

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

Dr.Kenan HASPOLAT*,
Dr.İmadettin GÖKTEN,

Dr.Necat NARLI*,
Dr.Murat SÖKER,

Dr.Celal DEVECİOĞLU*,
Dr.Metin KILINÇ*

Boy kısalığı ile başvuran hastalarla, hiç bir şikayeti olmayan ve tamamen normal olan çocuklarda Growth hormon (GH) rezervini değerlendirmek üzere insülin, Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH), clonidin, L-Dopa (tek doz), L-Dopa (5 doz), arginin, propranolol+L-Dopa (tek doz) stimülasyon testleri yapıldı. Çalışmada; GH rezervini ortaya çıkarmada, hangi test gruplarını kullanmanın daha etkili olduğu, yan etkilerin hangi testlerde daha çok görüldüğü, GH eksikliği demek için hangi düzeylerin patolojik kabul edilmesi hususu araştırıldı. Çalışmada en riskli yan etkilerin insülin testinde gözlemlendiği, L-Dopa testinde de bulantı ve kusmanın belirgin olduğu gözlemlendi. GH rezervini ortaya çıkarmada; GHRH testinin % 92 vakada, insülin testinin % 78 vakada, clonidin testinin % 40 vakada, L-Dopa (tek doz) %36.6 vakada, L-Dopa (5 doz) % 33.3 vakada, propranolol+L-Dopa testinin %23.5 vakada, arginin testinin de % 23.5 vakada 10 ng/dl üstü şeklinde GH rezervini ortaya çıkardığı dikkati çekti. Tamamen normal vakalarda clonidin, L-Dopa ve arginin testlerinde 7-10 ng/dl arası değerlerin çokluğu nedeniyle hangi değerlere parsiyel, hangi değerlere normal vaka denmesi hususu tartışmaya açıldı.

Bu çalışma sonucuna göre insülin, L-Dopa ikilisinin GH rezervini çıkarması bakımından iyi bir test olduğu ancak riskli olduğu, buna alternatif olarak diğer testlerin ikili olarak GH rezervini ideal olarak ortaya çıkaramadığı, bunun için clonidine, L-Dopa, arginin veya clonidin, GHRH, L-Dopa üçlülerinin kullanılması tartışmaya açıldı. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(2):141-147,1995]

Anahtar Kelimeler: GH stimülasyon testleri

The comparison of the tests used in obtaining of the GH reserve

In order to growth hormone reserve in children who are quite normal and do not have any complaining, and complain for the growth failure insulin, Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), clonidin, L-Dopa (single dose), L-Dopa (5 doses), arginin, propranolol+L-Dopa (single dose) stimulation tests are applied. In the study, in obtaining the GH reserve which test groups are more effective, in wich tests a great number of side effects are observed, which levels can be accepted as pathological to stay that there is a GH deficiency are investigated. In the study, it is observed that the most serious side effects are insulin test and vomiting and nausea are evident in the L-Dopa test. In discovering GH reserve the following are pointed out the GHRH test in 92% cases, the insulin test in 78% cases, the clonidin test 40% cases, L-Dopa (single dose) in 36.6 %, L-Dopa (5 doses) in 33.3 % cases, the propranolol+L-Dopa test in 23.5 % and the arginin test in 23.5 % cases bring out a GH supply of 10 ng/dl and over. Since the number of the values ranging between 7 and 10 ng/dl is higher in L-Dopa and arginin tests in the completely normal cases the fact that which values can be called as partial and normal case are opened to discussion.

According to the result of the study, because of the fact that the couple of L-Dopa, insulin, tests are good but risky test in bringing out GH reserve and that the other tests taken as alternative to the former ones can not bring out this supply ideally the use of the triplets clonidine, L-Dopa, arginin or clonidine, GHRH, L-Dopa are brought out discussion. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(2):141-147,1995]

Key Words: Growth hormone stimulating tests

* : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı - Diyarbakır (XXI. Ortadoğu ve Akdeniz Pediatri Dernekleri Birliği (UMEMPS) Kongresi'nde 27 Ekim 1994'de sunulmuştur.)

Haspolat ve ark.

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

Çocuklukta hekime başvuru nedenlerinden biri de çocuğun boyunun kısa olmasıdır. Bir çocuğun boyunun yaşlılarından hatta kendinden küçük çocuklardan daha kısa olması çocukta bazı psikolojik bozuklukların gelişmesine ve okul başarısının düşmesine neden olurken anne ve babada endişe ve üzüntü yaratır. Kısa boylu çocukların % 45' inde büyüme hormonu miktarının yetersiz olduğu bildirilmiştir¹. Bunun da % 77'sinin hipotalamik orijinli olduğu bildirilmiştir².

