Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi

BOY HORMONU ÇATIŞMAZLIĞININ DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİ ÜZRƏ

METODİK TƏLİMAT

Bakı-2019

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
kollegiyasının 18 oktyabr 2019-cu il tarixli
23 saylı qərarı ilə təsdiq edilmişdir

BOY HORMONU ÇATIŞMAZLIĞININ DİAQNOSTİKA VƏ MÜALİCƏSİ ÜZRƏ METODİK TƏLİMAT

BAKI – 2019

616.432-008

B 81

B 81 “Boy hormonu çatışmazlığının diaqnostika və müalicəsi üzrə metodik təlimat”. Bakı, 2019. – 23 səh.

Tərtibatçılar: G.Əhmədov, t.f.d., A.Əkbərzadə, N.Ağayeva, İ.Novruzov, S.Ağayeva, Ş.İsmayılova,

Rəyçi: K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun direktoru, Səhiyyə Nazirliyinin baş pediatrı t.e.d., prof. N.Quliyev

“Boy hormonu çatışmazlığının diaqnostika və müalicəsi üzrə metodik təlimat”ın layihəsi Azərbaycan Respublikası Prezidentinin 10 may 2018-ci il tarixli 64 nömrəli Sərəncamının icrası ilə bağlı “Uşaqlıq dövrünə xas olan əlilliyin erkən profilaktikası və müalicəsi üzrə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Tədbirlər Planı”nın 5.5.1 bəndinə uyğun olaraq İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzi tərəfindən hazırlanmışdır.

Metodik təlimat pediatrlar, endokrinoloqlar, ailə həkimləri, tibb universitetinin tələbələri, rezidentləri üçün nəzərdə tutulub.

Metodik təlimat Fiziki inkişafdan geri qalmasının qarşısının alınması üçün boyqısalığı olan uşaqların erkən aşkarlanması, sübutlara əsaslanan müalicənin aparılması bununla da əlilliyin qarşısının alınması məqsədini daşıyır.

Hədəf qrup boy çatışmazlığı olan uşaqlar.

Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı 10-cu baxış üzrə kodlaşma

E23 Hipofizin hipofunksiyası və digər pozğunluqları
Daxil edilib: hipofizin və hipotalamusun xəstəlikləri ilə əlaqədar meydana çıxan sadalanmış hallar
Çıxarılıb: tibbi proseduralardan sonra meydana çıxan hipopituitarizm (E89.3)

E23.0 Hipopituitarizm
Hipoqonadotrop hipoqonadizm
Boy hormonun idiopatik çatmamazlığı
Qonadotropininin və boy hormonunun təcrid olunmuş çatmamazlığı
Kalman sindromu
Loren cırtdanboyluluğu (hipofizar infantilizm)
Hipofizin (doğuşdan sonrakı) nekrozu
Panhipopituitarizm
Hipofizar:
• kaxeksiya
• ƏGO çatmamazlığı
• cırtdanboyluluq
Şixen sindromu
Simmonds xəstəliyi
Fertil yevnuxoid sindrom

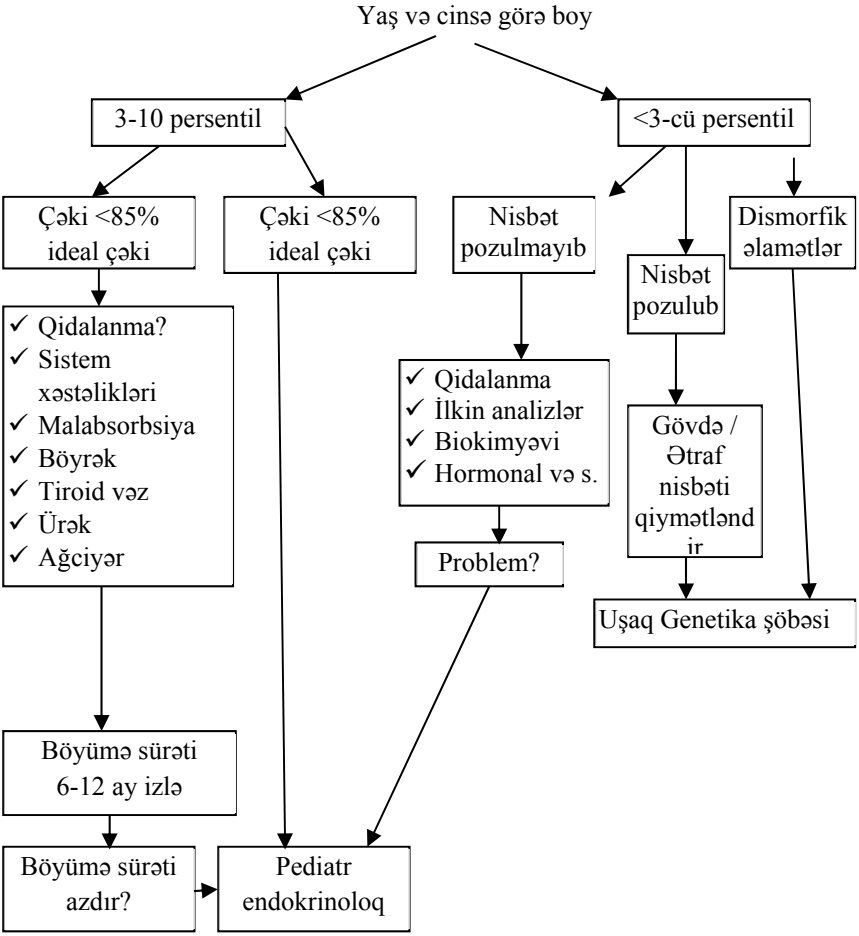
İxtisarlar

AKTH Adrenokortikotrop hormon
BH Boy hormonu
BHÇ Boy hormonu çatışmazlığı
BHSS Boy hormonu stimulyasiya sınaqları
ƏGO Əlavə göstəricisi olmayan
IGF-1 insulinəbənzər böyümə faktoru I (*Insulin-like Growth Factor-1*)
IGFBP-3 insulinəbənzər böyümə faktoru zülalı 3 **(***IGF binding protein 3*)
SDS Normadan kənara çıxmaq dərəcəsi
TSH Tireoid stimuləedici hormon

