

# Erişkinlerde Growth Hormon Tedavisi

Mustafa G. Taşkale<sup>1</sup>, A. Baki Kumbasar, Ü. Nesrin Osman, Nurgül Yaşar

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, <sup>1</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul

## ÖZET

### *Erişkinlerde growth hormon tedavisi*

Growth hormon (GH) klasik anabolizan hormondur ve çocuklarda uzunlmasına kemik büyümesini sağlar. GH sekresyonu ileri yaşlara kadar devam eder ve çeşitli metabolik süreçlerde etkin rol alır.

Yaklaşık kırk yıldır esas olarak büyüme geriliği olan çocukların boyunu uzatmada kullanılmakla birlikte, endokrinologlar GH'nun diğer fizyolojik etkilerinin de farkına varmışlardır. Ancak 80'li yılların sonuna kadar, erişkin hipopitüiter hastalara tiroid, glukokortikoid ve gonad hormon replasmanı yapılırken, pubertal büyüme tamamlandıktan sonra GH eksikliğinin klinik bir problem oluşturmadığı düşünülmekteydi. Sonraları, çocukluk çağında GH tedavisi alanların, erişkin yaşta tedavinin kesilmesi sonucu hem fiziksel hem de psikososyal bazı sorunlarla karşılaştıkları anlaşıldı. GH eksikliği mevcut olan erişkinlerin vücut kompozisyonu, insülin-glukoz metabolizması, lipid profili ile diğer bazı fiziksel özelliklerinde olumsuzlukların ortaya çıktığı görüldü. Günümüzde erişkin GH eksikliği sendromu, vücut yağ kitlesinde artmaya karşılık, yağsız vücut kitlesi, total vücut suyu, kas kuvveti, egzersiz toleransı ile kemik mineral yoğunluğunda azalma, yaşam kalitesinin düşmesi ve bozuk lipid profili ile karakterize iyi tanımlanmış bir klinik antite olmuştur. Bu özellikleri nedeniyle metabolik sendrom X'e çarpıcı benzerlikler göstermekte ve dolayısıyla artmış morbidite ve mortalite riskini de beraberinde taşımaktadır. Çok sayıda kontrollü klinik çalışma, erişkin GH eksikliği saptananlarda kardiyovasküler hastalık insidansının yüksek olduğunu göstermiştir.

Erişkinde GH replasmanı son 15 yılda endokrinolojide giderek artan bir önem kazanmış ve yukarıda bahsedilen olumsuzlukları geri döndürdüğüne ilişkin sağlam kanıtlar oluşmaya başlamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Growth hormon eksikliği, erişkin, tedavi

## ABSTRACT

### *Growth hormone replacement therapy in adults*

Growth hormone (GH) is a classic anabolic hormone that promotes skeletal growth. It is secreted until late in life. Although pronounced metabolic effects of GH were well documented in both healthy and hypopituitary adults, until the second half of 1980's GH deficiency in adult life were not considered as a clinical problem for most endocrinologists. Lately it has been observed that the cessation of GH treatment in growth retarded children after puberty resulted in various psychosocial and physical problems. In recent years, adult GH deficiency (GHD) has been acknowledged as a well defined clinical syndrome, consisting of altered body composition, impaired lipid profile, reduced muscle strength, reduced bone mineral density, and a reduced sense of psychological well-being.

GHD in adult shows striking similarities with syndrome X, thus carries a high risk for cardiovascular disease. GH replacement can improve some abnormalities of body composition and metabolic perturbations as demonstrated by various studies.

**Key words:** Growth hormone deficiency, adult, treatment

Bakırköy Tıp Dergisi 2005;1:1-6

## Tanım

**D**iğer pek çok hormonun aksine GH'un etkisi türe özeldir ve insanlar hayvan kaynaklı GH'a cevap vermezler. Growth hormon değişik biyosentetik yollarla elde edilebilir. Somatropin doğal GH ile aynı aminoasit zincirine sahip biyosentetik bir GH'dur. Kadavra kaynaklı somatropin, pit-hGH olarak kısaltılır. Recombinant somat-

ropin ise rGH şeklinde kısaltılmaktadır. Somatrem, rGH'un methionin türevidir (met-rGH). Ticari kullanımdaki biosentetik GH preparatlarının biyopotansiyeli, yeni WHO rhGH referans miktarı somatropinin (88/624) 1 mg'ı için 3 IU olarak belirlenmiştir (1).