Hipofizer boy kısalığı tanısı; %3 persantil ve 2.5 SD altında boy kısalığı, yıllık büyüme hızında yetersizlik, kemik yaşında gerilik, boy yaşına uygun ağırlık, orantılı kısalık, boy yaşı/kemik yaşının 1 veya daha fazla olması en az iki farmakolojik test uygulamasına yetersiz büyüme hormonu yanıtı gibi antropometrik ve laboratuvar bulguları ile sağlanır³⁻⁷.

GH epizodik bir salgılanma örneği gösterdiğinden tanıda bazal değerler değil farmakolojik ya da fizyolojik uyarılara alınan GH yanıtı önem göstermektedir⁸⁻¹⁰. Egzersiz ve uyku fizyolojik uyarılardır. Farmakolojik uyarılar; insülin, arginin, L-Dopa, clonidin, propranolol, glukagon, PGE₂, GHRH ve apomorfindir^{5,11,12}. İnsülin ile oluşturulan hipoglisemi adrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik, L-Dopa dopaminerjik, clonidin beta adrenerjik¹³, glukagon serotoninerjik, PGE₂ direkt hipofizer, GHRH direkt hipofizer uyarı yapmaktadır. GH eksikliğinin ortaya konulabilmesi için en az 2 uyarı testinin yapılması gerektiği ileri sürülmektedir^{9,14-17}. Bazı araştırmacılar uyarıcı ajan gerektirmemesi, kolay ve tehlikesiz bir şekilde uygulanabilmesi, ucuz olması ve daha kesin tanı olanağı vermesi nedeniyle somatomedin-C (insülin like growt faktör-1) ölçümünü önermişlerdir^{14,17}. Bunun yanısıra BBT ile MR tekniklerinin de tanıya varmada daha yararlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁷.

Rekombinant DNA yöntemi ile elde edilen sentetik büyüme hormonu (hGH) kullanımının tüm dünyada yaygınlaşması, GH eksikliğinin tanısal kriterleri ve tedavi endikasyonları ile ilgili bir çok soruya önem kazandırmıştır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yaptığımız bu çalışmada boy kısalığı yakınması ile başvuran hastalarımızla, hiç bir şikayeti olmayan sağlıklı kişilere değişik stimülasyon testleri uygulayarak hipofizin GH rezervini en iyi şekilde yansıtabilecek test araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma DÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

ABD'a 1990-1993 yılları arasında boy kısalığı yakınması ile başvuran hastalar ile şikayeti olmayan, en küçüğü 5 en büyüğü 9 yaşında olan 54'ü kız (yaş ort. 6.52±1.07) ve 65'i erkek (yaş ort. 6.82 ±1.28) 119 olguya toplam 270 stimülasyon testi uygulanarak yapıldı.

Boy kısalığı yakınması ile başvuran bu hastalardan prenatal, natal, postnatal, neonatal periyod, daha önce geçirilen hastalık, soygeçmiş ve sosyoekonomik düzeyle ilgili ayrıntılı sorgulama yapıldı. Fizik muayenede sistem muayeneleri yanısıra auxological muayene yapıldı. Boy, kilo, başçevresi, göğüs çevresi, karın çevresi, üst segment, alt segment, kulaç uzunluğu, testis çapı ve hacmi değerlendirilip tüm hastaların ebeveynlerinin boyları alındı. Bu hastalara rutin olarak tam kan, eritrosit sedimantasyon hızı, gaitada parazit-redüktan madde, yağ ve pH, kan gazları, tam idrar tahlili, serum biyokimyası, radyolojik inceleme olarak sella spot, sol el bilek grafisi ve bazı hastalara telegrafı, İVP, BBT, kardiyolojik sorunu olanlara da EKG ve Ekokardiyografi çekildi. Kızlara kromozom analizi yapıldı. Bu hastalara GHRH, insülin, L-Dopa ve clonidin testlerinden en az iki tanesi uygulandı. Hastalarımızdan insülin stimülasyon testi yapılanlar hospitalize edilirken diğerlerine poliklinikte testler uygulandı. Elde edilen bulgular iki bağımsız gurubu test eden ve eşler arası karşılaştırma yapan Student's t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

İnsülin stimülasyon testi : 12 saat aç bırakılan hastaya sabah 0.1 ü/kg dozunda kristalize insülin iv. yapıldı. İnsülin yapılmadan önce (0. dakikada) bazal glukoz, GH, kortizol için kan alındı. 30. dakikada tekrar kan şekeri bakılarak %50 oranında azalmasına dikkat edildi. Olgulardan 0. 30. 60. ve 90 dakikalarda kan şekeri, GH, kortizol için kan alındı. Hastalar hipoglisemi (baş ağrısı, taşikardi, terleme, halsizlik) ve konvulziyon yönünden yakından takip edildi^{6,15}.