Giriş

Böyümə, boyatma prosesi uşaq yaşlarında baş verir. Normal böyümə genetik, hormonal, qidalanma, ətraf mühit və s. amillərin təsiri altında baş verir. Genetik faktorlar böyümə prosesinin hər dövründə təsirli olduğu halda, qidalanma faktoru antenatal dövrdən başlayaraq həyatın xüsusilə ilk illərində əhəmiyyətlidir. Hormonal faktorlar da bətndaxili dövrdən başlayaraq cinsi inkişaf dövrünün sonuna qədər böyüməni təmin edən əsas faktorlardandır. Lakin, hər dövrdə müxtəlif hormon qrupu ön plana çıxa bilir. Digər tərəfdən xronik sistem xəstəlikləri, radiasiya, travma, dərman və kimyəvi maddələr və psixo-sosial səbəblər kimi digər ətraf mühit amilləri də uşaqlıq dövrünün hər mərhələsində böyümə prosesi üzərində öz mənfi təsirini göstərə bilər. Buna görə də bu multifaktor təsirlər altında boy qısalıqlarının vaxtında müəyyən edilməsi və vaxtında müvafiq laborator və instrumental müayinələrdən keçirərək diaqnozunun qoyulması çox əhəmiyyətlidir (*Şəkil 1*).

Şəkil 1. Yaşa və cinsə görə boy artırımın qiymətləndirilməsi



Klinik əlamətlər

BHÇ anadangəlmə və qazanılmış, izolə və çoxlu hipofiz hormonları çatışmazlığı ilə birlikdə ola bilər. Klinik əlamətlər çatışmazlıq səbəbinə görə müxtəlif ola bilər.

Anadangəlmə izolə ağır BHÇ-da doğumdan sonra ilk 1 ayda aşkar edilə bilər, amma böyümə çatışmazlığı 6-12 aylığa qədər hiss edilməyə də bilər. Hipoqlikemiyanın olması BHÇ-nın erkən müəyyən olunması üçün əhəmiyyətli əlamətdir.

Anadangəlmə, digər hipofiz hormonları ilə birlikdə BHÇ zamanı sağrı gəlişi, perinatal asfiksiya, mikropenis, iki tərəfli kriptorxizm,

yenidoğulmuşların hipoqlikemiyası və uzanmış sarılıq ola bilər. BHÇ adrenokortikotrop hormon çatışmazlığı ilə birlikdə olarsa hipoqlikemiya daha ağır gedişli olur. BHÇ qonadotropin çatışmazlığı ilə birlikdə olarsa mikropenis, kriptorxizm və skrotal hipoplaziya əlamətləri müşahidə olunur. Tireoid stimuləedici hormon çatışmazlığı ilə birlikdə olan BHÇ-də boy qısalığı daha kəskin biruzə verir və hipotoniya ilə müşayiət edir.

Qazanılmış BHÇ-nin ən çox rast gəlinən səbəbi mərkəzi sinir sisteminin şişləri və sistləridir (kraniofaringioma, Ratke-kleft sisti, araxnoid sist). Görmə problemləri, bitemporal hemianopsi, papil ödem, yuxuda və oyanıq halda baş ağrısı, ürəkbulanma və davranış dəyişiklikləri ən çox rast gələn əlamətlərdəndir. Törəmə hipotalamusdadırsa hipersomnolensiya, iştaha dəyişikliyi, poliuriya, polidipsiya və s. əlamətlər də ola bilər. Bundan başqa kəllə-beyin travması, kranial radioterapiya və cərrahi əməliyyatlar da buna səbəb ola bilər. Autoimmun hipofizit, meningit, ensefalit, sarkoidoz, histiositoz və hemoxromatoz kimi infiltrativ xəstəliklər də qazanılmış BHÇ-yə səbəb olur. Eyni zamanda diabetik ketoasidozun ağırlaşması olan serebral ödem də BHÇ-yə yol aça bilər.

Birincili anadan gəlmə boy hormonu müqaviməti və ya Laron sindromu, qidalanma azlığı, xronik xəstəliklər, pis idarə olunan diabet və xroniki renal xəstəliklər kimi protein-katabolik vəziyyətlərinə bağlı qazanılmış boy hormonu müqaviməti, İGF-1 gen mutasiyası, İGF-1 reseptor müqaviməti, sevgi-diqqət_əskikliyi kimi daha az rast gəlinən hallar da nəzərdən qaçmamalıdır.

BHÇ diaqnostikası

BHÇ diaqnostikasında auksoloji əlamətlərin əhəmiyyəti

Boyun qiymətləndirilməsi üçün əvvəlcə standart qaydalara uyğun şəkildə boy ölçülməlidir. Ölçülən boyun uşağın aid olduğu cəmiyyətin uşaqlarına aid boy normativləri ilə müqayisə olunmalı, normadan kənara çıxma dərəcəsi müəyyənləşdirilməlidir. Böyümə sürəti isə müxtəlif intervallarla ölçülən boyların bir-biri ilə müqayisə edilməsi ilə əldə olunur. 2 yaşdan böyük uşaqların böyümə sürətlərini düzgün qiymətləndirmək üçün ən azı 6 aylıq müddətdə ölçülən boy göstəriciləri müqayisə olunmalıdır.

