# *Çocuk ve Ergenlerde Büyüme Hormonu Tedavisi Endikasyonları*
## *Growth Hormone Treatment Indications in Children and Adolescents*

[1]Enver Şimşek, [2]Tülay Şimşek
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,Eskişehir,Türkiye
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı, Eskişehir,Türkiye

**Öz:** 1985 yılına kadar büyüme hormonu hipofiz ekstrelerinden elde ediliyordu ve çok sınırlı sayıda ciddi büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan hastalarda kullanılıyordu. Rekombinant DNA teknolojisi ile BH yeterli miktarda üretilmeye başlandıktan sonra çocuklarda büyüme hormonu tedavi endikasyonları genişleyerek, büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalıklara bağlı boy kısalıklarında da kullanılmaya başladı. Ülkeler arasında BH tedavi endikasyonları farklılık göstermekle birlikte, BH tedavi endikasyonları içerisine BHE, Turner sendromu (TS), kronik böbrek yetmezliği (KBY), Prader-Willi sendromu (PWS), SHOX geni delesyonu veya mutasyonu, gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve boy kısalığı olan çocuklar ve idiopatik boy kısalıkları girmektedir. Pediatrik hastalar için birçok organizasyon tarafından büyüme hormonu tedavisinin başlanması kriterleri tanımlanmıştır. Biz bu yazıda pediatrik ve adölesan hastalarda büyüme hormonu tedavisi endikasyonlarını özetledik.
**Anahtar Kelimeler:** büyüme hormonu; boy kısalığı, turner sendromu; prader-willi sendromu; shox eksikliği; gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı çocuklar, idiopatik boy kısalığı

Şimşek E, Şimşek T . 2017, Çocuk ve Ergenlerde Büyüme Hormonu Tedavisi Endikasyonları, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2017, 39(3) 104- 114 **Doi:** 10.20515/otd. 307196

**Abstract:** Until 1985 growth hormone (GH) was obtained from pituitary extracts, and was available in limited amounts only to treat severe growth hormone deficiency. Recombinant human GH has replaced human pituitary-derived GH, which should no longer be used because of the risk of contamination with the Jakob Creutzfeld prion. Although with some differences between different countries, GH treatment is indicated in children with growth hormone deficiency, Turner syndrome, chronic renal insufficiency, Prader-Willi syndrome, deletions/mutations of the SHOX gene, as well as in short children born small for gestational age and with idiopathic short stature. For pediatric patients, guidelines for the use of GH have been developed by several organizations that have identified specific criteria for initiating GH therapy. In this manuscript, we summarize the growth hormone treatment indications among pediatric and transition patients.
**Keywords:** growth hormone; turner syndrome, prader-willi syndrome, shox deficiency, small for gestational age, idiopathic short stature

Simsek E, Simsek T. 2017, Growth Hormone Treatment Indications in Children and Adolescents, *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(3) 104-114 **Doi:** 10.20515/otd. 307196



**Geliş Tarihi / Received** 19.04.2017
**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.09.2017
Yazışma Adresi / Correspondence Address
**Enver ŞİMŞEK**- mail: enversimsek06@hotmail.com

## 1. Giriş

1985 yılından önce büyüme hormonu (BH) sadece insan kadavrası hipofiz ekstrelerinden sınırlı miktarda üretildiğinden, çok ciddi büyüme hormonu eksikliği olan ve bunlardan da çok az sayıda hastada kullanılabiliyordu. Bu tedavi komplikasyonu olarak yıllar sonra bir prion hastalığı olan ölümcül Jacob Creutzfeld ensefalopatisinin farkedilmesi üzerine bu tedavi terkedildi. 1985 yılında rekombinant DNA teknolojisi ile insan büyüme hormonunun sentezlenmesi ile büyüme hormonuna ulaşım ve güvenilir olması nedeniyle büyüme hormonu kullanım endikasyonları hızla genişlemeye başladı. Kimlerde BH tedavisi başlanabileceğine dair çok sayıda organizasyon uzlaşı kriterleri yayınladı. Buna rağmen BH tedavi endikasyonları ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Çocuk ve ergenlerde halen en sık BH tedavi endikasyonlarına giren hastalıklar arasında büyüme hormonu eksikliği (BHE), Turner sendromu (TS), kronik böbrek yetmezliği (KBY), Prader Willi sendromu (PWS), Noonan sendromu (NS), hamilelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler (“small for gestational age” □SGA□), SHOX mutasyonu ve idyopatik boy kısalığı (İBK) bulunmaktadır. Bu yazıda çocukluk çağı ve adölesanlarda büyüme hormonu tedavi endikasyonları özetlendi.

*Büyüme Hormonu Eksikliğine Bağlı Boy Kısalığında Büyüme Hormonu Tedavisi*

Çocukluk çağında BHE tanısı detaylı klinik ve oksolojik değerlendirme, BH-insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aksının biyokimyasal testlerle araştırılması ve radyolojik bulgular ile birleştirilerek tanı konulur. BHE izole veya çoklu hipofiz hormonu eksikliği olarak klinikte karşımıza çıkmaktadır [(1)].

*Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı Klinik ve Oksolojik Kriterleri 1*

Boy kısalığı tanımı, çocuğun boyunun cinse ve yaşa göre popülasyonun -2 SD’dan daha fazla aşağıda olmasıdır. Büyüme verileri belirli periyodlar ile kaydedilerek persentil yerine standard deviasyon skoru (SDS) olarak değerlendirilmelidir. Boy cinse ve yaşa göre -2 SD veya daha fazla düşük, kronolojik yaşa göre yıllık büyüme hızı ortalamadan -1 SD’dan (veya 25. Persentilden) düşük ve boy kısalığına yol açabilecek olan hipotiroidi, kronik sistemik hastalıklar, genetik ve iskelet bozuklukları ekarte edildikten sonra BHE araştırılmalıdır. Öykü ve fizik muayene BHE açısından anahtar bulgular; 1) yenidoğanda hipoglisemi, uzamış sarılık, mikropenis veya travmatik doğum; 2) kranial radyoterapi; 3) kafa travması veya menenjit; 4) akrabalık ve/veya benzer bulguları olan aile bireyleri olması; ve 5) kraniofasial orta hat anomalileri.

*Genetik bozuklukların araştırılması*

BHE tanısı araştırılırken genetik test yapılması yönünde anahtar ipuçları; 1) erken başlayan büyüme geriliği, 2) pozitif aile öyküsü ve akraba evliliği, 3) hastanın boyunun ortalamadan -3 SD daha fazla aşağı sapma göstermesi, 4) BH uyarı testlerine cevabın çok düşük olması, serum IGF-1 ve IGFBP3 seviyelerinin yaş ve sekse göre referans değerlerinden ≤ -2 SD sapma göstermesi, 5) Çoklu hipofiz hormonu eksikliği olması. Bu hastalarda PROP1 ve POU1F1 mutasyonları çalışılmalıdır.

*Radyolojik araştırma*

BHE araştırılırken rutin olarak 1 yaş üzerindeki her çocuktan sol el bilek filmi istenerek, deneyimli bir radyolog veya endokrinolog tarafından kemik yaşı belirlenmelidir. Bir yaşın altındaki süt çocuklarında kemik yaşı diz grafisi çekilerek belirlenmesi daha kullanışlıdır. BHE’de kemik yaşı kronolojik yaşa göre – 2 SD’dan daha düşük bulunmaktadır.

Santral sinir sistemi MR görüntülemesi intrakranial tümör, optik sinir hipoplazisi/septooptik displazi veya diğer yapısal bozukluklardan şüphelenildiği durumlarda istenmelidir. BHE veya çoklu hipofiz hormonu eksikliği doğrulandıktan sonra her hastada rutin olarak kontrastlı veya kontrastsız 2 mm’lik kesitler ile MR görüntülemesi yapılarak hipofiz boyu ve hacmi, hipofiz sapı anatomisi ve arka hipofiz pozisyonu belirlenmelidir.

*Biyokimyasal testler*

*Büyüme Hormonu Uyarı Testleri ve IGF-I/IGFBP3 ölçümleri*

12 saatlik gece açlığından sonra standardize edilmiş BH uyarı testleri (örneğin, L-dopa, clonidin, glucagon, arginin veya insülin hipoglisemi testi) yapılır. BHE tanısı için en az farklı 2 ayrı BH uyarı testi yapılması önerilmektedir. BHE tanısı için uyarı testlerinde maksimum BH yanıtı hangi değerin altında olduğu zaman BH eksikliği tanısı konulması gerektiği konusunda tam bir uzlaşı olmadığı gibi, BH uyarı testlerinin fizyolojik BH salgılanımını yansıtıp yansıtmadığı konusunda da uzlaşı yoktur. Günümüzde BHE tanısında en yaygın kullanılan pik eşik değerin < 10 ng/ml bulunmasıdır, bazı merkezler < 7 ng/ml değerini kullanmaktadır. IGF-I ve IGFBP3 için yaşa ve cinse göre standardize edilmiş referans aralıklarının kullanılması esastır. Serum IGF-1 ve IGFBP3 seviyelerinin yaşa göre ortalama referans değerinden -2 SD'dan daha düşük bulunması, IGF-1 düşüklüğüne neden olabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra, BHE tanısı için kriter olarak kullanılabilir. Bazen BHE'de IGF-1 ve IGFBP3 normal sınırlarda bulunabilir. Tanı için "altın standard test" olmaması nedeniyle klinisyen BHE tanısı koyarken mevcut tüm verileri (oksolojik, radyolojik, serum IGF-1/IGFBP3 konsantrasyonu ve BH uyarı testi yanıtı) birlikte dikkate alarak BHE tanısına ulaşmalıdır.

*BHE tanısı konulan çocuklarda BH tedavisi*

Hastalarda BHE tanısı doğrulandıktan sonra geciktirilmeden hemen rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş BH başlanmalıdır. Tedavinin primer hedefi çocukluk çağında boyun normale getirilerek normal erişkin boya ulaşmasını gerçekleştirmektir. BH cilt altı, günde tek doz, akşam, mg (veya μg) / veya ünite/kg/gün dozu üzerinden yapılmalıdır (1 mg ≈ 3 Ü). Şişman çocuklarda ise μg/m2/gün üzerinden doz hesaplanması yapılmalıdır. BHE tedavisinde rutinde kullanılan BH dozu, tedavinin ilk 2 yılındaki doz-büyüme hızı ilişkisine bakılarak, 25-50 μg/kg/gün arasında belirlenmiştir. Özel durumlarda daha yüksek dozlar kullanılabilir.

