

# iGRO'nun arkasındaki bilim

iGRO, hekimlerin büyüme hormonu (BH) tedavisi alan hastalardaki büyüme sonuçlarını değerlendirmelerine yardımcı olabilen interaktif bir araçtır. Bu dokümanda iGRO'nun temelinde yer alan konseptler ve bilimsel dayanaklar yer almaktadır.

## 1. Büyüme öngörüsü konsepti

BH tedavisinin getirdiği büyüme hızındaki değişiklik (büyüme yanıtı) büyüme bozuklukları bulunan çocuklar arasında önemli farklılıklar gösterebilir. Büyümedeki bu varyasyon BH'ye verilen yanıtın oldukça çeşitli olduğunu gösterir ve hastanın başlangıçtaki karakteristiklerine ve tedaviye olan duyarlılığına bağlıdır.<sup>1</sup> Bu farklılıklar hesaba katılmazsa, bazı hastalar yetersiz veya gereksiz yere yüksek dozda BH alabilir, hedeflenen ebeveyn boy ortalamasına (MPH) ulaşamayabilir ve konkomitant patolojiler veya tedaviye uymama durumları gözden kaçabilir.<sup>2</sup>

Her bir birey için en etkin tedavi stratejisini belirlemek hekimler için günlük klinik uygulamalar arasında önemli bir zorluk teşkil edebilir.<sup>1</sup> Büyüme öngörüsü modellerinin uygulanması, bu karar verme sürecinde yardımcı olabilir.<sup>2</sup>

## Gerekli terminoloji

**Algoritma:** büyüme yanıtı ile korelasyona giren değişkenlerin matematiksel bir tanımı.<sup>3</sup>

**Yanıt:** tedavinin bir parametrede meydana getirdiği değişiklik. Bu genellikle kullanılan dozaja bağlıdır ve bir doz–yanıt eğrisi biçiminde nicelenebilir.<sup>3</sup>

**Yanıt verme:** bireyin BH'ye yanıt olarak verdiği irsi büyüme kapasitesi. Bu, çocuğun biyolojik karakteristiklerini temel alan öngörülen büyüme yanıtı ile BH'ye verdiği gerçek yanıt karşılaştırılarak değerlendirilir. Beklenenden düşük bir büyüme yanıtı olması, çocuğun aynı yaşta ve aynı biyolojik karakteristiklere sahip çocuklara kıyasla daha az yanıt verdiğini ifade eder.<sup>3</sup>

**Yanıt verme indeksi (IoR):** bireyin BH'ye yanıt verme kapasitesinin ölçümü.<sup>3</sup>

$$IoR = \frac{\text{Gerçek büyüme hızı} - \text{Öngörülen büyüme hızı}}{\text{Öngörülen yanıtın hata standart sapması (SS)}}$$

**Hedeflenen ebeveyn boy ortalaması:** ebeveynlerin boylarına göre çocuğun öngörülen boyu. Ebeveyn boy ortalamasının (MPH) hesaplanması, bir bireyin normal genetik potansiyeline yönelik bir tahmin verir, hesaplama aşağıdaki gibi yapılır:

$$\text{Hedef boy standart sapma skoru (SDS)} = \frac{\text{Babanın boyunun SDS'si} + \text{Annenin boyunun SDS'si}}{1,61^4}$$

## 2. iGRO: bireyselleştirilmiş büyüme yanıtı optimizasyon aracı

iGRO, KIGS-Pfizer International Growth Database adı verilen ve BH tedavisi alan çocuklar hakkında dünyadaki en büyük veri tabanına dayanan doğruluğu onaylanmış büyüme öngörüsü algoritmalarını kullanır.<sup>5-11</sup> KIGS, yaklaşık 83.000 çocuktan 25 yıllık bir dönem içinde toplanan büyüme verilerini içerir.<sup>2</sup> iGRO, tipik olarak rutin klinik uygulamalarda kaydedilen hasta karakteristiklerini kullanarak büyüme öngörülerini sunar (**Tablo 1**). Şu anda mevcut olan modeller idiopatik BH yetersizliği (İBHY) ve Turner sendromu olan ve gestasyonel yaşına göre küçük doğmuş (SGA) kısa boylu çocuklardaki prepubertal ve pubertal büyüme verilerini içermektedir. Bu modellerin geçerliliği, rekombinant BH ile tedavi edilen geniş hasta kohortlarında gösterilmiştir ve iGRO'nun bilimsel temeli bilimsel literatürde yerini almıştır.<sup>5-12</sup> iGRO modellerin tam ayrıntıları ve nasıl geliştirildikleri aşağıdaki bölümlerde bulunabilir.

