

## İZOLE BÜYÜME HORMONU YETERSİZLİĞİ (TİP I) GÖSTEREN BİR AİLEDE BÜYÜME HORMONU VE ANABOLİK STEROİDLERLE KOMBİNE TEDAVİDEN ALINAN SONUÇLAR

M. Yüksel\*

G. Oğur\*\*

R. Berki\*

G. Öcal\*\*\*

A. İmamoğlu\*

İdyopatik büyüme hormonu yetersizliğinin insidansı yaklaşık 1:5000 olarak saptanmıştır (1). Hastalık erken, özellikle okul çağından önce tanınırsa, insan büyüme hormonu ile (hGH) sürekli tedavi normale yakın boy sağlıyabilir (2). Daha geç yaşlarda, örneğin 8-9 yaşından sonra başlanırsa, boy kaybının ancak 2/3'ü karşılanır (3). Bazı çalışmalarda ise, 15 yaş gibi ileri yaşlarda başlanan tedavilerden bile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (4).

Hipofizer yetersizliklerde büyüme hormonu tedavisi, ilk kez 1958'de Raben tarafından uygulanmıştır (5). Daha sonra birçok ülkede insan büyüme hormonu preparatları ile tedavi standart bir yöntem olmuştur (2-17). İnsan büyüme hormonunun bu hastalara uygulanması ile boy velositesinin başlangıçta arttığı, daha sonra linear büyüme hızının giderek azaldığı saptanmıştır (2,14).

Hormonun çok güç elde edilmesi ve pahalı olması nedeni ile son yıllarda vücut ağırlığına göre hesaplanan, düşük dozlarda insan büyüme hormonu, sürekli ya da kesintili biçimde uygulanmış ve 4 yıllık bir izleme sonucu büyümede giderek artış meydana geldiği gözlenmiştir (15,16,18). Anabolik steroidlerin insan büyüme hormonu ile bir arada kullanılmasının sinerjik etki ile büyüme velositesini arttırdığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar bildirilmiştir (11,14,17). Düşük dozlarda insan büyüme hormonu anabolik steroidlerle kombine verildiğinde, kemik yaşında fazla bir ilerleme olmaksızın, tek başına yüksek doz hormonla elde edilen sonuçlara benzer büyüme velositesi sağlan-

\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Profesörü

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Uzman Asistanı

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Doçenti

mıştır (13,15,16). Bu şekilde son derece pahalı bir yöntem olan büyüme hormonu tedavisini, daha ucuza sağlamak olanağı elde edilmiştir. Literatürde çok sayıda ve değişik tedavi yöntemleri uygulanmakla beraber, henüz optimal bir program elde edilememiştir. Bu çalışmada, izole büyüme hormonu yetersizliği gösteren 4 kardeşte, 3 yıllık bir sürede büyüme hormonu ile kombine anabolizan steroidleri sürekli ve intermitten biçimde uygulayarak elde ettiğimiz sonuçlar sunulmuş ve literatür ile karşılaştırılmıştır. Olgu sayısı az olmakla beraber, bütün olguların aynı aileden olması ve tedaviye değişik yaşlarda başlanması, tedaviden elde edilen sonuçların başlangıç yaşına göre değerlendirilmesini sağlamıştır.

### MATERYEL VE METOD

Yaşları 7.6-15 arasında değişen ve izole büyüme hormonu yetersizliği saptanan 2 erkek ve 2 kız kardeşte, insan büyüme hormonu tedavisi uygulandı. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Tedavi programının ilk bölümünde insan büyüme hormonu standart dozlarda (Kg/0.3-0.4 Ünite/hafta) ve anabolik steroid ile kombine olarak Dianabol (15 gtts/gün) uygulandı. Bu evre, 11-17 ay sürdürüldü. Bundan sonra 7 ay hiçbir tedavi yapılmadı. İkinci tedavi küründe kesintili tedavi yöntemi uygulandı. Bu yöntemde 16 gün süre ile hergün 1 İÜ hormon intramüsküler olarak yapıldı ve 16 günlük kürler 1 yılda 4 kez uygulanmak üzere düzenlendi. Ancak hormon sağlanmasındaki güçlükler nedeniyle bu tedavi 2 kez uygulanabildi. Kesintili tedavi sırasında bütün çocuklara 1.25 mg/gün fluoxymesterone (Ultandren) ağızdan verildi. İnsan büyüme hormonu olarak KABI firmasının hazırladığı Crescormon (2 ml = 4 İÜ) kullanıldı.

