

BOY KISALIĞINDA BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI VE EKSİKLİK SAPTANAN OLGULARDA REKOMBİNANT BÜYÜME HORMONU TEDAVİSİ

İsmail GÖÇMEN*, Ferhan KARADEMİR**, Orhan ERKAN***, Ayhan KILIÇ***, Selami SÜLEYMANOĞLU***, Yaşar TULBEK****

Anahtar Kelimeler:Büyüme hormonu, Boy Kısallığı
Key Words:Growth Hormone, Short Stature

ÖZET

Polikliniğimize boy kısallığı şikayeti ile başvuran ve yapılan ölçümlerde boyu yaş normlarının 2 Standart Deviasyon Skoru (SDS) altında bulunan 60 hasta incelendi.

Olguların 23'ünde (% 38.3) boyun 2 SDS altında olmasının yanısıra kemik yaşı geriliği ve bazal düzeylerde büyüme hormonu (BH) saptandı. Bu olgulara insülin hipoglisemisi ve L-DOPA BH provokasyon testleri uygulandı. BH provokasyon testlerine 23 olgumuzun 7'sinde (% 30.4) tam yanıt, 3'ünde (% 13.04) kısmi yanıt, 13'ünde (% 56.52) yanıtızlık saptandı.

İzole BH yetersizliği saptanan 13 olgunun yedisine rekombinant insan büyüme hormonu tedavisi 12Ü/m²/hafta dozunda haftada 6 gün subkutan olarak uygulanmak üzere başlandı. Olguların yaş ortalaması 8.30±3.24 SD (en küçük 44/12,en büyük 116/12 yıl) idi. BH tedavisi uyguladığımız olgularımız henüz tedavi süreçlerini tamamlamadılar. Bir yıllık tedavi sonunda büyüme hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). İzole BH eksikliği olgularında eksojen biosentetik BH tedavisi ile iyi sonuç alındığı, olguların daha erken tanınabildiği ve tedaviye daha erken başlanabildiği ölçüde yanıtın daha da iyi olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

Frequency of Growth Hormone In the Etiology of Short Stature and Treatment of the Deficient Cases With Exogenous Recombinant Growth Hormone

Sixty patients who had been referred to our out patient clinic with the complaint of short stature and whose heights were found to be below 2 Standart Deviation Scores (SDS) of agerelated values were investigated to evaluate the effect of recombinant hGH treatment.

Twenty-three (38.3 %) had basal levels of Growth Hormone (GH) and bone age retardation along with heights 2 SDS below normal.. Insulin-induced hypoglycemia and L-DOPA stimulation tests were applied to these cases. Seven cases (30.49 %) gave a complete response to these tests, while 3 cases (13.04 %) gave partial response and 13 cases (56.52 %) gave no response at all.

* GATA Haydarpaşa Eğt.Hast.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yrd.Doç.Dr.

** GATA Haydarpaşa Eğt.Hast.Çocuk Sağlığı ve Hast.Kliniği, Uzm.Dr.

*** GATA Haydarpaşa Eğt.Hast.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm.Öğr.

**** GATA Haydarpaşa Eğt.Hast.Nefroloji Kliniği, Doç.Dr.

Seven of the 13 patients with isolated GH deficiency were given recombinant GH 12 IU/m² /week, subcutaneously, 6 days a week. These patients have not completed the treatment course. Reevaluation at the end of one year's therapy revealed a statistically significant difference in their growth velocities ($p<0.05$). We conclude that exogenous recombinant hGH is effective in the treatment of short stature due to isolated GH deficiency, and even better responses can be achieved as the patients are recognized and treated earlier.

GİRİŞ

Büyüme geriliği aynı yaş, seks ve etnik grupta boyun diğer bireylere göre nisbi olarak geri kalmasıdır. Genellikle bu bireyler o etnik grup için hazırlanmış boy persentil eğrilerinde yaşa ve cinse uyan ortalama değerin 2 standart Deviasyon (SD) altında kalmaktadır.

