

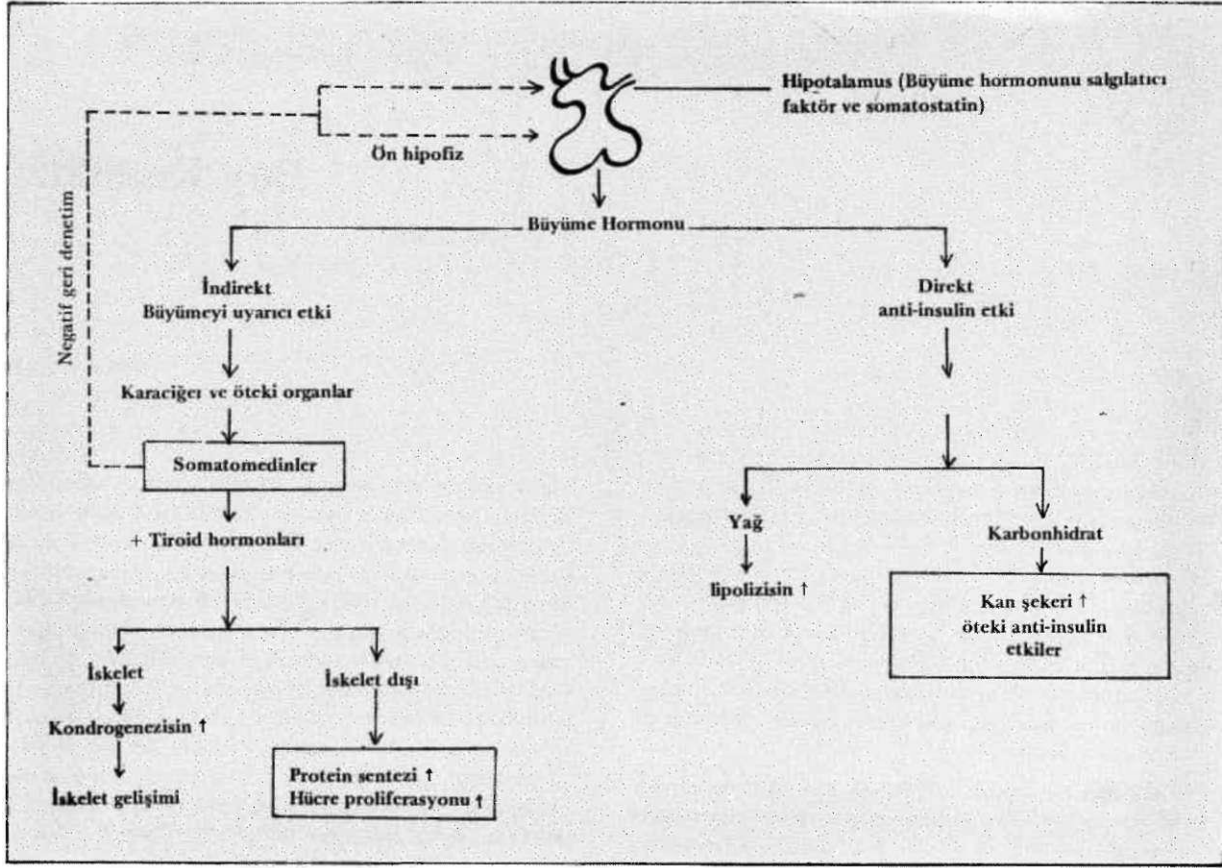
İskeletin normal uzaması endokrin bezlerle, iskelet arasındaki etkileşimle düzenlenir. Kişinin ulaşabileceği boy genetik olarak belirlenirse de bu güç çevrel faktörlerle etkilenir (1, 2). Büyüme hormonu, tiroid hormonları, insülin büyüme hızını etkileyen hormonlardır. Parathormon, D vitaminin aktif metabolitleri ve bir ölçüde kalsitonin iskelet gelişimi üzerinde etkili olmaktadır. Pubertal dönemde gonadotropinler, gonad ve böbrek üstü steroidleri iskelet gelişiminde önemli rol oynarlar.