TABLO : 1  
Hastalardaki Klinik Bulgular

Klinik Bulgular Cinsiyet	G.K. K	A .K. K	Mu.K E	Mz. E
Yaş	7.1	11.0	12.6	15.2
Boy (cm.)	81.5	87.0	87.0	90.0
Ağırlık (kg.)	9.2	12.2	14.0	15.0
Kemik yaşı (yıl)	4.0	7.0	7.0	7.0

TABLO : 2  
Hastalarda Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	G.K.	A.K.	Mu.K.	Mz.K.
Büyüme hormonu (mU/ml)	<5.0	<1.0	<1.0	>1.0
İnsülin-STH stimülasyon testi ile Serbest Tiroksin (N:8.8-23 pmol/L)		16.0	17.0	11.0
T <sub>3</sub> (N: 1.0-3.3 nmol/L)	2.3	2.7	4.3	3.6
T <sub>4</sub> (N: 75-150 nmol/L)	100.	100.0	110.0	150.0
TSH (N: 0.5-4 uIU/ml)	9.5	5.6	12.0	15.0
FSH (N: 4-10 mIU/ml)			1.0	2.7
LH (N: 3.5-10 mIU/ml)			2.6	3.8
ACTH (N: 10-100 ug/ml)				260.0
Prolaktin (N: 95-190 uIU/ml)				265.5
Testosteron (N: 14- 35nmol/L)			1.26	16.8

### SONUÇLAR

Tablo III'de ilk yılda uygulanan sürekli ve daha sonraki yıllarda uygulanan kesintili tedavi yönteminden alınan sonuçlar gösterilmiştir. 11-17 aylık tedavi süresinde hastalara total ortalama 274 İÜ Crescormon (Kg/0.3-0.4 ünite/hafta) anabolik steroid (Dianabol) ile birlikte verilmiştir. Bu tedavi bitiminde olgularımızda büyüme velositesi  $7.7 \pm 1.2$  cm/yıl bulunmuştur. Tedavinin kesintisiz 17 ay uygulandığı 2 kardeş (GK ve MzK), bu sürede kazanılan boy sırasıyla; 11.5 ve 13 cm. idi. Tedavinin yalnızca 11 ay uygulanabildiği öteki iki kardeş ise (AK ve MuK) bu uzama 6.5 ve 6 cm. idi. Büyüme velositesi 17 ay tedavi görenlerde 8.1 ve 9.1 cm/yıl, 11 ay tedavi görenlerde ise 7 ve 6.5 cm/yıl idi. Sürekli tedavinin başlangıcında çocukların en küçüğünün kronolojik yaşı 7.10, en büyüğünün 15.2, ortalama  $11.5 \pm 0.8$  idi. Kemik yaşları ise ortalama  $5.5 \pm 0.5$  yıl idi. Tedavi sonunda, kemik yaşı yılda ortalama  $2.3 \pm 0.5$  yıl arttı.

Bütün hastalarda zorunlu nedenlerle tedaviye 7 ay ara verildikten sonra, kesintili tedavi şeması uygulanmaya başlandı. Bu tedavi, 16 günlük 2 kür biçiminde ve 8 ay içinde uygulandı. Bu sırada her hastaya yılda total 64 İÜ, 8 ayda ise 62 İÜ büyüme hormonu uygulanmış oldu. Bu tedavi ile birlikte günde 1.25 mg. fluoxymesterone verildi. Kesintili tedavi kürüne başlamadan önce, çocukların kronolojik yaşı or-

talama  $13.3 \pm 1.7$ , kemik yaşları ise ortalama  $7.8 \pm 0.3$  idi. Bu tedavi sırasında kazanılan boy her olguda oldukça değişti. Ortalama boy kazancı  $7.0 \pm 1.4$  olmakla beraber, en az artış en küçük kardeşte (GK), en çok artış ise en büyük kardeşte (MZK) saptandı. Kemik yaşı artışı ise en fazla kronolojik yaşı 18.9'a erişen hastada oldu.

