

# Büyüme Hormonunun Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar

Feyza DARENDELİLER \*

## Büyüme Hormonunu Tedavisinde Kanıta Dayalı Uygulamalar

Büyüme hormonu (BH) tedavisi giderek daha çok sayıda BH eksikliği (BHE) vakasında ve ayrıca, BHE dışında boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda uygulanmaya başlandı.

BH tedavisinin amacı kısa dönemde büyüme hızını arttırmak ve uzun dönemde nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır. BHE'de fizyolojik, BHE dışındaki diğer uygulamalarda ise daha yüksek BH dozları verilmektedir.

BH tedavisine büyüme yanıtını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler arasında BH verilme sıklığı, diğer hormonların varsa eksikliklerinin yerine konması, beslenme durumu, tedaviye başlama yaşı, BH dozu ve tedavi süresi sayılabilir. Tedavi hergün uygulanırsa, ne kadar erken yaşta başlanırsa ve uygun dozlarda verilirse büyüme yanıtı o kadar iyidir. Büyüme yanıtı özellikle prepubertal dönemde yüksektir.

Bu derlemede BH tedavisinin çocukluk döneminde büyüme üzerine etkileri ve olası yan etkileri farklı hastalık gruplarında kanıta dayalı olarak sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Büyüme hormonu, çocukluk çağı, büyüme, yan etki

Çocuk Dergisi 2009; 9(4):158-166

## Growth Hormone Therapy in Childhood: Evidence-Based Approach

Growth hormone (GH) is being used in GH deficiency (GHD) and also in recent years in other indications that go with short stature. The aim of GH therapy is to increase the growth velocity at short term and improve final adult height at longterm. Physiological doses of GH are used in GHD and higher doses in non- GHD conditions.

There are several factors that have an effect on the growth response on GH treatment. The frequency of injections, replacement therapy of other hormones, if necessary, nutritional status, age at onset of therapy, GH dose and duration of therapy are some of these confounding factors. If GH therapy is given daily in adequate doses and started at younger ages the growth response will be better. The prepubertal period is very important in obtaining a good growth response.

In this paper, the effects of GH therapy on growth in different disorders in childhood and possible adverse effects will be reviewed with an evidence based approach.

**Key words:** Growth hormone, childhood, growth, adverse effect

J Child 2009; 9(4):158-166

1980'lerin ortalarında rekombinan insan büyüme hormonunun (BH) kullanım alanına sunulması ile giderek daha çok sayıda BH eksikliği (BHE) vakasında ve ayrıca, BHE dışında boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda BH tedavisi uygulanmaya başlandı. Tablo 1'de BHE ve BHE dışındaki hastalıkların ABD ve AB'de kullanım onayı aldıkları yıl ve önerilen BH dozları görülmektedir <sup>(1)</sup>.

BH tedavisinin amacı kısa dönemde büyüme hızını arttırmak ve uzun dönemde nihai boyun iyileştirilmesini sağlamaktır. BHE'nin aksine BHE dışındaki uygulamalarda verilen BH dozları fizyolojik dozların üzerindedir. BH her gün sc uygulama yolu ile akşam saatlerinde verilir.

Dışarıdan verilen BH, endojen BH ile aynı BH reseptörlerine (BHR) bağlanmakta ve benzer hücre içi sinyal cevabını uyarmaktadır. BH tedavisi ile BH'ye bağlı peptidler ve özellikle insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve IGF-1 bağlayıcı protein (IGFBP-3) artmaktadır. Ancak, serum IGF-1 düzeyleri ve büyüme arasında her zaman kesin ilişkisi olma-

**Alındığı tarih:**

**Kabul tarihi:**

\* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

**Tablo 1. BH tedavisinin uygulandığı durumlar ve kullanılan BH dozları.**

Hastalık	ABD'de onay	AB'de onay	BH dozu (ug/kg/g)
BHE	1985	1985	25-30
KBY	1993	1995	50
TS	1996	1990 (Fransa) 1993	50-54
SGA	2001	1995 (Fransa) 2003	35-70
İBK	2003	-	53
SHOX eksikliği	2006	-	50
PWS	2000	200	35

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AB: Avrupa Birliği

Diğer kısaltmalar metin içinde sunulmuştur.

yabilir. BH tedavisinin etkinliğinin ve ayrıca güvenirliliğinin değerlendirilmesinde serum IGF-1 düzeylerinin izlemi çok önemlidir. BH tedavisine büyüme yanıtını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler arasında BH verilme sıklığı, diğer hormonların varsa eksikliklerinin yerine konması, beslenme durumu, tedaviye başlama yaşı, BH dozu ve tedavi süresi sayılabilir. Tedavi hergün uygulanırsa, ne kadar erken yaşta başlanırsa ve uygun dozlarda verilirse büyüme yanıtı o kadar iyidir. Büyüme yanıtı özellikle prepubertal dönemde yüksektir <sup>(2)</sup>.

BH onay almış indikasyonların yanı sıra boy kısalığı ile giden Noonan sendromu gibi çeşitli sendromlarda ve hipokondroplazi gibi iskelet displazilerinde büyümeyi artırıcı etkisi nedeniyle ve anabolik ve lipolitik etkisi nedeniyle kistik fibroz, juvenil idyopatik artritis gibi hastalıklarda metabolik amaçlı kullanılmaktadır. Bu makalede sadece çocukluk döneminde ve onay almış hastalıklardaki kullanımına değinilecektir.