L-Dopa stimülasyon testi : Kardiyolojik problemi olmayan olgulara uygulandı. 1.gruba 20 mg/kg oral tek doz, 2. gruba ise aynı doz günde 2 defa olmak üzere 2 gün verilip 3. gün tekrar aç karna verilip 0. 30. 60. 90. dakikalarda kanlar alınmıştır. Olgular vertigo, bulantı, kusma ve kardiyovasküler problemler yönünden yakın takibe alınmıştır^{6,15,18-20}. Kusan vakalarda doz tekrarı yapıldı.

GHRH stimülasyon testi : Bazal değer için 0. dakikada kan alındıktan ve GHRH 1µ/kg dozunda yavaş infüzyonla verildikten sonra 30. 60. 90. dakikalarda kanlar alınmıştır²¹.

Clonidin stimülasyon testi : Bazal değer için kan

Haspolat ve ark.

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

alındıktan sonra 0.15 mg/m² dozunda clonidin oral verilerek 30. 60. 90. 120. dakikalarda kanlar alındı. Olgular hipotansiyon, somnolans yönünden dikkatlice takip edildi^{6,21}.

Arginin stimülasyon testi : 0.5 gr/kg (max. 20 gr) Arginin HCl % 10'luk solüsyon 30 dakikada gidecek şekilde 50 cc izotonik içinde infüze edildi. 0. 30. 60. 90.120. dakikalarda kanlar alındı. Olgular bulantı, kusma, hipoglisemi ve lokal irritasyon yönünden izlendi^{6,20}.

Propranolol+L-Dopa stimülasyon testi : Bazal değer için kan alındıktan sonra 0.75 mg/kg dozunda propranolol oral verilip, 1 saat sonra da L-Dopa 20 mg/kg oral verilip 30, 60, 90, 120. dakikalarda kanlar alındı.

Alınan tüm bu kanlar -20°C'de saklanarak aynı zamanda çalışıldı.

BULGULAR

En az iki stimülasyon testi yapılarak alınan 0. 30. 60. 90. 120. dakikalardaki serumlardan en az biri 10 ng/dl üzerinde olan hastalar (ki o hastada GH rezervinin yeterli olduğunu gösterir.) çalışmaya dahil edilerek testler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Farklı stimülasyon testi uygulanan bu hastalar 6 guruba ayrıldı (Tablo I). İlk 3 grubu gelişme geriliği olup en az 1 testte 10 ng/dl düzeyi olan hastalar alındı. 4, 5. ve 6.gruba ise hiç bir şikayeti olmayan, boyları ve kemik yaşları normal olan sağlıklı kişiler dahil edildi.

GHRH, clonidin ve L-Dopa testine tabi tutulan hastalardan stimülasyon sonrası alınan serumlardan GH değeri en az birinde 10 ng/dl olan yani GH rezervi yeterli olan normal kişiler I. gurubu oluşturdu. Bu 13 kişilik grubun 12'si (%92) GHRH ile rezervi ortaya çıkarılabilmişken 7'si (%53) clonidine, 6'sı (%46) L-Dopaya yanıt vermiştir. GHRH uyarısı ile ortaya çıkarılan GH değerleri ortalaması 18.90±8.46, clonidine 9.78±7.83, L-Dopa (tek doz)'da ise bu değer 9.86±8.02'dir.

II.gurubu insülin ve L-Dopa (tek doz) oluşturdu. Bu iki testin uygulandığı hastalarımızdan uyarı sonrası alınan serumlardan GH rezervi yeterli olan 5 hastadan 2'si (%40) insüline, 3'ü(%60) ise L-Dopa (tek doz)'a yanıt vermişti. İnsülin uyarısı ile ortaya çıkarılan GH değerleri ortalaması 11.82±8.72, L-Dopa (tek doz)'da ise 7.61±5.61'dir.

III. gurubu ise insülin ve L-Dopa (5 doz) testleri uygulananlar oluşturdu. GH rezervi yeterli olan bu gurubu oluşturan 9 kişiden 9'u (% 100) insülinle, 3'ü

(% 33.33) L-Dopa (5 doz) ile rezerv ortaya konabilmişti. İnsülin verilenlerde GH değerleri ortalaması 23.37±13.88, L-Dopa (5 doz)'da ise 10.23±9.98'dir.