Birinci tedavi sonucu büyüme velositesi  $7.7 \pm 1.2$  iken, ikinci tedavi sırasında bu hız  $4.6 \pm 0.9$  idi.

TABLO : 3

Anabolik Steroidlerle Kombine Sürekli ve Aralıklı hGH Tedavisinden Alınan Sonuçlar

Hastalar	Cins	Kronolojik Yaş (Yıl)	KY (Yıl)	Tedavi Öncesi Boy (cm)	hGH u/YIL (0./u/kg/hük)	Sürekli Tedaviye Yanıt		Aralıklı Tedaviye Yanıt		
						Büyüme Hızı cm/YIL	KY (YIL) *	hGH u/YIL	Büyüme Hızı cm/YIL	KY (YIL) *
G.K.	K	7.1	5	81.5	158	8.1	2.0	32	2.33	1
A.K.	K	11.0	7	87.0	228	7.0	1.0	32	5.30	5
Mu.K.	E	12.6	5	87.0	252	6.5	3.0	32	4.33	1
Mz.K.	E	15.2	5	90.0	299	9.1	3.0	32	6.60	9
4		$11.5 \pm 0.8$	$5.5 \pm 0.5$	$86.4 \pm 1.8$	$23 \pm 29.4$	$7.7 \pm 0.6$	$2.3 \pm 0.5$	32	$4.6 \pm 0.9$	4

hük : Haftada üç kez

\* : Kemik yaşında ilerleme

## TARTIŞMA

Büyüme hormonu yetersizliklerinde, hGH tedavisine verilen yanıt zamanla azalmaktadır (22). Yapılan çalışmalar, insan büyüme hormonu yetersizliklerinde, hGH'nun tek başına veya sinerjik etkisi nedeni ile anabolik steroidlerle bir arada kullanılmasının büyüme velositesinde artış meydana getirdiğini göstermiştir. Anabolik steroidlerin tedaviye eklenmesi ile, bu azalmanın düzeldiği saptanmıştır (11,13,14,17). Tablo IV'de literatürde insan büyüme hormonu yetersizliklerinde uygulanan çeşitli yöntemler görülmektedir. Biz olgularımızda ilk yıl sürekli kombine tedavi (hGH + anabolik steroid), ikinci yıl ise kesintili kombine tedaviyi kısmen uyguladık.

Tablo V'de ise, literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından uygulanan değişik tedavi yöntemleri ile elde edilen sonuçlar bizim olgularımızla karşılaştırılarak verilmektedir. Bu tabloda görüldüğü gibi, düşük doz hGH ile oxandrolone'un kombine ve sürekli biçimde uygulan-

TABLO : 4

## I. Sürekli Tedavi :

## A— hGH

1. Yüksek doz	— 40 ünite/hafta
2. Standart doz	— 6 ünite/hafta (1-3 kez)
3. Düşük doz	— 2-2.5 ünite/hafta
	— 0.03 ünite/kg/hafta (3 kez)
	— 0.06 ünite/kg/hafta (3 kez)
	— 0.05-0.1 ünite/kg/hafta (3 kez)

B— Kombine standart yada düşük doz hGH ve anabolik steroidler.