Normal büyüme için büyüme hormonu temel bir uyarandır. Bu hormonun salgılanması ve etkileri Şekil-1'de gösterilmiştir (1, 6). Büyüme hormonu (BH) hipofiz ön lobundan salgılanır ve salgılanma 2 hipotalamik faktörün etkisi altındadır. Bu faktörler büyüme hormonunun salgılanmasını uyaran faktör (BHRF) ve büyüme hormonunu inhibe edici faktördür (BHİF = Somatostatin). Hipotalamustan BHRF salgılanmasına yanıt olarak ön hipofizden BH salgılanır. BHİF' ise bu salgılanmayı inhibe edici bir etki gösterir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormonun salgılanması adrenerjik (hipoglisemi., stress, egzersiz), dopaminerjik (L-Dopa), serotonerjik (uyku) uyaranlarla artmaktadır (4). Bu uyaranlar BH uyarı testi olarak kullanılır. Hipofizden büyüme hormonu episodik olarak salgılanır ve normal kişilerde günde 7-8 kez 5 ng/ml'yi aşan peak değerlere ulaşır. Bu dalgalanmalı salgılanma profili BHRF'un hipotalamustan pulsatil salgılanması ile ilgilidir. Büyüme hormonunun bazal değerleri normal kişilerde de çok düşük düzeylerde olduğundan uyarı yapmadan bazal değerler tanı için kullanılmamalıdır.

Büyüme hormonu direkt ve indirekt olmak üzere iki tip etki gösterir. Direkt etkisi lipid ve karbonhidrat metabolizmasına olan antiinsülin etki; indirekt etki ise somatomedinler yoluyla büyüme üzerindeki etkisidir. Somatomedinler BH'un büyüme üzerinde reseptör düzeyindeki etkinliğini sağlayan polipeptid yapısındaki maddelerdir (3, 4, 7, 8, 9). Bu maddeler ilk tanımlanıkları zaman 3 özellikleri göz önüne alınarak bölümlenmişlerdi. Bunlar kartilaj üzerindeki büyüme hormonuna benzer aktivite (sulfation factor, thymidine factor), yağ ve kas dokusu üzerindeki insülin benzeri aktivite (non-suppressible insülin benzeri aktivite) ve hücre kültürlerinde mitogenik aktivitedir (multiplikasyonu şümule eden faktör). Yapılan çalışmalar tüm bu faktörlerle ilgili özelliklerin 2 büyüme faktöründe toplandığını göstermiştir. Bu faktörler insülin-benzeri büyüme faktörü I (IGF I ya da somatomedin C) ve insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF II)dür. Somatemedin C ile IGF I aynı maddedir. Somatemedin C, IGF II'ye göre daha fazla BH bağımlıdır ve iskeletin uzamasından primer sorumlu olan somatomedindir. IGF II daha az BH bağımlıdır ve insülin benzeri işlevleri ön plandadır (7). Karaciğer hücre kültürlerinde 67 aminoasidden oluşan IGF II'ye yapısal benzerlik gösteren bir aktivite daha bulunmuştur ve multiplikasyonu stimule eden aktivite (MPA) olarak adlandırılmıştır. Bu faktör IGF II'ye yapısal benzerliği nedeni ile (rIG + II) olarak gösterilmektedir (7). Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (PDGF), lokosit büyüme faktörü, koloni stimule eden faktör, eritropoetin, sinir büyüme faktörü gibi organizmada tanımlanan, ancak bugün somatomedinler içinde ele alınmayan bir grup daha büyüme faktörü mevcuttur.

Somatemedin-C 'nin karaciğerde ve bir ölçüde böbrekte yapıldığı ve buralardan seruma verildiği kabul edilmekte ise de yapılan doku kültürlerinde örneğin fibroblast kültürlerinde BH uyarısı ile Sm-C'nin oluştuğu gösterilmiştir. Bu bulgular somatomedinler BH uyarısı ile dokuda lokal olarak da oluştuğunu düşündürmektedir (4, 8). Somatomedinlerin BH'm etkinliğindeki rolleri kesin olmakla birlikte bu maddelerin serum düzeyleri ile büyüme temposu arasında tam bir korelasyon kurulamamaktadır. Örneğin büyümenin en hızlı olduğu ilk yaş içinde Sm-C en düşük düzeylerde bulunmaktadır (8). Sm-C düzeyi pekçok faktörün etkisi altındadır. Malnutrisyon, hipoprotei-

*A.Ü.T.K. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Şekil-1. Büyüme Hormonunun Etkileri

Tablo — 1
Boy Kısallığı Nedenleri

Büyüme Örneği	Kemik Yaşı	Büyüme Temposu	Tanı
İntrensek Kısallık	Takvim yaşına	Normal	Familial Bir kısım dismorfik sendromlar ve kromozomal anomaliler Kemik displazilen
Boy Uzamasında Yapısal Gecikme (CGÜ)	Boy yaşına	Normal	Normal variant Orta derecede beslenme bozukluğu Zn eksikliği
Yavaşlamış Büyüme (Attenuated Growth)	Boy yaşına uygun ya da Belirgin geri		Endokroiopitiler - Bil eksikliği - Hipotroidi -- Cushing sendromu Asit-Baz denge bozukluğu Kronik kalp, akciğer, böbrek hastalığı Kollagen doku hastalıkları Ağır malnütrisyon Kronik anemiler Ağır Zn eksikliği Malabsorbsiyon sendromları

nemi çinko eksikliği, BH yetersizliği, glukokortikoidlerin fazlalığı Sm-C düzeyini azaltıcı yönde etki gösterir. Obesite, akromegali, Prolaktin, plasental laktogen, insulin, pubertal düzeydeki seks hormonları Sm-C düzeyini artırır.