**Tablo 1.** BH tedavisinin ilk yılına yönelik iGRO büyüme öngörüsü algoritmaları için gerekli olan başlangıç çizgisi veri kümesi ve ek değişkenler.

### Prepubertal yıllar boyunca gerekli olan minimum değişkenler kümesi<sup>5-8</sup>

- Doğum tarihi
- Cinsiyet
- Birincil tanı
- Doğum ağırlığı
- Ebeveynlerin boyları
- Boy
- Ağırlık
- Tedavinin başlangıcındaki yaş
- BH dozu

### Prepubertal yıllar boyunca gerekli olan ek değişkenler

- Yalnızca İBHY hastası çocuklar için (isteğe bağlı)<sup>5,8</sup>
  - Maksimum BH piki
  - Gestasyonel yaş
- Yalnızca Turner sendromlu kızlar için<sup>6,10</sup>
  - Oksandrolon tedavisi durumu
  - Hafta başına enjeksiyon sayısı

### Yalnızca total pubertal büyüme öngörülerini için<sup>9,10</sup>

- Pubertal durum ve başlangıç yaşı
- Puberte başlangıcındaki kemik yaşı
- Puberte başlangıcındaki boy
- Cinsiyet

BH, büyüme hormonu; İBHY, idiopatik BH yetersizliği.

### 3. Algoritma geliştirme metodolojisi

Büyüme öngörüsü algoritmalarını oluşturmak için KIGS veri tabanına kaydolmuş hastalardan gelen veriler kullanılmıştır. Aşağıdaki hasta dahil etme kriterleri kullanılmıştır.<sup>5-11</sup>

- Hastalar haftada 6–7 kere rekombinant insan BH enjeksiyonu almıştır.
- İBHY: maksimum BH piki 10 µg/l altında (en az iki standart testte) ve doğumda uygun bir boyut.
- Turner sendromu: karyotip analiziyle onaylanmış tanı.
- SGA: gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı SS'si –1,28'in altı, en az 30 haftalık gestasyonel yaş ve maksimum BH piki 5 µg/l üzerinde.

Algoritmaların oluşturulmasında kullanılan verilerin ait olduğu hastaların karakteristikleri orijinal yayınlarda bulunabilir.<sup>5-11</sup> Erkeklerde ortalama testis hacminin 3 ml'den büyük olması ve kızlarda meme gelişiminin B2 aşamasında veya üzerinde (Tanner) olması veya pubertenin farmakolojik olarak tetiklenmiş olması durumunda, hasta pubertal olarak tanımlanmıştır. Büyüme hızı ile korelasyona giren faktörler veya total büyüme kazancı, çoklu lineer regresyon kullanılarak tanımlanmıştır.

#### 3.1 İBHY

##### İBHY'si olan prepubertal çocuklarda büyüme

Öngörücü algoritmalar, İBHY'si olan 593 prepubertal çocuktan elde edilmiş veriler kullanılarak oluşturulmuştur.<sup>5</sup>

##### KIGS ilk yıl öngörü algoritması

BH pikinin, yaşın, tedavi başlangıcındaki boyun ve BH dozunun, boy ile MPH arasındaki farkın ve doğum ağırlığının ilk yıldaki büyüme hızı ile bağımsız olarak

korelasyona girdiği bulunmuştur (Tablo 2). Model yanıt değişkenliğinin %61'ini açıklamıştır (hata standart sapması (SS), 1,46 cm). Maksimum BH piki gözardı edildiğinde, model yanıt değişkenliğinin halen %45'ini açıklamıştır (hata SS'si, 1,72 cm).

