinikte kullanımı pratik değildir. Yine de BHE ne kadar ağırsa, başlangıç yaşı ne kadar küçükse ve hedef boyu ne kadar iyi ise önerilen aralıkta daha düşük dozlarla dahi iyi yanıt alınabileceği belirtilmektedir (6, 25) (**DII-1**).

## Etkinlik Değerlendirilmesi ve Doz Düzenlenmesi

BHE'de tedavinin amacı yıllık büyüme hızını arttırarak erişkin boyun hedef boya göre normal aralığa getirilmesidir. Dolayısı ile tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yıllık uzama hızlarındaki değişimler büyük ölçüde yol göstericidir.

Birinci yılın sonundaki büyüme hızı ve alınan cevaba göre doz ayarlanması önerilmektedir (5) (**DIII**). Birçok uzman bu konuda fikir birliğine varmıştır. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için 3 yöntem geliştirilmiştir. BH tedavisine yetersiz yanıt kriterleri aşağıda verilmiştir (26-29).

- a. Yaş ve cinsiyete göre büyüme hızı tedaviye karşın yıllık  $<-1$  SD ise (Bakker ve ark),
- b. Boy SDS değişimi ( $\Delta$ Boy SDS 1. Yıl);  
Hafif olgularda (BH pik yanıtı  $>5$  ng/mL)  $<0,3$ ,  
Ağır olgularda (BH pik yanıtı  $<5$  ng/mL)  $<0,4$  (Ranke ve ark),
- c. Boy SDS değişimi ( $\Delta$ Boy SDS 1. Yıl)  $<0,5$  (Bang ve ark).

İlk 1 yıldaki  $\Delta$ Boy SDS'de değişkenlik yaşa bağlı olarak değiştiği için BH tedavisine yanıt öngörüsüne farklı bir yaklaşım ile yaşa göre büyüme hızı yanıt eğrileri ile elde edilmiştir. 3165 BHE olan prepubertal vakanın retrospektif olarak BH tedavisi altında büyüme yanıtları değerlendirilmiş ve tedaviye başlama yaşına göre vakaların 1.yıl büyüme hızı eğrileri hazırlanmıştır (27). Bu değerlendirmede kullanılan ortalama BH dozu 42 (35-50)  $\mu$ g/kg/gün'dür. (Tablo Ek 1). Büyüme yanıtının alt sınırı olarak -1 SD alınmıştır. Bu eğriler kız ve erkekler için ayrı ayrı hazırlanmıştır (Ek 1). Bununla birlikte, daha güncel başka bir farmakoepidemiolojik veri tabanına dayanılarak BHE'de 1. ve 2.yıl büyüme hızı yanıt eğrileri BHE'nin ağır (BH pik  $<5$  ng/ml, n= 2863) veya daha hafif (BH pik 5-10 ng/ml, n=4663) olmasına göre ayrı ayrı hazırlanmıştır (28). Burada da büyüme hızı alt sınır normal değeri -1 SD alınmıştır. Kullanılan doz 32  $\mu$ g/kg/gün'dür. (Ek 2 ve Ek 3).

Bu eğrilere dayanarak BH tedavisi alan bir vakanın büyüme yanıtı değerlendirilebilir ve yetersiz ise buna göretekrar değerlendirme yapılabilir (**DIII**).

## IGF-I Düzeylerinin İzlem ve Tedavideki Yeri

BH tedavisi sırasında IGF1 düzeylerinin doza bağılı değişiklik gösterdiği bilinmektedir (30). BH tedavisi sırasında tedaviye uyumu, tedavinin etkinliği ve güvenilirliğini IGF-1 düzeyleri ile takip edilmesi önerilmektedir (6). Bu kullanımın yanı sıra BH tedavisinin daha etkin bir şekilde uygulanabilmesi için hedef IGF-1 değerlerinin kullanılmasını öneren gruplar vardır (31, 32) **(DIII)**.

Tedavi ile IGF1 'deki değişimlerin erişkin boyu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (30). Hedef IGF1 SDS düzeyinin 0 SDS olması ve +2 SDS üzerine çıkmaması önerilir. Ancak bazı durumlarda hedef IGF-1 değerlerinin aşağıdaki Tablo 1'de gösterildiği gibi uygulanması önerilmiştir (Tablo 1). Buna karşın bu yöntem kullanıldığı ve daha başarılı sonuçlar alındığına dair henüz bir kanıt yoktur. Ayrıca daha önceki epidemiyolojik çalışmaların ışığı altında uzun süre suprafizyolojik IGF-1 düzeylerinden mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir. Doz titrasyonu yapılırken, BH dozunun %20 artırılmasının IGF-1 düzeyinde yaklaşık 1 SDS değişiklik oluşturduğu göz önüne alınmalıdır (33).

**Tablo 1:** IGF-1 titrasyonu ile bireysel BH dozu ayarlama (31, 32)

<b>DÖNEMLER</b>	<b>Büyümede yakalama</b>	<b>İdame</b>	<b>Ergenlik</b>	<b>Geçiş</b>
<b>Tedavinin amacı</b>	Hızlı yakalama	Büyümenin devamı	Erişkin boyun artırılması	Kemik sağlığı ve vücut kompozisyon
<b>IGF1 SDS (yan etki izlenmesi ile beraber)</b>	+2 ve +3 SDS arası olabilir	-1 ve +1 SDS arası Eğer büyüme yeterli değilse +2'yi hedefle	+1 ve +2 SDS arası	0 ve +1 SDS arası

## **Pübertede BH Tedavi Dozu**

### **Veriler**

BH tedavisi uygulanan BHE vakalarında erişkin boyu etkileyen en önemli faktör prepubertal dönemde tedavi ile kazanılan boydur (13,21). Pübertede boy kazancı fazla

olmamaktadır (13). Prepubertal erken yaşlarda BH tedavisi başlandıysa ve puberte başlangıcında öngörülen nihai boy, hedef boya uygunsa pubertede ek müdahaleye gerek yoktur. Ancak özellikle tedaviye peri / pubertal yaşlarda geç başlanan ve puberte başlangıcında boy SDS'si iyi olmayan ve öngörülen nihai boy <3. persantil ise bu vakalarda pubertede boy kazancını arttırmak için değişik yöntemler denenmiştir. Bunlardan biri pubertede BH dozunun artırılmasıdır. Normalde pubertede BH salgılanmasının prepubertal döneme göre 2-4 misli arttığı gösterilmiştir (34). BHE vakalarında pubertede yüksek doz BH kullanımının boy kazanımı üzerine etkisini araştıran 111 olgunun yer aldığı bir çalışmada prepubertal dönemde 33 µg/kg/gün dozunda tedavi alırken puberte başlangıcından itibaren BH tedavisini 33 µg/kg/gün ve 67 µg/kg/gün kullanan iki grup karşılaştırılmış. Pubertal boy kazanımının yüksek doz alan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (35) (**DII-1**). Boy SDS değişimi yüksek doz kullanan grupta 0,73 iken düşük doz kullanan grupta 0,41 (p <0,05) olarak kalmıştır (34). Bir başka çalışmada 67 µg/kg/gün kullanan grupta IGF-1 düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği ve boy kazanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Pubertede fizyolojik dozlarda artış (40- 50 µg/kg/gün) nihai boyu etkilememektedir (36, 37).

### **İntrakranyal / Hipofizer Tümörü Olan / Kanser Tedavisi Görmüş Hastalarda Gelişen BHE'nin Tedavisi**

Çocukluk yaş grubunda kanser vakalarına sık rastlanmaktadır. Tüm kanser vakaları düşünüldüğünde 5 yıllık sağkalım oranları gelişen tedavi yöntemleri ile % 80'lere ulaşmıştır. Kanserden sağkalan hastalarda tüm hayatları boyunca yaklaşık %40-50 arasında endokrin bir bozukluk görülebilmektedir (7). İntrakranyal ya da hipofizer tümörü olan ya da kanser tedavisi görmüş hastalarda kitlenin kendi destrüktif etkisi ile ya da uygulanan radyoterapi nedeni ile hipofizer yetmezlik ve BHE görülebilmektedir (8). Bu hastalarda BH replasmanı normal bir erişkin boya ulaşmanın yanı sıra BHE'nin metabolik yan etkilerinden hastayı korur ve hayat kalitesini yükseltir (8). Buna karşın BH ve IGF-1'in preproliferatif anjiojenik ve anti-apoptotik özellikleri olması nedeni ile nüks oluşturma veya yeni kanser oluşturma potansiyeli, güvenliği ile ilgili soru yaratmaktadır (8). SAGhe çalışmasında uzun dönem mortalite incelendiğinde kanser tanımlı hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu durumun altta yatan hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (38). Bu çalışmadaki sonuçların daha önce BH tedavisi almamış hasta gruplarındaki mortalite oranlarıyla benzer olması BH tedavisinin mortalite üzerine büyük bir fark yaratmadığını



düşündürmüştür (34). Kranyofarengiomaların yaklaşık %17-36'sında rekürrens gösterdiği bilinmektedir (39, 40). Buna karşın kranyofarengioma vakalarında BH yerine koyma tedavisinin rekürrens ve progresyon üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını gösteren metaanalizler yayınlanmıştır (39, 40). Kranyofarengioma vakalarında BHE gelişir ve ağır metabolik etkileri ortaya çıkarsa çok uzun süre beklemeye gerek olmadan operasyondan 3 ay sonra bile tümör kontrol altına alınmışsa tedavi verilebileceği belirtilmektedir (8). Öte yandan malign kanser hastalığından sağ kalanlarda BH tedavisi başlanırken daha dikkatli olunması gerekmektedir. Aile ile birlikte onkoloji uzmanında fikri alınarak kanser tedavisi bittikten en az bir yıl sonra (kansere gelişimine yatkınlık yaratan bir faktör yoksa) tedavi başlanabileceği önerilmiştir (7) **(DIII)**. Buna karşın BH yerine koyma tedavisinin başlanma zamanı için kesin bir öneride bulunmak için yeterli veri yoktur. BH tedavi ilkeleri bu çocuklarda diğer çocuklara benzerdir. Ancak kraniyospinal radyoterapi alanlarda spinal uzamanın olmaması nedeni ile erişkin boy çok başarılı değildir.

### **BH Tedavisi Sırasında Klinik İzlem**

BHE olan çocuklarda BH tedavisine “**büyüme cevabının**” değerlendirilmesi klinik izlemdeki en önemli kriterdir (41, 42) Ayrıca tedavi ile femur başı epifiz kauması, kafa iç, basınç artışı, skolyoz gibi yan etkiler tedavi sırasında görülebilir (5). Bu nedenle bu çocuklar her 3-6 ayda bir değerlendirilmeli, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılmalı ve potansiyel yan etkiler açısından kontrol edilmelidir. Boydaki ve büyüme hızındaki artış BH tedavisine cevabın en önemli göstergesidir (41, 42).

Büyüme hızı en az altı aylık ara ile hesaplanmalıdır (43). Karşılaştırma amacı ile verilerin yaş ve cinsiyete göre “boy SDS”sinde artışın ( $\Delta$ ) olarak ifadesi daha uygundur (41, 42)

Tedavi öncesinde güvenilir bir büyüme hızı tespitinin olması cevabın karşılaştırılması açısından, şart olmamakla birlikte, yararlıdır. BH tedavisinin etkinliği konusunda daha kesin bir kanıt da bir yıllık tedavi ile boy SDS’indeki değişimdir. Tedavinin ilk bir-iki yılında büyüme oldukça hızlanır. Bu “büyümeyi yakalama” (‘catch-up growth’) periyodunun ardından büyüme hızı “normal” düzeye iner ancak genellikle tedavi öncesindeki büyüme hızının üzerinde kalır (43) **(DIII)**.

Gövde / boy oranlarının değerlendirilmesi özellikle spinal radyasyon almış olanlarda ve BH tedavisi yan etkisi olarak gelişebilecek veya önceden varsa derecesi artabilecek skolyozun değerlendirilmesi açısından önemlidir (42).

Bu hastalar BH olası yan etkileri ve uygun yaşa ulaştıklarında puberte gelişimi açısından da her 3-6 ayda bir değerlendirilmelidir (42).

İzlemde gelişebilecek kortizol eksikliğinin klinik bulguları açısından da dikkatli olunmalıdır (44).

### **BH Tedavisi Sırasında Laboratuvar İzlem**

Tedavi sırasında serum IGF-1 düzeyinin izlenmesi özellikle hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin güvenli sınırlarda olması açısından önerilmektedir (43). Epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı erişkin bireylerde kanser riski ve IGF-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (45-47). Özetle sağlıklı bireylerde yüksek-normal IGF-1 düzeyi bazı kanserler için artmış risk ile ilişkili olabilir (8). Bununla birlikte serum IGF-1 düzeyleri koruyucu görünmektedir. BH tedavisi ile IGF-1 ve IGF-1BP-3 düzeyleri birlikte artış gösterir, yani BH tedavisi kanser riskini artırmayabilir (18, 48). Henüz BH tedavisi alan hastalarda IGF-1 ve IGF-1BP-3 düzeylerinin kanser riskini etkilediği yönünde net bir veri yoktur (48). Bununla birlikte tedavi sırasında IGF-1 düzeylerinin normal aralıklarda tutulması daha uygun ve güvenli olacaktır (43, 50). “The Drugs and The Therapeutics Committee of ESPE” ve “Consensus of Growth Hormone Research Society” çocuklarda BH tedavisi sırasında IGF-1 düzeyinin denetlenmesini ve suprafizyolojik IGF-1 düzeylerinden sakınılmasını önerir (49, 51) **(DIII)**. Tedavinin başlangıç döneminde (ilk iki yıl) oluşan hızlı büyüme (büyüme yakalama etkisi) için IGF-1 düzeylerinin yüksek olması (sıklıkla +2 ile +3 SD ) gerekebilir (18). Özellikle IGF-1BP-3 artışının da eşlik ettiği bu kısa bir periyoda özgü IGF-1 yüksekliğinin yaşamın ileri döneminde kanser riskini etkileme olasılığı görünmemektedir (18, 48). BH tedavisi sırasında IGF-1BP-3 düzeyini denetlemenin yeri tanımlanmamıştır (49).

Öncesinde çocukluk çağı kanseri olan veya maligniteye yatkınlık oluşturan ek bir tanısı olan hastalar malignite açısından klinik ve gerekirse laboratuvar olarak yakın izlenmelidir (6) **(DIII)**.

Kemik yaşının tayini ve izlenmesi uzlaşlı raporlarında yer almamakla (6, 49) birlikte, klinik uygulamalarda en fazla yılda bir kemik yaşı tayini ile “öngörülen nihai boy” hesaplaması yapılmakta ve kemik yaşının ilerleme hızı izlenmektedir (52).

BH tiroid dışı dokularda T4’ün T3’e dönüşümünü artırır ve başlangıç halinde olan bir hipotiroidizmi aşikâr hale getirebilir. Bu etkisini monodeiyonidaz tip 2 enzimini aktive ederek yapmaktadır (53). Tiroit hormon seviyelerindeki bu değişimlerin farklı dokularda karmaşık

etkileri olmaktadır (54). Tedavi sırasında gelişebilecek hipotiroidizm açısından tiroit fonksiyonları bütün hastalarda denetlenmelidir (48) **(DIII)**.

BH dolaşımdaki kortizol bağlayıcı globulini azaltarak serum total kortizol konsantrasyonunu ve aynı zamanda kortizolün kortizona net dönüşümünü artırarak da kortizolün biyoyararlanımını azaltabilir (49). Bu etkilere bağlı klinik sonuçlar açık olmamakla birlikte bütün hastalarda glukokortikoid yeterlilik durumu konusunda duyarlı olunmalıdır (49). BH yerine konma tedavisi ile fark edilir hale gelebilen, var olan bir ACTH eksikliği ihtimali de değerlendirilmelidir (55, 56).

İnsülin duyarlılığında azalma BH'nin fizyolojik bir etkisidir. Elimizdeki verilere göre çocuklarda BH tedavisi gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabet insidansında bir artış oluşturmaz (57). Bununla birlikte açlık insülin düzeylerini arttırdığı ve eğilimli kişilerde tip 2 DM riskini erkene kaydırıldığı bilinmektedir (49) **(DII-3)**. Kalıtsal olarak diyabet geliştirme riski yüksek olan bazı hasta gruplarında (örn. Turner sendromu, Prader-Willi sendromu, IUGR) ve ailesel olarak eğilimli hastalarda açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri değerlendirilmelidir (57).

BH tedavisi sırasında rutin olarak "BH antikorları"nın monitörize edilmesi değerlendirilmesi gerekmez (58). Aynı şekilde BH tedavisi alan her çocukta tam kan sayımı, lipid profili, serum leptin düzeyi ve kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin rutin olarak izlenmesine gerek yoktur (58).

### **BH Dışında Diğer Eksik Hormonların Yerine Konması**

Çoğul hipofizer hormon eksikliği olan bir çocukta kortizol (eğer eksikse) yerine konması gereken ilk hormondur. Bu hastalarda glukokortikoid yerine koyma tedavisi olarak sıklıkla hidrokortizon 8-12 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda verilir (59).

Hipotiroidi varsa tiroid hormon tedavisi ile serbest T4 düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Çok agresif bir yerine koyma tedavisinin kemik yaşının hızlı ilerlemesine neden olarak boy kazanımını kısıtlayabileceği unutulmamalıdır (59).

Hipogonadizimli hastalarda seks hormonlarının yerine koyma zamanı ile ilgili tam bir fikir birliği olmamakla birlikte önemli olan erken yaşlarda boy kazancının sağlanması ve pubertenin normal sınırlar içinde başlatılmasıdır. Erkeklerde en sık kullanılan yöntem değişik dozlarda (50-100 mg / 4 hafta) uzun etkili testosteron enantat (İM), kızlarda ise etinil östradiol başlanmasıdır (60). Seks steroid tedavisi konusunda çeşitli akış şemaları olup bu derlemede bu konu ele alınmamakta ve cinsiyet gelişim bozuklukları ve ergenlik kılavuzlarında yer almaktadır. BH tedavisi erken yaşta başlanan ve puberte öncesi büyüme yanıtı iyi olan

hastalarda seks steroid hormonlarının yerine konmasına uygun kronolojik yaşta (kızlarda 10-12, erkeklerde 12-14 yaş) başlanır. Tedaviye geç başlanabilmiş ve BH ile uzaması iyi ise seks steroid tedavisinin eklenmesi kısa süre geciktirilebilir (kızlar: 13-14, erkekler: 14-15 yaş). Pubertesi geciken çocuklarda Ca ve D vitamini desteği verilebilir (DIII).

Çalışmaların büyük kısmında BH tedavisi alan çoklu hipofizer hormon eksikliği olan hastaların erişkin boylarının izole BHE olanlara göre daha uzun ya da boy kazanımlarının daha iyi olduğu görülmüştür (61, 62).

### **BH Tedavisinin Sonlandırılması**

#### **Veriler**

BH tedavisinin hedeflenen boya ulaşınca devam ettirilmesi konusunda fikir birliği vardır (6, 63) **(DI-3)**. Bu konuda değişik görüşler vardır ve çeşitli ülkelerde BH tedavisini kesme için farklı ölçütler ileri sürülmüştür (63). Büyüme hızı ve kemik yaşı tedavi kesmede en sık kullanılan ölçütlerdir (6, 63).

## **KAYNAKLAR:**

1. Darendeliler F, Andıran N, Evliyaoğlu O, Uçkun Kitapçı A. Büyüme Hormonu eksikliğinin tedavisi. In Saka N, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşlı Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları – V, Nobel Tıp Kitabevleri, Kasım 2014, İstanbul. Sayfa:11-24.
2. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine*. 2019 Dec;66(3):614-621. doi: 10.1007/s12020-019-02057-x. Epub 2019 Aug 18. PMID: 31423546.
3. Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(4):276-83. doi: 10.1159/000322881. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21242667.
4. Lohiya N, Krishna Prasad H, Narayanasamy K, C Vasudevan R, Krishnamoorthy N. Factors influencing growth in children with growth hormone deficiency - a case-control study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(1):19-25. English. doi: 10.5114/pedm.2020.101807. PMID: 33599432.
5. Hage C, Gan HW, Ibbá A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Oct;17(10):608-624. doi: 10.1038/s41574-021-00539-5. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34417587.
6. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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):361-397. doi: 10.1159/000452150. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884013.
7. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 1;103(8):2761-2784. doi: 10.1210/jc.2018-01175. PMID: 29982476.
8. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial

- and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022 Apr 21;186(6):P35-P52. doi: 10.1530/EJE-21-1186. PMID: 35319491; PMCID: PMC9066587.
9. Ueda Y, Aoyagi H, Tajima T. A newborn with combined pituitary hormone deficiency developing shock and sludge. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Nov 27;30(12):1333-1336. doi: 10.1515/jpem-2017-0203. PMID: 29176025.
  10. Bosch I Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Front Pediatr.* 2021 Feb 2;8:600962. doi: 10.3389/fped.2020.600962. PMID: 33634051; PMCID: PMC7902025.
  11. Rimoin DL, Merimee TJ, Rabinowitz D, McKusick VA. Genetic aspects of clinical endocrinology. *Recent Prog Horm Res.* 1968;24:365-437. doi: 10.1016/b978-1-4831-9827-9.50014-9. PMID: 4884851.
  12. van der Werff ten Bosch JJ, Bot A. Growth of males with idiopathic hypopituitarism without growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Jun;32(6):707-17. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb00917.x. PMID: 2383924.
  13. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Sep 14:dgac517. doi: 10.1210/clinem/dgac517. Epub ahead of print. PMID: 36102184.
  14. Milner RD, Russell-Fraser T, Brook CG, Cotes PM, Farquhar JW, Parkin JM, Preece MA, Snodgrass GJ, Mason AS, Tanner JM, Vince FP. Experience with human growth hormone in Great Britain: the report of the MRC Working Party. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979 Jul;11(1):15-38. doi: 10.1111/j.1365-2265.1979.tb03043.x. PMID: 229995.
  15. Rikken B, Massa GG, Wit JM. Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Dutch Growth Hormone Working Group. *Horm Res.* 1995;43(4):135-7. doi: 10.1159/000184259. PMID: 7750914.
  16. 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 Jun;91(6):2047-54. doi: 10.1210/jc.2005-2284. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537676.

17. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Feb;88(428):72-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14356.x. PMID: 10102057.
18. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs.* 2004;6(2):93-106. doi: 10.2165/00148581-200406020-00003. PMID: 15035650.
19. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG; American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):90-8. doi: 10.1210/jcem.87.1.8150. PMID: 11788629.
20. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, Geffner ME, Tanaka T, Cutfield WS, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(2):51-67. doi: 10.1159/000347121. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23446062.
21. Lonero A, Giotta M, Guerrini G, Calcaterra V, Galazzi E, Iughetti L, et al; Study Group on Physiopathology of growth processes of ISPED. Isolated childhood growth hormone deficiency: a 30-year experience on final height and a new prediction model. *J Endocrinol Invest.* 2022 Sep;45(9):1709-1717. doi: 10.1007/s40618-022-01808-4. Epub 2022 May 14. PMID: 35567736.
22. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):483-90. doi: 10.1210/jc.2008-1503. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001519.
23. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Tenoutasse S, Beauloye V, Rooman R. Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Nov 26;10:792. doi: 10.3389/fendo.2019.00792. PMID: 31849835; PMCID: PMC6888254.
24. Sánchez Malo MJ, Hidalgo Sanz J, Hernández Abadía R, Arlabán Carpintero L, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A. Growth hormone deficit. Does the first year of treatment influence adult height? *Endocrinol Diabetes Nutr*

- (Engl Ed). 2021 Mar 23:S2530-0164(21)00048-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.10.012. Epub ahead of print. PMID: 33771505.
25. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009 Jan 12;9:1. doi: 10.1186/1472-6947-9-1. PMID: 19138407; PMCID: PMC2651129.
  26. 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. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31514194; PMCID: PMC6979443.
  27. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):352-7. doi: 10.1210/jc.2007-1581. Epub 2007 Nov 13. PMID: 18000092.
  28. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1229-37. doi: 10.1210/jc.2009-1471. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20097713.
  29. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):335-45. doi: 10.1159/000322878. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21228552.
  30. Lundberg E, Kriström B, Jonsson B, Albertsson-Wikland K; study group. Growth hormone (GH) dose-dependent IGF-I response relates to pubertal height gain. *BMC Endocr Disord.* 2015 Dec 18;15:84. doi: 10.1186/s12902-015-0080-8. PMID: 26682747; PMCID: PMC4683753
  31. Pawlikowska-Haddal A, Cohen P, Cook DM. How useful are serum IGF-I measurements for managing GH replacement therapy in adults and children. *Pituitary* 2012;15:126-134.
  32. Park P, Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:59-65. doi: 10.1159/000080760. PMID: 15761234.



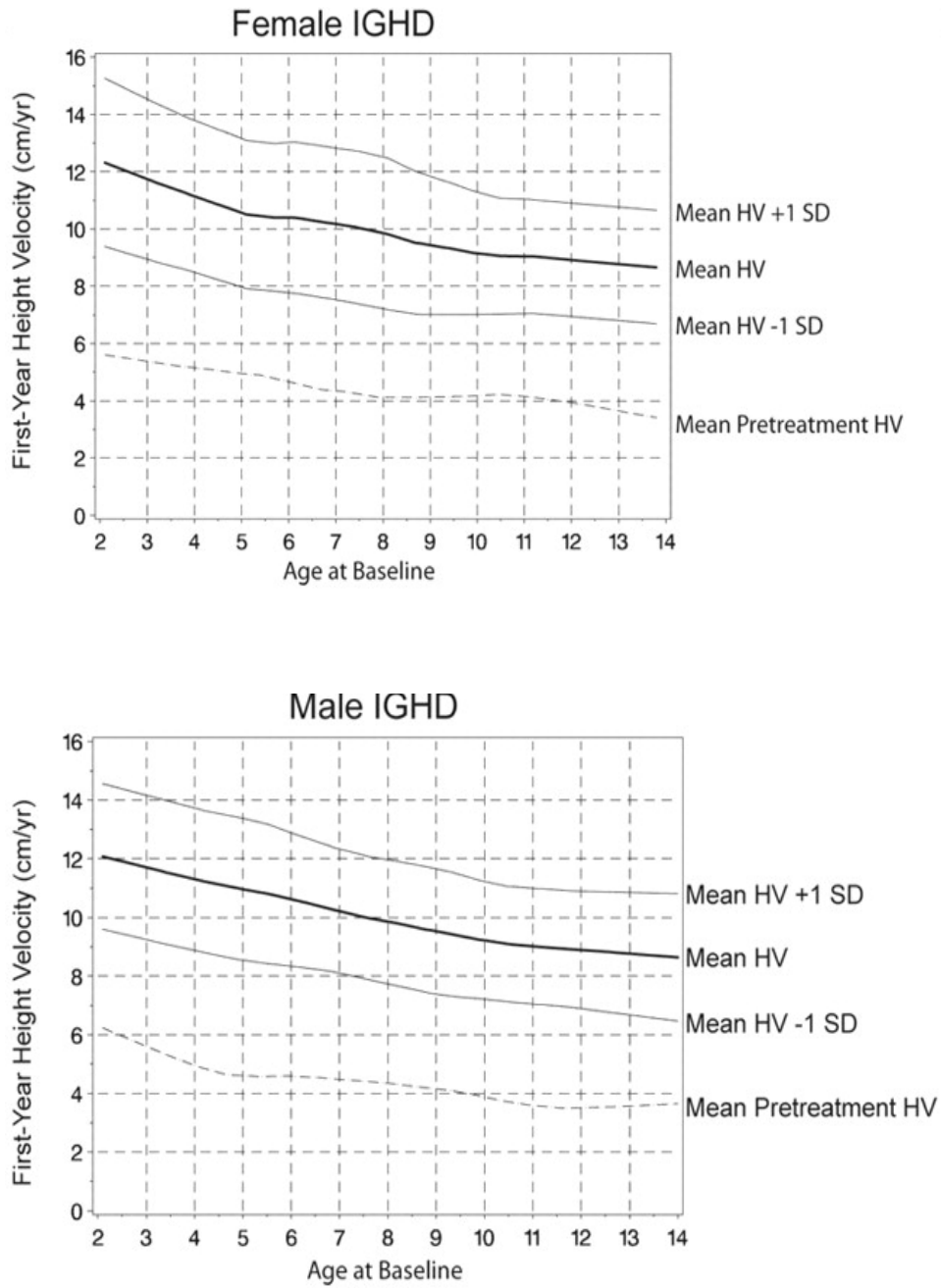
33. Cohen P, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, Germak J; American Norditropin Study Group. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):405-14. doi: 10.1111/cen.12014. PMID: 22924571.
34. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972 Nov;35(5):665-70. doi: 10.1210/jcem-35-5-665. PMID: 5071338.
35. Albertsson-Wikland K, Kriström B, Lundberg E, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, et al. Growth hormone dose-dependent pubertal growth: a randomized trial in short children with low growth hormone secretion. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):158-70. doi: 10.1159/000363106. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25170833.
36. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the Answer program. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 6 <http://www.ijpeonline.com/content/2011/1/6>
37. Darendeliler F, Darcan S. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Derneği. Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonu eksikliği tanı ve tedavisi uzlaşısı raporu (Bölüm 2) : Büyüme Hormonu eksikliği tedavisi. *Çocuk Dergisi* 2006; 6 : 89-94.
38. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug;8(8):683-692. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30163-7. PMID: 32707116.
39. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, et al. Physiologic Growth Hormone-Replacement Therapy and Craniopharyngioma Recurrence in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:487-496.e1. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.164. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987837; PMCID: PMC5729106
40. Shen L, Sun CM, Li XT, Liu CJ, Zhou YX. Growth hormone therapy and risk of recurrence/progression in intracranial tumors: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015 Oct;36(10):1859-67. doi: 10.1007/s10072-015-2269-z. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26048536.

41. 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 Nov;85(11):3990-3. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984. PMID: 11095419.
42. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al; Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003 Oct;143(4):415-21. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00246-4. PMID: 14571209.
43. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):573-9. doi: 10.1210/jc.2010-1131. PMID: 21378219.55).
44. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Dec;37:19-25. doi: 10.1016/j.ghir.2017.10.005. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29107171
45. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):530-42. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70095-4. Epub 2010 May 14. PMID: 20472501; PMCID: PMC3113287.
46. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jan;7(1):11-24. doi: 10.1038/nrendo.2010.171. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20956999.
47. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):461-71, W83-8. doi: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00006. PMID: 18838726; PMCID: PMC2584869.
48. Shim M, Cohen P. IGFs and human cancer: implications regarding the risk of growth hormone therapy. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:42-51. doi: 10.1159/000053161. PMID: 10592443.
49. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin*

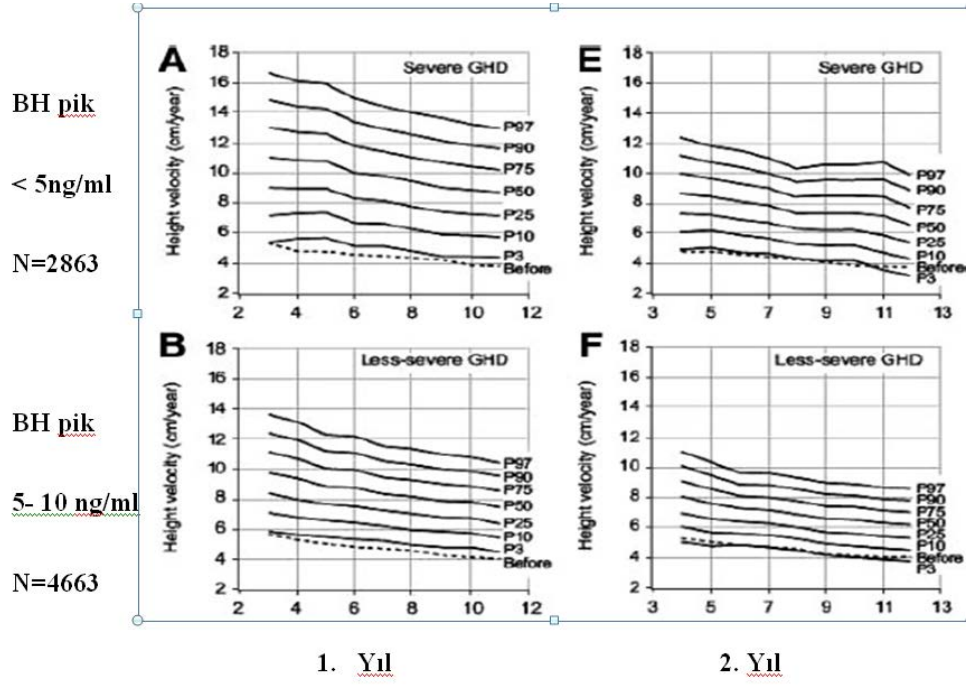
- Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):1868-70. doi: 10.1210/jcem.86.5.7471. PMID: 11344173.
50. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res.* 2002 Oct;12(5):323-41. doi: 10.1016/s1096-6374(02)00045-x. PMID: 12213187.
  51. Juul A, Bernasconi S, Carel JC, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S; Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology. Growth hormone treatment and risk of solid tumours. A statement from the Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). *Horm Res.* 2003;60(2):103-4. doi: 10.1159/000071879. PMID: 12876422.
  52. Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hindmarsh P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res.* 1999 Dec;51(6):284-99. doi: 10.1159/000023416. PMID: 10640890.
  53. Yamauchi I, Sakane Y, Yamashita T, Hirota K, Ueda Y, Kanai Y, et al. Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans. *Endocrine.* 2018 Feb;59(2):353-363. doi: 10.1007/s12020-017-1495-y. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29274063.
  54. Glynn N, Kenny H, Salim T, Halsall DJ, Smith D, Tun TK, et al. Alterations In Thyroid Hormone Levels Following Growth Hormone Replacement Exert Complex Biological Effects. *Endocr Pract.* 2018 Apr;24(4):342-350. doi: 10.4158/EP-2017-0223. PMID: 29658834..
  55. Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E, Ronchi CL, Lania AG, Rusconi R, et al. Effect of growth hormone deficiency and recombinant hGH (rhGH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic isolated GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Feb;68(2):247-51. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03029.x. Epub 2007 Sep 14. PMID: 17868384.
  56. Wang L, Wang Q, Li G, Liu W. Dynamic changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency: a multicenter retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9-10):975-9. doi: 10.1515/jpem-2014-0097. PMID: 25389987.

57. Lutski M, Zucker I, Zadik Z, Libruder C, Blumenfeld O, Shohat T, Laron Z. Prevalence of diabetes among children treated with growth hormone in Israel. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1276-1281. doi: 10.1111/dme.13910. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30690790.
58. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al; Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003 Oct;143(4):415-21. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00246-4. PMID: 14571209.
59. Bajpai A, Menon PS. Growth hormone therapy. *Indian J Pediatr.* 2005 Feb;72(2):139-44. doi: 10.1007/BF02760699. PMID: 15758537.
60. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMunck-Keizer Schrama S; Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2002;58(5):233-41. doi: 10.1159/000066265. PMID: 12401943.
61. Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018 Nov;54(11):1221-1226. doi: 10.1111/jpc.14061. Epub 2018 May 28. PMID: 29806866.
62. 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 Jun;91(6):2047-54. doi: 10.1210/jc.2005-2284. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537676.
63. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Horm Res* 1999;51(Suppl 3): 75-80.

**Ek 1.** BH tedavisi ile birinci yılın sonunda kız ve erkeklerde elde edilen yıllık büyüme hızı eğrileri (BH dozu ortalama 42 µg/kg/gün) Bakker ve ark. (27)



**Ek2:** BHE'de BH tedavisine 1. ve 2.yıl Büyüme Hızı yanıtları Ortalama BH Dozu: 32 µg/kg/gün  
Ranke ve ark (28)



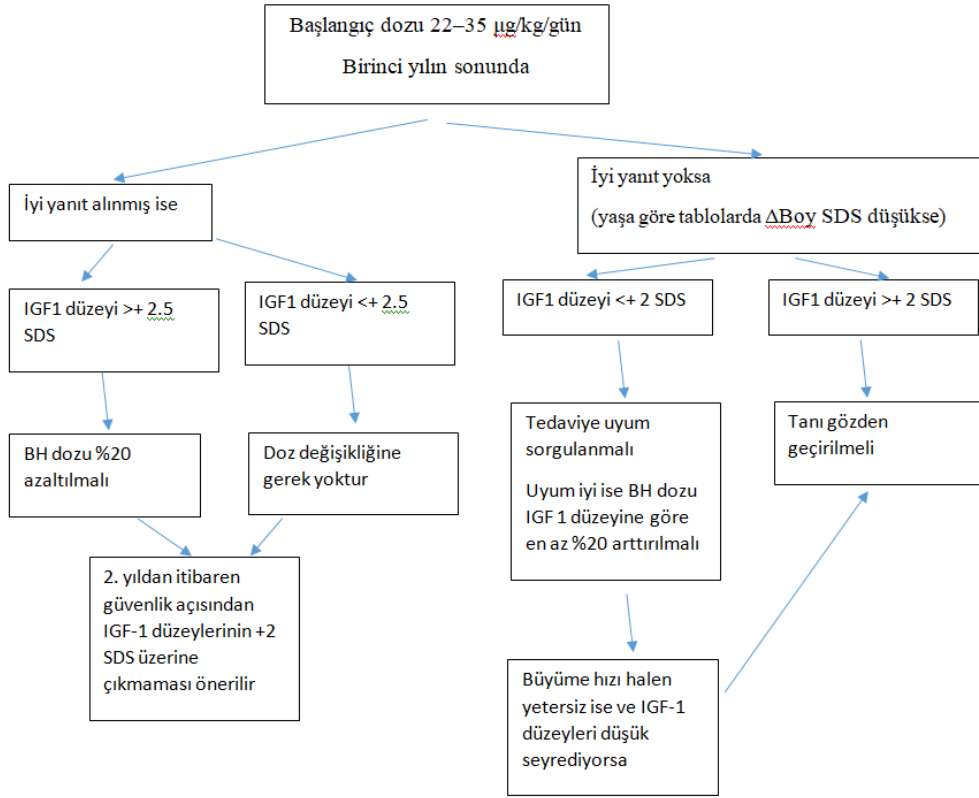
**Ek3:** BH Eksikliğinde BH tedavisine 1. ve 2. yıl büyüme hızı yanıtları: Yaş gruplarına göre Ranke ve ark (28)

HV cm/year

$\Delta$ Ht SDS

Growth disorder Age (yr)	GHD (maxGH <5 $\mu$ g/liter)		GHD (maxGH = 5-10 $\mu$ g/ liter)		GHD (maxGH <5 $\mu$ g/liter)		GHD (maxGH = 5-10 $\mu$ g/ liter)	
	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd
First year of GH therapy <sup>a</sup>								
1.5	14.0	3.3	12.5	2.6	1.9	1.3	1.6	1.0
2.5	11.9	3.1	10.5	2.5	1.3	1.0	0.9	0.8
3.5	10.9	2.6	9.4	1.9	1.3	0.7	0.9	0.5
4.5	11.0	2.5	9.1	2.0	1.3	0.6	0.9	0.5
5.5	10.4	2.8	8.9	1.8	1.1	0.6	0.8	0.4
6.5	9.8	2.5	8.5	1.7	1.0	0.5	0.7	0.7
7.5	9.4	2.3	8.3	1.7	0.9	0.5	0.6	0.3
8.5	9.2	2.5	7.9	1.6	0.9	0.5	0.7	0.3
9.5	9.1	2.5	7.9	1.6	0.9	0.5	0.8	0.3
10.5	8.7	2.3	7.6	1.6	0.8	0.4	0.6	0.3
11.5	8.7	2.4	7.4	1.7	0.7	0.3	0.5	0.3
12.5	8.5	2.8	7.3	2.0	0.7	0.4	0.6	0.3
Second year of GH therapy <sup>b</sup>								
2.5	9.9	2.5			0.6	0.9		
3.5	8.8	1.9	8.5	1.7	0.6	0.5	0.5	0.4
4.5	8.6	2.1	7.7	1.7	0.7	0.5	0.5	0.4
5.5	8.3	1.8	7.5	1.3	0.6	0.6	0.5	0.3
6.5	8.2	1.8	7.2	1.3	0.5	0.4	0.4	0.3
7.5	7.5	1.7	6.7	1.3	0.5	0.3	0.4	0.2
8.5	7.4	1.6	6.5	1.4	0.6	0.3	0.4	0.3
9.5	7.1	1.8	6.4	1.3	0.6	0.3	0.5	0.3
10.5	7.1	1.9	6.2	1.4	0.5	0.3	0.4	0.2
11.5	6.6	2.0	6.2	1.3	0.4	0.3	0.4	0.2
12.5	7.3	1.8	6.3	1.7	0.6	0.2	0.4	0.2

Şekil 1. BHE'de Tedavi Algoritması





# REKOMBİNANT BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

Çiğdem Binay, Enver Şimşek

İlk defa 1985 yılında, çocuklarda büyüme hormonu eksikliğini (BHE) tedavi etmek için ruhsatlandırılan rekombinant insan büyüme hormonu (rhBH), daha sonraki yıllarda yetişkinlerde ve çocuklarda büyüme bozukluğu ile ilişkili kronik böbrek yetersizliği (KBY), Turner sendromu (TS), gestasyon yaşına göre küçük doğan (“*small for gestational age*”; SGA) çocuklar, idiopatik boy kısalığı (İBK), Prader-Willi sendromu (PWS) ve SHOX (“*Short Stature Homeobox*”) geni mutasyonu gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım için onaylanmıştır (1). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ve pazarlama sonrası veritabanı kayıtlarında güvenilirliği ve etkinliği araştırılmış, malignite gelişimi ve malignite rekürrensi, intrakranial hipertansiyon (İH), metabolik yan etkiler, ortopedik sorunlar, inme, ve mortalite hızında artış gibi potansiyel ciddi yan etkileri hakkında yoğun bilgi derleme çalışmaları yapılmıştır (2-5).

## Malignite Riski ve Mortalite

### Öneriler

- Mevcut kanıtlar, onaylanmış endikasyonlarda rhBH tedavisinin etkin ve güvenli olduğunu desteklemektedir (6) (D-I-III).
- Malignite riski olan hastalarda (örn., nörofibromatozis-1, Down sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Noonan sendromu ve Diamond-Blackfan anemisi), rhBH'nin malignite riski üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar yetersizdir (7) (D-I-III).
- Mevcut kanıtlar, rhBH replasman tedavisi ile primer tümör gelişimi, rekürrens veya mortalite arasındaki ilişkiyi desteklememektedir, ancak uzun dönem risklerinin halen araştırılmakta olduğu konusunda hasta ve yakınları

**bilgilendirilmelidir. Düşük veya yüksek risk grubundaki hastalar kendi içinde değerlendirilmelidir (7) (D-I-III).**

- **Çocukluk çağındaki kanser hastalarında, rhBH'ye başlamadan önce malign hastalık tedavisinin tamamlanmasının ardından hastanın 1 yıl, bazı çalışmalarda 2 yıl hastaliksız olmasını beklenmesi önerilmektedir. Bazen de kanser tedavisi gören çocuk hastalarda bireysel hasta koşullarına bağlı olarak karar verilebilmektedir (6,7) (D-I-III).**
- **Kronik stabil hastalığı olan ve bu nedenle hiçbir zaman "hastaliksız" olmayabilecek kanser tedavisi alan çocuklarda (özellikle optik yol tümörleri için tedavi edilen hastalar), rhBH'nin uygunluğu ve zamanlaması konusunda onkolog görüşü alınması önerilmektedir (6) (D-I-III).**
- **Pirimer tümör sonrası rhBH başlanması planlanan hastalarda tedaviye başlamadan önce, rhBH tedavisinin ikincil malignite oluşumu üzerindeki potansiyel etkisi ve riskler ile ilgili günümüze kadar toplanan bilgiler hasta ve ailesi ile paylaşılarak, bundan sonraki süreçte izlenecek yol, hastanın yasal velisi ve endokrinolog ile birlikte ortak değerlendirilmelidir (7) (D-I-III).**

### **Malignite Riski**

Büyüme hormonu (BH) ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in mitojenik ve anti-apoptotik özelliklerinin olması nedeniyle rhBH tedavisinin kanser gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür (8). İnsülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'ün ise pro-apoptotik etkilerinin olduğu ve malignite gelişimi açısından koruyucu rolü olduğu bilinmektedir (8)

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizlerde, genel popülasyonda meme, kolorektal ve prostat kanseri varlığı ile daha yüksek serum IGF-1 seviyeleri arasında olası bir ilişkiye dikkat çekilmiştir (9, 10). Bununla birlikte, yaş, vücut ağırlığı ve boy, beslenme durumu, insülin direnci, IGF-1ve IGF-BP3 testlerinin çalışılan yöntem ve laboratuvara göre çok fazla değişkenliği, rhBH tedavisi ile malignite gelişimi arasındaki ilişkinin kesin olarak yorumlanmasında kısıtlayıcı faktörlerden birisidir (11, 12).

Akromegalide BH ve IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olarak kanser riskinin artması uzun süredir tartışılmaktadır (13,14). Kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar yanında, bazı çalışmalarda da ilişki kanıtlanamamıştır (13,14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, BH-IGF ekseninin kanserlerde potansiyel bir terapötik ajan olduğu öne sürülmüş, ancak peptitlerin, antikorların, küçük moleküllerin geliştirilmesi ve BH etkilerini engelleyen bu ajanların kanserde etkili oldukları klinik araştırmalarda kanıtlanmamıştır (15).

Tedaviyle ilişkilendirilen IGF-1'in güvenli üst sınırı ile ilgili kanıta dayalı bir veri yoktur. Tedavi sırasında serum IGF-1 seviyeleri ölçülmeli ve cinsiyet, yaş ve ergenlik durumu için normal aralıkta tutulması önerilmektedir. IGF-1 seviyeleri +2 SD'nin üzerinde bulunursa, rhBH dozunun azaltılması önerilmektedir (16).

Maligniteye yatkınlığın artmasıyla ilişkili durumlarda, örneğin, Down sendromu, Fanconi anemisi, Noonan sendromu, Bloom sendromu, nörofibromatozis Tip 1, diğerleri arasında, rhBH tedavisine başlayıp başlamama kararı tartışılmalıdır (17). Unutulmamalıdır ki bu hastalıklar rhBH tedavisi başlanmasa bile malignite riski genel popülasyondan yüksek hastalıklardır.

Pediyatrik Endokrin Topluluğu İlaç ve Tedavi Komisyonu bildirimine göre malignite için risk faktörleri taşımayan çocuklarda rhBH tedavisi güvenle uygulanabilir. Kansere yatkınlığı olan çocuklarda ise rhBH kullanımı malignite gelişimi açısından bireysel olarak tanımlanmalı, kanser tedavisi sonrası remisyonda olan hastalarda rhBH tedavisinin ikincil neoplazm riskini artırabileceği göz önünde bulundurularak tedavi başlanmalıdır (18).

### **Primer Tümör ve Lösemi**

Japonya'da rhBH tedavisi alan hastalarda hematolojik malignite bildirilmesi tedavinin güvenliği açısından endişelere yol açmıştır (19). Daha geniş serilerde yapılan çalışmalarda rhBH tedavisi alan hastalarda, önceki malignite, radyoterapi öyküsü ya da sendromlar gibi altta yatan risk faktörlerinin yokluğunda rhBH tedavisinin lösemiye neden olmadığı sonucuna varılmıştır (20).

2010 yılında, 'National Cooperative Growth Study' (NCGS) çalışmasında 1985 ve 2006 yılları arasında tedavi alan 54.996 çocuk rhBH yan etkileri açısından değerlendirilmiş ve risk faktörü bulunmayan hastalarda rhBH tedavisinin lösemi ya da solid tümör gelişimine yol açmadığı vurgulanmıştır (2). 'Kabi International Growth Study' (KIGS) 2010 verilerine göre rhBH tedavisi alan 58.603 hastanın 32'sinde primer kanser gelişimi bildirilmiş olsa da, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında malignite gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır

(3). “Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe” (SAGhE) çalışmasında 2017 yılındaki raporlarında, 8 Avrupa ülkesinde tedavi edilen 23.984 hasta, düşük (idiopatik BHE, İBK, SGA), orta (çoklu hipofizer hormon eksikliği, TS, Noonan sendromu, kemik displazisi) ve yüksek (kanser tedavisi alan) riskli grup olarak ayrılmış, çocukluk çağında rhBH tedavisi öyküsü olan hastalarda tüm bölge kanseri riski önemli ölçüde artmış olsa da (SIR 2,2; %95 CI, 1,9-2,6), başlangıç tanısı kanser olmayan hastalarda bu durum artmadığı bildirilmiştir (SIR 1,2; 95 %CI, 1,0-1,6) (4). Bununla birlikte, aynı SAGhE raporu, daha önce kanseri olmayan hastalarda kemik ve mesane kanseri risklerinin önemli ölçüde arttığını belirterek, rhBH tedavisinin bu kanser türleri üzerindeki potansiyel etkilerini düşündürmektedir (4). Uzun süreli takipte Hodgkin lenfoma insidansında artış saptanmış, tüm bu kanser sıklığındaki artışın rhBH kümülatif doz veya tedavi süresi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (4). Bununla birlikte, SAGhE çalışmasının, rhBH tedavisi kesildikten sonra bile hastaları yetişkin döneme kadar uzun bir süre (yaklaşık 15 yıl) takip etmesi, yavaş gelişen olayların saptanmasına olanak sağlamıştır (4).

2019 yılında yapılan ‘The Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study’ (GeNeSIS) çalışmasında, 30 ülkeden rhBH tedavisi alan 22.311 çocuğun 16 yıllık takibi değerlendirilmiş, KIGS ve ‘National Cooperative Growth Study’ (NCGS) verilerine benzer olarak primer tümör gelişiminde anlamlı artış olmadığı, toplam 14 hastada primer tümör gelişimi gözlenmiş olup en sık lenfoma geliştiği bildirilmiştir (21).

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 294 hasta ve diğer 13 ülkeden 6206 hastanın kaydedildiği çok merkezli ‘PATients TReated with Omnitrope®’ (PATRO) çalışmasında, tedavi ile ilişkili olarak 5 ABD hastasında ve 452 uluslararası hastada yan etki gözleendiği, yüksek dozlarda daha fazla yan etki saptandığı, ciddi malignite riski olmadığı bildirilmiştir (22).