BOY KISALIĞI TİPLERİ

Pediatride boy kısalığı önemli bir sorundur ve olguların büyük bir kesiminde kısalığı açıklayan endokrin metabolik bir bozukluk saptanamamaktadır. Olguların yaklaşık % 50-60'ını boy uzamasındaki fizyolojik yapısal gecikme ve kalıtsal boy kısalığı oluşturmaktadır (9).

Boy kısalığı gösteren çocukların takvim yaşları, boy yaşları, kemik yaşları ve yıllık uzama tempoları göz önüne alındığında bu hastaları interensek kısa, boy uzamasındaki yapısal gecikme (CGD) ve yavaşlamış büyüme (Attenuated growth) olmak üzere 3 gruba ayırıyoruz (4) (Tablo-1).

Familial boy kısalığı (FSS), dismorfik sendromlar (Turner sendr., Aarskog sendr., Wardenburg sendr., Cocyne sendr. vb.), iskelet displazileri (osteogenesis imperfekta, akondroplazi, refrakter raşitizm, epifiziel displazi, piknodisostosis vb.) interensek kısalık grubuna girer. İnterensek boy kısalığında kemik displazileri bakımından iskelet deformiteleri ve dismorfik sendromlar yönünden stigmatlar değerlendirilmelidir. Kızlarda seks kromatini tayini Turner sendromunun belirlenmesinde yardımcıdır. Ailevi boy kısalığında anne, baba boy ortalaması 169 cm'nin altındadır, kemik yaşı normaldir, yıllık uzama temposu yaklaşık 4 cm/yıl'dır, büyüme eğrisi normal eğriye paralel her zaman onun altındadır (Tablo-2).

Boy uzamasındaki yapısal gecikme (CGD) normalin bir variantıdır. Tüm boy kısalıklarının yaklaşık % 50'sini oluşturur. Bu olgularda puberte de gecikmektedir, ancak bir kez puberte oluştuktan sonra yeterli uzama olmakta ve aradaki fark kapanmaktadır. Anne-baba boy ortalaması 169 cm ya da üzeridir, kemik yaşındaki gerilikle boy yaşındaki gerilik birbirine yakındır, yıllık uzama temposu 4 cm/yıl'dan fazladır, fizik muayenede ve hikâyede özgül bir hastalık kanıtı yoktur (Tablo-3). Yapısal boy kısalığında beslenme yetersizlikleri de etken olmaktadır. Bu arada çinko eksikliğine bağlı yapısal boy kısalığı tanımlanmıştır. Castrolagana (1981) ve arkadaşları yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi olan çocuklarda çinko ve testosteron düzeylerinin düşük değerlerde bulunduğunu göstermişlerdir. Bu olgulara çinko verilmesi serum testosteron düzeyinde; testosteron uygulanması ise çinko düzeyinde artışla sonuçlanmıştır (U).

Gerçekten yavaşlamış büyüme örneğinde (Attenuated growth) ise büyüme kurbu hiç bir zaman normale paralel değildir, kemik yaşındaki gerilik ön

Tablo - 2

İnterensek Kısalık
Ailevi Boy Kısalığı (Familial Short Statüre)
(FSS)

— Anne baba boy ortalaması < 169 cm.

Yıllık uzama temposu = 4 cm/yıl

Kemik yaşı normal

$\frac{\text{kemik yaşı}}{\text{K Y}} = \frac{\text{takvim yaşı}}{\text{T Y}}$

K Y = 10 T Y = 10

Boy yaşı < Takvim yaşı

- Büyüme eğrisi normale paralel, her zaman altında.

Tablo - 3

Boy Uzamasında Yapısal Gecikme
(Constitutional Growth Delay)
(CGD)

— Anne baba boy ortalaması > 169 cm

— Kemik ve boy yaşı, takvim yaşından geri

— Yıllık uzama temposu > 4 cm/yıl

— Büyüme kurbu, normal kurbun altında, ancak ona paralel, puberteye erişince normal kurbu yakalar.

— Fizik inceleme ve öyküde spesifik bir hastalık kanıtı yoktur.

— özel tedavi gerekli değildir.

— Tüm boy kısalıklarının yaklaşık % 50'si

plandadır. Bu grupta ağır beslenme bozuklukları, kronik kalp, akciğer, böbrek hastalıkları, kronik anemi, ağır çinko eksikliği, kronik asidozlar, endokrinopatilerden BH eksikliği, BH bağımlılığı, BH'a direnç, sevgi yoksunluğu, kortizol fazlalığı ve hipotroidi düşünülmelidir.