##### KIGS ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllar öngörü algoritmaları

Tedavi en az 180 hastada 4 yıl boyunca devam ettirilmiştir. Bu hastalardan gelen veriler tedavinin ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarına yönelik öngörü algoritmalarını oluşturmak için kullanılmıştır. Yaş, BH dozu, büyüme periyodunun başlangıcındaki vücut ağırlığı ve önceki yılda gözlenen büyüme hızı ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllardaki büyüme hızı ile korelasyona giren değişkenler olmuştur (Tablo 2). Tedavinin ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarına yönelik modeller büyüme yanıtındaki değişkenliğin sırasıyla %40'ını, %37'sini ve %30'unu açıklamıştır (hata SS'leri, 1,19 cm, 1,05 cm ve 0,95 cm).

Algoritmalar, BH ile tedavi edilen İBHY'li prepubertal hastaların üç kohortundan gelen veriler kullanılarak geliştirildiğinde, öngörülen büyüme ile gözlemlenen büyüme arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu kohortlar aşağıdakilerden oluşmaktadır:

- KIGS'te kayıtlı ancak algoritmaların oluşturulmasında kullanılmamış 237 hasta
- Almanya Tübingen'deki bir klinikteki 33 hasta
- Avustralya Ulusal Büyüme Veritabanı OZGROW'da kayıtlı 29 hasta.<sup>13</sup>

Dördüncü yıldaki yanıt modelinin de, KIGS veritabanına kayıtlı bir hasta alt kümesinde BH tedavisinin beş ila sekizinci prepubertal yılları için doğru büyüme öngörülerini verdiği gösterilmiştir (n = 48).

**Tablo 2.** İBHY'si olan hastalarda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yıldaki büyüme hızının prediktör sırası. The Endocrine Society izniyle Ranke *et al.*<sup>5</sup> kaynağından uyarlanmıştır. İzin, Copyright Clearance Center, Inc. vasıtasıyla iletilmiştir.

Parametre	Sıra				
	İlk yıl (n = 593)		İkinci yıl (n = 573)	Üçüncü yıl (n = 335)	Dördüncü yıl (n = 180)
	+ Pik BH	– Pik BH			
Maksimum BH piki (ln µg/l)	1 (–ve)	–	–	–	–
Tedavinin başlangıcındaki yaş (yıl)	2 (–ve)	2 (–ve)	3 (–ve)	3 (–ve)	4 (–ve)
Boy – MPH (SDS)	3 (–ve)	1 (–ve)	–	–	–
Vücut ağırlığı (SDS)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
BH dozu (ln IU/kg/hafta)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Doğum ağırlığı (SDS)	6 (+ve)	3 (+ve)	–	–	–
Önceki yıl içindeki büyüme hızı (cm/yıl)	–	–	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

BH, büyüme hormonu; İBHY, idiopatik BH yetersizliği; ln, doğal logaritma; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; –ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

## İBHY'si olan çok küçük prepubertal çocuklarda büyüme

BH'ye tedavinin ilk yılında verilen yanıt küçük hastalarda (<3 yaş) daha büyük hastalara oranla tipik olarak daha yüksektir.<sup>8</sup> Bu nedenle, 0 ila 3 yaşlarındaki 265 İBHY hastası çocuktan (180 erkek, 85 kadın) elde edilen veriler kullanılarak çok küçük hastalara yönelik öngörücü algoritmalar da geliştirilmiştir.<sup>8</sup>

### KIGS ilk yıl öngörü algoritması

Tedavinin ilk yılı için iki öngörü modeli oluşturulmuştur. Model A için; boy ile MPH arasındaki farkın, yaşın, vücut ağırlığının, doğum ağırlığının ve BH dozunun ilk yıldaki büyüme hızı ile korelasyona girdiği bulunmuştur (Tablo 3). Bu model yanıt değişkenliğinin %45'ini açıklamıştır (hata SS'si, 2,3 cm). Model B de model A ile aynı parametrelere dayanmaktadır ancak prediktör olarak maksimum BH piki de eklenmiştir (Tablo 3). Bu model yanıt değişkenliğinin %54'ünü açıklamıştır (hata SS'si, 2,1 cm). Model A ve B'deki prediktörler İBHY'li prepubertal çocuklara yönelik diğer öngörü modelleriyle aynı olsa da, önem dereceleri farklılaşmıştır, özellikle de, daha küçük yaşta olan bu grup için BH dozunun katkısı daha yüksek olmuştur.