## II. Aralıklı kombine tedavi (hGH + anabolik steroidler)

1 ünite/gün, 12-36 gün (1 yılda 4 kez)

ması ile en yüksek büyüme velositeleri elde edilmiştir (11,14,17). Tek başına hGH'un yüksek dozlarda verilmesi ile elde edilen büyüme velositeleri, kombine tedaviye göre daha azdır (18,19,21). Düşük dozlarda hGH verildiğinde, bu hız daha da azalmaktadır (15,18). Ayrıca hGH ile sürekli tedavide büyüme velositesi en çok ilk yıl artmakta, sonraki yıllarda bu hız giderek azalmaktadır (22). İlk yıldan sonra tedaviye anabolik steroidlerin eklenmesinin büyüme velositesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (18). Bazı araştırmacılar ise, hGH'u oxandrolone ile birlikte kesintili biçimde uygulamışlar, böylece daha az hGH kullanarak sürekli bir biçimde hGH kullananlarla aynı sonuçları elde etmişlerdir (13,18). Sürekli ya da kesintili kombine rejimin potansiyel sakıncası kemik yaşını ilerletmesidir. Bu konuda ilk araştırmacılar 12-14 yaşından önce anabolizanların kullanılmamasını önermişlerse de (17), son yapılan çalışmalar kombine tedavi uygulamasının yalnız hGH uygulanmasına göre, kemik yaşında önemli oranda bir artışa yol açmadığını göstermiştir (13,16,17).

Özetle; araştırmacılar hGH ve anabolik steroid kombinasyonun boy hızını arttırmada sinerjik etki gösterdiğini, tek başına hGH verildiğinde büyüme hızının zamanla azaldığını, ancak 1 yıldan sonra tedaviye eklenen anabolik steroidlerin bu azalmayı kompanze ettiğini göstermişlerdir (11,14). Sürekli hGH tedavisi ile kesintili kombine teda-

## Çeşitli Kaynaklarda hGH'a Verilen Yanıtlar

Yazarlar	Sayı	hGH Ü/hafta	hGH Ü/yıl/hasta	Büyüme Velositesi (cm/yıl)	Tedavi öncesi hGH tedavi
Tanner (1971)	29	40 Ü.	1040		8.5 ± 0.5
US. Coll (1972)	60	6 Ü. — (2 lu hük)	312		7.5 ± 0.5
US. Coll (1972)	16	0.06/Ü/kg. 3 kez/hafta	212	3.6 ± 0.4	7.3 ± 0.4
US. Coll (1977)	12	0.03 Ü/kg. 3 kez/hafta	116	3.5 ± 0.4	6.4 ± 0.4
Rosenbloom (1980)	29	2.5 ünite	130	3.7 ± 0.3	7.2 ± 0.5
Howard (1981)	7	0.1 Ü/kg. 3 kez/hafta hGH+AS		3.3 ± 0.7 3.2 ± 0.2	10.2 ± 0.8 11.0 ± 1.4
Romshe (1980)	12	2 mg. 3 kez/hafta		2.7 ± 0.2	8.6 ± 0.5
	8	hGH+AS		2.4 ± 0.4	10.7 ± 1.2
Kirkland (1979)	13	1 İu/gün 4 kez yıl (12136 gün) +AS		1.8 ± 0.4	6.4 ± 0.3
Mac Gllivray (1974)	12	0.5 - 0.1 Ü/kg. 3 kez/hafta hGH+AS			9.4 ± 2.3 13.4 ± 3.0
Bizim olgular	4	0.1 Ü/kg. 3 kez/hafta 1 İu/gün			7.7 ± 1.2 4.6 ± 1.8

vi karşılaştırıldığında, ikincisinde kullanılan hGH çok daha az miktarlarda olmasına karşın, büyüme hızlarında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Örneğin; U.S. Colloborative çalışmada yılda 116 ünite hGH sürekli kullanıldığında, büyüme hızı  $6.4 \pm 0.4$  iken (18), Kirkland ve ark. yılda 48-112 ünite kullanmışlar ve büyüme hızını  $6.4 \pm 0.3$  bulmuşlardır (13). Bizim çalışmamızda ise, ilk yıl elde edilen büyüme velositesi ( $7.7 \pm 1.2$ ) ikinci yılda tedaviyi tamamlayamamamız nedeni ile azalmıştır ( $4.6 \pm 1.8$ ). Gerek I. ve gerek II. yılda büyüme ve-

