

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalında 12 Yıllık Dönemde Uygulanan Büyüme Hormonu Tedavisi Sonuçları

RESULTS OF GROWTH HORMONE TREATMENT APPLIED DURING TWELVE YEARS PERIOD IN DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Bumin DÜNDAR, Ece BÖBER, Atilla BÜYÜKGEBİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalında 1990-2002 yılları arasında büyüme hormonu (BH) tedavisi alan hastaların tanısal ve demografik özelliklerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Rekombinant BH tedavisi alan 77 olgu çalışmaya alındı. Dosya kayıtlarından her olgunun özgeçmişi, ebeveyn boyları, puberte evresi, tedavi süresi, tedavi öncesi ve sonrası takvim yaşı (TY), kemik yaşı (KY), oksolojik verileri ve uzama hızları belirlenerek kaydedildi. Hedef boy ile tedavi öncesi ve sonrasında TY/KY oranı, tahmini erişkin boy (TEB) standart deviasyon skoru (SDS) ve boy SDS hesaplandı. Olgular tanılarına ve puberte evrelerine göre sınıflandırılarak tedavi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Elli dokuz olgu (%76,6) izole BH eksikliği (IBHE), 8 olgu (%10,4) kombine BH eksikliği (KBHE), 7 olgu (%9,1) Turner sendromu tanısı almıştı. Geri kalan üç olgu (%3,9) intrauterin büyüme geriliği (IUBG), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve XY gonadal disjenezisi tanısı ile BH tedavisi almıştı. Tüm hastaların ortalama tedaviye başlama yaşları $11,2 \pm 2,9$ yıl ve ortalama tedavi süreleri $3,8 \pm 2,6$ yıl olarak bulundu. Tedavinin ilk yılındaki uzama hızı üçüncü yıldakinden anlamlı olarak yüksek ($p < 0,05$).

Tedavi öncesi en düşük boy SDS ($p < 0,05$) ve tedaviyle en çok boy SDS kazanım KBHE'li grupta bulundu ($p < 0,05$). Tedavinin ilk yılında en yüksek uzama hızı yine KBHE'li grupta saptanırken ($p < 0,05$), ikinci yıl en düşük uzama hızı Turner Sendromu grubunda saptandı ($p < 0,05$). Olgular tedavi başlangıcındaki pubertal durumlara göre değerlendirildiğinde prepubertal olguların tedavi öncesi TY/KY oranları ile ($p < 0,05$) tedaviyle kazanılan TEB SDS'leri ($p < 0,05$) ve tedavinin üçüncü yılındaki uzama hızları diğerlerinden yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: BH tedavisiyle sağlanan boy uzama hızındaki artış tedavinin ilk yılında daha belirgin olup, izleyen yıllarda kademeli olarak azalmaktadır. Tedaviye yanıtı KBHE olan grupta IBHE ve Turner sendromuna göre daha iyi bulunmuştur. Yaş, pubertal durum, tedavi öncesi boy SDS ve TY/KY oranı BH tedavisine yanıtı belirleyen önemli faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: Büyüme hormonu tedavisi, izole büyüme hormonu eksikliği, kombine büyüme hormonu eksikliği, Turner Sendromu

SUMMARY

Objective: We aimed to determine diagnostic and demographic characteristics of

Atilla BÜYÜKGEBİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Pediyatrik Endokrinoloji BD

İnciraltı- 35340/ İZMİR

Tel: (232) 2788411

Fax: (232) 2788413

e-posta:

atilla.buyukgebiz@deu.edu.tr

patients who had been treated with biosynthetic Growth Hormone (GH) in Pediatric Endocrinology Department between 1990 and 2002, and to investigate factors affecting response to GH therapy.

Patients and method: Seventy seven children treated with recombinant GH (rGH) have been studied. The past medical history; heights of parents; pubertal stage; chronological age (CA), bone age (BA) and auxological data before and after treatment; duration of therapy; height velocity (HV) and height standard deviation score (SDS) before and during the first three years of therapy have been recorded for each patient. Midparental height and Predicted Adult Height (PAH) were calculated. Patients were classified according to their diagnoses and pubertal stages and compared the results of treatment.

Results: Fifty nine children (76.6%) had Isolated GH Deficiency (IGHD), 8 children (10.4%) had Multiple Pituitary Hormone Deficiency (MPHD) and 7 girls (9.1%) were diagnosed as Turner Syndrome. Remaining 3 (3.9%) children treated with rGH because of intrauterine growth retardation, chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis. The mean age at the start of treatment was 11.2 ± 2.9 year; the median duration of treatment was 3.8 ± 2.6 year. HV during the first year of therapy was found higher than third years ($p < 0.05$). Height SDS before the treatment was lower ($p < 0.05$) and gained height SDS after the treatment was significantly higher in MPHD group ($p < 0.05$). HV was significantly higher in MPHD patients at the first year ($p < 0.05$) and significantly lower in Turner group at the second year of therapy ($p < 0.05$).

When the patients divided into two groups based on pubertal status at the start of therapy; CA/BA was found significantly higher in pre-pubertal group ($p < 0.05$). After treatment, PAH SDS, gained PAH SDS and HV in the third year were also significantly higher in pre-pubertal group ($p < 0.05$).

Conclusion: This study showed that increases in HV after rGH treatments are more pronounced during first year of treatment and than reduce gradually. Response to rGH treatment is better in MPHD group than patients with IGHD and Turner Syndrome. Age, pubertal status, height SDS and CA/BA at the start of treatment seems to be important predictors of response to rGH therapy.