Nəticə olaraq aşağıdakı hallar müşahidə olan xəstələrdə BHÇ nöqteyi-nəzərindən qiymətləndirilməlidir:

- ► Boy uzunluğu <-2 SDS və son bir ildə böyümə sürəti <-1 SDS olması və ya 2 yaşdan böyük uşaqlarda boy SDS-də 0,5-dən daha çox azalmanın müşahidə olunması
- ► Boy SDS – hədəf boy SDS < -1,5 olması
- ► Boy qısalığı olmayan uşaqların son bir il ərzində böyümə sürətinin -2 SDS və son 2 il ərzində -1,5 SDS-nin olması
- ► İntrakranial şiş əlamətləri
- ► Çoxlu hipofiz hormonu çatışmazlığı əlamətləri
- ► BHÇ-nin yenidoğulmuş dövrünə xas olan əlamətlər

BHÇ-də biokimyəvi göstəricilər

İGF-1 və İGF BP-3 boy hormonunun böyümə prosesinə təsiri təmin edən peptidlərdir və onların qandakı səviyyələri boy hormonunun sintezini əks etdirir. Yaş, cins və cinsi inkişaf mərhələsinə görə normalar müəyyən edilmişdir.

Qidalanma pozulması, hipotireoz, xronik böyrəküstü vəzi çatışmazlığı və xronik xəstəliklər zamanı onların qandakı səviyyələri azalır. Bu xəstəliklər inkar edildikdən sonra əgər İGF-1 və İGFBP-3 analizləri yaş və cinsə görə -2 SDS-nin aşağı olması digər klinik və auksoloji göstəricilər də uyğundursa boy hormonu stimulyasiya sınaqları aparılmalıdır. Əgər İGF-1 və İGFBP-3 nəticələri -2 SDS-dən nisbətən azdırsa illik böyümə sürəti izlənməlidir. Böyümə sürəti aşağıdırsa auksoloji parametrlər və boy hormonu stimulyasiya sınaqları ilə BHÇ diaqnozu qoyulmalıdır. BHÇ zamanı İGF 1 boy hormonunun stimulyasiya sınaqları ilə birgə qiymətləndirilməlidir. Bəzi hallarda İGF-1 normal göstəricisi BHÇ inkar etməyə də bilər.

- ► Qeyd: İGF-1 və İGFBP-3 ilə əlaqədar bir neçə normativ cədvəllər mövcud olsa da Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı tərəfindən qəbul edilmiş konkret bir normativ mövcud deyil.

Boy hormonunun stimulyasiya sınaqları

BHSS aparıldıqda bir çox farmakoloji vasitələrdən istifadə edilir. İnsulin, arginin, klonidin, qlükaqon, L-DOFA (L-dioksifenilalanin), GHRH (*growth hormone* - releasing hormone - somatotropin ifraz etdirən hormon) və s. ilə aparılan sınaqlarda hər bir farmakoloji

vasitəyə xas olan fərqli spesifiklik və sensitivlik mövcuddur. Sınaqlar xəstəxana şəraitində pediatr endokrinoloq tərəfindən aparılır. Test zamanı BH nəticəsi <7 nq/ml isə çatışmazlıq, 7-10 nq/ml arasındadırsa qismi çatışmazlıq, >10 nq/ml isə normal qəbul edilir. İllik böyümə sürəti aşağı olan, klinik əlamətlər və auksoloji parametrləri də uyğun olan xəstələrdə bir BHSS kifayət edir. Şübhəli xəstələrdə sınaq başqa bir dərmanla təkrarlana bilər.

Yalnız 1 testin aparılması məsləhət görülən hallar:

- ✓ Hipofizin bir neçə hormonal çatışmazlığının mövcudluğu zamanı (pasiyentdə laborator təsdiqlənmiş ikincili hipoterioz, ikincili hipokortizimin mövcud olduqda)
- ✓ Pasiyentin şualanmaya məruz qalması
- ✓ BHÇ üçün xas olan MSS-nin patologiyası zamanı (adenohipofizin hipoplaziyası, neyrohipofizin ektopiyası, hipofiz qıfının hipoplaziyası)
- ✓ Pasiyentdə izolə olunmuş BHÇ ilə assosiasiya olunan gen mutasiyaların mövcudluğu və adenohipofizin çoxsaylı çatışmazlığı zamanı (GH 1; GHRHR; HESX 1; LHX 3; PROP 1, PİT 1)
- ✓ İllik böyümə sürəti aşağı olan, klinik əlamətlər və auksoloji parametrlər də uyğun olan xəstələrdə

İlkin sınaq zamanı STH maksimal nəticələri alınarsa (>10 nq/ml) ikinci testin aparılmasına ehtiyac qalmır və diaqnoz inkar olunur. Şübhəli xəstələrdə isə sınaq başqa bir dərmanla təkrarlana bilər.

BHSS zamanı yalançı müsbət nəticələr aşağıdakı hallarda mümkündür:

- ✓ Kompensasiya olunmamış hipoterioz zamanı (birincili və ya ikincili)
- ✓ Uşağın inkişafı zamanı qeyri-əlverişli psixoloji sosial faktorların (qeyri kafi qidalanma, ailə münasibətlərindəki problemlər) mövcudluğu
- ✓ Piylənmə
- ✓ Pubertə dövründə cinsi inkişafın geri qalması
- ✓ Yanaşı gedən müalicə (qlükokortikoidlər, psixotrop preparatlar)