2022 yılındaki, KIGS verilerinde, 1987-2012 yıllarında rhBH ile tedavi edilen 52 ülkeden 83.803 çocuğun verileri bildirilmiştir (23). KIGS kohortunda genel yan etki insidans oranı, GeNeSIS (21) ve PATRO (24) çalışmasından alınan raporlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (23). Organik BHE olan hastalarda (konjenital BHE, kraniofarenjiyom, medulloblastom, diğer kranial tümörler ve ekstrakraniyal malignite) ve KBY’de, muhtemelen bu tanımlarla önceden var olan riskler nedeniyle yan etki sıklığı artmıştır. Ciddi yan etki sıklığının tanıya göre değiştiği, en yüksek kraniofarenjioma hastalarında, KBY ve diğer kranial tümörlerde gözleendiği bildirilmiştir. İdiopatik büyüme hormon eksikliği grubu dışında her tanı grubunda rhBH dozunun ciddi yan etki sıklığı üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir (23).

Klinik kanıtlar, nüfusa dayalı kohortlarda, ilaç şirketlerinin uzun vadeli sürveyans çalışmalarında ve SAGhE ( 396.344 kişi, takip süresi ortalama 16,5 yıl) dahil olmak üzere ortak uluslararası kohort çalışmalarında, daha önce malignite için risk faktörleri olmayan hastalarda primer kanser oranının artmadığını göstermektedir (4, 17, 21, 23, 25).

## **Rekürrens**

Kraniofarengioma rekürrens riski yüksek bir tümör olup, hipotalamo-hipofizer bölgede gerek tümörün gerekse tümöre yönelik tedavi yaklaşımlarının oluşturduğu hasar nedeniyle, çoklu hipofizer hormon eksikliği gerçekleşebilmektedir. Çocukluk döneminde rhBH tedavisinin tümör rekürrensi üzerine etkisi geniş hasta serilerinde değerlendirilmiş, kraniofarengioma dahil tümörlerin tekrarlama riskinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir (17, 18, 26-28).

Daha önce KIGS verilerinde ortalama 2,8 yıllık rhBH tedavisinden sonra bildirilen oranla (%11,7) uyumlu olarak (28), GeNeSIS'te (%13,7) (21) ve NCGS çalışmasına (%8,7) (2), 2022 yılında KIGS verilerinde bu tanıya sahip hastaların %11,9'unda kraniofarengiyom nüksettiği bildirilmiştir (23). Kraniofarengioma yavaş büyüyen bir tümör olması nedeniyle daha uzun izlem süreli çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bununla birlikte, remisyondan sonra rhBH replasmanının ne zaman yeniden başlayabileceğine ilişkin tavsiyelere rehberlik edecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (29). Son yayınlanan BH rehberinde tümörlerin primer tedavisi tamamlandıktan sonra BH tedavisinin bir yıl sonra başlanabileceği önerilmiştir (7). Kraniofarengiyoma hastalarında rhBH tedavisinin güvenli bir şekilde daha erken (tanıdan itibaren 0,7 yıl kadar erken) başlatılabileceği bildirilmiştir (30). Ek olarak, hastalısız olmaktan ziyade stabil hastalığı olan hastalarda [optik yol gliomaları (düşük dereceli tümörler sıklıkla nörofibromatozis Tip 1 ile birlikte bulunan) olan hastalarda] radyasyon ve/veya kemoterapi tedavilerine rağmen hastalık uzun süre stabil kalabilir (31). Bu hastalar için klinisyenler, rhBH'nin başlatılıp başlatılmayacağı ve zamanlaması hastanın onkoloğu ile tartışmalıdır.

Mevcut uygulama kılavuzları, remisyondaki hastalarda rhBH tedavisi alırken tümör nüksü yönetimini özel olarak ele almamıştır, çünkü bu hastalarla ilgili uzun vadeli sonuçlar eksiktir (15, 18, 6, 7). Hastalık relapsı veya klinik olarak anlamlı tümör progresyonu doğrulandığında rhBH tedavisinin kesilmesi, endokrinolog, hasta, onkolog arasında ortak karar vererek, tümör remisyonuna ulaşıldıktan sonra tedavinin yeniden başlatılmasıyla ilgili kişiselleştirilmiş bir plan yapılması önerilmiştir (6, 15).

## İkincil Malignite

Çocukluk çağı kanser hastalarının, altta yatan kanserin kendisi ve/veya kansere yönelik tedavi (özellikle radyasyon) nedeniyle ikincil kanserler için artan risk altında olduğu bilindiğinden, artan insidansının yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, tümör tipi ve tedavi (organ ışınlanması, kemoterapi) gibi risk faktörlerine bağlı olabilmesi, rhBH tedavisi ile ilişkili spesifik bir risk olup olmadığını belirlemeyi zorlaştırır (32, 33).

Çocukluk çağında kanser tedavisi alıp remisyonda olan 14.108 çocuk 'Childhood Cancer Survivor Study' (CCSS) çalışmasında değerlendirilmiş ve rhBH tedavisi alan 361 hastanın 20'sinde başta menenjiom olmak üzere, doz ve tedavi süresinden bağımsız olarak ikincil malignite geliştiği bildirilmiştir (34). NCGS çalışmasında malignite tedavisi alan 2500 hastanın %2'sinde ikincil malignite geliştiği, bunların sıklık sırasına göre glioblastoma (n=14), osteogenik sarkom (n=7), astrositom (n=7), lösemi (n=5), menenjiom (n=3) ve mukoepidermoid karsinoma (n=3) olduğu gösterilmiştir (2). Kranial radyoterapinin kendisinin de ikincil kanser gelişimine neden olabileceği bilinmesi, rhBH tedavisinin mi yoksa radyoterapinin mi kansere yol açtığı konusunda şüphe yaratmaktadır. Yakın dönemde 29 çalışmanın değerlendirildiği birmeta-analizde, tedavi edilmeyenlerle karşılaştırıldığında, BH ile tedavi edilen hastalarda sekonder tümör oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (OR, 1,34; %95 GA, 0,92 ila 1,96) (26).

Swerdlow ve ark. 2019 yılında bildirdikleri bir raporda, rhBH tedavisinin radyoterapi ile ilişkili riski artırmadığı, menenjiom gelişme riskinin rhBH tedavisi yaşı, ortalama günlük doz, tedavi süresi veya kümülatif dozlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (25). Bu nedenle, rhBH tedavisinin kendi başına menenjiom gelişimi için ek risk oluşturduğu görülmektedir. Thomas ve ark'nın 2020 yılında bildirdikleri, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan 2582 kişiden oluşan bir kohorttan alınan bir raporda; bunlardan 374'ünün (%14) ikincil kanser geliştirdiği, kanser geliştiren hastaların 40'ının rhBH tedavisi almış olduğu gösterilmiştir (35). Primer kanser tipine ve kraniyal radyasyon dozuna göre ayarlanan çok değişkenli analizde, rhBH tedavisi, ikinci bir tümör geliştirme riskinde artış saptanmamıştır (göreceli risk 1,3, %95 CI 0,9-2,0). Menenjiom riskinde, diğer çalışmalarda da öne sürüldüğü gibi, anlamlı bir artış bildirilmemiştir (25). Bu uzun vadeli sonuç çalışması, göreceli olarak yüksek nüks veya sekonder neoplazm riski olan bir popülasyonda bile rhBH tedavisinin genel güvenliğini desteklemektedir.

Mevcut kanıtlar, rhBH replasmanı ile sekonder neoplazi arasında güçlü bir ilişkiyi desteklemese de, sekonder bir neoplazm teşhisi konduğunda rhBH'nin kesilmesi gerektiği ve

sekonder neoplaziden remisyona sağlandıktan sonra rhBH tedavisinin yeniden başlamasına ilişkin, endokrinolog, onkolog, hasta arasında ortak, kişiselleştirilmiş bir karar verilmesi önerilmiştir. Birincil hastalığın yönetimi ile ilgili deneyimlerden yola çıkıldığında, BH replasmanının yeniden başlamasının, ikincil bir neoplazmdan remisyondan 1 yıl sonra dűřünülebileceđi bildirilmiştir (6).

### **Mortalite**

BH tedavisinin mortalite üzerindeki rolü pek çok çalışma ve metaanalizlerde değerlendirilmiştir (2, 21, 29).

NCGS verilerinde 54.996 ocuk arasında mortalite insidansı % 0,3 (n=174) bulunmuş, bunların 19'u rhBH tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Organik sebeplere bağlı BHE ve KBY'de mortalite riskinin arttığı, TS (aort disseksiyonu), PWS (respiratuvar yetersizlik), adrenal yetmezliği olan hastalarda ani ölüm riskinin olduğuna dikkat çekilmiştir (2).

SAGhE alışmasında, Fransada rhBH tedavisi alan ve dűřük risk grubunda kabul edilen (izole idiopatik BHE, İBK, SGA) 6928 hastadan 93'ünün çeşitli nedenlerle bağlı ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. rhBH tedavisinde 50 µg/kg/gün üzerindeki dozlarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (36). Bu çalışmada yüksek dozda tedavi alan hasta sayısının az olması (n=281) ve istatistiksel anlamlılığın kanıt düzeyinin yüksek olmaması nedeniyle, uzun dönemde mortalitenin aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (36).

2020 yılında, 24.232 hastadan oluşan SAGhE çalışmasında dűřük risk grubundaki (izole BHE veya İBK) hastalar için genel mortalite önemli ölçüde artmamıştır [SMR 1,1 (%95 güven aralığı (CI) 0,9-1,3)] (32). Ortalama günlük rhBH dozu ve kümülatif rhBH dozu dűřük risk grubunda mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir. Yüksek risk gruplarına ait hastalar [oklu hipofiz hormonu eksikliği, tanımlanmış pediyatrik sendromları (Turner, Noonan, nörofibromatozis tip 1, Prader-Willi ve Fanconi sendromları gibi), kanser, KBY, hematopoitik kök hücre nakli, Langerhans hücre histiositozu] için genel mortalite belirgin şekilde arttığı SMR'ler sırasıyla 3,8 (3,3-4,4) ve 17,1 (15,6-18,7) ve artmış riskin, günlük doz veya kümülatif rhBH dozu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (32).

2022 yılında bildirilen, 52 ülkeden 83.803 çocuğun değerlendirildiği KIGS verilerinde, toplamda 307 (%0,4) hastanın çalışma sırasında öldüğu, ölümün en sık olarak medulloblastom (%3,7), diğer kraniyal tümörler (%2,5) ve ekstrakraniyal malignite (%2,2) nedeniyle tedavi edilen hastalarda görüldüğu bildirilmiştir (23). Yakın dönemde 254 776 kişiyi içeren bir meta-analizde, rhBH tedavisinin genel mortalite artışı, kansere bağlı mortalite ve kanser insidansı

ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (37). Sonuç olarak çocuklarda tedavi ile ilişkili yeterli kanıt oluşturmak için, rhBH tedavi dozu, tedavi süresi ve birincil hastalık ile ilgili ayrıntılı bilgiler ışığında daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna dikkat çekilmiştir (37).

## **İnme ve Kardiyovasküler Morbidite**

### **Öneriler**

**rhBH tedavisi sonrasında inme ve kardiyovasküler olay riskinin artmasına ilişkin yeterli kanıt yoktur (29) (D-I-III).**

Çocukluk çağında rhBH tedavisi alan hastalarda genç erişkin dönemde inme riskinin arttığını bildirilmiştir. rhBH tedavisinin damar duvarlarında intrakranial anevrizma oluşumunu arttırdığı öne sürülmüştür (38). Poidvin ve ark. (38) çocukluk çağında rhBH tedavisi alan 6874 hasta grubunda 11 hastada ortalama  $24\pm 7$  yaşlarında inme bildirmiş, beş hasta subaraknoid kanama, üç hasta intraserebral kanama ve üç hasta iskemik inme tanısı almıştır. Bu çalışmada eşlik eden risk faktörlerinin belirtilmemesi ve mutlak riskin düşük olması, rhBH tedavisinin inme üzerine rolünü açıklamakta yetersiz kılmaktadır (38). Bu çalışmanın daha sonra yapılan uzman incelemesinde, çalışma yöntemlerinde, sonuçlarında önemli eksiklikler olduğu, yeterli kanıtı dayandırılmadığından, gereksiz kaygıya neden olmuştur (39).

BHE olan hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörü artışı ile ilişkili lipid profilinde bozulma olduğu, karotis intima media kalınlığının arttığı ve rhBH tedavisi sonrası bu parametrelerde düzelme olduğu bildirilmiştir (40, 41).

İsveç'te yakın zamanda ülke çapında yürütülen geniş bir kohortta, idiyopatik BHE, İBK ve SGA endikasyonları için rhBH ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler riskler (dolaşım sisteminin tanımlanmamış hastalıkları, aritmiler ve hipertansif hastalık, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiopati ve inme) araştırılmıştır (42). 53 444 kişi (3408 hasta ve 50 036 kontrol) ortalama 14,9 yıl takibinde tüm kardiyovasküler hastalık riskinin kadınlarda ve SGA için tedavi edilen hastalarda arttığı bildirilmiştir. Yüksek kardiyovasküler hastalık riski, daha uzun rhBH tedavisi süresi ve toplam kümülatif doz ile ilişkilendirilmiştir (42). rhBH ile tedavi



edilen olgularda, lipid profili, vücut kompozisyonu ve kan basıncı ile ilgili kardiyovasküler risk profilinde iyileşme beklenmesi nedeniyle, kardiyovasküler riskin artmasının çocukluk çağındaki tedaviden ziyade altta yatan risk faktörlerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (42).

Yine yakın dönemde yapılan bir çalışmada, erken veya geç dönemdeki kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olarak, rhBH tedavisi sonrasında düşük dozlarda dahi lipoprotein-A düzeyinin arttığı bildirilmiş, tedavi öncesi ve sonrasında lipoprotein-A düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir (43). Kardiyovasküler risk faktörü bulunan ailesel hiperlipoproteinemili hastalarda rhBH tedavisi yönetimi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## **İntrakranial Hipertansiyon, Femur başı Epifiz Kayması, Skolyoz**

### **Öneriler**

**rhBH tedavisi planlanan ve başlanan hastalarda intrakraniyal hipertansiyon (İH), femur başı epifiz kayması (FBEK) ve skolyoz progresyonunun potansiyel gelişimi açısından her klinik takipte fizik muayene yaparak izlenmesini önerilmektedir (7) (D-I-III).**

**İntrakraniyal hipertansiyon genellikle tedavinin başlamasından veya doz artışından kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle rhBH tedavisinin kesilmesiyle düzelir (7) (D-I-III).**

## **İntrakranial Hipertansiyon (“Pseudotümör Serebri”)**

Yakın dönemde bildirilen KIGS verilerinde, daha önceki bildirilen rapora benzer olarak, rhBH tedavisi sonrasında sık görülen yan etkinin İH ile ilişkili olabileceği düşünülen baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (23,28). BH'nin fizyolojik anti-diüretik etkisine bağlı santral sinir sisteminde meydana gelen sıvı dengesindeki değişiklikler ya da IGF-1'in lokal etkisine bağlı serebrospinal sıvı üretiminde artışa bağlı İH gelişebileceği öne sürülmüştür (44). KBY, TS ve organik BHE nedeniyle rhBH tedavisi alan hastalarda İH daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2). İH genellikle tedavinin ilk aylarında görülmekle birlikte, daha ileriki dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir (2). Septo-optik displazi veya optik disk hipoplazisinin eşlik ettiği BHE olan

hastalarda konjenital disk anomalilerinin papil ödem ile karışabileceği unutulmamalıdır (45). Göz dibi muayenesinde papil ödeminin bulunmaması tanıyı dışlamamakta, baş ağrısı, kusma, ataksi, görme bozukluğu gibi yakınmaların varlığında İH gelişimi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu durumda rhBH tedavisinin kesilmesi ve semptomlar düzelince düşük dozlarda rhBH tedavisinin tekrar başlanıp kademeli olarak doz artışının yapılması önerilmektedir (29).

### **Kas-iskelet sistemi**

Çocuklarda büyüme hızındaki artışa bağlı kas ve iskelet ağrıları olabilmektedir. rhBH tedavisi sonrası genellikle orantılı büyüme görülmektedir. Uzun süreli ve yüksek dozda kullanımın olduğu TS'de özellikle el ve ayaklarda orantısız büyüme olabildiği bildirilmiştir (46). Karpal tünel sendromu, ödem ve artralji, çocuklarda nadir olup, rhBH tedavisi gören erişkinlerde daha sık görülür. Çoğu zaman, tedavinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkar ve bu etkilerin bazıları muhtemelen sodyum ve su tutulmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (29).

### **Femur Başı Epifiz Kayması**

Femur başı epifiz kayması, rhBH tedavisi sonrasında gelişebilen, femur başında ve asetabulumda kalıcı bozukluklara neden olabilen bir yan etkidir. Altta yatan nedene ya da büyümedeki hızlanmaya, ya da BH'nin epifizlerde yaptığı değişikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir (47). Genel popülasyonda FBEK 10,8 / 100 000 olarak bildirilmesine karşın (48), KIGS verilerine göre 57 968 rhBH tedavisi alan hastanın 52'sinde (73,4 / 100 000) FBEK raporlanmıştır (49).

Organik nedenlere bağlı (beyin tümörü ya da diğer maligniteler) rhBH tedavisi alan hastalarda, obezlerde, travma öyküsü olanlarda, TS'de ve KBY'de FBEK'nın daha sık gerçekleştiği bildirilmiştir (38). FBEK rhBH tedavisine başlandıktan hemen sonra ortaya çıkabilir ve kalça ve/veya diz ağrısı ve yürüyüşteki değişiklikler gibi semptomlar açısından rutin takip önerilir. Bu durum genellikle büyük femur epifizinin cerrahi olarak sabitlenmesini gerektirebilir (48, 49).

## Skolyoz

Skolyoz, TS'de veya PWS'de sık gözlenmekte olup rhBH tedavisi sonrasında skolyozun progresyonu hızlanabilmektedir (2). Radyoterapi ile tedavi edilen BHE'li çocuklarda rhBH tedavisinin bacak uzunluğunda iyileşmeye neden olabileceğini, ancak omurga yüksekliğinde etkisi olmadığı, spinal cerrahi ve / veya spinal radyoterapiyitakiben mevcut bir skolyozu şiddetlendirebileceği bildirilmiştir (7, 17).

KIGS 2022 verilerinde de sıklık olarak ikinci görülen yan etki skolyoz olup, PWS veya TS hastalarının risk faktörü taşıdıkları bildirilmiş, rhBH tedavisi ile ilişkili kesin kanıt gösterilememiştir (23).

Altta yatan risk faktörü yokluğunda rhBH tedavisi alan hastalarda skolyoz sıklığında artış gözlenmemiştir (47). Skolyoz varlığında rhBH tedavisi başlanabilmektedir ancak radyolojik izlem yapılmalıdır. rhBH tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında skolyoz muayenesi yapılmalıdır.

## Glukoz Metabolizması

### Öneriler

**Glukoz metabolizması ile ilişkili rhBH tedavisi etkin ve güvenlidir (D-I-III).**

**İnsülin direnci ve diyabet açısından risk faktörü bulunan hastalıklarda glukoz metabolizması yakın takip edilmelidir. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında özellikle riskli gruplarda glukoz, insülin ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri değerlendirilmelidir (7) (D-I-III).**

Çocuklarda ve erişkin dönemde rhBH tedavisinin glukoz metabolizması üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, açlık, tokluk glukoz ve insülin düzeylerinde artış olduğu, ancak glukoz metabolizmasının genellikle bozulmadığı gösterilmiştir (2, 50, 51).

Çocukluk döneminde rhBH ile tedavi edilen 5000'den fazla hastada diyabet prevalansı üzerine yapılan bir araştırmada, rhBH ile tedavi edilen hastalarda diyabet riskinde artış olmadığını göstermiştir (52). Benzer olarak, ABD'de 294 hasta ve diğer 13 ülkeden 6206

hastanın kaydedildiği çok merkezli bir çalışmada, diyabetes mellitus veya hiperglisemi vakası bildirilmemiştir (22).

TS, SGA ya da PWS nedeniyle tedavi verilen hastalarda insülin direnci ve glukoz intoleransı bozuklukları, uzun dönemde diyabet riski daha fazladır (1, 21). rhBH tedavisi 389 SGA'lı çocuğun değerlendirildiği çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, bir yıllık takipte 'Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance' (HOMA-IR) ve IGF-1 düzeylerinin arttığı, uzun dönem takiplerinde normal aralıkta seyrettiği, rhBH tedavisinin güvenli olduğu bildirilmiştir (53).

Tip 1 diyabetli hastalarda uygulanan rhBH tedavisinin etkilerinin araştırıldığı KIGS verilerinde, tedavi cevabının diyabetli olmayan BHE hastalarıyla benzer olduğu, tedavinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (54).

Child ve ark. tarafından yapılan GeNeSIS çalışmasında rhBH tedavisi alan ve diyabet risk faktörü bulunan hastalarda Tip 2 diyabet insidansının arttığı, Tip 1 diyabet insidansının değişmediği bildirilmiştir (55). Bu çalışmadan daha geniş bir popülasyona ilişkin başka bir rapor, diğer predispozan faktörlerle tedavi edilen hastalarda tip 2 diyabet riskinin arttığını doğrulamıştır (21).

KIGS 2022 verilerinde, rhBH ile tedavi edilen 83 803 çocuk arasında genel olarak düşük diyabet sıklıkları göstermiştir. 23 333 hastayla ilgili önceki bir KIGS raporu da dahil olmak üzere geniş gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, rhBH tedavisi sırasında Tip 1 diyabet riskinde artış olmadığını göstermiş (2, 21, 23, 56); Tip 2 diyabet insidansı beklenenden yüksek olmakla birlikte, muhtemelen hastalarda bulunan diyabet risk faktörlerine bağlı olduğu öne sürülmüştür (2, 56). Bu nedenle, rhBH ile tedavi edilirken Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörleri olan hastalarda glukoz homeostazının izlenmesi önemlidir.

## **Adrenal Yetersizlik ve Tiroid Fonksiyonları**

### **Öneriler**

**BHE'nin nedeni olası çoklu hipofiz hormon eksiklikleri ise rhBH tedavisinin başlamasından sonra tiroid eksenleri ve her iki adrenalini yeniden değerlendirilmesi önerilir (7) (D-I-III).**

**BHE araştırılırken santral adrenal ve tiroid yetmezliklerini değerlendirilmeli, ve hali hazırda bu hormon replasmanı alanlarda hidrokortizon ve/veya levothyroxine dozlarının arttırılması gerekebilmektedir (D-I-III).**

BH'nin, glukokortikoid katabolizmasını arttırdığı, inaktif kortizonun aktif kortizole dönüşümünü engeleyerek dolaşımdaki kortizol miktarını azalttığı bilinmektedir (29). Subklinik adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği olan olgularda rhBH tedavisi sonrasında semptomatik adrenal yetersizlik ortaya çıkabilmekte, ya da kortizol replasmanı alan hastalarda tedavi ve stres dozlarında artışa gerek duyulabilmektedir (2). NCGS çalışmasında organik BHE olanlarda ve idiopatik çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularında adrenal yetersizlik tanımlanmış ve sıklığı 200/1 000 000 olarak bildirilmiştir (2).

BH, tip 1 5'-deiyodinaz aktivitesini arttırarak ve tip 3 5'- deiyodinaz aktivitesini azaltarak tiroksinin (T4), triiyodotironine (T3) dönüşümünü arttırmaktadır. Daha önce var olan subklinik santral hipotiroidi rhBH tedavisi sonrasında aşık hale gelebilmekte, ya da T4 tedavisi alan hastalarda doz ayarlaması gerekebilmektedir (57). rhBH tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda, serbest T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (57, 58), tedavi başlamayı gerektiren T4 düşüklüğü bildirilen yayınlar da bulunmaktadır (59). BHE'nin derecesi ile tiroid hormon düzeylerindeki etkinin korele olduğu, genellikle rhBH tedavisinin ilk yılında tiroid fonksiyonlarının etkilendiği, T4'ün T3'e dönüşümünün arttığı ve ikinci yılda tekrar normal değerlere döndüğü gösterilmiştir (59).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, rhBH tedavisi öncesi 'Tirotropin-releasing hormone' (TRH) (stimülasyon testi kullanılarak santral hipotiroidizm tanısı konulabileceği, replasman tedavisi gerekebilecek hastaları tespit etmek için yardımcı olabileceğini önermişlerdir (60).

### **Diğer Nadir Yan Etkiler**

#### **Cilt Bulguları ve Melanositik Nevüs**

Enjeksiyon tedavisine bağlı nadiren lipoatrofi, lipohipertrofi gelişebilmektedir (61). Erişkinlerde akromegalide hiperhidrozis ve BHE olan olgularda hipohidrozis bildirilmiştir

(61). rhBH tedavisinin malign dejenerasyon olmaksızın melanositik nevüslerde büyüme hızında artış olduğunu öne sürülse de (62), daha sonra yapılan çalışmalarda melanosit sayısı ile rhBH tedavisi arasında ilişki bulunmamıştır (63) (D-II).

### **Obstruktif Uyku Apnesi**

BH tedavisi sonrasında adenoid ve tonsillerin büyümesi obstruktif uyku apnesine yol açabilmektedir. PWS'li hastalarda obstruktif uyku apnesi daha sık gözlenmektedir. PWS'li hastalarda bu nedenle tedavi öncesinde polisomnografi yapılmalıdır. Kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinden konsültasyon istenmeli ve gerekirse tedavi öncesinde tonsillektomi planlanmalıdır (64, 65). Obez hastalarda da rhBH tedavisi sonrası uyku apnesi sıklığı artmaktadır ve bu durumda doz azaltılması önerilmektedir (29) (D-III).

### **Pankreatit**

İlk kez 1995 yılında Malazowski ve ark. tarafından rhBH tedavisi sonrasında pankreatit bildirilmiş olup, tedavinin pankreatit gelişimindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir (66). Hastaların bazılarında predispozan risk faktörleri (pseudohipoparatiroidi, mitokondial sitopati, diyabet, glukokortikoid, valproat tedavisi) olduğu bildirilmiştir (2). TS'li hastalarda da pankreatit riskinin daha fazla olduğu öne sürülmüştür (67). rhBH tedavisi alan bir çocukta pankreatit riskinin artmasına ilişkin kesin kanıt bulunmamaktadır, ancak tedavi sonrası ciddi karın ağrılarının olması durumunda pankreatit düşünülmelidir (D-II).

### **Jinekomasti**

Prepubertal jinekomasti, rhBH tedavisi sırasında gelişebilen nadir bir yan etkidir (68, 69). Kesin mekanizması bilinmemektedir. BH ve IGF-1'in gonadlara direkt etkisi ile cins steroid sentezini düzenlemesi, testosteron ve estradiol arasındaki dengenin bozulmasının sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (61). BH tedavisi dozunda değişiklik yapılmasına ya da tedavinin kesilmesine gerek olmadığı, hastalarda jinekomastinin zamanla düzeldiği bildirilmiştir (68, 69) (D-II).

### **Epileptik Nöbet**

BH ve IGF-1'in kan beyin bariyerini geçtiği bilinmektedir. Aynı zamanda IGF-1'in IGF-1 reseptörü üzerinden epileptik aktiviteyi arttırdığı öne sürülmüştür (70). KIGS verilerine göre tedavi alan hastalarının bir kısmında ilk kez olmak üzere %0,49'unda epileptik nöbet

bildirilmiştir. Ancak daha önce kraniyofarenjioma ya da kranial tümör tedavisi alanlarda, konjenital BHE olanlarda nöbet riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (71) (D-II).

### **Retinopati**

Diyabetik olmayan hastalarda, rhBH tedavisi sonrasında proliferatif retinopati geliştiği bildirilmiştir. rhBH tedavisi kesildikten sonra retinal bulguların gerilemesi, rhBH tedavisinin vaskülarizasyon üzerine etkisini desteklediğini düşündürmektedir (72). Blank ve ark. yaptığı çalışmada ise, rhBH tedavisi alan 61 hasta değerlendirilmiş, rhBH tedavisi ile proliferatif retinopati arasında ilişki saptanmamıştır (73).

**rhBH tedavisi başlanacak hastalara tedavi öncesi ve tedavi sırasında göz dibi muayenesi yapılmalıdır (D-II).**

Sonuç olarak, düşük risk grubundaki hastalarda rhBH tedavisinin güvenli olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir risk grubunda rhBH dozuna bağlı olarak yan etki insidansı veya mortalite riskinde artış olduğuna dair bir kanıt yoktur. Çalışma kohortları genellikle gözlemsel çalışmalar olup, heterojendir, uzun süreli izlemleri yoktur, tedavi edilmemiş kontrol kohortları mevcut değildir, kansere ailesel yatkınlık ve çevresel tehlikelere maruz kalma ile ilgili veriler ve ayrıca yerel kanser ölüm ve hastalık indeksleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle, rhBH tedavisinin uzun dönemde yan etkileri arttırıp arttırmadığı konusunda kesin bir kanıt sağlanamamıştır. rhBH tedavisine başlamadan önce altta yatan tanıya göre ve bireysel olarak tüm potansiyel riskler değerlendirilmelidir. Kanser riskine yatkın durumları olan hastalarda tedavi kararı ve devamı, aile, endokrinolog ve onkoloğun ortak kararı doğrultusunda alınarak tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi kesildikten sonra da uzun yıllar izlem devam etmelidir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present, and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):285-300.
2. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 (1): 167-77.
3. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr*. 2010;157 (2): 265-70
4. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1661-72.
5. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 683.
6. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2761-2784.
7. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al.; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346-53.
9. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews: Endocrinology*. 2011;7(1):11-24.
10. Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, Van Hemelrijck M. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer Medicine*. 2016;5(11):3353–3367.
11. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):201-23.



12. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Grønbæk H, , et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Hum Biol.* 2011;38(2):194–202.
13. Boguszewski CL, Ayuk J. Management Of Endocrine Disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):R147-56.
14. Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, Dimopoulou C, Stalla GK. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):D1-D13
15. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):P35-P52.
16. 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.
17. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, et al. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors-a review of research and clinical practice. *Pituitary.* 2021;24(5):810-827.
18. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR, et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy--A Report From the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6): 2192-203.
19. Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A. Leukemia and other malignancies among GH users. *J Pediatr Endocrinol.* 1993;6(1): 99-108.
20. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6): 1961-5.
21. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):379-89.

22. Backeljauw P, Kanumakala S, Loche S, Schwab KO, Miller BS, Levy R, et al. Safety and effectiveness of Omnitrope<sup>®</sup> (somatropin) in PATRO Children: a multi-center, post-marketing surveillance study comparison of US and international cohort data. *Eur J Pediatr.* 2022;181(6):2367-2378.
23. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(12):3287-3301.
24. Pfäffle R, Bidlingmaier M, Kreitschmann-Andermahr I, Land C, Partsch CJ, Schwab KO, et al. Safety and effectiveness of Omnitrope, a biosimilar recombinant human growth hormone: more than 10 years' experience from the PATRO Children Study. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(3):154–163.
25. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Butler G, Carel JC, Cianfarani S, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(3):658.
26. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2794-801.
27. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, et al. Physiologic Growth Hormone-Replacement Therapy and Craniopharyngioma Recurrence in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;109:487-496.e1.
28. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D. On Behalf Of The Kigs International Board. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr.* 2006;95(10):1284-90.
29. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174 (2): P1-9.
30. Muller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F, Kortmann RD, Faldum A, et al. Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma—results of the multicenter prospective trial kraniopharyngeom 2000 after three years of follow-up. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3): 175–180.
31. Bornhorst M, Frappaz D, Packer RJ. Pilocytic astrocytomas. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:329–344.

32. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):683-692.
33. Kok JL, Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJE, Neggers SJCMM, van der Pal HJ, et al. Risk of benign meningioma after childhood cancer in the DCOG-LATER cohort: contributions of radiation dose, exposed cranial volume, and age. *Neuro-Oncology.* 2019;21(3):392–403.
34. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3494-8.
35. Thomas-Teinturier C, Oliver-Petit I, Pacquement H, Fresneau B, Allodji RS, Veres C, et al. Influence of growth hormone therapy on the occurrence of a second neoplasm in survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):471-80.
36. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2): 416-25.
37. He M, Deng X, Wang X, Wan Y, Huang J, Zhang Z, et al. Association Between Recombinant Growth Hormone Therapy and All-Cause Mortality and Cancer Risk in Childhood: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:866295.
38. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurol.* 2014;83(9):780-6.
39. Endocrine Society statement on possible association between GH therapy in childhood and later stroke. Available at: <https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Advocacy>.
40. Binay C, Simsek E, Yıldırım A, Kosger P, Demiral M, Kılıç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(6):294-7.
41. Colao A. Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risks and benefits. *Horm Res.* 2004; 62 Suppl 3: 42-50.
42. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Säwendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment With Long-term Cardiovascular Morbidity. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):e205199.

43. Laron Z. Increase of serum lipoprotein (a), an adverse effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2022;67:101503
44. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 1993;329(9):665-6.
45. Collett-Solberg PF, Liu GT, Satin-Smith M, Katz LL, Moshang T Jr. Pseudopapilledema and congenital disc anomalies in growth hormone deficiency. *J Ped Endocrinol Metabol.* 1998;11(2): 261-5.
46. Sas TC, Gerver WJ, de Bruin R, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Cole TJ, et al. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (12): 4622–8.
47. Haidar RK, Nasrallah MP, Der-Boghossian AH, Ghanem IB. Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population. *J Pediatr Orthop B* 2011;20 (1): 57-61.
48. Peck D. Slipped capital femoral epiphysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;82(3): 258-62.
49. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68(Suppl. 5): 41-7.
50. Baronio F, Mazzanti L, Girtler Y, Tamburrino F, Fazzi A, Lupi F, et al. The Influence of Growth Hormone Treatment on Glucose Homeostasis in Growth Hormone-Deficient Children: A Six-Year Follow-Up Study. *Horm Res Paediatr.* 2016;86 (3): 196-200.
51. Saenger P, Attie KM, DiMartino-Nardi J, Hintz R, Frahm L, Frane JW. Metabolic consequences of 5-year growth hormone (GH) therapy in children treated with GH for idiopathic short stature. Genentech Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9): 3115–20.
52. Poidvin A, Weill A, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Risk of diabetes treated in early adulthood after growth hormone treatment of short stature in childhood. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2017; 102:1291–8.
53. López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Bermúdez de la Vega JA, Bosch-Muñoz J, Lechuga-Sancho AM, et al. Growth hormone treatment does not lead to insulin resistance nor excessive rise in IGF-1 levels, while improving height in patients small for gestational age A long-term observational study. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2022;96(4):558-568.

54. Bonfig W, Lindberg A, Carlsson M, Cutfield W, Dunger D, Camacho-Hübner C, et al. Efficacy of Growth Hormone Treatment in Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Growth Hormone Deficiency-An Analysis of KIGS Data. *J Pediatr.* 2018;198:260-264.
55. Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB Jr, Battelino T, Blum WF; et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E1025-34.
56. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet.* 2000;355(9204):610-3.
57. Behan LA, Monson JP, Agha A. The interaction between growth hormone and the thyroid axis in hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):281-8.
58. Ciresi A, Guarnotta V, Amato MC, Giordano C. Correlation between severity of growth hormone deficiency and thyroid metabolism and effects of long-term growth hormone treatment on thyroid function in children with idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(6):379-85.
59. Glynn N, Kenny H, Quisenberry L, Halsall DJ, Cook P, Kyaw Tun T, et al. The effect of growth hormone replacement on the thyroid axis in patients with hypopituitarism: in vivo and ex vivo studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):747-54.
60. Ebuchi Y, Kubo T, Furujo M, Higuchi Y, Fujinaga S, Tsuchiya H, et al. Effect of growth hormone therapy on thyroid function in isolated growth hormone deficient and short small for gestational age children: a two-year study, including on assessment of the usefulness of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(11):1417-23.
61. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy-a review. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(6): 306-17.
62. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, Heinrichs C, Craen M, Rochiccioli P, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet.* 1993;12;341(8859):1505-6.
63. Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Lack of effect of growth hormone therapy on the count and density of melanocytic naevi in children. *Br J Dermatol.* 1997;137(4):545-8.
64. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, et al.; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and

Diabetology (ISPED). Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9): E1516-23.

65. Vandeleur M, Davey MJ, Nixon GM. Are sleep studies helpful in children with Prader-Willi syndrome prior to commencement of growth hormone therapy? *J Paediatr Child Health.* 2013;49(3): 238-41.
66. Malozowski S, Hung W, Scott DC, Stadel BV. Acute pancreatitis associated with growth hormone therapy for short stature. *N Engl J Med.* 1995;332(6): 401-2.
67. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2): 344-51.
68. Malozowski S, Stadel BV. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr.* 1995;126(4):659-61.
69. Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8): 559-65.
70. Jiang G, Wang W, Cao Q, Gu J, Mi X, Wang K, et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1047-60.
71. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a Pharmacoepidemiological Survey. In: Ranke MB, Wilton P, (eds). *Progress in Growth Hormone Therapy-10 years of KIGS.* Ja Barh Verlag 1999; 349–64.
72. Hansen R, Koller EA, Malozowski S. Full remission of growth hormone (GH) -induced retinopathy after GH treatment discontinuation: long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2627.
73. Blank D, Riedl M, Reitner A, Schnack C, Schernthaner G, Clodi M, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with retinal changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2): 634-6.

# BÜYÜME HORMONU DİRENCİ

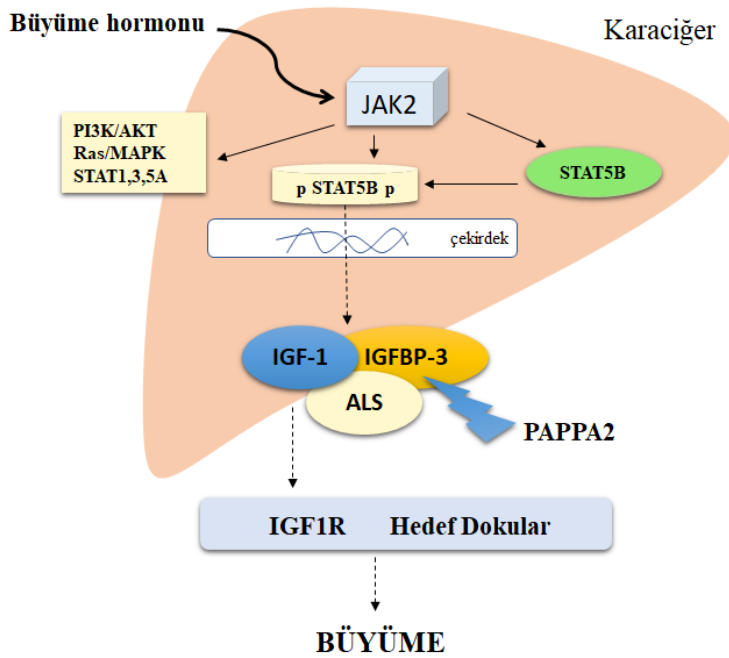
Seçil Çakır Gündoğan, Fatih Gürbüz

## Giriş

Büyüme hormonu duyarsızlığı sendromu (BHDS), klasik olarak büyüme hormonu reseptör (BHR) genindeki monojenik kusurlarla ilişkili ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) eksikliğinin sonucunda dışardan verilen büyüme hormonuna (BH) yanıt alınmaması durumu olarak tanımlanmıştır (1) (D-III). İlk defa, "hipoglisemisi ve büyüme hormonu eksikliği (BHE)'nin diğer klinik ve laboratuvar bulguları olan, ancak anormal derecede yüksek konsantrasyonlarda immünoreaktif serum büyüme hormonuna sahip üç kardeş" olarak Laron ve ark. tarafından bildirilmiştir (2) (D-III). Laron sendromu olarak da bilinen BHDS'nin bu klasik formu; doğum sonrası ortaya çıkan ve nispeten küçük bir yüzle kraniofasiyal orantısızlık, basık burun köprüsü, tiz ses, trunkal obezite ve mikropenis gibi dismorfik özelliklerle ilişkili olan şiddetli kısa boy ile karakterizedir. Konjenital BHE'ye sahip hastalara benzer bir fenotipi vardır (3) (D-II). Eğer bu klinik ve fenotipik bulgular eşlik etmiyorsa 'atipik BHDS' olarak adlandırılmaktadır (4) (D-III). Zamanla BHR'nin aşağı akışındaki diğer monojenik kusurların tanınması, klinik olarak IGF-1 eksikliği veya IGF-1 duyarsızlığı ile birlikte BHDS ve büyüme geriliğinin birincil nedenlerinin anlaşılmasını büyük ölçüde tanısal anlamda genişletmiştir (1).

BH lineer büyüme etkilerini BH reseptörü üzerinden gösterirken, hepatik ve periferik IGF-I üretiminin düzenlenmesi buna aracılık etmektedir. Dolaşımda bulunan IGF-1'in %75'den fazlası karaciğer kaynaklı IGF-1'dir (endokrin mekanizma), geriye kalan %25 IGF-1 ise BH'nin karaciğer dışı dokularda lokal etkisi (otokrin ve parakrin mekanizma) ile sentezlenmektedir. BH karaciğerden IGF-1 dışında, IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) sentezini de düzenlemektedir. IGFBP-3, asit labil alt birim (ALS) ve IGF-1 dolaşımda üçlü kompleks (ALS-IGF-1-IGFBP-3, "ternary complex") şeklinde bulunur ve bu üçlü kompleks IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatır, büyüme plağına ulaşmasını sağlar (5, 6) (D-III). Bu nedenle serum IGF-I, IGFBP-3 ve ALS ölçümleri, hem hipofiz kaynaklı insan BH (hBH) hem de eksojen rekombine hGH (rhBH) olan BH'ye in vivo yanıtın tanısal belirteçleri olarak kullanılmaktadır (7, 8, 9) (D-III ve D-I).

Bh'nin BHR'ye bağlanmasıyla Janus kinaz 2 (JAK2) bağımlı (10) (D-II) sinyal iletimini başlatır, JAK2 BHR'nin tirozinlerini (11) (D-I) ve aktive edilmiş BHR'ye alınan sinyal bileşenlerini fosforile eder (Şekil 1). BHR-JAK2 sinyalizasyonunda yer alan birçok bileşende genetik kusurlar tespit edilmiş olmasına rağmen, sadece sinyalizasyon bileşeni STAT5B ve STAT5B'nin bilinen bir gen hedefi olan IGF-1'deki monogenik kusurların ciddi primer IGF-1 eksikliğine neden olduğu kanıtlanmıştır. BHDS, IGF-1 eksikliği ve boy kısalığı teşhisi konulan çocukların tahmini %60'ınının BHR, STAT5B veya IGF-1'de mutasyon taşımadığı gösterilmiş olup, IGF-I eksikliği ve BHDS'nin nedenleri tanımlanmaya devam etmektedir (12) (D-II).



<b>IGF1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGF-I eksikliği</li> <li>• Ağırıklı olarak otozomal resesif, prenatal ve postnatal büyüme yetersizliği</li> <li>• Eşlik eden hastalıklar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrosefali</li> <li>• Ağır zihinsel bozukluk</li> </ul> </li> </ul>
<b>IGF1R</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGF-1 direnci</li> <li>• Otozomal dominant, prenatal ve postnatal büyüme yetersizliği</li> <li>• Eşlik eden hastalıklar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entelektüel bozukluk (değişken)</li> <li>• Mikrosefali (değişken)</li> <li>• İnsülin duyarsızlığı (değişken)</li> <li>• Azalmış kemik yoğunluğu (değişken)</li> </ul> </li> </ul>
<b>IGFALS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolayındaki IGF taşınımında ve biyoyararlanımında etkilenme</li> <li>• Ağırıklı olarak otozomal resesif</li> <li>• Daha hafif seyirli doğum sonrası büyüme yetersizliği</li> </ul>
<b>STAT5B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGF-I eksikliği</li> <li>• Otozomal resesif, dominant-negatif, postnatal büyüme yetersizliği</li> <li>• Eşlik eden hastalıklar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• İmmün yetmezlik, pulmoner yetmezlik</li> </ul> </li> </ul>
<b>PAPPA2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGF biyoyararlanımında etkilenme; serbest IGF eksikliği</li> <li>• Otozomal resesif</li> <li>• Daha hafif seyirli postnatal büyüme yetersizliği</li> </ul>



**Şekil 1.** İnsan BH ve IGF-1 ekseninin şeması ve başlıca BHDS'nin özellikleri (38) (D-III)

### **Hastaların Klinik Özellikleri**

Farklı etiopatogenez (BHR defekti, IGF-1 sentez veya fonksiyon defekti), farklı etnik grup ve coğrafik bölge olmasına rağmen fenotipik özellikleri ciddi izole BHE (özellikle BH gen delesyonu Tip 1 A) olan hastaların fenotipine benzerlik gösterir (13) (D-III). Ancak oksoloji, biyokimyasal özellikler ve genetik mutasyonlar açısından farklılıklar mevcuttur. Hatta oksolojik özellikler genetik homojen gruplarda bile çeşitlilik gösterebilmektedir (14) (D-III).

BHDS'li hastaların hamilelik süreci ve doğumu normal seyir gösterir. Yenidoğanda frontal belirginlik, burun kökü basıklığı, saçların seyrek oluşu, küçük el ve ayaklar - tırnaklar dikkat çekicidir. Doğum ağırlığı genelde 2500 gr üzerinde olmakla birlikte büyüme geriliği doğumdan hemen sonra başlar. BHDS tanılı puberte öncesi çocuklarda boy genellikle -6,8 ile -9,6 SD arasında seyretmekte (15, 16, 17, 18, 19) (D-III), erişkin final boyları ise -5,3 ile -11,9 SD arasında değişmektedir. Büyüme eğrileri izlenen BHDS olgularında en dikkat çekici özellik pubertal büyüme patlamasının yaşanmamasıdır (20) (D-II). Hastaların tamamında kemik yaşında kronolojik yaşa göre gerilik vardır. Kemik yaşı / boy yaşı oranı 1,6-6,4 arasındadır (21) (D-III). Erkek hastaların %75'inden fazlasında penil boy -2 SD'den daha küçük saptanmıştır. Pubertede penis normal büyüme göstermekte, testis volümleri ise vücut ile orantılı olarak düşük görülmektedir. Hastaların saç uzama hızı düşüktür. Alın belirgin, orbita sığ, burun kökü hipoplazik, yüzün vertikal boyutu kısa, baş çevresi normal, yüz küçüktür. Baş çevresinin büyük izlenimi fontanelin geniş olması, cildin ince olması ve belirgin sefalik ven nedeni ile olmaktadır. Skleradaki bağ dokusunun ince olması sonucu da mavi sklera görünümü saptanabilir (18, 22, 23) (D-II ve D-III). Primer dişlerin dökülmesi gecikir ve sık diş çürükleri oluşur. Kalıcı dişler normal yapıda olup, çene küçüklüğünden dolayı kalabalık-sıkışık görünümde olur. Hastaların yürüme ve konuşma zamanları gecikir. Larenks yapılarının küçük ve kas yapılarının azlığı nedeni ile ince- tiz sesleri olur. BHDS hastalarının cildi ince olup, erişkin yaşlarda erkenden kırışıklıklar oluşur. Hastalarda puberte öncesi boya göre kilosu normal veya hafif artmıştır. Erişkin dönemde ise boya göre vücut ağırlığı kadınlarda %125-240, erkeklerde %110 -170 arasında değişmektedir (17) (D-III).

BHDS'de "dual foton absorpsiyometre" ve "dual enerji X-Ray absorbdiyometre" analizleri ile total yağ kitlesinde artış ve kemik graflerinde ciddi osteopeni saptanır. BHDS

olan hastalarda yenidoğan döneminden itibaren tekrarlayan, genellikle sabahın erken saatlerinde (06:00-08.00 arası) ortaya çıkan, baş ağrısı, solukluk, terleme, kusma ve konvülsiyon gibi belirti ve bulgularla karakterize hipoglisemi sorunları olabilmektedir. Yaş ilerledikçe hipoglisemi sorunları azalır ve hipoglisemi atakları sadece uzun süren açlık periyodunda ortaya çıkar (17) (D-III).

Genetik bozukluğa bağlı olarak, orta yüz hipoplazisi ve frontal çıkıntı (*GHR*, *STAT5B*) (3, 24) (D-II), immün yetmezlik (*STAT5B*) (24) (D-II), pubertal gecikme (*IGFALS*, *STAT5B*, *GHR*) (3, 24, 25) (DII ve D-III), azalmış kemik mineral yoğunluğu (*PAPPA2*) (26) (D-II), gelişimsel gecikme, mikrosefali ve in-utero büyüme geriliği (*IGF1*, *IGF1R*) (7) (D-III) gibi klinik ve dismorfik özellikler mevcut olabilir. 3M, Silver-Russell Sendromu (SRS) ve Noonan (NS) sendromları BHDS ile örtüşebilen fenotiplere sahiptir (12, 27, 28) (D-II ve D-I). 3M sendromu (OMIM 273750) doğum öncesi ve sonrası büyüme kısıtlılığı, belirgin topuklar, yüz dismorfizmi ve farklı radyolojik özellikler ile sonuçlanır (29) (D-I). Genetiği tam olarak anlaşılamamıştır, ancak 'cullin 7' (*CUL7*) (%70), 'obscurin-like 1' (*OBSL1*) (%25) ve 'coiled coil domain-containing 8' (*CCDC8*) (%5) genlerinde mutasyonlar tespit edilmiştir (30, 31) (D-III ve D-II).

SRS, intrauterin ve/veya post-natal büyüme geriliği ile karakterizedir ve sırasıyla %10 ve %35-65 vakada 7. kromozomun maternal uniparental dizomisi (matUPD7) ve kromozom 11p15'in 'imprinted' H19/ IGF2 alanının hipometilasyonundan kaynaklanır (32) (D-III). NS, hastaların yaklaşık %70'inde Ras / mitojenle aktive edilen protein kinaz sinyal yollarındaki (*PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *CBL*, *RIT1*, *RASA2*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *A2ML1* *LZTR1* ve *SHOC2* genleri) otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. (33, 34) (D-II).