Büyüme hormonu eksikliği komplet ya da partiya olabilir. Büyüme hormonu uyan testleri sonunda elde edilen peak değer 7 ng/dl'nin altında ise eksiklik komplet; 7-10 ng/dl arasında ise partiya olarak değerlendirilmektedir (4). Tüm büyüme hormonu yetersizlikleri kalıcı özellikte değildir, örneğin sevgi yoksunluğu sonucu gelişen kortikal uyan yetersizliğine bağlı BH eksikliği, sorunlu ortamın düzelmesi ile kaybolmaktadır. Aynı şekilde boy uzamasında ve

pubertede yapısal gecikme gösteren bazı prepubertal erkek çocuklarda geçici BH yetersizliği gözlenmektedir (12). Böyle çocuklarda 12-14 yaşından sonra seks steroidlerinin kısa süreli kullanılması BH salgılanmasında uyarıcı olmaktadır.

Salgılanan büyüme hormonu moleküler olarak defektifse ya da hormonun salgılanma profili bozulmuşsa bu olgular uyarılara yeterli büyüme hormonu yanıtı vermelerine karşın, BH eksikliğine uyan büyüme örneği gösterirler ve BH tedavisine olumlu yanıt verirler. Bu durum büyüme hormonu bağımlılığı olarak bilinmektedir (4, 13, 15). Somatomedin sentez yetersizliği ya da somatomedine reseptör yanıtısızlığı büyüme hormonuna dirençli grubu oluşturmaktadır (Tablo-4). Hipofizer boy kısalığında hipotalamik ya da hipofizer bir patoloji saptanamazsa olgular idyopatik olarak değerlendirilir. İdyopatik eksikliğin toplumda görülme sıklığı 1/5000 olarak bildirilmiştir (4). İdyopatik BH eksikliği izole olabildiği gibi öteki hipofizer hormonların (TSH, ACTH, gonadotropinler) eksikliği ile birlikte ikili, üçlü, dörtlü kombinasyonlar gösterebilir. Büyüme hormonu ve ACTH eksikliği kombinasyonunda, yaşamın erken dönemlerinde kendini siyanoz, şok, konvülsiyonla belli eden hipoglisemik ataklar gelişir. Gonadotropin eksikliği varsa erkek bebekte mikropenis, gelişmemiş skrotum, kriptorşitizm dikkati çeken bulgulardır.

Büyüme hormonu eksikliğine yol açabilen hipofizer yapısal anomaliler izole olabildiği gibi orta hat-tın gelişme bozuklukları ile birlikte de olabilmektedir. Septo-optik displazide septum pallidum yoktur, optik kiazma ve optik sinirde hipoplazi gözlenir. Kongenital nistagmus olağan bulgudur.

Kranial ışınlama (> 1500 rad), histiositosis tümörler (kraniofaranjioma, glioma, germinoma, astrositoma), ensefalit, tüberküloz menenjit, lösemik infiltrasyonlar, intratekal kemoterapi, hipotaloma-hipofizer nöroendokrin kontrolü bozmakla BH eksikliği oluşturabilmektedir. Kranial ışınlamaya en duyarlı bölge hipotalamustur ve 1500 rad'ı geçen ışınlama öncelikle bu bölgeyi zedelemektedir. Verilen total ışığın dozu 2400-4000 rad arasında ise hipotalamik, hipofizer zedelenme, 4000 rad'ı aşınca hipotalamo hipofizer degenerasyon oluşmaktadır (16, 17, 18). Hipofizer boy kısalığının ana kriterleri; bağımlılık durumu ve kranial ışınlama alanlardaki gelişen BH eksikliğinin nedenleri Tablo-5, 6, 7'de verilmiştir.

KISA BOYLU BİR OLGUNUN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Boy kısalığında klinik değerlendirme tanının destek taşıdır. Gerçekten hiç bir laboratuvar testi ayrıntılı alınan öykü (aile öyküsünü de içermek üzere), önemli bir fizik muayene ve büyüme temposunun ve gelişme eğrisinin değerlendirilmesi denli tanıya yardımcı olmamaktadır. Boy yaşının kronolojik yaşa

Tablo - 4

Büyüme Hormonu ile İlgili Boy Kısalığı

BH EKSİKLİĞİ

KOMPLET

İNKOMPLET

- . parsiyal
- . geçici (psikolojik-prepubertal)
- . değişken salgılanma

BH - BAĞIMLILIK (BİO İNAKTİF BH)
(ilk kez 1978'de KOVv'AKSKY tanımladı).