Key words: Growth hormone therapy, isolated growth hormone deficiency, multipl pituitary hormone deficiency, Turner Syndrome

Büyüme hormonu (BH) yaklaşık 40 yılı aşkın süredir tedavi amaçlı kullanılmaktadır ve 1980'li yıllara kadar sınırlı endikasyonlarla çocuk hastalarda insan hipofiz bezinden elde edilen BH kullanımı devam etmiştir (1). 1985'te bir hastada Creutzfeldt-Jakob hastalığının ortaya çıkması ile 191 aminoasitli polipeptid yapısında, rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen biosentetik BH kullanıma girmiştir (2,3).

Güvenli ve etkili olması nedeniyle BH kullanımının giderek yaygınlaşması, BH tedavisinin BH eksikliği olmayan ancak büyüme geriliğine yol açan diğer hastalıklarda da kullanımını gündeme getirmiştir. BH'nin tedavi endikasyonları, tedaviye yanıtın önceden belirlenmesi, çeşitli hastalıklarda final boya etkisi ve malignensili hastalarda kullanımı gibi birçok konuda hala

tartışmalar devam etmektedir. Ülkemizde de çeşitli merkezlerde yaklaşık 12 yıldır BH tedavisi uygulanmaktadır ancak tedavi sonuçlarını değerlendiren bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, kliniğimizde 12 yıllık dönemde BH tedavisi uygulanan hastalar incelenmiş ve bu hastaların tedaviye yanıtı ile bunu etkileyen parametrelerin araştırılarak literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatric Endocrinology Ünitesi'nde 1990-2002 yılları arasında BH eksikliği tanısı ile rekombinant insan BH tedavisi alan 79 hasta [41'i erkek (%52) ve 38'i kız (%48)] dosya kayıt-

larından incelendi. BH tedavisi alan olguların tanılarına göre dağılımları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. BH tedavisi alan olguların tanılarına göre dağılımları

TANI	n (%)
İZOLE BH EKSİKLİĞİ	59 (76,6)
• İdiyopatik	56
• Organik	1
• Genetik (Gen Delesyonu)	2
KOMBİNE BH EKSİKLİĞİ	8 (10,4)
(Panhipopituitarizm)	
• Hipofizde atrofi	2
• Rathke kleft kisti	1
• Genetik (Prop-1 gen defekti)	3
• Kramal Tümör + Radyoterapi	2
DİĞER	7 (13)
• Turner Sendromu	7
• XY Gonadal Disgenезi	1
• IUGR	1
• KBY	1
TOPLAM	79 (100,0)

Çalışmaya, tedaviye en az 1 yıl süre ile devam eden ve düzenli kontrollere gelen hastalar alındı. BH gen delesyonu saptanan ve tedavi süresince BH'na karşı antikor gelişen 2 hasta tedaviye verdikleri kötü yanıt nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

Dosya kayıtlarından doğum öyküleri, anne-baba boyları, sistemik bir hastalık ya da ek doğumsal malformasyonları veya ek endokrinolojik bir bozukluk olup olmadığı, kullandıkları diğer ilaçlar, tedavi öncesi boy artış hızları, tedaviye başlamadan önceki takvim yaşları (1Y), tedavi sırasındaki boyları, BH tedavisinin şekli ve dozları, tedavi süresince elde edilen boy kazanımları (Δ boy SDS), tedavi öncesi ve sonrasındaki kemik yaşları (KY) kaydedildi. Tüm olguların boy ölçümleri bölümümüzdeki Harpender Stadiometresinde yapılmıştı ve alet 3 ayda bir kalibre ediliyordu.

Tüm hastaların boy standart deviasyon skorları (SDS) standart büyüme çervelleri yardımıyla hesaplanarak kaydedildi. Hedef boy (HB): Anne boyu + Baba boyu \pm 13/2 formülüne göre, tahmini erişkin boyu

(TEB) Bayley-Pinneau yöntemiyle (4) ve KY Greulich-Pyle atlasına göre (5) hesaplandı.

Olgular tanılarına ve pubertal durumlarına göre gruplandırılarak veriler karşılaştırıldı.

BH Tedavi Şekli ve Dozu: Olguların tümü rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan BH preparatlarını kullandılar. Tedavi gece yatmadan önce, en az haftanın 6 günü, günlük tek doz, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulandı. Turner sendromlu olgular ile kronik böbrek yetmezlikli (KBY) 1 olgu 25-30 ünite /m²/hafta dozunda tedavi alırken, diğer tüm hastalara 15 ünite /m²/hafta dozunda BH verildi. Intrauterin büyüme geriliği (IUBG) bulunan 1 olguya tedavinin 3. yılında ve kombine BH eksikliği (KBHE) bulunan bir olguya da tedavinin 2. yılında yeterli uzama olmaması nedeniyle doz artırımına gidilerek, BH dozu 20 ünite /m²/hafta'ya çıkarıldı.

Yan Etki: Tüm hastalar BH tedavisi aldıkları dönemde en az 2 aylık kontrollerle izlendi. Kontrollerde yeni başlayan yakınmaları kaydedilirken, hepsine ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve en az 6 ayda bir kez hematolojik (tam kan sayımı ve periferik yayma), biyokimyasal (açlık glukozu, HbA1c, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, Ca, P ve Alkalen fosfataz) ve hormonal (tiroid fonksiyonları, pubertedeki olgularda gonadotropinler ve seks steroidleri, kombine olgularda diğer ön hipofiz hormonları) parametrelerine bakılarak değerlendirildi.