Cinsi steroidlərlə BHSS-ə hazırlıq: pubertat dövrünün başlanmasına az qalan zaman və pubertat dövrün əvvəllərində boy

hormonu sintezi fizioloji olaraq bir qədər azalır. Bu azalma BHÇ və konstitusional böyümə ləngiməsi ilə qarışdırıla bilər və onların inkar edilməsində çətinlik törədir. Məhz buna görə də bu kritik dövrdə BHSS-ni aparmazdan əvvəl cinsi steroidlərlə müdaxilə etmək lazımdır. Ekzogen cinsi steroidlərin tətbiq yaşı ilə əlaqədar ortaq qərar mövcud deyil. Amma Tanner 1-2-ci mərhələlərdə qızlarda 11,5-12 yaş, oğlanlarda isə 13-13, 5 yaşından sonra sınaqların cinsi steroidlərin tətbiqi ilə aparılması məsləhət görülür. Hər iki cinsdə etinil estradiol tətbiq edilə bilər (sınaqdan əvvəlki gecə, bir doza 20-100 mcq/gün və ya 40 mcq/m^2/gün). Bundan başqa qızlarda 3 gün boyunca gündə bir dəfə etinil estradiol 20 mcq, oğlanlarda isə sınaqdan 2-8 gün əvvəl testosteron enantat 100 mq əzələ daxilinə tətbiqi ilə hazırlıq aparıla bilər. Gönç və həmkarları 9 yaşdan böyük və Tanner 1-2-ci mərhələdə olan oğlan uşaqlarında sınaqlardan 7 gün əvvəl bir günlük depo testosteronu ilə 62,5 mq/m^2 dozasında hazırlıq aparılarsa BHSS-də boy hormonu səviyyələrinin yüksəldiyini müəyyən etmişlər. Hətta BHÇ diaqnozu qoyulan bəzi uşaqlarda normal cavab alındığı göstərilmişdir.

BHÇ zamanı genetik araşdırmalara göstərişlər (kariotip)

- ► BHÇ-nin erkən yaşlarda üzə çıxması
- ► Müsbət ailə anamnezi və qohum evliliyi
- ► Ağır boy qısalığı (< 3 SDS)
- ► BHSS-də çox aşağı cavab
- ► İGF-1 və İGF BP3 nəticələrinin çox aşağı olması
- ► İGF generasiya sınağına cavabsızlıq/çox aşağı cavab
- ► Çoxlu hipofiz hormonu çatışmazlığı
- ► Dismorfik sindromlar
- ► Skelet rentgen şəkillərinin normal olduğu qeyri-mütənasib boy qısalığı
- ► Hipotalamo-hipofizar bölgənin instrumental diaqnostikası zamanı qazanılmış üzvi səbəb aşkarlanmazsa genetik araşdırma tövsiyə olunur.

Boy hormonu müalicəsi

Boy hormonu müalicəsinə göstərişlər və müalicənin başlama meyarları

Böyümə hormonu ilə müalicənin həcmi əlavə 1-də (*Cədvəl 1*) göstərilmişdir**.**

Boy hormonu çatızmazlığı (anadangəlmə və qazanılmış): müalicəyə başlamazdan əvvəl böyümə qrafiki, sümük yaşı, boy hormonu stimulyasiya sınaqları aparılır. Böyümə qrafikində boy qısalığı və ya böyümə sürətində azalma varsa, sümük yaşında xronoloji yaşına görə gerilik və boy hormonu stimulyasiya sınaqlarında tam çatışmazlıq varsa müalicəyə başlana bilər. Müalicə üçün 0,025-0,045 mq/kq/gün dozasında boy hormonu inyeksiyası istifadə olunur.

Terner sindromu: Müalicəyə başlamazdan əvvəl böyümə qrafiki, sümük yaşı, kariotip təyini lazımdır. Müalicə zamanı 0,045-0,067 mq/kq/gün dozasında boy hormonu inyeksiyası istifadə olunur.

Noonan sindromu: Müalicəyə başlamazdan əvvəl böyümə qrafiki və sümük yaşı təyin olunmalıdır. Müalicə 0.066 mq/kq/gün dozasında boy hormonu inyeksiyası vasitəsilə aparılır.

Hestasiya yaşına görə kiçik dünyaya gəlmiş uşaqlar: Bu diaqnozla doğulan uşaqlar 3 yaşına qədər boy geriliyini kompensasiya edə bilmədikdə 0,033-0,067 mq/kq/gün dozasında boy hormonu inyeksiyası ilə müalicə olunmalıdırlar. Müalicəyə başlamazdan əvvəl böyümə qrafiki tərtib olunmalıdır.

Xroniki böyrək çatışmazlığı olan uşaqlar: Müalicəyə başlamamışdan əvvəl böyümə qrafiki və xroniki böyrək çatışmazlığını təstiq edən müayinələr aparılır. Boy hormonu inyeksiyası 0,050 mq/kq/gün dozasında vurulur. Boy geriləməsi başlayan andan böyümə zonaları bağlanana qədər müalicə davam edir.

Erkən cinsi yetişkənlik səbəbi ilə GNRH analoqları ilə müalicə alarkən, il ərzində 4 sm-dən az boyu artan uşaqlar: Boy hormonu müalicəsi təyin olunmazdan əvvəl böyümə qrafiki, sümük yaşı təyin olunmalıdır. Müalicə illik boy sürətində azalma başlayan andan

qızlarda 11, oğlanlarda 12 yaşa qədər davam edir. Boy hormonu 0,025-0,045 mq/kq/gün dozasında inyeksiya olunur.

İdiopatik boy qısalığı zamanı: Müalicədən əvvəl böyümə qrafiki, valideyinlərin boyunu dəqiq ölçmək lazımdır. Boy hormonu 0.045-0.067 mq/kq/gün dozasında inyeksiya olunur. Diaqnoz qoyulduğu andan müalicə başlanır, 1 illik nəticəni müşahidə edib müalicənin davamı haqqında həkim tərəfindən qərar verilir.

Boy hormonu çatışmazlığının müalicə prinsipləri

Boy hormonu müalicəsinin qısa zamanda böyümə sürətini artırdığı, müalicənin ilk 2 ilində doza-cavab əlaqəsinin olduğu, geniş doza intervalında müalicənin etibarlı olduğu göstərilmişdir.

Müasir yanaşmaya görə müalicə dozası bədən kütləsinin hər kiloqramına düşən milliqram miqdarına əsasən günlük və ya həftəlik olaraq hesablanır. Ümumiyyətlə məsləhət görülən doza pubertat dövrdən əvvəl 0,025-0,050 mq/kq/gündür.