### Büyüme hormonu eksikliği

**Büyüme:** Tedavi almayan BHE'de nihai boy her zaman 3. persantil altındadır ve BH eksikliğinin derecesine göre bazı vakalar çok kısa olabilir (~120-130 cm). BH eksikliği sıklığı 1/3.500-1/4.000'dir. Sıklıkla idiopatik nedenli olan BH eksikliğinde doğum tartısı ve boy normal veya normalin alt sınırlarına yakındır. Büyüme hızı 6-9 aydan sonra düşmeye başlar, ancak boy kısalığı 5-6 yaşlarına kadar fark edilmeyebilir. Perinatal asfiksi öyküsü olabilir. Vücut oranları normal, boya-göre-tartı yüksek, kemik yaşı geridir. Puberte sıklıkla gecikir. Sütçocukluğu döneminde

hipoglisemi veya erkeklerde mikropenis BHE'nin belirtileri olarak ele alınır. Bunların dışında BH gen delesyonuna bağlı doğumsal BHE'de, BHE'nin hipofiz bezinin intrauterin dönemde oluşması ve farklılaşmasına neden olan transkripsiyon faktörlerinin mutasyonları ile giden diğer genetik nedenlerinde ve BH reseptör gen defekti sonucu IGF-I yapılamamasına bağlı Laron sendromu gibi BH'ye direnç durumlarında ağır ve erken boy kısalığı görülür ve bir yaş gibi boy normal değerlerin çok altındadır.

BHE'nin diğer nedenleri organik nedenler olup, orta hat defektleri gibi yapısal beyin anomalileri, kraniofaringioma gibi beyin tümörleri veya histiositoz gibi infiltratif nedenlere bağlıdır. Bu durumlarda BHE'nin yanı sıra diğer hipofiz hormon eksiklikleri de sıklıkla görülür. Malign hastalıkların tedavisinde kullanılan kranial ve/veya kraniospinal radyasyon ve/veya kemoterapiye bağlı gelişen izole BHE veya panhipopituitarizm gelişebilir. BHE'de boy kısadır (3. persantilin ya da -2SD değerinin altında, ağır vakalarda -3 SD altında) veya boy normal sınırlarda olsa da hedef boy ortalamasından 2 SD'den (9-10 cm) daha geridedir. Büyüme hızı çocuğun yaş grubu için beklenenden düşüktür <sup>(3)</sup>. **Büyüme geriliği nedenleri:** Postnatal dönemde büyüme üzerine etki eden en önemli hormonlardan birisi BH olduğu için BHE'de büyüme yavaştır ve nihai boy kısa kalır. BH etkisini karaciğerde ve diğer dokularda üretimini uyardığı IGF-1 aracılığı ile gerçekleştirir. BHE'nin hormonal tanısı için tek bir serum örneğinde BH değerlendirilmesi kesinlikle yetmez; kesinlikle belirli uyarılar ile BH yanıtını değerlendirmek gerekir. İki BH testinde doruk BH değerinin 10 ng/mL (20 mÜ/L) altında olması BHE eksikliği tanısını koydurur. Ağır vakalarda BH düzeyi 7 ng/mL altındadır. Son yıllarda BHE eksikliği tanısında IGF-1 ve IGF-1R3 düzeylerinin değerlendirilmesi önem kazanmıştır. IGF-1 değerlerinin yaşa bağımlı olduğunu ve ergenlikte arttığını bilmek gerekir. Beslenme ve tiroid durumu IGF-1 düzeyini etkiler. Malnütrisyon ve hipotiroidide IGF-1 düşüktür. Özellikle 6 yaşın altında normal çocukların ve BHE eksikliği vakalarının IGF-1 düzeyleri, birbiriyle örtüşebilir. IGF-1'in yaş ve cinsine göre değerinin -2SD altında olması BHE'ni kuvvetle düşündürür. -1 ve -2 SD arasında ise olasılık vardır <sup>(4-12)</sup>. **BH tedavisinin etkinliği:** BHE tedavisinde bugün rekombinan yöntemle elde edilmiş biyosentetik BH kullanılmaktadır. Daha eski yıllarda kullanı-

lan insan hipofizi kaynaklı BH, yavaş gelişen bir ensefalopati olan Creutzfeldt-Jakob hastalığına yol açabildiğinden 1985 yılından bu yana kullanılmaktadır. Genellikle kullanılan rekombinan BH dozu 0.025-0.035 mg/kg/gün'dür. Puberte döneminde doz artırılabilir. Tedaviye yanıtın tedaviye başlama yaşı, enjeksiyon sıklığı, kullanılan doz, tedaviye başlandığında boy uzunluğunun hedef boya göre düşüklük derecesi gibi etmenlerle ilintili olduğu gösterilmiştir. BH tedavisine tanı konur konmaz erken yaşlarda başlanmalıdır. İlk yıl büyüme hızı çok artar (8-9 cm/yıl), daha sonraki yıllarda bazal değerlere göre yüksek, ancak tedavinin ilk yılına göre daha düşüktür. İdeal olarak BH tedavisine büyüme tamamlanana kadar (pratikte yıllık büyüme hızı < 2 cm olana ya da kemik yaşı kızlarda 14 yaş, erkeklerde 16 yaşa erişene kadar) devam etmek gerekir. Tedavi sırasında hipotiroidi gelişebilir veya adrenal yetersizlik görülebilir. Bu nedenle belirli aralarla tiroid ve adrenal işlevlerini kontrol etmek gerekir. Gerek tedaviye uyum gerekse güvenilirlik açısından mutlaka belirli aralarla IGF-1 ve IGFBP-3 tayini gerekir. Çoğul hipofiz hormon eksikliklerine diğer eksik hormonların da yerine konması gerekir. TSH eksikliğinde L-tiroksin (genellikle 100 µg/m<sup>2</sup>/gün, ancak T4 düzeylerine göre doz ayarlanır), ACTH eksikliğinde hidrokortizon (7-10 mg/m<sup>2</sup>/gün, ancak stres durumlarında artırılır), gonadotropin eksikliğinde puberte yaşlarında kızlarda estrogen, erkeklerde testosteron ile uygun düzende puberte indüklenir (13-17).