Clonidin ve L-Dopa (tek doz) uyguladığımız ve GH rezervi yeterli olan IV. gurubu 17 sağlıklı kişi oluşturdu. 17 kişiden 5'i (%29.4) clonidin ile 3'ü (%17.6) L-Dopa (tek doz) ile rezerv ortaya konabilmiştir. Clonidin uyarısı ile ortaya çıkarılan GH değerleri ortalaması 8.10±6.11 iken L-Dopa (tek doz)'da ise bu değer 7.47±5.93'dir.

V. gurubu arginin verilen 17 sağlıklı kişi oluşturdu. 4'ünde (% 23.5) GH rezervi ortaya çıktı. GH değerleri ortalaması 5.55±3.70 olarak bulunmuştur.

VI. gurubu propranolol+L-Dopa verilen 17 sağlıklı kişi oluşturdu. 4'ünde (%23.5) GH rezervi ortaya çıktı. GH değerleri ortalaması 9.10±2.74 olarak bulundu.

Tablo I. Vakaların Gruplandırılması

| A- Gelişme geriliği olup GH eksikliği çıkmayan vakalar | | | | | |
|--|------------|----|-------------|-------------|---------|
| Grup | Toplam pik | n | Ortalama GH | n (10 üstü) | % Cevap |
| 1.grup | | | | | |
| GHRH | 245.70 | 13 | 18.90±8.46 | 12 | 92.0 |
| Clonidine | 127.14 | 13 | 9.78±7.83 | 7 | 53.0 |
| L-Dopa (Tek doz) | 128.18 | 13 | 9.86±8.02 | 6 | 46.0 |
| 2.grup | | | | | |
| İnsülin | 59.10 | 5 | 11.82±8.72 | 2 | 40.0 |
| L-Dopa (Tek doz) | 38.06 | 5 | 7.61±5.61 | 3 | 60.0 |
| 3.grup | | | | | |
| İnsülin | 210.40 | 9 | 23.37±13.88 | 9 | 100.0 |
| L-Dopa (5 doz) | 92.10 | 9 | 10.23±9.98 | 3 | 33.3 |
| B- Normal vakalar | | | | | |
| 4.grup | | | | | |
| Clonidin | 137.8 | 17 | 8.10±6.11 | 5 | 29.4 |
| L-Dopa (Tek doz) | 127.0 | 17 | 7.47±5.93 | 3 | 17.6 |
| 5.grup | | | | | |
| Arginine | 94.3 | 17 | 5.55±3.70 | 4 | 23.5 |
| 6.grup | | | | | |
| Propranolol + L-Dopa | 154.7 | 17 | 9.1±2.74 | 4 | 23.5 |

Tablo II ve III'de ise testler kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Tablo II'de gelişme geriliği olup GH eksikliği olmayan vakalarda rezervi ortaya çıkarılabilme oranı görülmektedir. GH rezervini GHRH %92 oranında ortaya çıkarılabilirken bu oran insülinde %78, Clonidine % 40, L-Dopa tek dozda %36,6 5 dozluk uygulamada %33.3'dür. Tablo III'de ise normal kişilerde GH rezervinin ortaya konabilme yüzdesi belirtilmiştir. Bu oran Clonidin-L-Dopa'da

Haspolat ve ark.

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

Tablo II. GH eksikliği olmayan vakalarda testlerin değerlendirilmesi (GH 10 ng/dl üstü olduğunda)

| Test | Vaka sayısı | Ortalama pik değeri | Reservi ortaya çıkarma yüzdesi |
|------------------|-------------|---------------------|--------------------------------|
| GHRH | 13 | 18.90±8.46 | 92.0 |
| İnsülin | 14 | 19.20±13.27 | 78.0 |
| Clonidin | 30 | 8.80±3.46 | 40.0 |
| L-Dopa (5 doz) | 9 | 10.23±9.98 | 33.3 |
| L-Dopa (Tek doz) | 35 | 8.37±3.42 | 36.6 |

Tablo III. Normal kişilerde testlere göre eksiklik yüzdeleri

| GH (ng/dl) | TEST | | | |
|------------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| | L-Dopa | Clonidin | Prop.+L-Dopa | Arginine |
| 0-3 | - | - | - | 3 (%17.6) |
| 0-7 | 7 (%41.2) | 8 (%47.1) | 6 (%35.2) | - |
| 3-7 | - | - | - | 5 (%29.4) |
| 7-10 | 7 (%41.2) | 4 (%23.5) | 7 (%41.2) | 5 (%29.4) |
| 10 üzeri | 3 (%17.6) | 5 (%29.4) | 4 (%23.5) | 4 (%23.5) |
| TOPLAM | 17 (%100) | 17 (%100) | 17 (%100) | 17 (%100) |