## Tarihçe:

Growth hormonun klinik kullanımı 35 yıl öncesine dayanmaktadır. GH ilk zamanlarda sadece kadavra hipofizinden elde edildiği için kaynaklar kısıtlıydı ve bu nedenle klinik kullanım sadece büyüme geriliği olan çocuklarla sınırlanmıştı. Ayrıca, tedavi olanlarda Creutzfeld-Jacob hastalığı geliştiğinin görülmesi, kadavra hipofizinden elde edilen GH (pit-hGH) kullanımının terk edilmesine neden oldu.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Mustafa G. Taşkale  
A. Rıza Gürcan Cad. Lalebahçe Sok. No:15/11 Merter, İstanbul - Turkey

Telefon / Phone: +90-212-677-6865 / +90-212-542-6969(504)

Faks / Fax: +90-212-660-1900

Elektronik posta adresi / E-mail address: taskale@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 9 Mayıs 2005 / May 9, 2005

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Mayıs 2005 / May 25, 2005

ABD’de biyosentetik GH kullanıma 1985’de sunuldu. Ardından hipofiz GH’unun aminoasit zinciri rekombinant DNA tekniği ile çeşitli laboratuvarlarda ticari olarak üretilmeye başlandı. Bu gelişmeler sonucu GH ile ilgili klinik araştırmalar hızla artarken kullanım alanları da genişlemeye başladı ve kullanımda yeni endikasyonların yolu açılmış oldu (1-15).

### **Erişkin Growth Hormon Eksikliğinin Epidemiyolojisi:**

Erişkin GH eksikliğinin epidemiyolojisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Fransa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada insidans 12 milyon kişi ve prevalans 46 milyon kişi olarak hesaplanmıştır. İsveç’te yapılan bir çalışmada ise insidans 11,9 milyon kişi ve prevalans 300 milyon kişi olarak bulunmuştur. İki çalışmadaki prevalansların bu kadar değişik olması metodolojik farka atfedilmiştir (16).

Erişkinde GH eksikliği genellikle pitüiter veya peripitüiter yerleşimli tümörler ve/veya bunların tedavisi sonucu oluşur:

1. Hipofiz tümörleri %78
  - a. Hormon salgılayan adenom %61
  - b. Fonksiyonsuz adenom %39
2. Diğer tümörler %14
3. Tümör harici patolojiler %8

Tedaviye bağlı GH eksikliği vakalarının büyük kısmı (%59) cerrahi girişim sonucu oluşmuştur. Medikal tedaviden kaynaklanan vakaların oranı %21, sadece radyoterapiden kaynaklananlar %2, cerrahi artı radyoterapiden kaynaklananlar ise %18 olarak tespit edilmiştir (16).

### **Erişkin Growth Hormon Eksikliğinin Klinik Özellikleri:**

Hormonal eksiklik ister çocuklukta ister erişkin dönemde başlasın, GH eksikliği olan hastalar erken kardiyovasküler hastalık riskine ve geniş çaplı metabolik değişiklikler, vücut kompozisyon değişiklikleri ve fonksiyonel bozukluklara maruz kalırlar. Erişkin GH eksikliğinin semptom ve klinik bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir.

### **Growth Hormon Eksikliğinin Vücut Bileşimine Etkisi:**

In vitro ve in vivo çalışmalar GH’un anabolik, lipolitik ve antinatriüretik etkileri olduğunu göstermiştir. Bu özellikleri vücut bileşimi üzerindeki etkilerini ortaya çıkarır.

Erişkin GH eksikliği olanların vücut bileşimleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında:

**Tablo 1: Erişkin GH eksikliğinin semptom ve klinik bulguları**

#### **Semptomlar:**

- Anormal vücut bileşimi
  - Yağsız vücut kitlesinde azalma
  - Abdominal yağlanma artışı
- Kas kuvvetinde ve egzersiz kapasitesinde azalma
- Psikolojik iyilik halinde azalma
  - Canlılık ve enerjik olma halinde azalma
  - Depresif ruh hali
  - Emosyonel labilite
  - Bozulmuş kişisel kontrol
  - Anksiyete
  - Artmış sosyal izolasyon

