



# TALASEMİ MAJORLU HASTALARDA BÜYÜME VE GELİŞME SORUNLARI

**Dr. Rıza Taner Baran**

**Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi  
Çocuk Endokrinoloji**

# Tanım

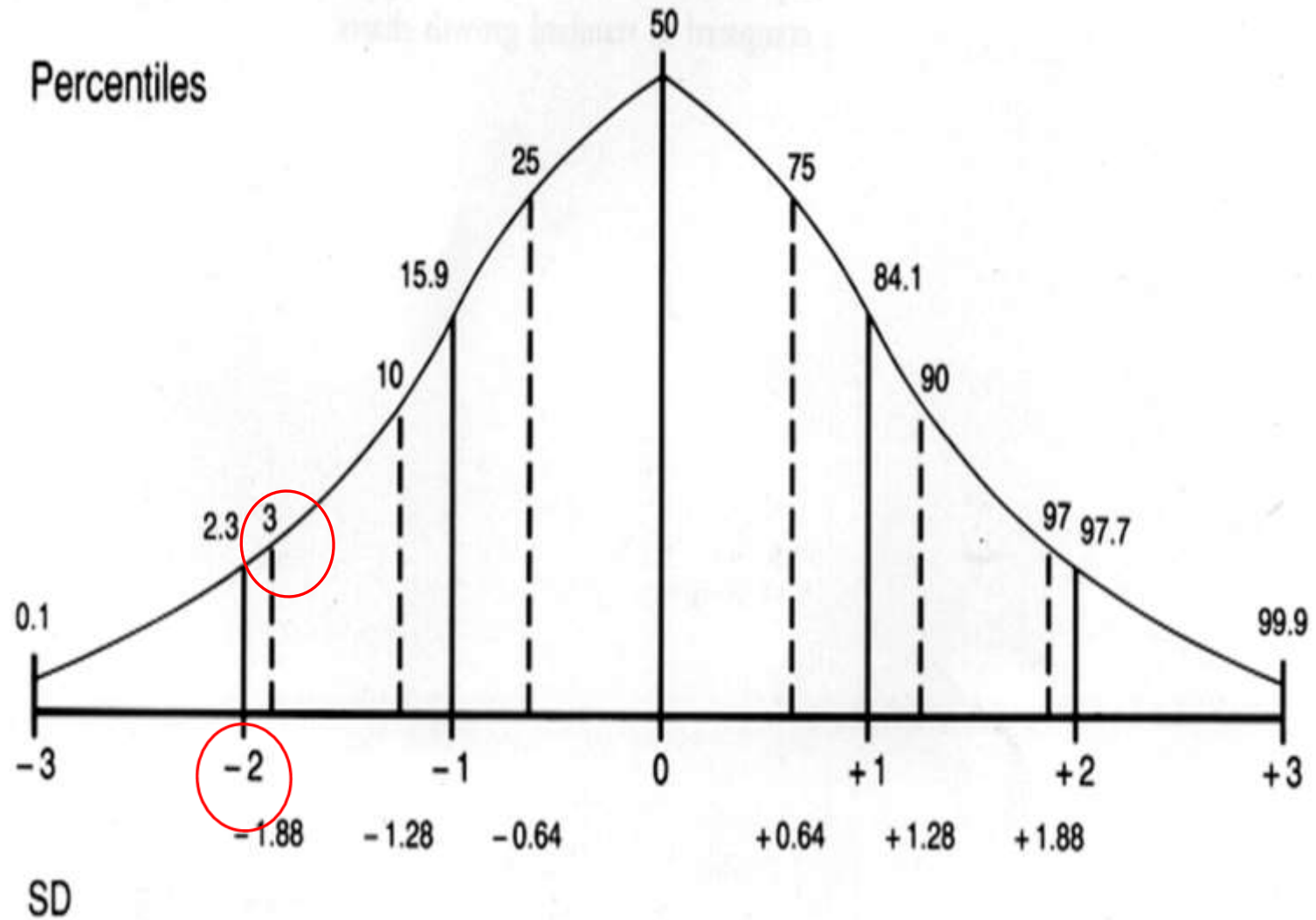
- **Boy kısalığı;**

- Boyun, kronolojik yaşa göre büyüme kartlarında

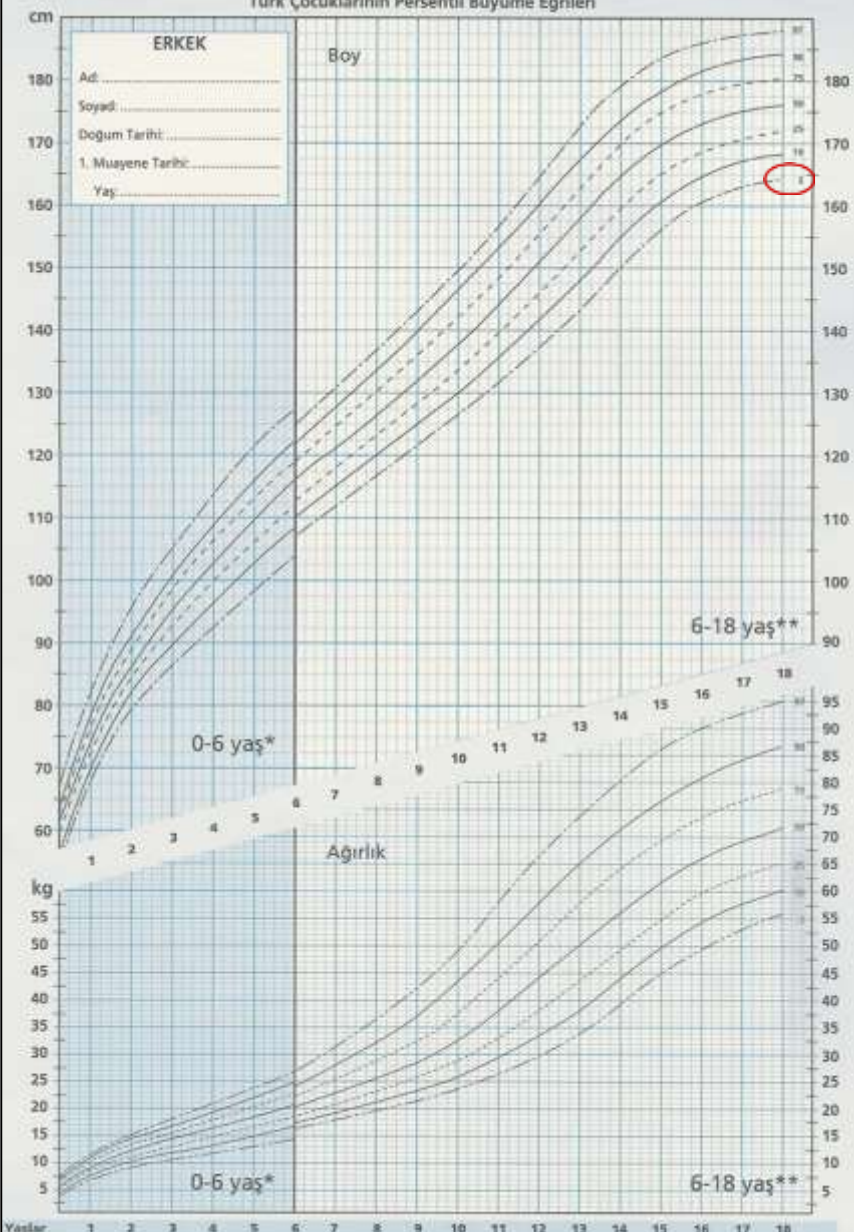
- 3. persantilin ( $-1.88SDS$ ) veya

- $-2SD$  (2.3p) altında sapma göstermesidir.