Büyüme Hormonu Eksikliği Olmayan Kısa Boylu Çocuklarda Büyüme Hormonu Tedavisi Endikasyonları

**2.a Turner Sendromu**

TS kadınlarda en sık görülen kromozom bozukluğudur, canlı doğan kız cinsiyette sıklığı 1:2.000-2.500 arasında ve kız çocuklarında en sık boy kısalığı nedenlerinden birisidir. Hastalık bir X kromozomunun eksikliği veya yapısal bozukluğu sonucu meydana gelir. Etkilenen kız çocuklarında tipik olarak boy kısalığı, hipergonadotropik hipogonadizm ve hafif iskelet displazisi vardır. Büyüme geriliği genellikle prenatal dönemde başlar ve büyüme standard deviasyon skoru (SDS) ilerleyerek azalır [(2)]. TS'da boy kısalığı üzerine çok sayıda faktörün katkısı vardır. Bunlardan önemli olanlardan birisi seks kromozomu yalancı otozomal bölgesinde lokalize SHOX geninin haplotip yetmezliğinin olmasıdır [(3)]. Bunun sonucu olarak el ve bilek kemiklerinde TS olgularında ve SHOX haplo yetmezliği olan olgularda benzer değişiklikler görülmektedir [(4)]. Turner sendromlu tedavi edilmeyen kız çocuklarında final boy normal kız çocuklarından yaklaşık 20 cm daha kısa gerçekleşmektedir [(2)].

BH eksikliği olmayan hastalarda büyüme hormonu tedavi endikasyonu onaylanan ilk hastalık Turner sendromudur. TS'da BH tedavisi başlanmasının 3 hedefi vardır; 1) mümkün olduğu kadar yaşa göre boyun normale getirilmesi, 2) normal yaşta pubertal gelişimin sağlanması, 3) normal erişkin boy hedefinin sağlanması. Turner sendromunda BH tedavisi ile büyüme hızını ve final boyun arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışmada final boyun tedavi edilen grupta 7.2 cm daha uzun olduğu bildirilmiştir [(5)]. Bu çalışmada yaşları 8-12 arasında değişen 61 Turner sendromu haftalık doz 0.3 mg/kg BH verilerek ortalama 5.7 yıl izlenmiştir. Bir başka randomize kontrollü çalışmada ortalama yaşları 8.4 yıl olan 27 TS olgusu haftada 3 kez 0.1 mg/kg BH verilerek ortalama 7.4 yıl süreyle tedavi edilmiş, tedavi grubunun final boyu tedavi edilmeyen gruptan 5 cm daha uzun gerçekleşmiştir [(6)]. Bu iki çalışmada da BH tedavisi geç çocukluk döneminde boy

kısalığının akranlarına göre çok aşikar belirgin olduğu dönemde başlanmıştır. Başka çalışmalarda TS olgularında BH tedavisinin 4 yaşından önce başlanması durumunda büyüme geriliğini düzelttiği ve final boyu normale yakın hale getirdiği bildirilmiştir [7,8]. TS'da BH tedavi başlama yaşı konusunda halen uzlaşı olmamasına rağmen, "Toddler" Turner Çalışması BH tedavisinin 9 aylıkta başlanabileceğini, güvenlik profilinin ileri yaşlardaki ile benzer olduğunu bildirmişlerdir [9]. TS'da büyüme geriliği persentil kaybı ile kendini gösterdiği andan itibaren büyüme hormonu başlanabilir. TS'da BH tedavi dozu (0.035-0.067 mg/kg/gün) BH eksikliği olan çocuklarda kullanılan dozlardan (0.020-0.033 mg/gün) yüksektir [9]. TS'da BH tedavisi kesilmesi konusundaki kabul gören öneri, kemik yaşı > 14 yıl ve yıllık büyüme hızı < 2 cm olunca BH kesilmelidir.

Genel olarak BH tedavi güvenlik profili iyi, şimdiye kadar BH eksikliği olgularından farklı olarak major yan etki gözlenmemiştir [10]. Bununla birlikte BH tedavisi sırasında rutin olarak insülin-benzeri büyüme faktör-I (IGF-I) ve glukoz metabolizması izlemi önerilmektedir [2].

Anabolik steroidler TS olgularında büyüme hızını arttırmak için uzun süredir kullanılmaktadır[2]. İki vaka kontrollü çalışmada TS olgularında BH tedavisine oxandrolon eklenmesi ile alınan sonuçların tek başına BH tedavisi alan olgulardan daha iyi olduğu bildirilmiştir[10,11]. Hollanda grubunun çalışmasında[11], BH (0.045 mg/kg/gün) ile oxandrolon (0.03 mg/kg/gün) kombine tedavi grubunda büyümenin tek başına BH alan gruptan 2.3 cm daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Oxandrolon tedavisi alan grupta meme gelişiminin hafif geciktiği bildirilmiştir. İngiltere grubunun çalışmasında [12] erişkin boy, BH tedavisine oxandrolon (0.05 mg/kg/gün) eklenmesiyle, tek başına BH (0.05 mg/kg/gün) alan gruptan 4.5 cm daha fazla bulunmuştur. Her iki çalışmada da oxandrolona bağlı önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

TS olguları primer over yetmezliği nedeniyle mutlaka östrojen yerine koyma tedavisi almalıdır. Östrojen yerine koyma tedavisinde doz ve başlama yaşı önemlidir. TS'da final boyu arttırmak için ergenliğin geciktirilmesi tartışmalı bir konudur. Düşük doz östrojen tedavisinin 8 yaşından itibaren başlanmasının erişkin boy üzerine, sadece BH tedavisi alan olgulardan daha iyi bir etkisi gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda BH ve normal pubertal yaşlarda (12 yaş civarı) östrojen başlanmasının final boy üzerine olumlu etkisi gözlenmiştir [13,14]. Bununla birlikte randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada östrojen tedavisi 14 yaşında başlanan grupta final boy, östrojen tedavisinin 12 yaşında başlandığı gruptan 3.8 cm daha iyi olduğu bildirilmiştir [12].