Patojenik bir moleküler kusurun tanımlanması aileler ve klinisyenler için önemlidir. Genetik tanı belirsizliği sona erdirir, gereksiz tetkik ve tedavileri önler, uygun genetik danışmanlığa ve sendromik boy kısalığında olası komorbiditelerin tanımlanmasına olanak sağlar (35) (D-II).

Genetik kusurlar, en olası aday genlerin geleneksel Sanger dizilimi (aday gen dizilimi, CGS), yeni nesil dizi analizi (NGS) veya tüm-ekzom dizilimi (WES) ile tanımlanabilir. BH duyarsızlığının bilinen nedenlerinin yanı sıra yakın zamanda yapılan iki geniş çaplı araştırmada BHR, IGFALS ve SOS1 genlerinde on bir yeni genetik varyant ve BHDS için KMT2C ve SGA için GATA6 için yeni aday patojenik genlerin tespit edildiği bildirilmiştir (36, 37) (D-II).

## Sınıflandırma

BHDS 'klinik tanı' ve 'genetik nedenlere' göre iki farklı şekilde sınıflandırılabilir. Tablo 1 ve 2'de sırasıyla bu sınıflamalar sunulmuştur.

**Tablo 1.** BHDS klinik sınıflandırılması (7, 36) (D-II ve D-III)

1. Büyüme hormonu direnç sendromu (BHDS)
  - a. Komplete BHD (OMIM 262500)
  - b. Parsiyel BHD (OMIM 604271)
  - c. İmmunbozukluklarla ilişkili BHDS (OMIM 245590)
  - d. Atipik BHD
  - e. Sekonder veya kazanılmış BHDS (Anti- GH antikorları, malnutrisyon, karaciğer hastalıkları, kötü kontrollü diyabetes mellitus, üremi)
2. Ternary kompleks defektleri
  - a. Asid – labil subunit eksikliği (OMIM 615961)
  - b. IGFbPs'nin proteolitik ayrışma defektleri (PAPPA2 gen)
3. IGF eksikliği
  - a. IGF-1 eksikliği (OMIM 608747)
  - b. IGF-2 eksikliği (OMIM 270450)
4. Biyoaktif IGF-1
5. IGF duyarsızlığı

**Tablo 2.** BHDS edinsel ve genetik tanı açısından sınıflandırılması (7, 36, 37, 38, 39) (D-III)

### A. Primer BH duyarsızlığı - herediter nedenler

1. BHR defekti (BH bağlayıcı protein için pozitif veya negatif olabilir)
  - a. Ekstraselüler mutasyon
  - b. Sitoplazmik mutasyon
  - c. İntraselüler mutasyon
2. Hücre içi BH sinyal iletim kusurları (BHR sitoplazmik alan distali)
  - a. STAT5B mutasyonları
  - b. STAT3 (otoimmün hastalık, multisistemik hastalık, infantil başlangıç)

- c. IKBKB geni ilişkili immun yetmezlik-15
- d. IL2RG (X'e bağılı ciddi kombine immun yetmezlik)
- e. PIK3R1(SHORT sendromu)

3. IGF-I kusurları

- a. IGF-1 gen delesyonu veya mutasyonu
- b. IGF-2 gen delesyonu veya mutasyonu
- c. IGF-I transport defektleri
  - ALS mutasyonları
  - PAPP-2 mutasyonları

d. IGF-I reseptör defektleri

4. SHP-2 mutasyonları (PTPN11 tarafından kodlanan), K-RAS, H-RAS
5. Biyoaktif BH molekülü (eksojen BH'yeye yanıt verir)

**B. Sekonder BH duyarsızlığı**

1. BH etkisini inhibe eden BH'na karşı dolaşımdaki antikorlar
2. BH reseptörüne karşı antikorlar
3. Malnütrisyon, karaciğer hastalığı, katabolik durumlar, diyabetes mellitusun neden olduğu

**BHDS**

4. BHDS'ye neden olan diğer kronik inflamatuvar ve nutrisyonel durumlar (Juvenil Kronik Artrit, Crohn, Anoreksiya Nervosa, Çölyak Hastalığı ...)

**1. BHR Mutasyonları (OMIM 262500)**

İlk olarak 1966 yılında Laron ve arkadaşları tarafından tanımlanan (2, 3) (D-II ve DIII) ve Laron tipi cücelik veya Laron sendromu olarak adlandırılan klasik BHDS, BHR genindeki bir kusurdan kaynaklanır ve aşırı BH direnci ve buna bağılı IGF-1 eksikliği ile sonuçlanır (40) (D-I). Vakaların çoğunda otozomal kalıtım mevcut olup, mutasyonların tamamına yakını BHR ekstraselüler yapısal alt birimini kodlayan gendedir. Diğer mutasyonlar ise reseptör dimerizasyonunda, hücre zarı dimerlerinde veya sinyal transdüksiyon defekleri sonucunda oluşur.

Hastaların BH düzeyleri normal ya da artmış olup eş zamanlı IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşüktür. Fenotipik özellikleri çoğunlukla ağır şekilde taşıyan 300'ün üzerinde hastada bu zamana kadar 70'ten fazla mutasyon gösterilmiştir (37) (D-III).

Geniş Avrupa serisinde bazı BHDS'lu vakalarda, klasik BHDS'nin özelliklerine uymayan bazı fenotipler ve biyokimyasal anormallikler saptanmıştır. Böylece *BHR*'deki ve diğer genlerdeki yeni moleküler bozukluklar tanımlanmış, orta ve hafif fenotip aralığı olan hastalar literatürde bildirilmiştir (41, 42) (D-III). Özellikle 'heterozigot' *BHR* mutasyonunun ikinci sıklıkta olduğu tespit edilmiş ve BHDS'nin fenotipik ve biyokimyasal olarak daha hafif-orta sınıfında olduğu kabul edilmiştir. Bu heterozigot *BHR* mutasyonuna sahip hastaların hepsinde progresif büyüme yetersizliği, normal veya yüksek BH ve düşük IGF-1 (yani BHDS'nin özellikleri) mevcut olup, etkilenen bireylerin boyları -2 ile -3,5 SD arasında değişmekteydi (42) (D-III). Biyokimyasal profil, IGF-1, IGFBP-3 ve ALS eksikliklerinin şiddeti, tipik bir homozigot *BHR* mutasyon hastasında görülenlerden farklıdır. BH stimülasyonundan sonra IGF-1'deki artış, marjinal subnormal IGFBP-3 ve normal ALS ve BHBP değerleri, bu durumun ayırt edici özellikleridir (43, 44) (D-I). Bu tür hastalarda rhIGF-1 tedavisinin klinik olarak boy uzamasında yararlı olduğu bildirilmiştir (42) (D-III).

Bu mutasyonlardan farklı olarak, intronik mutasyon ve bir psödoekzonun aktivasyonundan kaynaklanan, daha hafif büyüme geriliği ve daha hafif bir klinik fenotip olduğu görülmüştür (45) (D-II). BHDS'nin karakteristik bulguları olmasına rağmen (-4,0 boy SD, -2,6 IGF1 SD, pik BH seviyeleri: 119 µg/L), dismorfik bulguların olmadığı *BHR* homozigot 6Ψ mutasyonuna sahip bir hastada tanımlanmıştır (46) (D-II). Daha sonraları literatürde tanımlanan yirmi 6Ψ hastasında, boy SD ile IGF-1 SD değerleri sırasıyla -1,7 ve -5,9 ile -1,0 ve -6,8 arasında değişmekte, ayrıca fenotipik özellikleri yüksek oranda farklılık göstermekte olduğu görülmüştür. Ek olarak, hastaların sadece %50'sinde BHDS'nin klasik yüz özelliklerin olduğu da bildirilmiş olup, aynı ailenin etkilenen üyeleri arasında da fenotipik değişkenlikler kaydedilmiştir (42, 47) (D-III ve D-II). Ayrıca bu hastaların boy SDS değerleri ile IGF-1 SDS değerleri arasında pozitif bir ilişkinin olmaması dikkat çekicidir (42) (D-III).

*BHR* psödoekson 6Ψ mutasyonlu hastaların rhIGF-1 tedavisine yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların boylarında tedavi öncesine göre anlamlı fark olduğu ve en çok uzama hızının özellikle tedavinin ilk yılında görüldüğü belirtilmiştir (47) (D-II) (Şekil 3). Ancak, *BHR* psödoekson mutasyonlu hastalarında birinci yıl uzama hızındaki artışının, rhIGF-1 tedavisinin başlama yaşı veya düşük boy SD ve / veya uzama hızı SD ile ilişkili olmadığı ve ayrıca hastaların normal aralıkta bir yetişkin boya ulaşamadıkları da bildirilmiştir (42) (D-III).

Sonuç olarak komplet BHDS'de rhIGF-1, doğrusal büyümeyi iyileştirmek için tek terapötik seçenek olsa da, daha az şiddetli BHDS olan hastalarda (örneğin psödoekzon

aktivasyonu veya heterozigot *BHR* mutasyonları olanlar) rhGH'den veya rhGH ve rhIGF-1 kombinasyonu fayda sağlanabilir (37, 48) (D-III ve D-II).

## 2. Hücre İçi BH Sinyal İletim Defektleri

### a. STAT5B Mutasyonu

İnsan sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT'lar), çoklu büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından aktive edilen ve çok sayıda biyolojik fonksiyona katılan yapısal olarak benzer 7 sitozolik protein ailesidir (49) (D-III). Her bir STAT ile ilişkili immün yetmezlikler tanımlanmış olsa da, sadece germline STAT5B eksikliğinde (OMIM #245590) ciddi büyüme geriliği ve yetersiz IGF-1 üretimi bildirilmiştir.

İnsanlarda, STAT5B'nin BH sinyallerini *IGF1* genine iletmedeki önemli rolü, şiddetli BHDS, IGF-1 eksikliği ve postnatal büyüme geriliği ile ilişkili homozigot, otozomal resesif, *STAT5B* inaktive edici mutasyonların tanımlanmasıyla doğrulanmıştır (24, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56) (D-I ve D-II). İlk olarak 2003 yılında 16 yaşında belirgin alın, basık burun köprüsü ve tiz ses gibi hafif yüz dismorfisi fenotipik özelliklere sahip, BH düzeyi normal olan bir kız hastada ve daha sonra benzer fenotipik özellikleri taşıyan, 4 erkek-7 kız hastada homozigot *STAT5B* mutasyonları tanımlanmıştır (24, 51, 54) (D-II ve D-I).

Bu zamana kadar tanımlanan *STAT5B* mutasyonu olan hastaların doğum kiloları normal olmakla beraber literatürde çoğunlukla hastaların 37. gestasyonel haftadan önce dünyaya geldikleri gösterilmiştir. Tüm vakalarda doğumdan sonra başlayan, IGF-1 eksikliğinin derecesi ile ilişkili ve *BHR* mutasyonlarına bağlı BHDS olanlardan ayırt edilemeyen doğum sonrası büyüme geriliği ve BH tedavisine direnç görülmektedir (20, 51, 52) (D-II).

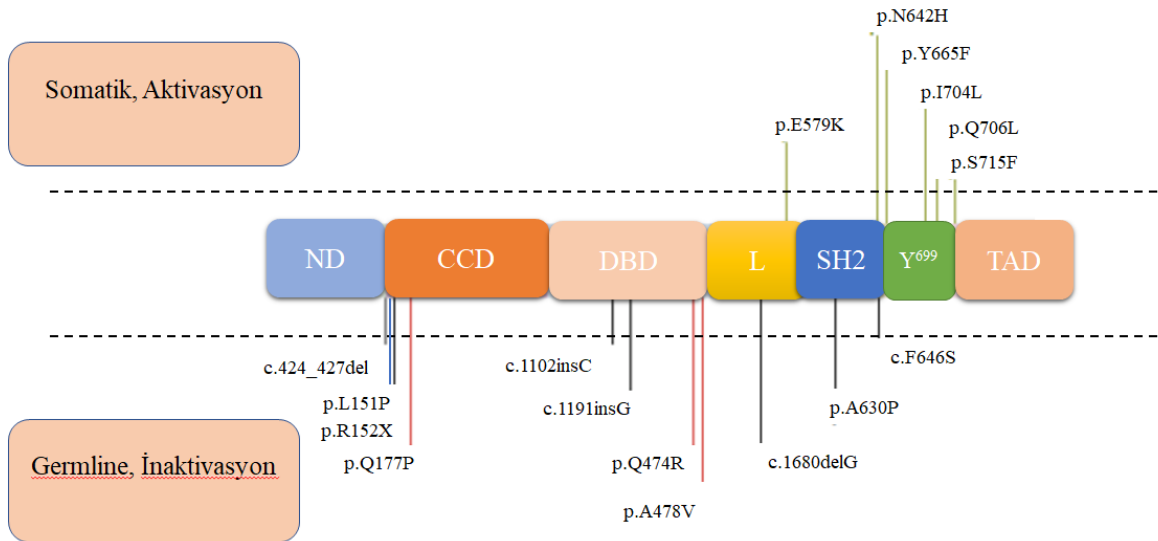
Laboratuvar bulgularında, BH değerleri normal / artmış olup, BHBP normal, ciddi IGF-1, IGFBP-3 ve ALS eksikliği mevcuttur (51, 52, 53, 56) (D-II). Ek olarak yapılan bir çalışmada hastalarda prolaktin seviyesi yüksekliği de tespit edilmiştir (54) (D-I).

Homozigot mutasyonlara ek olarak, dominant-negatif inaktive edici *STAT5B* mutasyonlarının yakın zamanda BHDS, IGF-I eksikliği ve tipik homozigot *STAT5B* eksikliğinin karakteristik özelliklerinden daha az şiddetli doğum sonrası büyüme geriliği gösterdiği raporlanmıştır. Bu hastaların ortalama boy SD'si, dominant-negatif *BHR* mutasyonları (48, 57, 58, 59, 60) ve *BHR* psödoekzon 6 taşıyan çocuklarına benzemektedir (48, 52, 61, 62-67) (D-I ve D-II).

*STAT5B* mutasyonu taşıyan hastaların en ayırt edici özellikleri ise immün yetmezlik tablosunun olmasıdır. Süt çocukluğu döneminden itibaren tekrarlayan lenfoid interstisyel pnömoni ve otoimmün hastalıklar eşlik eder (24, 52) (D-II).

Çoklu sitokinler *STAT5B* ve *STAT5A*'yı (yapıları %90 benzer) aktive ettiğinden, sıklıkla birlikte *STAT5* olarak anılırlar, *STAT5B* eksikliği olan hastalarda immün yetersizliğin oluşmasının nedeni, *STAT5B*'nin eksikliğini doldurmaya çalışan yetersiz *STAT5A* aktivitesine bağlı olduğu öne sürülmektedir ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (37, 61, 62) (D-III ve D-II).

Heterozigot *STAT5B* taşıyıcılarının, mutasyona sahip olmayan akrabalarına göre daha kısa boya sahip olduğu gösterilmiş olup, taşıyıcı olmanın da boya negatif etki sağladığı gözlenmiştir. BHR hücre içi sinyal yollarında *STAT5B*'nin rolü ve tanımlanmış patofizyolojik *STAT5B* mutasyonları Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** İnsan *STAT5B* proteininin şeması ve NM\_012448.4 transkripti baz alınarak karşılık gelen ekzonlar (38) (D-III)

- b. *STAT3* gen mutasyonları (Otoimmün hastalık, multisistemik, infantil başlangıç OMIM#615952)

*STAT3* genindeki heterozigot fonksiyon kazandıran mutasyonlar yakın zamanda, değişken derecede bir immün bozukluk ve farklı otoimmün hastalıkların erken görünümü (tip 1 diyabet, otoimmün enteropati, tiroid fonksiyon bozukluğu, akciğer hastalığı, hemolitik

anemi, trombositopeni, nötropeni, juvenil başlangıçlı artrit, egzama) ile ilişkili olarak tarif edilmiştir (63, 64, 65) (D-II). Hastaların çoğunda, belirgin IGF-1 eksikliği ile ilişkili büyüme yetersizliği mevcuttur.

STAT3'ün aktivasyonunun sitokin sinyalizasyon baskılayıcı 3 (SOCS3) ekspresyonunun artmasına neden olabileceği gösterilmiştir. SOCS ailesi üyeleri, başlangıç sinyalini kapatarak STAT aktivasyonunu bloke eden STAT hedefleridir (5, 37) (D-III). Aktive edici *STAT3* mutasyonları taşıyan hastalardan üretilen hücre kültürlerinde gözlemlenen interlökin-2'ye yanıt olarak, azalmış STAT5B fosforilasyonu BH duyarsızlığını açıklamaktadır.

STAT5B eksikliğinin aksine, aktive edici *STAT3* mutasyonları taşıyan hastalar, rhGH tedavisine bir dereceye kadar yanıt verir. STAT5b eksikliğine benzer şekilde, immün bozukluğun ciddiyeti ve germline STAT3 kazanımının neden olduğu otoimmünitenin şiddeti yaşamı tehdit eden bir durumla sonuçlanır. Son terapötik yaklaşımlar kemik iliği nakli ve anti-IL6R monoklonal antikor tedavilerini içerir. Ayrıca STAT3'ün küçük-molekül inhibitörleri klinik olarak araştırılmaktadır (37, 65) (D-II ve D-III).

c. *IKBKB* Geni İlişkili İmmün Yetmezlik-15 (OMIM #615592)

Nükleer faktör B transkripsiyon faktör ailesinin üyeleri, homo veya heterodimerler oluşturur ve spesifik DNA düzenleyici elementlere bağlanmalarıyla gen ekspresyonunu modüle eder. Uyarılmamış durumdaki nükleer faktör kappa B (NF-Kb) homo veya heterodimerleri sitoplazmada ayrışır ve kappa B (Kb)'ye bağlanır; böylece çekirdeğe translokasyonu önleyerek NF-Kb'yi inaktif bir durumda tutar. İnhibitör Kb (IkB)  $\alpha$  proteinini kodlayan *IkB* genindeki heterozigot mutasyonlar, immün yetmezliği, büyüme geriliği, kısmi BH ve IGF-I duyarsızlığı olan iki hastada tanımlanmıştır (37, 66) (D-III ve D-I).

d. İnterlökin-2 Reseptör Gama (IL2RG) Geni İlişkili (X'e Bağlı Geçişli Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik, SCID, T Hücre-Negatif, B Hücre-Pozitif, NK Hücre-Negatif) (OMIM #300400)

Bu duruma, interlökin-2 reseptörünün (IL2RG) gama alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyonlar neden olur. *IL2RG* genindeki mutasyonlara sahip bazı hastaların, hem IGF-1 artışı, hem de büyüme ivmesi açısından rhGH tedavisine bir azalmış ya da eksik cevap gösterdiği gösterilmiştir. Ek olarak, mutasyona uğramış B hücrelerinin uyarılması, STAT5B'nin fosforilasyonunun olmadığını ve nükleer translokasyon eksikliği olduğunu gösterir (37, 66, 67, 68) (D-III ve D-I).



- e. Fosfoinozitol kinaz 3 reseptör 1 (PIK3RI) Geni İlişkili (SHORT sendromu) (OMIM #269880)

Sendromun özelliklerinin baş harflerinin kısaltmasıyla tanımlanmıştır; kısa boy (short-S), eklemelerin hipereksensibilitesi ve/veya inguinal herni (H), oküler depresyon (O), Rieger anomalisi (R) ve diş çıkarma gecikmesi (teeth-T) (69) (D-II). Fosfoinozitol kinaz 3 reseptör 1 (PIK3RI)'deki heterozigot mutasyonların SHORT sendromunun nedeni olarak tanımlanmasıyla otozomal dominant kalıtım özelliği doğrulanmış olup, yakın zamanda SHORT sendromundan etkilenen birkaç hastada PIK3RI gen mutasyonlarına sahip oldukları bildirilmiştir. (70, 71, 72) (D-II). *PIK3RI*, IA sınıfı fosfatidil inozitol-3 kinazın düzenleyici alt birimlerini kodlar (PI3K), uygun büyüme ve hücre çoğalmasını sağlamak için AKT / mTOR yolunun aktivasyonuna katılır (73) (D-III). Bazı hastalarda BH duyarsızlığı olduğunu gösteren, kalıcı olarak düşük seviyelerde IGF-I'in rhGH'ye yetersiz yanıt olduğu gösterilmiştir (37) (D-III).

### 3. IGF-1 Kusurları

- a. IGF-1 Gen Delesyonu veya Mutasyonları

IGF-1 geninde ekson 4 ve 5'in homozigot delesyonu sonucu ölçülemeyecek kadar düşük serum IGF-I konsantrasyonları ile tanımlanmıştır (74) (D-II). Şimdiye kadar raporlanan homozigot mutasyona sahip hastaların hepsi de ekzon 4 kaynaklı olup, akraba evliliği öyküsüne sahip otozomal resesif geçişli özelliktedir (75, 76, 77, 78) (D-II).

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR), mikrosefali, entellektüel gelişim geriliği ve ciddi doğum sonrası büyüme geriliği vardır (79) (D-III).

Bazı hastalarda gözlenen şiddetli IGF-I eksikliğine ek olarak, dismorfik yüz görünümü, sensörinöral sağırılık, global gelişimsel gecikme ve ağır mikrosefali de yer almaktadır (74, 75, 78, 80) (D-II). Ayrıca bildirilen bir hastada insülin direnci de tanımlanmıştır (74, 81) (D-II).

*BHR* veya *STAT5B* mutasyonları taşıyan hastalarda *IGF-1* mutasyonu taşıyan hastalarda gözlenen komorbiditelerin olmaması, fetüste ve muhtemelen periferik dokularda BH-*STAT5B* yolaklarından bağımsız olarak IGF-1 üretimini olduğu tezini desteklemektedir.

Tanımlanan diğer patolojik heterozigot *IGF-1* mutasyonuna sahip hastalarda akraba evliliği hikayesinin olmadığı, ailelerinde kısa boyun mevcut olduğu (boy SD -1,4 ila -6,4), serum IGF-I konsantrasyonlarının düşük / normal veya normal aralığın biraz altında ve serum IGFBP-3 ve ALS seviyeleri normal / artmış şekilde olduğu raporlanmış (82) (D-II).

## b. IGF-2 Gen Delesyonu veya Mutasyonu

Boy kısalığı ile gelen çok kuşaklı bir ailenin dört üyesinde patojenite kanıtı gösteren bir *IGF2* varyantı bildirmiştir (83) (D-III). Maternal imprint *IGF-2* geninin monoalelik ekspresyonunun büyüme ile ilgili dokularda doğrulanması, sadece baba tarafından etkilenen allellerde büyüme geriliği ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Etkilenen hastalarda şiddetli intrauterin ve postnatal büyüme geriliğinin yanı sıra, SRS benzeri bir fenotip de mevcuttur. Yakın zamanda, iki farklı olgu sunumunda, *IGF-2* geninde 'frame-shift' ve 'missense' de novomutasyonlan olan iki hasta tanımlanmış olup, yine karakteristik bir SRS fenotipi gösterdiği belirtilmiştir (83, 84) (D-III ve D-II).

## c. IGF-I Transport Defektleri

### (1) ALS mutasyonları

Doğum sonrası dolaşımdaki IGF-1'in çoğunluğu karaciğer tarafından üretilir. IGF-1 başta IGFBP-3 ve IGFBP-5 olmak üzere IGFBP'lere bağlı olarak dolaşır ve bunların yaklaşık %85'i, 85 kDa'lık çözünür bir protein olan ALS ile üçlü kompleksler oluşturur. ALS bu üçlü kompleksle IGF-1'in yarı ömrü 10 dakikadan 12 saate kadar uzamaktadır (25, 37, 85, 86) (D-III).

ALS yokluğu, üçlü kompleks oluşumunun kaybına neden olur. Üçlü kompleks oluşumu bozulduğu için üretimde sorun olmamasına rağmen dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılmalarından dolayı dolaşımda çok düşük IGF-1 ve IGFBP3 konsantrasyonlarına yol açar. Bununla beraber lokal IGF1 üretimi korunmuş olduğu için BH salgılanmasının artması ile lokal IGF-1 üretimi artar ve büyümenin ciddi bozulması engellenmiş olur (87) (D-II).

ALS'yi kodlayan *IGFALS* geni (16p13.3), 3,3 kb'lik küçük bir gendir ve sadece iki ekzon taşır. *IGFALS* geninin homozigot mutasyonu (OMIM \*601489, #615961), dolaşımdaki ağır IGF-I, IGFBP-3 ve ALS'nineksikliklerine rağmen boyu -2,1 SD olan BHDS olan bir hastada tanımlanmıştır. Bugüne kadar, 62'den fazla hastada 30'dan fazla homozigot ve bileşik heterozigot *IGFALS* mutasyonu rapor edilmiş olup, otozomal resesif olarak kalıtılmıştır (87) (D-II).

Normal glukoz seviyeleri, hiperinsülinemi ve düşük IGFBP-1 seviyeleri ile giden insülin direnci yaygın bulgularındandır. Genellikle puberte öncesi boy -2 ile -3 SD arasındadır (88) (D-II).

Parsiyel-kısmi ALS eksikliğinin, 'heterozigot *IGFALS* taşıyıcıları' ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Boy normal aralıklarda olmasına rağmen, bu asemptomatik taşıyıcıların

IGFALS için normal olan akrabalarından istatistiksel olarak daha kısa olduğu (yaklaşık 1,0 SD kadar) bildirilmiştir (87) (D-II). Tanımlanmış heterozigot IGFALS varyantlarının, idiyopatik boy kısalığı olarak sınıflandırılan çocukların bir alt kümesi için etiyoloji olabileceği de ayrıca öne sürülmüştür (88, 89) (D-II).

## (2) PAPP2 Mutasyonları

Kromozom 1q23-q25 üzerindeki insan gebelikle ilişkili plazma proteaz A2 geni, IGF-1 ve IGF-2'nin hedef dokularına erişilebilirliğini düzenleyen IGFBP-3 ve IGFBP-5'in proteolizinden sorumlu bir serum ve doku proteazı olan PAPP2'yi kodlar.

Yakın zamanda tanımlanan PAPP2'deki resesif mutasyonlar, akrabalık öyküsü olmayan, hedef boylarına göre geri olan, postnatal büyüme geriliği görülmüş iki ayrı ailenin etkilenmiş beş çocuğunda bildirilmiştir (26) (D-II). Boyları -1,0 ila -3,8 SD arasında değişmekte olan hastaların serum BH, IGF-1, ALS, IGFBP-3 ve IGFBP-5 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Boy kısalığına ek olarak, orta derecede mikrosefali, ince uzun kemikler, düşük kemik mineral yoğunluğu ve insülin direnci de rapor edilmiştir (26, 90, 91, 92) (D-II).

Etkilenen beş çocuğun hepsinde, toplam serum IGF-1 değerleri yüksek olmasına rağmen, tipik olarak ölçülmeyen her iki parametre olan serum serbest IGF-1 ve biyoaktif IGF-1 anormal derecede düşük saptanmıştır. rhIGF-1 ile bir yıllık bir tedavi sonrası büyüme hızında net bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Tedavi ile biyoaktif IGF-1de artmıştır. rhIGF-1'in akut uygulanmasından sonra spontan BH salgılanması azalırken, serum total IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri yüksek kalmaya devam etmiştir (93) (D-II).

Sonuç olarak, PAPP2'deki inaktive edici mutasyonlar, IGF'lerin IGFBP'ler tarafından uzun süreli sekestrasyonunun klinik olarak önemli olduğunu, yüksek total serum IGF-1 seviyeleri nedeniyle "IGF-1 direnci" olarak ortaya çıktığını, ancak IGF-1 biyoyararlanımını modüle etmek için yeni bir mekanizma olarak kanıtlandığını göstermektedir (38) (D-III).

## d. IGF-1 Reseptör Defektleri

IGF-1 büyüme ilişkili etkisini hücre yüzeyi tirozinkinaz reseptörü olan IGF1R'ye bağlanıp onu aktive ederek sağlar. İnsülin reseptör ailesinden olan IGF1R, kromozom 15q26.3 tarafından kodlanır.

IGF1R'in tam yokluğu insanda ölümcül olabilirken, haplo yetersizliğine yol açan mutasyonlar, farklı klinik büyüme bozukluklarına neden olabilmektedir. IGF1R haplo

yetersizliği durumunda IGF-1'in bağlanması normal kalsa da (94, 95, 96, 97) (D-II), IGF1R ekspresyonunun ve IGF-1 kaynaklı IGF1R sinyalizasyonunun azaldığı gösterilmiştir (96, 98, 99) (D-II). Bu bilgi, biyolojik aktivite için IGF1R geninin bi-alelik ekspresyonunun gerekliliğini vurgulamaktadır.

İnsanlarda gösterilen ilk *IGF1R* mutasyonları (OMIM \*147370) 2003 yılında rapor edilmiştir (100) (D-II). Heterozigot nonsense mutasyon ve bileşik heterozigot missense mutasyonlar IUGR, postnatal büyüme geriliği, baş çevresi küçüklüğü, gelişme geriliği, mikrognați, rölatif yüksek IGF-1 ve normal BH salgılanımı ile karakterizedir (7, 100) (D-III ve D-II). Bu ilk rapordan bu yana, kısa boylu hasta kohortlarının genetik taraması için genomik tüm ekzom dizilemesinin son zamanlarda kullanılabilirliği ve uygulanması ile hızlanan heterozigot mutasyonların ve bildirilen vakaların sayısı hızla artmıştır. 2016-2020 yılları arasında 40'tan fazla potansiyel patolojik *IGF1R* varyantı tanımlanmıştır (101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111) (D-II ve D-III).

*IGF1R* mutasyonlarının intrauterin büyüme üzerindeki etkisi değişkendir, ancak maternal kaynaklı mutasyonlarda daha şiddetli gelişme geriliği görülmektedir. Bu, gebelik sırasında maternal IGF-1 direncinin, muhtemelen plasental büyümeyi de azaltarak büyüme yetersizliğinin ciddiyetine katkıda bulunan bir faktör olduğunu gösterir (83) (D-III).

Hastalarda mikrosefali dışında majör dismorfik bir bulgu veya organ anomalisi yoktur. Mental gelişimi geri veya normal olabilir. İşitmeleri normal olmakla birlikte hastalarda IGF sinyal azalması sonucu pankreatik beta hücre disfonksiyonuna neden olarak glukoz tolerans bozukluğu gelişebilmektedir (96) (D-II).

Fenotip-genotip korelasyonu sınırlı olması nedeni ile yakın zamanda *IGF1R* genetik analizinin endikasyonu için basit bir klinik skora sistemi önerilmiştir (109) (D-II). Üç klinik özellik (doğum ağırlığı ve / veya doğum boyu SD, boy SD ve başvuru sırasındaki baş çevresi SD) ve IGF-1SD 1'er puanla değerlendirilmiş, üç veya daha fazla puan olması klinik olarak *IGF1R* mutasyonu açısından anlamlı olabileceği ve genetik analizi önerilmiştir. Bu klinik skorun duyarlılığı, kısa boylu hastaların kohortlarında yaklaşık %76 (109) (D-II) ve *IGF1R* kusurlarının bağımsız bir kohort değerlendirmesinde yaklaşık %95 olarak hesaplanmıştır (112) (D-III).

IGF1R yetersizliği olan hastalar için tedavi seçenekleri şu anda rhGH ile sınırlıdır. Tedaviye yanıt oldukça değerşkendir (103, 109) (D-II). Tedavi öncesi IGF-1 seviyeleri tipik olarak hali hazırda yüksek olduğundan, tedavi sırasında serum IGF-1 konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir (38) (D-III).

**Tablo 3.** BH IGF-1 Aksındaki Defektlere Bağlı Gelişen BHDS’de Fenotipik ve Biyokimyasal Özellikler (7)

Gen Defekti-fenotipi	BHR	STAT5B	PTPN11	IGF-1	IGFALS	IGF1R	Biyoinaktif BH	BH1 mutasyonunda anti-BH antikorları
Ciddi büyüme geriliği	+/-	+	-	+	-	-	-	+
Hafif büyüme geriliği	-/+	-	+	-	+	+	+	-
Yüzde Orta hat hipoplazisi	+/-	+/-	-	-	-	-	-	+
Diğer dismorfik özellikler	-	-	+	+	-	+	-	-
Sağırılık	-	-	-	+/-	-	-	-	-
Mikrosefali	-	-	-	+	-	+	-	-
Zeka geriliği	-	-	-/+	+	-	+/-	-	-
Puberte gecikmesi	+/-	+/-	+/-	-	+	-	-	-
İmmun yetmezlik	-	+	-	-	-	-	-	-
Hipoglisemi	+	-/+	-	-	-	-	-	-
Hiperinsülinemi	-	-	-	+/-	+	-	-	-
IGF-1 eksikliği	+	+	-/+	+/-	+	-	+	+
IGFBP3 eksikliği	+	+	-/+	-	+	-	+	+
ALS eksikliği	+	+	-/+	-	+	-	+	+
GH artışı	+	+	-	+/-	+	-	-	-
BHBP eksikliği	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Homozigot-birleşik heterozigot mutasyonlar	+	+	-	+	+	-	-/+	+
Heterozigot mutasyonlar	-	-	+	-/+	-	+	+/-	-

+, var; -, yok; +/-, sıklıkla var; -/+, sıklıkla yok.

**Tablo 4.** Parsiyel BH Duyarsızlığına Yapan Genetik Nedenlerin Fenotipik ve Biyokimyasal Özellikler (42)

Fenotip	BHR Heterozigot Dominant Negatif	BHR Psödoekzon	STAT5B Heterozigot Dominant Negatif	IGF-1	IGF-2 Heterozigot	IGFALS	PAPPA2
Ciddi büyüme geriliği	+/-	+/-	+	+	+	-	-
Yüzde orta hat hipoplazisi	+/-	*	+/-	-	-	-	-
Diğer fasiyaldismorfik özellikler	-	-	-	+	+	-	+
Sağırılık	-	-	-	+/-	-	-	-
Mikrosefali	-	-	-	+	-	-	+/-
Zeka geriliği	-	-	-	+	-	-	-
Puberte gecikmesi	-	-	+/-	-	-	+	-
İmmün yetmezlik	-	-	+	-	-	-	-
Hipoglisemi	+	+	+/-	-	N/R	-	-
Hiperinsülinemi	-	-	-	+/-	N/R	+	+
IGF-1	↓	N/↓	↓	N/↓	N/↑	↓	↑
IGFBP3	↓	N/↓	↓	N	N/↑	↓	↑
ALS	N/↓	N/↓	+/-	N	N/R	↓	↑
BH	↑	+	↑	N/↑	N/↑	↑	↑
BHBP eksikliği	+/-	-	-	-	-	-	-

+, var; -, yok; +/-, sıklıkla var; -/+, sıklıkla yok; \*, ~%50; ↑, artmış; ↓, azalmış; N,normal; N/R, raporlanmamış.

### BHDS'de Yaklaşım

Öncelikle rutin boy kısalığı olan çocuğun araştırılma basamakları yapılmalıdır. Detaylı öykü (en az iki kuşak aile öyküsü dahil) alınmalı ve tüm sistemlerle ilgili olası hastalık semptom ve bulguları sorgulanmalıdır. Dikkatli sistematik fizik muayene yapılmalı, antropometrik ölçümler (boy, kilo, baş çevresi) hassas şekilde ölçülmeli, vital bulgular, sistem

muayeneleri ve puberte evresi değerlendirilmelidir. Belirli zaman aralıklarında birden fazla oksolojik veriler var ise yıllık uzama hızı belirlenmelidir. Ayrıca büyüme hormon eksikliği araştırılırken yapılan rutin tetkiklerden tam kan sayımı, idrar analizi, sedimentasyon, CRP, elektrolitler (Na, K, Ca), kan üre azotu, kreatinin, kan gazı, çölyak antikor titreleri, kemik yaşı, tiroid fonksiyon testleri, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine bakılmalıdır (113) (D-III).

#### **Öneriler:**

- Çocuk normal oksolojiye sahip veya serum IGF-1 yaşa göre ortalamanın üzerinde ise büyüme hormonu uyarı testleri (BHUT) yapılmamalıdır.
- Elde edilen klinik ve laboratuvar verileri BH eksikliği veya BHDS olasılığını ön plana çıkarıyor ise BH-IGF-1 aksı araştırılmalıdır (Şekil 1).
- Boy kısalığın etyolojisi tanısının araştırılması aşamasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin kullanılması için güvenilir ölçüm yöntemleri, yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin olması çok önemlidir. Bazal IGF-1 değerini yaş, beslenme, kronik hastalıklar ve puberte de etkilemektedir. Yorum yapılırken bu faktörler dikkatlice değerlendirilmelidir.
- IGF-1 düşüklüğünün önemli nedenlerinden birisi de BH eksikliğidir. BH uyarı testleri yapılarak BH eksikliğinin olup olmadığı netleştirilmelidir. Yaş ve cinsiyete göre ortalama serum IGF-1 -2,0 SD sapma gösteriyor ve BH uyarı testinde pik serum BH konsantrasyonu 10 ng/ml altında kalıyor ise BH eksikliği tanısı konulur (114) (D-III).
- IGFBP-3 ölçümü, 3 yaşından sonra BH-IGF-1 aksının araştırılmasında tanıya fazla katkısı sağlamamaktadır. Üç yaşından önce ise BH eksikliği tanısının konulmasında IGFBP-3 önemli tetkiklerden birisidir (115) (D-I).

#### **BHDS'de;**

- Serum IGF-1 ve IGFBP-3 çok düşük seviyelerdedir.
- Bazal veya uyarı testleri sırasında ölçülen BH normal veya artmıştır.
- Dışarıdan verilen BH tedavisine hem IGF-1 yanıtı hem de büyüme yanıtı

alınmaz.

- Serum BHBP protein konsantrasyonu BHR hücre dışı alt yapısındaki mutasyonda düşük bulunur. Ancak BHDS fenotipi reseptörün transmembran ve hücre içi alt yapısında mutasyonu veya postreseptör sinyal iletiminde mutasyonunda da görülebilir. Bu hasta gruplarında tanı için BHBP düşüklüğü kriter olarak aranmaz.
- Serum IGF-1 düşüklüğü ve serum BH konsantrasyonunda artış malnütrisyon ve karaciğer hastalığında da görülebilir (113).

Savage ve ark. (116) (D-III) çok merkezli çalışmalarında, genetik olarak heterojen 27 hasta üzerinden BHDS için skorlama sistemini tanımlamışlardır. Bu skorlama sisteminde klinik ve biyokimyasal beş parametre ile tanının konulmasını önerilmektedir (Tablo 5).

**Tablo 5.** BHDS’de Tanı Kriterleri (116) (D-III).

Test	Parametre	Kriter	Skor
Oksoloji	Boy	<- 3 SDS	1
Bazal BH	BH	>2,5 ng/mL	1
Bazal IGF-1	IGF-1	≤ 50 µg/L	1
	IGFBP3	<-2 SDS	
IGF-1 jenerasyon	Δ IGF-1	<15 µg/L	1
BH bağlanması	Bağlı BH yüzdesi	<% 10	1

Blum ve ark. (127) (D-III) bu skorlama sistemine ilave olarak;

1. Bazal BH ölçülmesi yerine BH profili çıkarılmasının
2. Yaşa bağlı IGF-1 normal değerleri ve eşik değer olarak 0,1 persentilin kullanılmasının,
3. Sensitivitesi yüksek IGF-1 ölçüm metodlarının kullanılması ve BH uyarısına yanıtızlık için 15 ng/ml’nin altındaki değerlerinin kullanılmasının,
4. Bazal ve BH uyarısı sonrası ölçülen IGFBP-3 seviyelerinin kullanılmasının skorlama sisteminin tanısal değerini arttıracığını öne sürmüşlerdir.



## IGF-1 Jenerasyon Testi

BHDS ön tanısı olduğu durumlarda IGF-1 jenerasyon testi sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Farklı şekilde uygulanan ondan fazla test protokolü mevcuttur. Literatürdeki protokollerin hepsi birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %77-91 arasında, özgüllüğün ise  $\leq$ %97 olduğu bildirilmiştir (117) (D-III). Ancak bu testin parsiyel BHDS olan olguların saptanmasındaki yeri sınırlıdır. En çok tercih edilen iki protokol aşağıda bildirilmiştir (123) (D-III).

IGF-1 Jenerasyon Testinin Uygulanışı (Tablo 6):

- Test öncesi serum bazal IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümü için kan alınır.
- 4 veya 7 gün ard arda rhBH subkutan uygulanır.
- 5. veya 8. gün tekrar serum IGF-1 ve IGFBP-3 ölçümü için kan alınır.
- Uyarı sonrası ölçülen IGF-1 ve IGFBP-3'ten bazal değerleri çıkarılarak  $\Delta$  IGF-1 ve  $\Delta$  IGFBP-3 hesaplanır.
- Jenerasyon testinde IGF-1 ve IGFBP-3 artışı sırasıyla 15  $\mu$ g/l ve 400 ng/ml'den düşük bulunması BHDS tanısı için kriter olarak kabul edilmektedir (118) (D-III).

**Tablo 6.** IGF-1 Jenerasyon Test Protokolleri (123) (D-III)

Protokol Adı	Doz ( $\mu$ g/kg/gün)	Gün Sayısı	Toplam Doz ( $\mu$ g /kg/gün)
Standart Doz-1	33	4	132
Standart Doz-2	33	7	231
Yüksek Doz-1	50	4	200
Yüksek Doz-2	50	7	350

BHDS ile karakterize hastalık spektrumunun genişlemesiyle IGF-1 jenerasyon testi yanıtında da farklılıklar görülebilmektedir. Hafif etkilenmiş hastalarda, hatta bazen ciddi BHDS'de IGF-1 jenerasyon testinde IGF-1 artışı 58 ng/ml'ye ve IGFBP-3 1762 ng/ml'ye kadar artabilmektedir (119) (D-III). Diğer taraftan idyopatik boy kısalığında ve IGF-1 eksikliğinde IGF jenerasyon testine normalin alt limitlerinde yanıt alınmaktadır (120, 121) (D-I). Bu nedenlerle BHDS'de, özellikle klasik olmayan tiplerinde genetik analizler ve BH

tedavisine büyüme yanıtı değerlendirilerek BH duyarsızlığı tanısı doğrulanmalıdır. Jenerasyon testi sadece ciddi veya klasik BHDS için tanısal değerini korumaktadır (9, 122) (D-I).

BHDS'de defektin patogenezinin aydınlatılmasında IGF-1 ve IGFBP-3 yanında serum ALS ve BHBP ölçümü de yapılmalıdır. Serum IGF-1, IGFBP-3, ALS ve BHBP değerleri BHDS'nin altında yatan moleküler defekte göre farklılıklar göstermektedir. *BHR* defektinde serum IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düşük bulunur (43). Postreseptör defektlerinde ise serum IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeyleri *BHR* defektinden farklılıklar göstermektedir (123) (D-III).

Benzer şekilde oksolojik bulgular da *BHR* ve post-reseptör defektlerinde farklılık göstermektedir. Bu bulgular BHDS'nun günümüzde geniş bir klinik spectrum gösterir, klinik ve laboratuvar bulguları moleküler defektin lokalizasyonu açısından yardımcı olabilir.

Örneğin; ciddi intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, düşük IGF-1, normal düzeyde IGFBP-3 değerleri *IGF-1* mutasyonunu düşündürür. Ciddi büyüme geriliği ve immün yetmezlik tablosuna düşük IGF-1, IGFBP-3 ve ALS eksikliğinin eşlik etmesi *STAT5b* mutasyonunun göstergesidir. Ön planda düşünülen etiyoloji için moleküler genetik analiz tanı açısından daha spesifiktir. BHDS kesin tanısı için spesifik moleküler defektin gösterilmesi gerekir. Hangi moleküler testin yapılacağına hastanın klinik ve biyokimyasal özelliklerine dayanılarak karar verilir (7, 42) (D-III). Diğer taraftan *BHR* geni mutasyonun gösterilmesi BHDS tanısının kesinleştirilmesi için gerekli ise de, tanı açısından tek başına yeterli değildir. Çünkü herhangi bir fenotipik sekel olmadan bu gende polimorfizmde olabilmektedir.

### Öneriler (123):

**Kesin tanı için şu kuralların birada olması gerekir;**

- **Klinik fenotip varlığı,**
- **IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde düşüklük,**
- **BH salgılanmasının normal veya artmış olması ve BH tedavisine IGF-1 yanıtının <15 ng/ml,**
- ***BHR*, *IGF-1* ve *IGFALS* vb. diğer belirtilen genlerinden birisinde mutasyonun gösterilmesi.**

**Tedavi:**

2005 yılında ABD’de FDA ve 2007 yılında EMA tarafından Mecasermin’in [rekombinant human IGF-1 (rhIGF-1)] ciddi primer IGF-1 eksikliği olan hastalarda (boy SDS <-3,0; bazal IGF-1 SDS <-3,0) tedavi amacı ile kullanımı onaylanmıştır (124) (D-III).

Bu grup içerisinde yer alan durumlar (123) (D-III):

- Ciddi BHDS (*GHR* mutasyonları-Laron sendromu)
- BH sinyal defektleri, *STAT5b* mutasyonu
- IGF-1 eksikliği (*IGF1* gen mutasyonları veya delesyonları)
- *BHL* gen delesyonu

Sağlıklı gönüllülerde ve BHDS tanılı hastalarda intravenöz rhIGF-1’in hipoglisemi yapıcı etkisinin belirgin olduğu gösterilmiştir (125, 126) (D-I). Bunun nedeni olarak, ‘intravenöz uygulanması sırasında IGF-1’in kanda kısa sürede pik yaparak insülin reseptörlerini uyardığı ve endojen BH salgılanımını baskılayarak BH’nin “counter-reguluar” etkisinin ortadan kaldırdığı’ şeklinde ileri sürülmektedir. Bu hipoglisemi durumu ve etki süresinin kısa olması nedeniyle IGF-1’in tedavisinin cilt altı kullanımı önerilmiştir (127) (D-III). İlacın günde iki dozda cilt altı ve yemeklerden sonra kullanılması ile hipoglisemi yapıcı etkisinin önemli ölçüde önüne geçilmiştir ve etki süresi daha fazla uzatılmıştır (128) (D-I).

Literatürde günde tek doz rhIGF tedavisi uygulanan bir çalışmada, tek doz uygulaması sırasında yüksek dozda IGF-1 tedavisinin sık hipoglisemiye neden olması nedeniyle bu tedavi şeklinden vazgeçilmiştir (129, 130) (D-III).

Avrupa Çok Merkezli Büyüme Hormonu Duyarsızlığı Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada BHDS tanılı 33 çocuk hastaya subkutan günde iki doz 40-120 µg/kg rhIGF 48 ay veya daha uzun süre uygulanmış ve tedavi sonunda boy SDS’lerinin -6,5±1,3’den -4,9±1,9’a kadar düzeldiği bildirilmiştir. Ayrıca büyüme hızındaki yanıtın yaş ile ters orantılı olduğu, boy ile IGF-1 SDS arasında negatif bir korelasyon olduğu da belirtilmiştir (13) (D-III).

Chernauskis ve ark. (35)(D-II), rhIGF-1 tedavisi verilen primer IGF-1 eksikliği tanılı hastaların ortalama bazal büyüme hızı 2,8 cm/yıl’dan tedavinin birinci yılında 8,0 cm/yıl’a çıktığı ve artış hızının doza bağlı olduğu bildirmişlerdir. Büyüme hızı tedavi süresinin devam eden yıllarında giderek azalmış olmasına rağmen, tedavi süresince bazal büyüme hızına göre daha fazla olduğu saptanmıştır (131) (D-III). Tedavi öncesi -7,2 olan ortalama boy SD

değerleri tedaviyle -5,1 SD'ye ulaşmıştır. Hastaların tedaviye verdiği yanıtların değişken olduğu, bazı hastaların beklenen final boylarında tedaviyle 20 cm'lik iyileşme gerçekleştiği, bazı hastalarda ise bu düzelmenin 5 cm'den daha az olduğu gözlenmiştir. Bazı hastaların boyları normal persentil aralığına ulaşmış olsa da, hastaların çoğunun boyu tedavi sonlandırıldığında kısa kalmıştır (131) (D-III).

Bang ve ark. (132),10 Avrupa ülkesinde rhIGF-1 Mecasermin (Increlex®) tedavisinin beş yıllık etkinliği çalışmasında, tedavinin ilk yılında uzama hızlarının  $6,9 \pm 2,2$  cm/yıl (prepubertal hastalarda 7,4 cm/yıl) olduğu saptanmıştır (başlangıç dozu 40 µg/kg günde 2 doz ve 120 µg/kg BID dozuna kadar çıkılmıştır). Kız cinsiyet, tedavi başlangıç yaşının küçük olması ve daha düşük bazal boy SDS'ye sahip olması, boy SDS'de ilk yıl değişiminde önemli kriterler olduğu belirtilmiştir (50) (D-II).

Son yapılan çalışmalarda, 120 µg/kg/doz, 2 doz rhIGF-1 dozunun uygun olmadığını ve 80 µg/kg/doz'un (2 doz) daha güvenli, daha etkili olduğunu, daha uyumlu bir büyüme sağladığı vurgulanmıştır (133) (D-III).

Yapılan çalışmalardan elde edilen deneyimlerden sonra önerilen rhIGF-1 tedavisi,

- Subkutan günde iki kez 40 µg/kg/doz başlanması,
- En az bir hafta süreyle tedaviyi iyi tolere edilirse, dozun basamak halinde arttırılarak önerilen maksimum doz olan günde iki kez 120 µg/kg'a kadar çıkılması,
- Tedavinin önemli yan etkilerinden olan hipogliseminin engellenmesi için rhIGF-1 enjeksiyonu öğünlerden hemen önce veya öğünlerden hemen sonra yapılması önerilmektedir (9, 124)(D-I ve D-III).

rhIGF-1'in yarılanma süresini uzatmak ve yüksek doz kullanımına bağlı yan etkileri engellemek için rhIGF-1 / IGFBP-3 kombinasyonu (Mecasermin rinfabate) denenmiştir (134) (D-III). Teorikte kompleks tedavisinin daha başarılı olması beklenirken, klinik deneyim rhIGF-1 / IGFBP-3 tedavisinin IGF-1'in tek başına kullanıldığı tedavide elde edilen başarı ile aynı bulunmuştur (135). Anlamlı bir fark olmaması nedeni ile rhIGF / IGFBP-3 daha fazla kullanılmamıştır.

