

ÇEŞİTLİ BOY KISALIKLARINDA BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

GROWTH HORMONE THERAPY FOR VARIOUS SHORT STATURE

Işın YAPRAK
Figen KOLOĞLU
Şule CAN
Ebru ÖZERKAN
Nejat AKSU

SUMMARY

The advent of recombinant DNA technology has opened a new frontier in the treatment of growth disorders in pediatric endocrinology. Sufficient quantities of growth hormone (GH) are now available, not only for the long-term treatment of GH-deficient children but potentially for the treatment of non-GH-deficient patients with other disorders of short stature.

This article reviews recent developments in the use of growth hormone for non-classic indications of GH therapy. Short-term studies have demonstrated an improvement in the growth rates of subjects with isolated short stature, Turner syndrome and chronic renal failure. However, the long-term efficacy and possible adverse effects of GH treatment is not yet known. Until more experience accumulates, GH-deficiency should remain the primary indication for growth hormone treatment.

(Key Words: Children, Growth Disorder, rBH treatment)

ÖZET

Rekombinan DNA teknolojisi ile biyosentetik insan hipofizer büyüme hormonunun elde edilebilmesi, pediatrik endokrinolojide bir çığır açmıştır. Büyüme hormonu (BH) artık 40 yıl önce olduğu gibi, yalnız, idiopatik veya organik nedenli eksikliğinde değil, normal, düşük veya yüksek düzeylerde olduğu ancak çeşitli nedenlerle kısa boyla sonuçlanan durumlarda da kullanılabilir. 1985 yılından beri, rekombinan büyüme hormonu (rBH) endokrin ve non-endokrin kökenli pekçok boy kısalığında, ülkeler düzeyinde, geniş çaplı çalışmalara konu olmuştur.

Çalışmaların yoğunlaştığı konular konstitusyonel büyüme ve gelişme geriliği, kromozomal hastalıklardan Turner sendromu ve kronik hastalıkların seyri sırasında gelişen boy kısalığı nedenlerinden kronik böbrek yetmezliği'dir.

Yapılan çalışmalarda, rBH ile elde edilen olumlu sonuçlara karşın, henüz elimizde uzun vade-li sonuçlar yoktur. Ayrıca çok pahalı bir tedavi yöntemi olduğu da unutulmamalıdır.

Sonuç olarak rBH tedavisi için hastalar titizlikle seçilmeli, kısa boy nedeni kanıtlanmalı, laboratuvar testleri doğru olarak yapılmalı ve yorumlanmalı, kimlerin nasıl tedavi edileceği iyi bilinmelidir. Halen kesin veriler elde edilinceye kadar büyüme hormonu eksikliği, rBH tedavisinde endikasyon olmalıdır.

(Anahtar Sözcükler : Çocukluk, Büyüme Bozukluğu, rBH tedavisi)

Çocuk Klinikleri

SSK Tepecik Hastanesi 35120 İZMİR

(Doç. Dr. I Yaprak, Kli. Şefi, Uz. Dr. F Koloğlu, Başasistan, Uz. Dr. Ş Can, Uz. Dr. E Özerkan, Uz. Dr. N Aksu)

Yazışma: Doç. Dr. I Yaprak

Pediyatrik endokrinolojinin en güncel konularından biri "**Çeşitli Boy Kısalıklarında Büyüme Hormonunun Yeri**"dir.

Rekombinan DNA teknolojisi ile, büyüme hormonunun (BH=GH), 1985 yılında elde edilebilir hale gelmesi, klasik büyüme hormonu eksikliği (BHE) dışındaki kısa boy nedenlerinde de BH uygulanmasını gündeme getirmiştir. Bu teknoloji sayesinde, BH artık yeterli, hatta bol miktarda elde edilebilmektedir. Otörler kısa boyun psikososyal bir uyumsuzluk nedeni olması ve BHE'de nihai boyun etkilenmesi görüşünden yola çıkarak, endokrin ve non-endokrin nedenlerle oluşan diğer boy kısalıklarında geniş çaplı araştırmalar başlatmışlardır. Bu araştırmalar, BH'nun diğer bazı boy kısalıklarında da (idiopatik boy kısalığı, Turner Sendromu, kronik böbrek yetmezliği gibi) kısa vadede büyüme hızını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığını göstermiştir (1). Ancak henüz uzun vadedeki etkileri, nihai boy üzerindeki gerçek etkisi bilinmemektedir. Tüm bu gerçekler, BH'nun çok pahalı olması ve muhtemel yan etkileri nedenleri ile klinisyenleri medikal ve sosyal açıdan baskı altına almıştır.