### 2.b Gestasyonel Yaşa Göre Düşük ("Small for Gestational Age") (SGA) Çocuklar

SGA tanımı, doğum ağırlığı SD /doğum uzunluğu SD oranı aynı gestasyonel yaştaki sağlıklı çocukların ortalamasının -2 SD altında olmasıdır. SGA'lı çocuklarda uzun dönem en önemli sağlık sorunlarından birisi erişkin boylarının kısa kalmasıdır. Hastaların çoğu ilk 2-3 yılda büyüme açığını kapamasına rağmen, %10 SGA çocukta kalıcı boy kısalığı meydana gelir. Avrupada SGA'lı çocuklarda büyüme hormonu tedavisi 4 yaşından sonra 0.035 mg/kg/gün dozunda kullanılmak üzere onaylanmıştır. 2007 yılında, "Pediatric Endocrine Societies" ve " The Growth Hormone Research Society" SGA'lı çocuklarda BH tedavisi ile ilgili stratejileri yayınladılar [15]. SGA'lı çocuklar büyüme ve gelişme açısından uzunluk, kilo, baş çevresi takibi ilk yılda her 3 ayda bir, daha sonra her 6 ayda bir izlenmelidir. İlk 6 ayda önemli "catch-up" yapamayanlar veya 2 yaşında halen kısa olanlarda büyümeyi engelleyen nedenler araştırılmalıdır. 2-4 yaşlarında "catch-up" büyüme hızı bulguları olmayan veya boyları -2,5 SD'den geri kalanlara BH tedavisi başlanması, BH tedavi dozları 0.035-0.067 mg/kg/gün arasında olması önerilmiştir [15]. SGA'lı çocuklarda optimum BH dozu belirlenebilmesi ile ilgili 30'dan fazla çalışma yayınlanmış, bunlardan sadece dördü vaka kontrollü çalışmalardır [16-20]. Pareren ve ark. [16] tarafından yapılan randomize ve kontrol grubu olan çalışmada BH iki farklı dozda verilmiş, yaşları ortalama 8 yıl bir gruba (n=28) 0.033 mg/kg/gün dozunda, diğer gruba

0.067 mg/kg/gün dozunda verilmiş ve bir grup da kontrol grubu olarak alınmıştır. Ortalama tedavi süresi ise 7.9 ve 7.5 yıl. Erişkin boy tedavi grubunda kontrol grubundan 1.2 ve 1.4 SDS daha yüksek bulunmuştur. Carel ve ark. [17] BH tedavisini 102 SGA'lı hastada (ortalama yaş 12.7) 0.067 mg/kg/gün dozunda 2.7 yıl kullanmışlar, tedavi grubunda erişkin boy SDS'i kontrol grubundan 1.1 SDS daha yüksek bulunmuştur. Dahlgren ve ark. [18] ortalama yaş 10.7 olan 77 SGA'lı çocukta BH tedavisini 0.033 mg/kg/gün dozunda 5.5-8.8 yıl kullanmışlardır. Tedavi grubunun final boy SDS'si kontrol grubundan 0.6 SDS daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada BH tedavisi puberte başlangıcından 2 yıl ve daha fazla öncesi başlananlarda final boy SDS'si daha iyi bulunmuştur. Van Dijk ve ark. [19] ortalama yaşları 8.5 yıl olan 77 SGA'lı çocukta 7.3 yıl BH tedavisi (0.033 mg/kg/gün-0.066 mg/kg/gün) vermişlerdir. Bu çalışmada da tedavi edilen grubun boy SDS'si kontrol grubundan 1.2 SD daha yüksek bulunmuştur. Maiorana ve Cianfarani tarafından yapılan bir metaanalizde (20), 391 SGA'lı çocukta (4 kontrol grubu içeren çalışma dahil) final boy SDS'si kontrol grubundan 0.9 SDS daha yüksek bulunmuş, farklı doz uygulanan gruplar arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. SGA'lı çocuklarda tedaviye cevabı etkileyen parametreler ilaç dozu, tedavinin başlangıç yaşı, tedavi başlangıcındaki boy ve ortalama parental boy [20]. Tedavinin boy yanında vücut kompozisyonu üzerine, kemik mineral dansitesine ve kas fonksiyonlarına pozitif etkisi vardır [21,22]. Tedavi sırasında önemli yan etki bildirilmemiştir [19]. Tedavinin puberte civarında başlanması tedavi başarısını sınırlayıcı faktördür [18]. Puberte civarında BH tedavisi ile gonadotropin hormon salgılatıcı anoloğu kombine kullanımının yararı olmadığı gösterilmiştir [21].

