



# Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonu tedavisine yanıt

## Response to growth hormone therapy in Turner syndrome

İlker Tolga Özgen, Erdal Adal\*, Tolga Ünüvar\*, Hasan Önal\*, Aliye Sevil Sarıkaya\*, Leyla Akın\*

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
\*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Turner sendromlu hastalarda, boy kısalığı büyüme hormonu ile tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmada Turner sendromlu Türk çocuklarında üç yıllık büyüme hormonu tedavisine yanıtı ve tedavi sırasında büyümeye etki edebilecek etmenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Büyüme hormonu tedavisi almış 46 Turner sendromlu hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Karyotip, hastaneye başvuru yaşı, büyüme hormonu tedavisi başlama yaşı, anne ve baba boyları, ayrıca tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında, çocuğun boy, ağırlık, yıllık büyüme hızı, büyüme hormonu dozu, kemik yaşı ve öngörülen boy değerleri kaydedildi. Hedef boy Z-skoru ve var olan boy Z-skoru arasındaki fark delta Z-skor olarak ifade edildi.

**Bulgular:** Hastaneye başvuru yaşı 10,2±3,8 yıl, tedavi başlangıç yaşı 11,54±3,03 yıl ve hedef boy 157,0±6,0 cm idi. Tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci ve üçüncü yılında boy Z-skoru sırasıyla -3,76±1,00, -3,37±1,01, -2,99±0,97, -2,82±1,01 olarak saptandı, yıllık büyüme hızı ise yine sırasıyla 3,24±1,05, 6,53±1,52, 5,77±1,53, 5,19±1,25 cm idi. Birinci yıl büyüme hızı ile tedavi başlangıcındaki kronolojik ve kemik yaşı, delta Z-skor ve baba boyu ile negatif ilişki, büyüme hormonu dozu ile arasında ise pozitif ilişki saptandı. Çoklu regresyon analizlerinde birinci yıl büyüme hızına etki eden en önemli etmenin tedavi başlangıç yaşı ve büyüme hormonu dozu olduğu görüldü.

**Çıkarımlar:** Birinci yıl büyüme hızını etkileyen etmenler; tedavi başlangıç yaşı, büyüme hormonu dozu ve delta Z-skor olarak saptandı. Bu çalışma tanı sonrası çok kısa bir sürede tedavi başlanmasının önemli olduğunu göstermektedir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 294-8*)

**Anahtar sözcükler:** Büyüme hormonu, tedavi, Turner sendromu

### Summary

**Aim:** Short stature, a common feature of Turner syndrome, may be treated effectively by recombinant human growth hormone (rhGH). In this study we aimed to evaluate response to rhGH in the first three years of therapy.

**Material and Method:** Medical records of 46 girls with Turner syndrome treated with rhGH were evaluated retrospectively. Karyotypes, age of admission to the hospital, age of the beginning of rhGH therapy, the height of the mother and father were recorded. Data including, height and weight, growth velocity, dose of rhGH therapy, bone age and predicted height of subjects at the beginning, after first, second and thirds years of rhGH therapy were recorded. Difference between target height Z-score and height Z-score is defined as delta Z-score.

**Results:** Age of admission to hospital, age of beginning of rhGH therapy, target height were 10.2±3.8 years, 11.54±3.03 years and 157.0±6.0 cm respectively. Height Z-score at the beginning, at the end of first, second and thirds year of therapy were -3.76±1.00, -3.37±1.01, -2.99±0.97, -2.82±1.01 respectively and growth velocity were 3.24±1.05, 6.53±1.52, 5.77±1.53, 5.19±1.25 cm/per year respectively. Bivariate correlation analyzes have revealed that at the first year of therapy growth velocity was correlated negatively with chronologic and bone age of beginning to GH therapy, delta Z-score and father's height and positively with rhGH dose.