**Tablo 3.** İdiopatik büyüme hormonu (BH) yetersizliği olan hastalarda birinci yıldaki büyüme hızının (BH) prediktör sırası. The Endocrine Society izniyle Ranke *et al.*<sup>8</sup> kaynağından uyarlanmıştır. İzin, Copyright Clearance Center, Inc. vasıtasıyla iletilmiştir.

Parametre	Sıra	
	Model A	Model B
Tedavinin başlangıcındaki yaş (yıl)	1 (-ve)	1 (-ve)
BH dozu (log IU/kg/hafta)	2 (+ve)	3 (+ve)
Doğum ağırlığı (SDS)	3 (+ve)	6 (+ve)
Boy – MPH (SDS)	4 (-ve)	5 (-ve)
Vücut ağırlığı (SDS)	5 (+ve)	4 (+ve)
Maksimum BH piki (log µg/l)	–	2 (-ve)

MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

## İBHY'si olan pubertal çocuklarda total büyüme

Puberte süresindeki büyüme magnitudü total postnatal boyun yaklaşık %25'inden sorumludur ve erkeklerde kızlara oranla daha yüksektir.<sup>9</sup> Total pubertal büyümeye yönelik öngörücü algoritmaların oluşturulmasında kullanılan veriler İBHY'li 303 hastadan (180 erkek, 123 kadın) alınmıştır.<sup>8</sup> Hastaların tümü, minimum 2 yıl prepubertal ve puberte sırasında minimum 2 yıl olmak üzere en az 5 yıl boyunca BH ile tedavi edilmiştir. Total pubertal büyüme, puberte başlangıcındaki boy ile yetişkinliğe yakın dönemdeki boy arasındaki fark (cm cinsinden) olarak tanımlanmıştır.

### KIGS total pubertal büyüme öngörüsü algoritması

Cinsiyetin, puberte başlangıcındaki yaşın, boy ile MPH arasındaki farkın ve puberte sırasındaki ortalama BH dozunun puberte sırasındaki büyüme hızı ile bağımsız olarak korelasyona girdiği bulunmuştur (Tablo 4). Model yanıt değişkenliğinin %70'ini açıklamıştır (hata SS'si, 4,2 cm).

**Tablo 4.** İBHY'li hastalarda total pubertal büyüme için prediktör sırası. The Endocrine Society izniyle Ranke *et al.*<sup>9</sup> kaynağından uyarlanmıştır. İzin, Copyright Clearance Center, Inc. vasıtasıyla iletilmiştir.

Parametre	Sıra
Erkek	1 (+ve)
Puberte başlangıcındaki yaş (yıl olarak)	2 (-ve)
Boy – Puberte başlangıcındaki MPH (SDS)	3 (-ve)
Puberte sırasındaki ortalama BH dozu (mg/kg/gün)	4 (+ve)

BH, büyüme hormonu; İBHY, idiyopatik BH yetersizliği; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

Algoritmalar, Almanya Tübingen'deki Üniversite Çocuk Hastanesindeki 36 hastada geçirilmiştir. Öngörülen büyüme ile gerçek büyüme arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## İBHY'li hastalarda total pubertal büyüme – kemik yaşını ekleyen güncelleme

İBHY'li 576 hastadan (355 erkek, 221 kadın) alınan veriler kullanılarak kemik yaşını bağımsız bir prediktör olarak hesaba katan büyüme öngörüsü algoritmaları oluşturulmuştur.<sup>10</sup> Hastaların tümü, pubertenin başlangıcından önce minimum 2 yıl olmak üzere en az 5 yıl boyunca BH ile tedavi edilmiştir.

### KIGS total pubertal büyüme öngörüsü algoritması

Puberte başlangıcındaki yaşın, puberte başlangıcındaki kemik yaşı gecikmesinin, puberte başlangıcındaki boy ile MPH arasındaki farkın ve puberte sırasındaki ortalama BH dozunun total pubertal büyüme için öngörücü olduğu bulunmuştur (Tablo 5). Tetiklenen/korunan puberte durumunda olan adolesanlar arasında bir fark görülmemiştir. BH alınan ilk prepubertal yıldaki yanıt parametrelerinin total pubertal büyümeyi öngördüğü sonucu bulunamamıştır. Model, erkekler ve kadınlar için pubertal büyümedeki değişkenliğin sırasıyla %66'sını ve %65'ini açıklamıştır (hata SS'leri, 4,5 cm ve 3,8 cm).