İstatistik: Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 8.0 programında yapıldı. İkili grupların karşılaştırmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi; üçlü grupların karşılaştırmasında Varyans analizi; ilişki araştırılmasında Pearson korelasyon analizi yöntemleri kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastaların ortalama tedaviye başlama yaşları $11,2 \pm 2,9$ ve ortalama tedavi süreleri $3,8 \pm 2,6$ yıl olarak bulundu.

BH eksikliğinin etiyolojisinde doğum hipoksisi ve özellikle makat gelişim önemli rol oynaması nedeniyle

IBHF olgularının doğum öyküleri incelendi. 59 olgunun 9'unda (%15,2) zor doğum ve/veya hipoksi öyküsü (3'ünde vakum yardımıyla doğum, birinde makat geliş ve 5'inde doğumda hipoksi) bulundu.

Kranial tümör tanısıyla izlenen ve radyoterapi alan bir hastada BH tedavisinin 2. yılında sağ bacakta dışa eğrilik ve topallama tespit edildi ve ortopedi konsültasyonunda adolesan tibia vara olarak değerlendirildi ve BH ile olan ilişkisi saptanamadı.

Rathke Kleft Kisti nedeniyle izlenen ve BH tedavisi öncesinde de bir kez nüks nedeniyle opere olan bir hasta, 1 yıllık BH tedavisi sonunda tekrar nüks nedeniyle opere oldu ve operasyondan 1 gün sonra kaybedildi.

Bir olguda tedavinin 3. yılında kompanse hipotroidi saptandı ve tedaviye L-Thyroxin eklendi.

Hastaların hiçbirinde tedavi süresince başağrısı, sıvı retansiyonu, glukoz tolerans bozukluğu saptanmadı.

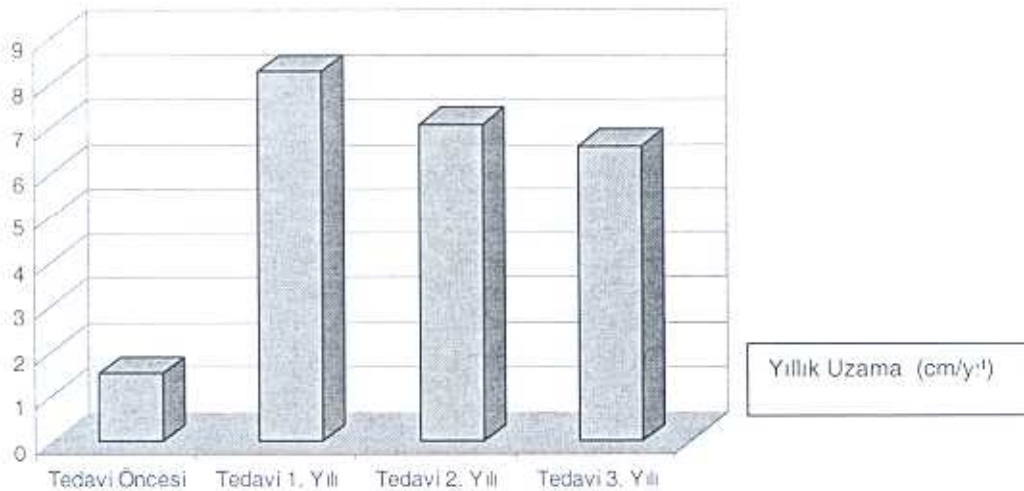
Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası oksolojik verileri değerlendirildiğinde; tedavi sonrası boy SDS'leri ve tahmini erişkin boy SDS'leri tedavi öncesine göre anlamlı artış gösterirken TY / KY oranları değişmedi (Tablo II).

Tablo II. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası oksolojik verileri

	Tedavi Öncesi (n = 65)	Tedavi Sonrası (n = 65)	p
Boy SDS	-3,08 ± 1,19	- 2,21 ± 1,10	< 0,05
TEB SDS	- 3,27 ± 1,47	-2,35 ± 1,43	< 0,05
TY/KY	1,53 ± 0,62	1,23 ± 0,19	> 0,05

Tüm olguların tedavi öncesi uzama hızları $3,27 \pm 1,6$ cm/yıl iken, tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında uzama hızları giderek azalıyordu (sırasıyla $7,8 \pm 2,06$, $6,2 \pm 2,1$ ve $5,3 \pm 2,22$ cm/yıl) ve 3. yıl uzama hızları 1. yıldakine göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$) (Şekil 1).

Tedaviye yanıtı gösteren en iyi parametre olan kazanan boy SDS'si tedavi süresi, tedavi öncesi TY/KY oranı ve tedavinin ilk yılındaki uzama hızı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken (sırasıyla $r = 0,36$, $p < 0,05$; $r = 0,30$, $p < 0,05$ ve $r = 0,42$, $p < 0,05$) tedavi öncesi boy SDS'si ile negatif korelasyon gösteriyordu ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Tedavi öncesi TY/KY oranı ise 2. yıl ve 3. yıldaki uzama hızı ile pozitif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla $r = 0,25$, $p < 0,05$ ve $r = 0,37$, $p < 0,05$).