**Conclusions:** Major factors to affect response to rhGH therapy were age, rhGH dose and delta Z-score. As the major predictor of the growth velocity is age at the beginning of the therapy, these girls must be treated with rhGH as soon as possible after diagnosis. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 294-8*)

**Key words:** Growth hormone, treatment, Turner syndrome

## Giriş

Turner sendromu (TS) X kromozomunun kısmi ya da tam eksikliği sonucunda gelişir ve boy kısalığı bu sendromun önemli özelliklerinden biridir (1). Tedavi edilmemiş olgular kendi toplumlarındaki normal erişkinlere göre yaklaşık 20-21 cm daha kısa kalırlar (2). Geçmişte TS'li hastalarda büyüme hormonu (BH) tedavisinin yararlı olmayacağı düşünülmeye karşın fizyolojik dozun üstünde BH tedavi dozlarının büyüme hızını iyileştirebileceği gösterilmiştir (3-5). Bununla beraber son boy üzerine BH tedavisinin olumlu etkisi oldukça değişken olup TS'li hastalarda kişisel farklılıklar göstermektedir (6). Bir takım klinik ve genetik etmenlerin bu değişkenliğe yol açtığı düşünülmektedir. Braz ve ark. (7) BH almacı ve/veya insülin benzeri büyüme faktörleri bağlayıcı protein (IGFBP-3) geni ile ilgili polimorfizmlerin TS'li hastalarda BH tedavisine yanıtı olumsuz yönde etkileyebileceklerini bildirmişlerdir. Büyüme hormonu dozu, tedavi başlangıç yaşı, beden ağırlığı standart sapma skoru, hedef boy Z-skoru ve var olan boy Z-skoru arasındaki fark (delta Z-skoru), oksandralon kullanımı ve haftalık enjeksiyon sayısı büyüme hızına etki edebilecek klinik etmenler olarak saptanmıştır. Bu değişkenleri kullanarak uzama hızını öngörebilmek için matematik modeller geliştirilmiştir (8). Bu çalışmada ülkemizdeki TS'li çocuklarda BH tedavisine yanıtı ve büyüme hızına etki edebilecek klinik etmenleri araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

İstanbul ağırlıklı olmak üzere Marmara bölgesinden hastanemize başvurmuş ve BH tedavisi almış 46 TS'li hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Karyotip, hastaneye başvuru yaşı, BH tedavisi başlama yaşı, anne ve baba boyları, ayrıca tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında, çocuğun boy, ağırlık, vücut kitle indeksleri (VKİ), yıllık büyüme hızı, BH dozu, kemik yaşı ve öngörülen boy değerleri kaydedildi.

Hedef boy (baba boyu+anne boyu-13)/2 formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca ulusal büyüme eğrilerinden yola çıkılarak hedef boy Z-skoru (hedef boy-160,0)/6,6 formülü kullanılarak saptandı (9). Hedef boy Z-skoru ve var olan boy Z-skoru arasında ki fark delta Z-skoru olarak ifade edildi. Öngörülen erişkin boyu Bayley ve Pinneau'nun (10) önerdiği yöntem ile, hastaların VKİ Z-skorumları Cole (11) tarafından önerilen yöntemle hesaplandı. Klonidin ve L-Dopa ile yapılmış BH uyarı testi sonuçları da ayrıca kaydedildi.

Tüm istatistik analizler SPSS 15.0 paket program kullanılarak yapıldı. Yıllık büyüme hızı ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson's ilişki testi ile değerlendirildi. Büyüme hızına etkisi olabilecek etmenleri değerlendirmek için çoklu regresyon analizi yapıldı. Tedavinin başlangıcında, birinci, ikinci, üçüncü yılındaki büyüme değişkenlerinin

karşılaştırılmasında "one way ANOVA" testi (posthoc Tukey testleri) kullanıldı.

## Bulgular

Olgularımızın karyotip dağılımı Tablo 1'de verildi. En sık rastlanan genotipin 45XO olduğu görüldü. Hastalarımızın demografik analiz sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Sonuçlarımız BH tedavi başlangıç yaşının tedaviden ortalama 1,34 yıl sonra olduğunu gösterdi. Bir başka bulgu da tedavi başındaki öngörülen boy ile son boy arasında benzerlik olması idi (Tablo 2). Eski tanılı hastalarda BH başlangıç dozunun 0,25 mg/kg/hafta olmasına karşın son yıllarda 0,36 mg/kg/hafta dozunda kullanıldığı saptandı.