## **Rekombine IGF-1 Tedavisindeki Yan etkiler**

En sık yan etki, özellikle küçük çocuklarda görülebilen hipoglisemidir (124) (D-III). Hastalarda enjeksiyon yerlerinde lipohipertrofi de sıklıkla görülebilmektedir.

Diğer yan etkiler ise; uzun süre kullanımda lenfoid doku hipertrofisine bağlı horlama, otitismedia, iletim tipi işitme kaybı, tonsil/adenoidhipertrofi, splenomegali ve renomegalidir. İntrakraniyal hipertansiyona bağlı olarak hastalarda başağrısı ve akromagaloid kabalaşma da yine görülebilen diğer yan etkilerdendir (124). (D-III).

Bang ve ark. (132) (D-III) tedavi sırasında en sık görülen yan etkinin hipoglisemi olduğunu, diğer yan etkileri ise lipohipertrofi (%10,6), tonsiller hipertofi (%7,4), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%6,4) ve başağrısı (%5,9) olarak saptamışlardır. Yan etki saptanan hastaların %16,5'inde bunun ciddi seviyede olduğu görülmüştür (50) (D-III). (%17,6). Ayrıca hipogliseminin rhIGF-1 dozuna bağlı olmadığı, yaşın küçük olması ve Laron sendromu tanısının etkili olduğunu bildirmişlerdir (50).

## **Öneriler ve Kaynakları**

### **Büyüme Hormonu Duyarsızlığında Yaklaşım Önerileri;**

- **Çocuk normal oksolojiye sahip veya serum IGF-1 yaşa göre ortalamanın üzerinde ise BHUT yapılmamalıdır (38) (D-III).**
- **Elde edilen klinik ve laboratuvar verileri BH eksikliği veya BHDS olasılığını ön plana çıkarıyor ise BH-IGF-1 aksı araştırılmalıdır (Şekil 1) (38) (D-III).**
- **Boy kısalığın etyolojisi tanısının araştırılması aşamasında serum IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin kullanılması için güvenilir ölçüm yöntemleri, yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin olması çok önemlidir. Bazal IGF-1 değerini yaş, beslenme, kronik hastalıklar ve puberte de etkilemektedir. Yorum yapılırken bu faktörler dikkatlice değerlendirilmelidir (114) (D-III).**
- **IGF-1 düşüklüğünün önemli nedenlerinden birisi de BHE'dir. BHUT yapılarak BHE olup olmadığı netleştirilmelidir. Yaş ve cinsiyete göre ortalama serum IGF-1 -2,0 SD sapma gösteriyor ve BHUT'de pik serum BH konsantrasyonu 10 ng/ml**

altında kalıyor ise BHE tanısı konulur (114) (D-III).

- IGFBP-3 ölçümü, 3 yaşından sonra BH-IGF-1 aksının araştırılmasında tanıya fazla katkısı sağlamamaktadır. Üç yaşından önce ise BHE tanısının konulmasında IGFBP-3 önemli tetkiklerden birisidir (115) (D-I).
- BHDS'de;
  - Serum IGF-1 ve IGFBP-3 çok düşük seviyelerdedir.
  - Bazal veya uyarı testleri sırasında ölçülen BH normal veya artmıştır.
  - Dışarıdan verilen BH tedavisine hem IGF-1 yanıtı, hem de büyüme yanıtı alınmaz.
  - Serum BHBP protein konsantrasyonu BHR hücre dışı alt yapısındaki mutasyonda düşük bulunur. Ancak BHDS fenotipi reseptörün transmembran ve hücre içi alt yapısında mutasyonu veya postreseptör sinyal iletiminde mutasyonunda da görülebilir. Bu hasta gruplarında tanı için BHBP düşüklüğü kriter olarak aranmaz.
  - Serum IGF-1 düşüklüğü ve serum BH konsantrasyonunda artış malnütrisyon ve karaciğer hastalığında da görülebilir (113).

**Büyüme Hormonunun Duyarsızlığının Kesin tanısı için;**

**Kesin tanı için şu kuralların birada olması gerekir;**

- Klinik fenotip varlığı,
- IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde düşüklük,
- BH salgılanmasının normal veya artmış olması ve BH tedavisine IGF-1 yanıtının <15 ng/ml,
- *BHR*, *IGF-1* ve *IGFALS* vb. diğer belirtilen genlerinden birisinde mutasyonun gösterilmesi önerilir (123) (D-III).

## **KAYNAKLAR:**

1. Rosenfeld RG. Biochemical diagnostic strategies in the evaluation of short stature: the diagnosis of insulin-like growth factor deficiency. *Horm Res.* 1996;46(4-5):170-3.
2. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 1966;2(2):152-5.
3. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1031-44.
4. Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanisms by which growth hormone brings about growth. The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(3):615-31.
5. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001;22(1):53-74.
6. Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(12):6868-73.
7. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, et al. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev.* 2011;32(4):472-97.
8. Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:231-49.
9. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev.* 1994;15(3):369-90.
10. Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, Abankwa D, Chhabra Y, Pelekanos RA, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science.* 2014;344(6185):1249783.
11. Derr MA, Fang P, Sinha SK, Ten S, Hwa V, Rosenfeld RG. A novel Y332C missense mutation in the intracellular domain of the human growth hormone receptor does not alter STAT5b signaling: redundancy of GHR intracellular tyrosines involved in STAT5b signaling. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(3):187-99.
12. Storr HL, Dunkel L, Kowalczyk J, Savage MO, Metherell LA. Genetic characterisation of a cohort of children clinically labelled as GH or IGF1 insensitive:

- diagnostic value of serum IGF1 and height at presentation. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):151-61.
13. Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG, Wilton P. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-I. Results of the European Multicentre Study. The Working Group on Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Horm Res.* 1999;51(3):128-34.
  14. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Balasubramanian P, Teran E, Guevara-Aguirre M, Guevara C, et al. GH Receptor Deficiency in Ecuadorian Adults Is Associated With Obesity and Enhanced Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2589-96.
  15. Yordam N, Kandemir N, Erkul I, Kurdoğlu S, Hatun S. Review of Turkish patients with growth hormone insensitivity (Laron type). *Eur J Endocrinol.* 1995;133(5):539-42.
  16. Savage MO, Attie KM, David A, Metherell LA, Clark AJ, Camacho-Hübner C. Endocrine assessment, molecular characterization and treatment of growth hormone insensitivity disorders. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(7):395-407.
  17. Rosenbloom AL, Savage MO, Blum WF, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Clinical and biochemical characteristics of growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome). *Acta Paediatr Suppl.* 1992;383:121-4.
  18. Rosenbloom AL, Guevara Aguirre J, Rosenfeld RG, Fielder PJ. The little women of Loja--growth hormone-receptor deficiency in an inbred population of southern Ecuador. *N Engl J Med.* 1990;323(20):1367-74.
  19. Berg MA, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Rosenfeld RG, Francke U. Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorean patients with Laron syndrome. *Hum Mutat.* 1992;1(1):24-32.
  20. Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Arch Dis Child.* 1993;68(6):768-70.
  21. Savage MO, Burren CP, Blair JC, Woods KA, Metherell L, Clark AJ, et al. Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives. *Horm Res.* 2001;55 Suppl 2:32-5.
  22. Guevara-Aguirre J, Teran E, Lescano D, Guevara A, Guevara C, Longo V, et al. Growth hormone receptor deficiency in humans associates to obesity, increased body fat percentage, a healthy brain and a coordinated insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res.* 2020;51:58-64.



23. Laron Z. Laron Syndrome: From Description to Therapy. *The Endocrinologist*. 1993;3(1):21-8.
24. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1139-47.
25. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res*. 2009;72(3):129-41.
26. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016;8(4):363-74.
27. Akawi NA, Ali BR, Hamamy H, Al-Hadidy A, Al-Gazali L. Is autosomal recessive Silver-Russel syndrome a separate entity or is it part of the 3-M syndrome spectrum? *Am J Med Genet A*. 2011;155a(6):1236-45.
28. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5377-81.
29. Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(5):39-47.
30. Hanson D, Murray PG, Black GC, Clayton PE. The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):369-78.
31. Hanson D, Murray PG, Coulson T, Sud A, Omokanye A, Stratta E, et al. Mutations in CUL7, OBSL1 and CCDC8 in 3-M syndrome lead to disordered growth factor signalling. *J Mol Endocrinol*. 2012;49(3):267-75.
32. Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE. The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2008;45(4):193-9.
33. Tafazoli A, Eshraghi P, Koleti ZK, Abbaszadegan M. Noonan syndrome - a new survey. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):215-22.
34. Yamamoto GL, Agüena M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2015;52(6):413-21.
35. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe

- IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):902-10.
36. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32.
37. Domené HM, Fierro-Carrión G. Genetic disorders of GH action pathway. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38:19-23.
38. Hwa V, Fujimoto M, Zhu G, Gao W, Foley C, Kumbaji M, et al. Genetic causes of growth hormone insensitivity beyond GHR. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):43-58.
39. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms In Endocrinology: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R145-73.
40. Eshet R, Laron Z, Pertzalan A, Arnon R, Dintzman M. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. *Isr J Med Sci.* 1984;20(1):8-11.
41. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frystyk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. *EMBO Mol Med.* 2017;9(10):1338-45.
42. Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA, Foley C, Rosenfeld RG, Backeljauw PF, et al. Nonclassical GH Insensitivity: Characterization of Mild Abnormalities of GH Action. *Endocr Rev.* 2019;40(2):476-505.
43. Burren CP, Wanek D, Mohan S, Cohen P, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Serum levels of insulin-like growth factor binding proteins in Ecuadorean children with growth hormone insensitivity. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(428):185-91; discussion 92.
44. Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Takahashi MO, Okimura Y, Nose O, et al. Functional characterization of truncated growth hormone (GH) receptor-(1-277) causing partial GH insensitivity syndrome with high GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):1011-6.
45. Metherell LA, Akker SA, Munroe PB, Rose SJ, Caulfield M, Savage MO, et al. Pseudoexon activation as a novel mechanism for disease resulting in atypical growth-hormone insensitivity. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):641-6.

46. Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan DG, Davies KM, Savage MO, Metherell LA, et al. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):485-501.
47. Chatterjee S, Shapiro L, Rose SJ, Mushtaq T, Clayton PE, Ten SB, et al. Phenotypic spectrum and responses to recombinant human IGF1 (rhIGF1) therapy in patients with homozygous intronic pseudoexon growth hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):481-9.
48. Vairamani K, Merjaneh L, Casano-Sancho P, Sanli ME, David A, Metherell LA, et al. Novel Dominant-Negative GH Receptor Mutations Expands the Spectrum of GHI and IGF-I Deficiency. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):345-58.
49. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(9):651-62.
50. Acres MJ, Gothe F, Grainger A, Skelton AJ, Swan DJ, Willet JDP, et al. Signal transducer and activator of transcription 5B deficiency due to a novel missense mutation in the coiled-coil domain. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):413-6.e4.
51. Bernasconi A, Marino R, Ribas A, Rossi J, Ciaccio M, Oleastro M, et al. Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1584-92.
52. Hwa V, Camacho-Hübner C, Little BM, David A, Metherell LA, El-Khatib N, et al. Growth hormone insensitivity and severe short stature in siblings: a novel mutation at the exon 13-intron 13 junction of the STAT5b gene. *Horm Res.* 2007;68(5):218-24.
53. Hwa V, Little B, Adiyaman P, Kofoed EM, Pratt KL, Ocal G, et al. Severe growth hormone insensitivity resulting from total absence of signal transducer and activator of transcription 5b. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4260-6.
54. Pugliese-Pires PN, Tonelli CA, Dora JM, Silva PC, Czepielewski M, Simoni G, et al. A novel STAT5B mutation causing GH insensitivity syndrome associated with hyperprolactinemia and immune dysfunction in two male siblings. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):349-55.
55. Scaglia PA, Martínez AS, Feigerlová E, Bezrodnik L, Gaillard MI, Di Giovanni D, et al. A novel missense mutation in the SH2 domain of the STAT5B gene results in a transcriptionally inactive STAT5b associated with severe IGF-I deficiency, immune dysfunction, and lack of pulmonary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E830-9.

56. Vidarsdottir S, Walenkamp MJ, Pereira AM, Karperien M, van Doorn J, van Duyvenvoorde HA, et al. Clinical and biochemical characteristics of a male patient with a novel homozygous STAT5b mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3482-5.
57. Aisenberg J, Auyeung V, Pedro HF, Sugalski R, Chartoff A, Rothenberg R, et al. Atypical GH insensitivity syndrome and severe insulin-like growth factor-I deficiency resulting from compound heterozygous mutations of the GH receptor, including a novel frameshift mutation affecting the intracellular domain. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(6):406-11.
58. Ayling RM, Ross R, Towner P, Laue SV, Finidori J, Moutoussamy S, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nature Genetics.* 1997;16(1):13-4.
59. Derr MA, Aisenberg J, Fang P, Tenenbaum-Rakover Y, Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone receptor (GHR) c.899dupC mutation functions as a dominant negative: insights into the pathophysiology of intracellular GHR defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):E1896-904.
60. Takagi M, Shinohara H, Nagashima Y, Hasegawa Y, Narumi S, Hasegawa T. A novel dominant negative mutation in the intracellular domain of GHR is associated with growth hormone insensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(4):669-71.
61. Bezrodnik L, Di Giovanni D, Caldirola MS, Azcoiti ME, Torgerson T, Gaillard MI. Long-term follow-up of STAT5B deficiency in three argentinian patients: clinical and immunological features. *J Clin Immunol.* 2015;35(3):264-72.
62. Vargas-Hernández A, Witalisz-Siepracka A, Prchal-Murphy M, Klein K, Mahapatra S, Al-Herz W, et al. Human signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b) mutation causes dysregulated human natural killer cell maturation and impaired lytic function. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):345-57.e9.
63. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Allen HL, De Franco E, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nature Genetics.* 2014;46(8):812-4.
64. Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HL, van Adrichem AJ, Kainulainen L, Glumoff V, et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. *Blood.* 2015;125(4):639-48.

65. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood*. 2015;125(4):591-9.
66. Wu S, Walenkamp MJ, Lankester A, Bidlingmaier M, Wit JM, De Luca F. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Insensitivity of Fibroblasts Isolated from a Patient with an I $\kappa$ B $\alpha$  Mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1220-8.
67. Rosen FS, Gotoff SP, Craig JM, Ritchie J, Janeway CA. Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia (alymphocytosis). The effect of syngeneic bone-marrow cells. *N Engl J Med*. 1966;274(1):18-21.
68. Ursini MV, Gaetaniello L, Ambrosio R, Matrecano E, Apicella AJ, Salerno MC, et al. Atypical X-linked SCID phenotype associated with growth hormone hyporesponsiveness. *Clin Exp Immunol*. 2002;129(3):502-9.
69. Gorlin RJ, Cervenka J, Moller K, Horrobin M, Witkop CJ, Jr. Malformation syndromes. A selected miscellany. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(2):39-50.
70. Aarskog D, Ose L, Pande H, Eide N. Autosomal dominant partial lipodystrophy associated with Rieger anomaly, short stature, and insulinopenic diabetes. *Am J Med Genet*. 1983;15(1):29-38.
71. Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang YD, Coustan-Smith E, et al. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 $\alpha$  subunit of PI3K. *J Exp Med*. 2012;209(3):463-70.
72. Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L, Caron-Debarle M, Avila M, St-Onge J, et al. PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipodystrophy. *Am J Hum Genet*. 2013;93(1):141-9.
73. Avila M, Dymont DA, Sagen JV, St-Onge J, Moog U, Chung BHY, et al. Clinical reappraisal of SHORT syndrome with PIK3R1 mutations: toward recommendation for molecular testing and management. *Clin Genet*. 2016;89(4):501-6.
74. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med*. 1996;335(18):1363-7.
75. Keselman AC, Martin A, Scaglia PA, Sanguineti NM, Armando R, Gutiérrez M, et al. A homozygous mutation in the highly conserved Tyr60 of the mature IGF1 peptide broadens the spectrum of IGF1 deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5):K43-k53.

76. Netchine I, Azzi S, Houang M, Seurin D, Perin L, Ricort JM, et al. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF)-I activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3913-21.
77. Shaheen R, Fageih E, Ansari S, Abdel-Salam G, Al-Hassnan ZN, Al-Shidi T, et al. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. *Genome Res.* 2014;24(2):291-9.
78. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2855-64.
79. Klingseisen A, Jackson AP. Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. *Genes Dev.* 2011;25(19):2011-24.
80. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet.* 2003;40(12):913-7.
81. Woods KA, Camacho-Hübner C, Bergman RN, Barter D, Clark AJ, Savage MO. Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IGF-I gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1407-11.
82. Fuqua JS, Derr M, Rosenfeld RG, Hwa V. Identification of a novel heterozygous IGF1 splicing mutation in a large kindred with familial short stature. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(1):59-66.
83. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Büttel HM, et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med.* 2015;373(4):349-56.
84. Liu D, Wang Y, Yang XA, Liu D. De Novo Mutation of Paternal IGF2 Gene Causing Silver-Russell Syndrome in a Sporadic Patient. *Front Genet.* 2017;8:105.
85. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(6):E967-76.
86. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, Wang J, Ooi GT. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. *J Endocrinol.* 2001;170(1):63-70.
87. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med.* 2004;350(6):570-7.
88. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, Karabatas LM, Pipman VR, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal

- children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):413-23.
89. Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, Abbondanza C, Cioffi M, Romano T, et al. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):67-72.
90. Argente J, Pérez-Jurado LA. Letter to the Editor: History and clinical implications of PAPP-A2 in human growth: When reflecting on idiopathic short stature leads to a specific and new diagnosis: Understanding the concept of "low IGF-I availability". *Growth Horm IGF Res.* 2018;40:17-9.
91. Cabrera-Salcedo C, Mizuno T, Tyzinski L, Andrew M, Vinks AA, Frystyk J, et al. Pharmacokinetics of IGF-1 in PAPP-A2-Deficient Patients, Growth Response, and Effects on Glucose and Bone Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4568-77.
92. Hawkins-Carranza FG, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno G, Allo-Miguel G, Del Río L, Pozo J, et al. rhIGF-1 Treatment Increases Bone Mineral Density and Trabecular Bone Structure in Children with PAPP-A2 Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(3):200-4.
93. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, Chowen JA, Martos-Moreno G, Hawkins F, et al. Treatment With Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1 Improves Growth in Patients With PAPP-A2 Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3879-83.
94. Choi JH, Kang M, Kim GH, Hong M, Jin HY, Lee BH, et al. Clinical and functional characteristics of a novel heterozygous mutation of the IGF1R gene and IGF1R haploinsufficiency due to terminal 15q26.2->qter deletion in patients with intrauterine growth retardation and postnatal catch-up growth failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E130-4.
95. Fang P, Schwartz ID, Johnson BD, Derr MA, Roberts CT, Jr., Hwa V, et al. Familial short stature caused by haploinsufficiency of the insulin-like growth factor I receptor due to nonsense-mediated messenger ribonucleic acid decay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1740-7.
96. Ocaranza P, Golekoh MC, Andrew SF, Guo MH, Kaplowitz P, Saal H, et al. Expanding Genetic and Functional Diagnoses of IGF1R Haploinsufficiencies. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(6):412-22.

97. Walenkamp MJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Mos M, Kalf ME, van Duyvenvoorde HA, Boot AM, et al. Successful long-term growth hormone therapy in a girl with haploinsufficiency of the insulin-like growth factor-I receptor due to a terminal 15q26.2->qter deletion detected by multiplex ligation probe amplification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2421-5.
98. Hammer E, Kutsche K, Haag F, Ullrich K, Sudbrak R, Willig RP, et al. Mono-allelic expression of the IGF-I receptor does not affect IGF responses in human fibroblasts. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):521-9.
99. Siebler T, Lopaczynski W, Terry CL, Casella SJ, Munson P, De Leon DD, et al. Insulin-like growth factor I receptor expression and function in fibroblasts from two patients with deletion of the distal long arm of chromosome 15. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3447-57.
100. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2211-22.
101. Cabrera-Salcedo C, Hawkes CP, Tyzinski L, Andrew M, Labilloy G, Campos D, et al. Targeted Searches of the Electronic Health Record and Genomics Identify an Etiology in Three Patients with Short Stature and High IGF-I Levels. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):186-95.
102. Essakow JL, Lauterpacht A, Lilos P, Kauli R, Laron Z. Genetic Mutations, Birth Lengths, Weights and Head Circumferences of Children with IGF-I Receptor Defects. Comparison with other Congenital Defects in the GH/IGF-I axis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;14(1):19-26.
103. Göpel E, Rockstroh D, Pfäffle H, Schlicke M, Pozza SB, Gannagé-Yared MH, et al. A Comprehensive Cohort Analysis Comparing Growth and GH Therapy Response in IGF1R Mutation Carriers and SGA Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4).
104. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J.* 2017;64(10):947-54.
105. Janchevska A, Krstevska-Konstantinova M, Pfäffle H, Schlicke M, Laban N, Tasic V, et al. IGF1R Gene Alterations in Children Born Small for Gestational Age (SGA). *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2040-4.



106. Meyer R, Soellner L, Begemann M, Dicks S, Fekete G, Rahner N, et al. Targeted Next Generation Sequencing Approach in Patients Referred for Silver-Russell Syndrome Testing Increases the Mutation Detection Rate and Provides Decisive Information for Clinical Management. *J Pediatr.* 2017;187:206-12.e1.
107. Plachy L, Strakova V, Elblova L, Obermannova B, Kolouskova S, Snajderova M, et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4273-81.
108. Solomon-Zemler R, Basel-Vanagaite L, Steier D, Yakar S, Mel E, Phillip M, et al. A novel heterozygous IGF-1 receptor mutation associated with hypoglycemia. *Endocr Connect.* 2017;6(6):395-403.
109. Walenkamp MJE, Robers JML, Wit JM, Zandwijken GRJ, van Duyvenvoorde HA, Oostdijk W, et al. Phenotypic Features and Response to GH Treatment of Patients With a Molecular Defect of the IGF-1 Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3157-71.
110. Yang L, Xu DD, Sun CJ, Wu J, Wei HY, Liu Y, et al. IGF1R Variants in Patients With Growth Impairment: Four Novel Variants and Genotype-Phenotype Correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3939-44.
111. Yang Y, Huang H, Chen K, Yang L, Xie LL, Xiong T, et al. Novel mutation of type-1 insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) gene in a severe short stature pedigree identified by targeted next-generation sequencing. *J Genet.* 2019;98.
112. Giabicani E, Willems M, Steunou V, Chantot-Bastaraud S, Thibaud N, Abi Habib W, et al. Increasing knowledge in IGF1R defects: lessons from 35 new patients. *J Med Genet.* 2020;57(3):160-8.
113. Gürbüz F Yüksel B. Büyüme Hormonu Duyarsızlığı Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş İstanbül Nobel Tıp Kitabevleri 2015.pdf>.sayfa 25-32
114. Yau M, Chacko E, Regelman MO, Annunziato R, Wallach EJ, Chia D, et al. Peak Growth Hormone Response to Combined Stimulation Test in 315 Children and Correlations with Metabolic Parameters. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):36-44.
115. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6028-34.

116. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, et al. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1465-71.
117. Coutant R, Dörr HG, Gleeson H, Argente J. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(3):351-7.
118. Gourmelen M, Perin L, Binoux M. Effects of exogenous insulin-like growth factor I on insulin-like growth factor binding proteins in a case of growth hormone insensitivity (Laron-type). *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;377:115-7.
119. Rosenfeld RG. The IGF system: new developments relevant to pediatric practice. *Endocr Dev.* 2005;9:1-10.
120. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I treatment in short children with low IGF-I levels: first-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):611-9.
121. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, et al. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res.* 2003;60(5):237-46.
122. Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, et al. Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3529-35.
123. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(6):721-8.
124. Backeljauw PF, Chernausek SD. The insulin-like growth factors and growth disorders of childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(2):265-82, v.
125. Guler HP, Schmid C, Zapf J, Froesch ER. Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(8):2868-72.
126. Laron Z, Klinger B, Erster B, Anin S. Effect of acute administration of insulin-like growth factor I in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet.* 1988;2(8621):1170-2.

127. Laron Z, Klinger B, Jensen LT, Erster B. Biochemical and hormonal changes induced by one week of administration of rIGF-I to patients with Laron type dwarfism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(2):145-50.
128. Vaccarello MA, Diamond FB, Jr., Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Fielder PJ, Gargosky S, et al. Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant insulin-like growth factor-I in growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):273-80.
129. Klinger B, Laron Z. Three year IGF-I treatment of children with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995;8(3):149-58.
130. Laron Z, Ginsberg S, Lilos P, Arbiv M, Vaisman N. Long-term IGF-I treatment of children with Laron syndrome increases adiposity. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(1):61-4.
131. David A, Metherell LA, Clark AJ, Camacho-Hübner C, Savage MO. Diagnostic and therapeutic advances in growth hormone insensitivity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):581-95, viii.
132. Bang P, Polak M, Woelfle J, Houchard A. Effectiveness and Safety of rhIGF-1 Therapy in Children: The European Increlex® Growth Forum Database Experience. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):345-57.
133. Guevara-Aguirre J, Guevara A, Guevara C. Treatment of growth failure in the absence of GH signaling: The Ecuadorian experience. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:53-6.
134. Camacho-Hübner C, Rose S, Preece MA, Slevi M, Storr HL, Miraki-Moud F, et al. Pharmacokinetic studies of recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I)/rhIGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1246-53.
135. Tonella P, Flück CE, Mullis PE. Insulin-like growth factor-I treatment in primary growth hormone insensitivity: effect of recombinant human IGF-I (rhIGF-I) and rhIGF-I/rhIGF-binding protein-3 complex. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):140-7.

# TURNER SENDROMU VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

**Ash Derya Kardelen Al, Feyza Darendeliler**

Turner sendromu (TS), boy kısalıkları içinde kızlarda en sık görülen kromozom bozukluklarından biridir. TS'li kız çocukların %95-100'ünde boy kısalığı görülmektedir (1). Erişkin boyları toplum ortalamasından ~20 cm daha kısadır (2,3). Ülkemizde geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada büyüme hormonu (BH) tedavisi almayan TS'li hastaların erişkin boyları ortalama 141,9±6,9 cm saptanmıştır. Ulusal verilerimize göre TS'li Türk çocuklarının büyüme eğrileri oluşturulmuştur (4,5).

TS'de boy kısalığı orantısızdır. BH sekresyonu normal olmakla birlikte, boy kısalığı nedenleri olarak, serbest insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düşüklüğü, artmış IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) proteolizi, IGF-1 direnci, östradiol azlığı bildirilmiştir. Ancak esas olarak X kromozomunun kısa kolunun distalinde (psödootozomal bölge) yer alan SHOX ('short stature homeobox containing gene') geninin bir kopyasının haployetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (6, 7). TS'li hastalarda büyümeyi sağlamak için büyüme hızı ve erişkin boyu artıran BH tedavinin temelini oluşturmaktadır. TS'de BH ile boyu yaşa göre en kısa zamanda normale getirmek, pubertenin normal zamanda gelişmesini sağlamak ve normal erişkin boya ulaşmak hedeflenmektedir (1, 7).

## Öneriler

**TS'de BH'nin fizyolojik dozların üzerinde bir dozda kullanılması önerilmektedir. BH tedavisi için önerilen doz 45-50 µg/kg/gün'dür. Geç gelen ve ağır boy kısalığı olan TS'li kızlarda veya BH'ye yanıt yeterli değilse BH dozu 68 µg/kg/gün'e kadar artırılabilir (D-I-3).**

TS'de BH tedavisi ile boyu yaşa göre en kısa zamanda normale getirmek, pubertenin normal zamanda gelişmesini sağlamak ve normal erişkin boya ulaşmak hedeflenmektedir (1).

Yapılan araştırmalarda TS'de boy kısalığı tedavisinde BH'nin fizyolojik dozların üzerinde bir dozda kullanılması önerilmektedir. 45-54 µg/kg/g dozunda BH tedavisinin final boya katkısının 5,0 ila 8,4 cm arasında olduğu bilinmektedir (8-10). BH tedavisi alan (n=61) ve almayan iki grubun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada final boy farkının ortalama 7 cm olduğu saptanmıştır (%95 güven aralığı 6-8cm) (11). Yapılan en uzun takipli doz çalışmalarından birinde TS'li 60 kız hasta 3 ayrı BH dozu ile tedavi edilmiş (Grup A=45 µg/kg/g – Grup B=67 µg/kg/g – Grup C=90 µg/kg/g) ve östrojen tedavisi 12,7 yaşında eklenmiştir. Tedavi süresi ortalama sekiz yıl olan bu çalışmada hastaların ~%83'ü final boya ulaşmıştır. Nihai boylar karşılaştırıldığında, grup A (157,6±6,5 cm) ile grup B (162,9±6,1 cm) ve C (163,6±6,0 cm) arasında anlamlı fark var iken, grup B ve C arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler 67 µg/kg/g dozu üzerinde verilen BH tedavisinin ek bir yarar sağlamadığını göstermektedir (12). TS'de BH için önerilen doz 45-50 µg/kg/g'dür. Ancak boy prognozu kötü ise (ileri yaş vb), BH dozu 68 µg/kg/g'e kadar artırılabilir (1).

**TS'de BH tedavisine yanıtı etkileyen faktörler tedaviye başlama yaşı, başlangıç boy standart deviasyon skoru (SDS), BH dozu, injeksiyon sayısı, hedef boy, ağırlık, tedavinin 1. yıl yanıtı, BH tedavi süresi ve prepubertal tedavi süresi olarak belirlenmiştir. TS'de büyümeyi etkileyen faktörler gözönüne alınarak çeşitli öngörü yöntemleri sunulmuştur (D-II).**

TS'de BH tedavisi başarılı sonuçlar vermektedir, ancak bireysel farklılıkların da fazla olduğu unutulmamalıdır. Bu beklenen bir bulgudur. Çünkü BH tedavisine yanıtı etkileyen çok çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler ise; tedaviye başlama yaşı, başlangıç boySDS, BH dozu, injeksiyon sayısı, hedef boy, ağırlık, tedaviye birinci yıl büyüme yanıtı, BH tedavi süresi ve prepubertal tedavi süresi olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla hedeflenen, tüm bu faktörleri gözönüne alarak çocuğun tedaviye cevabını öngörebilmek ve ona göre tedaviyi bireyselleştirmektir (13-15). TS'de büyümeyi etkileyen faktörler gözönüne alınarak, çeşitli öngörü yöntemleri sunulmuştur. Öngörü yöntemlerini oluşturmadaki amaç BH tedavisine hastaların verecekleri cevap ve beklenen kısa dönem büyüme için gerçekçi bir fikir oluşturabilmektir. BH tedavisine ilk sene verilen cevap uzun dönem boy sonuçları öngörüsü

için önemli bir etken olarak belirlenmiştir. Ancak yine de bireysel değerlendirildiğinde uzun dönem öngöründe çeşitlilik olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (16). KIGS veri tabanı sonuçlarına göre de erişkin boya etki eden faktörler tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı, yaş, hedef boya mesafe, ağırlık, doğum ağırlığı, BH eksikliğinin derecesi ve BH dozu olarak belirlenmiş ve bu parametreler kullanılarak algoritma oluşturulmuştur (17, 18).

**TS'de BH tedavisine büyüme yavaşladığında 4-6 yaş civarında başlanmalıdır (D-I-3).**

TS'de BH tedavisinin başlanması için en uygun yaşların prepubertal dönem, özellikle büyümenin yavaşlamaya başladığı 4-6 yaş civarı olduğu bilinmektedir. Prepubertal dönemde büyümenin sağlanması boy kazancı için önemlidir. KIGS veri tabanında yapılan 987 vakalık bir çalışmada TS'de BH tedavisinin boy SDS'yi özellikle prepubertal dönemde artırdığı, pubertede boy SDS'sinde önemli bir artış olmadığı gösterilmiştir (17). 2007 yılında TS'li çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erken başlanan (9 ay-4 yaş arası) BH tedavisinin TS'deki boy kaybını düzeltebileceği sonucuna varılmıştır (19). Bu çocuklar 10 sene sonra tekrar değerlendirilmiş ve erken tedavi almayan TS'li çocuklar ile kıyaslandığında, erken tedavi alan grubun okul öncesi dönemden puberte başına kadar her dönemde daha uzun oldukları ancak nihai boyda belirgin fark olmadığı gözlenmiştir (20). TS'de BH'nin çok erken yaşlarda etki ve yan etkisini ölçen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak 4-6 yaşlarında erken başlanan BH tedavisi ile çocukluk çağında daha iyi boy kazanımı sağlandığı ve yaşa uygun puberte indüksiyonuna olanak sağladığı bilinmekte ve erken tanının önemi vurgulanmaktadır (1).

**Genel olarak tedaviye, büyüme potansiyeli azalana kadar devam edebilir (Kemik yaşı  $\geq 14$  yaş ve yıllık büyüme hızı  $< 2$  cm/yıl) (1, 21) (D-I-3).**

**Geç başvuran TS'li hastaların başvuru yaşına bakılmaksızın biran önce BH tedavisine başlanması ve üst normal IGF-1 konsantrasyonlarına ulaşana kadar hızlıca doz titrasyonu yapılması önerilmektedir (D-I-3).**

TS tanısı sıklıkla geç koyulmaktadır. Hastaların %10'unda tanı erişkin yaşa kadar gecikmektedir. Ülkemizde boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi ile başvuranların başvuru sırasında ortalama yaşları sırası ile  $10,0 \pm 3,3$  ve  $16,4 \pm 2,6$  yıl bulunmuştur (22). Bazı eski araştırmaların sonucuna göre adolesan yaşta başvuran hastalarda uygun şekilde kemik yaşı ve puberte geciktirilir ise üç yıllık BH tedavisi ile boy kazancı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır, ancak ergenlik geciktirilmesi konusu günümüzde tartışmalıdır (21, 23-26). TS'de, BH tedavisinin ilk iki yılında büyümede yakalama sağlanabilir ise, büyüme hızı yaşlıtlarına yakın seyretmekte ve normal zamanda başlatılan puberte ile pubertedeki büyüme hızı yeterli olmakta ve sonrasında nihai boylar alt normal sınırdadır ( $>152$  cm) gözlenmektedir. Sağlıklı çocuklardaki endojen BH ve östrojenin sinerjik etkisi ile pubertedeki büyüme patlamasına karşılık TS'li çocukların pubertedeki büyüme hızı bu gruba göre düşük gözlenmektedir. Sonuç olarak büyüme potansiyeli düşük olan TS hastalarında BH tedavisi bir an önce başlanmalı ve IGF-1 konsantrasyonu üst normal düzeylere ulaşana kadar hızlıca doz titrasyonu yapılmalıdır (1, 27). Ayrıca son yapılan çalışmalarda ~12 yaş civarında başlanan düşük doz östrojen tedavisinin BH ile sinerjistik etki gösterdiği ve boy potansiyelini artırmada etkili olduğu gözlenmiştir (28).

İleri yaşta gelen hastalarda veya ağır boy kısalığı olan vakalarda oksandrolon (Ox) gibi aromatize olmayan bir anabolik steroidin tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Ox eklenen hastaların büyüme hızı ve yetişkin boyları eklenmeyen hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ox tedavisi 10 yaşından sonra ve  $0,03$  mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Ox dozu  $0,05$  mg/kg/gün'e (maks  $2,5$  mg/gün) kadar etkili ve güvenli görünmektedir. Daha yüksek dozlarda virilizasyona (kliteromegali, akne, seste kalınlaşma vb) ve daha hızlı kemik maturasyonuna, ayrıca meme gelişiminde gecikmeye sebep olabilmektedir. Hirsutizm ve akne Ox kesildikten sonra gerilese de, kliteromegali ve seste kalınlaşma geri dönüşümsüz olabilmektedir (29-32).

**İleri yaşta gelen hastalarda ve ağır boy kısalığı olan vakalarda oksandrolon (Ox) 10 yaşından sonra  $0,03$  mg/kg/gün dozunda başlanabilir(D-II).**

## Etki ve Yan Etkiler

- BH tedavisinin büyüme üzerine etkisi dışında; vücut oranlarını düzeltme, diyastolik kan basıncında düşme, dislipidemide düzelme, kas kitlesini artırma ve adipositeyi azaltma etkileri de vardır (33) (D-II). Ayrıca kardiyak işlevlerde olumsuz etkisi saptanmamıştır (34) (D-II). Yine yapılan araştırmalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine pozitif etki saptanmakla beraber, KMY üzerine etkisi olmadığını destekleyen görüşlerde mevcuttur (35-37). Bunun yanında geniş hasta grubu içeren çalışmalarda BH'nin yan etkileri incelenmiş ve TS'li hastalarda BH tedavisi sırasında intrakranial hipertansiyon ve femur başı epifiz kayması riski idiyopatik BHE veya idiyopatik boy kısalığı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (38) (D-II). Başka bir büyük çalışmada da TS'li hastalarda diğer büyüme bozukluklarına göre skolyoz gelişimi veya progresyonunun daha sık olduğu gözlenmiştir (39). Farmakoepidemiolojik veri tabanları BH tedavisi alan TS'li hastalarda neoplazi riskinde artışa dair bir kanıt olmadığını göstermiştir (39,40) (D-II). TS'li hastaların glukoz aracılı insülin sekresyonlarında spesifik bir defektleri mevcuttur ve doğuştan karbonhidrat metabolizma bozuklukları açısından artmış bir riske sahiptir (37). BH tedavisi alan hastalarda tip 1 diyabetes mellitus (DM) riskinde artış saptanmamıştır. Ancak yüksek dozlarda BH tedavisi alan TS hastalarının glukoz metabolizmalarında bir bozukluk saptanmasa da, insülin düzeylerinde artış gözlenmiştir. BH kesildikten sonra insülin düzeyleri tedavi öncesindeki değerlere düşmüştür (39-41) (D-II).
- BH tedavisi alan TS'li hastalarda pankreatit daha sık bulunmuştur ancak BH ile neden sonuç ilişkisi tam açık değildir (41).



## İzlem ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

- BH tedavisi başlanan çocuklar 3-6 ay aralarla takip edilmelidir. Klinik olarak boy, ağırlık, yıllık büyüme hızı, vücut oranları ölçülmeli, puberte muayenesi yapılmalıdır. Boy artışı, boy SDS olarak değerlendirilmelidir. BH tedavisine uyumları sorgulanmalıdır. BH tedavisine yanıt için en iyi parametreler yıllık büyüme hızı (cm/yıl) veya büyüme hızı SDS ve boy SDS değişimi ( $\Delta$  boy SDS)'dir. İlk yıl 3-6 ayda bir, daha sonra 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Genel olarak bir yılda  $\Delta$  boy SDS 0,5'in altındaysa tedaviye yanıt yetersiz olarak değerlendirilir (42) (D-II). Ranke ve ark. tam BHE (BH pik  $<5$  ng/mL) olanlarda ilk bir yılda  $\Delta$  boy SDS  $<0,4$  ise ve kısmi BHE (BH pik 5-10 ng/mL), gestasyon yaşına göre küçük doğanlar ve TS olanlarda ilk bir yılda  $\Delta$  boy SDS  $<0,3$  ise büyüme yanıtını yetersiz yanıt olarak kabul etmişlerdir. Yine ilk yıl büyüme hızı ve boy SDS'nin BH tedavisine yanıt için en önemli etkenler olduğunu belirlemişlerdir (18, 43). Gerek KIGS gerek 'National Cooperative Growth Study' (NCGS) veri tabanından hazırlanan BH'ye yanıt eğrilerinde ortalamanın 1 SD altındaki değerleri BH tedavisine yetersiz yanıt olarak değerlendirmişlerdir. Bu eğrilerin sonucunda hastaların BH doz titrasyonu ve uyum değerlendirmesi için faydalı olabileceğini ve beklenen büyüme gerçekleşmezse eşlik edebilecek hastalıklar açısından hekimi uyarabileceğini vurgulamışlardır (44) (D-II).
- Yan etkiler açısından ortopedik problemler kontrol edilmeli ve her muayenede hasta skolyoz açısından değerlendirilmelidir. İdiyopatik intrakranial hipertansiyon açısından baş ağrısı, femur başı epifiz kayması için kalça ağrısı, yürüme bozukluğu sorgulanmalıdır. Şiddetli karın ağrısında pankreatit akla gelmelidir (39, 45).
- Karbonhidrat metabolizması açısından açlık kan şekeri, insülin ve HbA1c düzeyleri belirli aralıklarla bakılmalıdır. Özellikle riskli kişilerde OGTT yapılabilir. Tiroid hormonları yıllık kontrol edilmelidir. Kemik yaşı yılda bir değerlendirilmelidir (1,7) (D-I-3).
- IGF-1 düzeyleri hem güvenlik hem de etkinlik ve uyumun değerlendirilmesi için gereklidir. IGF-1 düzeyleri 6-12 ayda bir kontrol edilmeli, doz değişikliği yapıldığında yeniden ölçülmelidir (1,43)(D-I-3).

- **IGF-1 d zeleri +2 SD'yi geçmemelidir. Eğer IGF-1 +3 SD üzerinde ise doz azaltılmal, +2 ve +3 SD arasında ise klinik değerlendirmeye göre uygun BH dozu seçilmelidir (1, 43) (D-I-3). Dozun %20 azaltılması IGF-1 SD düzeyini yaklaşık 1 SD düşürür (46).**

## **KAYNAKLAR:**

1. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al.: Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70.
2. Sybert VP, McCauley E: Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227–1238.
3. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB: Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932–5.
4. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N, Hacıhanefioğlu S, Memioğlu N, Baş F, et al.: Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr* 2008;50:415–7.
5. Darendeliler F, Yeşilkaya E, Bereket A, Baş F, Bundak R, Sarı E, et al.: Growth curves for Turkish Girls with Turner Syndrome: Results of the Turkish Turner Syndrome Study Group. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:183–91.
6. Gravholt CH, Frystyk J, Flyvbjerg A, Orskov H, Christiansen JS. Reduced free IGF-I and increased IGFBP-3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 Feb;280(2):E308-14.
7. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2019 Oct;15(10):601-614.
8. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al.: Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319–24.
9. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J: Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2439–2445.
10. Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Ross JL, et al.: Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1754-64.
11. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee: Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3360–6.
12. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, et al.: Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth

- Hormone Treatment in Three Dosages and Low Dose Estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119–1125.
13. Ranke MB, Lindberg A: Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:1–11.
  14. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al.: Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230–42.
  15. Hughes IP, Choong CS, Harris M, Ambler GR, Cutfield WS, Hofman PL, et al.: Growth hormone treatment for Turner syndrome in Australia reveals that younger age and increased dose interact to improve response. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:473–480.
  16. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, et al.: Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012;78:8–17.
  17. Ranke MB, Lindberg A, Ferr A, Long N, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, et al.: Major Determinants of Height Development in Turner Syndrome (TS) Patients Treated With GH: Analysis of 987 Patients From KIGS. *Pediatr Res* 2007; 61(1):105-10.
  18. Ranke MB, Lindberg A: Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3):1229-37.
  19. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3406-16.
  20. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, Ugrasbul F, Rubin K, Travers S, Antalis CJ, Patel HN, Davenport ML. Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of Early Growth Hormone Treatment in the "Toddler Turner" Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1-2):18-35.
  21. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L: Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1936–41.
  22. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Küçükemre Aydın B, et al.: Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study.

- J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7:27–36.
23. Stahnke N, Keller E, Landy H, Serono Study Group: Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:129–38.
  24. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al.: Late or Delayed Induced or Spontaneous Puberty in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Does Not Affect Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4168–4174.
  25. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch C-J, Said E, et al.: Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Hum Reprod* 2005;20:1418–1421.
  26. Bettendorf M, Inta IM, Doerr HG, Hauffa BP, Mehls O, Ranke MB: Height Gain in Ullrich-Turner Syndrome after Early and Late Growth Hormone Treatment Start: Results from a Large Retrospective German Study and Potential Basis for an Individualized Treatment Approach. *Horm Res Paediatr* 2013;80:356–362.
  27. Lee MC, Conway GS: Turner's syndrome: challenges of late diagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:333–8.
  28. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T, Root AW: Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424–6430.
  29. Zeger MPD, Shah K, Kowal K, Cutler, Jr. GB, Kushner H, Ross JL: Prospective Study Confirms Oxandrolone-Associated Improvement in Height in Growth Hormone-Treated Adolescent Girls with Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;75:38–46.
  30. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, et al.: Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2011;342:d1980.
  31. Menke LA, Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Zandwijken GRJ, de Ridder MAJ, Odink RJ, et al.: Efficacy and Safety of Oxandrolone in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151–1160.
  32. Sas TCJ, Gault EJ, Zeger Bardsley M, Menke LA, Freriks K, Perry RJ, et al.: Safety and Efficacy of Oxandrolone in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome: Evidence from Recent Studies and Recommendations for Use. *Horm Res*

- Paediatr 2014;81:289–297.
33. Bannink EMN, van der Palen RLF, Mulder PGH, de Muinck Keizer-Schrama SMPF: Long-Term Follow-Up of GH-Treated Girls with Turner Syndrome: Metabolic Consequences. *Horm Res Paediatr* 2009;71:343–349.
  34. Bondy CA, Turner Syndrome Study Group: Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.
  35. Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, van Teunenbroek A, van Leeuwen WJ, Asarfi A, et al.: Bone Mineral Density Assessed by Phalangeal Radiographic Absorptiometry Before and During Long-Term Growth Hormone Treatment in Girls with Turner's Syndrome Participating in a Randomized Dose-Response Study. *Pediatr Res* 2001;50:417–422.
  36. Aycan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, Vidinlisan S, Bas F, Bideci A, et al.: The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:769–772.
  37. Bakalov VK, Van PL, Baron J, Reynolds JC, Bondy CA: Growth Hormone Therapy and Bone Mineral Density in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4886–4889.
  38. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P: Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:41–7.
  39. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B: Long-Term Safety of Recombinant Human Growth Hormone in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:167–177.
  40. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, Cutfield W, Rooman R, Gomez R, Wajnrajch MP, Linglart A, Stawerska R, Clayton PE, Darendeliler F, Hokken-Koelega ACS, Horikawa R, Tanaka T, Dörr HG, Albertsson-Wikland K, Polak M, Grimberg A. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2022 Sep 14:dgac517.
  41. Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB, Battelino T, Blum WF, et al.: Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in GH-Treated Children and Adolescents: Analysis from the GeNeSIS Observational Research Program. *J Clin*

Endocrinol Metab 2011;96:E1025–E1034.

42. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, et al.: Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:169–181.
43. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1-14.
44. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG: Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):352-7.
45. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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):361-397.
46. Cohen P, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, Germak J; American Norditropin Study Group. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 Mar;78(3):405-14.

# NOONAN SENDROMU VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

**Semra Çetinkaya**

## Noonan Sendromunda Büyüme Hormonu Kullanımı

Noonan Sendromu (NS); %70'den fazla olguda boy kısalığının eşlik ettiği, klinik ve genetik olarak heterojen, otozomal dominant kalıtılan, 1000-2500 doğumda bir sıklıkta görülen genetik bir hastalıktır. NS'na özgü karakteristik bulgular; kısa ve kalın boyu, boyunda yelesenme, düşük ense saç çizgisi, belirgin alın yapısı, hipertelorizm, kıvrıkcık-yünsü-gür saç yapısı, kıvrımlı göz kapakları, göz kağaklarında düşüklük, mavmsi-yeşil iris, katarakt, burun kökünde düzleşme, yukarı dönük burun delikleri, düşük ve arkaya dönük yerleşimli kulaklar, çenede malokluzyon, dişlerde yerleşim bozuklukları, kubbe damak, küçük çene yapısı, bifid uvula, diş eti problemleri, işitme sorunları, sıklıkla pulmoner stenoz ile karakterize konjenital kalp hastalıkları (atriyal septal defekt, ventiküler septal defekt, patent duktus arteriozus, aort koarktasyonu, hipertrofik kardiyomyopati gibi), nörobilişsel sorunlar, trombositopeni ve kanama eğilimi, toraks ve sternum anomalileri, skolyoz/kifoz/ayak anomamlileri gibi ortopedik sorunlar, ekstremitelerde konjenital lenfödem/kistik higroma gibi lenfatik sorunlar, bilateral inmemiş testis, menarş gecikmesi, malign hipertermi, multipl dev hücreli lezyonlar (shwannoma gibi) sayılabilir. NS, her iki cinsiyette de eşit görülür. Anvak, kriptorişidizm nedeniyle erkeklerde daha erken fark edildiği bildirilmiştir. Olguların yarısından fazlasında denovo mutasyon mevcuttur. NS için tanımlanmış mutasyonlar ve klinik özellikler, farklılıklar gösterebilmektedirler. Olguların %50'sinde PTPN11 mutasyonu, %10 kadarında SOS1 mutasyonu, %5 kadarında RAF1 mutasyonu, %5 kadarında RIF1 mutasyonu, %2 kadarında SHOC2 mutasyonu, %1,5 kadarında KRAS mutasyonu, <%2 kadarında BRAF mutasyonu, <%2 kadarında MAP2K1 mutasyonu %0,2'sinde NRAS mutasyonu, daha nadir olarak da SOS2, PPP1CB, CBL, MRAS, RRAS saptanmaktadır (1, 2, 3).

NS olgularında Van der Burgt kriterleri ile klinik tanı veya genetik çalışma ile genetik tanı önemlidir. Van der Burgt kriterlerine göre: kesin tanı için; tipik fasiyal dismorfolojiye ek olarak; bir major bulgu olması, ya da NS'yi andıran fasiyal dismorfolojiye ek olarak; iki major veya NS'yi andıran fasiyal dismorfolojiye ek olarak; üç minor bulgu olması tanısaldır.

Major bulgular: Tipik fasiyal dismorfoloji, kalp bulguları (pulmoner kapak darlığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, ve/veya NS için tipik ekokardiyografi), boy kısalığı



(<3 persentil), göğüs duvarı deformiteleri (pektus karinatum, pektus ekskavatum), kanıtlanmış NS tanısı olan birinci derece akraba varlığı, diğer bulgular (mental retardasyon, kriptorşidizm, lenfatik displazi)'dir.

Minor bulgular: NS düşündüren fasiyal dismorfoloji, major kardiyak bulgular dışında kardiyak defekt, boyun <10 persentil olması, geniş toraks, NS düşündüren bulguları olan birinci derece akraba öyküsü, diğer bulgular (mental retardasyon, kriptorşidizm, veya lenfatik displazi)'dir.