Büyüme yıllar içinde değişiklik gösteren dinamik bir süreçtir (1). Normal postnatal büyüme 3 fazda incelenebilir (2): **süt çocukluğu** (infancy), **çocukluk çağı** (childhood) ve **puberte**. Büyüme süreci bu üç fazda değişik faktörlerle regüle edilmektedir. Hipofizer büyüme hormonunun en etkin olduğu 2. faz yani "childhood" dönemidir. Puberte'de de büyüme hormonu sekresyonunda artış gözlenir. Ancak bu artışın seks hormonlarının artışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Hipofizer büyüme hormonunun salgılanması, hipotalamus'dan salgılanan büyüme hormonu releasing faktörü (GRF) ve yine hipotalamus'dan salgılanan inhibitör faktör, somatostatin ile dengede tutulmaktadır (1). Büyüme hormonu, biyolojik etkisini, target organlarda bulunan hücre yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Bu bağlanma pekçok metabolik olayı başlatır; amino asit transportu, RNA ve protein sentezi, glukoz uptake'i, lypolysis gibi. Ancak

BH'nun hücre sel büyüme ve diferansiasyondaki en önemli etkisi insulin-like growth factor I (IGF-I = Somatomedin C veya Sm-C) ve insulin-like growth factor II (IGF - II) adı verilen serum proteinleri aracılığı ile oluşur. Somatomedin - C (IGF - I) aynı zamanda, büyüme hormonu sekresyonunun regülasyonunda rol oynar. Bu regülasyonu somatostatini arttırarak veya hipofizin GRF'e olan duyarlılığını azaltarak sağlar.

Büyüme hormonunun salgılanması pulsatil özellik göstermektedir. Yani 24 saat içinde belirli aralıklarla salgılanır ve (0)'a yakın düzeylere düşer. En yüksek amplitüdü pulsalar genellikle gece uykuda oluşur.

İnsan hipofizer büyüme hormonu, 1950'li yıllardan beri büyüme hormonu eksikliğinde kullanılan başarılı bir tedavi yöntemidir (1). Ancak o yıllarda, büyüme hormonu, insan kadavrasından elde edilmekte idi. Hem teminindeki zorluk, hem de izolasyonu sırasında materyelin enfekte olmasına bağlı tanımlanan Creutzfeld-Jakob hastalığı nedeniyle artık idiyopatik veya organik nedenlere bağlı büyüme hormonu eksikliğinde ve diğer boy kısalıklarında DNA teknolojisi ile insan hipofizinden elde edilen, büyüme hormonu (rGH) kullanılmaktadır.

Burada rekombinan insan büyüme hormonu (rGH)'nin çeşitli büyüme bozukluklarında kullanımı ile ilgili son gelişmeleri kapsayan örnekler sunulacaktır. Tablo I'de rBH tedavisinin uygulandığı boy kısalıkları nedenleri gösterilmiştir.

Büyüme Hormonu Eksikliği,

BH tedavisinin en önemli ve mutlak endikasyonudur (3). BHE konjenital veya kazanılmış olabileceği gibi izole veya multipl hipofizer hormon eksiklikleri ile beraber de olabilir (Tablo - 2). En sık görülen BHE izole tip olup belirli bir nedene bağlanamayan **idiopatik büyüme hormonu eksikliği**dir (4).

TABLO I: REKOMBİMAN BÜYÜME HORMONUNUN UYGULANDIĞI BOY KISALIĞI NEDENLERİ

A. ENDOKRİN NEDENLER

1. İzole Büyüme Hormonu Eksikliği
 - Idiopatik
 - Organik
2. Panhipopituitarizm
3. Idiopatik Boy Kısaldığı
 - *Familial Boy Kısaldığı*
 - Konstitusyonel Büyüme ve Gelişme Geriliği
4. İntrauterin Büyüme Geriliği

B. KROMOZOMAL HASTALIKLAR

1. Turner Sendromu
2. Silver–Russel Sendromu
3. Prader Willi Sendromu
4. Noonan Sendromu

C. Osteokondrodisplaziler

D. Kronik Böbrek Yetmezliği

E. Kronik Karaciğer Yetmezliği

F. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

G. Hematolojik Hastalıklar

H. Kardiopulmoner Hastalıklar

I. Kronik Beslenme Bozuklukları

I. Kronik Kortikosteroid Kullanımı

J. Anabolik Etki

1. Büyük Yanıklar
2. Büyük Cerrahi Müdahaleler
3. Erişkinde Kullanım

TABLO II: BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

A. KALITSAL NEDENLER

1. Idiopatik Büyüme Hormonu Eksikliği
2. Idiopatik Bhrh Eksikliği
3. Gelişim Anomalileri
 - Pituter Aplazi
 - Pituter Hipoplazi
 - Orta Hat Defektleri

B. KAZANILMIŞ NEDENLER

1. Tümörler
2. Enfeksiyon Hastalıkları
3. Irradasyon
4. Travma

C. GEÇİCİ NEDENLER

1. Peripubetal
2. Psikososyal
3. Primer Hipotiroidi

Bu hastaların hepsinde ortak ana bulgu boy kısaldığıdır. Büyüme hızları yılda 3 cm'nin altında ve büyüme eğrileri – 3SD altındadır. Konjenital BHE'de büyüme eğriliği 2–4 yaşlarında ortaya çıkar. Neden ne olursa olsun, erken tanı konup mutlaka tedavi edilmelidir (5).

August ve ark. (4), 2331 kısa boylu çocukta % 59 idiopatik BHE, % 18 organik BHE, % 4 septo–optik displazi, % 19.8 diğer boy kısaldıkları saptamıştır. 987 kısa boylu çocuklarda yapılan bir başka çalışmada % 84.7 BHE gösterilmiş ve idiopatik olguların organik kökenli olanlara oranı 2.2 : 1 olarak bulunmuştur (5).