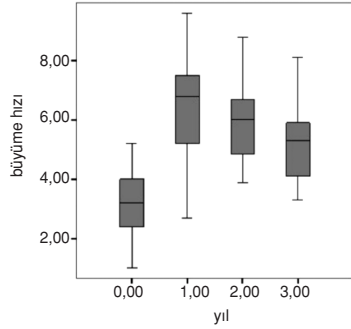
Tedavi ile boy Z-skorunda anlamlı düzelme görüldü ve hedef boy Z-skoru ile boy Z- skoru arasındaki fark (delta Z-skoru) üç yıllık tedavi sonunda 3,22±1,38 değerinden 2,06±1,30 değerine geriledi (Tablo 3). Büyüme hormonuna en iyi yanıt tedavinin birinci yılında elde edildi ve büyüme hızının tedavi öncesi döneme göre yaklaşık iki kat arttığı saptandı (Şekil 1). Östrojen yerine koyma tedavisinin ortalama 14,75±1,46 yaşında başladığı gözlemlendi. Dosyalar incelendiği dönemde 29/46 hastanın östrojen kullanmaya başlamış olduğu ve bu 29 hastadan 24'nün bir yıl ve daha uzun süredir östrojen aldığı gözlemlendi. Östrojen yerine koyma tedavisi başlanana kadar hastaların kemik yaşında hızlanma görülmedi. Östrojen tedavisi ile ilk bir yılda kemik yaşının ortalama 1,3±0,4 yıl arttığı saptandı. Final boya ulaşan hastaların ortalama 2,7±1,2 yıl (en az 0,8- en çok

**Tablo 1. Karyotip dağılımı**

	n	%
45 XO	19	41,3
46 i(Xq)	5	10,9
45XO/46XX	3	6,4
45XO/46 i(Xq)	9	19,6
46Xr(X)	5	10,9
Diğer	5	10,9
Toplam	46	100

**Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri**

Hastaneye başvuru yaşı (yıl)	10,2±3,8
Anne boyu (cm)	157,1±7,3
Baba boyu (cm)	169,9±6,4
Hedef boy (cm)	157,0±6,0
Hedef boy Z-skoru	-0,53±1,03
Büyüme hormonu başlangıç yaşı (yıl)	11,54±3,03
Tedavi öncesi öngörülen erişkin boyu (cm)	144,23±5,43
Son boy (cm) (n=14)	144,97±6,05
Son boy Z-skoru	-2,28±1,02



Şekil 1. Yıllara göre büyüme hızı (cm/yıl)

4,25 yıl) BH ile tedavi edildikleri ve bu hastaların östrojen başlandıktan ortalama 1,63±0,95 yıl sonra BH tedavilerinin sonlandırıldığı saptandı.

Birinci yıl büyüme hızı ile tedavi başlangıcındaki kronolojik ve kemik yaşı, hedef boy Z-skoru ve var olan boy Z-skoru arasındaki fark (delta Z-skor) ve baba boyuyla negatif ilişki, BH dozu ile arasında ise pozitif ilişki saptandı (Tablo 4). Tedavinin ikinci yılında büyüme hızı yalnız kronolojik ve kemik yaşı ile ilişkiliydi. Tedavinin üçüncü yılında ise büyüme hızı kemik yaşı ile negatif, birinci yılda saptanan büyüme hızıyla pozitif ilişki gösteriyordu. Karyotip ve BH uyarı testi sonuçlarının büyüme hızına bir etkisi yoktu.

Tablo 3. Yıllara göre büyüme değişkenleri

	Başlangıçta	Birinci yıl sonu	İkinci yıl sonu	Üçüncü yıl sonu	p
Boy (cm)	122,8±12,1	128,9±11,2	134,8±9,9	137,5±8,6	
Boy Z-skoru	-3,76±1,00	-3,37± 1,01	-2,99±0,97	-2,82±1,01	<0,001
Delta Z-skor*	3,22±1,38	2,90±1,40	2,40±1,30	2,06±1,30	0,045
Öngörülen boy (cm)*	144,2±5,4	145,8±5,1	147,2±5,1	148,1±6,1	0,023
Ağırlık	29,8±9,3	33,9±10,2	39,2±10,7	43,0±11,3	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	19,36±3,16	19,96±3,58	21,24±3,89	22,47±4,06	
VKİ Z-skoru***	0,69±0,51	0,74±0,44	0,76±0,23	0,86±0,63	<0,001
Kemik yaşı (years)	9,3±2,5	10,3±2,0	11,6±2,0	12,2±2,1	
Büyüme hızı (cm)**	3,24±1,05	6,53±1,52	5,77±1,53	5,19±1,25	<0,001
BH dozu (mg/kg/gün)		0,036±0,006	0,036±0,005	0,034±0,005	0,542

Delta z score= (Hedef boy Z-skoru)-(Boy Z-skoru), VKİ: Vücut kitle indeksi, BH: Büyüme hormonu

\*Posthoc test sonucu, başlangıç ve üçüncü yıl sonuçları arasında istatistiksel fark saptandı

\*\*Posthoc test sonucu, başlangıç ile birinci, ikinci ve üçüncü yıl sonuçları arasında istatistiksel fark saptandı.