# Percentil/Standart deviasyon



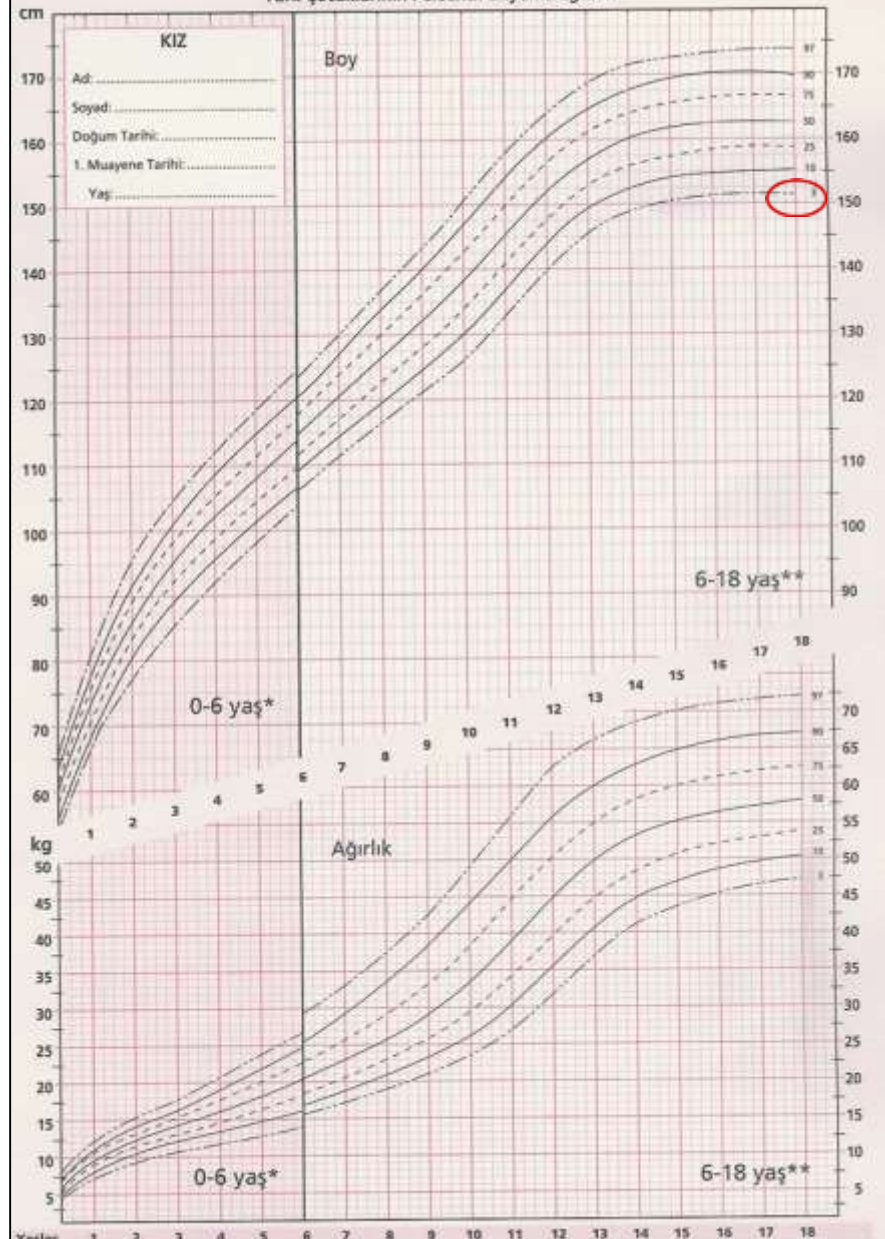
Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri



\* O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp, İst. Tıp Fak. Mecmuası, 41: Suppl. 74, 1978.

\*\* O. Neyzi, A. Furman, R. Bundoğ, H. Gönöz, F. Darendeliler, F. Baş, Acta Paediatrica, 2006; Preview article:1-8

Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri



\* O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp, İst. Tıp Fak. Mecmuası, 41: Suppl. 74, 1978.

\*\* O. Neyzi, A. Furman, R. Bundoğ, H. Gönöz, F. Darendeliler, F. Baş, Acta Paediatrica, 2006; Preview article:1-8

3p/-2sds

# Standart Deviasyon Skoru (SDS)

$$\text{SDS} = \frac{\text{Ölçülen boy} - \text{yaş ve cinse göre olması gereken boy}}{\text{O yaş için standart sapma}}$$

\* Boyun normalden sapma derecesini gösterir.