**NS olgularında Van der Burgt kriterleri ile klinik tanı veya genetik çalışma ile genetik tanı önemlidir (D-III).**

Avrupa kökenli erkek NS olgularında büyüme hormonu (BH) tedavisiz ortalama erişkin boy 169,2 (153-188,7) cm (Avrupa kökenli ortalama erişkin erkek boyu 177 cm olarak bilinmektedir)'dir. Avrupa kökenli kız NS olgularında BH tedavisiz ortalama erişkin boy 154,4 (146,1-167,8) cm (Avrupa kökenli ortalama erişkin kadın boyu 164 cm olarak bilinmektedir)'dir. NS'ye özgü büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Bu eğrilerin ülkelere özgü oluşturulması da gerekmektedir ((1, 2). Büyüme geriliği sıklıkla PTPN11 ve SOS1 mutasyonlarında görülmektedir. NS olgularında; pubertal boy patlaması sıklıkla yoktur veya gecikir, kemik yaşı geridir, yaşamın üçüncü dekadına kadar uzayan büyüme potansiyeli söz konusudur. Ancak boy 50 persentilin altında ve büyüme hızı geri ise endokrin değerlendirme önerilmektedir (2).

- **NS'li olgularda, sendroma özgü büyüme eğrileri kullanılmalıdır (D-III).**
- **NS'li olgularda pubertal boy patlaması sıklıkla yoktur veya geçtir. Kemik yaşı geridir. Büyüme yaşamın üçüncü dekatına kadar uzayabilir. Boy sendroma özgü büyüme eğrisinde 50 persentilin altında ise, büyüme hızı geri ise endokrin değerlendirme gereklidir (D-III).**

Otoimmün tiroidit NS olgularında daha sık görülmektedir. NS tanılı olguların üç yılda bir otoimmün tiroidit açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Boy kısalığı olan, büyüme hızı geri ve boyu NS büyüme eğrisinde 50 persentilin altında olan olgularda, otoimmün tiroidite sekonder hipotiroidizmin dışlanması unutulmamalıdır (3).

**NS'li olgularda büyüme geriliği saptandığında, otoimmün tiroidite sekonder hipotiroidizmin varlığının araştırılması gereklidir (D-III).**

**NS'de; BH direnci, BHE'den daha sıktır. BH direnci olan olgularda, BH'ye büyüme yanıtları değişkendir (1, 2, 4, 5) (D-III).**

**BHE saptanan NS'li olgularda; hipertrofik kardiyomyopati ve malignite riskinde artış, BH tedavisi için çekince oluştursa da, BH tedavisi güvenli ve son derece belirgin yarar sağlayan bir tedavi olarak kabul edilmektedir (D-II-III).**

NS'li olguların %50 kadarında PTPN11 mutasyonu mevcuttur. BH tedavisi alan NS olguları ile ilgili en fazla veri bu mutasyonlu olgulara aittir. NS'de, erken tedavi ve daha uzun süre BH tedavi verilmesi ile büyüme hızının en iyi düzeylere çıkarılabildiği bildirilmektedir (4). Ülkemizden 15 merkezli bir çalışmada, 39'unda PTPN11 mutasyonu olan 124 NS'li olgudan, 49'una BH tedavisi verildiği ve BH tedavisi ile ilk yıl boy SDS değerinde  $0,4\pm 0,44$  SDS, ikinci yıl  $0,75\pm 0,55$  SDS, üçüncü yıl  $0,76\pm 0,41$  SDS artış gözleendiği raporlanmıştır (5). 15 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde; BH tedavisi ile ilk yıl boy SDS değerinde 1,26 SDS artış olduğu, beş ile yedi yıllık BH kullanımı ile erişkin boy SDS değerinde 1 SDS artış olduğu sonucuna varılmıştır. Bu metaanalizde, BH tedavisinin, geri olan kemik yaşını hızlandırdığı ve normale getirdiği, vücut kompozisyonunun iyileştirdiği, vücut kitle indeksinde (VKİ) değişikliğe neden olmadığı, ciddi yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Bu çalışmalara dahil olan olguların genetik sonuçlarına bakıldığında; bir kısmında PTPN11

mutasyonu saptandığı, bir kısmında PTPN11 mutasyonu saptanmadığı, diğer mutasyonlar hakkında detaylı genetik çalışma yapılmadığı görülmektedir. NS'de BH tedavisine büyüme yanıtların değerlendirildiği çalışmaların mutasyonlara göre ayrılmadığı görülmektedir (6). Mevcut çalışmalarda çalışılabilen mutasyonun genellikle PTPN11 mutasyonu olduğu dikkati çekmektedir. PTPN11 mutasyonlu olguların IGF1 düzeyleri düşük bulunmuştur. PTPN11 dışındaki mutasyonlarda, BH tedavi yanıtları ve yan etki risklerinin değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir (7). SHOC2 mutasyonlu olgularda BHE bildirilmiş olsa da, BH tedavisi kullanımına ait deneyim sunulmamıştır (8). Cotterill ve ark. 1996 yılında, BH tedavi başlama yaşları  $8,9 \pm 0,5$  yıl olan, 30 NS olgusunda (19'u erkek),  $0,05$  mg/kg/gün BH dozu ile, bir yıllık tedavi süresince;  $4,9 \pm 0,2$  cm/yıl olan büyüme hızının  $8,1 \pm 0,4$  cm/yıla çıktığını, boy SDS değerinin  $-3,01 \pm 0,1$ 'den  $-2,36 \pm 0,1$ 'e düzelmeye gösterdiğini bildirmişlerdir (9). Binder ve ark. 2005 yılında, 16'sında PTPN11 mutasyonu pozitif olan, 29 NS tanılı olguda BH tedavisi ile ilgili deneyimlerini aktarmışlardır. Bu çalışmada mutasyon pozitif olguların tanı yaşları  $7,4 \pm 2,2$  yıl, tedavi öncesi boy SDS değerleri  $-3,5 \pm 0,7$ , BH tedavi dozları  $0,042 \pm 0,007$  mg/kg/gün, tedavi süresi 1 yıl, tedavi ile boy SDS artışı  $0,66 \pm 0,21$ , tedavi sonu boy SDS değerleri  $-2,4 \pm 0,8$  olarak verilmiştir. PTPN11 mutasyonu negatif olguların ise tanı yaşları  $6,3 \pm 1,9$  yıl, tedavi öncesi boy SDS değerleri  $-3,8 \pm 0,1$ , BH tedavi dozları  $0,050 \pm 0,008$  mg/kg/gün, tedavi süresi 1 yıl, tedavi ile boy SDS artışı  $1,26 \pm 0,36$ , tedavi sonu boy SDS değerleri  $-2,5 \pm 1,6$  olarak verilmiştir (10). Choi ve ark. 2012 yılında 10 PTPN11 mutasyon pozitif, 8 PTPN11 mutasyon negatif olguda bir yıllık BH tedavi deneyimlerini paylaşmışlardır. Tedavi başlama yaşları  $8,3 \pm 2,4$  yıl, boy SDS değerleri  $-2,8 \pm 0,9$ , tedavi dozları  $0,066$  mg/kg/gün iken, bir yıllık tedavi ile boy SDS değerinin tedavi  $-2,0 \pm 0,9$ 'a ulaştığını gözlemlemişlerdir (11). Limal ve ark.'nın, 2006 yılında 35 NS tanılı olguda iki yıllık BH tedavi deneyimlerini aktardıkları çalışmalarında; tedavi başlama yaşı  $10,4 \pm 3,1$  yıl, tedavi başı boy SDS değeri  $-3,3 \pm 0,9$ , tedavi dozu  $0,030$ - $0,046$  mg/kg/gün iken; birinci yıl  $7,9 \pm 1,6$  cm, ikinci yıl  $6,3 \pm 1,5$  cm büyüme elde ettiklerini, tedavi sonunda boy SDS değerlerinin  $-2,7 \pm 1,3$   $0,03$  olduğunu bildirmişlerdir (12). McFarlane ve ark.'nın, 23 NS'li olguda, üç yıllık BH tedavi deneyimlerini yayınladıkları 2001 yılında yapılmış çalışmalarında; boy SDS değerinin  $-2,7 \pm 0,4$ 'den  $-1,9 \pm 0,9$ 'a artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada büyüme hızı tedavi öncesi  $4,4 \pm 1,7$  cm iken, tedavinin birinci yılında  $8,4 \pm 1,7$  cm, ikinci yılında  $6,2 \pm 1,7$  cm, üçüncü yılında  $5,8 \pm 1,8$  cm olarak gözlenmiştir (13). Ferreira ve ark. 2005 yılında 7 PTPN11 mutasyonlu, 7 PTPN11 mutasyonsuz NS tanılı olguda, üç yıllık BH tedavisi ile, mutasyonlu olgularda  $0,76 \pm 0,41$ , mutasyonsuz olgularda  $1,74 \pm 0,10$  SDS boy artışı olduğunu raporlamışlardır (14). Raaijmakers ve ark., KIGS veri tabanından 402 NS tanılı olgunun BH

tedavisine yanıtlarını değerlendirmişler ve üç yıllık tedavi ile boy SDS değerinin -2,86'dan -2,06'ya düzelmeye gösterdiğini belirlemişlerdir (Tedavi dozu 0,034 mg/kg/gün, tedavi başlangıç yaşı 9,7 yıl) (15). Jeong ve ark. 15 NS tanılı olguda, üç yıllık BH tedavisi ile boy SDS değerinin -2,6±0,6'dan -1,5±1,2'ye düzelmeye gösterdiğini, büyüme hızlarının ise tedavi öncesi 4,6±0,8 cm iken, tedavinin birinci yılında 8,6±1,5 cm, ikinci yılında 6,8±1,3 cm, üçüncü yılında 6,4±1,5 cm olduğunu raporlamışlardır (16). Noordam ve ark, 29 NS tanılı olguda, 6,4 yıl süreyle uygulanan BH tedavisi ile boy SDS değerinin -2,8'den -1,5'a düzeldiğini bildirmişlerdir. Tedavi dozu 0,035 mg/kg/gün, tedavi başlama yaşı 11 yıl) (17). Romano ve ark. 65 NS tanılı olguda, tedavi başlama yaşı 11,6±3,0 yıl iken; 5,6±2,6 yıl BH tedavisi ile, 0,33±0,05 mg/kg/gün BH dozu ile, boy SDS değerinin -3,5±1,0'den -2,1±1,0'e düzelmeye gösterdiğini bildirmişlerdir (18). Lee ve ark, 120 NS tanılı olguda, dört yıllık BH tedavisi ile boy SDS değerinin -2,7±0,7'den -1,3±1,1'e artış gösterdiğini, Osio ve ark., 25 NS tanılı olguda bir ile dokuz yıl kadar süren BH tedavisi ile boy SDS değerinin -2,9±0,4'den -1,2±1,0'e değişim gösterdiğini raporlamışlardır (19, 20). Jo ve ark.'nın, prepubertal, üç yıl BH tedavisi verdikleri, 23 NS tanılı olguda; büyüme yanıtları mutasyon tiplerine göre (PTPN11, RAF1, SOS1) değerlendirilmiştir. Tüm mutasyonlu olgularda; büyüme hızının, boy SDS değerinin ve IGF1 SDS değerlerinin BH tedavisi ile belirgin artış gösterdiği, PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, BRAF mutasyonu çalışılıp negatif bulunan grupta, diğer gruplara benzer şekilde iyi bir büyüme hızı elde edilmesine karşın, TY/KY oranının diğer gruplardan daha fazla ilerleme gösterdiği, ciddi bir yan etkiye rastlanmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada yedi PTPN11 mutasyonlu olguda; ortalama tedavi başlama yaşı 2,8 (2-10) yıl, büyüme hızı 4,90 (2,80-6,93) cm/yıl, tedavi dozu 0,62 mg/kg/gün, 3 RAF1 mutasyonlu olguda; ortalama tedavi başlama yaşı 4,0 (2,3-5,9 yıl), büyüme hızı 6,50 (4,00-7,20) cm/yıl, tedavi dozu 0,60 mg/kg/gün, 2 SOS1 mutasyonlu olguda; ortalama tedavi başlama yaşı 4,0 (2,1-6,0 yıl), büyüme hızı 5,54 (5,00-6,09) cm/yıl, tedavi dozu 0,60 mg/kg/gün olarak verilmiştir (21). Tüm bu çalışmalarda belirgin bir yan etki bildirilmediği gözlenmektedir.

**NS olgularında JMML riski artan mutasyonları taşıyan olgularda BH tedavisinin özellikle riskleri göz önünde tutulmalıdır.**

**Genetik mutasyonlara göre; BH tedavi yanıtları, final boylar ve yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. Riskler mutlaka aile ile paylaşılmalıdır.**

**Tedavi verilecek NS tanılı olgularda rutin tetkikler; tedavi öncesi; hemogram, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, açlık glukoz, kolesterol, HbA1c, TSH, serbest T4, IGF-1, IGFBP3, ekokardiyografi, EKG, her üç ayda bir hemogram, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, açlık glukoz, kolesterol (açlık glukoz>126 mg/dl iki defa üst üste çıkar ise ek olarak HbA1c), her üç ayda bir TSH, free T4, IGF-1, IGFBP3, her altı ayda bir kemik yaşı, ventriküler hipertrofisi veya konjenital kap defekti olan olgularda her bir-iki yılda bir ekokardiyografi olarak önerilmektedir (4) (D-II-III).**

## **KAYNAKLAR:**

1. Çetinkaya S. Büyüme Hormonu Tedavisinin Diğer Kullanım Alanları. Büyüme hormonu tedavisi: kanıta dayalı yaklaşım. Editörler: Darendeliler F, Darcan Ş. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. Ankara. E-ISBN: 978-625-401-218-1, 1. Baskı, Ocak 2021. Türkiye Klinikleri; 2021. Sayfa 53-63.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013; 381:333.
3. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2007;2(1):1-6).
4. Seo GH, Yoo HW. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Dec;23(4):176-181.
5. Şıklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler F, Bundak R, et al. The growth characteristics of patients with Noonan syndrome, and first 3 years results of GH treatment: A Nationwide multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:305-12.
6. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:157..
7. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2786-94.
8. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A*. 2022 Jul;188(7):2246-2250.
9. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elsayi M, Yamada M, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2291-7.
10. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5377-81.

11. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:388–93.
12. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:300–6.
13. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1953–6.
14. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5156–60.
15. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5156–60.
16. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipilä I, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:267–73.)))))
17. Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21:26–30.
18. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:203–8.
19. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2338–44.

20. Lee PA, Ross J, Germak JA, Gut R. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program® registry. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012:15.
21. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005;94:1232–7.
22. Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, Lee YJ, Han YM, Yoo HW, et al. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J Pediatr.* 2019 Jul; 62(7): 274–280.



# GESTASYON YAŞINA GÖRE KÜÇÜK DOĞAN KISA BOYLU ÇOCUKLARDA BÜYÜME HORMONU KULLANIMI

**Aslı Derya Kardelen Al. Beray Selver Eklioğlu, Feyza Darendeliler**

Çocukluk çağında kısa boylu çocukların yaklaşık olarak %20'sinigestasyon yaşına göre küçük (SGA) doğanlar oluşturmaktadır (1). SGA doğum farklı etiyolojik nedenlere bağlı gelişebilir ve SGA doğanlar farklı klinik özellikler gösterebilirler. İlk yıllarda çoğunluğu yaşlılarını yakalayabilse de, bir kısmı çocukluk ve ergenlik çağı boyunca yaşlılarına göre kısa boylu kalmaktadır. SGA doğanların çoğunda klasik büyüme hormonu (BH) eksikliği (BHE) bulunmasa da, değişen derecelerde BH-insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aksında direnç gözlenmektedir (2). BH tedavisi almayanlar hedef yetişkin boylarına ulaşamayabilmektedirler. BH'ninmetabolik etkileri de söz konusu olduğundan, metabolik sorunlar da görülebilmektedir. BH tedavisinin etkileri, büyüme geriliğinin altında yatan sebeplere göre farklılık gösterebilir. Bu nedenle BH tedavisi öncesi iyi bir endokrinolojik değerlendirme gerekmektedir (3-5).

## **Öneriler:**

**SGA doğan çocukların %85 kadarı iki yaşında büyüme yakalar. Büyüme yakalamada etkili unsurlar doğum ağırlığı ve boyu, gestasyon yaşı ve hedef boydur. Büyümede yakalama yapamayan SGA'lı çocuklarda hücre sayısında yetersizlik, yetersiz kalori alımı, BH salgısındaki anormallikler, BH-IGF aksındaki bozukluklar, olumsuz çevre koşulları sorumlu tutulmaktadır (D-II).**

SGA doğum, doğum ağırlığı ve/veya boyun gestasyon yaşı için ortalamanın en az 2 SDS altında olması olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğanların %4-7 kadarı SGA'dır. Yenidoğanın boy ve kilosu doğumda düşükse, sadece ağırlığı etkilediği duruma kıyasla kısa boylu olma riski artmaktadır (1,4). SGA doğan çocukların yaklaşık %85-90 kadarı bebeklik sırasında büyüme yakalama olarak adlandırılan hızlanmış büyüme

göstermektedirler. Büyüme hızını yakalamak için sürekli olarak büyüme hızının (cm/yıl)  $>0$  SDS olarak devam etmesi kriteri kullanılır. Büyüme hızını yakalamak mekanizmaları belirsizdir (5,6). Doğum ağırlığı, doğum boyu, gestasyon yaşı, kız cinsiyet, çoğul doğum, erken dönemde boydaki kazancın hızlı olması ve hedef boy, büyümede yakalamayı etkileyen unsurlar olarak tanımlanmıştır (7-10). SGA doğan çocukların büyüme hızını yakalaması çoğunlukla 6 ay ile 2 yıl arasında gerçekleşir ve yaklaşık %85 kadarında 2 yaşında tamamlanır. Preterm ve SGA olan çocuklarda büyüme hızını yakalamak 4 yaşa kadar uzayabilir. SGA doğanların %10-15 kadarının boyları yetişkinliğe dek 3. persentilin altında kalır (5, 6, 8). Büyümede yakalamak yapamayan çocuklarda hücre sayısında yetersizlik, yetersiz kalori alımı, BH salgısındaki anormallikler, BH ve BH-IGF aksındaki bozukluklar, olumsuz çevre koşullarının uzamış etkisi etken olarak düşünülmektedir. Doğum sonrası 6. aydan itibaren BH lineer büyümede önemli hale gelmeye başlar. Büyüme hızını yakalamada geri kalan SGA çocukların önemli bir kısmında 24 saatlik fizyolojik BH salgısında azalma ve uyarı testlerinde düşük doruk değerleri çalışmalarda gösterilmiştir. BH etkisini normal BH reseptörleri varlığında gösterebilmektedir. Prematüre doğum postnatal büyüme hızını yakalamak yetersiz olması riskini artırmaktadır (1,2). Karlberg ve ark. doğum boyu  $-2$  SDS altında olan SGA çocukların, SGA olmayan ancak doğum boyu  $-2$  SDS altında olan çocuklara göre kısa erişkin boy için yedi kat daha fazla riske sahip olduğunu bildirmişlerdir (8).

Klasik BH eksikliği SGA'lı çocuklarda nadirdir. Ancak BH salgısında bozukluklar, BH veya IGF'ye direnç olabilir. SGA'lı çocuklarda IGF-1 veya IGF-1 reseptör gen delesyonları, nokta mutasyonlar ve BH-IGF-1 ekseninde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra intrauterin gelişim sırasında oluşan DNA metilasyonu gibi epigenetik bozuklukların da rol oynayabileceği bildirilmiştir (1,2). IGF1 ve IGF-BP3 düzeyleri ve uyarı testlerinde BH yanıtları değişken olduğu için BH uyarı testleri (BHUT), SGA doğanlarda BH eksikliğinden şüphelenilmeyen hastalarda gerekmemektedir. IGF-1 konsantrasyonu düşük olanlarda, IGF-BP3 bakılarak BHUT düşünülebilir (6).

**SGA olan çocuklarda, 2-3 yaşına dek büyümede yakalamak yapmayan ve kısa boylu olan ve epifiz hatları açık olan çocuklarda BH tedavisi başlanabilir. BH başlama dozu 0,033 mg/kg/gün olup, ağır büyüme geriliği varsa veya geç yaşlarda başvuru olmuşsa BH dozu 0,067mg/kg/gün olarak verilebilir (D-I-3).**

İki yaşına kadar boy SDS -2,5 altında olan veya 3-4 yaşına kadar boy SDS -2 SDS altında olan SGA doğmuş çocuklar endokrinolojik olarak değerlendirilmelidir. Klinik değerlendirmede özgeçmiş, prenatal ve doğum öyküsü, ayrıntılı fizik muayene, oturma yüksekliği, kulaç boyu ölçümü, anne ve baba boyu bakılmalıdır. BH tedavisi; büyümenin hızla yakalanıp, hedeflenen boyda erken ulaşabilmesi için; büyümede yakalamayan, boy SDS -2 altında olan, boy kısalığına neden olan diğer hastalıkların dışlandığı ve Silver-Russell dışında dismorfik sendrom özellikleri olmayan SGA'lı çocuklarda kullanılmaktadır (6). BH tedavisine büyüme yanıtı ise, vaktinden önce ve vaktinde doğan SGA'lı çocuklarda benzer bulunmuştur (5, 7, 8). BH; etkisinin çoğunluğunu peptid bir hormon olan, IGF-1 aracılığı ile gösterir. IGF-1 ise IGF bağlayıcı proteinlere (IGF-BP) bağlı olarak bulunur. IGF-BP'ler IGF yararlanımında önemli bir rol üstlenirler. Dolaşımdan dokulara taşınmasını ve yarılanma ömrünün uzamasını sağlarlar. IGF-1 biyoaktivitesinde diğer belirleyici unsur ise 'Acide Labil Subunit' (ALS)'dir. Dolaşımda 'ternary' kompleks olarak bulunurlar. Kısa boylu SGA'lı çocuklarda; IGF-1, IGF-BP3 seviyelerinde (ortalama -1,5 SDS) ve ALS seviyesinde (-0,5 SDS) düşüklük gözlenir. IGF-BP3 düşüklüğü BHE dışında diğer boy kısalığı sebeplerinde gözlenmez. Bunun spontan BH salgısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

SGA'lı çocuklarda BH tedavisi 2001 yılında ABD'de, 2003 yılında Avrupa'da onaylanmıştır. BH tedavisi için uygun aday olan SGA'lı çocuklar -2,5 SD altı boya sahip, büyüme yakalama göstermeyen 2-4 yaş arasında olanlar olarak tanımlanmaktadır (11,12).

Türkiye'de AB kurallarına uygun olarak doz 0,033 mg/kg/gün olarak başlanır. BH tedavisi puberteden önce başladığında, 0,033 mg/kg/gün ve 0,067 mg/kg/gün dozları karşılaştırıldığında erişkin boy sonuçları benzer saptanmıştır (13). Kısa dönemde yüksek dozla daha hızlı bir büyüme görülmekle beraber uzun dönemde nihai boyda 0,035 ve 0,070 mg/kg/gün arasında 2,5 cm'lik bir fark vardır. Ancak çocuğun başvurusunda ağır büyüme geriliği (boy SD skoru, <3,0) varsa veya geç yaşlarda başvurmuşsa BH dozu 0,067mg/kg/gün olarak başlanabilir (6, 11, 12). BH tedavisi ile gerçekleşen boy kazanımında vücut oranları ve baş büyümesi de orantılı olarak artmaktadır (14).SGA'lı çocuklarda BH kullanımı tedaviden üç yıl sonra ortalama boyda 1,2-2,0 SD kazanca yol açar. Başlangıçta görülen büyüme yakalamasının ardından erişkin döneme kadar boy kazanımı devam eder. BH tedavisinin idame fazı daha az doz bağımlı olarak düşünülmektedir. Sendromik SGA'lı çocuklar BH tedavisine sendromik olmayanlara göre daha az yanıt verirler (4). De Schepper ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada kısa boylu SGA çocuklarda daha erken yaşta (<30 ay) BH tedavisinin 0,035mg/kg/gün dozunda başlanması ve iki yıl süreyle kullanılması

ile, tedavi edilmeyen çocuklara kıyasla boy SDS değerinde belirgin artış olduğunu göstermiştir (15). Juul ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada ise SGA tanısı olan ve BH tedavisi 2-4 yaş, 4-6 yaş ve >6 yaşta başlanan üç grup karşılaştırılmıştır. Sekiz senelik izlem sonunda, 2-4 yaşta başlanan BH tedavisinin, altı yaş üzerinde tedavi başlanan gruba göre ortalama boy SDS'de anlamlı olarak artışa neden olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda 2-4 yaş arasında tedavi başlanan grubun delta boy kazanımı +2,5 SDS, 4-6 yaş +2,2 SDS ve >6 yaş grubunun +1,7 SDS olarak bulunmuştur. Erken başlanan BH tedavisinin boydaki iyileşmeye olumlu katkısının olabileceği sonucuna varmışlardır (16).

Kısa boylu bir SGA çocuğu BH ile tedavi edip etmemeye karar verirken, beklenen büyüme yanıtı ve çocuğa potansiyel faydaları göz önüne alınmalı, uzun süreli tedavinin çocuk ve aile üzerinde oluşturacağı risk ve psikososyal yüke göre değerlendirilmelidir. Beklenen fayda çok fazla değilse, sürekli tedavinin toplam yüksek maliyeti de göz önüne alınmalıdır.

**SGA'da BH tedavisine yanıtı etkileyen faktörler tedaviye başlama yaşı, başlangıç boy standart deviasyon skoru (SDS), BH dozu, injeksiyon sayısı, hedef boy, ağırlık, tedavinin 1. yıl yanıtı, BH tedavi süresi ve prepubertal tedavi süresi olarak belirlenmiştir (D-II).**

Tedavi yanıtını belirleyen birçok faktör vardır. Tedavi sırasında iyi bir büyüme yanıtı elde edilmesi; BH dozuna, BH tedavisinin erken yaşta başlanmasına, BH tedavisinin ilk yılında kazanılan büyüme cevabına, tedavi süresine, doğum boyuna ve özellikle anne boyuna bağlı bulunmuştur (4, 6, 17). Ancak yine de BH'ye bağlı büyüme yanıtı çok değişken olabilmektedir. Bu çeşitliliğin altında yatan nedenlerinden birinin de; SGA doğuma ve boy kısalığına neden olan çoğul gen varyantları olduğu düşünülmektedir (18). Puberte öncesindeki boy kazanımı erişkin boy için önemlidir. Prepubertal dönemdeki BH tedavisine alınan birinci yıl büyüme yanıtının ikinci yıl alınan büyüme hızı yanıtını da etkilediği gösterilmiştir. SGA'lı çocuklarda BH tedavisi ile ilk iki yıl elde edilen büyüme hızı önem arz etmektedir. BH tedavisinin üçüncü yılındaki büyümede ise; yaş ve daha önceki büyüme hızı önem arz eder. BH tedavisinin dördüncü yılındaki büyümede ise; SGA'lı çocuklarda normal büyüme hızının biraz üzerinde büyüme elde edilir. Büyümeyi yakalamada en önemli dönemin tedavinin ilk üç yılı olduğu da

söylenbilir (5, 19). IGF-BP3 SDS değeri düşük olanların ve BH reseptöründe ekzon 3 delesyonu olanların BH tedasına daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (4, 16, 20, 21). Erken yaşlarda BH tedavisine başlamak uygun olsa da, geç dönemde başlanan BH'nin de lineer büyüme üzerinde faydalı olduğu bilinmektedir (13, 21-24).BH tedavisi sekiz yaşlarında başlanıp en az yedi yıl devam ederse, yetişkin boyda tedaviye bağlı yaklaşık 1 SDS (yaklaşık 6 cm) artış olduğu gözlenmiştir (13). Carel ve ark., SGA doğan çocuklarda peripubertal yaşlarda başlanan BH tedavisinin erişkin final boyda en az 0,6 SDS artış yaptığını bildirmişlerdir (22).

**Kısa boylu SGA çocuklarda puberte başında öngörülen erişkin boy -2,5 SDS altında ise BH tedavisinin yanına GnRHa eklenmesi düşünülebilir (D-II).**

SGA'lı çocuklarda, puberte başlangıcı erken olabilir veya hızlı ilerleyebilir.Bu durum yetişkin boyunu azaltabileceğinden dolayı, BH tedavisi ile GnRH analog (GnRHa) tedavilerinin birlikte kullanımı gündeme gelmiştir. Randomize bir çalışmada, SGA doğan 32 çocuğa, BH ve GnRHa verilmiş ve üç yıllık tedavi sonunda tahmini erişkin boyda önemli ölçüde artış bulunmuştur (8-10 cm) (25-29). Kısa boylu SGAçocuklarda tahmini erişkin boy -2,5 SD altında ise, GnRHa ile puberteyi yaklaşık iki sene geciktirmek final boyda ort 6,6 cm kadar iyileşme sağlamıştır. Bu boy kazanımları referans toplum değerlerinden daha yüksektir (23). Yapılan araştırmalarda BH tedavisine GnRHa eklenmesi güvenli görünmekle birlikte, bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **Etki ve yan etkiler:**

- **BH tedavisi büyümeyi hızlandırırken, kardiyovasküler hastalık ile ilgili çeşitli risk faktörlerini azaltır. SGA doğan çocuklar, santral ve visseral yağlanmaya meyillidirler. Bu durum kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmasına sebep olur. BH kaslar üzerindeki anabolik etkisiyle, yağsız vücut kitlesinde artışa ve lipolitik etkisiyle yağ doku kitlesinde azalmaya neden olur (1) (D-II). BH kullanımı ile santral yağlanmanın azaldığı kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşmenin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. BH tedavisi sonrası kan basıncı SDS değerlerinde tedavi öncesine göre düşme sağlanmıştır (31,32). BH tedavisi ile total kolesterol ve LDL kolesterolde düşme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (33-35). Uzun vadeli BH tedavisi sırasında, kan basıncı SDS, BH tedavisi alan SGA'lı çocuklarda tedavi edilmeyen çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgulara göre, BH bu uzun vadeli risklerle ilişkili değildir veya bu riskler ile ilgili fayda sağlar. Ancak bu sonuçlar orta vadeli izlemi yansıtmaktadırlar (D-II).**
- **SGA doğan term çocuklarda genellikle azalmış insülin sensitivitesi vardır. BH tedavisinin artmış insülin seviyesi ve insülin direnci ile ilişkilendirilmesi bu popülasyonda kullanımı ile ilgili endişeleri gündeme getirmiştir. BH tedavisi sırasında glukoz ve insülin seviyelerinin arttığı ancak tedavi kesildikten sonra bu etkilerin geri dönüşlü olduğu, BH tedavisinin tip 2 diyabet veya metabolik sendroma yol açmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak yine de ailede tip 2 diyabet öyküsü olan bireylerde dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (36) (D-II).**
- **Erişkin yaştaki kemik kitlesinde yaşamın ilk yıllarındaki doruk kemik kitle kazanımı önemlidir. Özellikle ergenlik döneminde kazanım fazla olmaktadır. Kısa boylu SGA doğan çocuklarda uzun süreli BH tedavisi ile özellikle lomber omurgada olmak üzere kemik mineral yoğunluğunda boydaki artıştan bağımsız olarak artış olduğu gösterilmiştir. BH tedavisi ile doruk kemik kitlesinde artış sağlanabilmektedir (37) (D-II).**

BH reseptörlerinin beyinde bulunması BH tedavisinin beyin fonksiyonlarında rolü olduğunu düşündürmektedir. Huisman ve ark., BH tedavisinin kısa dönemde psikososyal fonksiyon üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ancak uzun dönem sonuçlar için çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (37). Lagrouveark., SGA doğan çocuklarda iki yıllık BH tedavisinin kognitif fonksiyonlar ve davranış üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (38). Bunun yanında BH tedavisi alan çocuklar da kognitif fonksiyonlarda iyileşme gösteren yayınlar da vardır (39). Van Pareren ve ark., SGA doğan BH kullanan çocuklarda büyümeyi yakalama sonrası yaşitlarına yakın boya eriştiklerinde psikososyal ve davranışsal olarak daha az problem yaşadıklarını belirtmişlerdir (40). Ancak bu konudaki sonuçlar netlik kazanmamıştır.

### **İzlem ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi**

BH tedavisi açısından değerlendirilen SGA'lı kısa boylu çocuklarda hipotiroidizm, çölyak hastalığı, malnutrisyon, kronik inflamasyon, anemi ve böbrek yetmezliği gibi durumlar dışlanmalıdır. BH tedavisi başlamadan önce ve izlemde çocuğun kan basıncı ölçülmelidir. İlk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir ve sonrasında genetik potansiyelini yakalayana kadar yıllık olarak ağırlık, boy, baş çevresi, boya göre ağırlık veya VKİ ve SDS değerleri değerlendirilmeli, Tanner evrelemesi yapılmalıdır (D-I-3). Çok küçük doğan (<28 gebelik haftası) veya ağır SGA (<-3 SDS), hedef boyu kısa olanlarda ve büyüme geriliğine neden olan sendromlar ile birlikte olanlarda daha yakın izlem yapılmalıdır (6). İzlem ile büyüme hızı hesaplanmalıdır (D-I-3). Bazal ve izlemde IGF-1 ve açlık insülin ve glukoz düzeyleri ölçülmelidir. Kısa SGA'lı çocuklarda, IGF-1 ve IGF-BP3 seviyeleri kronolojik yaşa göre düşük veya normaldir, BH tedavisi ile artar ve BH tedavisi kesilince azalır. Güvenlik açısından IGF-1 SDS'nin +2 SD altında tutulması önerilir. Ancak tek başına IGF düzeyine göre doz ayarlaması önerilmemektedir. BH tedavisi 0,033 mg/kg/gün olarak başlanır, ancak altta yatan diğer nedenler dışlandıktan sonra ve büyüme yanıtına göre IGF1 düzeyini 2SD altında tutacak şekilde doz arttırılabilir. BH tedavisi altında ilk yıl boy artışı 0,5 SDS üzerinde olmalıdır (41) (D-II). Üç yıllık BH tedavisi ile büyüme yanıtı iyi olan hastalarda, tedavi kesiminin büyümeyi yakalamada geriliğe neden olduğu görülmüştür (42). BH kullanan SGA'lı çocuklarda IGF-1 biyoaktivitesinin tedavi izleminde kullanımının immunoreaktif IGF-1 düzeyinden daha iyi olacağını bildiren çalışmalar da mevcuttur (2, 43) (D-II). Jensen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada BH tedavisi alan SGA'lı çocuklar

incelenmiş; çocuklar üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Birinci gruba 0,035 mg/kg/gün, ikinci gruba 0,067 mg/kg/gün dozunda BH, üçüncü gruba ise IGF-1 düzeyine göre doz titre edilerek tedavi verilmiş (bu grubun aldığı BH dozu 0,010 ile 0,080 mg/kg/gün arasında değişiklik göstermiş); sonuç olarak güncel dozların, IGF1 titrasyonuna göre ayarlanan BH tedavisine göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (44). Bu çalışmada budurum, SGA grubunun heterojen olmasına bağlı olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Düşük doz BH tedavisi almasına rağmen IGF-1 düzeyleri yüksek ise, IGF-1 reseptör (IGFR) mutasyonu veya Bloom ve Fanconi sendromu gibi altta yatan dismorfik sendromlar araştırılabilir (6) (D-II).

BH'nin glukoz metabolizması üzerinde etkisi SGA'lı çocuklarda genel olarak hafif ve geçici olarak değerlendirilmiştir. SGA'lı çocuklarda insülin duyarlılığında azalma bildirildiğinden dolayı, açlık insülin ve glikolize hemoglobin veya glukoz düzeyleri bu hastalarda BH tedavisi sırasında ve sonrasında takip edilmelidir. Özellikle obezite veya ailede diyabet öyküsü gibi risk faktörü olanlarda dikkat edilmelidir ve gerekirse oral glukoz tolerans testi yapılması düşünülmelidir. BH tiroid fonksiyonlarını da etkileyebilir, ancak klinik bir anlamı yoktur. İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi için her muayenede klinik bulgular (skolyoz vb) değerlendirilir ve gerekli tetkikler istenir (1, 3, 4, 6).

SGA doğan kısa boylu çocuklarda ergenlik erkence olabilir ve hızlı gidebilir. Bu nedenle mutlaka her muayenede ergenlik değerlendirmesi ve temposu değerlendirilir. Bu çocuklarda kemik yaşı ile nihai boy öngörüsü hatalı olabilir (1, 6). Kemik yaşı yılda bir değerlendirilir (D-I-3). Eğer SGA doğan ve büyümede yakalama yapamayan çocukta ek dismorfik bulgular, mikrosefali, nöromotor gelişim geriliği, zeka geriliği, vücut oran bozukluğu, majör dismorfik bulgu var ise mutlaka BH tedavisi başlamadan altta yatan etiyolojinin aydınlatılması için ek tetkikler yapılır (D-I-3).

BH tedavisine yetersiz yanıt var ise yeniden değerlendirme ve tedavi kesimi kararı düşünülebilir. Tedaviye büyüme potansiyeli azalana kadar Uzlaşlı raporuna (3, 6) göre yıllık büyüme hızı 2 cm ve altında olduğunda (D-I-3), kemik yaşı kızlarda 14, erkeklerde 16 yaşa ulaşana kadar devam edilir.



## KAYNAKLAR:

1. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and metabolism in children born small for gestational age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):283-94.
2. Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega AC. Current insights into the role of the growth hormone-insulin-like growth factor system in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.*2019;92(1):15-27.
3. Eklioğlu BS, Darendeliler F. Gestasyonel yaşına göre kk doğan kısa boylu çocuklarda büyüme hormonu kullanımı. Darendeliler F, Darcan ř, Editörler. Büyüme hormonu tedavisi: Kanıta dayalı yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.18-23.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
5. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 3:149-54.
6. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023 May 8;44(3):539-565.
7. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Mar;19(1):1-7.
8. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.
9. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007 Apr;28(2):219-51.
10. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):477-83.
11. Deodati A, Cianfarani S. The rationale for growth hormone therapy in children with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*2017;9(Suppl2):23-32.
12. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dosedependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005;115(4):e458-62.

13. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3584-90.
14. Arends NJT, Boonstra VH, Hokken-Koelega ACS. Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age. *Pediatrics.* 2004;114(3):683-90.
15. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M, et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar;84(3):353-60.
16. Juul A, Backeljauw P, Cappa M, Pietropoli A, Kelepouris N, Linglart A, et al. Early growth hormone initiation leads to favorable long-term growth outcomes in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Apr 13;108(5):1043-1052.
17. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-37
18. De Graaff LCG, Clark AJL, Tauber M, Ranke MB, Johnston LB, Caliebe J, et al. Association analysis of ten candidate genes in a large multinational cohort of small for gestational age children and children with idiopathic short stature (NESTEGG study). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):466-76.
19. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med inform Decis Mak.* 2011;11:38.
20. Hwang It. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2014;57(9):379-83.
21. Ranke MB, Lindberg A, Cowellc T, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, et al; KIGS International Board Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):125-31.
22. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1587-93.

23. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):4096-105.
24. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jun;82(6):854-61.
25. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):69-77.
26. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, et al. A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2969-75.
27. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1402-8.
28. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):68-73.
29. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:226-33.
30. de Kort SW, Willemsen RH, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. The effect of growth hormone treatment on metabolic and cardiovascular risk factors is similar in preterm and term short, small for gestational age children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):65-73.
31. van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ, et al. High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1390-6.
32. Sas T, Mulder P, Hokken Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3786-92.

33. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(4):272-9.
34. Van Dijk M, Bannink EMN, Van Pareren YK, Mulder PGH, Hokken-Koelega ACS. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):160-5.
35. Dunger D, Darendeliler F, Kandemir N, Harris M, Rabbani A, Kappelgaard AM. What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(1):53-70.
36. Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Bone mineral density and body composition in short children born SGA during growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):77-86.
37. Huisman J, Slijper FM, Sinnema G, Akkerhuis GW, Brugman-Boezeman AT. Good things come in small packages? Psychosocial aspects of small stature. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 1992;60(5):139-46.
38. Lagrou K, Vanderfaeillie J, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Tenoutasse S, et al. Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychosocial development in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):195-201.
39. Gunnell D, Miller LL, Rogers I, Holly JM, Team AS. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics.* 2005;116(5):e681-6.
40. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5295-302.
41. Wegmann MG, Jensen RB, Thankamony A, Frystyk J, Roche E, Hoey H, et al. Increases in bioactive IGF do not parallel increases in total IGF-1 during growth hormone treatment of children born SGA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4).
42. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child.* 2004;89(8):740-4.
43. Chernausek SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective, 2005. *Horm Res.* 2005;64Suppl2:63-6.

44. Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: The North European Small-for-Gestational-Age Study. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171(4):509-18.

# PRADER WILLİ SENDROMUNDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

**Selda Ayça Altıncık**

## **Prader-Willi Sendromu (PWS)**

### **Giriş**

Prader-Willi sendromu (PWS), yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü ardından iki yaş civarı başlayan hiperfaji, obezite, hipogonadizm, boy kısalığı, davranışsal ve bilişsel bozukluklar ile karakterize olan nadir bir genetik hastalıktır. Sendrom, 15.kromozomda bulunan PWS gen bölgesindeki (15q11.2-q13) paternal allelerin ekspresyon kaybından kaynaklanmaktadır (1, 2).

PWS her iki cinsiyeti etkiler ve tahmini prevalansı 1:10,000-1:30,000 civarındadır (2). Genetik olarak heterojen bir hastalık olup, hastaların %65-70'inde paternal kalıtılan 15q11.2–q13 bölgesinde delesyon (DEL15), %25- 30'inde kromozom 15'de maternal uniparental dizomi (UPD15), %1'inde 15. kromozomda imprinting defektleri (ID) veya translokasyonlar görülür (1).

PWS'de hipotalamik disfonksiyon ve obezite, büyüme hormon (BH) eksikliği (BHE), hipogonadizm, santral adrenal yetmezlik ve hipotroidizm gibi endokrin problemler sık görülür ve bunlara bağlı komplikasyonlar yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Bu nedenle, endokrin morbiditelerin yönetimi önemlidir.

PWS'de BH tedavisi ilk defa 1970-1980'li yıllarda, insan hipofizer kaynaklı BH preparatları kullanılarak denenmiş, BH tedavisi ile boy uzaması ve vücut yağ kompozisyonu üzerine olumlu yanıtlar elde edilmiştir (3, 4). Yıllar içinde yapılan çalışma sayıları arttıkça, BH tedavisinin yalnızca boy uzaması değil, nöromotor gelişim, kas gücü ve gelişimi, vücut kompozisyonu ve sözel zeka ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve PWS'de BH tedavisi 2000 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almıştır.

### **PWS'de BH Tedavisi Önerileri:**

- PWS'de neredeyse tüm çocuklarda zamanla BHE gelişecektir, çocukluk döneminde BHE tanısı koymak için BH uyarı testlerine (BHUT) gerek yoktur (II-1). Serum IGF-1 düzeyleri BH tedavisine kompliyansı değerlendirmekte kullanıldığı için, tedavi öncesinde IGF-1 değerlerinin olması yeterlidir (III).
- PWS'de BH tedavisine obezite gelişmeden, 2 yaşından önce başlanması önerilmektedir (I-1).
- BH dozunun vücut yüzey alanına göre yapılması önerilir. Başlangıç dozu 0,5 mg/m<sup>2</sup>/gün olup, 3-6 ay aralar ile arttırılarak, 1 mg/m<sup>2</sup>/gün dozuna çıkarılır. Vücut yüzey alanı kullanılmaması durumunda boyuna uyan ağırlığın dikkate alınarak (0,035 mg/kg/gün) doz hesabı yapılması uygundur (I-1)
- BH tedavisi sırasında IGF-1 düzeyleri ve yan etkiler konusundaki epidemiyolojik veriler nedeniyle, tedavi sırasında 6-12 ay ara ile IGF-1 düzeyleri kontrol edilmesi ve IGF-1 değerleri +1 ile +2 SD arasında tutulması önerilmektedir (III).

### **PWS'de BH Tedavisi Öncesi Değerlendirme Önerileri:**

- Tedavi başlangıcında IGF1 ve IGFBP3 bakılması şartı yoktur, ancak IGF-1 düzeyleri tedaviye uyumun ve duyarlılığın bir göstergesi olması nedeniyle, tedavi öncesi bazal değerlerin alınması önerilir (III)
- PWS moleküler olarak kanıtlanmalıdır (III).
- Tedaviye başlamadan önce tiroit fonksiyon testleri (serbest T4, serbest T3 ve TSH bakılmalı), klinik şüphe varlığında adrenal fonksiyonlar değerlendirilmelidir (II-2).
- Tedaviye başlamadan önce 12 yaşın üzerinde olan PWS'li çocuklardan metabolik tetkikler (glikoz, HbA1c, açlık lipidleri, transaminaz düzeyleri) alınmalı, ailede diyabet öyküsü varsa veya akantozis nigrikans mevcutsa OGTT yapılmalıdır. Mümkünse vücut kompozisyonu değerlendirilmelidir (biyoelektrik impedans veya DEXA) (II-2).

- Uyku sırasında oksijen saturasyonu bakılmalı ve mümkünse polisomnografi yapılmalıdır (II-2)
- Psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır (III)
- Skolyoz olması BH tedavisi başlanması için bir kontrendikasyon değildir, ancak PWS'de skolyozun sık görülmesi ve zamanla ciddiyetinin artması nedeni, tedavi öncesi skolyoz değerlendirmesi yapılması önerilir (I-1)

## PWS'de BHE Tanısı

### Veriler

PWS'li çocuklarda, obeziteye rağmen boy kısalığı, büyüme hızında azalma ve gecikmiş iskelet olgunlaşmasının yaygın görülmesi, vücut kompozisyonlarının, BHE durumlarında görülen azalmış yağsız vücut kitlesi, artmış yağ kitlesi ile uyumlu olması, bu çocuklarda BHE'yi araştırmaya neden olan ilk gözlemsel bulgulardır (1, 2). Bunlara ek olarak, PWS'li çocuklarda IGF-I seviyelerinin, eksojen obezitesi olan çocuklardaki gibi yüksek-normal değerlerin aksine, düşük veya düşük-normal aralıkta bulunması (4-6, 14), BHE lehine olan bir laboratuvar bulgusudur. Bu bulgular doğrultusunda, PWS'li çocuklarda, birçok çalışmada BH/IGF-I aksının nicel ve nitel kusurları araştırılmış ve boy kısalığından BHE'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir (3-14).

PWS'li çocuklarda BHE; hem standart BHUT ile, hem de BH'nin 24 saatlik salınım paterni bakarak değerlendirilmiş ve BHE sıklığı %40-100 sıklıkta bildirilmiştir (3-15). Bu geniş sıklık aralığı, BHUT'nin yapılma yaşı, kullanılan BHUT'nin farklılığına bağlanmıştır (5-12). Aynı uyarı testleri kullanılarak BHE araştırılan bir çalışmada, 18 yaş altında BHE'nin sıklığı %27 iken, daha büyük çocuklarda %81 saptanmıştır (13). Bu veri, BHE'nin zamanla geliştiğini desteklemektedir.

Önceleri BHUT'ye yetersiz (baskılı) yanıtın, obeziteye ikincil olduğu düşünülmüştür, ancak obez olmayan PWS'li olgularda da BHE bildirilmiş ve BHUT'ye yetersiz yanıtın obezite ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (4-6, 13, 14).

Küçük yaş grubunda standart BHUT'ye yetersiz yanıt alınırken, eş zamanlı yapılan GHRH+arjinin veya piridostigmin kombine testlere yeterli yanıt alınması, özellikle 2 yaş altı



çocuklarda BHE'den hipotalamik disfonksiyonun sorumlu olduğu, hipofizer yetmezliğin zamanla geliştiğini desteklemektedir (11, 13, 15).

## Öneriler

**PWS'de neredeyse tüm çocuklarda zamanla BHE gelişecektir, çocukluk döneminde BHE tanısı koymak için, BHUT'ye gerek yoktur (II-1).Serum IGF-1 düzeyleri BH tedavisine kompliyansı değerlendirmekte kullanıldığı için, tedavi öncesinde IGF-1 değerlerinin olması yeterlidir (III).**

## Bh Tedavisi Başlama Yaşı

### Veriler

PWS'de gözlemsel çalışmalarda BH başlama yaşı ortalama 4-7 yaş (10, 16) olarak bildirilmiştir, ancak son çalışmalarda BH tedavisine daha erken yaşta başlanmasının, hipotoniye azalttığı, kas gücünü ve motor gelişimi desteklediği, obeziteyi önlediği ve bilişsel gelişimi desteklediği bildirilmiştir (16-27).

Carrel ve ark.'ın yaptığı randomize kontrollü çalışmada, BH tedavisine 18 aylıktan önce başlayan hastalar, tedaviye bir yıl daha geç başlayan aynı yaş aralığındaki kontrollerle karşılaştırıldığında, daha yüksek hareketlilik becerisi gösterdikleri, vücut yağ yüzdelerinde azalma, yağsız vücut kitlesinde artış olduğu bildirilmiştir (28). Benzer bir başka çalışmada, BH tedavisine bir yaşından önce başlanan çocuklar ile bir yıl ilaçsız izlenen çocuklar karşılaştırılmış, erken tedavi başlanan gruptakilerin daha erken konuştuğu, daha erken yürüdüğü, bilişsel test yanıtlarının daha yüksek olduğu ve boy/ağırlık oranlarının düzeldiği gösterilmiştir (29). Grootjen ve ark. (27) BH tedavisine bir yaşından önce başlayan PWS'li olguları, tedaviye 2-5 yaş arasında başlayan ve hiç tedavi almayan PWS'li olgular ile karşılaştırmış, sekiz yıl izlem sonunda, bir yaşından önce tedavi başlanan çocuklarda daha az toplam yağ birikimi, daha düşük bel çevresi değerleri elde edildiğini göstermiştir. Bir yaşından önce tedavi başlanan grupta, BH tedavisi iyi tolere edilmiş, herhangi bir yan etki oluşmamıştır. BH tedavisinin PWS'nin nutrisyonel aşamalarına göre başlandığı başka bir

çalışmada, iştahın arttığı döneme girilmeden başlanmasının ( $1,21\pm 0,8$  yaş; faz 1-2a), hiperfaji dönemine girildikten sonra başlanmasına kıyasla VKİ skorunu korumada, uzama hızını yüksek tutmada daha etkin olduğu bildirilmiştir (30).