#### **Bulgular:**

- Kilo fazlalığı ve ağırlıklı olarak abdominal adipozite
- İnce ve kuru deri, periferik soğukluk, subkutan venlerin kolay zedelenebilir olması
- Kas kuvvetinde azalma
- Egzersiz kapasitesinde azalma
- Depresif hal ve değişken davranışlar

- a. Yağsız vücut kitlesinde (lean body mass) azalma: Erişkin GH eksikliğinde yağsız vücut kitlesinin %7-8 oranında (yaklaşık 4 kg) daha az olduğu gösterilmiştir (17,18).
- b. Yağ kitlesinde (fat mass) artma: Çeşitli çalışmalar erişkin GH eksikliğinde yaş, cinsiyet ve kilo olarak benzer kontrol gruplarına göre yaklaşık %7 daha fazla yağ kitlesi olduğunu göstermiştir (19,20).
- c. Vücut suyunda azalma: Hem radyoizotop dilüsyon tekniği hem de bioimpedans ölçümleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, erişkin GH eksikliğinde total vücut suyunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu esas olarak ekstraselüler suyun azalmasına bağlıdır (19,20-22). Ayrıca plazma ve total kan hacmi de azalmıştır (23,24).
- d. İskeletin değişik bölgelerinde kemik kitlesinde azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. İlk elde edilen kanıtlara göre GH eksikliği olan hastalarda fraktür riski artmıştır (11,12,25).

Vücut kompozisyonunu çeşitli metotlarla saptamak mümkündür. Bu metotlar “dual energy X-ray absorptiometry” (DEXA), total vücut potasyum (K<sup>+</sup>) ölçümü, total vücut suyu ölçümü (radyoizotop dilüsyon metodu), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans incelemesi ve bioelektrik impedans analizi olarak sayılabilir. Bütün bu tekniklerin bireysel dezavantajları olsa da grup araştır-

malarında yeterli oldukları gösterilmiştir. Pek çok çalışmada vücut kompozisyonu, basit, ucuz ve kolay kullanılabilir özellikleri nedeniyle, bioimpedans analiz yöntemi ile saptanmıştır. Bu teknik vücut suyunda çözünmüş elektrolitlerin elektrik akımını iletmesi temeli üzerinde geliştirilmiş, vücut suyunu tahmin etmede kullanılan bir yöntemdir.

Vücut kitle indeksi (BMI: body mass index) de vücut kompozisyonunun endirekt bir göstergesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. BMI'den yararlanılarak erkek ve kadında vücut yağını hesaplayan formüller geliştirilmiştir.

"All fat is not equal". Bütün yağlar aynı değildir. Kalça yağlarından ziyade abdominal yağ artışı obezitenin neden olduğu komplikasyonlarla daha yakından ilişkilidir. Yağ dağılımı basitçe, bel ve kalça çevresi ölçümü ve bel/kalça oranının saptanmasıyla klinik olarak değerlendirilebilir (26).

#### **Erişkin GH Eksikliğinde Lipid Profili:**

Çalışmaların tümünde olmasa da büyük kısmında elde edilen bulgular, erişkin GH eksikliğinde total ve LDL kolesterolün yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı kontrollere göre veya beklenen düzeye göre daha yüksek olduğu yolundadır. Aynı şekilde, trigliserid düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük olma eğilimindedir. Bu haliyle erişkin GH eksikliği prematür ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıklara predispozan bir lipid profili oluşturmaktadır (6,7,25,27-31).

Bununla birlikte, bir çalışmada HDL kolesterol düzeyleri cinsiyet farkı gözetmeksizin kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerin trigliserid, total ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubu ile benzer, kadınlarınki ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (29).

#### **Erişkin GH Eksikliğinin Tanısı:**

Ağır GH eksikliği, uygun bir klinik tablonun varlığı yanı sıra biyokimyasal olarak da gösterilmelidir. Kısmi eksiklik söz konusu olduğunda yaşlılık ve şişmanlık gibi GH sekresyon kinetiğini etkileyen faktörler de göz önüne alınmalı ve bu gibi hallerde tedavinin yararları iyi hesaplanmalıdır (31,32).

Kimler erişkin GH eksikliği açısından araştırılmalıdır?

1. Hipotalamohipofizer hastalığı olanlar,
2. Kranial radyasyona maruz kalanlar,
3. Çocukluk çağı GH eksikliği olup da erişkin döneme

girenler GH eksikliği yönünden araştırılması gereken hastalardır.