# Türk çocukları SDS tablosu

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ

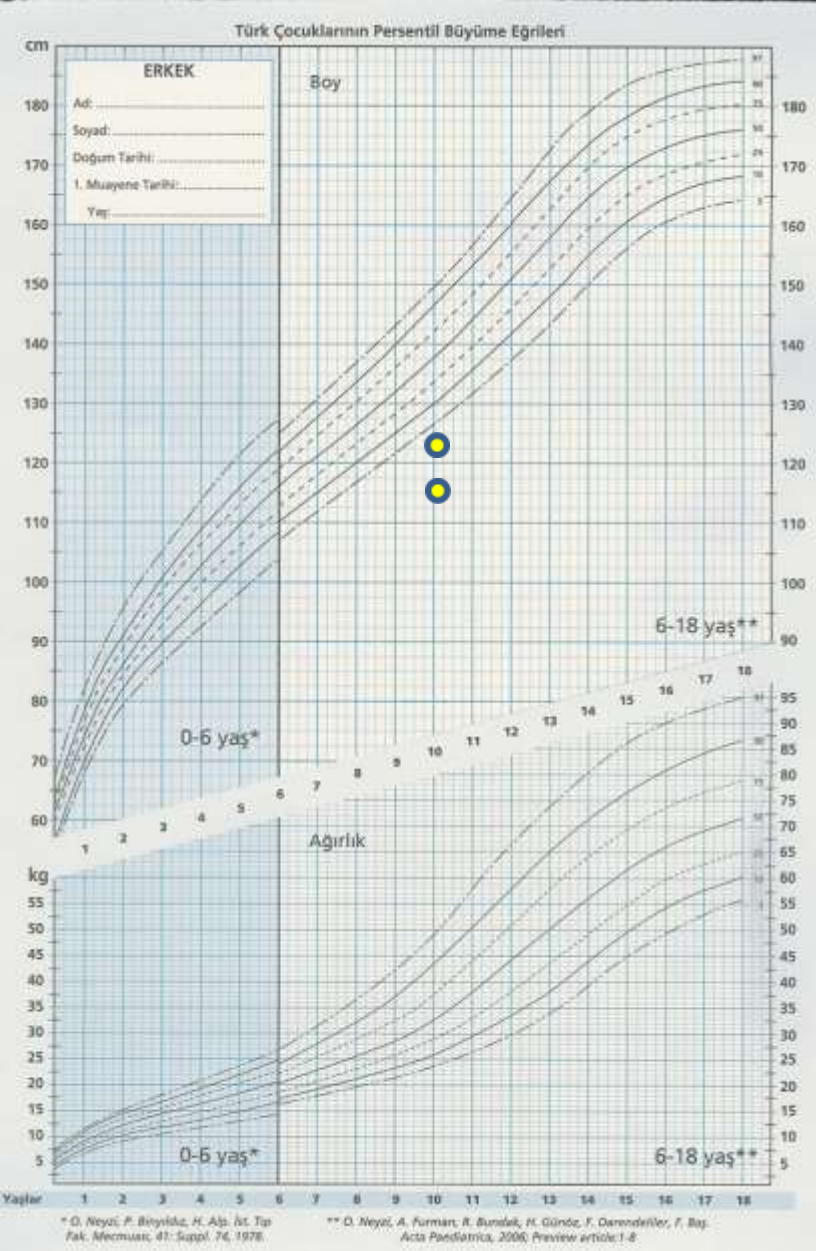
ERKEK ÇOCUKLAR BOY

Yaş	Boy (cm) Ortalama	SD	25	Persentiller 50	75
0.25	60.50	2.59	58.00	60.50	61.50
0.50	66.50	2.59	64.00	66.50	67.50
0.75	71.00	2.97	68.50	71.00	72.50
1.00	74.70	2.97	72.50	74.70	76.50
1.25	78.00	3.34	76.00	78.00	80.50
1.50	81.50	3.34	79.50	81.50	84.00
1.75	84.00	3.34	82.00	84.00	86.50
2.00	86.50	3.34	84.50	86.50	89.00
2.25	89.00	3.34	87.00	89.00	91.50
2.50	91.00	3.71	89.00	91.00	94.00
2.75	93.50	3.71	91.00	93.50	96.00
3.00	95.30	4.45	92.50	95.30	98.50
3.25	97.40	4.08	94.50	97.40	100.00
3.50	99.00	4.08	96.50	99.00	102.00
3.75	101.00	4.82	98.00	101.00	104.50
4.00	102.50	4.82	99.50	102.50	106.00
4.50	106.40	5.19	103.00	106.40	110.00
5.00	109.50	5.19	106.00	109.50	113.00
5.50	113.00	5.56	109.00	113.00	116.50
6.00	116.00	5.19	112.00	116.00	119.00
6.50	119.00	5.19	115.00	119.00	122.00
7.00	121.50	5.19	118.00	121.50	125.00
7.50	124.00	5.19	121.00	124.00	128.00
8.00	127.00	5.93	123.00	127.00	131.00
8.50	129.50	5.56	126.00	129.50	133.50
9.00	132.00	5.93	128.50	132.00	136.50
9.50	135.00	5.93	131.00	135.00	139.00
10.00	137.50	7.04	132.50	137.50	142.00
10.50	140.60	6.15	136.00	140.60	144.30
11.00	143.50	6.30	139.00	143.50	147.50
11.50	146.50	6.67	142.00	146.50	151.00
12.00	150.00	6.89	145.00	150.00	154.30
12.50	153.00	7.41	147.50	153.00	157.50
13.00	156.00	8.15	150.00	156.00	161.00
13.50	159.00	8.52	153.00	159.00	164.50
14.00	162.00	8.52	156.00	162.00	167.50
14.50	165.00	8.15	159.00	165.00	170.00
15.00	168.00	7.78	162.00	168.00	172.50
15.50	170.50	7.41	165.00	170.50	175.00
16.00	172.50	7.04	167.00	172.50	176.50
16.50	173.50	6.30	169.00	173.50	177.50

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ

KIZ ÇOCUKLARI BOY

Yaş	Boy (cm) Ortalama	SD	25	Persentiller 50	75
0.25	58.50	1.85	57.50	58.50	60.00
0.50	64.50	3.34	62.00	64.50	66.50
0.75	69.50	4.08	66.50	69.50	72.00
1.00	73.00	3.71	70.00	73.00	75.00
1.25	76.50	3.71	73.50	76.50	78.50
1.50	79.50	4.08	76.50	79.50	82.00
1.75	83.00	4.08	80.00	83.00	85.50
2.00	85.50	3.71	83.50	85.50	88.50
2.25	88.50	3.71	86.00	88.50	91.00
2.50	90.50	4.45	88.00	90.50	94.00
2.75	92.50	4.82	90.00	92.50	96.50
3.00	95.00	4.82	92.00	95.00	98.50
3.25	96.50	4.82	93.50	96.50	100.00
3.50	98.50	4.45	95.50	98.50	101.50
3.75	100.00	4.82	97.00	100.00	103.50
4.00	102.00	4.82	98.50	102.00	105.00
4.50	105.00	4.82	101.50	105.00	108.00
5.00	108.00	5.19	104.00	108.00	111.00
5.50	111.00	5.19	107.00	111.00	114.00
6.00	114.00	5.56	110.00	114.00	117.50
6.50	117.00	5.56	113.00	117.00	120.50
7.00	120.00	5.56	116.00	120.00	123.50
7.50	122.50	5.56	119.00	122.50	126.50
8.00	125.50	5.93	121.50	125.50	129.50
8.50	128.00	5.56	124.50	128.00	132.00
9.00	130.50	5.19	127.50	130.50	134.50
9.50	133.50	5.56	130.00	133.50	137.50
10.00	137.00	5.56	133.50	137.00	141.00
10.50	141.00	5.56	137.00	141.00	144.50
11.00	145.00	5.93	141.00	145.00	149.00
11.50	149.00	5.93	145.00	149.00	153.00
12.00	152.50	6.30	148.00	152.50	156.50
12.50	154.50	5.93	150.50	154.50	158.50
13.00	156.00	5.93	152.00	156.00	160.00
13.50	157.50	6.30	153.00	157.50	161.50
14.00	158.50	5.93	154.00	158.50	162.00
14.50	159.00	5.93	154.50	159.00	162.50
15.00	159.50	6.30	154.50	159.50	163.00
15.50	159.60	5.93	155.00	159.60	163.00
16.00	159.00	5.93	155.00	159.00	163.00
16.50	160.00	5.93	155.00	160.00	163.00