## Öneriler

**PWS'de BH tedavisine obezite gelişmeden, 2 yaşından önce başlanması önerilmektedir. (I-1)**

## BH Tedavisi Dozu

### Veriler

PWS'de ilk rekombinant BH (rhBH) tedavi çalışmaları altı ay ile üç yıl kadar kısa süreli ve  $0,05-0,1$  mg/kg/doz, haftada üç gün olarak planlanmıştır (3, 4, 28). Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan dozların güvenlik sınırını aşması olasılığı nedeniyle, Carrel ve ark. (31) vücut yüzey alanına göre hesaplama önermiş ve PWS'li 35 çocukta geleneksel BHE doz aralığına denk gelen  $1$  mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda bir yıl BH tedavisi ardından olumsuz bir yan etki raporlamamış, uzama hızında artış, yağ oranında azalma, kas gücünde artış bildirmiştir.

BH tedavisinin  $0,3-1,0$  ve  $1,5$  mg/m<sup>2</sup>/doz olarak farklı dozlarda, uzun süreli uygulandığı bir çalışmada, BH'nin vücut kompozisyonu (yağ kütleinde azalma ve yağsız vücut kütleinde artış), büyüme hızı ve enerji harcama ile ilgili olumlu etkilerinin sadece  $1,0$  ve  $1,5$  mg/m<sup>2</sup>/doz ile devam ettiği,  $0,3$  mg/m<sup>2</sup>/dozunda olumlu metabolik etkilerin kaybolduğu gösterilmiştir (32). PWS'de düşük doz BH tedavisi ile uzun dönem çalışma verisi bulunmamakta olup,  $1$  mg/m<sup>2</sup>/gün dozu ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar, yüksek doz ihtiyacını desteklemiştir (32-39).

BH tedavisi alan PWS'li çocuklarda tedavi ile IGF-1 artışı olduğu ve bu artışın izole BHE olan çocuklara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (40). Tedavi ile artan biyoreaktif IGF-1 değerlerinin, IGF-1 biyoaktivitesini ve biyoyararlanımını yansıtmadığı, total IGF-1

artsa bile, serbest IGF-1'in artmadığı, bu nedenle total IGF-1 düzeylerinin tedavi dozunu ayarlama da yanıtıcı olacağı bildirilmiştir (41, 42).

## Öneriler

**BH dozunun vücut yüzey alanına göre yapılması önerilir. Başlangıç dozu 0,5 mg/m<sup>2</sup>/gün olup, 3-6 ay aralar ile arttırılarak 1 mg/m<sup>2</sup>/gün dozuna çıkarılır. Vücut yüzey alanı kullanılmaması durumunda boyuna uyan ağırlığın dikkate alınarak (0,035 mg/kg/gün) doz hesabı yapılması uygundur (I-1)**

**BH tedavisi sırasında IGF-1 düzeyleri ve yan etkiler konusundaki epidemiyolojik veriler nedeniyle tedavi sırasında 6-12 ay ara ile IGF-1 düzeyleri kontrol edilmesi ve IGF-1 değerleri +1 ile +2 SD arasında tutulması önerilmektedir (III).**

## BH Tedavisi Başlama Öncesi Değerlendirme

- **IGF1 ve IGF Bağlayıcı Protein Düzeyleri:** Tedavi başlangıcında IGF-1 ve IGF-BP3 bakılması şartı yoktur ancak IGF-1 düzeyleri tedaviye uyumun ve duyarlılığın bir göstergesi olması nedeniyle, tedavi öncesi bazal değerlerin alınması önerilir (III).
- **PWS'li çocuklarda bazal IGF-1 düzeylerinin bakıldığı çalışmalarda, IGF-1 düzeyleri sıklıkla düşük, daha nadiren normal olarak bulunmuştur (4-7, 11, 15). Cappro ve ark. (15) PWS tanılı, idiyopatik boy kısalığı ve eksojen obez çocuklardan oluşan üç farklı grupta serum IGF-1 düzeylerine bakmış, PWS'li çocuklarda IGF-1 düzeyini idiyopatik kısa ve obez olanlardan daha düşük bulmuştur. PWS'li grupta BHE tanısı alan çocuklar çalışma dışı bırakıldığında, obez ve PWS tanılı çocukların IGF-1 düzeyleri birbirine benzer saptanmıştır. Dinamik testler ile BHE tanısı almasına rağmen, serum IGF-1 düzeyleri normal olan vakalar bildirilse de, PWS'li çocuklarda genel olarak IGF-1 düşüklüğü vardır (4-6, 11, 15). Bu nedenle, bazal IGF-1 değerlerin BHE tanısına ek katkısı**

yoktur.

- **Genetik Çalışma Sonucu: PWS moleküler olarak kanıtlanmalıdır (III).**
- **PWS'de görülmesi olası olan santral hipotroidi ve adrenal yetmezlik açısından, tedaviye başlamadan önce FT4, FT3 ve TSH bakılmalı, klinik şüphe varlığında adrenal fonksiyonlar değerlendirilmelidir (II-2).**

PWS'de hipotalamo-hipofizer yetmezlik ve buna sekonder hipotroidi geliştiği bilinmektedir. Santral hipotroidinin her zaman doğumda olmadığı, zaman içinde gelişebileceği, doğumsal tarama testlerinde saptanamama olasılığı nedeniyle, doğumdan sonra ilk üç ayda ve sonrasında yılda bir araştırılması önerilmiştir (12, 43, 44). BH tedavisinin hafif santral hipotiroidiyi aşikar hale getirdiği bilinmektedir (45). BH tedavisi alan 75 PWS'li çocuktan oluşan bir çalışmada ile serbest T4 düzeylerinde azalma, T3 düzeylerinde hafif artış olduğu bildirilmiş, bu nedenle tedavi öncesi ve sırasında tiroid fonksiyon testlerinin kontrolü önerilmiştir (46).

PWS'de santral adrenal yetmezlik sıklığı %0-60 arasında bildirilmiş olup, geniş bir aralık göstermektedir (47-53, 54). Adrenal yetmezliğin görülme sıklığındaki bu değişkenlik, adrenal fonksiyonları değerlendirmek için yapılan testlerin farklılığı ve test yapılma yaşınabağlı değişmektedir. Operasyon sırasında hipotansiyon gelişen bir PWS'li vakada adrenal yetmezlik saptanması (51), PWS'li olguların otopsi raporlarında adrenal bezlerin normalden küçük tespit edilmesi (52), adrenal yetmezliğin subklinik olabileceğini, bu nedenle klinik şüphe varlığında adrenal testlerin yapılması önerilmektedir. Klinik şüphesi olmayan olgularda, BH tedavisi öncesi rutin adrenal yetmezlik araştırılması ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

**12 yaşın üzerinde olanlardan metabolik tetkikler (glikoz, HbA1c, açlık lipidleri, transaminaz düzeyleri) alınmalı, ailede diyabet öyküsü varsa veya akantozis nigrikans mevcutsa OGTT yapılmalıdır. Mümkünse vücut kompozisyonu değerlendirilmelidir (biyoelektrik impedans veya DEXA) (II-2).**

BH tedavisinin PWS'li çocuklarda ve özellikle obezitesi olanlarda insülini duyarlılığını azaltabileceği, glikoz homeostazını bozabileceği, özellikle erişkinlerde bu riskin çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (55-57). Bununla birlikte, PWS'de BH tedavisinin insülin ve glukoz metabolizmasını kötüleştirmediğine dair yayınlar da mevcuttur (34, 58, 59). BH tedavisi sırasında değişen glikoz metabolizması PWS deneklerinden oluşan geniş bir kohortta araştırılmış, BH uygulaması ile bozulmuş glukoz homeostazı arasında negatif ilişki gösterilmiştir (60). PWS'de, BH tedavisi sırasında glikoz metabolizmasını değiştiren etkenin BH tedavisinden ziyade kilo almından kaynaklandığı ve sağlıklı obez adolesanlarda olduğu gibi, bu riskin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (60).

Tüm bu veriler doğrultusunda, BH tedavisine başlamadan önce diyabet riskinin değerlendirilmesi, BH tedavisi alan obez ve/veya 12 yaşından büyük olgular veya ailesinde diyabet öyküsü pozitif olan veya antipsikotik tedavi görenler PWS'li hastalarda özellikle önerilmektedir. Çocuklarda, ciddi obezite tanımı yetişkinlerde olduğu gibi net ( $VKİ >40 \text{ kg/m}^2$ ) olmadığından, ciddi obezite tanımında klinik kriterlere dikkat edilmelidir.  $VKİ >95$  percentil olması ve bu duruma nonalkolik karaciğer yağlanması, uyku apnesi veya karbonhidrat metabolizma bozukluğundan birinin eşlik etmesi çocuklarda ciddi obezite olarak tanımlanmalıdır.

Ciddi obezite ve/veya kontrol edilemeyen diabetes mellitus varlığı BH kullanımı için bir dışlama kriteri olarak bildirilmiştir.

**Uyku sırasında oksijen saturasyonu bakılmalı ve mümkünse polisomnografi yapılmalıdır (II-2)**

PWS'li çocuklarda hipotoni, kas güçsüzlüğü, hipotalamik disfonksiyona bağlı olarak hipoventilasyon, azalmış pulmoner fonksiyon, uyku apnesi ve santral apne sık görülmektedir (61-65). Benzer şekilde ani ölüm sıklığı da artmıştır (62). BH tedavisi alan ve almayan 64 çocukta ölüm nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki grupta da en sık ölüm nedeninin solunum yolu infeksiyonları olduğu bildirilmiş, BH tedavisi alanlarda, ölümlerin tedavinin ilk dokuz ayında arttığı raporlanmıştır (62). BH tedavisinin, adenotonsiller hipertrofi arttırdığı ve buna bağlı respiratuar ölüm sıklığını arttırdığı

bildirilmiştir (63-65). Çalışmalar BH tedavisi ile ölümler arasında direkt nedensel ilişki bildirmese de, uyku apnesi ve adenotonsiller hipertrofi açısından dikkatli olunması ve tedavi süresince polisomnografi ve adenotonsiller değerlendirme yapılmasını önermiştir.

### **PWS'de psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır (III)**

PWS'li tüm bireyler, psikiyatrik komorbiditeler açısından yüksek risk altındadır (66). Psikotik hastalık için yaşam boyu risk genotiplere bağlı değişmekle birlikte, UPD olanlarda %60'a kadar, delesyon olanlarda %20'ye kadar bildirilmekte olup, genel popülasyon riski %3,5'ten azdır. PWS'li kişilerde yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasında duygulanım bozuklukları, kompulsiyonlar, otistik bozukluklar ve psikozlar bulunur (67). BH tedavisinin psikiyatrik hastalıkların nasıl etkilediğine dair yeterli veri olmayıp, bir çalışmada anksiyeteyi 2,7 kat ve yanlısamayı 14 kat arttırdığı bildirilmiştir (67). Tüm ticari BH preparatları için, etiket bilgilerinde akut psikiyatrik hastalığın bir kontrendikasyon olması nedeniyle, aktif psikoz varlığı uzlaşma raporunda bir kontrendikasyon olarak bildirmiştir (39).

**Skolyoz olması BH tedavisi başlanması için bir kontrendikasyon değildir ancak PWS'de skolyozun sık görülmesi ve zamanla ciddiyetinin artması nedeni, tedavi öncesi skolyoz değerlendirmesi yapılması önerilir (I-1)**

PWS'de skolyoz sıklığı %15-86 sıklıkta bildirilmiş olup, skolyoz sıklığı ve ciddiyetinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (68, 69). Hipotonisite ve kas zayıflığı, artmış VKİ skolyoz riskini arttıran faktörlerdir. PWS'de, uzun-C eğrisi tip skolyoz (LCS) ve idiopatik olmak üzere iki farklı tip skolyoz bildirilmiştir. İnfantlarda daha sıklıkla LCS tipi skolyoz görülür (69). LCS tip skolyozu olanların, idiopatik tip skolyozu olanlara göre yağsız vücut kütlesi / vücut yüzey alanı oranları daha düşük bulunmuştur (69). Skolyoz ciddiyetinin hızlı büyüme dönemlerinde arttığı bilinmektedir. Bu nedenlerle, PWS'li çocuklarda BH tedavisinin skolyoz sıklığı ve ciddiyetini üzerine etkileri araştırılmıştır (70-74). Randomize

kontrollü bir başka çalışmada, BH tedavisi alan çocuklarda skolyoz başlangıcı ve eğrilik ilerlemesi kontrol grubu ile benzer saptanmış, BH tedavisi, IGF-I SDS ve yakalama büyümesinin skolyoz başlangıcı veya eğri ilerlemesi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (71). Skolyoz gelişme sıklığının BH tedavisi alan ve almayan gruplarda benzer olduğu (sırasıyla %48,8 vs %41,9, p=0,56), skolyoz gelişmeyenlerin BH tedavisine daha erken yaşta başladığı, skolyoz ilerleme dercesinin BH tedavisinden bağımsız bir şekilde, yaş ile arttığı gösterilmiştir (72). BH tedavisinin kısa ve uzun dönemde skolyoz sıklığını ve ciddiyetini arttırmadığı bildirilmiştir (70-74).

### **BH Tedavisi Başlamamın Sakıncalı Olduğu Durumlar**

Ticari olarak mevcut olan tüm rhGH preparatları için ürün etiket bilgileri rhGH kullanımına yönelik çeşitli kontrendikasyonları listelerler. PWS'de de aynı kriterlerin alınması uygundur.

1. Akut kritik hastalık
2. Ciddi obezite
3. Kontrolsüz diyabetes mellitus.
4. Aktif malignite
5. Aktif psikoz
6. Aktif proliferatif veya nonproliferatif ancak ciddi retinopati varlığı
7. Ciddi solunumsal problem (tedavi edilmemiş ciddi uyku apnesi, üst solunum yolu obstrüksiyon)

### **BH Tedavisi Kesme Kriterleri:**

**Yıllık büyüme hızı 2 cm ve altında olduğunda, kemik yaşı 14 yaşa ulaştığında tedavi kesilir. Erişkin döneminde yeniden değerlendirilir (I-3).**

## **KAYNAKLAR:**

1. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics, and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7:1-20
2. Angulo M, Butler MG, Cataletto M. Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38(12): 1249-63.
3. Lee PD, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1987 Dec;28(4):865-71.
4. Angulo M, Castro-Magana M, Uy J. Pituitary evaluation and growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1991; 4: 167-173.
5. Thacker MJ, Hainline B, Dennis-Feetzle L, Johnson NB, Pescovitz OH. Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1998;49(5):216–220.
6. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9(3):393–400.
7. Costeff H, Holm VA, Ruvalcaba R, Shaver J. Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79(11):1059–1062
8. Tauber M, Cutfield W. KIGS highlights growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 2007;68:48–50.
9. Oto Y, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, Yoshino A, Murakami N, Ogata T, Nagai T. Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Jun;158A(6):1477-80.
10. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome—data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):121–128.
11. Di Giorgio G, Grugni G, Fintini D, et al. Growth hormone response to standard provocative stimuli and combined tests in very young children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014;81: 189–95.
12. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients



- with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4183-97.
13. Cohen M., Harrington, J., Narang, I., Hamilton, J. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2015. 83, 212–215.
  14. Grugni G, Crinò A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, De Toni T, Gargantini L, Pilotta A, Pozzan GB, Radetti G, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Bozzola M; Genetic Obesity Study Group, Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):477-81.
  15. Cappa M, Grossi A, Borrelli P, Ghigo E, Bellone J, Benedetti S, Carta D, Loche S. Growth hormone (GH) response to combined pyridostigmine and GHRH in patients with Prader-Labhard-Willi syndrome. *Horm Res* 1993;39:51–55.
  16. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010; 14(42):1-iv
  17. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):443-51.
  18. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jun;68(6):919-25.
  19. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2014;99:166–70.
  20. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(6):785–94.
  21. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EP, van Alfen-van der Velden JA, Festen DA, Hokken-Koelega AC, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil.* 2013 Oct;34(10):3092-103.

22. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):e1619-27.
23. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Jan;58(1):64-74.
24. Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. Improved Mental and Motor Development During 3 Years of GH Treatment in Very Young Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3714-3719.
25. Yang A, Choi JH, Sohn YB, Eom Y, Lee J, Yoo HW, Jin DK. Effects of recombinant human growth hormone treatment on growth, body composition, and safety in infants or toddlers with Prader-Willi syndrome: a randomized, active-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Sep 11;14(1):216.
26. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, Gabau E. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Aug 27;32(8):879-884.
27. Grootjen LN, Trueba-Timmermans DJ, Damen L, Mahabier EF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Long-Term Growth Hormone Treatment of Children with PWS: The Earlier the Start, the Better the Outcomes? *J Clin Med*. 2022 Apr 29;11(9):2496.
28. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744–9.
29. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, et al. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A* 2007;143A:443–8
30. Lecka-Ambroziak A, Wysocka-Mincewicz M, Doleżal-Ołtarzewska K, Zygmunt-Górska A, Wędrychowicz A, Żak T, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. On Behalf Of The Polish Coordination Group For rhGH Treatment. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Treatment, Depending on the Therapy Start in Different Nutritional Phases in Paediatric Patients with Prader-Willi Syndrome: A Polish Multicentre Study. *J Clin Med*. 2021 Jul 19;10(14):3176.

31. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr.* 1999 Feb;134(2):215-21.
32. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1581–1585
33. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11): 4205– 4215
34. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):4013-22.
35. Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favorably. *Acta Paediatr.* 1998;87(1):28 –31
36. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2000;137(1):42– 49.
37. Colmenares A, Pinto G, Taupin P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, et al. Effects on Growth and Metabolism of Growth Hormone Treatment for 3 Years in 36 Children with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2010;75(2):123– 130. 93.
38. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, et al. Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr.* 1998;157(5):368 –377
39. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society work shop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: E1072–87
40. Feigerlová E, Diene G, Oliver I, Gennero I, Salles JP, Arnaud C, Tauber M. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared

- with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;95(10):4600-8.
41. Damen L, Elizabeth MSM, Donze SH, van den Berg SAA, de Graaff LCG, Hokken-Koelega ACS. Free Insulin-like Growth Factor (IGF)-I in Children with PWS. *J Clin Med.* 2022 Feb 26;11(5):1280.
  42. Bakker NE, van Doorn J, Renes JS, Donker GH, Hokken-Koelega AC. IGF-1 Levels, Complex Formation, and IGF Bioactivity in Growth Hormone-Treated Children With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):3041-9.
  43. Huang X, Yin X, Wu D, Cai Y, Li X, Zhang W, Zeng C, Mao X, Liu L. Thyroid function in children with Prader-Willi syndrome in Southern China: a single-center retrospective case series. *BMC Pediatr.* 2022 Apr 29;22(1):234.
  44. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola M, Torrado M, et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol.* 2010;73:546–50.
  45. Agha A, Walker D, Perry L, Drake WM, Chew SL, Jenkins PJ, Grossman AB, Monson JP. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:72-77
  46. Festen D, Visser T, Otten B, Wit J. Thyroid hormone levels in children with Prader–Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol.* 2007;67:449–56.
  47. Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with PraderWilli syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1649–54.
  48. Obrynba KS, Hoffman RP, Repaske DR, Anglin K, Kamboj MK. No central adrenal insufficiency found in patients with Prader-Willi syndrome with an overnight metyrapone test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jul 26;31(7):809-814..
  49. Corrias A, Grugni G. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2012;76:843–50.
  50. Grugni G, Beccaria L, Corias A, Crino A, Cappa M, de Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2013;79:371–8.
  51. Barbara DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. *J Clin Med Res.* 2012 Oct;4(5):346-8

52. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, van Allen MI, Zori RT, et al. Unexpected death and critical illness in Prader Willi syndrome: Report of ten individuals. *Am J Med Genet A*. 2004;124:158–64.
53. Beauloye V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Diss*. 2015;10:106.
54. Dağdeviren Çakır A, Baş F, Akın O, Şıklar Z, Özcabı B, Berberoğlu M, Kardelen AD, Bayramoğlu E, Poyrazoğlu Ş, Aydın M, Törel Ergür A, Gökşen D, Bolu S, Aycan Z, Tüysüz B, Ercan O, Evliyaoğlu O. Clinical Characteristics and Growth Hormone Treatment in Patients with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 Aug 23;13(3):308-319.
55. Crinò A, Di Giorgio G, Manco M, Grugni G, Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2007;68:83–90.
56. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlsen R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, et al. Glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome during treatment with growth hormone: results from a 12-month prospective study. *Growth Hormon IGF Res*. 2014;24(1): 16–21.
57. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2012;77:86–93.
58. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):422–7.
59. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Torresani T, Girard J. Carbohydrate metabolism is not impaired after 3 years of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2003;59(5):239–48
60. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Sep;26(9):842-7.
61. Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega AC. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-

- Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4911-5.
62. Tauber M, Diene G, Molinas C & Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *American Journal of Medical Genetics A* 2008;146A:881–887.
  63. Grugni G, Crinò A, Bosio L, Cuttini M, De Toni T, Di Battista E, et al. The Italian national survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *American Journal of Medical Genetics A* 2008;146A:861–872.
  64. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll D, Wagner M.. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:413-417.
  65. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98:E1516-E1523.
  66. Guinovart M, Coronas R, Caixàs A. Psychopathological disorders in Prader-Willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019 Nov;66(9):579-587.
  67. Montes AS, Osann KE, Gold JA, Tamura RN, Driscoll DJ, Butler MG, Kimonis VE. Genetic Subtype-Phenotype Analysis of Growth Hormone Treatment on Psychiatric Behavior in Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 23;11(11):1250.
  68. Crinò A, Armando M, Crostelli M, Mazza O, Bruzzese D, Convertino A, et al. High Prevalence of Scoliosis in a Large Cohort of Patients with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Mar 13;11(6):1574.
  69. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child*. 2008 Dec;93(12):1012-6.
  70. Grootjen LN, Rutges JPHJ, Damen L, Donze SH, Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Effects of 8 years of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2021 May 21;185(1):47-55.
  71. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1274-80.

72. Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, et al. Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Aug 1;140(15):1623-7.
73. Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, et al. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1628-32.

# SHOX EKSİKLİĞİ TANISI VE BÜYÜME HORMONU KULLANIMI

## Saygın Abalı

### Giriş

SHOX ('the short stature homeobox-containing gene') eksikliği, kemik ve kıkırdak dokuda intrinsik yolaklarda bozukluğa neden olarak boy kısalığı ve/veya iskelet anomalisi yapan, sık görülen monogenik bir durumdur. İlk kez 1997 yılında tanımlanan SHOX geni (MIM\*312865) cinsiyet kromozomlarında (Xp22.33 ve Y11.32) yer alır. Normal fizyolojik fonksiyon için bu genin iki aktif kopyasının olması gereklidir. SHOX ve düzenleyicilerindeki monoallelizm veya biallelik varyantlar ve kopya sayısı değişiklikleri SHOX ilişkili bozukluklara neden olmaktadır. Fizik muayene ve antropometrik değerlendirme ile vakalara tanı konulabileceği gibi, idiyopatik boy kısalığı olan tüm çocukların SHOX eksikliği için moleküler genetik yöntemlerle değerlendirilmesi gereklidir. SHOX eksikliği tanısı moleküler genetik yöntemlerle doğrulanmış boy kısalığı olan vakalarda büyüme hormonu (BH) tedavisi başlanmalıdır. Bu bölümde, SHOX eksikliği tanısı ve tedavisi ile ilgili öneriler yer almaktadır.

### Öneriler

#### SHOX Eksikliği Tanısı

- Boy kısalığı olan ve klinik değerlendirme ve standart tanısal testlerle altta yatan nedenin aydınlatılmadığı, sistemik, endokrin, nutrisyonel veya kromozomal bozuklukların dışlandığı tüm vakalar SHOX eksikliği açısından klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir (DI-2).
- Boy kısalığı ile başvuran bir vakada, Madelung deformitesi, 1.derece akrabalarda SHOX eksikliği, ekstremite/gövde oranı <-1 SDS, el bilek grafisinde tipik anomali özelliklerinden biri varsa veya metakarp kısalığı, yüksek damak, kubitus valgus, skolyoz ve migrognati gibi minör bulgulara musküler hipertrofi görünümü eşlik ediyorsa SHOX analizi yapılması gereklidir (DII-2).
- Antropometrik ve klinik değerlendirmeler sonucunda yapılan literatürde



tanımlanmış Rappold skoru veya Binder formülü SHOX eksikliği klinik tanısında kullanılabilir. Klinik tanı alan vakalarda moleküler genetik testlerle tanı mutlaka doğrulanmalıdır (DII-2).

- SHOX eksikliği moleküler genetik tanısında ilk tercih kromozomal mikroarray olmalıdır. Bu yöntemle tanısı doğrulanamayan vakalarda '*multiplex ligation-dependent probe amplification*' (MLPA) ve SHOX geni ve düzenleyicilerinin dizi analizi gereklidir (DII-2).

### SHOX eksikliğinde tedavi

- SHOX eksikliği tanısı moleküler genetik yöntemlerle doğrulanmış boy kısalığı olan vakalarda BH tedavisi başlanmalıdır (DI-3).
- On yaşından önce tanı almış ve boyu -2 SD üzerinde olan vakalarda da izleme devam edilmelidir, erişkin boy kısalığı öngörüsü olan vakalarda puberte öncesi tedavi başlanmalıdır (DIII).
- Büyüme hormonu uyarı testlerinin ve rutin kraniyal görüntülemenin büyüme hormonu tedavisi öncesi yapılması gerekli değildir (DII-2).
- BH başlangıç dozu 40 µg/kg/gün olmalıdır. Geç gelen ve ağır boy kısalığı olan vakalarda yakın izlem koşulu ile başlangıç dozu 45 µg/kg/gün olabilir. BH tedavisine yanıtı yeterli olmayan vakalarda doz kontrollü olarak 67 µg/kg/gün'e arttırılabilir (DI-3).
- Geç tanı alan ve bireysel değerlendirme sonucu uygun bulunan vakalarda BH tedavisine puberte modifiye edici tedaviler eklenebilir (DIII).
- Yıllık büyüme hızı 2 cm ve altında olduğunda, kemik yaşı kızlarda 14 yaşa, erkeklerde 16 yaşa ulaştığında BH tedavisi kesilmelidir (DI-3).

## SHOX Eksikliğinin Tanısı

*SHOX* ve düzenleyicilerindeki monoallelik veya biallelik varyantlar ve kopya sayısı değişiklikleri *SHOX* ilişkili bozukluklara neden olmaktadır (1, 2). *SHOX* tanımlandıktan sonra (3), genin heterozigot değişikliklerinin Leri-Weill diskondrosteozisi (LWD) (4, 5), homozigot değişikliklerinin ise Langer mezomelik displazisi (LMD) (6,7) etiolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Turner sendromundaki (TS) iskelet değişikliklerinin de *SHOX* kaybına bağlı olduğu anlaşılmıştır (8, 9). Bunlara ek olarak, genin ve düzenleyici bölgelerinin farklı moleküler yöntemlerle değerlendirildiği çalışmalarda, idiyopatik boy kısalığı (İBK) vakalarında da *SHOX* eksikliğinin oldukça sık olabildiği görülmektedir. İBK tanısı alan bireylerin %10'unun *SHOX* eksikliği olduğu düşünülmektedir (1).

*SHOX* eksikliği ile ilişkili bozukluklar LWD (MIM#127300), LMD (MIM#249700), idiyopatik boy kısalığı (İBK, X'e bağlı) (MIM#300582) ve TS olarak sıralanabilir. *SHOX*'un homozigot değişiklikleri sonucu ortaya çıkan LMD, ağır boy kısalığı ve ulna ve/veya fibulada belirgin hipoplazi hatta aplazi, radius ve tibiada ağır kısalık, mandibula hipoplazisi ve mikrognati gibi tipik iskelet bulguları ile karakterize nadir bir sendromdur. LMD'li çocukların heterozigot ebeveynlerinde ve kardeşlerinde LWD olması beklenir (6, 7).

Klinik bulguları ile ilk kez 1929 yılında tanımlanan (10) LWD'li vakaların %80'inde etiolojide *SHOX* geni ve düzenleyicilerinde heterozigot değişikliklerinin rol oynadığı belirtilmektedir (1). "İdiyopatik boy kısalığı" olarak sınıflandırılmış olan *SHOX* eksikliği vakaları da aslında LWD'nin hafif formu olarak kabul edilebilir. Bu bakış açısıyla heterozigot varyantlar ile *SHOX* eksikliği gelişen tüm vakaları bir spektrum olarak değerlendirmek en uygun yaklaşım olacaktır. Mezomelik boy kısalığı ve Madelung deformitesi en önemli klinik bulgulardır; ancak, her vakada görülmeyebilir. Madelung deformitesi radiusun bilateral kısalması ve eğrilmesi, ulna distalinin dislokasyonu ve karpal kemiklerin kamalaşması ('*wedging*') ile oluşur (11). Otozomal dominant kalıtım nedeniyle ailevi boy kısalığı vakalarında, Madelung deformitesi küçük çocuklarda henüz gelişmemiş olabileceğinden ebeveynlerin el bileği muayenesi *SHOX* eksikliği açısından tanısal ipucu oluşturabilir. Madelung deformitesi kadar özgül olmasa da, metakarp kısalığı, yüksek damak, dirsekte artmış "taşım açısı" (cubitus valgus), skolyoz, mikrognati görülebilmektedir. Ayrıca "baldırda muskuler hipertrofi" etkilenmiş bireylerin 1/3'ünde saptanır (12). Bu belirtilerin herhangi birinin olmaması *SHOX* eksikliğini dışlamaz. Bu nedenle, özellikle okul öncesi çocuklarda İBK olan vakalarda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Değişken bir fenotipi olan SHOX eksikliğinde etkilenen bireylerde erişkin boy 135 cm ile normal boy arasında değişebilmektedir. Bulgular çoğunlukla 10 yaş sonrası belirginleşir. Örneğin, yaşları 1-10 yıl arasında değişen 34 prepubertal çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada boy kısalığı oranının (%50) oldukça düşük olduğu görülmektedir (13). Madelung deformitesinin, LWD'li çocuk ve erişkinlerin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada sıklığı %74 (14), başka bir çalışmada prepubertal çocuklarda sıklığı %53 olarak bildirilmiştir (13). Prepubertal vakaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada, vakaların hiçbirinde klinik olarak Madelung deformitesi olmadığı, radyolojik değişikliklerin 8 yaş üzerindeki prepubertal çocukların yaklaşık yarısında olduğu; 8 yaşından küçük çocuklarda radyolojik değişikliklerin de olmadığı bildirilmiştir (15). LWD prevalansı, kızlarda erkeklere göre daha yüksektir. Kızlarda bulgular erkeklere göre daha ağır görülmektedir. Örneğin, Madelung deformitesi kızlarda daha sıktır (13). SHOX eksikliğinin yaşla birlikte belirginleşen kliniği ve cinsiyet farkı, puberte ile artan ve kızlarda daha yüksek olan östrojen seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (2, 16). Östrojen seviyeleri ile olan bu ilişki, iskelet bulguları SHOX eksikliğine bağlı olan TS'de de karşımıza çıkmaktadır. TS'de metakarp kısalığı, kubitus valgus, mikrognati, Madelung deformitesi, yüksek damak daha az sıklıkla görülen anomalilerdir (17, 18). TS'de Madelung deformitesi sıklığı %7.5 olarak bildirilmektedir ve bu oran izole SHOX eksikliği vakalarından çok daha azdır. Bu durum, TS'de gonadal yetersizlik ile açıklanabilir (9).

Skolyoz görülebilir (1). Vakalarda kulak anomalileri ve buna bağlı iletim tipi işitme kaybı olabileceği akla gelmelidir (19).

Özetle, SHOX eksikliği kliniği oldukça değişken olup erişkinlerde dahi bazı vakaların ayırımı yapılamayabilir (1).

### **Antropometrik değerlendirme**

SHOX eksikliği olan vakalarda, boy kısalığı çocukluğun her döneminde olabilir; ancak, genellikle puberte sonrası belirgin hale gelir. Tedavi almayan vakalarda ortalama erişkin boy sonuçlarının yer aldığı çalışmalar genellikle kliniklere başvuran vakalar ile yapıldığı için taraflılık içermektedir. Bu taraflılığın en aza indirildiği, LWD'li bireylerin ailelerinde SHOX eksikliği taranarak vakaların saptandığı bir çalışmada ortalama erişkin boy SDS -2,2 olarak bildirilmiştir (14).

SHOX eksikliğinde antropometrik değerlendirme büyük önem taşır. Yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde vakaların kulaç boyu-boy farkının azalmış olduğu, oturma yüksekliği/boy oranının arttığı görülür. Binder ve ark. (20) tarafından boy kısalığı olan okul

çocuklarında subiskiyal bacak uzunluğu ile kulaç uzunluğu toplamının oturma yüksekliğine oranının istenen değerin altında olması, SHOX eksikliği için duyarlı ve özgül bir tanı aracı olarak bildirilmiştir. Bu kriterin, boyu 110 cm'den kısa ve okul öncesi olan çocuklar için tanı değerinin düşük olduğu da belirtilmiştir (20). Bir diğer skorlama sistemi de Rappold ve ark (12) tarafından önerilmiştir.

### **SHOX eksikliği tanısında Binder kriteri**

**(Subiskiyal bacak boyu + Kulaç uzunluğu) / Oturma yüksekliği < 1.95 + Boy (m) / 2**

**Tablo. SHOX eksikliğinde Rappold skoru (12,21)**

Kulaç uzunluğu / boy oranı <%96,5	2	<b>&gt;4 puan</b> Duyarlılığı %74-82 Özgüllüğü %65
Oturma yüksekliği / boy oranı >%55,5	2	
Vücut kitle indeksi (VKİ) >50. persentil	4	
Kubitus valgus varlığı	2	
Ön kol kısalığı	3	
Ön kol eğriliği	3	<b>&gt;7 puan</b> Duyarlılığı %61 Özgüllüğü %89
Musküler hipertrofi görünümü	3	
Ulna dislokasyonu (dirsekte)	5	
Toplam	24	

### **Radyolojik değerlendirme**

SHOX eksikliğinde kemik yaşı, takvim yaşı ile benzerdir (22). Madelung deformitesinin değerlendirilmesinde radyolojik bulgular klinik bulgulara göre çok daha duyarlıdır. Hafif değişiklikler kliniğe yansımadan radyolojik olarak saptanır. Boy kısalığında kemik yaşının değerlendirilmesi için yapılan el-el bilek grafisi SHOX eksikliği açısından da dikkatle değerlendirilmelidir.

Radyolojik olarak saptanan üç ana özellik (2);

1. Radiusun distal epifizinin kızlarda 10, erkeklerde 11 yaşında bir yamuk şeklini alması gerekirken üçgen şeklinde olması (*'triangularization'*),

2. Lunatumun eklem içine doğru bir çıkıntı yaparak karpal kemiklerin üzerinde bir piramit tepesi şeklinde görünüm alması ve bunun sonucunda karpal kemik sırasının ekleme doğru bir kamalaşması ('wedging') ('pyramidalization');
3. Distalde radiusun ulnar tarafının diğer tarafa göre daha radyolusen olması (*lucency*) olarak özetlenebilir.

### Genetik tanı

SHOX eksikliği genin ve/veya düzenleyicilerinin delesyon veya nokta mutasyonları sonucu ortaya çıkan heterojen bir genotip sergileyen bir durumdur. Farklı serilerde değişik oranlar karşımıza çıkmakla birlikte; genel kabul %75-80 oranında tüm gen ve/veya *enhancer* bölgelerinde delesyon sonucunda olduğu şeklindedir (1, 2, 23). '*Enhancer*' delesyonlarının oranı %15-40 olarak bildirilmektedir ve bu delesyonlar sıklıkla '*downstream enhancer*' bölgelerde görülür. '*Upstream enhancer*' değişiklikleri ise nadir olarak tanımlanmıştır (24). Bir veya birden fazla ekzonu içine alan mikrodelesyonlar ise vakaların yaklaşık %5'inde görülür (23, 25, 26). Nokta mutasyonlar vakaların %20'sinde görülür. Proteinin en işlevsel bölümlerini kodlayan 3. ve 4. ekzondaki '*missense*' veya '*nonsense*' mutasyonlar daha sık saptanmaktadır. Bunların dışında genin kendisinde veya *enhancer* bölgelerinde duplikasyonlar da SHOX eksikliğine yol açabilmektedir (27-30). Normalde *SHOX*'un fonksiyonu doz bağımlıdır ve bu doz ilişkili etki nedeniyle *SHOX* fazlalığında ('*overdose*') uzun boy fenotipi olduğu bilinmektedir. Duplikasyonların ise gen organizasyonunu bozarak ekspresyonu azalttığı gösterilmiştir.

SHOX eksikliğinin kalıtımının her iki ebeveynden eşit oranda olduğu ve vakaların yaklaşık %10'unun ise sporadik / '*de novo*' olduğu gösterilmiştir (21).

SHOX eksikliğinde genotip-fenotip korelasyonu konusu tartışmalıdır. Tek allelde değişiklik olmuş vakalarda, kalan fonksiyonel *SHOX* allelinin ekspresyon düzeyinde farklılıklar olabilir. Bu durum farklı derecelerde SHOX eksikliğine ve değişen ağırlıkta klinik fenotipe neden olur. Ayrıca, büyümeyi düzenleyen diğer genlerdeki değişiklikler, doğrudan veya dolaylı olarak etki ederek fenotipte farklılıklara yol açabilir. *SHOX* mutasyonu taşıyan ve boy kısalığı olan vakalar oldukça heterojen bir fenotipik dağılım göstermektedir ve fenotipin ağırlığı ile altta yatan *SHOX* mutasyonu arasında tam bir korelasyon yoktur (1,2). Aynı *SHOX*

mutasyonu olan bireylerde de fenotip değişkenlik gösterebilir. Bazı ailelerde, aynı mutasyonu taşıyan bireylerden bazıları normal boylu ve asemptomatik de olabilmektedir (31). Delesyonun büyüklüğü de fenotipin ağırlığı ile ilişkili değildir. Tüm bunların aksine, bazı çalışmalar genotip - fenotip arasında korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Daha aşikar klinik bulguları olan vakalarda genin kendisindeki değişimler (delesyon/nokta mutasyon) daha fazla saptanıyorken, hafif vakalarda 'enhancer' değişimlerinin daha sık olduğu gösterilmiştir (21). Benzer şekilde başka bir yayında da 'enhancer' delesyonu olan vakalarda, *SHOX* geninin kendisinde değişim olan vakalara göre orantısızlığın daha hafif olduğu bildirilmiştir (32).

*SHOX* ve 'enhancer' bölgeleri içine alan PAR1 bölgesi delesyon ve duplikasyonlarının saptanmasına yönelik ilk tercih kromozomal mikroarray (KMA) (oligonukleotid veya SNP-array) olmalıdır (33). KMA ile delesyon / duplikasyon saptanmayan vakalarda 'multiplex ligation-dependent probe amplification' (MLPA) ile ek değerlendirme de gerekli olabilir.

Kliniğin laboratuvar olanakları nedeniyle KMA ve MLPA'ya ulaşamayan durumlarda delesyonun saptanması için ilk basamak *SHOX* FISH analizi yapılabilir, ancak; negatif saptanması *SHOX* eksikliğini dışlamaz.

Nokta mutasyonların ve küçük insersiyon ve delesyonların saptanması için ekzon 2-6a ile bunları izleyen intronik bölgelerin dizilemesi yapılmalıdır. Ekzonların dışında promotor ve 'enhancer' bölgelerdeki mutasyonlar da akılda tutulmalıdır. Ailede LMD olan vaka varsa dizileme önerilmektedir (34).

### **SHOX Eksikliğinde Tedavi**

BHkullanımı TS'de uzun yıllara dayanmaktadır ve TS ile *SHOX* eksikliğinde boy kısalığı mekanizmasının aynı olması, *SHOX* eksikliğinde de BH'nin etkin olabileceği düşüncesini oluşturmuştur. *SHOX* eksikliğinin tanımlanmasından itibaren bu vakalarda BH kullanımı başlamıştır. BH tedavisi deneyimlerinin (35-39) olumlu yönde olmuş ve çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır (40). Bu çalışmada (40), boy kısalığı olan 1608 çocuk taranmış ve 68'sinde *SHOX* eksikliği saptanmıştır. BH çalışması için 52 vaka randomize edilmiştir. Vakalar, yaş, cinsiyet, genotip (delesyon/nokta mutasyon), fenotip (LWD / İBK), kemik yaşı, hedef boy, VKİ, IGF-1 düzeyi açısından benzer olacak şekilde tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmış, ayrıca yaş ve oksolojik açıdan benzer 26

TS'li vakaya da tedavi verilerek TS üçüncü.grup olarak çalışmaya dahil edilmiştir. BH dozu 50 µg/kg/gün olarak belirlenmiş, birinci yıl ve ikinci yıl tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. İki yıllık boy kazanımı BH alan SHOX eksikliğinde TS'ye benzer şekilde 1,2 SDS olurken tedavi almayan grupta sadece 0,2 SDS olmuştur. Tedavi alan ve almayan çocukların pubertal gelişimleri ve kemik yaşı/kronolojik yaş oranı benzer bulunmuştur. Ayrıca, diğer BH endikasyonlarına benzer yan etki sıklığı ile bu tedavi endikasyonu da güvenli olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının da etkisiyle SHOX eksikliğine bağlı boy kısalığı olan çocuklarda BH kullanımı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi ('FDA') tarafından 2006 yılında onaylanmıştır (41).

SHOX eksikliği ve BH tedavisi ile ilgili erişkin boy verilerini içeren ilk çalışma ise az sayıda vaka ile 2009 yılında yayınlanmıştır (42). Bu retrospektif çalışmada, tedavi başlangıcında ortalama yaşı 10,3±3,0 yıl olan 14 SHOX eksikliği (12 kız, %86 LWD fenotipinde) vakası değerlendirilmiştir. Tedavi başlangıcındaki boyu -3,3±0,9 SDS olan ve ortalama 5 yıl BH tedavisi (36 µg/kg/gün) alan vakaların erişkin boyu -2,2±0,8 SDS (149,0 cm) olarak saptanmıştır. Bu da yaklaşık 7 cm boy kazancına denk gelmektedir (42). SHOX eksikliğinde BH tedavisi ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışmanın (40) erişkin boy sonuçları ise 2013 yılında yayınlanmıştır (43). Bu prospektif klinik çalışmada ortalama yaşı 9,2±2,4 yıl ve başlangıç boyu -3,2±0,8 SDS olan, hedef boylarının 1,6 SDS gerisindeki 28 SHOX eksikliği vakası ortalama 6 yıl BH tedavisi almıştır. Tedavi sonucunda erişkin boyu -1,9±1,3 SDS olmuştur ve vakaların %57'sinin erişkin boyu normal (>-2 SDS) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yer alan 28 vakanın 12'sinde, ilk randomize çalışmada kontrol grubu olmaları nedeniyle, tedaviye yaklaşık 2 yıl geç başlanmıştır. Tedaviye geç başlanan vakaların erişkin boyu -2,2±1,2 SDS iken, ilk çalışmadan itibaren BH almış grubun (n=16) erişkin boyu -1,8±1,4 SDS saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki tedavinin iki yıl daha erken yaşta başlanması yaklaşık 0,4 SDS bir boy kazancını getirmektedir (43).

SHOX eksikliğinde patofizyoloji düşünüldüğünde BH salınımı ile ilgili bir sorun olması beklenmemektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmada (40) vakaların bazal IGF1 (ortalama -0,85 SDS) ve IGF-BP3 (ortalama 0,35 SDS) değerlerinin normal olduğu da görülmektedir. Başka bir çalışmada da IGF-1 SDS -1,0 ve IGF-BP3 SDS 0,1 olarak bildirilmiştir (32). Iughetti ve ark (44), SHOX eksikliğinde bozulmuş BH salınımının nadir olmadığını bildirmiştir. BHE kriterini BH uyarı testinde (BHUT) zirve BH <10 ng/ml olarak belirledikleri ve 16 vakanın değerlendirildiği çalışmada BHE oranı %37,5 saptanmıştır. Ancak, BHE olarak tanımladıkları vakalarda en düşük BH zirve değerinin 6,3 ng/ml olduğu, bunun da kısmi eksiklikle uyumlu olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada IGF-1 ortalama

değeri de  $-0,8 \pm 1,3$  SDS olarak bulunmuştur. Shapiro ve ark tarafından yapılan bir çalışmada (45), SHOX eksikliği olan vakalar zirve BH değerine göre  $<7$ ,  $7-10$  ve  $>10$  ng/ml olarak gruplandırılmış ve gruplar arasında başlangıç boy ve IGF1 değerleri ile BH tedavisi altında boy, büyüme hızı ve IGF1 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, bu çalışmalardan da anlaşıldığı üzere SHOX eksikliğinde BHUT yapılması gerekli değildir (46).

Blum ve ark (40) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada BH dozu  $50 \mu\text{g/kg/gün}$  olarak belirlenmiş ve FDA tarafından tedavide bu doz onay almıştır. Ancak, BH güvenilirliğinin izlendiği çok uluslu gözlemsel çalışmada SHOX eksikliğinde ( $n=521$ ) klinisyenlerin tercih ettiği BH dozunun yaklaşık  $43 \mu\text{g/kg/gün}$  olduğu görülmektedir (47). Farklı çalışmalarda da BH dozunun  $37-39 \mu\text{g/kg/gün}$  olduğu görülmektedir (44, 45). BH dozunun  $50 \mu\text{g/kg/gün}$  olduğu çalışmada tedavi sırasında vakaların yaklaşık  $1/3$ 'ünde IGF1'in  $+2$  SDS üzerine çıktığı gözlenmiştir (40). SHOX eksikliğinde BH tedavisinin vakanın yaşı, puberte evresi, kemik yaşı ve öngörülen erişkin boyu göz önüne alınarak  $40 \mu\text{g/kg/gün}$  dozunda başlanması ve tedavi yanıtı ile gerekli vakalarda artırılması uygun olacaktır (46).

SHOX eksikliği vakalarında genotip ile BH'ye yanıt arasında ilişki, Donze ve ark (32) tarafından değerlendirilmiştir. *SHOX* geninin kendisinde delesyon/mutasyon olan 20 vakanın birinci yıl BH yanıtı, 'enhancer' bölgelerde delesyonu olan sekiz vakaya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada vaka sayısının düşük olması ve 'enhancer' bölgelerde delesyonu olan vakaların tedavi öncesi de büyüme hızının anlamlı olarak yüksek bulunması bu sonucun daha farklı çalışmalarla desteklenmesi gereğini doğurmaktadır. Vakalarda fenotip ile BH'ye yanıt arasında ilişki ise Blum ve ark (40) tarafından değerlendirilmiş, İBK ( $n=14$ ) ve LWS ( $n=12$ ) kliniği olan vakalarda birinci ve ikinci yıl BH yanıtı benzer olarak saptanmıştır.

SHOX eksikliğinde BH kullanımı büyüme hızını ve erişkin boyunu arttırmaktadır; ancak, vakalarda erişkin boy ortalamasının altında kalabilmektedir (41). Hatta, SHOX eksikliğinde BH tedavisi ile ilgili iki çalışmanın erişkin boy verisi değerlendirildiğinde vakaların %53-57'sinin  $-2$  SDS üzerine çıkarılabildiği görülmektedir. Her iki çalışmada da BH başlama yaşının oldukça geç olması bu durumda önemli rol oynar (43, 47). Ortalama tedavi başlangıç yaşı  $11,0 \pm 2,4$  olan 90 vakanın erişkin boy sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, BH ile boy kazancının tüm grupta  $0.83$  SDS, prepubertal grupta ( $n=42$ ) ise  $1,19$  SDS olduğu görülmektedir (47). Prepubertal tedavi başlanan grupta boy SDS kazancı, pubertede tedavi başlanan grubun  $2,3$  katıdır. Bilindiği gibi erişkin boyun en önemli belirleyicilerinden biri prepubertal boydur (41).



SHOX eksikliğine bağlı boy kısalığının erken yaşlarda yakalanıp tedavinin erken yaşlarda başlanması normal erişkin boya ulaşılması için önemlidir. Ancak, prepubertal dönemde SHOX kliniğinin henüz tam ortaya çıkmamış olması nedeniyle vakalar geç tanı alabilmektedir. Vücut oranlarının dikkatli değerlendirilmesi ve ebeveynlerin muayenesi bu konuda büyük önem taşır (47). TS'de erken yaşta tedavi başlamanın hem büyümedeki yavaşlamayı engellediği hem büyüme yakalaması sağladığı gösterilmiştir (48).

SHOX eksikliğinde prepubertal dönemde büyüme hızının görece iyi olduğu, büyümenin pubertal dönemde büyüme plağının hızlı kapanması ile daha çok etkilendiği bilinmektedir (41). BH ile gonadotropin salgılatıcı hormon analog (GnRHa) tedavisi verilmesi fikri ilk kez Ogata ve ark (37) tarafından ortaya atılmış ve iki vakada kullanılmıştır. Ancak, bu vakalarda kullanılan BH dozunun (23 µg/kg/gün) oldukça düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca GnRHa tedavisi özellikle bir vakada oldukça geç (12 yaş) başlanmıştır. Bu nedenle bu vakaların oksolojik sonuçlarının değerlendirilmesi anlamlı görünmemektedir. SHOX eksikliği ve BH tedavisi almakta olan vakalarda puberte başlangıcında düşük boy SDS durumunda GnRHa tedavisinin eklenmesi ile ilgili iki çalışma bulunmaktadır. Scalco ve ark (49) SHOX eksikliğinde BH+GnRHa tedavisinin etkinliğini değerlendirmiştir. Erişkin boy, BH+GnRHa grubunda öngörülen erişkin boyun 1,3 SD üzerinde, sadece BH alan grupta ise 1 SD gerisinde kalmıştır. Dantas ve ark (50) tarafından yapılan diğer çalışmada ise geç tanı konulan veya öngörülen erişkin boyu kısa olan çocukların BH+GnRHa kombine tedaviden fayda görebileceği belirtilmiştir (50). Kliniğin puberte etkisi ile belirginleştiği düşünüldüğünde bu vakalarda GnRHa tedavisi kullanımının yararlı olacağı kanısına varılmaktadır. Bu konuda geniş çalışmalara gereksinim vardır (51). Aromotaz inhibitörlerinin etkili olabileceği akla gelmektedir (46), ancak bu konuda bir çalışma yoktur. TS'de etkinliği gösterilen oksandrolon (Ox) tedavisinin fizyopatoloji açısından SHOX eksikliğinde bir etkisinin olmayacağı düşünülebilir.