**Güvenirlilik:** BH oldukça güvenli bir ilaçtır, komplikasyonlar enderdir. Lösemi sıklığını ya da beyin tümörlerinin yinelenme olasılığını artırmadığı gösterilmiştir. Tümör sonrası gelişen BHE'nin tedavisinde kullanıldığında sekonder tümör oluşumunu küçük oranda artırdığına dair veri bulunmakta, ise de bu konuda daha uzun süreli ve dikkatli izlem gerekir. Tedavi sırasında hiperinsülinemi oluşmakta ancak glukoz toleransı bozulmamaktadır. Tip 1 diyabet sıklığını artırmaz. Ender bir komplikasyon psödotümör serebridir. Bu komplikasyon, BH tedavisi sırasında baş ağrısı, bulantı, ataksi, görme bozukluğu gibi belirtilerle ortaya çıkar. Femur başında epifiz kayması ve skolyozda ağırlaşma görülebilir. Prepubertal jinekomasti, nevuslarda büyüme diğer nadir komplikasyonlar arasındadır. Turner sendromu (TS), kronik böbrek yetersizliği (KBY), Prader Willi sendromu (PWS) gibi durumlarda BH kullanıldığında bu yan etkiler daha siktir (18-20).

## Kronik böbrek yetersizliği

**Büyüme:** Genellikle KBY olan çocukların % 36'sında boy 3. persantil altına düşer (21). Büyüme geriliği artmış morbidite ve mortalite ile birliktedir. Eğer KBY sütçocukluğunda başlamışsa, ilk 2 yılda büyüme bozukluğu gelişir. Sıklıkla eşlik eden beslenme bozukluğu vardır. Daha sonra büyüme hızı normal düzeylerde devam eder, ancak büyümede yakalama olmaz. Puberte geç ve pubertal büyüme baskılıdır. Nihai boy çoğunlukla hedef boyun altında ve ~ yarısında 3. persantil altındadır (22).

**Büyüme geriliği nedenleri:** Altta yatan böbrek hastalığının ağırlığı, malnutrisyon, asit- baz dengesizliği, hiperparatiroidi ve BH-IGF-I eksikliğindeki değişiklikler gibi çeşitli faktörler sorumludur. Böbrekten BH klirensi düşük olduğu için BH düzeyleri yüksektir. Karaciğerde BHR ekspresyonu azalmıştır ve bunun göstergesi olarak BH bağlayıcı protein (BHBP) düşüktür. Ayrıca BHR'nin hücre içi sinyal mekanizması da bozuktur. Sonuçta, IGF-I / IGFBP-3 oranı ve serbest IGF-I düşüktür. Ayrıca böbrek klirens bozukluğu sonucu IGFBP-1,2,3 ve 6 düzeyleri artar (23). BH tedavisinin etkinliği: Kısa ve uzun dönem çalışmalarda BH tedavisinin büyüme hızını artırdığı ve Cochrane veri tabanında belirtildiği gibi uzun dönemde boyun 1.0-1.5 SDS (7-11 cm) arttığı gösterilmiştir (22). Büyüme hızlanması özellikle ilk yıllarda gerçekleşmekte ve daha sonra sabit bir tempoda devam etmektedir. Ancak, kesinlikle KBY'nin getirdiği diğer ek bozuklukların da tedavi edilmesi gerekir.

**Güvenirlilik:** BH tedavisi böbrek transplantasyon öncesinde uygulanmaktadır. Transplantasyon sonrası greft rejeksiyon sıklığında özellikle rejeksiyon öyküsü olanlarda artış olabilir (24). Ancak, transplantasyon sonrası BH kullanımını ile ilgili başarılı sonuçlar da bildirilmektedir (24). Genel olarak böbrek fonksiyonlarında bozulma olmamaktadır (25). Diğer korkulan bir komplikasyon glukoz tolerans bozukluğu (GTB) ve tip 2 DM gelişme riskidir. Genel olarak bu komplikasyon post-marketing sürveyans çalışmalarında % 1 dolayındadır (26). Bu riskler açısından hastanın kesinlikle izlemi gerekir.

## Turner Sendromu

**Büyüme:** TS'de düşük doğum tartısı ve boyu, süt çocukluğunda ve çocuklukta yavaş büyüme ve pubertal sıçramanın olmaması boy kısalığından sorumlu-