Şekil 1. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama uzama hızları

Olgular tanılarına göre IBHE, KBHE ve Turner sendromu olarak sınıflandırıldığında, tedavi öncesi değerlendirmede KBHE olgularının diğer gruplara göre boy SDS'leri daha düşük ve TY/KY oranları daha yüksek; Turner sendromlu olguların ise TEB SDS'leri diğer gruplara göre düşük bulundu (Tablo III). Aynı olguların tedavi sonrası parametreleri değerlendirildiğinde; tedaviyi en uzun süre devam ettiren ve en çok boy kazanımı sağlayanların KBHE olguları olduğu gözlemlendi (Tablo IV).

IBHE, KBHE ve Turner hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası uzama hızları değerlendirildiğinde, tedavi öncesi uzama hızı KBHE ve Turner grubunda IBHE grubuna göre daha düşük (sırasıyla; $3,9 \pm 1,3$, $1,2 \pm 0,69$ ve $2,4 \pm 1,6$ cm/yıl, $p < 0,05$), tedavinin 1. yılında KBHE grubunda en yüksek ($8,04 \pm 1,76$, $9,3 \pm 1,8$ ve $5,8 \pm 2,05$ cm/yıl, $p < 0,05$), tedavinin 2. yılında

Turner grubunda en düşük bulunurken ($6,4 \pm 2,05$, $7,3 \pm 1,8$ ve $4,6 \pm 1,5$ cm/yıl, $p < 0,05$), tedavinin 3. yılında grupların yıllık uzama hızları arasında anlamlı fark saptanamadı ($5,4 \pm 1,79$, $6,3 \pm 3,3$ ve $3,9 \pm 1,4$ cm/yıl, $p > 0,05$) (Şekil 2).

KBHE'li, Turner sendromlu olgularla, XY gonadal disgenezili olgu dışındaki (spontan puberteye girmesi gereken) olgular tedavi başlarken pubertede olup olmadıklarına göre sınıflandırıldığında, toplam 40 olgunun (%65) prepubertal, 21 olgunun (%35) ise puberte döneminde BH tedavisi almaya başladığı görüldü. Prepubertal ve pubertal olguların ortalama tedaviye başlama yaşları sırasıyla; $10,1 \pm 2,7$ ve $13,5 \pm 1,6$ yıl; ortalama tedavi süreleri sırasıyla; $3,8 \pm 2,6$ ve $2,3 \pm 0,87$ yıl olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). TY/KY oranları prepubertal grupta anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo V).

Tablo III. Tanılara göre olguların tedavi öncesi oksolojik verileri

	IBHE (n=59)	KBHE (n=8)	Turner Sendromu (n=8)	p
Tam Yaşı (yıl)	$11,00 \pm 2,80$	$9,80 \pm 3,20$	$11,90 \pm 2,70$	$> 0,05$
*Boy SDS	$-2,80 \pm 0,76$	$-4,03 \pm 1,07$	$-3,40 \pm 0,67$	$< 0,05$
**TEB SDS	$-1,40 \pm 1,11$	$-2,20 \pm 1,50$	$-2,40 \pm 0,97$	$< 0,05$
***TY/KY	$1,30 \pm 0,34$	$2,00 \pm 0,97$	$1,20 \pm 0,18$	$< 0,05$
HB SDS	$-0,94 \pm 0,89$	$-0,19 \pm 0,77$	$-0,63 \pm 0,52$	$> 0,05$

XY gonadal disgenezili olgu Turner grubunda değerlendirilmemiştir.

*Boy SDS: IBHE ile KBHE; ve Turner arasında fark var ($p < 0,05$), KBHE ile Turner arasında fark yok ($p > 0,05$).

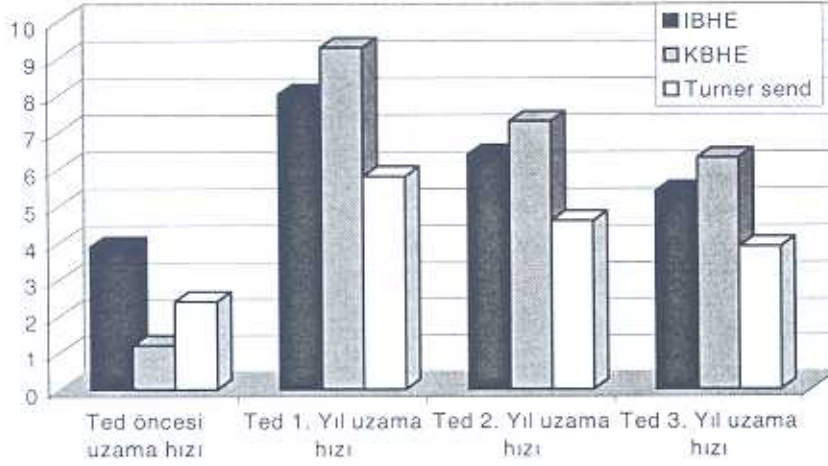
**TEB SDS: IBHE ve Turner arasında fark var ($p < 0,05$), KBHE ile Turner ve IBHE ile KBHE arasında fark yok ($p > 0,05$).

***TY/KY: IBHE ve KBHE arasında fark var ($p < 0,05$), KBHE ile Turner ve IBHE ile Turner arasında fark yok ($p > 0,05$).