%35.2, Clonidine %29.4, propranolol + L-Dopa testinde %23.5, yine arginine %23.5, L-Dopa'da %17.6'dir. GH rezervini ortaya koymada GH sınırı 7 ng/dl olarak alındığında, GH rezervini ortaya koymada stimülasyon testlerinin spesitiviteleri; L-Dopa'da %58.8, Clonidine %52.9, Propranolol+L-Dopa (tek doz)'da %64.7, Arginine ise %52.9 olmaktadır.

Gelişme geriliği ile başvurup GH eksikliği olmayanlarla normal kişileri birlikte değerlendirdiğimizde, GH sınırını 10 ng/dl olarak alırsak GH rezervini göstermede; GHRH testinin %92.0, İnsülin testinin %78.8, Clonidin testinin %34.7, L-Dopa (5 doz) testinin %33.3, L-Dopa (tek doz) testinin %27.1, Propranolol+L-Dopa ve Arginine testlerinin %23.5 değerinde spesiviteye sahip oldukları ortaya çıkmaktadır.

Hastalarımızda test sırasında gördüğümüz yan etkiler; İnsülin uygulanan 53 olgudan 3'ünde (%5.4) ciddi hipoglisemi, L-Dopa tek doz uygulanan 61 olgudan 21 (%34)'ünde, 5 doz uygulanan 25 olgudan 12 (%48)'inde bulantı ve kusma, propranolol+L-Dopa uygulananların 4'ünde (%23.5) yine bulantı ve kusma görülmüştür. Clonidin uyguladığımız 30 olgudan 1 (% 3.3)'ünde ciddi hipotansiyon olmuş ancak intravenöz tedaviye gerek kalmadan oral sıvı desteği ile normotansif hale getirilebilmiştir. GHRH uyguladığımız 50 olguda ve arginin uyguladığımız 10 olguda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (Tablo IV).

Reservi ortaya çıkarılma açısından istatistiksel

Tablo IV. Stimülasyon testleri sırasında görülen yan etkiler

| Test | Vaka | Yan etki | Vaka | % |
|---------------------|------|--------------------------------------|------|------|
| İnsülin | 53 | Ciddi, hipoglisemi, şuur bulamıklığı | 1 | 5.3 |
| GHRH | 50 | - | - | - |
| Clonidin | 30 | Ciddi hipotansiyon, baş dönmesi | 1 | 3.3 |
| L-Dopa (Tek doz) | 25 | Bulantı, kusma | 12 | 48.0 |
| L-Dopa (Tek doz) | 61 | Bulantı, kusma | 21 | 34.0 |
| Arginine | 17 | - | - | - |
| Proranolol + L-Dopa | 17 | Bulantı, kusma | 4 | 23.5 |

olarak testler kıyaslandığında Tablo V ve VI'da da görüldüğü gibi GHRH ile insülin arasında fark yok iken bu iki test diğerlerine göre daha üstündür.

Tablo V. Testlerin karşılaştırılması

| Test 1 | Test 2 | P | Yorum |
|--------------------|--------------------|---------|-------|
| Arginin | Propranolol+L-Dopa | < 0.005 | S |
| Arginin | İnsülin | < 0.005 | S |
| Arginin | L-Dopa (5 doz) | > 0.005 | NS |
| Arginin | GHRH | < 0.005 | S |
| Arginin | L-Dopa (tek doz) | < 0.005 | S |
| Arginin | Clonidin | < 0.005 | S |
| Propranolol+L-Dopa | İnsülin | < 0.005 | S |
| Propranolol+L-Dopa | L-Dopa (5 doz) | > 0.005 | NS |
| Propranolol+L-Dopa | GHRH | < 0.005 | S |
| Propranolol+L-Dopa | L-Dopa (tek doz) | > 0.005 | NS |
| Propranolol+L-Dopa | Clonidin | > 0.005 | NS |
| İnsülin | L-Dopa (5 doz) | > 0.005 | NS |
| İnsülin | GHRH | > 0.005 | NS |
| İnsülin | L-Dopa (tek doz) | < 0.005 | S |
| İnsülin | Clonidin | < 0.005 | S |
| L-Dopa (5 doz) | GHRH | < 0.005 | S |
| L-Dopa (5 doz) | L-Dopa (tek doz) | > 0.005 | NS |
| L-Dopa (5 doz) | Clonidin | > 0.005 | NS |
| GHRH | L-Dopa (tek doz) | < 0.005 | S |
| GHRH | Clonidin | < 0.005 | S |
| L-Dopa (tek doz) | Clonidin | > 0.005 | NS |