Hipofiz mikroadenomlarında diğer hormonlarda eksiklik saptanmamışsa veya klinik açıdan ciddi bir şüphe yoksa GH açısından araştırma yapılması gereksizdir. Eğer 3 veya 4 hormon eksikliği tespit edilmişse, GH eksikliği ihtimali de yaklaşık %100'dür (32).

Çocukluk çağında GH eksikliği olduğu bilinen hastalar erişkin çağa geldikleri zaman durum tekrar değerlendirilmelidir. Çocuklukta mevcut GH eksikliği bu durumun erişkin dönemde de devam edeceğinin kanıtı değildir. Ayrıca erişkin ve çocukluk çağı GH eksikliği değerlendirme kriterleri farklıdır. Gerçekten de birçok çalışmada çocukluk çağı GH eksikliğinin erişkin dönemde %25-43 oranında kaybolduğu gösterilmiştir (33-35).

Erişkin GH eksikliği tanısı GH sekresyonunu provoke eden testlerle doğrulanmalıdır. Klasik olarak insülin hipoglisemisi (ITT), arginin, klonidin, glukagon ve levodopa gibi GH salgılatıcı testler yaklaşık 30 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testler arasında ITT "altın standart" olarak kabul görmüştür. Diğer taraftan, son 10 yıl içinde daha etkili olduğu ileri sürülen GH sekretogonları ile yapılan testler geliştirilmiştir. "GH releasing hormon" (GHRH), hexarelin ve Ghrelin bu yeni testler arasında oldukça güçlü GH salgılatma potansiyeline sahip olanlardır. Bunlar özellikle ITT'nin kontrendike olduğu durumlarda yararlı olabilirler (36-38).

Tanı için sınır değerler aşağıdaki gibidir:

Normal: GH pik değeri > 5 mg/L

Kısmi eksiklik: GH pik değeri 3-5 mg/L arasında

Şiddetli eksiklik: GH pik değeri < 3 mg/L

(Not: Bu değerler poliklonal kompetitif RIA ile yapılan ölçümler için geçerlidir.)

Sekresyon testleri dışındaki çeşitli serum ölçümlerinin tanı amaçlı kullanımı hakkında henüz yeterli veri yoktur. "Insulin-like growth factor" (IGF-1) düzeyleri yaşa göre normal değerler kullanıldığında yararlı olabilir. Erişkinde normal IGF-1 değerleri GH eksikliği tanısını reddetmez. Malnutrisyon, karaciğer hastalıkları, kötü kontrolü diyabet ve hipotiroidi gibi durumlar mevcut olmadığında, düşük IGF-1 değerleri tanıya yardımcı olabilir. Ayrıca, çoklu hormon eksikliğinde IGF-1'in de düşük olması tanıyı destekler (31,32).

"IGF binding protein 3" (IGFBP3) ve asit labil subunit (ALS) gibi ölçümlerin tanısız değerleri henüz tam olarak kanıtlanmamıştır.

### **GH Tedavisi Endikasyonları:**

AACE ve ACE'nin önerdiği GH tedavisi endikasyonları şunlardır (1):

1. Çocuk GH eksikliği,
2. Erişkin GH eksikliği,
3. Böbrek nakli öncesi kronik böbrek yetmezliğine bağlı boy kısalığı,
4. Turner sendromundaki boy kısalığı,
5. HIV enfeksiyonuna bağlı kaşeksi.

Bunların dışında pek çok yeni endikasyon bilimsel çevrelerde heyecan oluşturmakta ise de henüz kontrol-lü klinik çalışmalarla elde edilmiş yeterli etkinlik ve güvenirlilik verileri yoktur. Bu yeni endikasyonlar şöyle sıralanabilir:

1. İdiopatik boy kısalığı,
2. Konstitüsyonel büyüme ve gelişme geriliği,
3. İntrauterin büyüme geriliği ve Russel-Silver sendromu,
4. İskelet displazileri,
5. Osteogenesis imperfecta,
6. Prader-Willi sendromu,
7. Down sendromu ile diğer boy kısalığı ve malign hastalık diyatezi ile birlikte olan sendromlar.