Tablo IV. Tanılara göre olguların tedavi sonrası oksolojik verileri

	IBHE (n=59)	KBHE (n=8)	Turner Sendromu (n=8)	p
Tedavi Süresi (yıl)	$3,35 \pm 2,30$	$7,90 \pm 30,00$	$3,25 \pm 1,60$	$< 0,05$
Boy SDS	$-1,97 \pm 0,88$	$-1,98 \pm 1,37$	$-2,38 \pm 1,27$	$> 0,05$
*TEB SDS	$-1,08 \pm 0,90$	$-1,46 \pm 0,93$	$-1,97 \pm 1,44$	$< 0,05$
TY/KY	$1,17 \pm 0,17$	$1,09 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,28$	$> 0,05$
**Δboy SDS	$0,92 \pm 0,64$	$2,04 \pm 1,00$	$1,04 \pm 1,40$	$< 0,05$
ΔTEB SDS	$0,26 \pm 0,88$	$0,62 \pm 0,80$	$0,39 \pm 1,30$	$> 0,05$

*TEB SDS: IBHE ve Turner arasında fark var ($p < 0,05$), KBHE ile Turner ve IBHE ile KBHE arasında fark yok ($p > 0,05$). **Δboy SDS: KBHE ile IBHE ve Turner arasında fark var ($p < 0,05$), IBHE ile Turner arasında fark yok ($p > 0,05$).



Şekil 2. Tanılarına göre olguların tedavi öncesi ve sonrası uzama hızları

Tablo V. Tedavi başlangıcındaki pubertal durumlarına göre olguların tedavi öncesi oksolojik değerleri

	Prepubertal (n=40)	Pubertal (n=21)	p
Boy SDS	-2,90 ± 0,80	-2,80 ± 0,70	> 0,05
TEB SDS	-1,50 ± 1,17	-1,33 ± 1,04	> 0,05
TY/KY	1,40 ± 0,38	1,10 ± 0,12	< 0,05
HB SDS	-1,04 ± 0,86	-0,65 ± 1,17	> 0,05
BH maksimum piki (ng/ml)	5,40 ± 2,40	4,80 ± 1,70	> 0,05

Her iki grubun tedavi sonrası parametreleri incelendiğinde iki grubun tedaviyle kazanılan boy SDS'leri arasında anlamlı fark yokken, tahmini erişkin boyun prepubertal grupta daha iyi olduğu ve tedaviden sonra TY/KY oranları arasındaki farkın kaybolduğu saptanmıştır (Tablo VI).

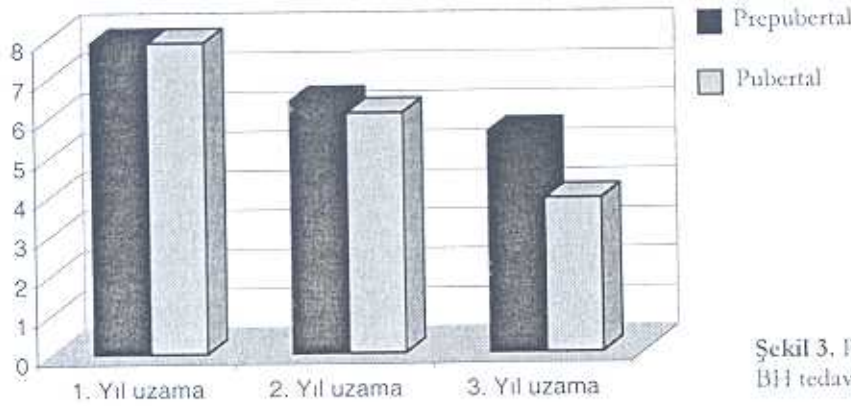
Tedavinin ilk 3 yılındaki boy uzama hızları prepubertal ve pubertal grup için sırasıyla; 1. yıl $7,9 \pm 1,6$, $7,9 \pm 2,4$; 2. yıl $6,4 \pm 1,7$ ve $6,1 \pm 2,8$; 3. yıl ise $5,6 \pm 1,6$ ve

$3,9 \pm 2,4$ olarak bulundu ve ilk iki yıllık uzama hızları arasında fark yokken ($p > 0,05$), 3. yıl uzama hızları prepubertal grupta anlamlı yüksekti ($p < 0,05$) (Şekil 3).

Tablo VI. Prepubertal ve pubertal olguların tedavi sonrası oksolojik değerleri

	Prepubertal (n=40)	Pubertal (n=21)	p
Boy SDS	-2,06 ± 0,97	-1,90 ± 0,81	> 0,05
TEB SDS	-0,96 ± 0,98	-1,49 ± 0,80	< 0,05
TY/KY	1,19 ± 0,20	1,13 ± 0,09	> 0,05
Δboy SDS	0,92 ± 0,66	0,87 ± 0,66	> 0,05
ΔTEB SDS	0,24 ± 0,83	-0,15 ± 0,90	< 0,05

Final boya ulaşan 17 IBHE'li olgu ile 7 KBHE'li olgunun sırasıyla ortalama final boy SDS'leri $-1,8 \pm 0,75$ ve $-2 \pm 1,4$ olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yokken ($p > 0,05$). IBHE'li olguların finalde Δboy SDS'lerinin KBHE'li olgulardan anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($1,11 \pm 0,7$ ve $2,02 \pm 1,14$, $p < 0,05$).