dur. Genelde erişkin boy toplum ortalamasından ~20 cm daha kısadır (27,28). Boy orantısızdır. **Büyüme geriliği nedenleri:** BH sekresyonu normal olmakla birlikte serbest IGF-I düşük ve IGFBP-3 proteolizi artmıştır. IGF-I direnci de olabilir. Boy kısalığı esas olarak X kromozomunun kısa kolunun distalinde (psödotozomal bölge) yer alan SHOX geninin bir kopyasının hoployetersizliğinden kaynaklanır (29). **BH tedavisinin etkinliği:** Bu konuda kısa ve uzun dönemli çok çalışma olmasına rağmen, yeni yayınlanan Cochrane veri bazında (30) BH tedavisinin randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'da denendiği sadece 4 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birincisinde (31) TS'de BH tedavisinin sonuçları tarihsel kontrollerde karşılaştırıldığında 7.4 cm'lik bir kazanç elde edilmiştir. Bu çalışmada östrojen (E2) tedavisi 14 yaşta başlatılmıştır. BH dozu 54 µg/kg/g'dir. İkinci çalışmada (32) (BH dozu ~ 54 µg/kg/gün), E2 tedavisi 12 yaşında başlayanlarda erişkin boy tarihsel kontrollere göre 5.1 cm artmış iken, 15 yaşta başlayanlarda kazanç 8.4 cm olmuştur. ABD'de başlatılan çok merkezli, randomize, uzun süreli doz-yanıt çalışmasında 232 TS'li kız 39 veya 51 µg/kg/gün dozunda BH tedavisi ve düşük doz E2 veya oral plasebo almıştır. Tüm grupta nihai boy 148.7 cm (5 cm'lik kazanç) iken, yüksek doz BH ile nihai boy 150.4 cm olmuştur (33). Bu konuda tek randomize çalışma Kanada'dan olup, BH tedavisi alan grubun (43 µg/kg/gün) nihai boyu tedavisiz gruba göre 7.2 cm daha fazladır (34). Genelde kazanç 5-8 cm/5-8 yıldadır. Ancak, bireysel yanıt çok değişkendir. Genelde ilk çalışmalar E2 tedavisinin geç başlatılmasından yana idi. Ancak, son bir çalışmada ~ 12 yaşlarda verilen çok düşük doz E2 ile büyümenin arttığı gösterildi. Ayrıca E2 tedavisinin geciktirilmesinin kemik mineral yoğunluğu (KMY), psikolojik durum ve kardiyovasküler hastalıklar açısından çeşitli riskleri olabilir. Bu nedenle BH tedavisine erken yaşlarda başlamalı, puberte öncesi yeterli büyüme sağlanmalı ve E2 tedavisi normal yaşlarda başlanmalıdır. Geç başvuranlarda zayıf bir anabolizan olan oxandrolon BH ile birlikte verilebilir. TS'de BH tedavisinin ~ 9 ay gibi çok erken yaşta başlanması erken yaşlarda görülen büyüme yavaşlamasını önlemekte ve 4-6 yaşlarda boy kazancı sağlamaktadır. Bu nedenle bugün önerilen BH tedavisinin büyümenin yavaşladığı zaman başlanmasıdır (35). **Güvenirlilik:** TS'li hastalar karbonhidrat metabolizma bozukluklarına eğilimlidir. Genel olarak bu konuda BH tedavi sonuçları tatminkâr olmak-

la birlikte, postmarketing sürveyans çalışmalarından birinde TS dahil diğer BH kullanan hastalarda tip 2 DM riski 6 misli fazla bulunmuştur (36). Ancak, bu çalışma metodolojik bazı sorunlar vardır. Ayrıca BH yanında birlikte kullanılan oxandrolon insülin direncini (IR) arttırmaktadır. Özellikle ailede tip 2 DM gibi bir risk faktörü varsa, kan şekeri yakından izlenmelidir (14). Bir diğer risk retrospektif çalışmalarda BH tedavisi ile artmış otitis mediadır. Ancak, yeni bir prospektif çalışmada bu risk tedavi alan ve almayanlarda benzer bulunmuştur (1). TS'de genel olarak skolyoz ve kifoz fazladır ve % 10-20 arasında görülür. BH ile artan büyüme hızı ile bu risk artabilir. Femur başı epifiz kayması (20) ve nevüslerde artma diğer risklerdir. Ancak, özellikle nevüs artışı konusunda yeterli kanıt yoktur. Diğer bir korkulan durum ender, ancak fatal olabilecek aort anevrizması ruptürüdür. BH'nin bu açıdan olumsuz etkisi saptanmamıştır.

### SHOX EKSİKLİĞİ

SHOX geni, X ve Y kromozomlarının distal uçlarında psödotozomal bölgelerde yer alır ve uzun kemik büyümesini uyaran bir homeodomain transkripsiyon faktörünü kodlar. SHOX haployetersizliği TS dışında Leri Weill sendromunda (LWS) % 50-70, idyopatik boy kısalığında (İBK) ise, % 2-3 oranında boy kısalığından sorumludur (29). SHOX prevalansı 1/2500 arasındadır (37). **Büyüme:** Klinik bulgular geniş bir spektrum gösterir. Tek boy kısalığından ağır mezomelik iskelet displazisine kadar gidebilir (ön kol ve alt bacak kısalığı). Özellikle ağır formlarda puberte biraz erken ve pubertal hızlanma azdır ve nihai boy belirgin kısadır. Ancak, hafif formlarda 3. persantilde devam eden bir büyüme olur ve nihai boy normal aralığın alt sınırına yakın olur. LWS'da nihai boy -5.5 ve +0.1 arasında bulunmuştur. Kızlarda erkeklere göre tablo biraz daha ağırdır (38,39). **Büyüme geriliği nedenleri:** SHOX geni fetal yaşamda iskelette eksprese olur, özellikle kemik iliği fibroblastları ve proliferatif kondrositlerde bulunur. SHOX eksikliğinde kondrosit proliferasyonunda belirgin organizasyon bozukluğu vardır. Ayrıca SHOX geninin normal kopya sayısı ile boy arasında doza bağımlı ilişki vardır. SHOX gen fazla dozunda (cins kromozom poliploidi) uzun boy vardır. SHOX geninde en az 50 mutasyon bildirilmiştir. Genelde büyük delesyonlar olmakla beraber diğer mutasyonlar da görüle-

bilir. Genetik dominant SHOX defektinin değişken penetransı veya epigenetik etkiler nedeniyle aynı mutasyonu olanlarda boy çok farklı olabilir <sup>(37)</sup>. **BH tedavisinin etkinliği:** Bu konuda çeşitli vaka bildirimleri olmakla beraber, son yıllarda yapılan yeni bir RKÇ'da <sup>(40)</sup> tedavinin ilk iki yılında BH tedavisi alan grupta büyüme hızı tedavi almayan gruba göre anlamlı daha yüksek bulundu. Yanıt TS'de görülen yanıtla benzerdir. Henüz son boya ulaşmış vakalarla ilgili veri yoktur. **Güvenirlilik:** Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