**Tablo 5.** İBHY'li hastalarda total pubertal büyüme için prediktör sırası. İzinle Ranke *et al.*<sup>10</sup> kaynağından uyarlanmıştır. ©2011, Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Parametre	Sıra
Puberte başlangıcındaki yaş (yıl olarak)	1 (-ve)
Puberte başlangıcındaki kemik yaşı gecikmesi (yıl olarak)	2 (+ve)
Boy – Puberte başlangıcındaki MPH (SDS)	3 (-ve)
Puberte sırasındaki ortalama BH dozu (mg/kg/gün)	4 (+ve)

BH, büyüme hormonu; İBHY, idiyopatik BH yetersizliği; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

Algoritmalar KIGS'e kayıtlı İBHY'li 63 hasta (44 erkek, 19 kadın) üzerinde geçerlenmiştir.

## 3.2 Turner sendromu

### Turner sendromlu prepubertal kızlardaki büyüme

Öngörücü algoritmalar, Turner sendromlu 686 prepubertal çocukta elde edilmiş veriler kullanılarak oluşturulmuştur.<sup>6</sup>

#### KIGS ilk yıl öngörü algoritması

BH dozunun, tedavi başlangıcındaki yaşın, vücut ağırlığı SDS'sinin, oksandrolon tedavisinin, boy SDS ile MPH arasındaki farkın ve haftalık enjeksiyon sayısının ilk yıldaki büyüme hızı ile bağımsız olarak korelasyona girdiği bulunmuştur (Tablo 6). Bu model yanıt değişkenliğinin %46'sını açıklamıştır (hata SS'si, 1,26 cm).

#### KIGS ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllar öngörü algoritmaları

Tedavi en az 294 hastada 4 yıl boyunca devam ettirilmiştir. Bu hastalardan gelen veriler tedavinin ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarına yönelik öngörü algoritmalarını oluşturmak için kullanılmıştır. Önceki yıl içerisindeki büyüme hızı, BH dozu, ilgili büyüme döneminin başlangıcındaki yaş ve boy SDS'si ve oksandrolon tedavisi ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllardaki büyüme hızı ile korelasyona giren değişkenler olmuştur (Tablo 6). Tedavinin ikinci, üçüncü ve dördüncü yıllarına yönelik modeller büyüme yanıtındaki değişkenliğin sırasıyla %32'sini, %29'unu ve %30'unu açıklamıştır (hata SS'leri, 1,09 cm, 0,99 cm ve 1,01 cm).

Algoritmalar, BH ile tedavi edilen Turner sendromlu hastaların iki kohortundan gelen veriler kullanılarak geçerlendiğinde, öngörülen büyüme ile gözlemlenen büyüme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu kohortlar aşağıdakilerden oluşmaktadır:

- KIGS'te kayıtlı ancak algoritmaların oluşturulmasında kullanılmamış 76 hasta
- Almanya Tübingen'deki bir klinikteki 81 hasta.

Aşağıdaki yanıt modelinin de, KIGS veritabanına kayıtlı bir hasta alt kümesinde BH tedavisinin beş ila sekizinci prepubertal yılları için doğru büyüme öngörülerini verdiği gösterilmiştir (n = 291).<sup>3</sup>

### Turner sendromlu kızlardaki total pubertal büyüme

Turner sendromlu 419 hastadan elde edilen veriler öngörücü algoritmaların oluşturulmasında kullanılmıştır.<sup>10</sup>

#### KIGS total pubertal büyüme öngörüsü algoritması

Puberte başlangıcındaki yaşın, puberte başlangıcındaki kemik yaşı gecikmesinin, puberte başlangıcındaki boy ile MPH arasındaki farkın ve puberte sırasındaki ortalama BH dozunun total pubertal büyüme için öngörücü olduğu bulunmuştur (Tablo 7). Spontan veya tetiklenmiş puberte durumunda olan hastalar arasında bir fark görülmemiştir. Model pubertal büyüme değişkenliğinin %68'ini açıklamıştır (hata SS'si, 2,9 cm).

Algoritmalar KIGS'e kayıtlı Turner sendromlu 44 hasta üzerinde geçerlenmiştir.