- 10 yaş, E
- 125cm 3p<, -2,1sds
- 115cm 3p<, -3,8sds

3p=-2sds

# SDS olarak boy kısalığı

- **(+2sds) - (-2sds) arası normal çocuk**  
"Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS=0"
- **(-2sds) - (-3sds) arasındaki çocuklar**
  - Normalin varyantı boy kısalığı
  - Patolojik boy kısalığı
- **(-3sds) ve altı çocuklar (<0.4 p)**
  - Patolojik boy kısalığı (ağır boy kısalığı-cüce)



# Hedef Boy

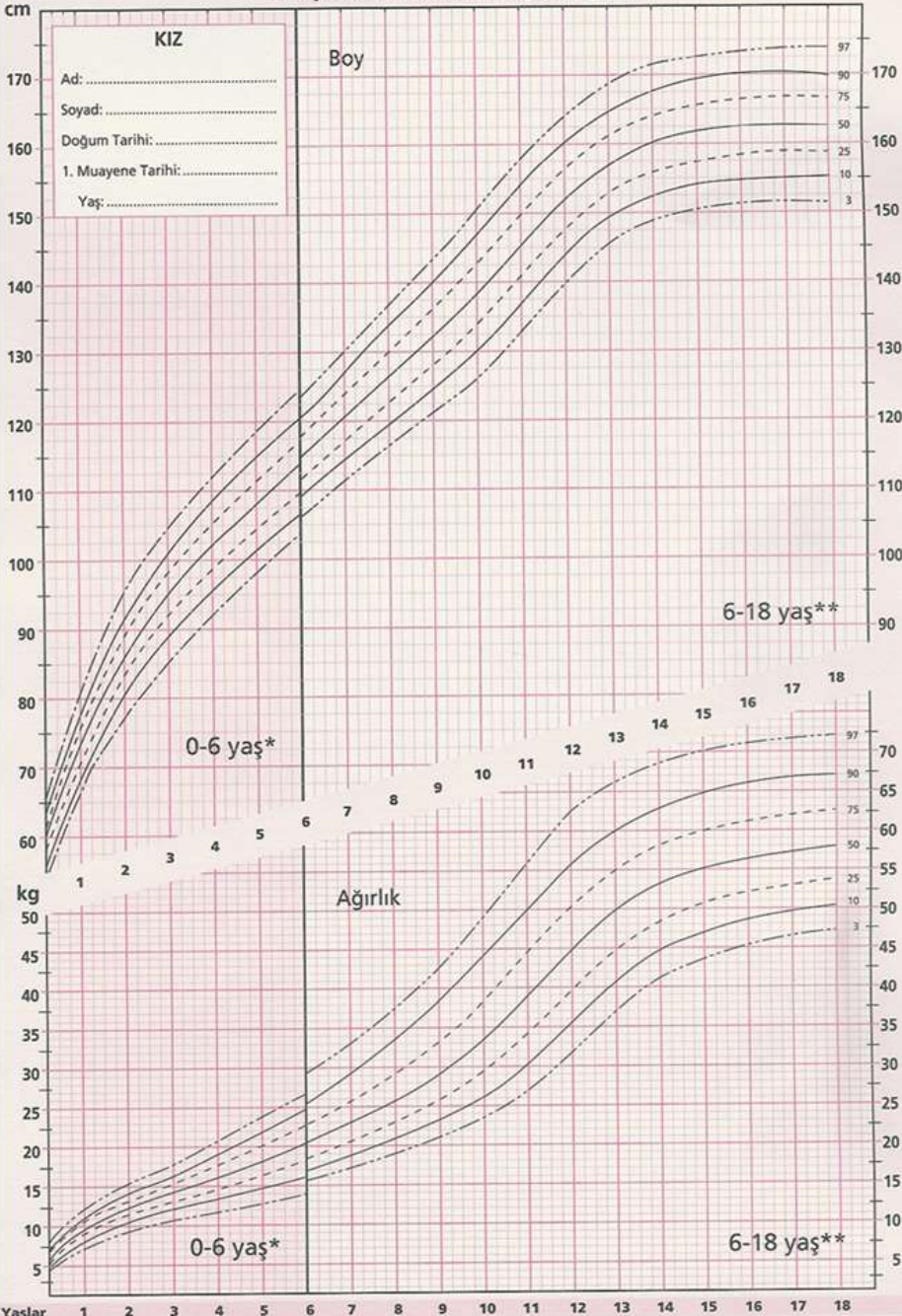
- Anne ve babanın boylarının ölçümü
- Hedef Boy:
  - Kız:**  $(\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} - 13) / 2$
  - Erkek:**  $(\text{Anne boyu} + \text{Baba boyu} + 13) / 2$

\* Çocuğun boy SDS ile hedef boy SDS skoru arasındaki fark 1 den az ise çocuk genetiği ile uyumlu büyüyor kabul edilir.

# Büyüme Geriliği

- Boy kısalığından farklı anlam ifade eder
- Çocuğun; Kendi yaş ve cinsine göre
  - Yıllık olarak daha yavaş büyümesi
    - Büyüme hızı 25p altındadır
  - Ve/veya büyüme eğrisinde boyunun 2 standart sapma daha düşük bulunmasıdır
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması ve persentil kaybetmesi\*

Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri



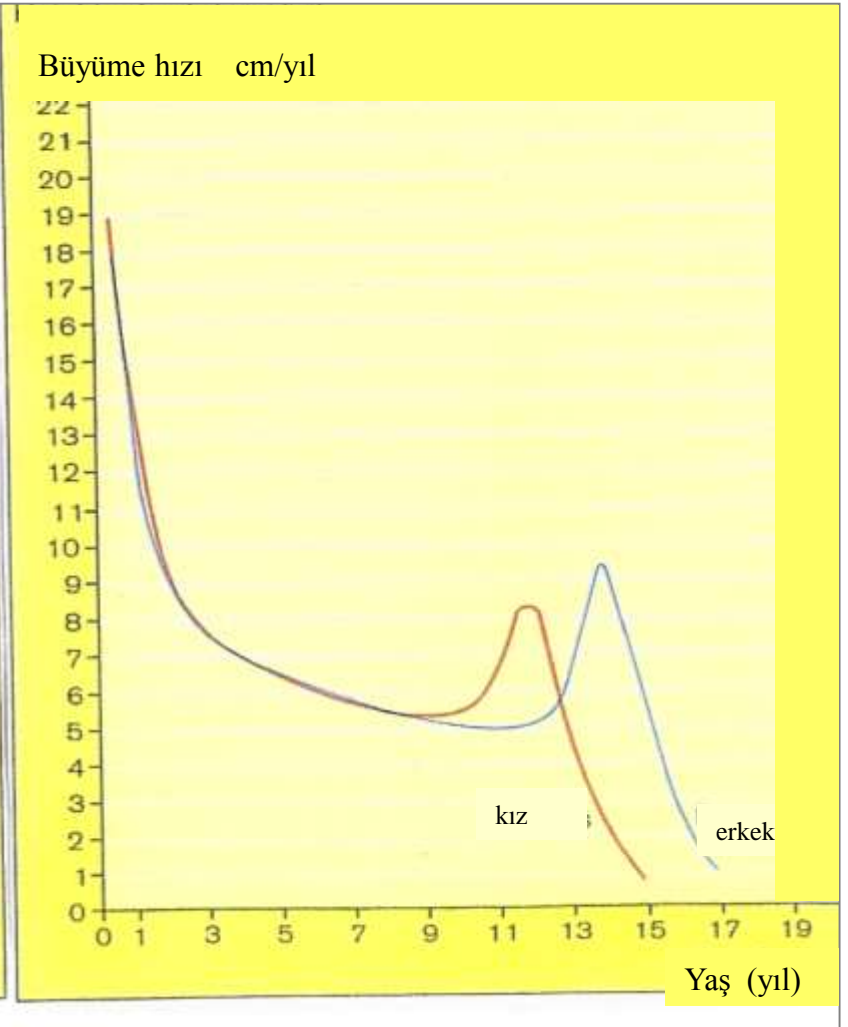
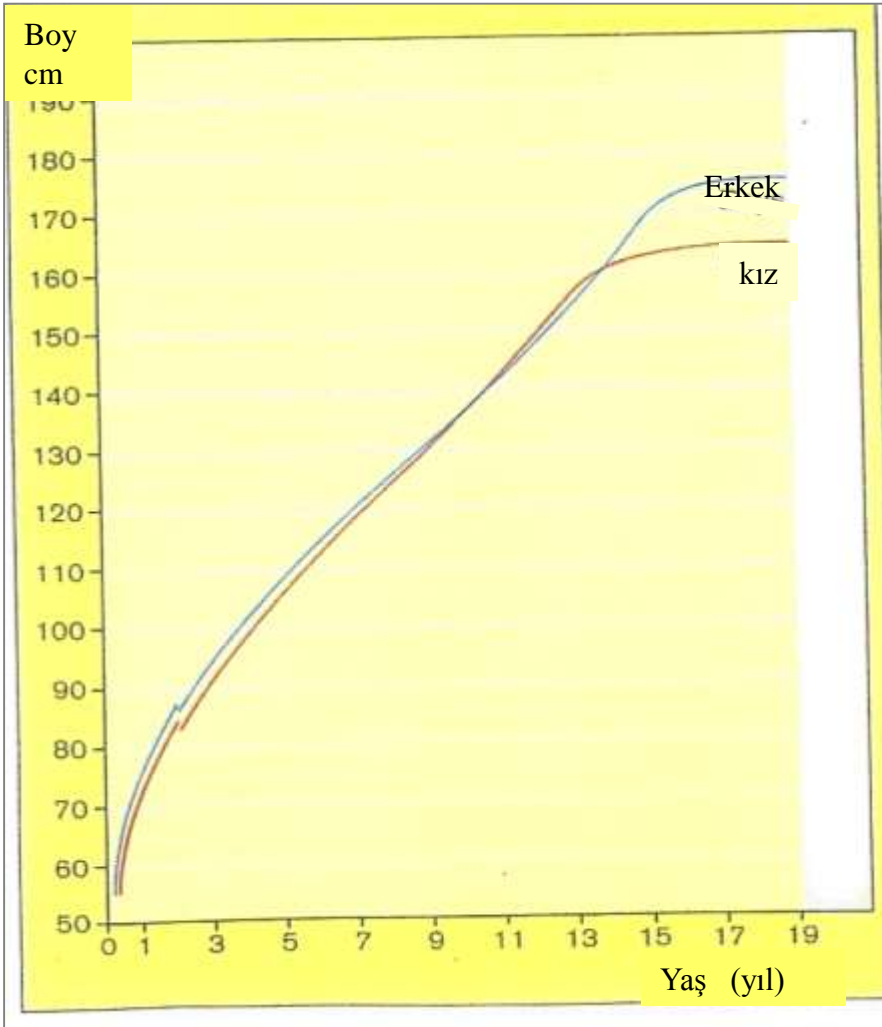
## Büyüme hızının;

- 1-2 yaş arası  $< 8$  cm/yıl
- 2-4 yaş arası  $< 6$  cm/yıl
- 4-12 yaş arası  $< 4$  cm/yıl

olması patolojiktir.

\* O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp. İst. Tıp Fak. Mecmuası, 41: Suppl. 74, 1978.

\*\* O. Neyzi, A. Furman, R. Bundak, H. Günöz, F. Darendeliler, F. Baş. Acta Paediatrica, 2006; Preview article:1-8