Tablo VI. Testlerin GH rezervini ortaya çıkarma yüzdesi (spesivite)

| Test | Çalışmamız | | Ranke | |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Sınır 7 (ng/dl) | Sınır 10 (ng/dl) | Sınır 7 (ng/dl) | Sınır 10 (ng/dl) |
| GHRH | - | 92 | 95 | - |
| İnsülin | - | 78 | - | 85 |
| Clonidin | 52.2 | 34.7 | - | 80 |
| Arginine | 53 | 29.4 | - | - |
| L-Dopa (Tek doz) | 58.8 | 27.1 | 56 | - |
| L-Dopa (5 doz) | - | 33.3 | - | - |
| L-Dopa+Prop. | 64.7 | 23.5 | - | - |
| L-Dopa+Clonidin* | 82.4 | 35.2 | - | - |

* L-Dopa ve Clonidin aynı kişilerde aynı zamanda yapılmış, birlikte değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Büyüme gelişme geriliği vakalarının değerlendirilmesinde stimülasyon testlerinin seçiminde iki husus önemlidir. Birincisi hastaya zarar vermemek, ikincisi GH rezervini en iyi şekilde ortaya çıkarmaktır. İkinci husus değerlendirilirken hangi değerlerin normal olarak ele alınması noktasında da tam bir görüş birliği yoktur. Önce birinci husus olan yan etki yönünü değerlendirelim. Hastalarımızda insülin testinde ciddi hipoglisemi %5.4 vakada gözlenmiştir. Bu vakalara %20'lik dekstroz vererek ciddi problemlerin önüne geçtik. Tedavi için %50'lik dekstroz tavsiye edilmekle beraber bu tedavinin sonucunda eksituslar olduğu da bildirilmektedir. İnsülin testi ile GH rezervi mükemmel olarak ortaya çıkmaktadır. Bu rezervi biz % 78 vakada gözledik. Benzer sonuçlar literatürle uyum içindedir²⁰. Bu test L-Dopa ile kombine edildiği takdirde daha iyi sonuç alınabileceğini biz de gözledik. Ancak test yaparken hastaya zarar vermemek en önemli noktadır. Önümüzdeki yıllarda herhangi bir endokrin departmanında insülin testi sonucu meydana gelebilecek bir exitus olayı için vicdani yönünü ön plana almamızın yanısıra bu noktada hassas hale gelmiş kamuoyu ve medya karşısında bütün endokrin departmanlarının da etkileneceği gözden uzak tutulmamalıdır. Bu şartlar altında biz alternatif testlerin ele alınması taraftarıyız.

GH rezervini ortaya çıkarmak için 2 stimülasyon testi önerilmekle beraber yeterli olmadığı da literatürde belirtilmektedir²². Bu noktada hangi değerlerin normal olduğu hususu da önem kazanmaktadır. Her ne kadar genel anlamda 7 ng/dl altı değerler GH eksikliği, 7-10 ng/dl değerler parsiyel eksiklik, 10 ng/dl üstü değerler ise normal kabul edilmekle beraber²² bu noktada kesinleşmemiş bu görüşe biz de değişik yaklaştık. Bizim çalışmamız sonuçlarına göre bu değerler insülin ve GHRH için doğru sayılmakla beraber L-Dopa, Clonidin, Arginin için 7 ng/dl değerlerin üstünün normal sayılması hususunu arz ediyoruz. İnsülin-L-Dopa ikilisine karşı alternatifin ikili olarak yeterli olmayacağı, yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasının çalışmamıza göre ikili testle daha belirgin şekilde kendini göstereceği durumu nedeni ile biz mutlak surette 3 test öneriyoruz. Birinci üçlü olarak L-Dopa-Clonidin-Arginin üçlüsüdür. L-Dopa testinde tek veya 5 doz uygulaması, Propranolol+L-Dopa arasında belirgin bir farklılık olmaması nedeniyle tek doz L-Dopa verilmesinin yeterli olacağını düşünmekteyiz. İkinci