Büyüme Hormonu Eksikliğinde, büyüme hormonunun optimal dozu henüz bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar 0.05 – 0.1 mg/kg/gün x 3/hafta şeklinde kullanılmaktadırlar. Son yıllarda pek çok araştırmacı ciltaltı günlük kullanımın daha etkin olduğunu göstermişlerdir (6). Halen tercih edilen doz 0.1 IU/kg/gün–0.7 IU/kg/hafta veya 12 ü/m²/hafta, pubertede ise 15 ü/m²/hafta, cilt altı ve hergün uygulanma şeklindedir (1, 2). Tedavide optimal etkinin elde edilebilmesi için gerekli diğer faktörler ise şöyle özetlenebilir (1). Bu hastalar:

- 1) Takvim yaşları ne kadar küçük ise yani tedaviye ne kadar erken yaşta başlanmış ise,
- 2) Kemik yaşları ne kadar geri ise,
- 3) Tedavinin başlangıcındaki boyları ne kadar kısa ise ve
- 4) Büyüme hormonu eksikliği idiopatik tipte ise tedaviden o kadar iyi yanıt alırlar.

Büyüme hormonu eksikliği olan çocukların büyüme hızındaki artış 1. yılın sonunda 9–11 cm. olarak bulunmuştur (1, 7). Bu artış sonraki yıllarda daha düşük düzeylerde devam etmektedir (7 cm/yıl). Bucas ve ark. (1) idiopatik BHE ve organik nedene bağlı (Kraniofaringioma) BHE olan çocukların, 2–15 yıl süreli tedavileri sonunda, nihai boylarını 150 cm. üzerinde bulmuşlardır (1). Feild ve ark. 1991'de 5 yaşındaki bir Cruzon Sendromunda BH kullanmışlardır (8). Yordam ve ark. ise, 36 BHE'nin 3 yıllık tedavi sonuçlarını yayınlamışlardır (7) (Tablo 3).

TABLO IV : TURNER SENDROMUNDA BÜYÜME HORMANUYLA TEDAVİ SONUÇLARI

ARAŞTIRMACI	OLGU SAYISI	YAS. ORT.	DOZ	T.S. (Yıl)	T.ö.	BÜYÜME HIZI (cm/yıl)				
						1.Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4. Yıl	5. Yıl
Mossa ve ark. (1991)	13		0.15 IU/kg/G c.a.	1	3.7	7.6	-	-	-	-
Rongen- Westerlaken (1990)	16	11.7	0.9 IU/kg/hafta her gün c.a.	2	3.4	7.2	5.3	-	-	-
			+ EES (13 y) 0.1 µ gr/kg/gün							
Nilsson ve ark. (1991)	45	12.2	- ON 0.1 mg/kg/gün * - SN 0.7 IU kg/hafta + hergün c.a. ON 0.1 mg/g/gün	3	3.7 3.9	6.1 9.4	7.2 6.6	4.5 5.1	- -	- -
			- SN + ON + EES		3.8	9.8	5.3	3.5	-	-
Rosenfeld **	70	4.7-12.4	- KONTROL - ON 0.125 mg/kg/gün - SN 0.125 mg/kg/gün haftada 3 gün * - On + SN	5	4.2 4.1 4.5 4.4	3.8 7.6 6.6 10	8.3 7.1 5.4 7.4	6.7 5.3 4.6 6.1	- - 5.2 5.5	- - 5.1 4.4

(*) : En etkin tedavi grupları

(**) : Olgular 4 grup'da, 3 ayrı fazda incelenmiştir.

1. Faz : 12-20 ay süre ile kontrol, ON (oksandrolone), SN (met-hGH=somatonorm), ON+SN;
2. Faz : SN grubu hariç hepsi kombine tedavi grubunda (20. ay - 4. yıl)
3. Faz : 4. - 5. yıl SN ayrı haftalık doz, günlük bölünmüş dozlarla verilerek incelenmiştir.

EES : Etilöstradiol

T.S. : Tedavi süresi

T.Ö. : Tedavi öncesi

c.a. : Cilt altı

• 2. Grup: BH- Somatonorm (0.7 IU/kg/hafta-s.c. günlük dozlarda) + Oksandrolon (0.1 mg/kg/gün);

• 3. Grup : Somatonorm + Oksandrolon (aynı dozlarda) + ethiyoestradiol (100 ng/kg/gün).

Sonuçta BH+Oksandrolon tedavi grubunun yanıtları en etkin bulunmuştur. Nihai erişkin boy 150 cm üzerinde hesaplanmıştır (Tablo 4).

Turner sendromunda en büyük ve en uzun vadeli çalışma, Rosenfeld'in halen devam etmekte olan çalışmasının 5 yıllık sonuçlarıdır. Rosenfeld 4.7-12.4 yaşlarındaki 70 TS'lu olguyu 4 grupta çalışmıştır (Kontrol grubu, oksandrolon, met-hGH grubu ve met+hGH+oksandrolon). BH + oksandrolon

ile 16 yaş üzerinde 149.8 ± 5.4 cm ortalama boya ulaşmıştır.