### **Erişkinlerde GH tedavisi endikasyonları:**

A- Kabul edilmiş endikasyonlar (1):

1. Growth hormon eksikliği,
2. AIDS ile birlikte olan kaşeksi,

B- Araştırma düzeyinde endikasyonlar (1):

1. İleri yaş- "somatopause",
2. İnfertilite,
3. Kronik katabolik durumlar (solunum yetersizliği, farmakolojik glukokortikoid kullanımı, enf-lamatuvar barsak hastalığı, kısa-barsak sendromu),
4. Yanık,
5. Obezite.

### **Erişkin GH Eksikliğinin Tedavisi:**

#### **a. Doz seçimi:**

Tedavinin objektif hedefi maksimum fayda sağlamak ve yan etkileri minimumda tutmaktır. Literatürde tedaviye düşük dozla başlanması önerilmektedir. Önerilen başlangıç dozları 0.15-0.30 mg/gün (0.45-0.90 IU/gün) şeklindedir. Elde edilen klinik ve biyokimyasal cevaba göre ve 1 aydan daha sık olmamak kaydıyla doz ayarlanması yapılabilir. Ortalama doz kişiden kişiye değişmekle

birlikte nadiren 1 mg/gün'ü (3 IU) aşan dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalar uygun klinik ve biyokimyasal yanıtın elde edilebilmesi için kadınlarda erkeklerden daha yüksek bir doz kullanılması gerektiğini göstermiştir (25,31,32,39-41).

Uygulamanın subkutan enjeksiyon şeklinde ve akşam saatlerinde yapılması önerilmektedir.

#### **b. Tedavinin takibi:**

Fizik muayene ve bilhassa yaşam kalitesinin sorgulanmasını içeren anamnez tedavi takibinin en önemli unsurlarıdır.

Günümüzde GH etkisinin en iyi göstergesi serum IGF-1 ölçümleridir. Tedavi dozlarını yaşa göre normal sınırlar içinde tutarak aşırı dozlardan kaçınmak gerekir. IGFBP3'ün tedaviyi takip amacıyla kullanım değeri, IGF-1'e göre daha düşüktür. ALS için ise daha açık kanıtlar gereklidir.

Tedavinin başlangıcında doz ayarlaması 1-2 ayda bir yapılır. Stabil doza ulaşıldığında, yılda 1-2 kez doz ayarlaması yeterli olmaktadır.

Tedaviyi izlemede faydalı olabilecek antropometrik ölçümler, biyoelektrik impedans veya dual x-ray absorptiometri ölçümleri gibi diğer tetkikler de yapılmalıdır. Lipid ölçümlerinin yılda bir kez yapılması yeterlidir.

#### **c. Yan etkiler:**

Birçok çok merkezli klinik çalışmada GH replasmanının güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Az da olsa yan etkiler görülebilmektedir. Bunların çoğu doza bağlı olup, dozun azaltılması ile genellikle kaybolurlar (25,31,32,42-46).

1. Sıvı retansiyonu, ödem
2. Hipertansiyon, atrial fibrilasyon
3. Karpal Tünel sendromu
4. Parestezi
5. Artralji
6. Adale ağrıları
7. İntrakranial basınç artışı, baş ağrısı, papilla ödemi
8. Nevüs büyümesi (malign dejenerasyon olmadan)
9. Akut pankreatit
10. Jinekomasti
11. Tonsil hipertrofisi
12. Nörofibromatoziste kötüleşme
13. Uyku apnesi
14. Davranış değişiklikleri

Yukarıda sayılan yan etkiler yanı sıra, GH tedavisi ile ilişkili olarak diabetes mellitus, neoplazi veya lösemi ge-

lişebileceği hakkında halen şüpheler mevcuttur fakat, özellikle çocuklardan elde edilen tecrübeler sonucu, lösemi dahil malign hastalık gelişimine dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Yine geniş serilerden elde edilen bulgular, santral sinir sistemi tümörleri ile bunların tedavilerinden kaynaklanan GH eksikliği olgularında, rGH tedavisi alanların hastalıklarının nüks riskinin tedavi almayanlardan fazla olmadığını göstermiştir (44).