Şekil 3. Prepubertal ve pubertal grupların BH tedavisi ile ilk 3 yıl uzama hızları

TARTIŞMA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda son 12 yıllık dönemde BH tedavisi alan hastaların tanı dağılımına baktığımızda literatüre uygun şekilde en yüksek orantı IBHE'li grubun oluşturduğunu görmekteyiz. 1997-1998 arası dünyadaki 4 büyük BH çalışma grubunun National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), Kabı Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australasian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Growth Study in Japan (ICGS) yaklaşık 100.000 hastadan oluşan verilerine göre dünyada toplam BH kullanan hastaların %35-40'm IBHE'li, %10-14'lük kısmını KBHE'li ve yine %10-15'lik kısmını Turner sendromlu olgular oluşturmaktayken, aynı çalışma gruplarında idiyopatik boy kısalığı, KBY, IUBG gibi boy kısalığının diğer nedenleriyle BH kullanan hastalar toplam hasta sayısının yaklaşık 1/3'nü oluşturmaktadır (6). Klinikimizin verilerinde diğer nedenlerle BH kullanan hastaların düşüklüğü, BH tedavisinin çok pahalı olması ve bu tür hastaların tedavi masraflarının karşılanamaması nedeniyledir.

BH kullanan hastalarımızı cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde, IBHE'li çocukların %61'inin erkek olduğunu ve erkek / kız oranının 1.56 olduğunu bulduk. KIGS verilerine göre de dünyada bu oran 2,2 olarak rapor edilmiştir ve erkek hastaların sıklığı BH

eksikliğine genetik yatkınlığın daha fazla olması veya erkek olguların sosyal nedenlerle endokrin kliniklerine daha sık başvurmaları ile açıklanmaya çalışılmıştır (7).

Olgularımızın ortalama tedaviye başlama yaşı da yine KIGS verileriyle büyük benzerlik göstermektedir (7).

Yan etkiler incelendiğinde, yaklaşık 25.000 hastaya dayanan en geniş serilerden biri olan KIGS verilerine göre IBHE'li olgularda yan etki olarak en sık gözlenen bulgular; üst solunum yolu enfeksiyonu, başağrısı, konvülsiyon gibi spesifik olmayan bulgulardır. Ayrıca, aynı verilerde BH kullanan hastalarda tip 1 diyabet insidansı 14,4 / 100.000, tip 2 diyabet insidansı 28,8/100.000 olarak saptanmış, 17 hastada femur başı epifiz ucunda kayma, 11 hastada Osgood-Schlatter hastalığı, 69 hastada skolyoz, 28 hastada jinekoma, 15 hastada intrakranial basınç artışı bildirilmiştir (8). Biz olgularımızda bu yan etkilerden hiçbirini saptamadık. Son yıllarda BH tedavisiyle malignensi arasındaki ilişki çok tartışılmalı da, bu zamana kadar kesin bir ilişki saptanmamıştır. Yine, KIGS verilerine göre sadece 1 hastada lösemi saptanmış, intrakranial tümörlü hastalarda da ortalama 2 yıllık tedavi ile değişik tümörlerde %5-10 arası relaps bildirilmiş ve bu oranlar BH kullananlara göre yüksek bulunmamıştır (8). Yine de, intrakranial tümörlü olgulara remisyondan sonra ilk 2 yıl BH tedavisi verilmemesi önerilmektedir (9). Bu çalışmada Rathke Cleft Kisti nedeniyle izlenen ve tedavi öncesi de bir kez relaps olan bir olguda tedavinin 1-

yılında tekrar relaps olduğunu saptadık. İki intrakranial tümörlü hastada ortalama 4 yılı aşkın süre BH tedavisi ile relaps saptamadık. BH kullanan hastalarda ayrıca %25'lere varan sıklıkla serum T4 düzeylerinde düşme olabileceği, bunun tedaviye yanıtı etkileyebileceği ve nedeninin periferik T4'ün T3'e dönüşümünün artması olduğu öne sürülmüştür (10). Bu çalışmada sadece bir IBHE'li olguda (%1,6) tedavinin 3. yılı gelişen kompanse hipotiroidi saptanmış, bunların dışında olgularımızda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Tedaviye verilen cevap değerlerdirildiğinde, tüm olguların özellikle tedavinin ilk yılı BH'na önceki uzama hızlarının iki katının üstünde bir büyüme hızıyla cevap verdikleri görüldü ve ortalama $3,8 \pm 2,6$ yıllık bir tedavi ile tüm olguların boy SDS'lerinde ortalama $1,02 \pm 1$ gibi bir artış olduğu saptandı. BH tedavisi ile ilk yılda uzama hızını ortalama $7,8 \pm 2,06$ cm bulurken, daha sonra kademeli olarak 2. ve 3. yıllarda azaldığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da BH tedavisi ile ilk yıldaki büyüme hızları 7,5 cm ile 12 cm arasında bildirilmiş ve daha sonraki yıllarda tedaviye rağmen uzama hızlarının olgularımıza benzer şekilde kademeli olarak azaldığı rapor edilmiştir (11,12). İlginç olarak BH eksikliği bulunmayan kısa boy'lu çocuklara uygulanan BH tedavilerinde de BH tedavisine ilk yılda artmış boy uzaması yanıtı alınırken, bunun daha sonra azaldığı bildirilmiştir (13). BH tedavisine ilk yıldan sonra verilen cevabın niye azaldığı henüz anlaşamamıştır (11).