### Gestasyon yaşına göre küçük doğan çocuk (SGA)

SGA doğan çocukların % 10-15'inin büyümede yakalama yapmadığı göz önüne alınırsa, kısa boylu SGA sayısı toplumda 2-3/1.000 civarındadır. **Büyüme:** Genelde SGA doğan çocukların % 85-90'ı büyümede yakalama yapar. Altı aylıktaki boy nihai boyun iyi bir göstergesidir. Büyümede yakalama yapamayanlar çocukluk çağında alt normal bir hızda büyür. Ergenlik biraz erken ve hızlıdır. Pubertal büyüme azdır ve nihai boy ~ 7 cm (1 SD) veya hedef boya göre ~ 4 cm geridir. Kısa erişkinlerin % 20'i SGA'ya bağlıdır <sup>(41,42)</sup>. **Büyüme geriliği nedenleri:** SGA doğumun anneye, fetusa ve plasentaya bağlı çeşitli nedenleri olabilir veya ~ % 40 vakada idyopatikdir. Postnatal dönemde kısıklık çeşitli nedenlere bağlıdır. Hücre hipoplazisi, BH-IGF-1 ekseninde değişiklikler, BHR'de ekson3 varlığı/yokluğu ile giden polimorfizm, bazı ender durumlarda IGF-1 gen mutasyonları veya polimorfizmler bazı nedenlerdir. Silver Russel fenotipi olanlarda IGF-2 ekspresyon azlığı gösterilmiştir. IGF-1 tip 1 reseptörde bozukluk olabilir <sup>(43,44)</sup>. **BH tedavisinin etkinliği:** AB'de SGA'da BH tedavi indikasyonu boyun -2.5 SD altında olması, büyüme hızı SDS'sinin 0'ın altında olması ve en erken 4 yaşta başlanmasıdır. Bu konuda yayınlanan bir meta analizde (n: 28) nihai boyun 1.0-1.4 SD arttığı gösterilmiştir (BH dozu 34 ve 69 µg/kg/gün olarak) <sup>(45)</sup>. Bir diğer meta analizde (n: 56) 34 µg/kg/gün BH dozu ile boyda 1.9 SD ve 69 µg/kg/gün dozunda 2.2 SD artış saptanmıştır <sup>(46)</sup>. Tedaviye geç ve peripubertal yaşlarda başlanırsa kazanç 0.6 SDS gibi düşük olabilir <sup>(47)</sup>. Genelde BH tedavisi ile 1 cm/ tedavi yılı gibi bir kazanç beklenebilir. Başlangıçta hedef boydan fark ne kadar fazla ise, yaş küçükse, tedavi süresi uzunsa ve BHR'de ekson3 kaybı varsa yanıt daha iyidir. Yüksek doz BH tedavisi aralarında

tedavisiz bırakma şeklinde yapılan aralıklı tedavi pek önerilmemektedir. **Güvenirlilik:** BH tedavisi almamış SGA'larda IR riski fazladır, ancak çocukluk çağında tip 2 DM riski yoktur. Bu nedenle BH tedavisi alan SGA'lı çocuklar yakından incelenmiştir. BH tedavisi sırasında hiperinsülinemi gelişmekte, ancak tedavi kesilince geçmektedir <sup>(48)</sup>. Farmako-epidemiolojik çalışmalarda bu açıdan yan etki bildirilmemiştir <sup>(49)</sup>. Ancak, tedavi öncesinde ve sırasında kan şekeri ve insülin düzeyleri bakılmalı ve izlenmelidir <sup>(50)</sup>. IR dışında SGA'lı erişkinlerde metabolik sendromun diğer bulguları da sıktır. Ancak, BH tedavisinin uzun dönemde bu yan etkileri arttırmadığı konusunda bilgi yoktur.

### İdyopatik boy kısalığı (İBK)

Boyun < 3. persantil (-2 SD) olması, normal doğum tartısı; normal vücut oranları, kronik organik hastalık olmaması, psikososyal bozukluk olmaması, büyümenin normal veya yavaş olması İBK tanı kriterleridir <sup>(51)</sup>. Yapısal boy kısalıkları ve ailevi boy kısalıkları da bu grubun içine girer. Normal toplumda % 2 çocuğun boyu kısadır. % 80'inde altta yatan neden belli değildir. Bu durumda İBK prevalansı 16/1.000'dir. BH tedavi indikasyonunda boyun -2.25 SDS altında olması önerilmiştir. Bu durumda ABD'de BH tedavisine aday çocukların sıklığı 9/1.000'dir. Bugün bunların ancak % 1'ine tedavi verilmektedir <sup>(1)</sup>. **Büyüme:** Doğum boy ve tartı normaldir ve daha sonra büyüme temposu yavaşlar ve okul yaşlarında boy -2.0 SD altına düşer. Daha sonra bu çocukların büyümeleri 3. persantile paralel gider. Pubertede biraz hızlanma olabilir ve nihai boy hedef boydan 1 SD geri olur. Kemik yaşına göre hesaplanan nihai boy prediksyonları genelde doğru olmaz. Çocukların % 74'ünde boy -2 SD altında, geri kalanında da alt normallerdedir <sup>(52-54)</sup>. **Büyüme geriliği nedenleri:** Bazı vakalarda gen defektleri saptanmıştır: BH1 geninde polimorfizm; bioaktif BH (molekülün tersiyer yapısını bozan ve intrasellüler disülfid bağlarından sorumlu sistein molekülünü serine değiştiren mutasyon) bunlardan bazılarıdır. BH sekretog reseptörde (GHSR) missense mutasyon bazı vakalardan sorumlu olabilir. IGF-1 sekresyon, metabolizması veya etkilerinde bozukluk olabilir. İBK vakalarının % 30 -50'sinde IGF-1 düşüktür. ALS mutasyonları, % 2-3 vakada SHOX gen defektleri, BH salgılayan hücrelere karşı antikolar veya beslenme bozukluğu