Maliqnizasiya istisna olmaqla müvafiq analizlər baxıldıqdan sonra BHÇ diaqnozu qoyulan kimi müalicənin başlanması məsləhət görülür.

Hipotalamo-hipofizar sistem şişləri və kəskin leykoz müalicəsindən 2 il sonra boy hormonu müalicəsi verilə bilər.

Qalıq şiş toxuması varsa MRT müayinələrində böyümə müşahidə olunmursa kraniofaringioma zamanı şiş kontrol altına alındıqdan sonra müalicə başlana bilər.

Boy hormonu müalicəsinin qiymətləndirilməsi: uyğun boy hormonu dozasının tətbiq edilməsi ilə 1-ci il ərzində nəticənin alınması çox əhəmiyyətlidir. Çünki, araşdırmalar zamanı müalicənin birinci il müalicənin effektinin son boy ilə bir başa əlaqədar olduğu görülmüşdür. Müalicəyə başlayandan 12 ay sonra ölçülən boy sürəti kifayət deyilsə (böyümə sürəti <-1 SDS (müvafiq persentil əyrilərinə və ya cədvəllərə əsasən)) xəstənin müalicəyə düzgün əməl etməsi və ya diaqnoz yenidən qiymətləndirilməlidir.

► Əgər diaqnozun düzgün olmasına və xəstənin bütün qaydalara düzgün əməl etməsinə baxmayaraq boyun uzanma sürəti azdırsa boy hormonu diaqnoza görə müəyyən olunmuş maksimum dozaya qədər yüksəldilməlidir.

- Diaqnoz yaşı gecikmişsə (qızlarda >10-12 yaş, oğlanlarda > 12-14 yaş) və boy qısalığı ciddidirsə müalicəni yüksək doza ilə başlamaq olar.
- Müalicə müddətində boy hormonuna cavab və təxmini boy hesablamalarına əsaslanaraq dərman dozasında dəyişiklik edilə bilər.

Müalicə müddətində klinik müşahidə

- 3 aydan bir boy, bədən kütləsi, klinik əlamətlər, cinsi inkişaf qiymətləndirilməlidir
- Böyümə sürəti və boy SDS hesablanmalıdır.
- Spinal radiasiya almış və skolioza meyilli olan xəstələrdə bədən nisbətləri qiymətləndirilməlidir.
- 5 yaşdan kiçik xəstələrdə baş dairəsi ölçülməlidir (bax *Əlavə 2*).
- Mümkün yan təsirlər üçün diqqətli anamnez toplanılmalı, kortizol çatışmazlığı nöqteyi-nəzərindən klinik əlamətlər qiymətləndirilməlidir.

Müalicə müddətində laborator və instrumental müayinə

- İGF-1: ən azı ildə bir dəfə
- Tiroid funksional analizləri: ən azı ildə bir dəfə
- Sümük yaşı təyini: 1-2 ildə bir dəfə
- Aclıq qan şəkəri və insulin (riskli xəstələrdə daha ətraflı analizlər)
- Ehtimal olunan yan təsirlərə görə uyğun əlavə analizlər
- Kortizol (şübhəli hallarda)

Müalicəyə digər hormonların əlavə edilməsi

Çoxlu hormon çatışmazlığı ilə gedən hipopituitarizm zamanı digər hormonal müalicə də əlavə etmək lazımdır.

- Kortizol çatışmazlığı varsa öncə hidrokortizon ilə müalicə başlanır (8-12 mq/m^2/gün).
- Hipotireoz zamanı müalicəyə tiroid hormonu əlavə edilir və müalicə müddətində sərbəst T4 norma çərçivəsində saxlanılmalıdır.
- BHÇ diaqnozu erkən yaşda qoyulubsa və böyümə cavabı yaxşıdırsa cinsi hormon müalicəsinə normal xronoloji yaşda başlanır (qızlarda 10-12 yaş, oğlanlarda 12-14 yaş).

► Müalicəyə gec başlanmış və böyümə hormonunun effekti yaxşıdırsa cinsi steroid müalicəsi bir qədər gecikdirilə bilər (qızlarda 13-14 yaş, oğlanlarda 14-15 yaş)

Müalicənin kəsilməsi

Böyümə sürəti ildə 2 cm-dən aşağıdırsa və ya sümük yaşı oğlanlarda >16 yaş, qızlarda >14 yaşdırsa müalicə dayandırılır. Panhipopituitarizm zamanı müalicə dozası lazımı dozaya kimi artırılır və müalicəyə davam edilir.

Boy hormonu müalicəsi zamanı ağırlaşmalar

Boy hormonunun yan təsirləri və xəstəliyin mümükün olan ağırlaşmaları izlənməlidir, müayinələr zamanı anamnez və klinik əlamətlər araşdırılmalıdır. Bunlara insulin həssaslığının azalması ilə əlaqəli olan qanda qlükozanın yüksəlməsi, tam səbəbi bilinməyən intrakranial hipertenziya (psevdotumor serebri), bud sümüyü başı epifiz sürüşməsi, skolioz, pankreatit, adrenal çatışmazlıq, maliqnizasiya (təkrari və ikincili neoplaziyalar) aid ola bilər.

Pubertat dövründə boy hormonu ilə müalicənin xüsusiyyətləri

Boy hormonu çatışmazlığı zamanı boy hormonu müalicəsi alan uşaqlarda yekun boya təsir edən ən vacib faktor pubertatdan əvvəlki dövrdə müalicə ilə əldə edilən boy artımıdır. Pubertat dövründə boy artımı çox olmur. Pubertatdan əvvəl erkən yaşlarda boy hormonu müalicəsi başlanıbsa və pubertatın başlanğıcında təxmin edilən yekun boy, hədəf boya uyğundursa, pubertatda əlavə müdaxiləyə ehtiyac yoxdur. Lakin, müalicə pubertata yaxın dövrdə başlanıbsa və pubertatın əvvəlində boy SDS-si yaxşı deyilsə, təxmin edilən yekun boy < 3 persentildirsə, bu uşaqlarda pubertatda boyu artırmaq üçün boy hormonu dozasını yüksəltmək lazımdır. Tədqiqatlar göstərir ki, boy hormonunun fizioloji dozalarda artırılması yekun boya fayda vermir. Son illərdə aparılan randomizə tədqiqatlara əsasən pubertatda 86 mcq/kq/gün dozasında istifadə olunan boy hormonu yekun boyda 4,6 sm artım vermişdir.