**Büyüme eğrisi**

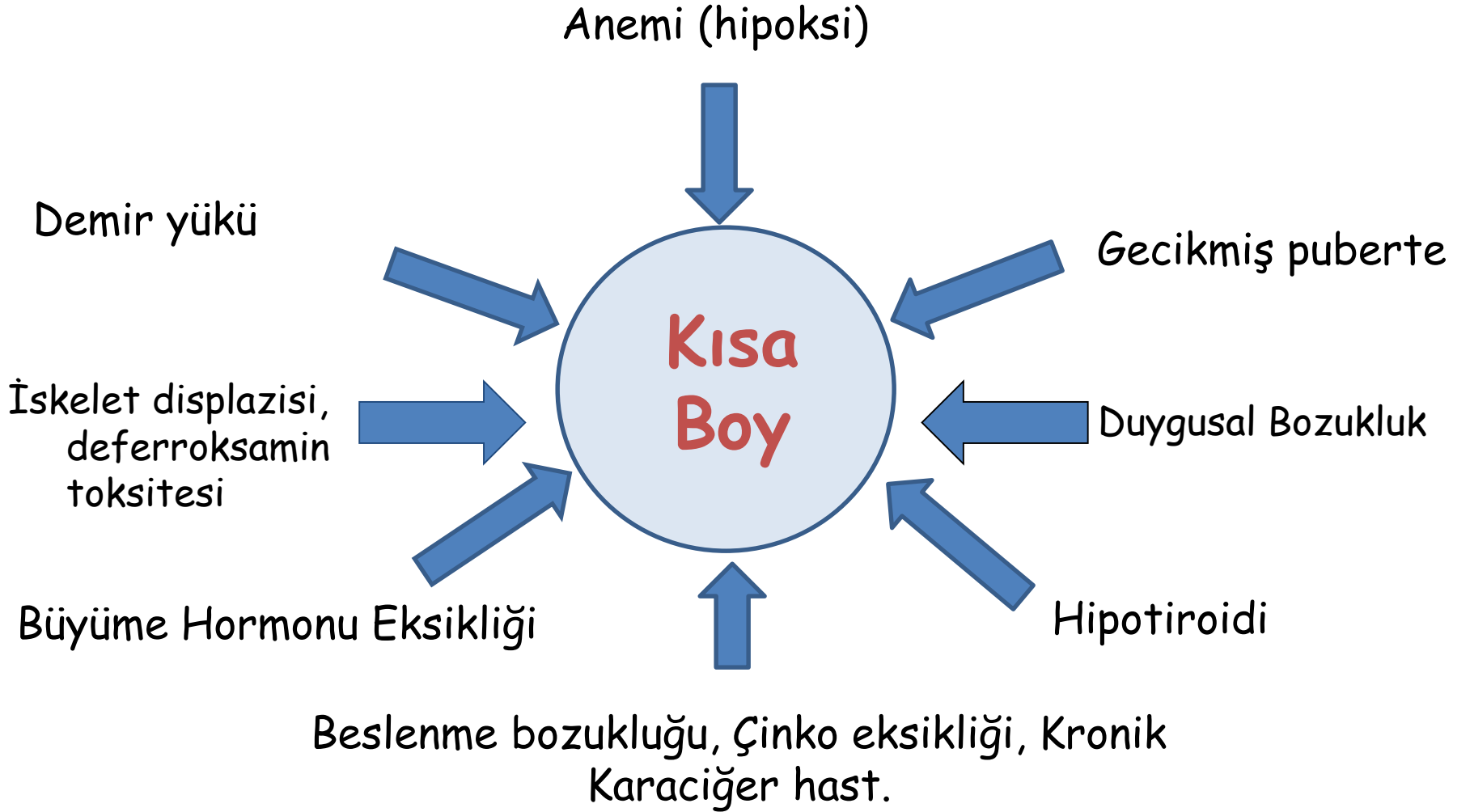
**Büyüme hızı eğrisi**

# Talasemide Boy Kısaliğı

ÜLKE	BÜYÜME GERİLİĞİ (%)
Kıbrıs	35
Yunanistan	32
İtalya	...
Mısır	62
Katar	42
Romanya	54
Kuzey Amerika	..



# Talasemide Boy Kısalığı Sebepleri



# Talasemili hastalarda boy kısalığı

- 5 yaş altında düzenli transfüzyon almadıkları için
- 5-10 yaş arası yetersiz şelasyon sonucu biriken demirin BH-İGF-1 aksını bozması
- 10 yaş üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-gonadal aksın tutulumuna bağlı pubertal sıçramanın yapılamaması

# Talasemeli hastalarda boy kısalığı

- Genellikle erkeklerde 6, kızlarda 8 yaşından sonra
- İyi transfüzyon yapılanlarda sıklıkla 10 yaşından sonra farkedilir.
- Gecikmiş puberteli hastalarda pubertal sıçramanın yetersiz olması final boyunu etkiler
- Bu hastalarda büyüme plaklarının kapanması 20' li yaşları bulabilir.
  - Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *Journal of Endocrinological Investigation* 2010;33(1):61-8.

# Talasemili hastalarda boy kısalığı

- Genellikle orantısız kısalık
- Üst segment- alt segment oranı artmış
- Spinal büyümede yetersizlik
- Kısa gövde, genu valgum, metafizde genişleme ve eklem sertliği
  - DFO tedavisi ve demir yükü kartilaj büyümesini bozar
  - Hipogonadizmin de etkili faktör olabilir

# Talasemili hastalarda boy kısalığı

- Transfüzyon ile Hb 10gr/dl üzeri amaçlanma
- Ancak demir birikimi artışına neden olmakta
- Şelasyon (desferrioksamin)
  - Çinko eksikliğine neden
  - Büyüme kıkırdağına olumsuz etki
- Desferoksamin max 40-50mg/kg/gün\*
- 2-3 yaş sonrası başlanma
- Çinko tedavi



# Büyüme Hormonu Eksikliği (BHE)

## 1. Büyüme hormonu sekresyon bozukluğu

Hipotalamik BH eksikliği

Hipofizer BH eksikliği

Nörosekretuar disfonksiyon

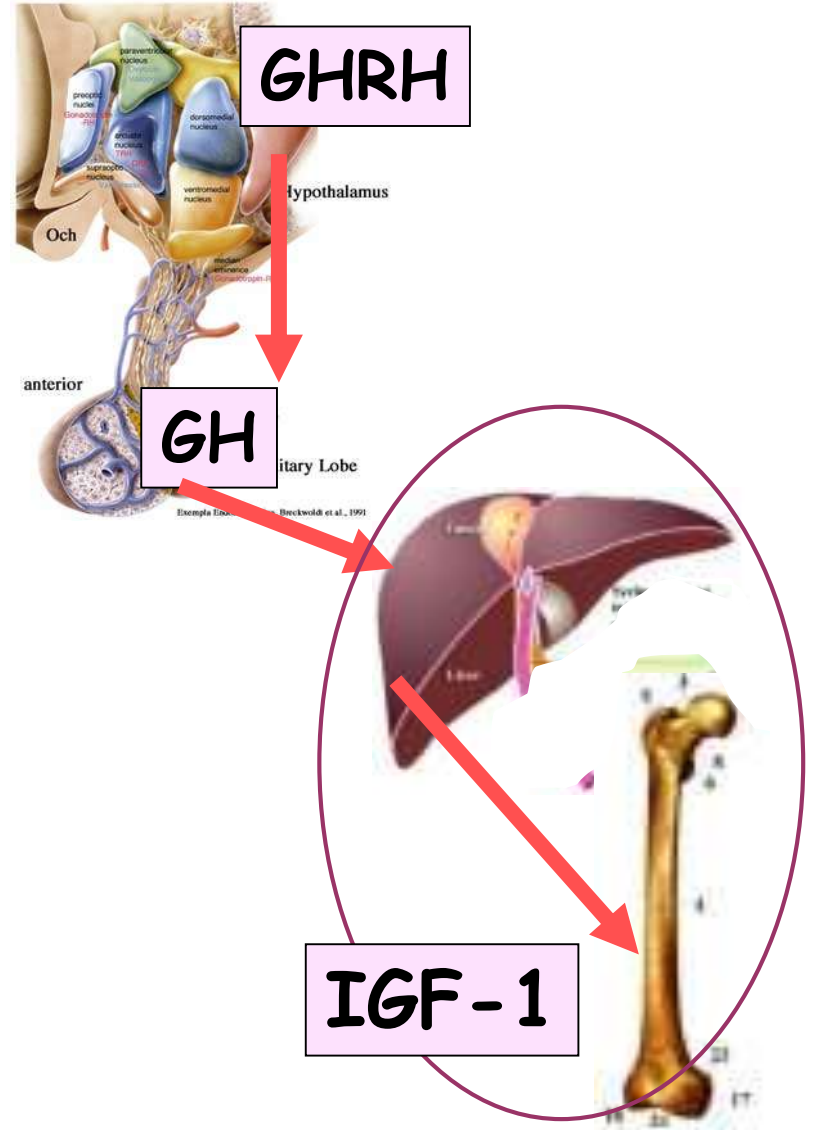
## 2. BH sekresyonu sonrası bozuklukları