lositesinin literatürdeki olgulara göre düşük olması, olgularımızın yaşlarının ileri olmasına ve ikinci yılda kullanılan hGH miktarının ve süresinin az oluşuna bağlanabilir. Tedavi süresince, kemik yaşlarında ilerleme ilk yılda ortalama  $2.3 \pm 0.5$  dir. İkinci tedavinin sonunda ise kronolojik yaşı 18.9'a ulaşan ve puberte gelişen hastada kemik yaşı da kronolojik yaşa gelmiş, buna karşılık iki küçük kardeşte kemik yaşı 1 yılda ancak 1 yaş artmıştır. Hastalarımızdan hiçbirinde anabolik steroide ait yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; büyüme hormonu yetersizliklerinde oldukça ileri yaşlarda uygulansa bile, hGH ve anabolik steroidlerin kombine kullanılmasının, boy velositesini artırmada etkili olduğu görülmüştür. Kombine tedavi kemik yaşında istenmiyen bir etkiye yol açmadığından, özellikle ekonomik bakımdan yararlı bulunmuştur. Kesintili tedavi ile literatürde iyi sonuçlar alınmakla beraber, bizim olgularımızda tedavinin tamamlanamaması, boy artışının beklenen düzeye erişmesini önlemiştir.

### ÖZET

İzole büyüme hormonu yetersizliği gösteren bir ailenin yaşları 7-15 arasında değişen 4 çocuğunda, büyüme hormonu (Crescormone) anabolik steroidlerle (Fluoxymesterone) kombine olarak sürekli ve kesintili tedavi biçimlerinde, birbirini izleyen evrelerde, total 32 aylık bir sürede uygulanmıştır. Sürekli tedavide büyüme hormonu normal dozda (haftada/kg/0.3-0.4 ünite) 11-17 ay verilmiştir. Yedi aylık tedavisiz bir evreden sonra, düşük dozlarda kesintili tedavi (günde 1 İU, 16 günlük 2 kür) uygulanmıştır. Bütün çocuklarda büyüme velositesi artmış, bu artış sürekli tedavide kesintili tedaviye oranla çok daha belirgin olmuştur. ( $7.7 \mp 1.2$  cm/yıl  $4.6 \mp 0.9$  cm/yıl) Bu değerler, literatürde bazı araştırmacılar tarafından yüksek doz büyüme hormonu uygulanan hastalardan elde edilen değerler ile paralellik göstermektedir. Anabolik steroidlerle kombine olarak düşük dozlarda uygulanan hormon tedavisi, hem tedavi masrafını azalttığından, hem de kemik yaşında istenmiyen bir etki oluşturmadığından, bu tip hastalarda üstün tutulmalıdır.

## SUMMARY

### Results of Combined Human Growth Hormone and Anabolic Steroid Therapy in a Family With Isolated Growth Hormone Deficiency

Four sibs with isolated growth hormone deficiency ranging in age from 7 to 15 years were treated with a combination of growth hormone (Crescormone) and anabolic steroids (Fluoxymesterone) in a continuous and intermittent regimen for 32 months. In continuous therapy, growth hormone has been administered (0.3-0.4 IU/kg/week) for 11 to 17 months. For intermittent regimen human growth hormone was given in two courses (1 IU daily for 16 days).

The growth velocity improved in all children. Mean growth velocity was  $7.7 \pm 1.2$  cm/year and  $4.6 \pm 0.9$  cm/year, for continuous and intermittent therapy, respectively. Since these values were in accordance with the results obtained by administering higher doses of growth hormone, we concluded that the combination of hGH with anabolic steroids in treatment of growth hormone deficiencies should be preferred. This low dose human growth hormone regimen also permits a significant reduction in the cost of hGH without causing undue advance in bone age.