SHOX eksikliğinde BH tedavisinin iskelet değişikliklerine olan etkisi ise Child ve ark (52) tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi alan ve almayan vakalarda radyolojik olarak metakarp kısalığı; radius, ulna ve tibiada eğrilik; dirsek değişiklikleri, radius, ulna, tibia ve fibula uzunlukları açısından tedavi öncesi ve çalışmanın ikinci yılı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Vaka sayısı kısıtlı olmakla birlikte BH tedavisinin iskeletin radyolojik anomalilerinin ciddiyetinde ve sıklığında bir artışa neden olmadığı söylenebilir. Tedavinin vücut oranlarına etkisini değerlendiren çalışma az sayıdadır. Binder ve ark.(35) tedavi ile bir yıllık boy kazanımı yaklaşık 1 SDS olan iki çocukta subiskiyal bacak boyu SDS'de belirgin değişiklik olmadığını boy artışıdaki belirgin payın oturma yüksekliğindeki artışa bağlı

olduğunu bildirmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada ortalama  $7,9\pm 3,1$  yaşında BH tedavisi başlanan 12 SHOX eksikliği vakasının en az bir yıl BH tedavisi sonrası oksolojik parametreleri sunulmuştur. Bu çalışmada başlangıçta boy ve oturma yüksekliği/boy oranının sırasıyla  $-2,7\pm 0,8$  ve  $1,4\pm 0,5$  SDS olduğu, son değerlendirmede (ortalama  $12,9\pm 3,6$  yaş) boy ve oturma yüksekliği/boy oranının sırasıyla  $-1,4\pm 0,7$  ve  $1,4\pm 0,6$  SDS olduğu görülmektedir. Cinsiyetlere göre değerlendirildiklerinde vücut oranlarının her iki cinsiyette de değişmediği görülmektedir (53). Vaka sayısı az olmakla birlikte peripubertal oksolojik verileri içeren bu çalışma ile BH tedavisinin vücut oranlarına negatif bir etkisinin olmadığı söylenebilir. Ancak; bu sonucun aksi yönünde bir hipotez sunan vaka bildirimini de mevcuttur. Stoklasova ve ark. (54) BH tedavisinin vücut oranlarına negatif etki yaptığını ve artan tedavi süresinin bu etkiyi daha da arttığını bildirmiştir. Vaka bildirimini olarak sunulan bu hipotezin desteklenmesi için daha fazla çalışma gereklidir.

Gözlemsel bir çalışma olan ve 1999-2015 yılları arasında 30 farklı ülkeden BH tedavisi verilerinin toplandığı GeNeSIS çalışmasından standardize mortalite oranları da bildirilmiştir (47). Bu çalışmada, ortalama  $9,3\pm 3,2$  yaşında, vücut boyu  $-2,3\pm 0,8$  SDS olan toplam 563 SHOX eksikliğine  $44,3\pm 1,3$  mcg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlandığı görülmektedir. Bu vakalardan en az dört yıl tedavi almış olan 275'inde bir ölüm vakası (1760 vaka-yılı) bildirilmiştir. Benzer yaş gurubundaki sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında standardize mortalite oranı  $0,83$  (%95 GA,  $0,02-4,65$ ) olarak saptanmıştır (47, 55).

## **KAYNAKLAR:**

1. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: From basic research to complex models and therapy. *Endocrine Reviews*. 2016; 37: 417–448.
2. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: Genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75: 81-89.
3. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997; 16: 54–63.
4. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet*. 1998; 19: 67–69.
5. Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, Palmer R W, Reardon W, Superti-Furga A, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet*. 1998; 19: 70–73.
6. Shears DJ, Guillen-Navarro E, Sempere-Miralles M, Domingo-Jimenez R, Scambler PJ, Winter RM. Pseudodominant inheritance of Langer mesomelic dysplasia caused by a SHOX homeobox missense mutation. *Am J Med Genet*. 2002; 110: 153–157.
7. Robertson SP, Shears DJ, Oei P, et al. Homozygous deletion of SHOX in a mentally retarded male with Langer mesomelic dysplasia. *J Med Genet*. 2000; 37: 959–964.
8. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4613–4621.
9. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 695–702.
10. Léri A, Weill J. Une affection congenitale et symetrique du developpement osseux: la dyschondrosteose. *Bull Mem Soc Med Hosp Paris*. 1929; 35: 1491–1494.
11. Seki A, Jinno T, Suzuki E, Takayama S, Ogata T, Fukami M. Skeletal deformity associated with SHOX deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014; 23: 65–72.
12. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Brenda J Crowe, Ralph Roeth, Charmian A Quigley, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007; 44: 306–313.
13. Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, Abboudi J, et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:

5674–5680.

14. Ross JL, Kowal K, Quigley CA. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005; 147: 499-507.
15. Wolters B, Lass N, Wunsch R, Böckmann B, austrup F, Reinehr T. Short stature before puberty: which children should be screened for SHOX deficiency? *Horm Res Paediatr*. 2013; 80: 273-80.
16. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet*. 2001; 38: 1–6.
17. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001; 358: 309–314.
18. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3061–3069.
19. Nassif R, Harboyan G. Madelung's deformity with conductive hearing loss. *Arch Otolaryngol*. 1970; 91: 175-8.
20. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4891–4896.
21. Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1257–1265.
22. Vannelli S, Baffico M, Buganza R, Verna F, Vinci G, Tessaris D, Di Rosa G, Borraccino A, de Sanctis L. SHOX deficiency in children with growth impairment: evaluation of known and new auxological and radiological indicators. *Ital J Pediatr*. 2020; 46: 163.
23. Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, Röth R, Weiss B, Steinberger D, Decker J, et al. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. *J Med Genet*. 2009; 46: 834–839.
24. Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Rodríguez-Estevez A, Rodríguez-Estevez A, Rica-Etxebarria I, Gracia R, et al. Identification of the first PAR1 deletion encompassing upstream SHOX enhancers in a family with idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20: 125-7.
25. Benito-Sanz S, del Blanco DG, Aza-Carmona M, Magano LF, Lapunzina P, Argente

- J., et al. PAR1 deletions downstream of SHOX are the most frequent defect in a Spanish cohort of Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD) probands. *Hum Mutat.* 2006; 27: 1062.
26. Fukami M, Dateki S, Kato F, Hasegawa Y, Mochizuki H, Horikawa R, et al. Identification and characterization of cryptic SHOX intragenic deletions in three Japanese patients with Léri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet.* 2008; 53: 454 – 459.
  27. Sandoval GT, Jaimes GC, Barrios MC, Cespedes C, Velasco HM. SHOX gene and conserved noncoding element deletions/duplications in Colombian patients with idiopathic short stature. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2: 95–102.
  28. van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, Oostdijk W, Gijsbers AC, Hoffer MJ, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22: 602–609.
  29. Benito-Sanz S, Barroso E, Heine-Suñer D, Hisado-Oliva A, Romanelli V, Rosell J, et al. Clinical and molecular evaluation of SHOX/PAR1 duplications in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 404–412.
  30. Bunyan DJ, Baffico M, Capone L, Vannelli S, Iughetti L, Schmitt S, et al. Duplications upstream and downstream of SHOX identified as novel causes of Leri-Weill dyschondrosteosis or idiopathic short stature. *Am J Med Genet A.* 2016; 170: 949–957.
  31. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet.* 2006; 43: 735–739.
  32. Donze SH, Meijer CR, Kant SG, Zandwijken GR, van der Hout AH, van Spaendonk RM, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 611–621.
  33. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. 2005 Dec 12 [updated 2018 Jun 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023 (erişim tarihi 15.01.2023).
  34. Albuissou J, Schmitt S, Baron S, Bézieau S, Benito-Sanz S, Heath KE. Clinical utility gene card for: Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and Langer mesomelic dysplasia

(LMD). *Eur J Hum Genet.* 2012; 20.

35. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 245–249.
36. Shanske A, Ellison J, Vuguin P, Dowling P, Wasserman E, Heinrich J, Saenger P. Deletion of the pseudoautosomal region in a male with a unique Y;13 translocation and short stature. *Am J Med Genet* 1999; 82: 34–39.
37. Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G. Growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. *Endocr J* 2001; 48: 317– 322.
38. Munns CF, Berry M, Vickers D, Rappold GA, Hyland VJ, Glass IA, Batch JA. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 997–1004.
39. Binder G, Renz A, Martinez A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weil dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4403–4408.
40. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun LA, Rappold G for the SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox- containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219–228.
41. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:573-9.
42. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, et al. Height gain in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009; 71: 167-172.
43. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1383-1392.

44. Iughetti L, Vannelli S, Street Me, Pirazzoli P, Bertelloni S, Radetti G, et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 279-287.
45. Shapiro S, Klein GW, Klein ML, Wallach EJ, Fen Y, Godbold JH, Rapaport R. SHOX gene variants: growth hormone/insulin-like growth factor-1 status and response to growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 26-35.
46. Abalı S, Bereket A. SHOX eksikliği ve SHOX eksikliğinde büyüme hormonu kullanımı. Darendeliler F, Darcan Ş, Editörler. *Büyüme Hormonu Tedavisi: Kanıta Dayalı Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.37-47.
47. Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL, et al. Safety outcomes and near-adult height gain of growth hormone-treated children with SHOX deficiency: data from an observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87: 42-50
48. DavenportML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406–3416.
49. Scalco RC, Melo SS, Pugliese-Pires PN, Funari MF, Nishi MY, Arnhold IJ, et al. Effectiveness of the combined recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in pubertal patients with short stature due to SHOX deficiency. *J Clin EndocrinolMetab* 2010; 95: 328–332.
50. Dantas NCB, Funari MFA, Vasques GA, Andrade NLM, Rezende RC, Brito V, et al. Adult Height of Patients with SHOX Haploinsufficiency with or without GH Therapy: A Real-World Single-Center Study. *Horm Res Paediatr*. 2022; 95 :264-274.
51. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 353-366.
52. Child CJ, Kalifa G, Jones C, Ross JL, Rappold GA, Quigley CA, et al. Radiological features in patients with short stature homeobox-containing (SHOX) gene deficiency and Turner syndrome before and after 2 years of GH treatment. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84: 14-25.

- 53.** Salmon-Musial AS, Rosilio M, David M, et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Leri-Weill Dyschondrosteosis. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76: 178-85.
- 54.** Stoklasova J, Kaprova J, Trkova M, Nedomova V, Zemkova D, Matyskova J, et al. A rare variant of Turner syndrome in four sequential generations: effect of the interplay of growth hormone treatment and estrogens on body proportion. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 349-356.
- 55.** Quigley CA, Child CJ, Zimmermann AG, Rosenfeld RG, Robison LL, Blum WF. Mortality in Children Receiving Growth Hormone Treatment of Growth Disorders: Data From the Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3195-3205.



# KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

## Saadet Olcay Evliyaoğlu, Aydılek Dağdeviren Çakır

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan çocuklarda büyüme geriliği oldukça sık görülür ve morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1, 2). Böbrek işlevlerinin ve yapısının aylar veya yıllar içinde geri dönüşümsüz olarak değişmesi KBH olarak tanımlanmaktadır, etiyojisi heterojendir. Tanı, en az üç aylık bir süre boyunca devam eden yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarının varlığına dayanır. Fonksiyonel hasar, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFH) kronik azalma, idrar protein atılımında kalıcı yükselme veya her ikisinin birlikte varlığı olarak tanımlanır. Bu tanımlamaya dayanarak 2012 yılında KDIGO ('Kidney Disease: Improving Global Outcomes') çalışma grubu KBH tanı ve evreleme ölçütlerini yayınlamıştır. Pediatrik KBH tanısı aşağıdaki klinik ölçütlerden birinin varlığına dayanmaktadır (3) (DIII):

- 1) Kronik böbrek hastalığının diğer belirteçlerinin varlığına bakılmaksızın, üç aydan daha uzun süre boyunca GFH'nin 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den az ise,
- 2) GFH >60 mL/dk 1,73 m<sup>2</sup>'den olsa da, eğer yapısal böbrek hasarı veya proteinüri, albuminüri, renal tübüler hastalık gibi işlevsel böbrek anomalileri veya histolojik veya radyolojik olarak tespit edilen patolojik anomali var ise.

Böbrek işlevlerinin mevcut en iyi göstergesi GFH'dir. Kronik böbrek hastalığının GFH'ye göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

**Tablo 1: KDIGO 2012 Klinik Uygulama Kılavuzuna Göre Çocuklar İçin KBH'nın Evreleri**

Evre	GFH ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	GFH da hafif azalma ile birlikte böbrek hasarı
G3	30-59	GFH da orta derecede azalma
G4	15-29	GFH da ciddi azalma
G5	<15	Böbrek Yetersizliği

Böbrek hasarı kanıtı olmadığında, G1 ve G2 evreleri KBH ölçütlerini karşılamaz.

KBH bulunan 5927 çocuğun alındığı, Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplant Ortak Çalışmasında, olguların üçte birinden fazlasında belirgin büyüme geriliği (boy SDS <-1,88) bildirilmiştir (4) (DII-2). Avrupa'dan çok merkezin katıldığı başka bir çalışmada ise son dönem böbrek hastalığı olan çocukların yaklaşık %40'ında erişkin final boyun %3'ün altında kaldığı saptanmıştır (5) (DII-2). Boy kısalığı yaşam kalitesini bozan, kendine güveni azaltan ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili önemli bir sağlık sorunudur (6-9).

### **KBH'de Büyüme Geriliği İle İlişkili Olabilecek Etmenler**

KBH'de büyümeyi etkileyen etmenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Yetersiz beslenme, asidoz ve elektrolit dengesizliği gibi metabolik bozukluklar, renal osteodistrofi ve büyüme hormonunun (BH) etkisine karşı duyarsızlık gibi çeşitli faktörler büyüme geriliğine katkıda bulunmaktadır. KBH'nin evresi ilerledikçe büyüme geriliğinin derecesi artmaktadır ve erken yaşta KBH gelişenlerde büyüme geriliği daha belirgindir (10, 11) (DIII). Böbrek displazisi ve diğer tubuler hastalıklar, glomerüler hastalıklara göre büyümeyi daha fazla duraklatır. Elektrolitler ve büyüme faktörlerinin tübüllerden kaybı büyüme geriliğinde etkili görünmektedir (12) (DIII).

**Tablo 2: KBH'de Büyüme Geriliğine Neden Olan Faktörler**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Genetik Faktörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Anne-baba boyu</li><li>-Cinsiyet</li><li>-Sendromik Böbrek Hastalığı</li></ul></li><li>• <b>Doğumla İlişkili Faktörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Prematürite</li><li>-SGA doğum</li><li>-Yoğun bakım ihtiyacı</li></ul></li><li>• <b>Eşlik Eden Komorbiditeler</b></li><li>• <b>KBH başlangıç yaşı</b></li><li>• <b>KBH'ın ağırlığı</b></li><li>• <b>Metabolik Bozukluklar</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Su ve Tuz Metabolizması</li><li>-Metabolik Asidoz</li><li>-KBH- Mineral Kemik Bozukluğu (MKD)</li></ul></li><li>• <b>Anemi</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Malnutrisyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Tat almada bozukluk</li><li>- İştahsızlık</li><li>- Kusma</li><li>- Diyetle kısıtlılıklar</li><li>- Diyalizat ile besin kayıpları</li><li>- Enfeksiyon/İnflamasyon</li></ul></li><li>• <b>Protein Enerji İsrarı</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Enfeksiyon /İnflamasyon</li><li>- Üremik Toksinler</li><li>- İnflamatuvar Sitokinler</li><li>- Oksidatif Stres</li></ul></li><li>• <b>Hormonal Bozukluklar</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Somatotropik hormon aksında bozulma</li><li>- Gonadotropik homon aksında bozulma</li><li>- PTH/D vitamini metabolizmasında bozulma</li><li>- Gastrointestinal Hormonlar</li></ul></li></ul>
--	---

## Malnutrisyon

Beslenme eksikliği, KBH'lı çocuklarda büyüme geriliğine neden olan en yaygın ve en önemli etkenlerden biridir ve bu durum bebeklik ve erken çocukluk döneminde daha belirgindir (13) (DII-3). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda genellikle kalori alımı yetersizdir. Bulantı ve kusma sık görülür (14, 15). Anoreksi, duygusal stres ve tat duygusunun bozulması bu durumun ağırlaşmasına neden olur. KBH olan olgularda gözlenen artmış leptin düzeylerinin anoreksiye neden olduğu düşünülmektedir (16, 17) (DII-2). Büyümenin beslenmeye en duyarlı olduğu bebeklik ve erken çocukluk döneminde, KBH'lı olgularının boy SDS'sinin, vücut hücre kütlesi, serum transferrin ve albümin seviyeleri ile doğru orantılı olması beslenmenin büyüme üzerindeki etkisine işaret eder (13) (DII-3). Bu nedenle, beslenmenin gastrostomi ile besleme de dâhil olmak üzere en uygun şekilde düzenlenmesi, KBH'li bebek ve küçük çocuklarda büyümeyi iyileştirir (18) (DIII). Daha büyük çocuklarda önerilen günlük kaloringin %80'inden daha azının alınması durumunda büyüme hızında azalma olduğu görülmüştür (19) (DII-3). Fakat önerilen günlük kaloringin üzerinde alım yapılması, KBH'li daha büyük çocuklarda büyümeyi daha fazla uyaramayacağı gibi obezite ile de sonuçlanabilir (20). Kalori açısından uygun beslenmenin her yaşta büyümeyi iyileştirdiği gösterilmiş olsa da, KBH'nin ileri evrelerine sahip daha büyük çocukların önemli bir yüzdesinde büyüme geriliği önlenemeyebilir (21) (DII-3). NAPRTCS ('North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies') veri tabanının analizi, BH tedavisi olmaksızın büyümenin yakalanmasının yalnızca <5 yaşındaki çocuklarda gözlemlendiğini göstermiştir (22) (DII-2). KBH olan çocukların enerji gereksinimleri sağlıklı çocuklardan farklı değildir, ancak diyaliz sıvısında proteinler ve aminoasitler kaybolduğu için diyaliz uygulanan çocuklarda protein gereksinimleri normalden daha yüksek olabilir (18,23) (DIII). Geçmiş yıllarda fazla protein alımının 'hiperfiltrasyon' yaparak böbrek yetmezliğini arttırdığı düşünülmekte idi, fakat düşük protein alımının KBH'nin ilerlemesini azalttığına dair kanıt yoktur (24) (DI-2), fakat yetersiz protein alımının KBH'ı olan çocuklarda büyüme hızını azalttığı gösterilmiştir (25) (DI-1). Yapılan çalışmalarda; KBH ve malnutrisyonu olan çocuklarda beslenmenin desteklenmesi ile büyümenin ivmelendiği bildirilmiştir (26, 27) (DII-3).

## **Metabolik Asidoz**

KBH'de büyüme geriliğinin önemli nedenlerden biri de metabolik asidozdur. KBH'nin üçüncü evresinden itibaren gelişmektedir (28). İyi metabolik kontrol uzunlamasına büyümenin sağlanmasında gereklidir. Serum bikarbonat seviyesinin 22 meq/L'nin üzerinde tutulması önerilmektedir (29) (DII-2). Üremik hayvan modellerinde metabolik asidozun BH salgılanmasını, BH almaç anlatımını ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretimini azalttığı gösterilmiştir (30, 31) (DHII-1). Ayrıca metabolik asidozun albümin sentezini baskıladığı, dallı zincirli amino asitlerin ve kas proteinlerinin yıkımını arttırdığı, kemikten kalsiyum (Ca) çıkışını uyardığı fare modellerinde gösterilmiştir (32, 33) (DHII-2).

## **Mineral Kemik Hastalığı**

KBH olan çocuklarda gelişen mineral kemik hastalığı (KBH-MKH) ve osteodistrofi büyüme duraklatabilir. Olgular yüksek dönümlü (ikincil hiperparatiroidi) veya düşük dönümlü (osteomalazi, adinamik kemik) kemik hastalıkları olmak üzere geniş bir yelpazede dağılım gösterebilir. Azalan büyüme hızı, KBH-MKH'nin klinik bir belirtisi olarak kabul edilse de, ikincil hiperparatiroidizmin büyüme geriliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu açık değildir (34). Bununla birlikte ikincil hiperparatiroidizm, büyüme geriliğine yol açabileceği için BH tedavisine başlanılmadan önce kontrol altına alınmalıdır (35) (DIII). Parathormonun aşırı salgılanması, büyüme plağının tahrip olmasına, epifiz kaymasına ve metafiz kırıklarına yol açabilir. Öte yandan düşük dönümlü kemik hastalığı da büyüme geriliğine yol açabilir. Serum PTH seviyeleri, KBH evresine göre önerilen hedef aralıkta (36, 37) (DIII), serum total 25-hidroksivitamin düzeyi ise tüm evrelerde 30 ng/ml üzerinde tutulmalıdır(38) (DIII). Bununla birlikte, KBH olan çocuklarda D vitamini veya 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25[OH]2D3) tedavisinin uzunlamasına büyümede uyarıcı etkisi olmaz (39) (DII-1). Tedavide amaç hiperparatiroidiyi ve aşırı tedaviye bağlı hipoparatiroidiyi önlemek olmalıdır. BH tedavisi başlanılmadan önce serum r düzeyinin de kontrol altına alınmış olması gerekir; düzeyi, yaşa göre normal veya normalin hemen üstünde olmalıdır (40) (DIII).

## **Diğer Nedenler**

Tübüler işlev bozukluğunun gözleendiği pek çok doğumsal böbrek hastalığında poliüri, hiponatremi ve hipokalemiye yol açansu ve elektrolit kayıpları gözlenir ve bu kayıplar yerine

konmaz ise büyüme geriliği gelişebilir (26) (DII-3). Glomerüler hastalıklarda sıkça kullanılan steroidler birçok yol ile büyümeyi duraklatır; gastrointestinal kanaldan Ca emilimini azaltır, kıkırdak metabolizmasını ve kemik yapımını bozar, BH salınımını azaltır ve karaciğerde IGF1 yapımını engeller (41) (DIII). KBH olgularında eritropoetin eksikliğine bağlı gelişen anemi de büyüme geriliğine katkı sağlar (42) (DII-3). Olgulara BH tedavisi başlanmadan önce KDIGO rehberinin önerdiği hedef hemoglobin değerlerine ulaşılmalıdır (43) (DIII).

### **BH-IGF-1 Eksen Bozuklukları**

Büyüme geriliğinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da, klinik ve deneysel kanıtlar BH ve IGF-1 eksenindeki bozuklukların KBH'li çocuklarda yetersiz büyümeye neden olan başlıca etken olduğunu göstermektedir. Büyüme geriliğine yol açan birincil patolojik mekanizmaların BH duyarsızlığı ve azalmış IGF biyoyararlanımı olduğu düşünülmektedir. Olgularda büyüme geriliği ile orantısız olarak serum BH düzeyleri yüksektir, bu durum BH duyarsızlığına işaret eder (44) (DIII). Serum BH artışının GFH ile ters ilişkili olduğunun gösterilmesi serum BH düzeylerinin artışına kısmende azalan böbrek klirensinin neden olduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda, hücre kültürleri üremik ortama bırakıldığı zaman, BH almaç sayısının azaldığı ve/veya BH almaçlarından anormal sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir (45) (DHII-1). BH almaç direnci için diğer bir önemli mekanizma da BH almaç sonrası sinyal mekanizmalarının doğru çalışmamasıdır; BH etkinleştirici Janus kinaz 2 (JAK2) sinyal güç çeviricisi ve STAT transkripsiyon etkinleştiricisi bozulmuştur (46). BH bağımlı IGF-1 gen anlatımı için bu sinyal mekanizmaları düzgün çalışmalıdır. Böbrek işlevleri bozulan çocuklarda, BH almacının hücre dışı parçası olan BH bağlayıcı proteinin serum düzeyi azalmıştır(47) (DII-2).Çok sayıda araştırma, üremi durumlarında IGF-1 düzeylerinin düşük veya artan BH seviyelerine kıyasla uygunsuz şekilde normal olduğunu göstermiştir (48-50) (DIII). KBH'de sıklıkla gözlenen beslenme yetersizliği deIGF üretiminde azalmaya neden olmaktadır. Düşük proteinli diyet uygulanması durumunda bu durum daha da belirginleşmektedir. Yapılan çalışmalarda, KBH'li olgularda serum serbest (biyoaktif) IGF-1 düzeylerinin de bozulmuş böbrek işlevleri ile doğru orantılı olarak düşük olduğu görülmüştür (49,51) (DII-2). Dolaşımda bulunan IGF bağlayıcı proteinler (IGF-BP'ler) IGF-1'e yüksek affinite ile bağlanarak IGF-1'in sinyal almacına bağlanmasını önler veya azaltır (49,52) (DII-2). Yapılan araştırmalar azalan böbrek fonksiyonu ile IGFBP'lerin klirensinin azalabileceğini ve bunun da serbest IGF-1'in azalmasına yol açtığını göstermiştir (53,54) (DII-2). Ayrıca KBH olan olgularda IGFBP3'ün proteolizinin artmasından

kaynaklanan immunreaktif fragmente IGF-BP3 düzeylerinde de artış saptanmıştır(53, 55). IGFBP-3 artışının büyüme üzerindeki etkisi belirsizdir, hem olumsuz hem de olumlu etkileri olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (52, 56, 57). Sonuç olarak IGFBP düzeylerinin artması serbest IGF-1 düzeylerinin ve IGF-1 almaç etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır. Böylece hipofiz ve hipotalamusa olan negatif geri bildirim de azalmaktadır (58) (DIII).

BH-IGF-1 eksenini gibi gonadotropin gonad eksenini de KBH'lı çocuklarda bozulur ve büyüme geriliğinde etkili olur (59,60) (DII-2). KBH'de hormonların böbrek yolu ile kandan temizlenmesi azalır, bu nedenle serum gonadotropin düzeyleri yüksek ölçülebilir. Ancak KBH olan adölesanlarda normal adölesanlara göre hipofizden biyoaktif LH salınımı azalmıştır. Bu olgularda seks hormon bağlayıcı protein düzeylerinin artmasının da serbest testosteron ve östrojen düzeylerinin daha da düşmesine neden olduğu düşünülmektedir (61) (DIII). Böylece KBH olan çocuklarda pubertal büyüme sıçraması geri kalır ve pubertal boy kazanımı daha az olur.

### **Kronik Böbrek Hastalığında Büyümenin İzlemi**

**Büyüme sınırlayan tüm hastalıklarda olduğu gibi KBH'lı olgularda da boy ölçümü standart yöntemler ile yapılmalı, yaşa ve cinsiyete uygun sağlıklı çocuk referans verileri ile karşılaştırılmalıdır (DIII).**

Değerlendirme sıklığı hastanın yaşına ve KBH evresine göre değişmektedir. Önerilen takip sıklığı Tablo 3'de gösterilmiştir (62) (DIII). En az altı aylık takip ile boy hızının hesaplanması, tek bir boy ölçümüne kıyasla büyümenin daha hassas bir göstergesidir. Bu yaklaşım büyüme iyileştirecek önlemlerden yararlanabilecek, uzama hızı düşük olan çocukların ( %25'in altında olanların) belirlenmesini sağlar. Buna karşılık, %75'in üzerindeki bir büyüme hızı, büyüme yakalamasının gerçekleşmiş olduğunu gösterir.

**Tablo 3: KBH’de Yapısal Büyüme İçin Değerlendirme Aralıkları**

Değerlendirme Türü	Yaş (Yıl)	Önerilen Değerlendirilme Aralıkları (Ay)			
		KBH evre 3	KBH evre 4	KBH evre 4-5	KBH evre 5D
Boy	0-1	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2
	1-3	1-3	1-2	1-2	1-2
	>3	3-6	1-3	1-3	1-3
Uzama hızı	0-1	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-1
	1-3	1-6	1-3	1-3	1-2
	>3	6	6	6	6

**Büyüme potansiyeli değerlendirilirken ebeveyn boylarına göre hesaplanan hedef boy ile epifizlerin açıklık derecesi dikkate alınmalıdır. KBH’lı çocuklarda erişkin boy tahmin yöntemlerinin kullanılması önerilmez (DIII).**

Büyüme potansiyeli değerlendirilirken sol el bilek grafisi ile epifizlerinin açıklık derecesinin değerlendirilmesi standart yaklaşımdır. Genetik hedef boyun (HB) hesaplanması Tanner’in önerdiği şu formüller kullanılarak yapılabilir: kızlar için [(Anne boyu+ Baba boyu-13)/2], erkekler için [(Anne boyu+ Baba boyu+13)/2]. Bu hesaplamalar anne ve babada kronik bir hastalık olmadığı varsayılarak yapılmaktadır. Alternatif olarak Molinari’nin önerdiği şu formüller de kullanılabilir: kızlar için [(Anne boyu+ Baba boyu)/2-2,6], erkekler için [(Anne boyu+ Baba boyu)/2 +10,2 ]. Bu formüllerde ise nesiller arası 3,8 cm’lik fark olduğu varsayılarak hesaplama yapılır (63). KBH hastalarında erişkin boy tahmin yöntemlerinin kullanılması önerilmez. Çünkü birkaç doğrulama çalışması, bu formüllerin nihai boyu 3–10 cm fazla tahmin ettiğini göstermiştir (64, 65) (DIII).

**Büyüme geriliğinin derecesini etkileyen en önemli iki etken, KBH evresi ve böbrek hastalığının başlangıç yaşıdır. BH tedavisi başlanılması düşünülürken hastanın yaşı, primer böbrek hastalığı, sistemik hastalık varlığı, KBH evresi, diyaliz yeterliliği (diyaliz hastaları için) ve greft işlevi ve steroid tedavisi (transplantasyon sonrası çocuklarda) dikkate alınmalıdır (DIII).**

KBH'lı çocuklarda büyüme geriliğinin etiyojisi çok etkenlidir. Büyüme geriliğinin derecesini etkileyen en önemli iki etken, KBH evresi ve böbrek hastalığının başlangıç yaşıdır (29, 66, 67) (DIII).

**Protein-kalori malnütrisyonu, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları (hiponatremi), dehidratasyon ve ikincil hiperparatiroidizm dahil mineral düzensizliği gibi KBH ile ilişkili büyümeyi sınırlayan faktörler, BH tedavisi başlanmadan önce yeterince kontrol edilmelidir.**

KBH'ye bağlı büyüme geriliğini önlemek ve düzeltmek için, KBH'nin metabolik asidoz, beslenme yetersizliği gibi düzeltilebilir komplikasyonlarını etkin şekilde tedavi etmek ve böbrek naklini de içerecek şekilde etkili renal replasman tedavisi yapmak gerekir. Bununla birlikte, bu müdahalelere rağmen, böbrek nakli yapılan olgularda dahil olmak üzere KBH'li çocukların önemli bir bölümünde büyüme geriliği devam eder (10, 11, 66) (DIII).

**BH tedavisinin büyümeyi iyileştirici etkisini en üst düzeye çıkarmak ve olumsuz olay tehlikesini azaltmak için; büyümeyi olumsuz yönde etkileyerek, KBH ile ilişkili etmenlerin BH tedavisi öncesi uygun şekilde gözden geçirilip tedaviedilmesi gerekir.**



Tablo 4'de BH tedavisi başlanılmadan önce yapılması gereken incelemeler gösterilmiştir. Tüm olgularda BH tedavisi başlanılmadan önce göz dibi incelemesi yapılarak kafa içi basınç artışının göstergesi olan papil ödemin olup olmadığına ortaya çıkarılması önerilmektedir. Epifizlerin açıklık derecesini belirlemek için sol el bilek grafisi değerlendirilmelidir. Büyüme hormonu tedavisi başlanılmadan önce hasta ve ailesiyle BH tedavisinin tüm artıları ve eksileri detaylıca tartışılmalıdır (62) (DIII).

#### **Tablo 4: KBH'de BH Tedavisi Öncesi Yapılması Önerilen İncelemeler**

Büyüme hormonu başlamadan önce aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır:

- Serum kreatinin ve tahmini GFH, üre, kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz, bikarbonat, paratiroid hormonu, 25(OH) D vitamini, albümin, açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri
- Serum tiroid hormonu (TSH ve serbest T4) ve IGF-1 düzeyleri
- Fundoskopik inceleme
- Sol bilek radyografi
- Tanner'a göre ergenlik evresi

#### **KBH Olan Çocuklarda BH Kullanımı**

Özellikle ileri evre KBH olan çocuklarda işlevsel IGF-1 eksikliği ile beliren BH duyarsızlığı vardır. Yapılan çalışmalarda fizyolojik dozların üzerinde rekombinant BH tedavisi (rhBH) ile bu duyarsızlığın üstesinden gelinebileceği gösterilmiştir. Yüksek doz BH tedavisinin IGF sentezini artırarak, IGF biyoaktivitesini normalleştirdiği ve KBH'lı çocuklarda boyu uzatmada etkin olduğu bulunmuştur (68, 69) (DI-1). KBH'de BH kullanımı konusundaki öncü ve belirleyici çalışma 1994 yılında Fine ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışma çift kör, plasebo kontrollü ve çok merkezli bir çalışmadır. GFH 5-75 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında, boyu %3'ün altında ve kemik yaşı kızlarda 10, erkeklerde 11 yaşın altında olan ergenlik öncesi olgular çalışmaya alınmıştır. Toplamda 125 çocuk randomize olarak, BH (n=82) veya plasebo (n=43) almak üzere çalışmaya dâhil edilmiştir. BH alan olguların 55'i, plasebo alanların ise 27'si iki yıllık izlemi tamamlamış ve her iki yıl boyunca tedavi alan grup diğerine göre belirgin olarak daha fazla uzamıştır (70) (DI-1). Sonrasında BH tedavisinin uzunlamasına büyüme arttırdığı ve güvenilir olduğu konusunda birçok çalışma

yayınlanmıştır (71-80). Bunun tersini bildiren, diyaliz tedavisi alan 11 olgunun dâhil edildiği bir çalışmada, BH tedavisinin birinci yılda büyüme hızlandırdığı ancak izlemde BH tedavisine devam edilmesine rağmen büyümenin artmadığı belirtilmiştir (81). Ancak genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmaların çoğunda KBH'da BH tedavisinin etkin olduğu görülmekte, fizyolojik dozların üzerinde verilen BH, IGF-1 düzeylerini ve biyoaktivitesini arttırarak, uzunlamasına büyüme ve erişkin boyda iyileşme sağlamaktadır (35) (D-III). Boy kısalığı olan KBH olgularında rhBH kullanımı ABD'de yaklaşık 30 yıl önce onaylanmıştır ve bu endikasyonla ABD'de ve Avrupa'da uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ülkemizde ise bu endikasyon ile BH kullanımı 2022 yılında SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır.

### **BH Başlama Endikasyonları**

**Evre 3-5 KBH olan veya diyalizde olan altı aylıktan büyük kalıcı büyüme geriliği ( boy < %3 ve büyüme hızı <%25) olan çocuklarda, büyüme geriliğine yol açan diğer faktörler en uygun şekilde düzeltilmişse ve çocuğun büyüme potansiyeli mevcutsa BH tedavisi verilmesi önerilir (DIII).**

Boy kısalığı ile başvuran (Boy <%3 veya Boy SDS <-1,88 SD) olgularda uzama hızının yaş ve cinsiyete göre % 25'in altında olması ilerleyici büyüme geriliğini gösterir. Süt çocukluğu, BH duyarsızlığının büyüme hızını baskılayan etkileri için en hassas dönemdir. Bu dönemde büyüme hızındaki düşüş, büyüme potansiyelinde geri dönüşü olmayan kayıplara ve sonuç olarak ciddi büyüme geriliğine neden olabilir (82). Bu nedenle süt çocuklarında üç aylık, daha büyük çocuk ve ergenlerde altı aylık bir izlem sürecinden sonra uzama hızı %25'in altında ve boy %3'ün altında ise büyüme geriliğine yol açan etmenler açısından uygun şekilde ele alınıp tedavi edildiler ise, bu olgulara BH tedavisi verilmesi önerilmektedir (62) (DIII). Şekil 1'de KBH olgularına BH tedavisinin başlanması ve tedavi izlemine ilişkin yolak sunulmuştur.

**Evre 3-5 KBH olan veya diyalizde olan 6 aylıktan büyük boyu %3-10 arasında ve kalıcı büyüme hızı düşük ( $< \%25$ ) olan çocuklarda, büyüme geriliğine yol açan diğer önlenebilir risk faktörleri uygun şekilde tedavi edilmişse BH tedavisinin düşünülmesi önerilir (DIII).**

Boy %3'ün altına inmesizin büyüme hızının % 25'in altına inmesinin BH tedavisi başlanması için yeterli bir endikasyon olup olmadığı açık değildir. BH'nin erken dönemde büyüme geriliği gelişmeden önleyici olarak başlanması, büyüme geriliği geliştikten sonra geç dönemde başlanmasına kıyasla daha düşük maliyetli olabilir. KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) rehberi, beslenme tedavisi başladıktan sonra üç ay içinde büyüme yakalaması için yeterli olacak büyüme hızına ulaşılmıyorsa BH tedavisinin hemen başlanmasını önermektedir (18) (DIII). Büyüme hızının düşük olması sonuçta boy kısalığına yol açacağından, süt çocukluğu döneminde üç ay, daha büyük çocuklarda altı ay süreyle uzama hızı %25'in altında ise, boy % 3-10 arasında olan KBH'lı çocuklarda BH verilmesinin düşünülmesi tavsiye edilmektedir (62) (DIII). Ancak, bu yaklaşımı destekleyecek herhangi bir randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu konuda kesin ve net veriler vermek zordur. Olguların tek, tek değerlendirilerek özelliklerine göre karar verilmesi en uygun olacaktır.

**KBH Evre 1 veya 2 olan kısa boylu çocuklarda nefropatik sistinoz gibi büyüme geriliğine yol açan başka bir durum olmadıkça BH kullanılmasını önerilmemektedir (DIII).**

Yapılan randomize kontrollü çalışmaların biri hariç (70) tamamında BH tedavisi KBH Evre 3 veya daha ileri olgulara verilmiştir. GFH 60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan çocuklarda BH'nin etkinliğine ilişkin verilerin yetersiz olması ve hafif azalmış GFH'in uzunlamasına büyüme üzerindeki olumsuz etkisinin zayıf olması nedeniyle, KBH evre 1 veya 2 olan kısa boylu çocuklarda nefropatik sistinoz gibi büyüme geriliğine yol açan başka bir durum olmadıkça BH kullanılması önerilmemektedir (62) (DIII).

**Sistinoza bağlı KBH'ı olan çocuklarda kalıcı büyüme geriliği olması durumunda (boy <%3 ve büyüme hızı <%25) KBH'ın tüm evrelerinde BH tedavisinin başlanması önerilir (DII-2).**

Sistinozlu hastalarda ise, renal Fankoni sendromuna bağlı olarak KBH'ın erken döneminden itibaren ciddi büyüme gelişme geriliği olmaktadır ve bu olgularda evre 1-2 KBH dönemlerinde de BH kullanımı önerilmektedir. Sistinozis olgularına üç yıl süreyle BH'nin verildiği bir çalışmada, büyüme hızının başlangıca göre arttığı ve en iyi büyüme yanıtının erken evre (1-3) KBH olgularında olduğu görülmüş, büyüme yanıtının ileri evre KBH'lı olgular ve diyaliz olgularında daha düşük olduğu bulunmuştur (83) (DII-2).BH tedavisine verilen büyüme yanıtı, tedavi başlangıcındaki renal işlev düzeyi, hedef boy ve tedavi süresi ile pozitif, tedaviye başlama yaşı ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir (84) (DII-2). Diyaliz tedavisi gören çocuklarda, diyaliz yönteminden bağımsız olarak, BH tedavisine yanıt KBH'nin erken evrelerinde olan çocuklara kıyasla, önemli ölçüde azalmıştır (84, 85) (DII-2).

**Böbrek nakli yapılan ve kalıcı büyüme geriliği olan çocuklarda (boy < %3 ve büyüme hızı <%25) çocuklarda nakil sonrası bir yıl geçtikten sonra, eğer yakalama büyümesi gerçekleşmedi ise veya steroid içermeyen immün baskılama tedavisi uygun bir seçenek değil ise, bu olgulara da BH verilmesi önerilir (DIII).**

Böbrek nakli sonrası çocuklarda greft fonksiyonunun azalması ve idame steroid tedavisinin bir sonucu olarak kalıcı büyüme geriliği sık görülür (86). Steroid tedavisinin azaltıldığı protokollerin büyüme üzerine etkisini araştıran beş randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde steroid tedavisi kesilen grupta boy SDS'inde anlamlı artış olduğu saptanmıştır ve bu artış steroid tedavisinin kesildiği ilk bir yılda ve prepubertal çocuklarda daha belirgin bulunmuştur (87) (DI-2). Randomize kontrollü bir kaç çalışmada, BH tedavisinin böbrek nakli yapılmış kısa boylu prepubertal çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Beş prospektif randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği toplam 401 hastayı içeren bir meta-analiz, BH tedavisi alan hastalarda kontrol grubuna göre büyüme

hızının anlamlı derecede arttığını ve iki grup arasında birinci yılın sonunda ortalama boy SDS farkının 0,68 olduğunu göstermiştir (88) (DI-2). Bu nedenle, nakil sonrası beklenen yakalama büyümesinin gerçekleşmediği veya yüksek immünolojik risk nedeniyle steroid tedavisinin kesilmesinin mümkün olmadığı çocuklarda BH tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir. Böbrek nakli sonrası ilk bir yılda büyüme hızı yakından takip edilerek yakalama büyümesinin olup olmadığı kontrol edilmelidir (62)

**BH tedavisinin 6 aydan küçük bebeklere verilmesi önerilmemektedir (DIII).**

Beslenme tedavisi iyi düzenlenmiş evre 3-4 KBH'ı olan 16 bebeğin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada BH alan grupta boy kazanımının anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (89) (DI-1). Başka bir çalışmada ileri KBH'lı olan, 8'i diyaliz tedavisi alan, 12 bebeğe BH verilmiş ve bu olgular, BH tedavi verilmeyen daha hafif KBH'lı 15 bebek ile büyümeleri açısından karşılaştırılmıştır ve iki grubun büyüme hızlarının benzer olduğu bulunmuştur (90) (DII-3). Uluslararası çok merkezin katıldığı bir çalışmada, BH tedavisinin başka etmenlerden bağımsız olarak kronik periton diyalizi uygulanan bebek ve küçük çocuklarda boy artışı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (91) (DII-2). KBH'lı bebeklerin büyümesini ve gelişimini desteklemek için yeterli beslenmenin sağlanması kesinlikle gerekli olsa da, bazı bebekler yeterli kalori desteğine rağmen büyüme geriliği gösterir. Bu nedenle, evre 3-5 KBH olan ve diyaliz tedavisindeki bebeklerde boy ve ağırlık alımını hızlandırmak ve böbrek nakli için gerekli vücut boyutuna ulaşmak için erken BH tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir (92) (DIII). Yukarıda bahsi geçen pilot çalışmalara dâhil edilen bebeklerin çoğunluğu BH tedavisi başlangıcında üç aylıktan büyüktür. Ayrıca BH tedavisi başlamadan önce büyüme hızının değerlendirilmesi gerektiği de göz önüne alındığında, BH tedavisini altı aydan küçük bebeklere verilmesi önerilmemektedir (62) (DIII).

### **Pubertal Dönemde BH Kullanımı**

Böbrek nakli yapılmış ve puberte sırasında BH tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırıldığı iki çalışmada tedavi alanların ortalama boy kazancının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (93, 94) (DII-3). Benzer şekilde, Uluslararası Büyüme Veri tabanından (KIGS)

alınan veriler analiz edildiğinde, KBH olan olgularda pubertenin erken veya geç döneminde BH tedavisi başlanmasının toplamda ortalama boy SDS'inde artışa neden olduğu gösterilmiştir (95) (DII-2).

### **BH Tedavisi Kontraendikasyonları**

Serum PTH seviyelerinin 500 pg/ml üzerinde olduğu şiddetli ikincil hiperparatiroidizm gelişen KBH'li çocuklarda uzunlamasına büyümenin azaldığı ve femur başı epifiz kayması riskinde artış olduğu saptanmıştır (96, 97) (DII-2). BH tedavisi ile femur başı epifiz kayması riski daha da artacağından şiddetli ikincil hiperparatiroidizm olgularında BH tedavisi kontraendikedir (62) (DIII). Potansiyel proliferatif özellikleri nedeniyle şiddetli diyabetik retinopatisi veya aktif malignitesi olan hastalarda da BH tedavisi kontrendikedir (62) (DIII).

### **Tablo 5: BH Tedavi Kontraendikasyonları**

#### **BH tedavisine aşağıdaki durumlarda başlanmamalıdır:**

- Epifizleri kapalı olan hastalarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli ikincil hiperparatiroidizm (PTH>500pg/ml) olan hastalarda,
- Proliferatif veya şiddetli proliferatif olmayan diyabetik retinopatisi olan hastalarda,
- Renal transplantasyondan sonraki ilk bir yıl boyunca,
- Akut kritik hastalığı olan hastalarda,
- Aktif malignitesi olan hastalarda.

### **BH Tedavisinin Başlanmasına ve İzlemine İlişkin Öneriler**

**KBH'da BH'nin 0,045–0,05 mg/kg/gün dozunda verilmesi önerilir ( DI-2).**

Yapılan randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda günlük 28-30 IU/m<sup>2</sup>/hafta (0,045–0,05mg/kg/gün) dozunda BH verilen gruplar, tedavi verilmeyen veya plasebo verilen gruplarla kıyaslanmış ve bu dozda verilen BH tedavisinin lineer büyümeyi iyileştirdiği görülmüştür (70, 76, 78, 89, 98, 99, 100) (DI). Bazı çalışmalarda 14 IU/m<sup>2</sup>/hafta (0,023 mg/kg/gün) dozundaki tedavi ile 28 IU/m<sup>2</sup>/hafta dozundaki tedavi karşılaştırılmıştır ve bu çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde bir yıllık tedavi sonrasında 28 IU/m<sup>2</sup> /hafta dozunda BH alan olgularda boy artışının 1,18 cm/yıl, uzama hızı SDS'inin ise 1,48 SDS daha fazla olduğu saptanmıştır (74, 101, 102, 103) (D1-2). Başka bir çalışmada ise 28 IU/m<sup>2</sup>/hafta dozundaki tedavi ile 56 IU/m<sup>2</sup>/hafta dozundaki tedavi karşılaştırılmış ve iki grup arasında boy SDS değişimi ve büyüme hızı açısından fark olmadığı saptanmıştır (93) (D1-1). Bu nedenle BH tedavisinin hastanın yaşına bakılmaksızın günde 0,045-0,05 mg/kg dozunda uygulanması ve belirli aralıklarla vücut ağırlığına göre doz ayarlaması önerilmektedir (62).

**Hastalar 3-6 ayda bir kontrole çağrılmalı (yaşı küçük ve ileri evre KBH olanlar daha sık ) ve boy, büyüme hızı, puberte evresi, böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri, glukoz, kalsiyum, fosfat, bikarbonat, PTH, kemik yaşı izlemi (yilda bir) değerlendirilmelidir (DIII).**

Tedavi başladıktan sonra, olgular tedaviye verdikleri yanıt ve yan etkiler açısından 3-4 ayda bir izlenmelidir. Olguların boy, ağırlık, oksipitofrontal baş çevreleri (Üç yaşa kadar), ergenlik evreleri, beslenme durumları, fundus incelemeleri, serum biyokimyası ve PTH düzeyleri takip edilmelidir. Yılda bir kemik yaşları belirlenmelidir. Tedavi verilmesindeki ana amaç erişkin boyu normale getirmektir. Tedavide hedeflenen son nokta bireysel genetik hedef boya veya normal yetişkin boya (toplum referansına göre >%3) ulaşmaktır (62) (DIII).

### **BH Tedavisinin Potansiyel Yan Etkileri**

BH tedavisi alan ve almayan KBH olgularının değerlendirildiği geniş kohort çalışmalarında, BH tedavisinin malignite, femur epifiz kayması, avasküler nekroz, intrakraniyal hipertansiyon, glukoz intoleransı, pankreatit veya sıvı retansiyonu yapmadığı, kronik böbrek yetmezliğine özgü yan etkiler açısından değerlendirildiğinde ise kemik yaşı

ilerlemesini artırmadığı, son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırmadığı ve transplant hastalarında akut rejeksiyon riskini arttırmadığı bildirilmiştir (68, 73, 89, 104) (DII-2). KBH olan olgularda obezite insidansı son yıllarda belirgin bir şekilde artmıştır ve bozulmuş glukoz toleransı riskinin artması nedeniyle bu hastalara BH tedavisi başlarken glukoz metabolizmasının yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir (62) (DIII). Ayrıca nefropatik sistinozisli hastalarda, BH tedavisinden bağımsız olarak artmış diyabetes mellitus riski vardır (105) (DII-2). BH tedavisi ile insülin salgılanmasının artmasına ve tedavi sürecinde hiperinsülinemi devam etmesine rağmen, kanıtlar BH tedavisinin glukoz toleransı üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir (106) (DII-2).