### 2.c Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

KBY hastalarının çoğunda, büyüme hızı düşük ve final boy kısadır. Diyalize rağmen büyüme hızı normale getirilemez. KBY'de boy kısalığına çok sayıda faktörün katkısı vardır. Bu faktörler arasında nütrisyonel, BH/IGF-I aksının bozulması, ve kortikosteroid kullanımı en önemlilerindendir [23]. Çok sayıda çalışmada KBY hastalarında BH tedavisi ile büyüme hızı ve final boyun önemli derecede arttığı bildirilmiştir [24]. Haffner ve ark. [25] ortalama yaşları 10.4 ± 2.2 yıl olan, 38 prepubertal KBY hastasına BH (0.33 mg/kg/hafta) tedavisini ortalama 5.3 yıl vermiş ve 50 kontrol grubu KBY hastası ile karşılaştırmış. BH tedavisi verilen grupta final boy erkeklerde 165 cm, kızlarda 156 cm gerçekleşmiştir. BH tedavisi alan grupta final boy normalden 1.6 ± 1.2 SD düşük bulunduğu, BH tedavisi almayan kontrol grubu KBY hastalarında ise final boy normalden 2.1 ± 1.2 SD düşük bulunmuştur. KBY tanısı olan 240 vakalık geniş serilik bir çalışmada (KIGS [Pfizer International Growth Database]: %45 konservatif izlenen, %28 diyalize giren ve %27'si böbrek transplantasyonu alan) BH (0.30 mg/kg/hafta) tedavisi verilmiş, %40 vakada final boy normal limitler içinde gerçekleşmiştir [26]. Bu çalışmada diyaliz alan ve pubertesi çok gecikmiş hastalarda büyüme hormonu tedavisine yanıt düşük bulunmuştur. KBY hastalarında kullanılması önerilen BH dozu 0.05 mg/kg/gün.

### 2.d Prader-Willi Sendromu

Prader-Willi sendromu (PWS) genetik bozukluk olup, 15. kromozom üzerinde bulunan gende paternal delesyon olur, maternal uniparental disomi, kromozomal translokasyonunda imprinting defekti vardır [27]. İnsidansı 1/25.000 canlı doğumdur. PWS'de birden fazla sistem etkilenerek hipotoni, beslenme sorunları, küçük el ve ayaklar, aşırı yeme ve aşırı kilo alma, hipogonadizm, boy kısalığı, genel olarak gelişme geriliği ve kognitif bozukluk ile karakterize hastalık tablosudur. PWS'de santral ve tıkayıcı uyku apnesi en önemli mortalite nedenidir.

PWS sendromu ile ilgili " The Second Expert Meeting of the Comprehensive Care patients with Prader Willi Syndrome" önerileri 2008 yılında yayınlanmıştır [28]. PWS'de büyüme geriliği prenatal başlar, boy -2 SDS'den daha düşüktür. PWS'da birçok özellik BH eksikliği olan çocuklar ile benzerlik gösterir. Bunlar arasında büyümenin yavaşlaması, kas gücünde azalma ve vücut kompozisyonunda

değişiklik olmasıdır. PWS olgularının %80'de BH eksikliği vardır ve çeşitli BH uyarı testlerinde BH yanıtı hafif düşük bulunur [29,30]. Serum IGF-I vakaların çoğunda düşüktür [31]. Kontrollü çalışmalarda PWS'da çocukluk çağında BH tedavisi büyümeyi, vücut kompozisyonunu ve kas gücünü düzeltmekte [32] ve kognitif fonksiyonlar üzerine pozitif etkisi olmaktadır [33]. PWS'da BH tedavisi uzlaşı raporu 2013 yılında yayınlanmıştır [34]. PWS'da büyüme hormonu tedavisi başlanmasının amacı çocukluk çağında normal büyümeyi sağlayarak normal erişkin boya ulaştırmaktır (34, 2□10). Diğer taraftan PWS'da BH tedavisi kontrendikasyonları uyku apnesi, üst solunum yolu tıkanıklığı, ciddi solunum bozukluğu, kontrol edilemeyen diyabet, aktif kanser ve aktif psikoz dikkatten kaçırılmamalıdır (34). Tedavi mümkün olduğu kadar erken başlanmalı, 2 yaş civarında, özellikle şişmanlık ortaya çıkmadan başlanmalıdır. Bazı çalışmalarda 4-6 ayda başlanması önerilmektedir [35]. Ciddi obezitesi olan PWS olgularında BH tedavisi sırasında birçok ölüm vakası bildirilmiştir [34]. Bu vakalarda BH tedavisi ancak polisomnografik testlerden sonra başlanabilir. Tedaviye günlük doz 9-12 μg/kg/gün (veya 0.5 mg/m$^2$) dozunda başlanır, kademeli olarak en fazla standard replasman dozuna (35 μg/kg/gün veya 1.0 mg/m2) kadar çıkılmalı, daha fazla arttırılmamalıdır. Kan glukozu ve IGF-I seviyesi izlenmeli, IGF-1 fizyolojik limitlerde kalacak şekilde BH dozu ayarlanmalıdır. PWS tanısı alan çocuklarda BH tedavi güvenliği ve etkinliğine dikkat edilmelidir [34] . Bu çocuklarda BH tedavisinin diyabet gelişme riskini artırmadığı bildirilmiştir.