\*\*\*Posthoc test sonucu, birinci ve ikinci yıl sonu VKİ Z-skorumları başlangıca göre yüksek üçüncü yıl sonu VKİ Z-skoru başlangıç birinci ve ikinci yıla göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4. Birinci ikinci ve üçüncü yıl büyüme hızları ile ilişkisi olabilecek değişkenlerin ilişki katsayıları ve p değerleri

	1. yıl		2. yıl		3. yıl	
	r	p	r	p	r	p
BH başlangıç yaşı	-0,566	<0,001	-0,627	<0,001	-0,160	0,454
Delta Z-score	-0,491	<0,001	-0,148	0,389	0,163	0,447
BH dozu	0,470	<0,001	0,297	0,078	-0,534	0,009
Tedavi öncesi kemik yaşı	-0,539	<0,001	-0,514	<0,001	-0,162	0,451
Anne boyu	-0,173	0,266	-0,165	0,337	0,133	0,536
Baba boyu	-0,330	0,031	-0,087	0,614	-0,265	0,211
BH uyarı testine tepe yanıt (klonidin)	-0,001	0,994	-0,132	0,442	0,287	0,174
Tedavi öncesi büyüme hızı	0,148	0,331	-0,090	0,601	0,434	0,034
Tedavinin birinci yılındaki büyüme hızı			0,314	0,062	-0,221	0,299
Tedavinin ikinci yılındaki büyüme hızı					0,173	0,418

BH: Büyüme hormonu

## Tartışma

Bu çalışmadaki önemli bulgulardan birisi hastalarımızın tanı yaşının ortalama 10,2 yıl olması ve tedaviye ancak tanıdan ortalama 1,34 yıl sonra başlanabilmesi idi. Bununla beraber bu çalışma erken tedaviye başlamanın büyüme hızına olumlu katkı sağladığını göstermiştir. Daha önce Linglart ve ark. (12) BH ile erken tedavinin bir çok TS'li hastada boy açısından normal bir gelişim sağladığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Rose ve ark. (13) da BH tedavisinin üç yıldan daha uzun süre kullanımı ile TS'li hastaların %62,3'ünde normal boy Z-skoru değerlerine erişilebildiğini bu nedenle erken tedavi başlamanın ve tedaviye devam edilmesinin önemini vurgulamışlardır. Gelişmiş ülkelerde hastalar erken yaşlarda tanı alabilmesine karşın bazı ülkelerde bazı hastalar erişkin döneme kadar tanı alamamaktadırlar (14,15). Bizim hasta grubumuzda hastaneye başvuru ve tanı gecikmesinin nedenlerinden biri hizmet verdiğimiz grubun düşük sosyoekonomik düzeyi olabilir.

Büyüme hormonu tedavisi TS'li hastalarda 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmasına karşın, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılacak ölçütler yeni tanımlanmıştır (16). Bakker ve ark. (16) tedavinin ilk yılı sonunda büyüme hızının değerlendirilmesini ve yanıt yetersiz ise doz ayarlaması yapılmasını önermişlerdir. Ancak bizim ülkemiz gibi geç tanı konulan ülkelerde bu uygulama vakit kaybına yol açabilir. Bu nedenle büyüme hormonu tedavisine alınacak yanıtı öngörebilecek matematik örneklerinin tedaviyi yönlendirme konusunda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubumuzdaki ikinci önemli bulgu boy Z-skorunun tedavi ile düzelmesi ve bu düzelmelerin büyüme hormonu dozu ile pozitif ilişki göstermesiydi. İleriye dönük bir çalışmada van Pareren ve ark. (17) BH tedavisini yüksek doz alanların düşük doz alanlara göre daha iyi bir son boya ulaştıklarını göstermişlerdir. Tedavide değişik ülkelerde değişik dozlar uygulanmıştır. Tedavi dozunun 0,36 mg/kg/haftadan 0,46 mg/kg/haftaya yükseltilmesi FDA tarafından onaylanmıştır (18). Japonya'da 1999 yılından sonra 0,35 mg/kg/hafta dozunda kullanılmaya başlanmıştır (18). Bizim merkezimizde de geçmiş yıllarda tedavi dozu 0,25 mg/kg/hafta olmasına karşın son yıllarda 0,36 mg/kg/hafta dozunda kullanılmıştır. Bu durum doz ile büyüme hızı arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmemizi sağlamıştır. Bazı çalışmalarda 0,63 mg/kg/hafta gibi daha yüksek dozların daha etkili olduğu ancak bu dozu kullanan bazı hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin akromegali hastalarındaki düzeylere yakın değerlere ulaştığı görülmüştür (5). Yazarlar uzun süre yüksek seyreden IGF-1 değerlerinin kuramsal olarak potansiyel