Prader-Willi sendromunda uyarı testlerine BH cevabı değişken bulunmuştur (12). Bir çalışmada 4 olguda da IGF-I düzeyleri düşük bulunmuştur (12). Bu sendromda da BH uygulanmıştır. Ancak çalışmalar kısıtlıdır. 10 yaşındaki bir olguda tedaviye yanıt alınamamıştır. BH'nun düşük dozda uygulanmasına bağlanmıştır (2 U/hafta 3 dozda). Costeff ve ark. (17) 1990 yılında, 6 olguda 12 saatlik BH sekresyonunu, clonidine'e pik BH yanıtını, Sm-C, T₄ ve TSH düzeylerini araştırmışlardır. Tüm olgularda BH düzeyleri düşük bulunmuştur. Nokturnal pik 10 g/L'nin altında kalmıştır. TSH düzeyleri 6 olguda da normal iken, T₄ 5 olguda normal

bulunmuştur. Bir başka araştırmacı (18) 2 Prader-Willi sendromlu olguda BH kullanmışlar ve büyüme hızlarında ve Somatomodin-C düzeylerinde yükselme görmüşlerdir. Tedaviye androlon eklenmesi ile birlikte büyüme hızı daha da artmıştır.

Ranke ve ark. 144 Noonan sendromunda pubertal büyümenin geciktiğini, ortalama erişkin boyun 2 standard deviasyonun altında olduğunu, Carfarani ise BH cevabının normal olduğunu, ancak IGF-I düzeylerinin düşük olduğunu gösterdiler (12). Ahmet ve ark. (19) 1991'de 8.5-12.8 yaşlarındaki 6 olguya BH tedavisi uygulamışlar ve ortalama büyüme hızının 4.8'den 7.4 cm/yıl'a çıktığını görmüşlerdir.

Down sendromunda da BH tedavisi kullanılmıştır. Torrado ve ark. (20) 1991 yılında 13 Down sendromlu olguda (Konjenital kalb hastalığı bulunmayan) 0.1 mg/kg/gün s.c. haftada 3 gün rhGH uygulamışlardır. Ortalama büyüme hızı 5.4 ± 1.6 cm/yıl'dan 12.2 ± 3.2 cm/yıl'a, ortalama baş çevresi standard deviasyon skoru ise -3.1 ± 1.3 'den -2.3 ± 1.2 'ye yükselmiştir.

Osteokondrodizplaziler boy kısalığının önemli nedenleridirler. Özellikle akondroplazi bu grup hastalığın başında gelir. BH'nun salgılanması ile ilgili bilgiler henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, BH'nun uyarı testlerine normal yanıt verdiği, IGF-I düzeylerinin (N) veya (hafif yüksek) olduğu rapor edilmiştir. 1991 yılında Mullis, Brook ve ark. (21), 20 hipokondroplazili olgunun ailesinde 60 izole BHE olan çocukta, 50 normal kontrolde IGF-I genine restriksiyon enzim analizi (REA) uygulamışlardır. Hipokondroplazili olguların ailelerinde heterogen patern bulunmuştur (IGF-I gen lokusu 12g23).

Talasemi major'lu hastaların BH sekresyonları yaş ilerledikçe etkilenmektedir. Ancak prepubertal dönemdeki hastalarda BH sekresyonu ve uyarı testlerine cevabı normal bulunmuştur (22). Bu çalışmada GHRH ile BH yanıtı 7.6 ± 0.8 yaşlarındaki Talasemi major'lu olguda aranmış ve normal bulunmuştur. IGF-I ortalama düzeyleri düşük bulunmuştur.

Kortikosteroidlerin büyüme engelleyici bilinmektedir. Özellikle uzun süreli kullanımlarda (astım bronşiale, juvenil romatoid artrit gibi) bu etki belirginleşir. En uygun yaklaşım ilaç dozunu azaltmak ve en kısa zamanda alternan tedaviye geçmektir. BH tedavisinin uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı boy kısalığındaki etkisi araştırılmaktadır. Henüz açıklık getirilmemiştir (12).

Son yıllarda, kronik hastalıkların seyri sırasında meydana gelen, sekonder boy kısalıklarının da rBH ile tedavisi yeni araştırmalara konu olmuştur. Bu hastalıkların başında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) gelir.

Büyüme ve gelişme geriliği, özellikle kronik böbrek yetersizliği KBY olan çocuklarda sık görülen önemli bir komplikasyondur (1, 23, 24). Böbrek yetersizliği ne kadar erken yaşta ortaya çıkarsa, büyüme okadar ciddi boyutlarda geri kalır. Konjenital nefropatili olgularda bu durum çok belirgindir (25).