Cədvəl 1 Dövlət Proqramı tərəfindən təmin olunan böyümə hormonu ilə müalicə üçün təlimat

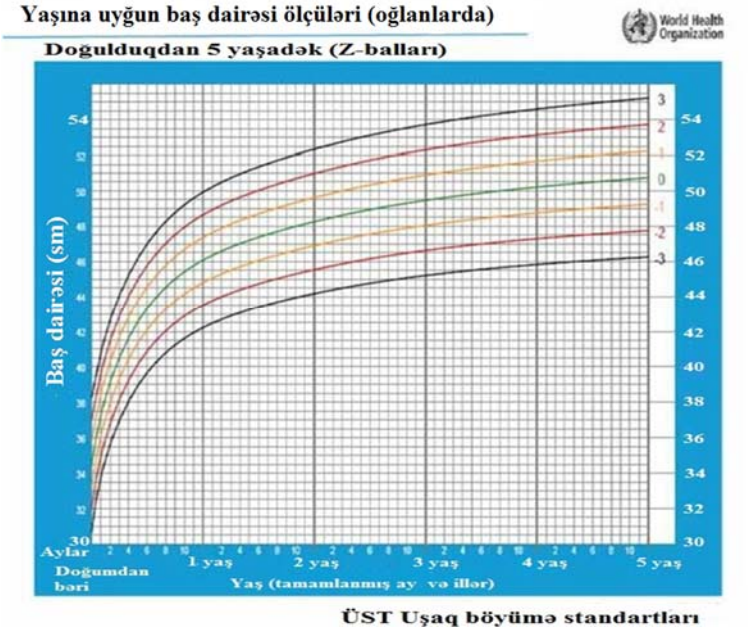
Xəstəlik	Tələb olunan sənədlər			Təminat təsdiq modeli	Doza
	Əlavə lazım olan sənədlər	Sümük yaşı (mil-bilək rentgeni	Böyümə hormonu stimulyasiya sınaqları	Müalicəni necə başlamaq və davam etmək	
Böyümə hormonu çatışmazlığı (anadangəlmə və qazanılmış), Panhipopituitarizm	Böyümə qrafiki	Tələb olunur	Tələb olunur	Müalicə diaqnoz qoyulan andan böyümə zonaları bağlanana qədər aparılmalıdır. Boy zonaları bağlandıqdan sonra müalicə kiçik dozalarla davam edir.	0,025-0,045 mq/kq/gün
Terner sindromu	Böyümə qrafiki	Tələb olunur	Kariotip	Diaqnoz qoyulan andan (erkən diaqnostika zamanı isə boy geriləməsi baş verən andan) böyümə	0,045-0,067 mq/kq/gün

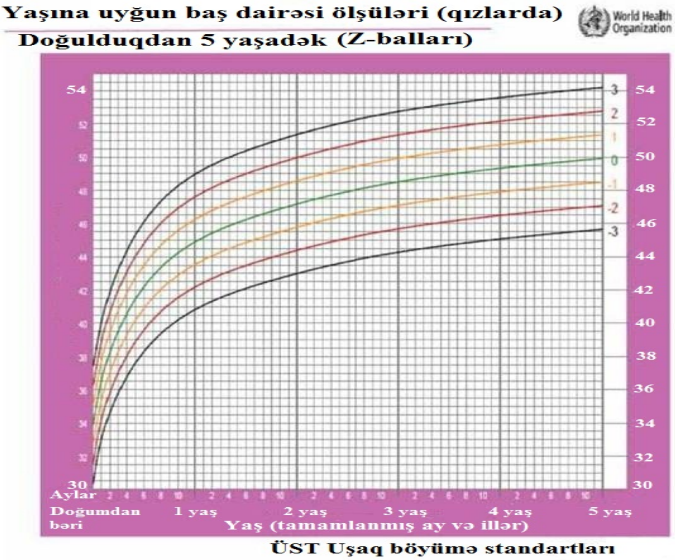
				zonaları bağlanana qədər müalicə davam edir.	
Noonan sindromu	Böyümə qrafiki	Tələb olunur	-	Diaqnoz qoyulan andan (erkən diaqnostika zamanı isə boy geriləməsi başlayan andan) böyümə zonaları bağlanana qədər müalicə davam edir.	0,066 mq/kq/gün
Hestasiya yaşına görə kiçik dünyaya gəlmiş uşaqlar 3 yaşına qədər boy geriliyini kompensasiya edə bilmədikdə	Böyümə qrafiki	Həkimin qərarı	-	Həkim qərarına əsasən 3 yaşdan başlayaraq böyümə zonaları bağlanana qədər aparılmalıdır.	0,033-0,067 mq/kq/gün
Xronik böyrək çatışmazlığı olan uşaqlar	Böyümə qrafiki və xronik böyrək çatışmazlığını təsdiq edən müayinələr	-	-	Boy geriləməsi başlayan andan böyümə zonaları bağlanana qədər müalicə davam edir.	0,050 mq/kq/gün