## 3.3 SGA

### SGA olarak doğan kısa prepubertal çocuklardaki büyüme

Öngörücü algoritmalar, SGA olarak doğan 613 prepubertal çocukta (408 erkek, 205 kadın) elde edilmiş veriler kullanılarak oluşturulmuştur.<sup>7</sup>

**Tablo 6.** Turner sendromlu hastalarda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yıldaki büyüme hızının prediktör sırası. The Endocrine Society izniyle Ranke *et al.*<sup>6</sup> kaynağından uyarlanmıştır. İzin, Copyright Clearance Center, Inc. vasıtasıyla iletilmiştir.

Parametre	Sıra			
	İlk yıl (n = 686)	İkinci yıl (n = 681)	Üçüncü yıl (n = 293)	Dördüncü yıl (n = 291)
BH dozu (ln IU/kg/hafta)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
BH tedavisinin başlangıcındaki yaş (yıl)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Vücut ağırlığı (SDS)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
Oksandrolon tedavisi	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Boy – MPH (SDS)	5 (-ve)	–	–	–
Hafta başına enjeksiyon sayısı	6 (+ve)	–	–	–
Önceki yıl içindeki büyüme hızı (cm/yıl)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

BH, büyüme hormonu; ln, doğal logaritma; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

**Tablo 7.** Turner sendromlu hastalarda total pubertal büyüme için prediktör sırası. İzinle Ranke *et al.*<sup>10</sup> kaynağından uyarlanmıştır. ©2011, Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Parametre	Sıra
Puberte başlangıcındaki yaş (yıl olarak)	1 (-ve)
Puberte başlangıcındaki kemik yaşı gecikmesi (yıl olarak)	2 (+ve)
Boy – Puberte başlangıcındaki MPH (SDS)	3 (-ve)
Puberte sırasındaki ortalama BH dozu (mg/kg/gün)	4 (+ve)

BH, büyüme hormonu; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

### KIGS ilk yıl öngörü algoritması

BH dozunun, tedavi başlangıcındaki yaşın, başlangıçtaki vücut ağırlığı SDS'sinin ve MPH SDS'nin ilk yıldaki büyüme hızı ile bağımsız olarak korelasyona girdiği bulunmuştur (**Tablo 8**). Model yanıt değişkenliğinin %52'sini açıklamıştır (hata SS'si, 1,3 cm).

### KIGS ikinci yıl öngörü algoritmaları

2 yıl boyunca tedavi edilen 385 hastadan gelen veriler tedavinin ikinci yılına yönelik iki öngörü modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Model A ilk yılki modelle aynı dört prediktöre dayanmaktadır; model B ise tedavinin önceki yılındaki büyüme hızını içeren üç parametrelidir. Model A için, tedavi başlangıcındaki yaş, BH dozu, 1 yıllık BH sonrası SDS ve MPH SDS'si ikinci yıldaki büyüme hızı ile korelasyona giren değişkenler olmuştur (**Tablo 8**). Bu model büyüme yanıtındaki değişkenliğinin %30'unu açıklamıştır (hata SS'si, 1,1 cm). Model B için, tedavinin ilk yılı içindeki büyüme hızı, tedavi başlangıcındaki yaş ve BH dozu ikinci yıldaki büyüme hızı ile korelasyona giren değişkenler olmuştur (**Tablo 8**). Bu model büyüme yanıtındaki değişkenliğinin %34'ünü açıklamıştır (hata SS'si, 1,1 cm).

Algoritmalar KIGS'e kayıtlı ancak algoritmaların oluşturulmasında kullanılmamış bir hasta grubu (ilk yıl modeli için 68 hasta ve ikinci yıl modeli için 43 hasta) ile

**Tablo 8.** SGA olarak doğan çocuklarda birinci ve ikinci yıldaki büyüme hızının prediktör sırası. The Endocrine Society izniyle Ranke *et al.*<sup>7</sup> kaynağından uyarlanmıştır. İzin, Copyright Clearance Center, Inc. vasıtasıyla iletilmiştir.