## KAYNAKLAR

1. Bower B.F., Cabin R.H., Davidson E.T. et al: AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and The American College of Endocrinology (ACE). *Endocr Pract* 1998; 4:165-73.
2. Bengtsson B.A., Rosen T., Johansson J-O., et al: Cardiovascular risk factors in adults with growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab* 1995; 2 (Suppl): S29-S35.
3. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1797-1803.
4. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T, Bengtsson BA: High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone- deficient adults. *Arterioscler Thromb (Vasc Biol-medline-da sadece arterioscler thromb olarak geçiyor)* 1994; 14: 434-437.
5. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA: Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 195-200.
6. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG: Detection of premature atherosclerosis by high- resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet* 1992; 14, 340: 1188-1192.
7. Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285-288.
8. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM: Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 75-81.
9. McGauley GA, Cuneo RC Salomon F, Sonksen PH: Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990; 33(Suppl 4): S52-S54.
10. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA: Decreased psychological well- being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 111-116.
11. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M: Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 118-123.
12. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM: Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 669-674.
13. Johannsson G, Marin P, Lonn L et al.: Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 727-734.
14. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA: Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16: 63-86.
15. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA et al.: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-395.
16. Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, et al: GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 595-600.
17. Whitehead HM, Boreham C, McClrath EM, et al: Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 45-52.
18. Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Paterson CR: Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient adults on exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 103-110.
19. Rosen T, Bosaeus I, Tolli J, Lindstedt G, Bengtsson BA: Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 63-71.
20. de Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, de Vries PM, Van der Veen EA: Body composition in adult growth hormone- deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 833-837.
21. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, et al: The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 79-87.
22. de Boer H, Blok GJ, Voerman B, de Vries P, Popp-Snijders C, van der Veen E: The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2069-2076.
23. Moller J, Frandsen E, Fisker S, Jorgensen JO, Christiansen JS: Decreased plasma and extracellular volume in growth hormone deficient adults and the acute and prolonged effects of GH administration: a controlled experimental study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:533-539.
24. Christ ER, Cummings MH, Pearson TC, Sonksen PH, Russell-Jones DL: Effects of growth hormone deficiency on plasma volume and red cell mass. *Endocrinol Metab* 1997; 4(SupplA): 60.
25. Carroll PV, Christ ER. and the members of the Growth Hormone Research Society Scientific Committee. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-395.
26. Flier JS and Foster DW. Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In *Williams Textbook of Endocrinology* 9th edition, pp: 1061-1097, edited by Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR., WB Saunders Company; Philadelphia, pennsylvania, 1998.
27. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, et al: The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2596-2602.
28. Christ ER, Cummings MH, Albany E, et al: Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 307-316.
29. Nolte W, Radisch C, Armstrong VW, Hufner M, von zur Muhlen A: The effect of recombinant human GH replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipid parameters in adults with acquired GH deficiency: results of a double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 459-466.
30. al-Shoumer KA, Cox KH, Hughes CL, Richmond W, Johnston DG: Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2653-2659.
31. Bengtsson BA, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonken PH: Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 933-942.

## d. Kontrendikasyonlar:

Mutlak kontrendikasyonlar şunlardır:

1. Aktif malignite,
  2. Benign intrakranial basınç artışı,
  3. Preproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati.
- GH replasmanı gebeliğin erken döneminde kontrendike olmamakla birlikte, ikinci trimestirden itibaren plasantal GH üretimi başladığı için kesilmelidir (42).

32. Members of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 379-381.
33. de Boer H, van der Veen EA: Editorial: Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2032-2036.
34. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, et al: Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: Reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1324-1328.
35. Monson JP, Hindmarsh P: The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional period. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 545-547.
36. Aimaretti G, Baffoni C, DiVito L, et al: Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 347-352.
37. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al: Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1615-1618.
38. Mahajan T, Lightman SL: A simple test for growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1473-1476.
39. Janssen YJ, Frolich M, Roelfsema F: A low starting dose of genotropin in growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 129-135.
40. de Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, van der Veen E: Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1371-1377.
41. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA: Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 550-555.
42. Ho KKY: Growth hormone deficiency in adults. In LJ Degroot and JL Jameson (eds) *Endocrinology*.: 4th edition, basım yeri? WB Saunders Co., 2001, pp: 520-527.
43. Malozowski S, Hung W, Scott DC, Stadel BV: Acute pancreatitis associated with growth hormone therapy for short stature. *N Engl J Med* 1995; 332: 401-402.
44. Clayton PE, Shalet SM, Gattamaneni HR, Price DA: Does growth hormone cause relapse of brain tumors? *Lancet* 1987; 1: 711-713.
45. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, et al; Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA* 1993; 270: 2829-2832.
46. Watanabe S, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A: Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* 1988; 1: 1159-1160.