BH - DİRENÇ

BH — Reseptör yanıtısızlığı (Laron)
Sm-C eksikliği (Pygmy sendrom)
Sm-C resistans.

göre 3 SD geri olmasını (Boston ya da Neyzi standartları 3th) gelişme geriliği olarak kabul ediyoruz. Çocuğun yıllık büyüme temposunun belirlenmesi aktüel ölçüden çok daha önem göstermektedir (Tablo-8). Uzama temposu 6 aylık aralarla denetlendiğinde dalgalanmalar gösterdiğinden, yıllık uzama temposu (cm/yıl) daha güvenilir sonuç vermektedir. Büyüme eğrisinin kartlar üzerinde belirlenmesi etiyolojik tanımlamada yol göstericidir. Büyümeyi olumsuz etkileyen kongenital nedenlerde doğumdan beri süregelen ve normal egriden sapan bir büyüme örneği vardır.

Nutrisyonel durumu yorumlamada ağırlık takvim yaşına göre değil, çocuğun boy yaşına göre değerlendirilmelidir. Ağırlık boya göre belirgin azsa primer hormonal bozukluktan çok kronik sistematik hastalık ve beslenme bozukluğu düşünülmelidir.

Epifizal olgunlaşmanın ya da kemik yaşının belirlenmesi, gelişme geriliklerinin değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntemdir. Kemik yaşı boy kısalığına yol açan tüm endokrin bozukluklarda, boy uzamasındaki yapısal gecikmelerde, intrauterin gelişme geriliklerinde ve sevgi yoksunluğu kısalığında geridir. Kemik ; aş salt interensek boy kısalıklarında normal bulunur. Kemik yaşının belirlenmesi tanıtıcı olduğu denli prognostik önem de gösterir. Ulaşdabilinecek boy bakımından kemik yaşı geri olan çocuklar, kronolojik yaşına uygun kemik yaşı gösterenlere göre daha iyi bir prognoza sahiptirler. Oniki yaşındaki bir çocuğun kemik yaşı 9 ise büyüme potansiyeli 9 yaşa, 12 ise 12 yaşa uymaktadır ki, 9 yaşın büyüme potansiyeli daha hızlıdır.

Tablo - 5
Hipofizer Kısalık

Belirgin boy kısaldığı (— 2 SD \)
Kemik yaşı geriliği
Yıllık uzama temposu < 4 cm
CGD, FSS, hipotiroidi, sistemik hastalıklar ve beslenme bozukluğu ekarte edilmeli
— 2 uyarı testine yetersiz BH yanıtı (L-Dopa, insulin, Clonidin)

Uyarı Sonu Peak BH Düzeyi

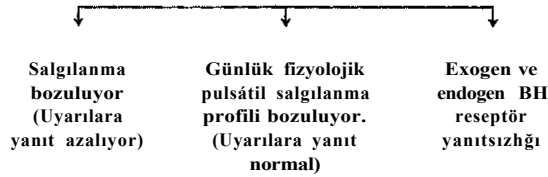
7 ng/ml	f	KOMPLET YETERSİZLİK
7 - 10 ng/ml		PARSİYAL YETERSİZLİK
10 ng/ml	t	YETERLİ YANIT

Tablo - 6
BH Bağımlılık

Boy - 2 SD \
Yıllık uzama temposu < 4 cm/yıl
Kemik yaşı belirgin geri
Uyarı testlerine BH yanıtı normal
Sm-C V (Sm-C generasyon testi +)
Exogen BH tedavisine yanıt +
Biolojik olarak endogen BH etkisiz ya da hormonun salgılanma ritmi bozulmuş.

Tablo - 7
intrakranial Işınlama ve BH

İŞINLAMA
(1500 RAD t)



* Işınlama kadar İ.T. kemoterapötiklerde etkili

*Uzun süreli steroid kullanılması somatomedin yapımını olumsuz etkiler.

Boy kısaldığı ile gelen çocuklarda yapılması gereken klinik ve laboratuvar değerlendirmeler Tablo-9 ve 10 'da verilmiştir.

BOY KISALIKLARINDA TEDAVİ

Tedavi olanakları bakımından boy kısallıkları 3 ana grup içinde ele alınabilir (6). Birinci grup sağlıklı, normalin alt sınırında normal kurba paralel bir gelişme eğrisi gösterenlerdir ve özgül bir tedavi gerektirmezler (FSS, CGD). İkinci grupta boy kısaldığına yol önemli bir neden vardır, -ancak tanı kensa bile tedavi olanağı yoktur (iskelet displazileri, dismorfik sendromlar). Üçüncü grup tanı konulabilirse tedavi şansı olabilen patolojik durumları içerir (h-iptotroidi, BH eksikliği, nutrisyonel nedenler, RTA, laktik asidoz vb.).