kanserojen etkisi olabileceğini ve bu nedenle yüksek IGF-1 düzeylerine yol açan çok yüksek doz BH tedavilerinden kaçınılmasını önermişlerdir (1,19). Tüm bu bilgiler, tedaviye iyi yanıt vermeyen bazı hastalarda IGF-1 düzeyleri yakın izlenerek daha yüksek dozların faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Ranke ve ark. (8) tedavinin yüksek maliyeti ve tedaviye alınan yanıtın değişken olması nedeni ile tedavinin kişiye özel planlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Tedaviye yanıtı öngörmeye değişik matematik örnekler önerilmiştir (8,20). Ranke ve ark. (8) bu örnekler kullanılarak yapılan öngörü ile elde edilen tedavi yanıtı arasında büyük farklar olduğu takdirde bu durumun mutlaka sorgulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar yalnızca klinik değişkenlerin kullanıldığı bu örneklerin yeterli olmadığını ve IGF-1 düzeyleri gibi biyokimyasal değişkenlerin tedaviye yanıtı öngörebilme değerlerini iyileştirebileceğini saptamışlardır (21). Ayrıca BH almaya üzerinde yapılan polimorfizm çalışmaları gelecekte moleküler genetik incelemelerin de öngörü örneklerinde yer alabileceğini düşündürmektedir (7,21).

Sonuç olarak tedaviye başlangıç yaşı, büyüme hormonu dozu ve delta Z-skoru birinci yıl büyüme hızına etki eden önemli etmenlerdir. Özellikle tedaviye başlangıç yaşının büyüme hızı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, mümkün olduğu kadar erken tedaviye başlamanın gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu çalışma sonucunda TS'li Türk çocuklarının da büyüme hormonu tedavisine gelişmiş ülkelerdekine benzer yanıtının olduğu ve bu nedenle daha önce geliştirilmiş matematiksel öngörü örneklerinin bizim toplumumuzda da kullanılabileceği görülmüştür.

## Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Spiliotis BE. Recombinant human growth hormone in the treatment of Turner syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(6): 1177-83.
2. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N, et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 415-7.
3. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child* 1971; 46: 745-82.
4. Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992; 121: 49-55.
5. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4607-12.
6. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group. *J Pediatr* 1995; 127: 729-35.

7. Braz AF, Costalonga EF, Montenegro LR, et al. The interactive effect of GHR-exon 3 and -202 A/C IGFBP3 polymorphisms on rhGH responsiveness and treatment outcomes in patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 671-7.
8. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4212-8.
9. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1635-41.
10. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.
11. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 45-60.
12. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 891-7.
13. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 392-9.
14. Schonhoff P, Körner A, Kratzsch J, Pfäffle R, Kiess W. Long term clinical management of girls with Turner syndrome at a center of pediatric endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 327-33.
15. Elleuch M, Mnif Feki M, Kammoun M, et al. Descriptive analyses of Turner syndrome: 49 cases in Tunisia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71: 111-6.
16. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 352-7.
17. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1119-25.
18. Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010; 2: 111-22.
19. Bannink EM, van Doorn J, Stijnen T, et al. Free dissociable insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I and their binding proteins in girls with Turner syndrome during long-term growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 310-9.
20. Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, et al. Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 8-17.
21. Geffner ME, Dunger DB. Future directions: growth prediction models. *Horm Res* 2007; 68(Suppl 5): 51-6.