Erkən cinsi yetişkənlik səbəbi ilə GNRH analoqları ilə müalicə alarkən, il ərzində boyu 4 sm-dən az artan uşaqlar	Böyümə qrafiki	Tələb olunur	-	Boy 25-ci persentildən aşağı düşdüyü vaxtdan qızlarda 11, oğlanlarda 12 yaşa qədər davam edir.	0,025-0,045 mq/kq/gün
İdiopatik boy qısalığı zamanı:	Böyümə qrafiki, pasiyentin hədəf boyunu proqnozlaşdırmaq üçün valideyinlərinin dəqiq ölçülmüş boyu	Tələb olunur		Diaqnoz qoyulduğu andan müalicə başlanır, 1 illik nəticəni müşahidə edib müalicənin davamı haqqında həkim tərəfindən qərar verilir.	0,045-0,067 mq/kq/gün
Pediatr-endokrinoloqlardan təşkil olunmuş işçi qrupun təqdim etdiyi və Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən təsdiqlənən təlimata əsasən pasiyentlərin dərman təminatı endokrinoloqun diaqnozuna və təyinatına bağlıdır. Diaqnozu qoyulmuş patologiyanın doza seçimi həkimin qərarına əsaslanır. Hər pasiyent üçün təlimatda göstərilmiş xəstəliklər üzrə tələb olunan sənədlərin toplanması həkim-endokrinoloq tərəfindən aparılmalıdır. Müalicə müddətində boy hormonu alan uşaqlarda boy artımına həkim-endokrinoloq nəzarət etməlidir.					

Beş yaşdan kiçik uşaqlarda baş dairəsinin göstəriciləri

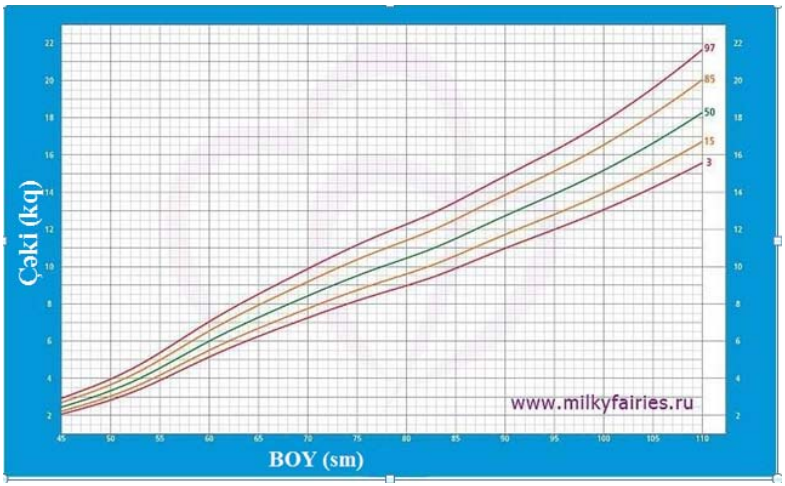
Yaşa uyğun başın dairəsinin ölçüləri (oğlanlar)
Yaşa uyğun başın dairəsinin ölçüləri (qızlar)



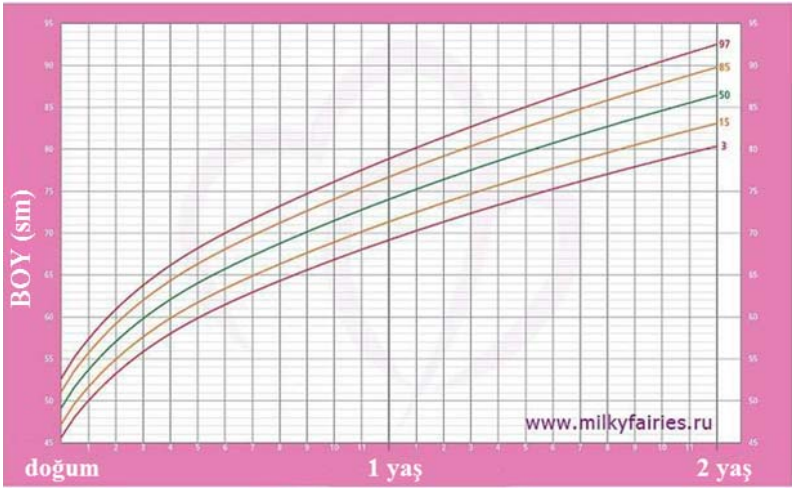


Dünya Səhiyyə Təşkiatının cədvəlləri

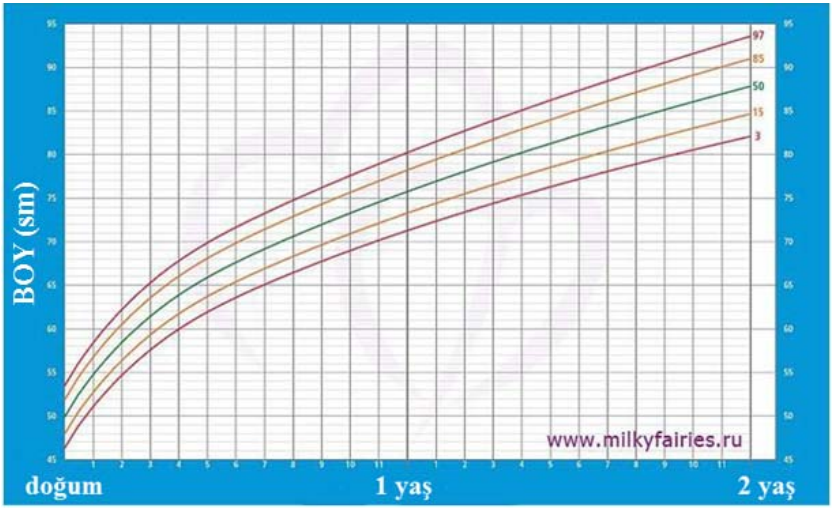
Şəkil 1. Qızlarda boy və çəkinin nisbəti