Kronik böbrek yetmezliğindeki büyüme ve gelişme geriliğinin patogenezi karmaşık olup henüz tam aydınlatılamamıştır. Bu hastalardaki azalmış renal fonksiyona bağlı ortaya çıkan asidoz ve kalori alımındaki yetersizlik büyüme geriliğine neden olan belli başlı etmenler olarak düşünülmekte ise de konunun daha kompleks olduğu, çalışmalarla gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinde büyüme ve gelişme geriliği nedenleri aşağıda belirtilmiştir (1, 25) :

- 1) Endojen nedenler,
- 2) Protein enerji eksikliği,
- 3) Su ve elektrolit denge bozukluğu,
- 4) Kronik Asidoz,
- 5) Kronik Anemi,
- 6) Renal Osteodistrofi
- 7) Glukokortikoid ve sitotoksik ajan kullanımı,
- 8) Hormonal bozukluklar
BH, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Bu hastalarda uygulanan uzun süreli hemodializ tedavisinin büyüme normal dü-

zeyle getiremediği, hatta tedavi sırasında dahi büyümedeki gerilemenin devam ettiği gösterilmiştir. Böbrek transplantasyonundan sonra büyüme hızı genellikle normal hıza erişebilmekte, ancak önceki kayıpları telafi edebilecek "catch-up" uzamayı sağlamamaktadır (23).

Utrecht'te yapılan bir çalışmada (23), 48 hemodializ, 68 renal transplantasyon uygulanan KBY'li prepubertal yaştaki çocukların %33'ünün daha hemodialize başladığı dönemde boylarının 2SD'nun çok altında olduğu, hemodializ süresince (ortalama 2 yıl), gerilemenin devam ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada transplantasyon sonrası ortalama (5 yıl) olguların % 59'unun normal uzaama hızına eriştiği gösterilmiştir. Otörler, bu çalışma sonunda ne hemodializin ne de transplantasyonun büyüme geriliğine neden olan faktörleri ortadan tamamen kaldıramadığı ve nihai erişkin boya erişilmesini sağlamadığı sonucuna varmışlardır.

İşte bu ve benzer çalışmalar üremik hastalarda BH ve somatomedin düzeylerinin yoğun olarak araştırılmasını gündeme getirmiştir. Yapılan pekçok çalışmada BH düzeyleri normal veya yüksek, somatomedinler normal, düşük veya yüksek bulunmuştur (23, 24, 25, 26). Provokasyon testleri sonunda da egzajere BH yanıtı alınmıştır. KBY'li hastaların BH'larrının da pulsatil özellikte salgılandığı gösterilmiştir (26).

Üremili hastalardaki yüksek BH düzeyleri azalmış renal fonksiyona yani düşük glomerüler filtrasyon hızına ve/veya somatostatın eksikliğine bağlanmıştır (26). Transplantasyon geçirmiş hastalarda ise BH düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu da immunosupresif tedaviye bağlanmaktadır (26).

1988de üremik farelerde yapılan çalışmalar, rBH'nun, kronik böbrek yetmezliğinde kullanılabileceğini göstermiştir. Suprafizyolojik dozlarda BH kullanılmış ve yiyeceklerin konversiyonunun daha iyi olduğu, farelerin boylarının uzadığı, kilo aldıkları tesbit edilmiştir (24).

TABLO V : KROİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KRANİAL IŞINLAMADA BH İLE ALINAN SONUÇLAR

ARAŞTIRMACI	TANI	OLGU SAYISI	YAŞ ORT.	DOZ	T.S. (Yıl)	BÜYÜME HIZI (cm/yıl)		
						T.Ö.	1. Yıl	2. Yıl
Koch ve ark. (1989)	KBY	5	4.7	0.125 mg/kg/gün haftada 3 gün c.a.	1	4.9	10	-
Tönchoff ve ark.	KBY	9	2.6-10.4	4 IU/m ² /gün	1	4.4	8	-
Rees ve ark. (1990)	KBY	18		30 IU/m ² /hafta hergün c.a.	1	4.8	10.8	-
				hergün c.a.				
				KBY				
	R Transplantasyon	1	2.3	6.1	-			
	R Transplantasyon	1	3.2	6.0	-			
Lannering ve ark. (1988)	Kranial Işınlama Beyin Tüm. BH	19	10.8	0.1 IU/kg/gün hergün c.a. (irradiasyondan 4 yıl sonra)	2	3.8	8.3	7.3
Cowell ve ark. (1988)	Lösemi Kemoterapi + Kranial Işınlama (Tanıdan 7.6 yıl sonra tedavi)	37	11.3	1 IU/kg/hafta	1	2.7	6.0	-
				27 olgu BH 10 olgu BH N				

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

c.a. : Cilt altı

T.S. : Tedavi süresi

T.Ö: Tedavi Öncesi

İlk kez Koch ve ark. (23) 1989'da KBY olan 5 prepubertal erkek çocukta rBH tedavisi uygulanmıştır (0.123 mg/kg/gün, haftada 3 gün). Olguların 1. yıldaki boy uzama hızları 10 cm olarak bulunmuştur. Kemik yaşları ortalama 0.7 yıl ilerlemiştir (Tablo V).

1990'da Tönshoff ve ark. 9 KBY'li 2.6-10.4 yaşlarındaki 7 erkek, 2 kız olguda 4 IU/m²/gün dozunda BH'nu 1 yıl süre ile hergün kullanmışlar ve ortalama büyüme hızlarının 4.4 cm/yıl'dan 8 cm/yıl'a çıktığını göstermişlerdir (Tablo V).