Partiyal tiroid hormonu yetersizliklerinde hipotroidin öteki klinik bulguları olmadan tek bulgu gelişme geriliği olabilir. Bu nedenle kemik yaşı geriliği belirginse, tiroid işlev testleri başlangıçta belirlenmeli ve TSH yüksekliği saptanırsa Na-L-Tioksine ile 4-5 *figl*/kg hesabı ile yerine koyma tedavisine başlanmalıdır.

Nutrisyonel bozukluklar, metabolik kronik asidozlar, kronik anoksiye yol açan kalp ve akciğer hastalıkları; Celiac hastalığı, Chron hastalığı gibi tanı güçlüğü olan gastroentestinal problemler tanınır, primer hastalığa yönelik tedavi uygulanabilirse, boy kısaldığı problemi çözülebilir.

kalıtsal boy kısaldığı özgül bir tedaviyi gerektirmemekte ise de, Chicago üniversitesinden Dr. Blass ve arkadaşları Oxandrolone gibi anabolik etkisi artırılmış, androjenik etkisi azaltılmış anabolik ajanları 0,1 mg/kg/gün dozunda, 6 ay süre ile, 12 yaşından sonra kullanılmasının olguların bir kısmında etkili olabileceğini bildirmektedir (4). Ancak genel kanı, bu grubun belli bir tedavi yöntemi ile genetik yapılarının elverdiği ölçünün dışına çıkamamalarıdır. İntrasek kısalar içinde dismorfik sendromlarda, iskelet displazilerde osteotomi ameliyatları ile eğriliklerin düzeltilmesi, direngen raşitizmlerde aktif D vitamini metabolitleriyle raşitik aktivitenin kontrol altına alınması, büyümeyi sağlayabilir.

Yapısal boy kısaldığı, boy kısallıklarının yaklaşık % 50'sini oluşturduğundan ve normalin bir variantı olduğundan, son derece önemli bir gruptur. Ailenin ve çocuğun psikolojik desteklenmesi yeterlidir. Pubertenin de biraz gecikebileceği, ancak bir kez puberteye ulaşıldıktan sonra, normal büyüme temposunu yakalayacağı aileye izah edilmelidir. Öndört yaşından sonra puberteyi uyarmak ve büyümeyi hızlandırmak amacıyla 0.1 mg/kg/gün oxandrolone 6 ay süre ile, ya da erkek çocuklarda 3-4 ay süre ile ayda bir 200 mg/im testosteron enantat uygulaması yapılabilir (4).

Tablo - 8
Büyüme Temposu

Yaş	Kız	Erkek
İlk 6 ay	19 cm	17 cm
İkinci 6 ay	8 cm	8 cm
1 yaş - 2 yaş	10 cm	11 cm
2 yaş - 5 yaş	Yıllık büyüme hızı 6 cm	
5 yaş - Ergen	Yıllık büyüme hızı 5 cm	

BH eksikliğinde, 1964 yılından bu yana insan hipofizi ekstreleri kullanılmaktadır. Doz ayarlaması National Hormon Puitary tarafından düzenlenmektedir (NHPP). Recombinant DNA yöntemi ile bakterilerden sentez edilen methionyl büyüme hormonu 3.5 yıldır deneme safhasındadır. Hipofiz ekstreleri ile uygulanan tedavinin pahalı olması (1984 hesabı ile 1 Ü yaklaşık 17 dolar) ve hazırlanması sırasında kontamine olabileme riski sentetik preparatların önemini arttırmaktadır. Büyüme hormonu tedavisi uygulanacak olguların iyi seçilmesi gerekir. Belirgin yavaşlamış büyüme örneği gösteren, yıllık uzama tempoları 4 cm'in altında bulunan, kemik yaşı geriliği belirgin olan ve iki provakatif teste yetersiz büyüme hormonu yanıtı veren kısıalarda tedavi indikasyonu vardır (4, 6, 20, 25). Kowarky ve arkadaşları 1978'de hipofizer tipte boy kısalığı örneği gösteren 2 çocukta uyarı testleri sırasında yeterli büyüme hormonu yanıtı gözlemiş ve bu olgularda ekzojen BH uygulaması yeterli büyüme temposu oluşturmuştur (13). Büyüme hormonu bağımlılığı denilen bu durum, tedaviye iyi yanıt veren bir grup oluşturmaktadır (13, 15).