BH tedavisinin KY'de tedavi öncesine göre anlamlı bir artış yapmadan TEB'de artış sağladığı rapor edilmiştir (12,14,15). Radetti ve ark. yüksek dozlarda BH tedavisi ile bile KY'de anlamlı artış olmadığını göstermiştir (16). Bu çalışmada da tüm olgular değerlendirildiğinde tedavi sonrası TY/KY oranları anlamlı olarak değişmemesine rağmen, TEB'lerinde anlamlı bir düzelmeye saptanmıştır. Bu bulguları, BH direkt etkiyle veya lokal IGF-1 yoluyla büyüme kıkırdaklarının büyümesinden sorumludur ve esas epifizyel kapanmadan sorumlu hormon östrojendir görüşünü desteklemektedir (17,18).

BH tedavisini etkileyen faktörleri incelemek için, KBHE'li ve Turner sendromlu olgular dışındaki olgu-

ları tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre pubertesi olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayırdığımızda, iki grubun tedavi öncesi ve sonrası boy SDS ve kazanılmış boy SDS'leri arasında fark olmasa da, pubertesi olmayan grubun tedavi öncesi TY/KY oranını daha yüksek, tedavi sonrası kazanılmış TEB SDS'ni yine daha yüksek olarak saptadık. Literatürde BH tedavisinin sonuçlarını, tedavinin puberte öncesi ve sonrası başlamasına göre değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Ranke ve ark. 51 prepubertal ve 66 pubertal çocuğun BH tedavisi sonundaki final boyları ve kazanılan boy SDS'lerini değerlendirmiş ve prepubertal olguların nihai boy SDS'lerini ve kazanılan boy SDS'lerini sırasıyla -0,5 ve 2,3 saptarken, puberteden sonra BH tedavisi alan olgularda bu değerleri -1,3 ve 1,4 olarak bildirmiştir (19). Coste ve ark. aradaki farkı daha küçük bulsalar da, prepubertal BH tedavisi başlanan çocukların final boy SDS ve kazanılan boy SDS'lerini daha yüksek olarak rapor etmişlerdir (20). Bilindiği gibi pubertal büyüme hamlesi erişkin boyun belirlenmesinde önemlidir ve pubertal dönemde ortalama erkeklerde 28 cm, kızlarda 25 cm bir boy uzaması olmaktadır (21). Görüldüğü gibi puberteye kadar olan büyüme ile final boyun %85-90'a kadarı sağlanmaktadır ve olgular puberteye ne kadar yüksek boyla girerlerse erişkin boyları da o kadar iyi olmaktadır. Burada BH tedavisinin prepubertal başlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada iki grubun boy SDS'leri ve kazanılmış boy SDS'leri arasında fark bulamadık. Ancak prepubertal olgularımızın TEB'lerindeki yükselme göz önünde bulundurulursa, kemik yaşları açısından BH tedavisine daha uzun süre devam edileceğini ve daha sonraki değerlendirmelerde muhtemelen aradaki farkın açılacağı tahmin edilebilir. Tedavinin 3. yılı prepubertal grubun büyüme hızının anlamlı derecede daha yüksek çıkması da bu görüşümüzü desteklemektedir.

Olguları BH'na verdikleri cevap açısından tanılarına göre değerlendirdiğimizde, tedavi öncesi en şiddetli büyüme geriliğini KBHE'li grupta saptarken, Turner sendromlu olguların da IBHE'li gruptan daha şiddetli büyüme geriliğine sahip olduklarını gördük. KBHE'li grubun KY değerlerine göre daha gerideydi. Ancak

tedavi sonrası tedaviye verilen cevabı değerlendirdiğimizde en çok boy SDS kazanımının KBHE'li olduğu saptandı. KBHE'li olgularla ilgili Tanaka ve arkadaşlarının (6,20) bildirdiği iki çalışma da bulgularımızla benzerlik göstermektedir ve bu çalışmalarda KBHE'li olguların BH tedavisine diğer tanılarla BH tedavisine final boy ve kazanılmış boy SDS açısından daha iyi cevap verdikleri bulunmuştur. Bu hastaların tedaviye daha iyi cevap vermeleri bir kaç nedenle açıklanabilir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi kemik olgunlaşmasından BH, tiroid hormonları ve özellikle seks steroidleri sorumludur (22). BH yanında diğer hormonların da eksikliği bu hastalarda daha şiddetli büyüme geriliğinin yanı sıra kemik yaşının daha geri olmasına ve eksik olan hormonların replasmanı ile daha iyi bir uzama hızına neden olmaktadır. Ayrıca pubertenin gecikmesi de, puberte öncesi boy kazanımlarının daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Bulgularımızdaki bu hastalarda gördüğümüz tedavi ile TEB'da saptanan iyileşme ve KY'nın ilerlemesi bu görüşlerimizi desteklemektedir. Yalnız bu hastalarda eğer kortikotropin eksikliği varsa, BII etkisini antogonize edip büyümeyi yavaşlattığından verilecek glukokortikoid dozunun mümkünse 10 mg/m²/günü geçmemesi önerilmektedir (11).