Bazal BH düzeylerinin yüksek oluşu KBY'li olgularda BH'na rezistansı varlığını da düşündürmekte; bu nedenle de suprafizyolojik dozlar önerilmektedir (25, 28, 29). Lee ve ark. (29), 18 KBY olan olguları 3 grupta 30 IU/m²/hafta günlük siltali tedavi ile 1 yıl izlemişlerdir. Yıllık büyüme hızları renal transplantlı gruplarda 6 cm, tedavisiz KBY grubunda 10.8 cm olmuştur.

Yapılan çalışmalar, BH'nun kısa vadeli sonuçlarının yüz güldürücü olduğunu göstermektedir. Ancak henüz hastanın yaşına ve böbrek yetmezliğinin süresine uygun doz ve yöntem tesbit edilememiştir. Ayrıca renal klirensin düşük olması nedeniyle yüksek doz uygulanan BH'nun plazmada birikerek akromegaliye yol açabileceği konusunda endişeler vardır (25). BH'nun uygulandığı KBY'li hiçbir olguda kümülatif düzeylere rastlanmamıştır.

Yine BH'nun renal transplantasyona hazırlanan olgularda akut veya kronik doku reddini başlatabileceği ve agreve edebileceği konusu tartışılmaktadır. Bu nedenlerle KBY'deki renal transplantasyon adaylarına transplantasyondan en az 18 ay geçtikten sonra başlanmalıdır denmektedir (25).

Beyin tümörleri ve akut lenfoblastik lösemide uygulanan santral sinir sistemi irradyasyonu da kısa boy nedenidir (30, 31, 32).

Beyin tümörleri çocukluk yaş grubunda en sık görülen solid tümörlerdir. % 70'i tedavi için, irradiyon gerektirir. Tümör bölgesine yüksek doz 55 Gy ve üzerinde radyasyon verilirken meningeal yayılımın önlen-

mesi için tüm beyne de 33-35 Gy'lik radyasyon uygulanır. Bu durum hipotalamikpitüiter aksisin de irradyasyona maruz kalmasına, dolayısıyla BH'nun takip eden yıllarda düşmesine ve boy kısalığına neden olur (30).

Santral sinir sistemi (SSS) irradyasyonu uygulanan olgularda BH düzeyleri düşük bulunmuştur (30, 31, 32). Bu olguların çoğunda stimülasyon testleri de yanıtızdır (30, 31). Bu nedenle olgularda hipotalamik-hipopitüiter aksisin de etkilendiği bilindiğinden büyüme hormonu relasing hormone (GHRH) uygulanarak (2 µg/kg i.v. bolus) BH düzeyleri araştırılmış ve idiopatik kısa boylularla kıyaslandığında BH cevabının düşük olduğu görülmüştür (31).

Pekçok araştırmacı (SSC) irradyasyonu takiben kısa dönemde BH başlanmasını önermektedirler (30, 31, 32). Lannering ve ark. (31), 19 olguda, irradyasyondan (> 40 Gy) 2-9 yıl sonra 0.1 IU/kg/gün s.c. BH uygulamışlar, olguların ortalama büyüme hızları 3.8 cm/yıl'dan 8.3 cm/yıl'a yükselmiştir (Tablo V).

Cowell ve ark. (32). 24'ü erkek 13'ü kız kemoterapi + 24 Gy kranial irradyasyon alan 37 lösemili olguya, tanı konulmasından ortalama 7.6 yıl sonra, BH 1 IU/g/hafta, günlük s.c. şeklinde uygulamışlardır. Olguları BH düşük ve normal olanlar şeklinde 2 grupta incelemişlerdir. Sonuçta büyüme hızlarının bu iki grupta istatistiksel bir fark göstermediğini, tüm olguların ortalama 6 cm/yıl gibi bir hıza eriştiklerini göstermişlerdir.

Malignite'li olgularda, BH'nun relapsa neden olabileceği konusunda kuşku taşımaktadır. Beyin tümörlerinde ve lösemilerde sıklıkla relapslar ilk 2 yılda veya hemen sonra görülmektedir. BH tedavisi ise irradyasyonu takiben 2 yıldan önce başlatılmamaktadır. Relapsın BH'na bağlanabilmesi için geç relaps gösteren, BH alan ve almayan olguları karşılaştırılması gereklidir. Bir çalışmada 1972-1982 yılları arasında medulloblastoma tanısı ile tedavi edilen + BH alan olguların %18'inde, yine ayı çalışmada ayı teşhisle tedavi edilmiş olup BH almamış olan olguları % 18'inde relaps gözlenmiştir (30).

Glioma ve akut lenfobastik lösemili hastaların BH alan ve almayanların karşılaştırılmasında da benzer sonuçlar alınmıştır (30). 2.6 yıldır BH alan 6 akut lösemili ve 1 T-cell lenfomalı hastada relaps gözlenmemiştir.

Rekombinan büyüme hormonunun, gözden geçirilen nedenler dışında, anabolik etkisi nedeniyle, büyük yanıklar, büyük cerrahi müdahaleler ve erişinlerde kullanımı için çalışmalar yapılmaktadır (1).