diğer nedenlerdir <sup>(1)</sup>. **BH tedavisinin etkinliği:** Bu konuda yapılan ilk RKC'de <sup>(55)</sup> (n: 71), nihai boy BH tedavisi alan grupta -1.8 SDS iken, plasebo grubunda -2.3 bulundu. Kazanç 0.51 SDS (3.7 cm idi). Avrupa kaynaklı diğer çalışmalarda <sup>(56,57)</sup> (n:239), 34 ve 53 µg/kg/gün doz karşılaştırılması yapılmış ve yüksek dozla kısa ve uzun dönem yanıt daha iyi bulunmuştur. ~ 6 yıl tedavi sonunda nihai boyda 5.4 ve 7.2 cm'lik kazanç sağlanmıştır. Kemik yaşı ilerlemesi normal bulunmuştur. Bu konuda yapılan meta analizlerden ilkinde <sup>(58)</sup>, BH ile kazanç 5-6 cm bulunmuştur. Cochrane veribazındaki analizde kazanç 3-7 cm bulunmuştur <sup>(59)</sup>. Özet olarak kazanç 1 cm/tedavi yılı başıdır. BH tedavi indikasyonu boyun -2.25 SD altında olması ve öngörülen nihai boyun toplum normlarının altında olmasıdır. Yeni bir farmakoepidemiolojik çalışmada (n: 8000) 43 µg/kg/g dozunda verilen BH ile İBK çocuklarda ilk yıl büyüme hızı 8.6 cm/yıla çıkmış ve sonraki 7 yılda düşmele birlikte yüksek seyretmiştir. Boy SDS'si -2.9'dan 7 yıl sonra -1.2'e çıkmıştır <sup>(60)</sup>. Ancak, BH tedavisine yanıtta bireysel farklılıklar çoktur. IGF-1 yanıtına göre doz ayarlaması kısa dönemde yapılabilir, ancak uzun dönemde pek yol gösterici olmayabilir. Yanıtı etkileyebilecek faktörler tedavi başlama yaşının küçük olması, BH doz ve tedavi süresi, hedef boydan uzaklık gibi faktörlerdir. Yine d3GHR varlığı yanıtı etkileyebilir. Ancak, bu konuda çalışmalar çelişkilidir. **Güvenirlilik:** Yan etkiler diğer tanı gruplarına göre daha azdır. Farmakoepidemiolojik çalışmalarda da yan etkiler artmış bulunmamıştır <sup>(20,60,61)</sup>.

### Prader Willi Sendromu

PWS hipotoni, ilk aylarda beslenme ve emme bozukluğu, ilk 1-2 yıldan sonra aşırı iştah artışı, ilerleyici bir obesite, hipogonadizm, kriptorşidi, zeka geriliği, davranış bozuklukları ve psikolojik bozukluklarla karakterizedir. Solunum ve uyku bozuklukları (uyku apne gibi), kısa nihai boy ve dismorfik yüz görünümü, küçük el ve ayaklar diğer özelliklerdir <sup>(62)</sup>. % 70-75 vakada paternal 15q11-q13'de delesyon söz konusudur. % 20-25 vakada aynı bölgenin maternal disomisi söz konusudur. % 2-5 imprinting mutasyonlar ve % 1'de dengeli translokasyon vardır <sup>(63)</sup>. **Büyüme:** PWS'de ilk yıllarda beslenme bozukluğu nedeniyle büyüme 3.persantil civarındadır. Kızlarda 10, erkeklerde 12 yaşına dek boy 10.persantil civarındadır. Bundan sonra büyüme yavaşlar. PWS büyüme eğri-