### 2.e Noonan Sendromu

Noonan Sendromu Destek Grubu uzlaşı raporu 2010 yılında yayınlanmış, NS ayırd edici yüz özellikleri, boy kısalığı, göğüs deformitesi ve konjenital kalp hastalığı ile karakterize konjenital genetik bozukluk olarak tanımlanmaktadır [36]. Hesaplanan prevalansı 1/1000-1/2500 canlı doğum, tanı tipik klinik bulgular temelinde konulur. Noonan sendromu RAS-MAPK sinyal ileti yolağında görev alan proteini kodlayan gende mutasyon sonucu meydana gelir [37]. NS'da vakaların sadece %30-60'da protein tirozin fosfataz SHP2 'yi kodlayan PTPN11 geninde mutasyon gösterilmiştir [37]. Bu nedenle Noonan sendromu sadece genetik test ile değil, klinik bulgular temelinde konulur. NS'lu vakalarında doğumda boy ve kilo normal, ilerleyen yaşlarda %50-70 vakada boy kısalığı vardır. NS vakaları doğumdan sonraki ilk 3 yılda 3 aylık aralarla boy ve kilo persentilleri izlenir, daha sonra yılda bir izlenmeye devam edilir. Erişkin boyları erkeklerde 145-162.5 cm, kızlarda 135-151 cm'dir [38]. Boy kısalığı en fazla PTPN11 geninde mutasyon olan NS olgularında görülür. Bu bulgu SHP2'inin BH reseptör sinyalizasyonunda görev aldığını desteklemektedir. Bazı çalışmalarda PTPN11 pozitif hastalarda BH tedavisine yanıtın düşük olduğunu ve serum IGF-I konsantrasyonunda azalma olduğunu gösterilmişdir [39], başka bir çalışmada PTPN11 mutasyonu olmayan NS çocuklarda uzun süre BH tedavisi ile büyümelerinin düzeldiği bildirilmiştir [40]. Noonan Sendromu Çalışma Grubu NS'da BH tedavisi ile ilgili uzlaşı raporunu 2010 yılında yayınlamışlardır [36]. NS çocuk hastalarda BH tedavisi FDA tarafından da onaylanmıştır. NS'da BH etkinlik araştırma çalışmalarında boy SDS'nin 1.3-1.7 arasında arttığı, büyüme hormonun çocuklarda erkenden 0.66 mg/kg/gün dozundan başlanmasıyla final boyun erkeklerde 9.5-13 cm, kızlarda 9.0-9.8 cm arttığı gösterilmiştir [36]. Romano ve ark. [41] retrospektif yaptıkları bir çalışmada ortalama 5.6 yıl BH (0.047 mg/kg/gün) tedavisi alan NS hastalarda, final boyun erkeklerde 10.9 ± 4.9 ve kızlarda 9.2 ± 4.0 cm arttığını bildirmişlerdir. Yapılan değişik çalışmalarda NS'da BH etkin tedavi dozu 0.035-0.066 mg/kg/gün arasında olduğu, final boyun BH dozu ve kullanım süresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte NS'da BH tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar halen eksiktir. NS'da BH tedavisi Avrupada henüz lisanslı değildir.

### 2.f SHOX Eksikliği

SHOX geni sek kromozomlarının "pseudo otosomal" bölgesinde bulunur. SHOX fonksiyonunun bir kopyasında ("haploinsufficiency") veya tam yokluğu kondrositlerde atipik proliferasyon ve

farklılaşma sonucu intrauterin ve postnatal periyodda uzun kemiklerin bütümesinde gecikmeye neden olur [42]. SHOX-D birden fazla fenotipik bozukluk ile karakterize hastalığa neden olur; bunlar arasında Leri-Weill sendromu, Langer mesomelic displazi, TS ve çocuklarda idiopatik boy kısalığı vardır [3,43,44]. İlginç olarak, TS'lu puberte öncesi kız çocukları ile izole SHOX-D radius kemiğinde benzer geometri gösterir [4]. İki yıllık randomize bir çalışmada SHOX-D hastalarında BH tedavisi (0.05 mg/kg/gün) ile büyüme hızının arttığı gözlenmiştir [45]. Blum ve ark. [46] tarafında yapılan bir çalışmada, 6-7 yıllık BH tedavisi ile SHOX-D hastalarının %57'sinde, TS'lu hastaların ise %32'sinde final boy -2SD'den daha büyük bulunmuştur. Tedavi ile pubertal matürasyonun etkilenmediği ve BH tedavisi ile ilgili yan etki gözlenmediği bildirilmiştir.

### 2.g İdyopatik Boy Kısalığı

Son kabul edilen ortak uzlaşı raporuna göre [47], idyopatik boy kısalığı (İBK) tanımı; kişinin boyunun yaş, seks ve tanımlandığı popülasyona göre boy -2 SDS' den daha aşağıda olması ve eşlik eden herhangi bir sistemik, endokrin, beslenme ve kromozomal bozukluğunun olmaması ve BH uyarı testine normal yanıt alınmasıdır. İBK'da doğum ağırlığı normaldir. İBK heterojen bir hasta çocuk grubunu içine alır; bunlar arasında boy kısalığının nedeninin açıklanamadığı çocuklar, yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi ve familyal boy kısalığı vardır. BH-IGF aksının araştırılması doğru tanı için kritik öneme sahip, BHE dışlanmalıdır, uyarılmış pik BH seviyesi > 10 ng/ml olmalı ve serum IGF-I seviyesine bakılması araştırmanın bir parçası olmalıdır.