Büyüme hormonu kliniklerde 30 yıl içinde önemli bir yan etki göstermemiştir. İnsan hipofizinden elde edildiği yıllarda Creuzfeldt-Jakob hastalığına neden olduğu bildirilmiştir. Ancak bu, büyüme hormonunun elde edilmesi sırasındaki bir kontaminasyon ile ilgilidir (3).

Rekombinan insan BH'nun yan etkileri şöyle özetlenebilir :

- 1) Lokal ağrı (enjeksiyon yerinde)
- 2) Diabetojenik etki
- 3) Serbest yağ asitlerinin artışı
- 4) Özellikle erişinlerde su retansiyonu, kan basıncında yükselme ?

5) Hücre bölünmesinde artış

Primer tümörün relapsı veya malignite oluşumu

6) Oksandrolon veya EES ile kullanımı halinde akne, virilizasyon

7) Puberteye erken ulaşım

8) Akromegali

Rekombinan büyüme hormonu, BHE ve diğer boy kısalıklarında kullanılabilecek çok değerli bir biyosentetik hormondur. Biz hekimler bu değeri bilerek, endikasyonlarımızı doğru koyarak tedaviye karar vermeliyiz.

Rekombinan İnsan Büyüme Hormonu 1985 yılında üretilebilmiştir. O günden beri araştırmacılar izole büyüme hormonu eksiklikleri dışında pek çok boy kısalığında da rBH kullanmışlar ve yüz güldürücü sonuçlar almışlardır. Ancak bu sonuçlar henüz 1-5 yıllık çalışma sonuçlarıdır. Yani uzun vadede "kısa boylu" çocuğun ihai boyuna katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Ayrıca bir çocuğun büyüme hormonuna vereceği yanıt tedavi öncesindeki büyüme

hızına (ki bu endojen BH sekresyon kapasitesini gösterir) + BH dozuna + uygulanış sıklığına ve şekline + tedavi edilen duruma bağlı olarak değişir. Halbuki BH'nun hangi koşullarda, ne sıklıkta, ne dozda, ne kadar süre ile verileceği henüz aydınlanmamıştır. Ayrıca çok pahalı bir tedavi yöntemi olduğu, bilinen yan etkileri dışında muhtemel yan etkilerinin bulunabileceği unutulmalıdır.

Öyleyse tedaviye başlamadan önce aşağıdaki sorulara mutlaka yanıt aramalıyız:

1) Kısa boy nedeni doğru teşhis edildi mi?

2) Nasıl tedavi edilmeli?

3) Kimler tedavi edilmeli?

Sonuç olarak; kesin veriler elde edinceye kadar Büyüme hormonu eksikliği, rBH tedavisinde primer endikasyon olmalıdır. Brook (3) diğer boy kısalıklarında ise kısa süreli tedavi yönteminin (1 yıl) daha uygun olabileceğini ve önümüzdeki yıllarda cevap verilmesi gereken bir başka soru olarak karşımıza çıkacağını vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cara JF, Johanson AJ. Growth hormone for short stature not due to classic growth hormone deficiency. *Pediatr Clin Nort Am* 1990; 37 (6) : 1229-54.

2. Albertsson Wiland K, Bischofberger E, Brook CD. Growth hormone treatment of short stature. *Acta Pediatr Scand* 1989; 362: 9-13.

3. Brook CGD. Who's for growth hormone? *Br Med J* 1992; 304:131-2.

4. August GP, Lippe MB, Blethen SL. Growth hormone treatment in the United States; demographic and diagnostic features of 2331 children. *J. Pediatr* 1990; 116 (6) : 899 - 903.

5. Kabi International Growth Study Group. Growth disorders. *Acta Pediatr Scand* 1989; (suppl) 356: 173 - 7.

6. Albertsson - Wikland K, Westphal O, Westgren V. Daily subcutaneous administration of human growth hormone deficient children. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75 : 89.

7. Yordani N, Açıkgöz E, Çalikoğlu AS, Akıncı A. Results of growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency: Third year results. *Acta Pediatr Scand* 1990 (suppl); 372.