IGF-1 sentezinde bozukluklar

BH direnci

# Talasemide BH eksikliği

- GHRH eksikliği
- Hipofizal büyüme hormonu eksikliği
- Nörosekretuar disfonksiyon
- GH duyarsızlığı



**BOY SIĞRAMASI**

# Talasemi Majorda büyümenin değerlendirilmesi

- Fizik muayene
  - Deri pigmentasyonu, solukluk, sarılık, siyanoz ve tiroid muayenesi
- Vital bulgular
- Boy, kilo, vücut oranı (alt segment/ üst segment)
- Pubertal gelişim (LH,FSH, estradiol, testosteron)
- Sistemik muayene (hepatomegali, spleneomegali vs.)
- Kemik yaşı değerlendirmesi
- Hepatit B, C,HIV taraması

# Talasemi Majorda büyümenin değerlendirilmesi

## Endokrinopati değerlendirilmesi

- sT4, sT4, TSH
- Açlık kan şekeri, HbA1c (açlık glukozunda bozukluk varsa oral glukoz tolerans testi)
- Sabah kortizol seviyesi
- Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, parathormon, D vitamini

# Talasemi Majorda büyümenin değerlendirilmesi

- Hastanın boyu  $\leq 3SD$ , yıllık büyüme hızı yaşına göre az ve kemik yaşı geriliği varsa büyüme hormonu sekresyonu değerlendirilmeli
- 2 BH uyarı testinde BH pik değeri  $< 10ng/ml$
- İGF uyarı testi



# Talasemili hastalarda BHE

- BHE ve/veya İGF-1 eksikliği adult talasemi majorlu hastalarda %8-44 arasında.
  - Soliman A, De Sanctis V, Elsedfy H, Yassin M, Skordis N, Karimi M, et al. Growth hormone deficiency in adults with thalassemia: an overview and the I-CET recommendations. *Georgian Medical News* 2013; **Sep**(222):79-88.
- 94 erişkin talasemi majorlu hastada yapılan çalışmada BHE %22, parsiyel BHE %19.1
  - Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, Valassi E, Pecori Giralardi F, Argento C, et al. Growth hormone deficiency (GHD) in adult thalassaemic patients. *Clinical Endocrinology* 2007; **67** (5):790-5.
- Kısa boylu talasemi majorlu hastalarda BHE oranı %8-75
  - Low LC. Growth of children with beta-thalassemia major. *Indian Journal of Pediatrics* 2005; **72**(2):159-64.

# Talasemili hastalarda BHE

- Amerika ve İngiltere'de kısa boylu Talasemi Majorlu hastalarda BHE sıklığı %24-50
  - Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, Nienhaus AW, Cassorla FG, Manasco PK. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 : 357-361
  - Grundy RG, Wood KA, Savage MO, Evan JPM. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassemia major. *Arch Dis Child* 1994; 74 : 128-132.
- 65 Yunanlı kısa Talasemi majorlu hastada BHE oranı %20
  - Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A *et al.* Growth and management of short stature in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl 3) : 835-844.

## **Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF).**

De Sanctis V<sup>1</sup>, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia.

- Uluslararası çok merkezli bir çalışmada, erkek talasemi majorlu hastaların %31.1'i, kızların %30.5'i kısa boylu
- Kısa boylu çocuklarda BHE oranı erkeklerde %7.9, kızlarda %8.8

# Talasemili hastalarda BHE

- Son 20 yılda 130'un üzerinde Talasemi majorlu hasta BHE nedeniyle tedavi edildi.
- Tedavi dozları 0,5-1 IU/kg/ hafta
- İlk 1 yılda büyüme hızının kemik yaşında ilerleme olmaksızın artıyor.
- Bir çalışmada, 15 Talasemi majorlu hastanın 4 'ünün ilk 1 yılda büyümesinin az olduğunu ve daha yüksek dozlar kullanılması gerektiğini bildirildi.

- De Sanctis V, Urso L, Galati MC *et al.* Growth hormone (GH) treatment in thalassemic patients with short stature, GH insufficiency and different severity of iron overload. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(Supp 2):32-33.

- Bazı çalışmalarda 3-4 yıl BH tedavisi alan Talasemili majorlu hastalarda büyüme hızı artışının devam ettiği bildirilmişken bazı çalışmalarda etmediği belirtilmiştir.

- Low LCK. Growth, puberty and endocrine function in betathalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10 : 175- 184.
- Wu KH, Tsai FJ, Peng CT. Growth hormone (GH) deficiency in patients with ~-thalassemia major and the efficacy of recombinant GH treatment. *Ann Hemato* 2003; 82 : 637-640.
- Kwan EYW, Tam SCF, Cheung PT, Low LCK. The effect of 3 years of recombinant growth hormone therapy on glucose metabolism in short Chinese children with ~-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 : 545-552.

- Uzamış BH tedavisi final boyda iyileşme sağlamayabilir

- Cavallo L, De Sanctis V, Cisternino M, Caruso Nicoletti M, Galati MC, Acquafredda A, et al. Final height in short polytransfused thalassemia major patients treated with recombinant growth hormone. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005; 28(4):363-6.



- Talasemi Major hastalarındaki büyüme hormonu tedavisi sonrası IGF-1 cevabı talasemili olmayan BHE mevcut hastalara göre daha az.
- Parsiyel BH duyarsızlığına karşı BH kullanımı daha yüksek dozlar gerektirebilir
  - Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with betathalassaemia. *European Journal of Endocrinology* 1998;138: 394-400.