İBK'da kısa süreli (6-12 ay arasında) BH tedavisi ile çocukların çoğunda büyüme hızının arttığını gösteren çalışmalar vardır [48]. Tedavinin ilk yılında büyüme cevabı ile BH dozu arasında pozitif ilişki, tedavi öncesi büyüme hızı arasında ise negatif ilişki bildirilmiştir [48-50]. Günümüze kadar İBK olan çocuklarda BH tedavisi ile ilgili 20'den fazla çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan sadece üçü randomize ve kontrollü çalışmadır [50-52]. Tedavi alan grupta final boy kontrol grubundan 7 cm daha yüksek bulunmuştur. İBK ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen meta analizde tedavi alan grupta final boy SDS, kontrol grubundan 0.65 daha yüksek bulunmuştur. FDA tarafından boyu -2.25 SDS'den kısa olan İBK olan çocuklara BH tedavisi 0.067 mg/kg/gün dozuna kadar onay verilmiştir [47]. Düşük dozlardan başlanıp istenilen büyüme hızı artışı ve serum IGF-1 düzeyi normale getirilinceye kadar doz kademeli olarak maksimum doza kadar arttırılır, onay verilen maksimum doz üzerine çıkılmamalıdır. BH tedavisi alan İBK olan çocuklar 3-6 aylık periyodlarla izlenmeli, bir yılın sonunda uzama hızı ve boy SDS'si değerlendirilmelidir. BH tedavisi boy erişkin boy civarına gelindiğinde ( uzama hızı < 2 cm/yıl, kemik yaşı erkeklerde > 16 yıl, kızlarda >14 yaş) veya eğer boy normal referans değerlerine ulaştığında (> -2 SDS) kesilmelidir. Genel anlamda İBK'da BH tedavisi güvenlik profili BH eksikliği olan hastalar ile benzer bulunmuştur. İBK olan çocukların tedavisi ile ilgili "The Growth Hormone Research Society" ve "Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology" ortak çalışma grubu önerilerini 2008 yılında yayınlamışlardır [51].

*Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastaların İzlenmesi*

BH tedavisi alan çocuk hastalar çocuk endokrinoloji uzmanlarının bulunduğu merkezlerce izlenmelidir. İzlem periyodu 3-6 aylık periyodlarda olmalıdır. Büyüme hormonu tedavisine cevabı değerlendirilmesinde en güvenilir parametre boy ve uzama hızındaki artıştır. Bunu değerlendirirken tedavi sırasında yaş ve sekse göre boy SDS artışı (veya ΔSDS) kullanılır.

Çocukluk çağında BH tedavisi sırasında ilk 6 ayda lineer uzama hızı artar. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde tedavi öncesi yıllık büyüme hızı ile tedavi sonrası yıllık büyüme hızı değerleri karşılaştırılarak da karar verilebilir. Tedaviye en doğru yanıt tedavinin ilk yılında boy SDS değerindeki değişikliğe bakılarak karar verilir. Tipik BH eksikliğinde tedavinin ilk yılında boy SDS en az 0.25 artar. Tedaviye yanıt iyi ise ilk yıl içinde IGF-1 normal seviyelere gelir. Diğer taraftan tedaviye uyum, doz ayarlanması ve tedavinin güvenilirliğini değerlendirmek için

yıllık IGF-1 ve IGFBP3 taraması yapılır. Bu tarama aynı zamanda artmış serum IGF-1 ile bazı kanserlerin gelişimi arasındaki ilişki açısından da önemlidir. Daha önce kanser tedavisi almış olan veya kanser açısından risk faktörü olan çocuklarda büyüme hormonu dozu mümkün olan en düşük limitlerde kullanılmalı ve hastalar daha sık izlenmelidir. BH tedavisi sırasında serbest T4 ve TSH da tedavi sırasında gelişebilecek hipotiroidi açısından önemlidir. Karbonhidrat metabolizması bozukluğundan şüpheleniliyor ise kontrollerde açlık kan glukozu ve %HbA1c ölçümü yapılmalıdır. Tam kan sayımı, lipid profili, serum leptin, kemik belirteçleri, açlık serum insülin seviyesi ve kemik yaşı BH tedavisi alan çocuklarda rutin bakılmamalıdır.

BH tedavisi sırasında ilk 6-12 ayda büyüme hızı artmıyor ve serum IGF-1 bazal değerin üzerine çıkartılamadıysa tedaviye devam etmek gereksiz bir çabadır. BH tedavisi alan çocuklarda fizyolojik gereksinimin üzerinde kortikosteroid kullanımı veya hipotiroidi tedaviye yanıtı bozar. Puberte çağında BH tedavisine büyüme yanıtını değerlendirmek güçtür, zaten bu dönemde büyüme hızı BH verilmese bile artacaktır.

*Büyüme Hormonu Tedavisi Güvenilirliği*

" Lawason Wilkins Pediatric Endocrine Society" tarafından organizasyonu yapılan "Growth Hormone Research Society" uzlaşı konferansı yapılmış ve çocukluk çağında BH tedavisi güvenilirliği değerlendirilmiştir [52]. Büyüme hormonu tedavisi alan çocuk hastalarda görülebilecek potansiyel yan etkiler Tablo 2'de özetlendi.

**Tablo 2.**
*Büyüme hormonu tedavisi ile ilişkili potansiyel yan etkiler*

| |
|---|
| İntrakraniyal hipertansiyon ("*pseudotümör serebri*") |
| Ödem |
| Femur başı epifiz kayması |
| Skolyozun artması |
| Jinekomasti |
| Hiperglisemi |
| Malignensi? |

"Benign" intrakranial basınç artışı ("*pseudotumor cerebri*") büyüme hormonu tedavisi sırasında görülebilen istenmeyen etkilerdendir [53]. Geri dönüşümlü ve BH tedavisinin kesilmesi ile hızla düzelir. Daha sonra BH düşük dozlarda başlanıp kademeli olarak doz arttırılarak semptomların tekrarlaması engellenebilir. BH tedavisi sırasında sodyum tutulumu ve ödem görülebilir. BH tedavisi alan erişkin hastalardan farklı olarak, BH tedavisi alan çocuk hastalarda ciddi ödem ve karpal tünel sendromu nadir görülür. BH insülin sekresyonunu etkileyerek karbonhidrat intoleransına neden olabilir [54].