8. Feild Cr, Leiber A, Toniges C. Case report: Crozon Syndrome with short stature. *Am J Med Sci* 1991 ; 302 (2) : 101-2.
9. Saggase G, Cesaretti G. Criteria for recognition of the growth-inefficient child who may respond to treatment with growth hormone. *Am J Dis Child* 1989 ; 143 : 1287 - 93.
10. Albertsson - Wikland K. Growth hormone treatment in short children short - term and long - term effects on growth. *Acta Paediatr Scand* 1988 ; 343 (suppl) : 77.
11. Genentech Collaborative Study Group. Response to growth hormone in children with idiopathic short stature. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 366 (suppl) : 24 - 6.
12. Nilsson KO. What is the value of growth hormone treatment in short children with specified syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1989 ; 362 (suppl) : 61 - 8.
13. Ranke MB, Rosenfeld RG. edr. **Turner syndrome: growth promotig therapies**. Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford 1991 : 215 - 29.
14. Brook CGD, Mursel G, Zachmann M, Prade A. Growth in children with 45,XO Turner's Syndrome. *Arch Dis Child* 1974 ; 49 : 789 - 95.
15. Mossa G, Vanderschueren Lodeweyckx M, Craen M. Growth hormone treatment of Turner Syndrome patients with insufficient growth hormone response to pharmacological stimulation tests. *Eur J Paediatr* 1991; 150 (7) : 460 - 3.
16. Rongen - Westerlaken C, Fokker MH, Wit JM Two - year results of treatment with methionyl human growth hormone in children with Turner Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 79 (6-7) : 658 - 63.
17. Costeff H, Holm VA, Ruvalcabe R, Shaver J. Growth hormone secretion in Prader-Willi Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 79 (11) : 1059 - 62.
18. Lee PD, Wilson DM, Roundtree L. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet* 1987 ; 28 (4) : 865 - 71.
19. Ahmet ML, Foot AB, Edge JA Noonan's Syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone. *Acta Paediatr Scand* 1991 ; 80 (4) : 446 - 50.
20. Torrada C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S. Treatment of children with Down Syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *J Paediatr* 1991 ; 119 (3) : 478 - 83.
21. Mullis PE, Patel MS, Brickell PM Growth characteristics and response to growth hormone therapy in patients with hypochondrplasia. *Clin Endocrinol* 1991 ; 34 (4) : 265 - 74.
22. Leger J, Girot R, Crosnier H Normal growth hormone response to GH - releasing hormone in children with thalassemia major before puberty; a possible age-related effect. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 62 (5) : 453.
23. Van Dimeen - Steenvoorde R. Growth and sexual maturation in pediatric patients treated by dialysis and following Kidney Transplantation. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343 (suppl) : 109 - 16.
24. Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Toshoff B, Heinrich U. Role of Growth Hormone in Growth Failure of Uremia - Perspectives for Application of Recombinant Growth Hormone. *Acta Paediatr Scand* 1988 ; 343 (suppl) : 118 - 26.
25. Mehls O. Growth disorders in chronic renal failure. Oxford Clinical Communications for Kabi Pharmacia 1991 ; 1-45.
26. Schaefer F, Hamill G, Stankope R Pulsatile Growth hormone secretion in peripubertal patients with chronic renal failure. *J Paediatr* 1991; 119 : 568 - 77.
27. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Paediatr* 1989; 115 : 365.
28. Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U Growth - stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Paediatr* 1990 ; 116 : 561 - 6.
29. Rees L, Ringden SP, Ward G, Preece MA. Treatment of short stature in renal disease with recombinant human growth hormone. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 (8) : 856 - 60.
30. Shalet SM, Clayton PE, Price DA. Growth impairment following treatment for childhood brain tumours. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343 (suppl) : 137 - 45.
31. Lannering B, Marky I, Mellander L, Albertsson - Wikland K. Growth hormone secretion and response to growth hormone therapy after treatment for brain tumour. *Acta Paediatr Scand* 1988 ; 343 (suppl) : 146 - 51.
32. Cowell CT, Quigley CA, Moore B Growth and growth hormone therap of children treated for leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1988 ; 343 (suppl) : 152 - 61.

EDİTÖRÜN NOTU

Konuya ilişkin yerli çalışmalardan elimize geçenleri kullanıcıların yararına sunuyoruz:

1. Hatemi S. va. Malnütrisyonlu çocukta insülin hipoglisemisin serum büyüme hormonuna etkisi. **Türk Endokrinoloji Yıllığı** 1977 ; 41 -9.

2. Öner G va. Çinko eksikliğine bağlı büyüme geriliği. **Türk Endokrinoloji Yıllığı** 1977 ; 201 - 13.

3. Özsarfatı J, Neyzi O, Güröz H. Boy kısalığı sendromlarında TRH'ya Tiroidin ve büyüme hormonunun yanıtları. **Türk Endokrinoloji Yıllığı** 1984; 40 - 1.

4. Berki R, Öcal G, Abal G, Turhanoglu I, Türmen T. Growth hormone and short stature **Proceedings of 4. Balkan Congress of Endocrinology** 1985, İzmir : 124 - 33.

5. Çakır N, Aydın S, Ayvaz G, Gökçora N, Arslan M. Boy kısalıkları çocuklarda somatomedin C'ye büyüme hormonunun yanıtı. **14. Ulusal End Kong.** 1990 : 26.

6. Seçkin E, Çağlayan S. Büyüme gerilikleri, büyüme hormonu ve tedavisi. **Endokrinolojide Yönelişler** 1990 (Literatür 74 no. eki) (2) : 12-6.

7. Yordam N, Açıkgöz E, Çalıkoglu AS. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda tedavi sonuçları. **Ulusal End ve Diab Kong.** Bursa 1992 ; 75 - 6.

8. Şıklar Z, Tanyer G, Dallar Y, Yıldırım Y. Kısa boylu çocuklarda büyüme hormonu eksikliği ve tedavisi. **Ank Hast. Tıp Bült.** 1992; 27 (1) : 1-5.

9. Polat A, Öktem F, Erkul I. Büyüme hormonu ve büyümedeki rolü. **Yeni Tıp Derg** 1993 ; 10 (4) : 52 - 6.

Dergimize

**ABONE
OLDUNUZ MU ?**

Not: Abone formu derginin sonundadır.