Original Article

**Recombinant human growth hormone treatment in children with thalassemia major**

AYTEN ARCASOY, GÖNÜL ÖCAL, SABRI KEMAHLI, MERİH BERBEROĞLU, YILDIZ YILDIRMAK, DURAN CANATAN, SEMA AKÇURIN, NEJAT AKAR, ZÜMRÜT UYSAL, PELİN ADIYAMAN AND ERGUN ÇETINKAYA

*Department of Pediatrics, Divisions of Pediatric Hematology and Pediatric Endocrinology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey*

- 20 boy kısalığı olan prepubertal Talasemi majorlu hasta
  - (HSDS < -2SD, büyüme hızı < 25th persantil ve kemik yaşı geriliği 2 yıldan fazla)
- Tüm hastaların BH uyarı testleri yetersiz
- 10 hastaya BH başlanmış (0.7 IU/kg/hafta)
- 10 hasta kontrol grubu
- İzlem süresi 1 yıl
- **Sonuç:** BH alan hasta grubunda yıllık büyüme hızı  $6.27 \pm 0.76$  kontrol grubunda  $3.99 \pm 0.34$  cm/yıl (p: 0,025)

# Talasemili hastalarda BH tedavisi etkinliği

Overview of efficacy of recombinant human GH in thalassemia major.

Reference	No. pts	Treatment duration (yr)	FH	GH reserve	mg/kg/week *mg/m <sup>2</sup> /week	Efficacy	IGF-I	Bone age
Scacchi M. (51)	8	1		Decreased	0.2	GV 4.1 vs 2.1	NR	Not assessed
Low L.C.K. (52)	13	1		Normal	0.33	GV 8.3 vs 3.8	Increased	ΔBA/CA 0.95
De Sanctis V. (53)	15	1		Decreased	0.2	6 responders GV 6.36 vs 2.8 9 poor responders GV 4.76 vs 3.5	Increased	
Low C.P.K. (54)	6	4		Normal	0.33	GV persistently increased		
Cavallo L. (55)	28	1		Decreased	0.2	ΔH: +0.19 SDS-CA -0.10 SDS-BA	Increased	ΔBA/CA 0.80
Soliman A.T. (33)	6	1		Decreased	6*	GV 7.2 vs 3.8 ΔH +0.19 SDS-CA	Increased	
Theodoridis C. (7)	13	1.7-9.0	Yes	Decreased	0.17	ΔH vs start +1.95 (M) and +1.22 (F) SDS-CA		
Arcasoy A. (56)	10	1		Decreased	0.23	GV 6.27 vs 2.47	NR	
Katzos G. (57)	10	1		Normal	9.3*	GV 7.61 vs 4.22 ΔH +0.47 SDS-CA	Increased	ΔBA/CA 1.35
Sartorio A. (58)	5	1		Decreased	0.2	GV 6.1 vs 2.3	Increased	
Kwan E.Y.W. (59)	8	3		Normal	0.33	ΔH +0.99 SDS-CA +0.76 SDS-BA	NR	
Cavallo L. (60)	15	2		Decreased	0.2	ΔH +0.40 SDS-CA -0.22 SDS-BA	Increased	ΔBA/CA 1.10
Cavallo L. (60)	8	3		Decreased	0.2	ΔH +0.79 SDS-CA -0.15 SDS-BA	Increased	ΔBA/CA 1.00
Masala A. (61)	35	4.9 (2.2-10.3)		Decreased	0.2	persistently increased	Increased	
Wu K.H. (62)	8	2		Decreased	0.2	GV 7.1 (1 <sup>st</sup> yr) and 6.8 (2 <sup>nd</sup> yr) vs 3.1		
Cavallo L. (63)	25	3.3 (1.3-5.2)	Yes	Decreased	0.2	ΔH +0.86 SDS-CA -1.16 SDS-BA		
Low L.C.K. (9)	10	2.5-7	Yes	Normal	0.33	ΔH vs start + 0.61 SDS-CA		

Pts: patients; GV: growth velocity (cm/yr); CA: chronological age; BA: bone age; FH: final height; NR: not reported; H: height; -BA: calculated for BA; -CA: calculated for CA; SDS: SD score.

# Talasemi Majorlu hastalarda BH

- BH'nın uzun dönem kullanımı ve final boya katkısı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.
- Büyümeyi hızlandırmak için yüksek dozlara ihtiyaç var
- BH'na cevap talasemi olmayan BH eksikliği mevcut çocuklara nazaran az
- Tedaviye cevap bilinen parametrelerle tahmin edilemez
- Erişkin boyu hedef boya nazaran kısa

## Review Article

### **Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines**

Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman<sup>1</sup>, Heba Elsedfy<sup>2</sup>, Nicos Skordis<sup>3</sup>, Christos Kattamis<sup>4</sup>, Michael Angastiniotis<sup>5</sup>, Mehran Karimi<sup>6</sup>, Mohd Abdel Daem Mohd Yassin<sup>7</sup>, Ahmed El Awwa<sup>1</sup>, Iva Stoeva<sup>8</sup>, Giuseppe Raiola<sup>9</sup>, Maria Concetta Galati<sup>10</sup>, Elsaid M. Bedair<sup>11</sup>, Bernadette Fiscina<sup>12</sup>, Mohamed El Kholy<sup>2</sup>

- **BH alan hastalar 3 aylık aralarla takip edilmeli**
- **BH' na cevap, tedavi uyumu, yan etkileri değerlendirilmeli.**
- **Tedavi çocuk final boyuna yaklaşına kadar devam edilmeli (büyüme hızı 2 cm/yılın altı veya kemik yaşı kızlarda >13, erkeklerde >14 yaşa kadar)**
- **Diğer hipofiz hormon eksiklikleri (hipotiroidi, hipogonadizm, kortizol eksikliği) tedavi edilmeli**

# Talasemi Majorda büyüme geriliği nasıl önlenir?

- **Uygun kan transfüzyonu (hipoksiyi düzeltir)**
  - Karaciğer, endokrin glandlar ve büyüme plaklarının beslenme ve oksijen ihtiyacı sağlanır.
- **Uygun şelasyon tedavisi**
  - KC, kalp, hipofiz, endokrin glandlar ve büyüme plakları demir birikimi önlenmesi
- **Beslenmenin düzenlenmesi**
  - Kalori, vit D, çinko vs

# Talasemi Majorda büyüme geriliği nasıl önlenir?

- **Gerekli vakalarda GH ve IGF-1 tedavisi**
  - Enkondral büyüme, kemik mineral birikimi uyarımı, kas ve yağ dokusu için anabolik
- **Uygun zamanda puberte indüksiyonu ve hipogonadizmde seks steroidleri ile tedavi**
  - BH-IGF-1 aksı uyarımı, kas ve kemikte protein yapımı ve büyümenin direk uyarımı