Turner sendromlu olgularda BH tedavisi uzun yıllardır uygulanmakta ve halen faydaları tartışılmaktadır. Escamilla ve ark. ilk kez 1960 yılında Turner sendromlu bir olguya BH vermiş ve aylar içinde büyüme hızının 3,8 cm/yıldan 7,5 cm/yıla çıktığını rapor etmiştir (23). Ancak Turner sendromlu olguların uzun dönemde BH tedavisi final boy kazançları hakkında farklı raporlar bildirilmiştir (24,25). Bu hasta grubunda BH dozlarının daha yüksek tutulması ve böylece tedaviye daha iyi yanıt alındığını gösteren pek çok çalışma vardır (26,27). Bu konuda en geniş serilerden biri olan ve 2793 Turner sendromlu olgunun BII tedavi sonuçlarını içeren KIGS verilerinde bu olguların tedavinin ilk yılında tedavi öncesi ortalama -2,7 olan boy SDS'lerinin -2,4'e ilerlediği ve tedavi öncesi ortalama 4,5 cm/yıl olan uzama hızlarının ortalama 4,2 yıllık tedavi ile ortalama 5,8 cm/yıl olduğu ancak tedavinin son yıllarında uzama hızlarının belirgin azaldığı ve -2 SDS civarında bir boya sahip oldukları rapor edilmiştir

(28). Aynı verilere göre Turner sendromlu hastalarda tedaviye yanıtta hedef boy, tedavi öncesi boy gibi parametreler önemli bulunurken, KY geriliği, östrojen tedavisi gibi faktörler etkisiz saptanmıştır. Bu çalışmada, Turner sendromlu olgularda ortalama 3,25 ± 1,6 yıl tedavi ile ortalama 1,04 ± 1,4 boy SDS kazanımı elde edildiği görülmüştür. Bu sonuçlar olgu sayısı az olmasına rağmen literatürle karşılaştırıldığında BH tedavisine oldukça iyi bir cevabı göstermektedir. Ancak tedaviyle bulunan uzama hızlarına baktığımızda ilk 2 yıl en düşük uzama hızını yine Turner'lı hasta grubunda saptadık. Final boya ulaşan Turner'lı hasta grubunun azlığı Turner sendromunda bu verilerle BH tedavisinin yararlılığı konusunda daha fazla yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak BH tedavisi kemik yaşında olağan dışı ilerleme yapmaksızın büyüme hızını artırarak etkili olmaktadır. Büyüme hızı yıllar içinde azalmasına rağmen tedavi öncesine göre yine de belirgin yüksek olmaktadır. Boy kazanımı, boy kısalığı daha belirgin, KY daha geri olan olgular ile tedaviye yanıtı ilk yılda çok iyi olan olgularda daha fazla olmaktadır. Bu veriler KBHE ve prepubertal dönemde tedaviye başlananlardaki boy kazanımının da daha iyi olduğu göz önüne alındığında BH eksikliğinde erken tanı ve tedavinin önemini göstermektedir. Ülkemizde çocukların büyüme ve gelişmesini izleyen ulusal bir sağlık sisteminin işlerlik kazanması diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi BH eksikliğinin de erken tanınmasını ve böylece tedavi başarısını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev* 1983; 4:155-170.
2. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313:731-733.
3. Kaplan SL, Underwood LE, August GP et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986; 1:697-700.

4. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40:432-441.
5. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, (2nd ed). Stanford, Stanford University Press, 1959.
6. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4307-4316.
7. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: Ranke MB and Wilton P editors: Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience. Heidelberg: Leipzig: Barth J&J; 1999. p.11-20.
8. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In: Ranke MB and Wilton P editors: Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience. Heidelberg: Leipzig: Barth J&J; 1999. p.349-364.
9. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Battamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992; 304:1601-1605.
10. Sato T, Suzuki Y, Taketani T. Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodo-L-tyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 324-329.
11. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR editors: Williams Text Book of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.1427-1507.
12. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PC, Brook CGD. Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr* 1988; 112:875-879.
13. 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; 123:215-222.
14. Zadik Z, Chalew S, Zung A et al. Effect of long-term growth hormone therapy on bone age and pubertal maturation in boys with and without classic growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125:189-195.
15. Bettendorf M, Graf K, Nülle M, Heinrich UE, Troger J. Metacarpal index in short stature before and during growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1998; 79:165-168.
16. Radetti G, Buzi P, Paganini C, Martelli C, Adami S. A four year dose response study of recombinant human growth hormone treatment of growth hormone deficient children: effects on growth, bone growth and bone mineralization. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:42-46.
17. Raisz GL, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR editors: Williams Text Book of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.1211-1239.
18. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056-1061.
19. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997;48:62-71.
20. Coste J, Letrait M, Carel JC et al. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ* 1997; 315:708-713.
21. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study. *Ann Hum Biol* 1976;3:109-126.
22. Oilsson C, Isgaard J, Tornell J, Nilsson A, Isalsson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Paediatr (Suppl)* 1993; 391:33-40.
23. Escamilla RF, Hutchings JJ, Deamer WC, Li CH. Clinical experiences with human growth hormone (hGH) in pituitary infantilism and in gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960;51:253A.
24. Ranke MB. Growth hormone therapy in Turner syndrome. Analysis of long-term results. *Horm Res* 1995; 44:35-41.
25. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A et al. Final height after long-term growth hormone treatment in

- Turner syndrome. European Study Group. *J Pediatr* 1995; 127:729-735.
26. Donaldson MD. Growth hormone therapy in Turner syndrome—current uncertainties and future strategies. *Horm Res* 1997;48:35-44.
27. Carel JC, Mathivon I, Gendrel C, Chaussain JL. Growth hormone therapy for Turner syndrome: evidence for benefit. *Horm Res* 1997; 48:31-34.
28. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Turner syndrome; Demography, auxology and growth during growth hormone treatment. In: Ranke MB and Wilton P editors: *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years' Experience*. Heidelberg; Leipzig; Barth [&]; 1999. p.11-20.