NHPP'ın hipofiz ekstresi için önerdiği standart tedavi protokolü haftada 3 kez 0.06-0.1 ü/kg dozda intramuskuler uygulamadır. Bu yöntemle yılda yaklaşık 312 ünite BH harcanmaktadır ve büyük mali sorun oluşturmaktadır. Bazı kliniklerde bu doz yılda 9-10 ay uygulanmakta ve yaz aylarında ara verilmektedir (6). Tedavi süresince 6 aylık aralarla hastanın büyüme temposu, boy yaşı, kemik yaşı, glukoz toleransı ve tiroid işlevleri (21) yakından denetlenmelidir. Kemik yaşı her zaman takvim yaşını 1-2 yıl geriden izlemelidir. Tedavinin en hızlı yanıt verdiği dönem ilk yıldır; bu dönemde, 7-10 cm/yıl gibi bir büyüme temposuna erişilebilir. İkinci yıldan sonra tedaviye anabolik androjenlerin eklenmesi (oxandrolone, fluoxymasteron gibi) BH'un etkinliğini arttırmakta ise de, kemik yaşının hızlı ilerlemesi ve epifizlerin kapanması riski vardır ve hastalar bu yönden dikkatle izlenmelidir (22). Standart doz büyüme hormonu tedavisine en iyi yanıtı idyopatik form, parsial form ve BH bağımlılığı vermektedir. Organik

Tablo - 9

Boy Kısalığında Tanıtıcı Kavramlar -I

- Takvim Yaşı (TY)
- Boy ölçümü 1 Standartlara göre yorum
- Ağırlık ölçümü J (Neyzi - Boston)
- Boy Yaşı (BY) Boyun, standartların 50th yüzdesine uyduğu yaş
- Kemik Yaşı (KY) Vilkins Yöntemi
- Kemik Yaşındaki Gerilik (KYG) = TY - KY
- Boy Yaşındaki Gerilik (BYG) = TY - BY
- BYG < KYG (Endokrinopati, sist. hast.)
TY:10 - BY:5 - KY:2
- BYG = KYG (Yapısal) TY: 10 — BY: 5 — KY:5
- BYG > KYG (İntrensek) TY: 10 - BY: 5 - KY: 10
- Yıllık Uzama Temposu (cm/yıl)
- Büyüme Eğrisinin Çizilmesi

Tablo - 10

Boy Kısalığında Tanıtıcı Kavramlar - II

- Ost segment — alt segment oranı: U/L
- 10 y t U/L > 1 ise Orantısız kısa.
- İskelet displazileri, hipotiroidi -* Orantısız kısa
- FSS, CGD, Sist. hst., hipofizer -> Oranlı kısa
- Kalp, AC, böbrek, GİS, kollagenöz kronik anemi, dismorfik sendromlar, iskelet displazilerine ait gerekli araştırma.

Laboratuvar olarak:

- Tam kan sayımı
- Tam idrar - dansite - pll'sı
- Uzun kemik filmleri
- Na, K, CO₂, pıl, üre kreatinin düzeyi.
- Serum Zn düzeyi
- Kızlarda seks kromatini tayini (Turner yönünden)
- Tiroid işlev testleri
- BH - Uyan testleri

nedenlere bağlı BH yetersizliğinde kranial ışınlama sonucu gelişenlerde (18) ve büyüme hormonuna reseptör düzeyinde direnç olanlarda tedaviye alınan yanıt yetersiz kalmaktadır. Kranial ışınlamaya bağlı boy kısalığında büyüme hormonunun kullanılmasının tümör rekürrensini arttırıp arttırmadığı tartışmalıdır (19).

Standart dozun pahalı olması nedeni ile düşük doz aralıklı yöntem (22) ya da haftada bir intramüsküler 2.5 ünite (28) büyüme hormonu uygulanması gibi maliyeti azaltan tedavi protokolları önerilmişse de, bunlar parsiyel ve bağımlılık durumlarında etkili olabilmektedir.

Sentetik form Sm-C'nin elde edilmiş olması Sm-C eksikliği ile birlikte olan durumlar için ümit kaynağı oluşturmaktadır (26).

Hipofiz ekstresi olarak elde edilen büyüme hormonunun 20 yılı aşkın süredir kullanılması, bazı yan etkilerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bunlar büyüme hormonuna karşı antikor oluşumu, günlük doz 5 Ü aşarsa glukoz intoleransı, iatrojenik hipotiroidi ve 1985 yılında tanımlanan 1978 öncesi purifiye olma-

mış hipofiz ekstresi ile tedavi olan 3 kişide yavaş virus enfeksiyonu şeklindeki dejeneratif beyin hastalığıdır (Creutzfeldt Jakob Hastalığı) (4, 27, 28). Creutzfeldt Jakob hastalığı (CJD), yavaş virus enfeksiyonu sonucu oluşan bir subakut spongiform ensefalopatidir. Bildirilen vakalara göre bu hastalığın dünyada yıllık görülme sıklığı 1/1.000.000'dir ve 30 yaşından önce görülmesi olağan değildir, tik vaka Şubat 1985 olmak üzere 1985 yılı içinde 30 yaşın altında ve 1978 öncesi BH tedavisi gören 3 olguda bu hastalığın görülmesi hipofizlerin havuzlanması sırasında CJD virusu ile infekte olması kuşkusunu yaratmış ve Kabi, Serano gibi firmalar hipofiz ekstresinden BH yapımını durdurmuşlardır. NHPP Mayıs 1985'de bu preparatlarla tedavinin durdurulmasını ve sentetik formun geliştirilmesini önermişlerdir (27).