Femur başı epifiz kayması ve skolyozda artış BH'nun direkt etkisinden ziyade, hızlı büyümenin neden olduğu yan etkilerdir. Bu durumlarda BH tedavisi kesilmelidir. BH tedavisi sırasında lösemi ve solid tümör çıkma riski konusunda endişeler vardır. Günümüze kadar BH tedavisi deneyimlerinden elde edilen bilgiler ışığında, BH tedavisinin lösemi geliştirme riskini arttırmadığı, bu durum tedavi alan hastada lösemi gelişimi için altta yatan risk faktörlerine sahip olabileceği öne sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda serum IGF-1 artışı ile meme, prostat ve kolon kanseri riskinde artış olabileceği öne sürülmektedir [55].

**KAYNAKLAR**


1. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, 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;143(4), 415-421.
2. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2010;95 (4), 1487-1495.
3. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudootosomal deletions encompassing a novel homebox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet, 1997;16 (1), 54-63.
4. Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, et al. Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the Radius. J Clin Endocrinol Metab, 2013;98 (7), E1241-E1247.
5. 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 (6), 3360-3366.
6. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner syndrome. N Eng J Med 2011;364 (13), 1230-1242.
7. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, 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(9), 3406-3416.
8. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al; French Collaborative Young Turner Study Group. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. Eur J Endocrinol,2011; 164(6),891-897.
9. 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(1):10-25
10. Baxter I, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormon for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2007;(1):CD003887.
11. Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2010;95(3)1151–1160.
12. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, et al; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. 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.
13. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. J Clin Endocrinol Metab, 2002;87(5), 2033–2041.
14. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, 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(3),1119–1125.
15. 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;92(3), 804–810.
16. 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;88(8), 3584–3590.
17. 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;88 (4), 1587–1593.
18. Dahlgren J, Wikland KA. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Pediatr Res, 2005;57(2), 216–222.
19. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. 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), 160–165.
20. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. Pediatrics, 2009;124(3): e519–e531.
21. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born smallfor-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. Clin Endocrinol (Oxf), 2007;67(4),485–492.

22. Schweizer R, Martin DD, Schonau E, Ranke MB. Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition. J Clin Endocrinol Metab,2009;93(8), 2978–2983.

23. Mehls O, Wuhl E, Tonshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. Acta Paediatr, 2008;97 (9), 1159–1164.

24. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev, 2012;2, CD003264.

25. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. N Engl J Med, 2000;343(13),923–930.

26. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D. Pfizer International Growth Database (KIGS) International Board. 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.

27. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med, 2012;14 (1), 10–26.

28. 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;93(11),4183-4197

29. Cappa M, Grossi A, Borrelli P, et al. Growth hormone (GH) response to combined pyridostigmine and GH-releasing hormone administration in patients with Prader-Labhard-Willi syndrome. Horm Res, 1993;39(1-2), 51–55.

30. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. Horm Res, 2000;53(6), 279–287.

31. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. Eur J Pediatr, 1998;157 (11), 890–893.

32. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. J Clin Endocrinol Metab, 2013;98(10), 4013–4022.

33. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab, 2012;97(7), 2307–2314.

34. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2011;98(6), E1072–E1087.

35. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 2008;68(6), 919–925.

36. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics, 2010; 126(4), 746-759.

37. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet, 2013;81(9863), 333–342.

38. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics, 2010;126 (4),746–759.

39. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt N. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2005;90(9), 5377–5381.

40. 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, nonreceptor-type 11. Eur J Endocrinol, 2008;159(3), 203–208.

41. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J. 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(7), 2338–2344.

42. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, et al. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. J Clin Endocrinol Metab, 2004;89(8), 4130–4135.

43. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr, 2011;75:81–89.

44. 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(7), E1257–E1265.

45. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al; 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(1) 219–228.

46. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, 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(8), E1383–E1392.
47. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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. J Clin Endocrinol Metab, 2008;93(11), 4210–4217.
48. Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. J Endocrinol Invest, 2005;28(2), 193–198.
49. Hindmarsh PC, Brook CG. Effect of growth hormone on short normal children. Br Med J (Clin Res Ed), 1987;295(6598), 573–577.
50. Hopwood NJ, Hintz RL, Gertner JM, et al. Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy. J Pediatr,1993; 123(2), 215–222.
51. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al.; 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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. J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(11), 4210-4217.
52. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Ross JL, Quigley CA. Effect of growth hormone treatement on the final height of children with non-growth hormone-deficient short stature: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Pediatr Res, 2001;49(3), 17A,#OR9-96.
53. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Societ. J Clin Endocrinol Metab, 2001;86,1868-1870.
54. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy—a review. Growth Horm IGF Res, 2000; 10(6), 306-317.
55. Fine RN, Sullivan EK, Kuntze J, Blethen S, Kohaut E. The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients. J Pediatr, 2000;136 (3), 76-82

©Copyright 2017 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2017 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.gov.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.