**BH tedavisi altında intrakraniyal hipertansiyon gelişmiş ise tedavi sonlandırılmalıdır (DIII).**

BH tedavisi alan 65204 olguda intrakraniyal hipertansiyon (IH) insidansının değerlendirildiği bir çalışmada, IH'nin en sık KBH hastalarında geliştiği (2144 KBH olgusunun 10'unda) gösterilmiş ve KBH'nin IH gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (107) (DII-2). BH tedavisine başlanılmadan önce fundoskopik değerlendirme yapılmalı ve tedavi altında IH gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır (62) (DIII)

**Şiddetli ikincil hiperparatiroidizmi gelişen hastalarda (PTH >500 pg/ml) BH tedavisi kesilmelidir. PTH istenen hedef aralığına döndüğünde BH yeniden başlatılabilir (DIII).**

BH tedavisi altında ikincil hiperparatiroidizmin şiddetlenmesi nadiren bildirilmiştir. Bu durumun nedeni net değildir, BH'nin paratiroid bezinde doğrudan uyarıcı etkisi olabileceği veya kalsiyum ve fosfor metabolizmasında hafif değişikliklere yol açarak PTH sentezini uyurabileceği düşünülmektedir (97, 108) (DIII). Ayrıca, BH tedavisi ile artan uzunlamasına kemik büyümesi, önceden var olan renal osteodistrofiyi alevlendirebilir. Bu



nedenle, BH tedavisi öncesi KBH ilişkili MKH'nin uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (109) (DIII). Şiddetli ikincil hiperparatiroidizmi (PTH >500 pg/ml) gelişen olgularda BH tedavisi durdurulmalıdır. PTH seviyeleri istenen hedef aralığa döndüğünde BH tedavisi tekrar başlanabilir (37, 110) (DIII).

**BH tedavisi esnasında femur başı epifiz kayması gelişen hastalarda BH tedavisi sonlandırılmalıdır (DIII).**

BH tedavisi ile hızlı büyüme femur başı epifiz kayması riskinin artmasına yol açabilir. Bu nedenle bulgu varlığında kemik grafileri değerlendirilmeli, eğer femur başı epifiz kayması tanısı doğrulanırsa BH tedavisi kesilmelidir (62) (DIII).

**GFH'de açıklanamayan bir düşüş olması durumunda BH tedavisi kesilmelidir (DIII).**

Randomize kontrollü çalışmalarda BH tedavisinin diyaliz almayan KBH olgularında böbrek işlevleri üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmemiştir (103) (DI-2). Bununla birlikte, serum kreatinin seviyesinde artış olduğuna ilişkin anektodal raporlar mevcut olduğundan, böbrek fonksiyonunun KBH evresine göre yakından izlenmesini, örneğin evre 3-4 KBH hastalarında üç aylık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Eğer tahmini GFH'de açıklanamayan bir düşüş olursa BH tedavisinin kesilmesi gerekebilir (62) (DIII). Böbrek nakli yapılmış hastalarda BH tedavisinin etkisinin değerlendirildiği beş randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde tedavi alan grup ile almayan grup arasında rejeksiyon gelişme oran ve  $\Delta$  GFH açısından fark olmadığı saptanmıştır (111) (DI-2).

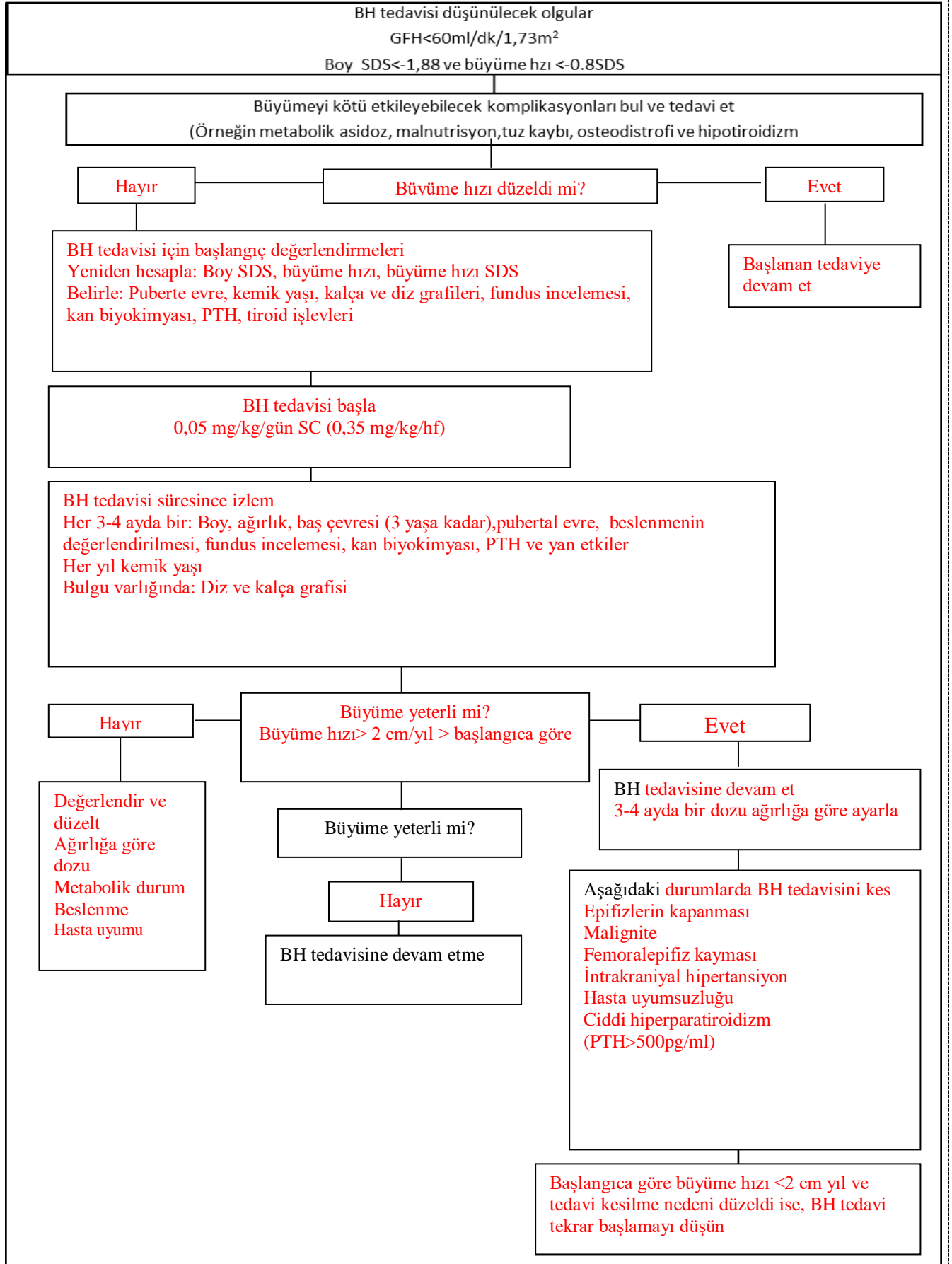
**Tedavi yanıtı iyi değilse (tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı - tedavi öncesi büyüme hızı <2 cm yıl ise; BH tedavisine uyumun gözden geçirilmesi, serum IGF düzeyinin ölçümü, vücut ağırlığına göre BH dozunun gözden geçirilmesi, tedavi öncesinde düzeltilmesi önerilen nutrisyonel ve metabolik faktörlerin gözden geçirilmesi önerilir. Optimal beslenme ve metabolik kontrole rağmen BH tedavisine yanıt yok ise tedavi sonlandırılmalıdır. Tüm olgularda böbrek nakli sırasında BH tedavisi durdurulmalıdır (DIII).**

BH tedavisinin ilk yılındaki uzama hızı tedavi öncesi büyüme hızına göre yılda 2 cm'den daha fazlaysa, yeterli büyüme yanıtı olarak kabul edilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda tedavi alan olgularda büyüme hızında ortalama 3,8 cm/yıl artış olduğu görülmüştür (103) (DI-2). BH tedavisine yeterince yanıt vermeyen olgularda, tedavi uyumu, serum IGF-1 düzeylerinin, ağırlığa göre ayarlanmış BH dozunun gözden geçirilmesi ve BH tedavisine başlamadan önce önerildiği gibi büyümeyi etkileyen beslenme ve metabolik faktörlerin yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (35) (DIII). Daha yüksek dozların büyüme yanıtını değiştirmede gösterildiğinden, tedaviye yanıt alınamayan olgularda daha yüksek dozda BH tedavisi verilmesi önerilmemektedir. BH tedavisine en az altı ay süreyle yeterli yanıt vermeyen hastalarda BH tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Sendromik böbrek hastalığı, BH tedavisine yetersiz yanıtın bir diğer nedeni olabilir. Bununla birlikte, tedaviye uyumsuzluk veya olgunun kilosuna uygun BH tedavisi alıp almadığı kontrol edilmelidir. Tedaviye yanıt vermeyen tüm olgularda yukarıda belirtilen KBH ile ilişkili büyümeyi sınırlayan risk faktörlerinin uygun şekilde tedavi edilip edilmediği değerlendirilmelidir. Gerektiğinde bu sorunları çözmek için BH geçici olarak durdurulabilir.

**Geç ergenlik çağındaki ergenlerde, boy hızı yılda 2 cm'nin altına düşerse ve/veya radyografide epifiz büyüme plakları kapanmışsa, daha fazla büyüme potansiyeli beklenemeyeceğinden BH kesilmelidir (DIII).**

## **Sonuç**

KBH olan olgularda büyüme geriliği önemli sorunlardan biridir. Bu çocuklarda büyüme geriliğinin birçok nedeni vardır. Malnutrisyon ve metabolik asidoz gibi bozukluklar ile birlikte BH ve IGF-1 yolağı da bu çocuklarda etkilenmektedir. Eldeki veriler KBH olan olguların BH tedavisinden yararlandığını ve tedavinin olabildiğince güvenli olduğunu göstermektedir. Bu konuda nefrolog ve endokrinologların farkındalıklarının artması ve daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.



**Şekil 1:** KBH olan çocuklarda büyüme geriliği ve tedavisi için önerilen yolak (62. Kaynaktan uyarlanmıştır)

## **KAYNAKLAR:**

1. André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(7):685-691.
2. Mahan JD, Warady BA, Fielder P; Concensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):917-930.
3. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830.
4. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report: Renal transplantation, dialysis, and chronic renal insufficiency.
5. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, et al. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):92-99.
6. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):811-819.
7. Furth SL, Stablein D, Fine RN, Powe NR, Fivush BA. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics.* 2002;109(5):909-913.
8. Mekahli D, Ledermann S, Gullett A, Rees L. Evaluation of quality of life by young adult survivors of severe chronic kidney disease in infancy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(8):1387-1393.
9. Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, Mendley SR, Hooper SR, Yadin O, et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr.* 2013;163(3):736-41.
10. Silverstein DM. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:205.
11. Kuizon BD, Salusky IB. Growth retardation in children with chronic renal failure. *J Bone Miner Res.* 1999;14(10):1680-1690.

12. Mahan JD. Applying the Growth Failure in CKD Consensus Conference: evaluation and treatment algorithm in children with chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16 Suppl A:68-78.
13. A. Jones RW, Rigden SP, Barratt TM, Chantler C. The effects of chronic renal failure in infancy on growth, nutritional status and body composition. *Pediatr Res.* 1982;16(9):784-791.
14. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(11):615-623.
15. Ravelli AM, Ledermann SE, Bisset WM, Trompeter RS, Barratt TM, Milla PJ. Foregut motor function in chronic renal failure. *Arch Dis Child.* 1992;67(11):1343-1347.
16. Armstrong JE, Laing DG, Wilkes FJ, Kainer G. Smell and taste function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(8):1497-1504.
17. Daschner M, Tönshoff B, Blum WF, Englaro P, Wingen AM, Schaefer F, et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1074-1079.
18. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 2).
19. Arnold WC, Danford D, Holliday MA. Effects of caloric supplementation on growth in children with uremia. *Kidney Int.* 1983;24(2):205-209.
20. Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--growth. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1245-1252.
21. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):10-17.
22. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1195-1204.
23. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(10):1689-1702.
24. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;(4):CD006863
25. Uauy RD, Hogg RJ, Brewer ED, Reisch JS, Cunningham C, Holliday MA. Dietary protein and growth in infants with chronic renal insufficiency: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group and the University of California, San Francisco. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(1):45-50.

26. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE, et al. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(11):2418-2426.
27. Wingen AM, Fabian-Bach C, Mehls O. Evaluation of protein intake by dietary diaries and urea-N excretion in children with chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Clin Nephrol.* 1993;40(4):208-215.
28. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2132-2140.
29. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikaly MG, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):1987-1995.
30. Challa A, Krieg RJ, Thabet MA, Veldhuis JD, Chan JCM. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 1): E547-53.
31. Challa A, Chan W, Krieg RJ, Thabet MA, Liu F, Hintz RL, Chan JCM. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth factor and growth hormone receptor. *Kidney Int.* 1993;44(6):1224-1227.
32. Williams B, Layward E, Walls J. Skeletal muscle degradation and nitrogen wasting in rats with chronic metabolic acidosis. *Clin Sci (Lond).* 1991;80(5):457-462.
33. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest.* 1996;97(6):1447-1453.
34. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):195-204.
35. Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1421-1435.
36. Cusumano AM. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;31(113):49-55.

37. Haffner D, Schaefer F. Searching the optimal PTH target range in children undergoing peritoneal dialysis: new insights from international cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):537-545.
38. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(7):1098-1113.
39. Chesney RW, Hamstra A, Jax DK, Mazess RB, DeLuca HF. Influence of long-term oral 1,25-dihydroxyvitamin D in childhood renal osteodystrophy. *Contrib Nephrol.* 1980;18:55-71.
40. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):151-159.
41. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1(SUPPL. 1):33-38.
42. Boehm M, Riesenhuber A, Winkelmayr WC, Arbeiter K, Mueller T, Aufricht C. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1189-1193.
43. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85(1):49-61.
44. Tönshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(3):279-289.
45. Tönshoff B, Edén S, Weiser E, Carlsson B, Robinson IC, Blum WF, et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia. *Kidney Int.* 1994;45(4):1085-1092.
46. Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(3):313-318.
47. Tönshoff B, Cronin MJ, Reichert M, Haffner D, Wingen AM, Blum WF, et al. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1007-1013.



48. Tönshoff B, Powell DR, Zhao D, Durham SK, Coleman ME, Domené HM, et al. Decreased hepatic insulin-like growth factor (IGF)-I and increased IGF binding protein-1 and -2 gene expression in experimental uremia. *Endocrinology*. 1997;138(3):938-946.
49. Blum WF. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;379(379):24-31.
50. Hanna JD, Santos F, Foreman JW, Chan JCM, Han VKM. Insulin-like growth factor-I gene expression in the tibial epiphyseal growth plate of growth hormone-treated uremic rats. *Kidney Int*. 1995;47(5):1374-1382.
51. Frystyk J, Ivarsen P, Skjærbæk C, Flyvbjerg A, Pedersen EB, Ørskov H. Serum-free insulin-like growth factor I correlates with clearance in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;56(6):2076-2084.
52. Kiepe D, Ulinski T, Powell DR, Durham SK, Mehls O, Tönshoff B. Differential effects of insulin-like growth factor binding proteins-1, -2, -3, and -6 on cultured growth plate chondrocytes. *Kidney Int*. 2002;62(5):1591-1600.
53. Tönshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O. Serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1, 2, and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2684-2691.
54. Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum WF, Wingen AM, Mehls O, et al. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(7):589-597
55. Durham SK, Mohan S, Liu F, Baker BK, Lee PD, Hintz RL, et al. Bioactivity of a 29-kilodalton insulin-like growth factor binding protein-3 fragment present in excess in chronic renal failure serum. *Pediatr Res*. 1997;42(3):335-341.
56. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1610-1616.
57. Powell DR. Effects of renal failure on the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 2).
58. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(1):41-48.

59. Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Schärer K. Immunoreactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. *Kidney Int.* 1994;45(5):1465-1476.
60. Haffner D, Zivicnjak M. Pubertal development in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):949-964.
61. Wuhl E, Schaefer F. Puberty in chronic renal failure. *Adv Ren Replace Ther.* 1999;6(4):335-343.
62. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(9):577-589.
63. Levene I. Towards evidence based medicine for paediatricians. Question 1: Is measurement of sodium from capillary blood accurate enough for clinical decision making? *Arch Dis Child.* 2014;99(5):481-482.
64. Schaefer F, Seidel C, Binding A, Gasser T, Largo RH, Prader A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res.* 1990;28(1):5-6.
65. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int.* 2004;66(2):792-800.
66. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):793-799.
67. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, Wingen AM, Rigden S, Mehls O. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):283-287.
68. Powell DR, Durham SK, Liu F, Baker BK, Lee PD, Watkins SL, et al. The insulin-like growth factor axis and growth in children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1654-1661.
69. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Kaskel FJ, Stewart C, Wilson TA. Growth hormone treatment in growth retarded children with end stage renal failure: effect on free/dissociable IGF-I levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997;10(2):197-202.
70. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr.* 1994;124(3):374-382.

71. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000;343(13):923-930.
72. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr.* 2003;142(5):539-545.
73. Guest G, Bérard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(6):437-446.
74. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, De Jong MC, Donckerwolcke RA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, et al. Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1185-1190.
75. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(7):701-706.
76. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Lee PD, Durham SK, et al. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.* 1997;51(6):1970-1979.
77. Van Dyck M, Gyssels A, Proesmans W, Nijs J, Eeckels R. Growth hormone treatment enhances bone mineralisation in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr.* 2001;160(6):359-363.
78. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int.* 2002;62(2):688-696.
79. Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT, Knight JF. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2001;139(4):560-567.
80. Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(3):404-408.
81. Kari JA, Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):618-621.

82. A. Jones RW, Rigden SP, Barratt TM, Chantler C. The effects of chronic renal failure in infancy on growth, nutritional status and body composition. *Pediatr Res.* 1982;16(9):784-791.
83. Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, Hoff WV, Mehls O. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr.* 2001;138(6):880-887.
84. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, Nissel R, Tönshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(10):1899-1907.
85. Wühl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):294-298.
86. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(4): 739-746.
87. Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, et al. Steroid Avoidance or Withdrawal Regimens in Paediatric Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(3):e0146523.
88. Wu Y, Cheng W, Yang XD, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients--a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):129-133.
89. Santos F, Moreno ML, Neto A, Ariceta G, Vara J, Alonso A, et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1190-1197.
90. Mencarelli F, Kiepe D, Leozappa G, Stringini G, Cappa M, Emma F. Growth hormone treatment started in the first year of life in infants with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(5):1039-1046.
91. Rees L, Azocar M, Borzych D, Watson AR, Büscher A, Edefonti A, et al. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am Soc Nephrol.* 2011;22:2303-2312.

92. Franke D, Živičnjak M, Ehrich JHH. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1093-1096.
93. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet (London, England).* 1994;343(8909):1313-1317.
94. Gil S, Aziz M, Adragna M, Monteverde M, Belgorosky A. Near-adult height in male kidney transplant recipients started on growth hormone treatment in late puberty. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):175-180.
95. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1359-1365.
96. Borzych D, Rees L, Ha IS, Chua A, Valles PG, Lipka M, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2010;78(12):1295-1304.
97. Watkins SL. Is severe renal osteodystrophy a contraindication for recombinant human growth hormone treatment? *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):351-354.
98. Hokken-Koelega A, Stijnen T, de Jong RC, Donckerwolcke RA, Groothoff JW, Wolff ED, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. *Kidney Int Suppl.* 1996;53:S128-34.
99. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM, Wolff ED, de Jong MC, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet (London, England).* 1991;338(8767):585-590.
100. Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. *British Association for Pediatric Nephrology. Arch Dis Child.* 1998;79(6):481-487.
101. Hertel NT, Holmberg C, Rönholm KAR, Jacobsen BB, Olgaard K, Meeuwisse GW, et al. Recombinant human growth hormone treatment, using two dose regimens in children with chronic renal failure--a report on linear growth and adverse effects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(5):577-588.
102. Kitagawa T, Ito K, Ito H, Sakai T, Wada H, Kajiwara N. GH treatment of children with chronic renal insufficiency: a Japanese clinical trial. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 1997;6(10):73-80.

103. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;2012(2):CD003264.
104. Mentser M, Breen TJ, Sullivan EK, Fine RN. Growth-hormone treatment of renal transplant recipients: the National Cooperative Growth Study experience--a report of the National Cooperative Growth Study and the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 2):S20-4.
105. Filler G, Amendt P, Von Bredow MA, Rohde W, Ehrich JHH. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *Eur J Pediatr.* 1998;157(9):738-742.
106. Saenger P, Attie KM, DiMartino-Nardi J, Fine RN. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years: Chronic renal insufficiency compared with growth hormone deficiency, Turner syndrome, and idiopathic short stature. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):261-263.
107. Noto R, Maneatis T, Frane J, Alexander K, Lippe B, Aaron Davis D. Intracranial hypertension in pediatric patients treated with recombinant human growth hormone: data from 25 years of the Genentech National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9-10):627-631.
108. Bacchetta J, Wesseling-Perry K, Kuizon B, Pereira RC, Gales B, Wang HJ, et al. The skeletal consequences of growth hormone therapy in dialyzed children: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(5): 824-832.
109. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med.* 2018; 168(6):422-430.
110. Cusumano AM. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;31(113):49-55.
111. Wu Y, Cheng W, Yang XD, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients-a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):129-133.

# ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ-ERİŞKİN DOZ BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

## Doğuş Vurallı Karaoğlan

Büyüme hormonu eksikliğinin (BHE) etkileri bireyin yaşamın hangi döneminde olduğu ile yakın ilişkilidir. Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonunun (BH) en önemli etkisi lineer büyüme üzerinedir. Çocukluk yaş grubunda BH tedavisinin amacı; BHE olan bireyin toplum için olağan sınırlar içinde ve hedef boyuna uygunulaşabileceği en uzun boya ulaşmasını sağlamaktır. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda büyümeyi sağlayacak yüksek dozda BH kullanılması tercih edilmektedir. Çocukluk çağında BHE tanısı ile izlenen ve BH tedavisi kullanan bireylerin yalnızca küçük bir kısmında erişkin dönemde de BH tedavisi ihtiyacı devam etmektedir. Çocuklukta BHE'nin tüm dereceleri BH replasmanı için aday olarak kabul edilirken, erişkinlerde günümüzde sadece ağır, tam (komplet) BHE olan olgular tedavi edilmektedir.

Büyüme erkeklerde ortalama 16,5-17 yaş, kızlarda ise 14,5-15 yaş arasında tamamlanır. Kas kütlesi, kas gücü ve kemik mineral içeriğinin artması ise yirmili yaşların ortalarına kadar devam etmektedir. Büyümenin tamamlandığı, ancak erişkin kemik ve kas kütlesine henüz ulaşılmamış olan bu döneme 'geçiş dönemi' denmektedir. Bu dönem orta-geç ergenlik döneminden erişkin boya ulaştıktan sonraki 6-7 yıla kadar devam etmekte ve ortalama 15-25 yaş arası olan dönemi kapsamaktadır (1, 2). Geçiş dönemi, geç ergenlikte başlayıp tam erişkinliğe ulaşmayla sona eren fiziksel ve psikososyal değişimi tanımlamak için de kullanılmaktadır.

## Öneriler

**Geçiş dönemi, orta-geç ergenlik döneminde başlayan ve erişkin boya ulaştıktan sonraki 6-7 yıla kadar devam etmekte olan dönemi kapsamaktadır (D-I-3).**

**Geçiş dönemi ve erişkin dönemde BH tedavisinin amacı, erişkin BHE ile ilişkili metabolik, fonksiyonel ve psikolojik bozuklukları düzeltmektir (D-I-3)**

Geçiş ve erişkin döneminde BH tedavisi BH'nin boy uzaması dışındaki lipoliz, kas kütlesi ve kemik mineralizasyonunda artış, kardiovasküler hastalık riskinde azalma, egzersiz toleransında artış gibi diğer metabolik etkilerinden faydalanmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullanılmaktadır (3). Yaşam kalitesinde azalma BHE olan erişkinlerde BH tedavisine başlamak için bir kriter olduğundan somatik ve psikolojik yakınmaları olan olgularda yaşam kalitesi değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

**Kalıcı BHE olan olgularda geçiş ve erişkin döneminde BH tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (D-I-3).**

Kalıcı BHE olan olgularda geçiş döneminde ve erişkin dönemde BH tedavisine devam edilmesi, BH tedavisinin erişkin vücut kompozisyonu ve vücut yağının bölgesel dağılımı üzerine pozitif etkisi ve kemik mineral içeriğinde artış sağlaması nedeniyle önerilmektedir (3-6).

**BHE dışında diğer endikasyonlarla çocukluk çağında BH tedavisi alan bireylerde geçiş dönemi ve erişkin dönemde BH tedavisine devam edilmesi önerilmemektedir (D-I-3).**

BHE dışında diğer endikasyonlarla (Turner sendromu, Noonan sendromu, Prader Willi sendromu, kronik böbrek yetersizliği, idiyopatik boy kısalıkları, düşük doğum ağırlığı olan çocuklar) BH tedavisi alan bireylerde erişkin dönemde BH tedavisine devam edilmesi önerilmemektedir. Ancak Prader Willi sendromu olan bireylerde BH tedavisinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkisinin devamı açısından bazen erişkin dönemde de BH tedavisine devam edilebilir (1, 3, 7, 8).



**Geçiş döneminde ve erişkin dönemde BHE açısından testler ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır (D-I-3).**

Çocukluk döneminde izole ve idiyopatik BHE tanısı olan olguların değişik verilerde %25-75 gibi azımsanmayacak bir oranının BH tedavisi kesildikten sonra erişkin dönemde tekrar test edildiğinde BH salgılarının normale geldiği gösterilmiştir (9). Özellikle daha önceden dinamik testlerde kısmi BHE (zirve BH, 5-10 ng/ml) tanısı konmuş olgularda tekrar testlerinde BH yanıtının normal saptanma olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle çocukluk döneminde BHE başlayan ve BH tedavisi kullanan ergenlerin geçiş ve erişkin dönemde BH tedavisi alıp almayacağı yönünde değerlendirilme yapılmalıdır (3).

**Kalıcı BHE olasılığı yüksek olan olgularda, BH tedavisi kesildikten sonra IGF-1 değerinin  $\leq -2$  SDS saptanması BHE tanısı için yeterlidir. Bu olgularda eğer IGF-1  $> -2$  SDS ise, bir BH uyarı testi (BHUT) uygulanmalıdır. Testte zirve BH yanıtı düşük ise BHE tanısı doğrulanır (D-I-3).**

Literatürde kalıcı BHE olasılığı yüksek olan olgularda, BH tedavisi kesildikten sonra IGF-1 değerinin  $\leq -2$  SDS saptanmasının BHE tanısı için yeterli kanıt olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir (1, 3). Eğer IGF-1  $> -2$  SDS ise, bir BH uyarı testi (BHUT) uygulanmalı ve testte düşük BH yanıtı gösterilirse BHE tanısı yeniden teyit edilmiş olmaktadır (Şekil 1) (3).

**Yeniden test edildiğinde BHE çıkma olasılığı düşük olan olgulara IGF-1 ölçümü ve bir BHUT'nin birlikte uygulanması önerilmektedir (D-I-3).**

Yeniden test edildiğinde BHE çıkma olasılığı düşük olan olgulara IGF-1 ölçümü ve bir BHUT'nin birlikte uygulanması önerilmektedir (3). IGF-1 ölçümü ve zirve BH yanıtının her ikisi de düşüğe BHE tanısı doğrulanır. Her ikisi de normale, BH tedavisi gerekli değildir. İki test birbiri ile uyumsuz (yani bir düşük ve bir normal test) ise takip önerilir. Normal IGF-1 seviyelerinin ağır BHE'yi olasılık dışı bırakmadığı bilinmelidir. BHE'nden şüphelenilen ancak IGF-1 seviyeleri normal olan olgular uyarı testleriyle incelenmelidir.

Çocuklukta BHE tanısı ile izlenen genç erişkinlerde büyüme ve ergenlik dönemi gelişiminin tamamlandığı düşünüldüğünde, BHE tanısının yeniden değerlendirilmesi ve bu olgularda BH salgısının tekrar test edilmesi önerilir. Test tekrarı için en uygun zaman bireyin erişkin boyunun (kemik yaşı kızlarda 14-15 veya erkeklerde 16-17) %98-99'una ulaştığı yaş veya yeterli BH replasmanı altında 2-2,5 cm/yıldan daha düşük büyüme hızına sahip olduğu dönem olarak tanımlanabilir (10). Literatürde en sık rastlanılan test tekrarı yapılma zamanı da bu geçiş dönemidir. Tekrar test yapmanın gerekli görüldüğü bireylerde uyarı testi yapmadan önce BH tedavisine bir süre ara verilmesi gerekir. Konsensuslar ve klinik uygulama rehberleri BH'nun kesilmesi ile test tekrarı arasında 1-3 aylık bir aralık olmasını önermektedir (11).

**Çocuklukta BHE tanısı ile izlenen olguların BHE'nin kalıcı olup olmadığının değerlendirilmesinde, test tekrarı için en uygun zaman bireyin erişkin boyunun (kemik yaşı kızlarda 14-15 veya erkeklerde 16-17) %98-99'una ulaştığı yaş veya yeterli BH replasmanı altında 2-2,5 cm/yıldan daha düşük büyüme hızına sahip olduğu dönemdir (D-II-2).**

Çocukluk döneminde idiyopatik izole BHE tanısı ile BH tedavisi alan olgulara geçiş döneminde veya erişkin dönemde BHE açısından test tekrarı yapılarak tekrar değerlendirme yapılması önerilmektedir(3, 12).

**Çocukluk döneminde idiyopatik izole BHE tanısı ile BH tedavisi alan olgulara geçiş dönemi veya erişkin dönemde BHE tanısını doğrulamak amacı ile tekrar testi ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır (D-I-3).**

Çeşitli nedenlerle çocukluk döneminde santral sinir sistemi ışınlanması yapılan ve BHE tanısı ile izlenen olgular ileriki dönemde BHE açısından tekrar test edildiklerinde yaklaşık %50'sinde BH yanıtı normal bulunmuş olup bu olgulara geçiş döneminde test tekrarı yapılması önerilmektedir(1). Geçiş döneminde BHE saptanmasa bile radyasyonun neden olduğu hipotalamik ve hipofizer hasar radyasyon tedavisinin bitiminden sonraki 5-10 yılda ilerleyebileceği için erişkin dönemde de bu olgular tekrar testleri ile değerlendirilmeye devam edilmelidir.

**Çocukluk döneminde santral sinir sistemi ışınlanması yapılan ve eşlik eden BHE olan olgulara geçiş dönemi veya erişkin dönemde BHE tanısını doğrulamak amacı ile tekrar testi ile yeniden değerlendirme yapılmalıdır (D-I-3).**

Erişkin dönemde yeni ortaya çıkan hipotalamus-hipofiz hastalığı belirti ve semptomları olanlara BHE açısından BHUT yapılmalıdır. Travmatik beyin hasarı hipopitüitarizmin bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Travmatik beyin hasarının şiddeti, hipofiz disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili değildir. BH eksenli travmatik beyin hasarından sonra iyileşebileceğinden, BHUT travmadan en erken 12 ay sonra yapılmalıdır (3).

**Erişkin dönemde yeni ortaya çıkan hipotalamus-hipofiz hastalığı belirti ve semptomları olanlara ve travmatik beyin hasarı veya subaraknoid kanaması olanlara BHE tanısını doğrulamak amacı ile BH uyarı testleri ile değerlendirme yapılmalıdır (D-I-3).**

Hipofizer bölgeyi ilgilendiren kitle lezyonu (kraniyofarenjioma vb.) ve/veya geçirilmiş hipofizer cerrahiye sekonder gelişen çoğul hipofizer hormon eksiklikleri (ÇHHE) olan olgularda, ÇHHE'ye yol açan moleküler genetik çalışması yapılmış transkripsiyon faktör mutasyonları (örn. POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3 ve LHX4) olan veya tanımlanmış bir mutasyonla (örn. BH, BHRHR, SOX3) ilişkilendirilen izole BHE olan olgularda, orta hat kusurları veya hipofizer sap agenezisi ve ektopik arka hipofiz gibi doğumsal yapısal hipotalamik-hipofizer bozuklukları olan olgularda kalıcı BHE olasılığı çok yüksek olduğundan tekrar testlerinin yapılmasına gerek yoktur (3). Yapısal hipofizer bozuklukla birlikte olsun veya olmasın ÇHHE olan olgularda da kalıcı BHE olasılığı yüksektir (13). Üç hipofizer hormon eksikliği olan olgularda BHE'nin erişkin dönemde de devam etme olasılığı %96, dört hipofizer hormon eksikliği olanlarda %99'dur (14). Bu nedenle bu olgularda BHUT tekrarına gerek yoktur.

**Hipofizer bölgeyi ilgilendiren kitle lezyonu ve/veya geçirilmiş hipofizer cerrahiye sekonder hipofizer hormon eksiklikleri olan olgulara, hipofizer hormon eksikliğine yol açan genetik mutasyonları olan olgulara, orta hat kusurları veya doğumsal yapısal hipotalamik-hipofizer bozuklukları olan olgulara ve çoğul hipofizer hormon eksikleri olan olgulara BHE'ni değerlendirmek için tekrar testleri yapılmasına gerek yoktur (D-I-3).**

İnsülin tolerans testi (ITT) hipoglisemiye yol açabileceği için çocukluk döneminde çok

fazla tercih edilmezken, erişkinlerde ve geçiş döneminde tercih edilmekte ve bu dönemde BHE'nin tanısı için en güvenilir ve altın standart test olarak kabul edilmektedir (3). Eşik değer olarak zirve BH düzeyi <5,1 ng/mL kabuledilirse %95 sensitivite ve %92 spesifite göstermekte iken eşik değer <3,3 ng/mL kabul edildiğinde spesifite %95'e ulaşmaktadır. Erişkinlerde ağır (komplet/tam) BHE tanısı ITT'ye yanıt olarak zirve BH yanıtının <3 ng/ml olması şeklinde tanımlanmıştır ve bu erişkinlerde BH replasman tedavisi için kabul edilen kriterdir (15). Ancak bu değer geçiş dönemi için düşük bulunmaktadır. Normal çocuklarda BHUT'ye en iyi BH yanıtı geç ergenlikte BH seviyesinin 5 ng/ml değerini aştığında ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Bu nedenle ITT uygulanan olgularda geçiş döneminde komplet BHE tanı kriteri olarak zirve BH yanıtının <5 ng/ml olması önerilmektedir (16, 17).

**İnsülin tolerans testi geçiş dönemi ve erişkin dönemde tekrar testi olarak tercih edilen altın standart testtir. Erişkin dönemde insülin tolerans testinde zirve BH yanıtının <3 ng/ml olması ve geçiş döneminde zirve BH yanıtının <5 ng/ml olması ağır BHE tanısını doğrular (D-I-3).**

ITT uygulamasının kontrendike olduğu koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, epilepsi, transkraniyal cerrahi gibi hipogliseminin riskli olacağı durumlarda glukagon ile yapılan BHUT uygulanabilir (3). BH salgılatıcı hormon (GHRH)+arjinin testi de geçiş dönemi ve erişkin dönemde BHUT testi olarak uygulanabilir (3). GHRH+arjinin testinde GHRH doğrudan hipofizi uyardığı için hipotalamik kaynaklı BHE olan olgularda yanlış şekilde normal BH yanıtı alınabilir (18). Erişkin dönemde glukagon testi için önerilen eşik değer 3 ng/ml iken GHRH+arjinin testi için ise vücut kitle indeksi (VKİ) dikkate alınarak belirlenmiş eşik değerler; VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> için <11 ng/mL, 25-30 kg/m<sup>2</sup> için <8 ng/mL, >30 kg/m<sup>2</sup> için <4 ng/mL'dir (Şekil 1) (3). Geçiş döneminde ITT hariç diğer testlerle validasyon yapılmamıştır ve geçiş döneminde VKİ'ye göre bir değerlendirme yoktur. Tek başına klonidin ve L-dopa ile yapılan BHUT'leri erişkin dönemde ve geçiş döneminde önerilmemektedir (3, 17).

**Geçiş dönemi ve erişkin dönemde tekrar testi olarak tercih edilen diğer testler glukagon ve GHRH+arjinin ile yapılan BHUT'lerdir (D-I-3).**

Geçiş döneminde lineer büyüme tamamlanuncaya kadar (yıllık büyüme hızı 2-2,5 cm'ye düştüğünde) erişkin dönemde kullanılan dozlara kıyasla daha yüksek BH tedavi dozu (0,4-0,5 mg/gün) kullanılması önerilmektedir (11, 17-20). Geçiş döneminde erişkin BH tedavi dozu ile tedaviye başlanıp doz titrasyonunu ayda 0,1-0,2 mg olacak şekilde ve serum IGF-1 düzeyini yaş ve cinsiyet için tanımlanmış normal değerlerin üst yarısında tutacak şekilde (IGF-1 değeri 0 ve +2 SDS arasında olmalı) doz artırılması yapılması önerilmektedir (11, 17, 19, 21). Geçiş döneminde östrojen replasman tedavisi alan kızlarda BH tedavisine 0,2-0,3 mg/gün dozda başlayıp, doz titrasyonun yavaşça 0,4-0,5 mg/güne artırılması önerilmektedir.

**Geçiş döneminde erişkin dönemde kullanılan dozlara kıyasla daha yüksek BH tedavi dozu kullanılması önerilmektedir (D-I-3)**

Lineer büyüme tamamlandıktan sonra BH tedavisine devam edilmesi planlanıyorsa erişkin doz kullanımına geçilmesi önerilir. Erişkinler için BH başlangıç dozu 0,2-0,3 mg/gündür (3). Erişkin dönemde kadınlar genel olarak erkeklerden daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar ve özellikle oral östrojen replasman tedavisi kullanan kadınlarda kullanılması gereken doz daha fazladır (3). BH'nin başlangıç dozunun genç erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 0,2 ve 0,3 mg/gün ve yaşlı bireylerde 0,1 mg/gün olması önerilir (3).

**Lineer büyüme tamamlandıktan sonra BH tedavisine devam edilmesi planlanıyorsa erişkin doz kullanımına geçilmesi önerilir (D-I-3).**

Hastada seks steroidleri ile replasman yapılması gerekiyorsa, BHUT'den veya BH replasman tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır. Seks steroidleri ve BH tedavisi etkileşimi üzerine yapılan araştırmalar, oral yolla uygulanan östrojenin, BH etkisini bozarak daha yüksek dozda BH gereksinimine yol açtığını göstermiştir (3). Hipofiz yetmezliği olan kadınlarda BH gereksinimleri azalacağından, östrojenin fizyolojik olarak oral olmayan bir yolla verilmesi tercih edilir. Normal menopoz döneminden sonra seks steroid replasmanı, genel popülasyon için mevcut önerilere dayanmalıdır. Oral östrojen dozundaki herhangi bir değişiklik, BH tedavi dozunun yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Östrojenin aksine, androjen replasman tedavisi için benzer bir durum geçerli değildir.

BH ve IGF-1, inaktif kortizonu kortizole dönüştüren bir enzim olan 11b-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1'in (11b-HSD1) aktivitesini düzenleyerek glukokortikoid metabolizmasını etkiler. BH replasman tedavisi, bazı hastalarda 11b-HSD1 aktivitesini azaltarak ikincil adrenal yetmezliğin fark edilmesine neden olabilir (3). Santral adrenal yetmezliği olan hastada BH tedavisi başlanması hidrokortizon dozunun artırılmasını gerektirebilir. Glukokortikoid dozuna ihtiyacı değerlendirmek için hastanın kilo, iştah ve ruh hali gibi semptomların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir.

Hipofiz yetmezliği olan hastalarda tirotropin ölçümleri yardımcı değildir. BH, tri-iyodotironinin (T3) tiroksine (T4) periferik dönüşümünü arttırdığından, BH tedavisi önceden var olan santral hipotiroidizmin tanınmasını kolaylaştırabilir (3). Tiroksin replasman tedavisi yapılan hastalarda, BH verilmesi tiroid hormon replasman dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

**BH tedavisi ile birlikte seks steroidleri, glukokortikoid ve tiroid hormonu replasman tedavisi verildiğinde BH replasman dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır (D-III).**

Replasman tedavisine başlamadan önce ağırlık, boy ve VKİ kaydedilerek dikkatli bir klinik muayene yapılmalıdır. BH tedavisine yanıtı izlemek için vücut kompozisyonu gibi nesnel parametreler kullanılmalıdır. Vücut kompozisyonu, bel çevresi ölçümü gibi basit antropometri yöntemleri ile ölçülebilir. İzlemede Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) veya Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlananlar gibi uluslararası kabul görmüş bel çevresi önerileri ve mevcut olan yerlerde etnik temelli kılavuzlar kullanılmalıdır (3). Antropometrik ölçümlerle vücut kompozisyonu değerlendirmesi en az yılda bir yapılmalıdır (3). Mevcutsa, vücut kompozisyonundaki değişiklikleri ölçmek için dual X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılmalıdır (3). DEXA, yağsız kütle ve yağ kütlelerinin doğru ölçümünü yapar. DEXA ayrıca, BH replasman tedavisi ile düzelen önemli bir parametre olan kemik yoğunluğunu değerlendirmek için de güvenilir bir araçtır. BH tedavisinin ilk yılında, artan kemik yeniden şekillenmesi (remodeling) nedeniyle kemik mineral yoğunluğu düşebilir. Bu nedenle DEXA'nın başlangıçta ve sonrasında her iki yılda bir yapılması önerilir (3). Kemik yoğunluğu için tedavi hedeflerine ulaşılamazsa, BH dozu ve ek ilaç gereksinimi gözden geçirilmelidir.

**Erişkin dönemde BH tedavisi başladıktan sonra belli aralıklarla vücut kompozisyonu değerlendirmesi yapılmalıdır (D-I-3).**

Serum IGF-1 düzeyi, hepatik BH etkisinin bir göstergesidir ve erişkinlerde BH doz titrasyonu için en yararlı serum belirteçidir. En az yılda bir kez ölçülmelidir (3). BH doz ayarlaması durumunda, doz değişikliğinden en geç altı hafta sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır. IGF-1 seviyeleri, başlangıçta normal IGF-1 seviyeleri ile başvuran kanıtlanmış BHE'si olan hastalar dahil olmak üzere, yaş ve cinsiyete bağlı normal üst sınırın altında tutulmalıdır (3).



**Erişkin dönemde BH tedavisi başlandıktan sonra en az yılda bir olacak şekilde düzenli IGF-1 ölçümü yapılmalı ve doz ayarlanması IGF-1 sonucuna göre yapılmalıdır (D-III).**

Ön hipofiz yetmezliği olan hastalar kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altındadır. BH replasman tedavisinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerine ilişkin hiçbir kesin sonuç verisi mevcut değildir. Plasebo kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, diyastolik kan basıncı, yağ kütlesi, toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol gibi belirteçlerde BH replasman tedavisi ile iyileşmenin gerçekleştiğini gösterilmiştir (3). Bu nedenle, bel çevresi ölçümlerine ek olarak, tüm hastalarda yıllık olarak bu kardiyovasküler risk belirteçleri ölçülmelidir (3). BHE'li erişkin hasta için kardiyovasküler tedavi hedefleri, yaş ve cinsiyete bağlı normal aralıkta tutulan tüm değerler ile genel popülasyonla aynı olmalıdır. Bu hastalarda artan obezite prevalansı nedeniyle açlık glukoz seviyeleri yıllık olarak izlenmelidir.

**BH replasman tedavisi alan erişkin olgularda yıllık olarak kardiyovasküler risk belirteçleri ölçümleri yapılarak, olgular kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirilmelidir (D-I-2).**

BHE'li erişkin hastalarda yaşam kalitesi bozulmuştur. Tedavi yanıtının izlenmesinde enerji düzeyi, partner memnuniyeti, hasta olunan günleri ve canlılığa dikkat edilerek dikkatli bir öykü alınması değerlidir (3). Sorunları değerlendiren hastalığa özgü yaşam kalite anketlerinde ülke, etnik köken ve dil açısından uyarlanma yapılması gerekir ve bunlar genellikle araştırma amaçları için kullanılmaktadır.

**BH tedavisi alan erişkin hastalarda BH tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisi izlemde değerlendirilmelidir (DIII).**

BH replasmanının potansiyel yan etkileri sıvı tutulmasıyla ilişkilidir ve parestezi, eklem sertliği, periferik ödem, artralji ve miyaljileri içerir (17). Bu yan etkilerin çoğu doz azaltımı ile düzelmektedir. BH replasman tedavisi, tip 1 veya tip 2 diyabet insidansında artış ile ilişkili değildir. Ancak, insülin direncini arttırır ve zaman zaman glikoz toleransının kötüleşmesine yol açabilir (3). Bu nedenle, pozitif aile öyküsü olanlar veya obez veya daha yaşlı kişiler gibi tip 2 diyabete yatkın bireylerin dikkatli izlenmesi gerekir. Tip 2 diyabet tanısı konulursa, bu hastalığı olan herhangi bir hasta gibi tedavi edilmeli ve BH replasman tedavisine devam edilmelidir.

**Erişkinlerde BH tedavisinin olası yan etkileri arasında parestezi, eklem sertliği, periferik ödem, artralji, miyalji ve insülin direnci sayılabilir (DIII).**

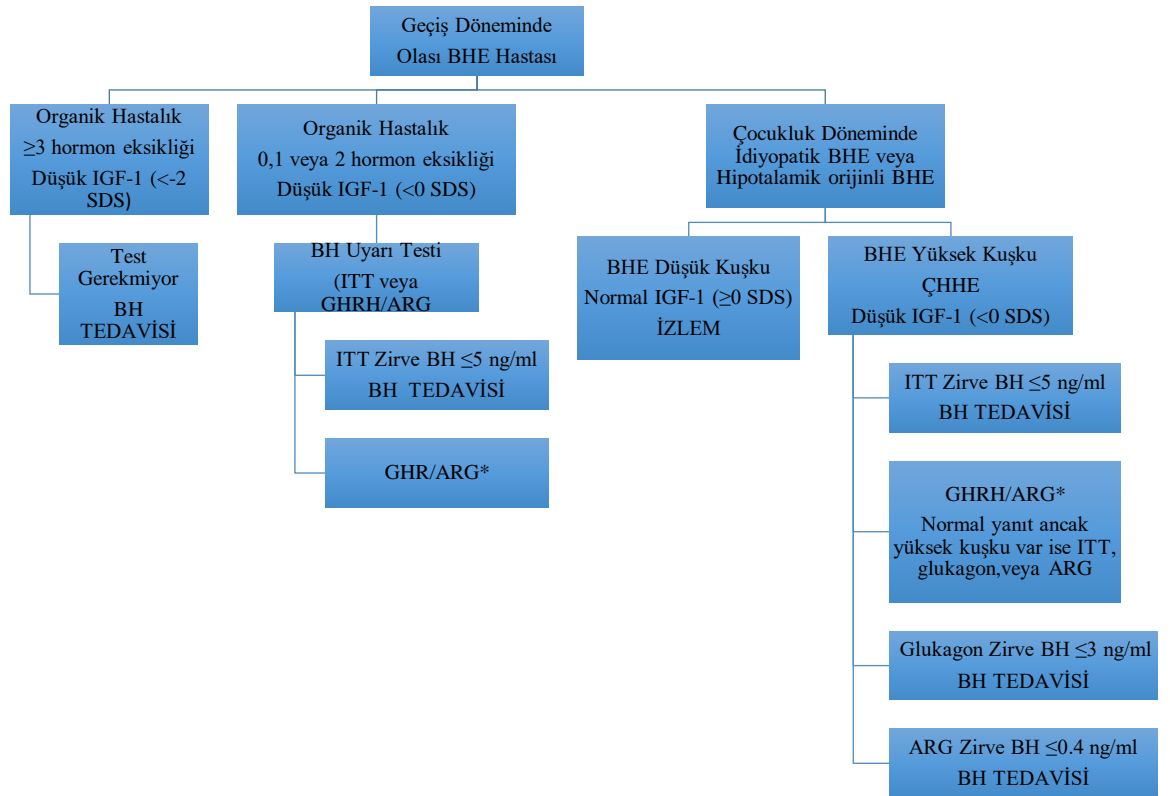
Erişkinlerde BHE için tedavi süresi tanımlanmamıştır (22). Tedavi tolere edilirse, tedaviye iyi bir klinik yanıt varsa, tedaviyi kesmek için özel bir neden yoktur (23). Tersine, en az bir yıllık tedaviden sonra tedavinin klinik veya biyokimyasal yararı yoksa, BH replasman tedavisini durdurmak uygun olabilir.

**Erişkinlerde BH tedavisini kesme kriterleri net değildir (DIII).**

BH tedavisi alan erişkinlerde yan etkilere yol açmayan uygun doz sağlandıktan sonra klinik kontrollerin sıklığı yılda 1-2 olacak şekilde ayarlanabilir. Her kontrolde olası yan etkiler açısından iyi bir öykü alınmalı, IGF-1 düzeyi, açlık glukoz seviyesi, HbA1c ve lipid profili istenmelidir. BH tedavisi vücut kompozisyonu ve bölgesel yağ dağılımını etkilediği için tedavinin başlangıcında dual x-ışını absorptiometri taraması (DXA) ile vücut kompozisyonu ve kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Eğer başlangıç değerlerinde bozukluk saptanırsa taramanın en az 18 ay sonra tekrarlanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gerekmektedir.

**BH tedavisi alan erişkinlerde yan etkilere yol açmayan uygun doz sağlandıktan sonra klinik kontrollerin sıklığı yılda 1-2 olacak şekilde ayarlanabilir (DIII).**

**Şekil 1.** Olası BHE olan olguların geçiş döneminde değerlendirme prensipleri



Cook DM, Rose SR. Pituitary 2012

\* BH TEDAVİSİ VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> ise Zirve BH >11 ng/ml, VKİ 25-30 kg/m<sup>2</sup> ise Zirve BH < 8 ng/ml, VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> ise Zirve BH < 4 ng/ml

## **KAYNAKLAR**

1. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
2. Mauras N. GH use in the transition of adolescence to adulthood. *Endocr Dev.* 2010;18:109-25.
3. Ho KK, Participants GHDCW. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):695-700.
4. Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):74-7.
5. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012;15(3):301-10.
6. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML, American Association of Clinical E. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15(6):580-6.
7. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, et al. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4110-6.
8. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87.
9. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood [see comment]. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):311-6.
10. 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(5):323-41.

11. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34.
12. Geffner ME. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(5):205-8.
13. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):477-85.
14. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1324-8.
15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):379-81.
16. 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(11):3990-3.
17. Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(6):595-602.
18. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, 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.
19. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine S. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-609.
20. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-232.
21. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921.

22. Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. *F1000Res.* 2017;6:2017.
23. Cowan FJ, Evans WD, Gregory JW. Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 1999;80(6):517-23.