KAYNAKLAR

- Rimoin DL, WA Horton: Short stature I, J. Pediatr. 92 : 523, 1978.
- Rimoin DL, WA Horton: Short stature II, J. Pediatr. 92 :697, 1978.
- Underwood LE, J D'Ercole, Vanwyk JJ: Somatomedin-C and Assessment of growth, Ped. Clin. N. Amer. 27 :771, 1980.
- Schaff-Blass E, S Burstein, R Rosenfield: Advances in diagnosis and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone, J. Pediatr., 104 -801, 1984.
- Frasier SD: Growth disorders in children. Ped. Clin. N. Amer. 26 : 1, 1979.
- Mac Gillivray MH: Short stature: From Current Therapy in Endocrinology 1983-1984. BC Decker Inc., Toronto p. 55, 1983.
- Wilson JD, MD Foster: Insulin-like Growth Factors from William's Textbook of Endocrinology. 7th ed. WB Saunders Comp., p. 162, London 1985.
- Clemmons DR, LE Underwood, JJ VanWyk: Hormonal control of immunoreactive somatomedin production by cultured human fibroblast. J. Clin. Invest. 37:10, 1981.
- Kaplowitz PB, AJ D'Ercole and JJ VanWyk: Plasma somatomedin-C during the first year of life. J. Pediatr. 100:332, 1982.
- Lanes RL, PA Lee, LP Plotnick, et al.: Are constitutional delay of growth and familial short stature different condition. Clin. Ped. 19:31, 1980.
- Castro-Magaña U, PJ Collipp, SY Chen, et al.: Zinc nutritional status. Androgens and growth retardation. Am. J. Dis. Child. 135:322, 1981.
- Gourmelen M, MT Pham-Huu-Treng, F Girard: Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. Pediatr. Res. 13:221, 1979.
- Arslanian SA, J Becker, et al.: Growth hormone therapy and tumor recurrence (Findings in children with brain neoplasm and hypopituitarism). Amer. J. Dis. Child. 139:347, 1982.
- Preece MA: Diagnosis and treatment of children with growth hormone deficiency. Clin. Endr. and Metab. 11:1, 1982.
- Comm. on growth hormone usages the Lawson Wilkins Endocrine Society: Growth hormone in the treatment of children with short stature. Pediatrics 72:891, 1983.
- Romshe CA, JF Sotos: The combined effect of growth hormone and oxandrolone in patients with growth hormone deficiency. J. Pediatr. 96:127, 1980.
- Kowarski AA, J Schneider, E Ben-Galim, et al.: Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity. Growth acceleration after exogenous growth hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:461, 1978.
- Frazer T, JR Gavin, WH Doughaday, et al.: Growth hormone dependent growth failure. J. Pediatr. 101, 12, 1982.
- Gertner JM, M Genel, RN Gianfredi, et al.: Prospective clinical trial of human growth hormone in short stature without growth hormone deficiency. J. Pediatr. 104: 172, 1984.
- Romshe CA, WB Zipf, A Miser, et al.: Evaluation of growth hormone release and human growth hormone treatment in children with cranial irradiation-associated short stature. J. Pediatr. 104:177, 1984.
- Blatt J, B Bercu, JC Gillin, et al.: Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatr. 104:182, 1984.
- Winter RJ, OC Green: Irradiation-induced GH deficiency. Blunted growth response and accelerated skeletal maturation with growth hormone therapy. J. Pediatr. 106:609, 1985.

23. Kirkland RT and GW Clayton: Low dose growth hormone in treatment of hypopituitarism. *Pediatrics* 63: 386, 1979.
24. Rosenbloom AL, WJ Riley, JH Silversstein and et al.: Low dose single weekly injections of growth hormone. *Pediatrics* 66:272, 1980.
25. Milner RDG: Who should get growth hormone? *Arch. Dis. Child.* 59:1115, 1984.
26. Li CH, D Yamashiro, D Gospodarowicz, SL Kaplan, GV VanVliet: Total synthesis of insulin-like growth factor (Sm-C). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:2216. 1983.
27. Comm. on Growth Hormone Use of the Lawson Wilkins: Degenerative neurologic disease in patients formerly treated with human growth hormone. *J. Pediatr.* 107:10, 1985.
28. McLearn DC: Food and Drug Administration Talk Paper, May 13, 1985.