Şəkil 2. Oğlanlarda boy və çəkinin nisbəti

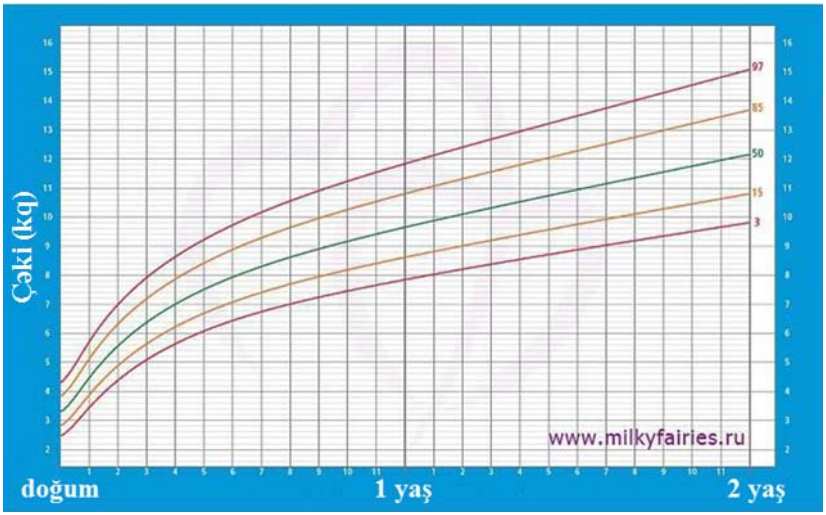


Şəkil 3. Qızlarda boy



Şəkil 4. Oğlanlarda boy

Şəkil 5. Qızlarda çəki



Şəkil 6. Oğlanlarda çəki

<u>Cədvəldən necə istifadə olunur?</u>

- ✓ 3 və 97-ci persentillər (qırmızı əyrilər arasında olanlar ana südü ilə qidalanan 94% sağlam körpələr təşkil edir)
- ✓ 15 və 85-ci persentillər (narıncı əyrilər arasında olanlar ana südü ilə qidalanan 70% sağlam körpələr təşkil edir)
- ✓ median və ya 50 persentil (yaşıl əyridən aşağı və yuxarı olan hissələrin hər birini tam 50% ana südü ilə qidalanan sağlam körpələr təşkil edir)

Ədəbiyyat

1. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US exprience. Horm Res Paediatr 2011:76(suppl3):45-47
2. Bell J, et al. Long term safety of recombinant human growth hormone in chlidren. J Clin Endocrinol Metab 2010: 95(1):167-177
3. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G, Serum İGF-1 and İGF BP3 levels of Turkish children during childhood and adolescense: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Horm Res. 2006:65(2):96-105
4. Carel JC, et al. Long term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab 2012:97(2):416-425
5. Cox LA, Savage MO. Practical Auxology: Techniques of measurement and assessment of skeletal maturity. İn: Gorwth disorders pathophysiology and treatment, 1, Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, Saeger P (Eds), Chapman and Hall, Cambridge, Great Britain 1998.p.225
6. Collet-Solberg PF. Update in growth hormone therapy in children. J Clin Endocrinol Metab 2011: 96(3):573-579
7. Cook DM, Rose SR, A review of guideliness for use of growth hormone in pediatric and transition patients. Pituitary 2012 :15(3):301-310
8. Gluckman PD, Gunn Aj, Wray , et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The international Board of the Kabi Pharmacia İnternational growth study. J Pediatr 1992:121:920
9. Growth hormone research Society. Consensus Guidelinesfor the diagnosis and treatment of gorwth hormone deficiencyin childhood and adolescense: summary statement of growth hormone research society. J Clin Endocrinol Metab 2000:85(11): 3990-3993
10. Hernandez LM, Lee PD, Comacho-Hubner C, İsolated growth hormone deficiency. Pituitary 2007:10:351-7

11. Hibi I, Tanaka T. Final height of patients wıth idiopathic growth hormone deficiencyafter long-term growth hormone treatment. Acta Endocrinol 1989:120:409-415
12. Kirk J. İndications for growth hormone therapy in children. Arch Dis Child 2012:97:63-68
13. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab 2004:89:1030-44
14. Lazer L, Philip M, İs sex hormone primingin peripubertal children prior to growth hormone stimulation test stil appropirate? Horm Res Paediatr 2010:73:299-302
15. London SJ, Yuan JM, Travlos GS, Gao YT, Wilson RE, et al. İnsulin like growth factor-1, İGF binding protein 3 and lung cancer risk in a prospective study of men in China. J Natl Cancer İnst 2002: 94(10):749-754
16. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2009 :38:613-624
17. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. Pediatr Clin North Am 2011:58(5):1167-1179
18. Patel L, Clayton PE. Prediction response of growth hormone treatment. Indian J pediatr 2012:79:229-237
19. Pena Alzaman S, Buchlis J, Miller S, et al. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. J Clin Endokrinol Metab 2001:86:5691
20. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. Growth hormone and IGF research 2009:19:1-11
21. Ranke MB, Orskov H, Bristow AF, Seth J, Baumann G, Consensus on how to measure growth hormone in serum. Horm Res.1999:51 Suppl 1:27-9
22. Robertson PL. Pediatric brain tumors. Prim care 1998:25:323-39
23. Rosenbloom Al, Connor EL, Hypopitutarism and other disorders of the growth hormone – insülin like growth factor-1 axis. İn: Lifshits F. (ed). Pediatric Endocrinology. 5th edition. Marcel Dekker, New York: 2007:65-99
24. Rosenthal S, Cohen P, Clayton P et al. Part II: defining and managing growth hormone treatment failure. Pediatr Endocrinol Rev 2007:4:257-268

25. Saka NH, Akcay T. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşı. ÇEDD yayınları-V, 2014
26. Santen RJ, Brodie H, Simpson R, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. Endocr Rev. 2009:30(4):343-75
27. Tanaka T, Global situation of growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Horm Res1999:51 (Suppl 3): 75-80
28. Watson SE, Rogol AD, Recent updates on recombinant human growth hormone outcomes and adverse events. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013:20(1):39-43
29. Yuksel B, Ozbek MN, Mungan NO, et al. İGF-1 and İGF BP3 levels in healthy children between 0 and 6 years of age. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011: 3:84-8