## KAYNAKLAR

1. Vimpani GV., Vimpani AF., Lidgard GP., Cameron EHD., Farquhar JW. : Prevalance of severe growth hormone deficiency. *Br. Med. J.* ii : 427, 1977.
2. Aceto T., Frasier SD., Hayles AB., Meyer-Bahlburg HFL., Parker ML., Munschauer R., DeChico G. : Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency. 3. First eighteen months of therapy. In : *Advances in human growth hormone research. A symposium. 1973, U.S. Department of Health, Education and Welfare. Publication No. NIH 74 - 612, 695, 1973.*
3. A Growing Constituency for growth hormone. *Lancet* II, 399-400, 1981.
4. Pertzalan A., Adler-Bier M., Kauli R., Josefsberg Z., Grunebaum M., Horodniceanu, Ch, Laron Z. : Linear growth in hypopituitary patients treated with hGH after age fifteen. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 277, 69-74, 1979.
5. Raben MS. : Treatment of pituitary dwarfism with human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 18 : 901, 1958.



6. Guyda H., Friesen H., Bailey JD., Leboeuf G., Beck JC. : Medical Research Council in Canada therapeutic trial of human growth hormone; first 5 years of therapy. *Can. Med. Ass. J.* 112 : 1301, 1975.
7. Hall K., Olin P. : Sulphation factor activity and growth rate during long term treatment of patients with pituitary dwarfism with human growth hormone. *Acta Endocrinol.* 69 : 417, 1977.
8. Pertzalan A., Kauli R., Assa S., Greenberg D., Laron Z. : Intermittent treatment with human growth hormone (GH) in isolated GH deficiency and in multiple pituitary hormone deficiencies. *Clin. Endocrinol.* 5 : 15, 1976.
9. Prader A., Zachmann M., Poley RR., Illig R., Szeky J. : Longterm treatment with human growth hormone (Raben) in small döses Hely. *Paediatr. Acta.* 22 : 440, 1967.
- 10 - Seip M., Trygstad O. : Experience with humon growth hormone in pituitary dwarfism. *Acta Paediatr. Scand.* 55 : 287, 1966.
11. MacGillivray MH., Kolotkin M., Munchauer RW. : Enhanced linear growth responses in hypopituitary dwarfism treated with growth hormone plus androgen versus growth hormone alone. *Pediat. Res.* 8 : 103, 1974.
12. Meremee TJ., Rabinowitz D., Hall J., Rimoin DL., Mc Kusick VA. : Isolated human growth hormone deficiency. IV. The response of sexual ateliotic dwarfs to exogenous growth hormone metabolism. *Clinical and Experimental* 1012, 1968.
13. Kirkland RT., Clayton GW. : Grow Increments with low dose intermittent growth hormone and fluoxymesterone in first year of therapy in hypopituitarism. *Pediatrics*, 63 : 386, 1979.
14. Romshe CA., Sotos JF. : The combined effect of growth hormone and oxandrolone in patients with growth hormone deficiency. *J. Pediat.* 96 : 127, 1980.
15. Rosenbloom AL., Riley WJ., Silverstein JH., Garnica AD., Netzloff ML., Weber FT. : Low dose single weekly injections of growth hormone. Response during first year of therapy of hypopituitarism. *Pediatrics*, 66 : 272, 1980.
16. Kirkland RT., Harrist RB., Clayton GW. : Results of four years of intermittent human growth hormone (hGH) and fluoxymesterone therapy in hypopituitary dwarfism. *Pediatrics*, 65 : 526, 1980.
17. Howard CP., Takahashi H., Hayles AB. : Children with growth hormone deficiency. *Am. J. Dis. Child.* 135 : 326, 1981.

18. Frasier SD., Aceto Jr., Hayles AB, et al. : Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency. IV. Treatment with low doses of human growth hormone based on body weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 : 22, 1977.
19. Tanner JM., Whitehouse RH. : Growth response of 26 children with short stature given human hormone. *Br. Med. J.* 2 : 69, 1967.
20. Frasier SD., Aceto T., Hayles AB. : Collaborative study of the effects of human growth hormone administered once a week. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 686, 1978.
21. Aceto J., Frasier SD., Hayles AB. et al. : Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency. I. First year of therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 483, 1972.
22. Tanner JM., Whitehouse RH., Hughes PCR. et al. : Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's Syndrome and other complaints. *Arch. Dis. Child.* 46 : 745, 1971.