üçlü olarak L-Dopa-GHRH-Clonidin üçlüsünü gündeme getiriyoruz. Normalde GHRH hipofiz ve hipotalamik orijinleri ayırmada kullanılmaktadır²³. Ancak L-Dopa ve Clonidin testinin negatif olduğu durumlarda yanlış GH eksikliği ihtimali de söz konusudur. Normal değerler açısından 10 ng/dl üstü değerler ele alındığında biz tamamen sağlıklı kişilerde yaptığımız araştırma sonucuna göre % 65 yalnız negatif sonuç olduğunu normal değer olarak 7 ng/dl üstü değerleri aldığımız ve iki testi birlikte yorumladığımız takdirde %17.6 oranında yanlış negatif sonuç alındığını müşahade ettik. Bu ara boşluğu doldurmak için biz hipofiz ve hipotalamus orijinlerini ayırmada kullanılan GHRH testini şu mantıkla öneriyoruz. Clonidine-L-Dopa testi negatif iken GHRH testi de negatif ise bu durum gerçekten GH eksikliği durumudur. Vakaların %25'ini teşkil eden hipofizer eksikliği durumu da kendisini ortaya çıkarmış demektir²⁴. Bu iki testin negatif olmasına karşılık GHRH testi pozitif ise hipotalamik orjin de söz konusudur. Ranke, GHRH testi için spesitivite olarak %95, sensitivite olarak %30 değerini vermektedir²⁵. Bu %30 sensitivite değeri ile L-Dopa, Clonidin ikilisindeki %17.6'lık false negatifliği kapattığımız gibi, eğer GH eksikliği varsa hipofiz veya hipotalamus orjinini de ortaya çıkarmış olacağız.

Bu üçlü uygulanırken biz clonidine testinin 120. dakikasında GHRH testinin yapılmasını tavsiye ediyoruz. Literatüre göre GHRH testi her zaman mükemmel sonuç vermemektedir. 13 GH eksikliği olmayan vakalarımızın birinde bu yetersizliği gözledik. Bu durum hipofiz üzerindeki somatostatinerjik etki yüzündendir. Bu etkiyi bertaraf etmek için GHRH testinden önce Arginin, Clonidine, Pyridostigmine gibi uyarıların yapılması önerilmektedir²². Biz de hem stimülasyon testi olarak hem de GHRH testini güçlendirmek için önce Clonidine testi ardından 120. dakika sonra GHRH testi yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ertesi gün aç karna olarak da L-Dopa yapılmasını düşünmekteyiz.

Arginin testi içinde şunu vurgulamak istiyoruz. Bu farmakolojik ajanı bulmanın gücü, uygulama zorluğu yanısıra çıkan sonuçlar da pek parlak değildir²⁶. 10 ng/dl üstü değerleri sağlıklı kişilerde yaptığımız çalışmaya göre %29.4 vakada bulduk. Normal değer olarak 7 ng/dl üstü değerleri aldığımız takdirde de %53 vaka bulduk. Yani cut-off değeri 7 ng/dl olsa dahi %47'lik false negativite olmaktadır. Bu şartlar altında L-Dopa+Clonidin testinde %17.6'lık false negativiteyi kapatmak için Arginin

Haspolat ve ark.

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

testi yapabiliriz. Ancak GHRH testindeki hem GH için diagnostik test, hem de hipofiz/hipotalamus orginini yakalama imkanı olmayacaktır.

SONUÇ

1- GH rezervini ortaya çıkarmada üstünlük sırasına göre testler şu şekildedir: GHRH, İnsülin, Clonidine, Arginin, L-Dopa.

2- L-Dopa testinde tek dozla 5 doz ve propranolol+L-Dopa arasında sonuçlar açısından istatistiksel olarak fark yoktur.

3- L-Dopa testinde belirgin kusmalar olmakta, insülin testinde seyrek de olsa ciddi hipoglisemi durumları söz konusu olmaktadır. Diğer testlerde ciddi bir yan etki yoktur.

4- İnsülin-L-Dopa ikilisi GH rezervini mükemmel şekilde ortaya çıkarmakla beraber çok riskli testtirler. İleride meydana gelecek ciddi problemleri de unutmamak gereklidir.

5- İnsülin-L-Dopa ikilisine alternatif olarak ikil stimülasyon testlerinden diğer seçenekler yeterli görülmemekte mutlaka üç test uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

6- Bu ikiliye karşılık teklif edilecek alternatifler L-Dopa-Clonidine-Arginin üçlüsü veya Clonidine-GHRH-L-Dopa üçlüsüdür. İkinci üçlüde GHRH testinin %92 vakada GH rezervini ortaya çıkarması gibi üstünlüğünün katkısı ancak Ranke'nin dediği gibi %30 sensitivite olması nedeniyle daha güçlü bir üçlü olduğu söz konusudur²⁵. Ayrıca hipofiz hipotalamus orijinini de ayırması gibi avantajının yanı sıra argininindeki uygulama güçlüğüne mükabil kolay uygulanması noktası da mevzubahistir.