rinde boy 50 persantil değeri, 12-14 yaşlarda normal 5.persantilin altına inerken, tartı 50. persantili normal eğrilerdeki 95. persantil civarındadır. Ortalama nihai boy erkekte 155, kadında 148 cm'dir <sup>(64)</sup>. Alman PWS çalışmasında ortalama nihai boy değerleri erkekte 162 ve kadında 150 cm'dir <sup>(65)</sup>. Hauffa'nın serisinde ise, bu değerler 159 cm ve 149 cm'dir <sup>(66)</sup>. Vücut kompozisyonu incelendiğinde bu çocuklarda yağ oranı yüksek, kas kitlesi ise düşüktür. Kas kitlesi yaşla daha da düşer. KMY düşüktür. Kas kitlesinin düşüklüğü ve fizik aktivitenin azlığı, düşük enerji tüketimini açıklayabilir. Morbidite ve mortalite obesite ve komplikasyonlarına bağlı olarak yüksektir. Skolyoz sıktır. Uyku apne sıktır ve alveoler hipoventilasyona neden olur. Solunum kaslarının yetersizliği ve farinks darlığı solunum bozukluklarının nedenidir <sup>(67,68)</sup>. **Büyüme geriliği nedenleri:** Farmakolojik ve fizyolojik testlerde BH düzeyleri ve IGF-I düzeyleri düşüktür <sup>(69,70)</sup>, dolayısıyla BHE olarak ele alınmaktadır. **BH tedavisinin etkinliği:** PWS'de BH tedavisi ile kısa dönemde büyüme hızı artmakta ve uzun dönemde hedef boya ulaşılabilenmektedir <sup>(71-76)</sup>. Bir farmakoepidemiolojik veribazı olan KIGS veri bazında kayıtlı 1.139 PWS'li hastanın 33'ünde BH tedavisi ile nihai boya ulaşılmıştır. Bu çocuklarda boy SDS'i -2.5 SD'den -1.0'e ulaşmıştır. BH tedavisine başlangıç median yaşı 8.9 olup, BH dozu 0.21 mg/kg/haftadır <sup>(2)</sup>. BH ayrıca vücut kompozisyonunu düzeltmekte, yağı azaltmakta ve kası arttırmaktadır. Ayrıca motor performans, enerji tüketimi ve psikolojik durumda düzelmeye görülebilmektedir. Tedaviye erken başlanırsa (< 3 yaş) vücut kompozisyonundaki düzelmeye daha iyi olmaktadır. Solunum kasları güçlenmektedir. BH tedavisi santral solunum düzenleyici sistemini de etkilemekte, ventilasyonu ve periferik kemoreseptörlerin CO<sub>2</sub>'ye duyarlılığını arttırmaktadır <sup>(77,78)</sup>. **Güvenirlilik:** PWS'de insülin düzeyleri düşük olup, BH tedavisi ile artmaktadır <sup>(79)</sup>. Glikoz düzeyleri normal seyretmektedir. Ancak, PWS'de tip 2 DM riski olduğu için, bu çocuklar BH tedavisi sırasında bu açıdan dikkatle izlenmelidir. Skolyoz riski de olduğu için bu açıdan da izlem önerilir. BH tedavisi ile bazı vakalarda solunum yetersizliği ve ölüm bildirilmiş olmakla beraber, tam tersi BH'nin solunum fonksiyonunu artırdığı yönünde çalışmalar vardır <sup>(71,80)</sup>.

### Metabolik etkileri nedeniyle BH tedavisi

Onay almış hastalıklar içinde PWS'de görülen meta-

bolik etkilere kısmen yukarda değinilmiştir <sup>(77,78)</sup>. PWS'li çocuklarda yağ artmış, kas kitlesi azalmış, kas kuvveti ve tonusu azalmış; solunum fonksiyonları azalmış ve kognitif gelişim geridir. BH tedavisi ile yağsız kitle artmakta ve yağ yüzdesi azalmaktadır. Bu etki sütçocukluğu döneminde de görülür. KIGS veri bazına kayıtlı ve nihai boya varmış (n:33) PWS'li hastalarda vücut kitle indeksi (VKI) tedavinin sonunda başlangıç değeri ile aynı kalmıştır ki, normal seyrinde giderek artması beklendiği için bu sonuç başarılı bir sonuçtur <sup>(2)</sup>. BH tedavisi ile özellikle küçük çocuklarda mobilite skoru artmakta ve fiziksel performans düzelmektedir. Solunum fonksiyonları düzelmektedir. Apne azalır. Dil ve kognitif gelişimede düzelmeye görülmektedir.

Sonuç olarak, BH tedavisi, BHE'de ve BHE olmayan, ancak boy kısalığı ile giden çeşitli durumlarda büyümeyi hızlandırmak için kullanılmaktadır. Ancak, klasik BHE olmayan durumlarda da BH-IGF-1 ekleninde çeşitli bozukluklar olabilir. PWS'de görülen boy kısalığının bugün BHE'ne bağlı olduğu kabul edilmektedir. BH tedavisinin etkinliği konusunda kanıtı dayalı çalışmalar olmakla beraber, BH'ye yanıtın bireysel farklılıklar gösterebileceğini akılda tutmak gerekir. Bundan sonraki yıllarda amaç bireysel yanıtta farklılıklara yol açabilecek ek etkenlerin saptanması ve buna göre tedavinin bireyselleştirilerek BH tedavisine daha iyi yanıt alınmaya çalışılması olacaktır. BH ayrıca anabolizan bir hormon olarak metabolik etkileri nedeniyle günümüzde çocukluk çağında onaylı tek durum olan PWS'de ve ayrıca erişkin BHE'nde kullanılmaktadır. Metabolik etkileri nedeniyle diğer bazı hastalıklarda kullanımı gelecekte kuvvetle olasıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Quigley CA.** Growth hormone treatment of non-growth hormone deficient growth disorders. *Endo Metab Clin North Am* 2007; 36:131-86.
2. **Growth Hormone Therapy in Pediatrics.** 20 years of KIGS. Ed. MB Ranke, DA Price, EO Reiter. Karger, Basel, 2007.
3. **Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O.** Hipofiz ön lobu. *Pediatric kitabında.* Ed. O Neyzi ve T Ertugrul. Nobel Tip Kitapevi 2002; 1215-21.
4. **Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Derneği.** Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonu eksikliği tanı ve tedavisi uzlaşi raporu (Bölüm 1): Büyüme hormon eksikliği tanısı. *Çocuk Dergisi* 2006; 6:11-6.
5. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995; 127:857-67.
6. American Academy of Pediatrics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children.

- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics. *Pediatrics*; 1997; 99:122-9.
7. **Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al.** Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents; towards a consensus. *Horm Res* 1998; 50:320-40.
8. **GH Research Society.** Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 11:3990-3.
9. **Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al.** The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143:415-21.
10. **Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM.** The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19:203-23.
11. **Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z.** Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11:137-65.
12. **Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S.** Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 2002; 58:233-41.
13. **Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Derneği adına Darendeliler F, Darcan Ş.** Çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme hormonu eksikliği tanı ve tedavisi uzlaşi raporu (Bölüm 2) Büyüme hormonu eksikliği tedavisi. *Çocuk Dergisi* 2006; 6:89-94.
14. **Consensus:** Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: Statement from the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868-70.
15. **Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC.** Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence -Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Hormone & IGF Research* 2002; 12:323-41.
16. **Swerdlow AJ, Reddingius REHHA, Spoudeas HA, et al.** Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4444-9.
17. **Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al.** Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3136-41.
18. **Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D.** On Behalf of The Kigs International Board. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr* 2006; 95:1284-90.
19. **Bowlby DA, Rappaport R.** Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Ped Endo Rev* 2004; 2(Suppl 1):68-76.
20. **Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P.** Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: A safety update from the Kigs database. *Horm Res* 2007; 68(Suppl 5):41-8.
21. **Furth SL.** Growth and nutrition in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12:366-71.
22. **Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, et al.** Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3 CD003264.
23. **Kohaut EC.** Chronic renal disease and growth in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7:171-5.
24. **Guest G, Berard E, Crosnier H, et al.** Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1998; 12:437-46.
25. **Fine RN, Ho M, Tejani A, et al.** Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr* 2003; 142:539-45.

26. **Maneatis T, Baptista J, Connelly K, et al.** Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1035-44.
27. **Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al.** Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141:81-8.
28. **Lyon AJ, Preece MA, Grant DB.** Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60:932-5.
29. **Rao E, Weiss B, Fukami M, et al.** Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16:54-63.
30. **Cave CB, Bryant J, Milne R.** Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003887.
31. **Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al.** Growth hormone therapy of Turner's Syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132:319-24.
32. **Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, et al.** Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2439-45.
33. **Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, et al.** Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2033-41.
34. **Stephure DK, on behalf of the Canadian Pediatric Endocrine Group.** Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3360-6.
35. **Bondy CA.** Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:10.
36. **Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, et al.** Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth – hormone treatment. *Lancet* 2000; 355(9204):610-3.
37. **Marchini A, Rappold G, Schneider KU.** SHOX at a glance: from gene to protein. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2007; 113:116-23.
38. **Binder G, Renz A, Martinez A, et al.** SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis : Prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4403-08.
39. **Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al.** The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner Syndrome. *J Pediatr* 2005; 147:499-507.
40. **Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA et al.** SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:219-28.
41. **Hokken-Koelega AC, de Ridder MAJ, Lemmen RJ, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SLS.** Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-71.
42. **Karlberg J, Albertsson-Wikland K.** Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to adult height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-9.
43. **de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL.** Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *The Dutch Working Group on Growth Hormone. Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41:621-30.
44. **Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, et al.** Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4805-10.
45. **de Zegher F, Hokken-Koelega A.** Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115:e458-62.
46. **Norditropin (somatropin [rDNA origin] for injection) [statement of product characteristics].** EMEA/CPMP/1404/03. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/norditropin/347803en.pdf>. Accessed January 4, 2007.
47. **Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al.** Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1587-93.
48. **Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA.** Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4657-61.
49. **Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al.** Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3):153-9.
50. **Ong K, Beardsall, de Zegher F.** Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2005; 81:973-80.
51. **Ranke MB.** Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45(Suppl2):64-6.
52. **Price DA.** Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45(Suppl 2):59-63.
53. **Wit JM, Kamp GA, Rikken B.** Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996; 39:295-302.
54. **Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, et al.** Comparison of final heights of growth hormone treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1075-9.
55. **Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, et al.** Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3140-8.
56. **Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, et al.** Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005; 146:45-53.
57. **Crowe BJ, Rekers-Mombarg LT, et al.** European Idiopathic Short Stature Group. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:169-75.
58. **Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, et al.** Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:230-40.
59. **Bryant J, Cave C, Milne R.** Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 27:CD004440.
60. **Kemp SE, Kuntze J, Attie KM, et al.** Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5247-53.
61. **Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al.** Safety of GH treatment in patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5188-96.
62. **Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB.** The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108:e92.
63. **Horsthemke B, Buiting K.** Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113:292-9.
64. **Butler MG, Meaney FJ.** Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:853-60.
65. **Wollmann HA, Schutz D, Grauer ML, Ranke MB.** Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157:634-42.
66. **Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillissen-Kaesbach G, Gasser T.** Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89:1302-11.
67. **Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobella A, Beccaria L, Chiumello G.** Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1369-74.
68. **Schluter B, Buschatz D, Trowitzsch E, Aksu F, Andler W.** Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur Pediatr* 1997; 156:65-8.



69. **Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A.** Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur Pediatr* 1998; 157:890-93.
70. **Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, Beltio D, De Medici C, Morabito F.** Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:769-75.
71. **Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Alien DB.** Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *Pediatr* 1999; 134:215-21.
72. **Lindgren AC, Hagenas L, Müller J et al.** Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998; 87:28-31.
73. **Hauffa BP.** One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423:63-5.
74. **Davies PSW, Evens S, Broomhead S et al.** Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78:474-6.
75. **Lindgren AC, Ritzen EM.** Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 433:109-11.
76. **Eiholzer U, l'Allemand D.** Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000; 53:185-92.
77. **Lindgren AC, Hagenas L, Müller J et al.** Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423:60-2.
78. **Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB.** Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000; 137:42-9.
79. **Lindgren AC, Hagenas L, Ritzen EM.** Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin hemostasis. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Horm Res* 1999; 51:157-61.
80. **Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH.** Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2206-12.