Parametre	Sıra		
	İlk yıl (n = 613)	İkinci yıl (n = 385)	
		Model A	Model B
Tedavinin başlangıcındaki yaş (yıl)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
BH dozu (mg/kg/gün)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Vücut ağırlığı (SDS)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
MPH (SDS)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Önceki yıl içindeki büyüme hızı (cm/yıl)	-	-	1 (+ve)

BH, büyüme hormonu; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; SGA, gestasyonel yaşına göre küçük; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

geçerlenmiştir. Öngörülen ile gözlemlenen büyüme yanıtları arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

### SGA olarak doğan kısa hastalarda total büyüme

SGA olarak doğan kısa hastalar için ilk 2 prepubertal yıla yönelik büyüme öngörüsü modelleri zaten oluşturulmuş olsa da,<sup>7</sup> nihai boya ulaşılan kadar olacak büyümeyi öngörmek için modellere ihtiyaç vardır. SGA olarak doğan 317 kısa çocuktan (%72 erkek) gelen veriler, üçüncü prepubertal yıla yönelik yeni bir öngörü modeli oluşturmak için kullanılmıştır.<sup>11</sup>

### KIGS üçüncü yıl öngörü algoritması

Önceki yıldaki büyüme hızının, tedavi başlangıcındaki yaşın, vücut ağırlığının, MPH'nin ve BH dozunun tedavinin üçüncü yılındaki büyüme yanıtı ile korelasyona girdiği bulunmuştur (**Tablo 9**). Bu model yanıt değişkenliğinin %33'ünü açıklamıştır (hata SS'si, 1,0 cm).

Model KIGS'te kayıtlı ancak algoritmaların oluşturulmasında kullanılmamış 34 hastadan gelen veriler kullanılarak geçerlenmiştir.

### KIGS dördüncü yıl öngörü algoritması

Tedavinin dördüncü yılı 182 hasta (%62 erkek) ile devam etmiş ancak rakamlar BH tedavisinin dördüncü prepubertal yılı için öngörücü algoritma geliştirilmesine yetmeyecek kadar küçük olmuştur. Ancak, SGA olarak doğan bu hastalara İBHY'li çocuklara yönelik olan dördüncü yıl öngörüsü modeli uygulandığında,<sup>5,11</sup> bu model kullanıldığında gözlemlenen ve öngörülen büyüme arasında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür, bu da modelin SGA olarak doğan hastalara uygulanabileceğine işaret etmektedir.

### KIGS total pubertal büyüme algoritması

Puberte başlangıcından önce en az 2 ve toplamda en az 5 yıl boyunca tedavi edilen SGA olarak doğan toplam 59 kısa hasta (35 erkek, 24 kadın) total pubertal büyüme analizine dahil edilmiştir.<sup>11</sup> Hasta sayısı öngörücü bir

**Tablo 9.** SGA olarak doğan hastalarda üçüncü yıl büyümesi için prediktör sırası. İzinle Ranke *et al.*<sup>11</sup> kaynağından uyarlanmıştır. ©2011, BioMed Central tarafından lisanslanmıştır.

Parametre	Sıra
Önceki yıl içindeki büyüme hızı (cm/yıl)	1 (+ve)
BH tedavisinin başlangıcındaki yaş (yıl)	2 (-ve)
BH tedavisinin başlangıcındaki ağırlık (SDS)	3 (+ve)
MPH (SDS)	4 (+ve)
BH dozu (mg/kg/gün)	5 (+ve)

BH, büyüme hormonu; MPH, ebeveyn ortalama boy; SDS, standart sapma skoru; SGA, gestasyonel yaşına göre küçük; +ve, değişken büyüme yanıtı ile pozitif korelasyonda; -ve, değişken büyüme yanıtı ile negatif korelasyonda.

algoritma geliştirmek için çok küçük olduğundan önceden İBH'li çocuklardaki total pubertal büyüme için geliştirilmiş model kullanılmıştır. Bu model kullanıldığında gözlemlenen ve öngörülen büyüme arasında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür, bu da modelin SGA olarak doğan hastalara uygulanabileceğine işaret etmektedir.

## 4. Referanslar

1. Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K *et al.* Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79: 257–70.
2. Kaspers S, Ranke MB, Han D *et al.* Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
3. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
4. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
5. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
6. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
7. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT *et al.* 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;88:125–31.
8. Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K *et al.* Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
9. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD *et al.* The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
10. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
11. Ranke MB, Lindberg A. 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.
12. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE *et al.* Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
13. Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