7- Clonidine, L-Dopa ve Arginin için normal GH değerlerinin ne olduğu da bir kere daha gözden geçirilmelidir. Bizce normal değer 7 ng/dl üstü olmalı, parsiyel eksiklik için ayrı bir değer ele alınmalıdır. İnsülin ve GHRH testi için normal değer 10 ng/dl üstü, parsiyel değer ise 7-10 ng/dl arası olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE. Growth hormone provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. J Clin End Met 1986; 63:709-16.
2. Chatelain P, Alamercery Y, Blanchard J, Boissel JP, Evain-Brion D, Morre M, et al. Growth hormone (GH) response to singel intravenous injection of sythetic GH-releasing hormone in prepubertal children with growth failure. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:387-94.
3. Brook CG. Growth hormone deficiency: features, assessment and management. In: De Groot LJ. Endocrinology. London: WB Saunders Co 1989: 351.
4. Brook CG, Hindmarsh PC, Smith PJ. The management of short stature from. In: Brook CGD (ed) Clinical Pediatric Endocrinology. London: Blackwell Pub 1989:118.
5. Brook CG, Hindmarsh PC. Tests for growth hormone deficiency. Arch Dis Child 1991;66: 85-7.
6. Cara JF, Johanson JJ. Growth hormone for short stature not due to classic growth hormone deficiency. Ped Clin North Am 1990;37(6):1229-35.
7. Parkin JM. The short child. In: Brosh CG (ed). Clinical Pediatric Endocrinology London: Blackwell Sci 1989:96.
8. Biarich JR. Serum growth hormone levels provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study. Acta Paediatr Scand 1987;337(Suppl):48.
9. Herber SM, Milner RDG. When are we Diagnosing growth hormone deficiency? Arch Dis Child 1986; 61:110-2.
10. Kabi Intern Board : Update on the Kabi International Growth study April 1989. Acta Paediatr Scand (Suppl) 1989;356:173.
11. Abboud CF. Laboratory diagnosis of hypopituitarism. Mayo Clin 1986; Proc 61:35-48.
12. Reiter EO, Martha PM. Pharmacological testing of growth hormone secretion. Horm Res 1990; 33:121-7.
13. Devesa J, Arce V, Lois N, et al. Alfa-2 adrenerjic agonism enhances the growth hormone (GH) respons to GH-releasing hormone GH through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:1581-8.
14. Baunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauchi AS. Harrison's Principles of Internal Medicine, Eleventh ed. 1987:1684-722.
15. Greenspan FS, Forsham PH. Basic and Clinical Endocrinology, Third ed. Lange Medical Publications 1991:42-6, 52-5, 95, 108-14.
16. Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Kapıcıoğlu T, Seyahi V. Endokrinoloji, 2. Baskı, Dergah Yayınları 1983:14-7.
17. Wilson J, Foster D. Williams Textbook of

Haspolat ve ark.

Büyüme hormonu rezervinin ortaya çıkarılmasında kullanılan testlerin karşılaştırılması

- Endocrinology. Seventh ed., WB Saunders Co 1985:577-83, 595-607.
18. Abboud CF, Laws ER Jr. Clinical endocrinological approach to hipotalamic-pituitary disease. J Nerosurg 1979;51:271-91.
19. McMurray JF. Manuel of Endocrine Diagnostic Tests. 3rd ed. Lexington KY. Division of Endocrinology, University of Kentucky Medical Center 1983.
20. Tietz NW. Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders Co 1990:75, 339.
21. James W, Finding MDJ, Blake Tyrell MD. Basic and Clinical Endocrinology, 2nd ed. WB Saunders Co 1986:61-2.
22. Hung W. Clinical Pediatric Endokrinology. Copright by Mosby-Year Book 1992:74.
23. Wayne V, Moore MD. Disorders of growth hormone secretion and action. Current Rewiew of Pediatric Endocrinology 1993:10.
24. Wallach J. Teşhiste laboratuvar testleri, 4. Baskı, Yüce Yayınları 1992:500.
25. Ranke MB. Functiional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents Mannheim: Druckhaus Beltz 1992:72.
26. Fitzgerald PA. Hanbook of Clinical Endocrinology. 2nd ed, San Francisco 1992:115-6.

Yazışma Adresi : Prof.Dr.Kenan HASPOLAT
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
21280 DİYARBAKIR
Tel: 0-412-2488001/473