Hayatın ilk yılında büyüme son derece hızlıdır. Genellikle hayatın ilk yılında ağırlık 2-3 kat, boy ise % 50 kadar artmaktadır. Bir yaşından sonra, 2-3 yaşlarına kadar büyüme hızında hızlı bir düşüş meydana gelir(1). Dört yaşından pubertedeki hızlı büyüme çağına kadar kız ve erkeklerde yıllık ortalama büyüme hızı yaklaşık 5-6 cm'dir(2).

Heredite, genel sağlık durumu, çevresel faktörler ve beslenme gibi birçok faktör büyümeyi etkilese de, büyümede hormonlar hayati rol oynarlar. İskelet ve somatik büyüme üzerinde rolü olan önemli hormonlar büyüme hormonu, tiroksin, kortizol, seks steroidleri (androjen ve estrogenler), insülin ve büyüme faktörleri olarak adlandırılan, içlerinde en önemlisi insülin benzeri büyüme faktörleri (Insulin-like growth factor) veya somatomedinler olan peptid benzeri hormonlardır.

Büyümeden sorumlu hormonlardan en önemlisi büyüme hormonudur. Adenohipofizdeki somatotrop hücreler tarafından pulsatil şekilde salgılanan 191 aminoasitli tek zincirli bir peptid'dir.

Büyüme hormonu eksikliğine bir çok faktör neden olabilirse de en sık idiyopatik büyüme hormonu eksikliğine rastlanmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği çeşitli etnik gruplarda farklılık göstermekle birlikte ortalama 1/1250-5000 sıklıkta saptanmaktadır. Eksiklik izole olabileceği gibi diğer adenohipofiz hormonu eksiklikleriyle birlikte olabilir. Büyüme hormonu salgılanması yeterli düzeyde olmadığında, büyüme hızı ve kemik maturasyonu gecikmekte ve çocuk büyüme eğrisinde normalin altına düşmektedir. Uygun klinik şartlarda kısa boylu, büyüme hızı yavaşlamış, kemik yaşı gecikmiş, 2 veya daha fazla provokasyon testinde büyüme hormonu pik serum konsantrasyonu 7 µg/L altında kalan hastalarda klasik büyüme hormonu eksikliğinden bahsedilmektedir (4).

Büyüme hormonu eksikliğinde insan kadavra hipofizinden elde edilen büyüme hormonu ekstraktlarının başarıyla kullanılması ilk kez 1958'de Raben tarafından bildirilmiştir (5). İnsan kadavra hipofizinden elde edilen büyüme hormonunun önceden nisbeten tam saflaştırılmayan preparatlarının kullanılması sonucu bir İngiliz ve 3 Amerikalı hastada Creutzfeldt-Jakob hastalığının gelişmesi üzerine kullanımdan kaldırılmıştır (6,7,8). Bu nedenle de ilk kez biyosentetik büyüme hormonuna 1985'de lisans alınuncaya kadar hastalar tedavisisiz kalmışlardır. Biyoteknolojideki ilerlemeler sonucu bakteri orijinli 2nci

ve 3ncü kuşak büyüme hormonları geliştirildi. 1989'da ilk kez memeli hücre kökenli ve doğal büyüme hormonuna eşdeğer rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) kullanıma sunuldu. Günümüzde büyüme hormonu kaynaklarının neredeyse sınırsız olması tedavi rejimlerinin daha esnek olmasına neden olmuştur. Başlangıçta haftalık dozun 2 veya 3 kez uygulanmasından sonra yapılan birçok çalışmada eksojen büyüme hormonu uygulamasının haftada 5-7 gün ve cilt altı olarak uygulanmasının fizyolojik sekresyonuna daha yakın olduğu ve büyüme cevabını daha arttırdığı gösterilmiştir(9,10).

Genel olarak adelenanlara karşın küçük çocuklar, zayıf yapılı olanlara karşın obesler, parsiyel eksikliği olanlara karşın ağır büyüme hormon eksikliği olanlar tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler. Tedavinin ilk yılında sıklıkla dramatik cevaplar alınmakta ve boy artış miktarı 2-4 katına kadar çıkmaktadır. Tedaviye devam edildikçe büyüme hızında normal değerlere doğru kademeli bir azalma gözlenmiştir (11).

Eksojen büyüme hormonu tedavisinin cilt altı olarak uygulanmasına lokal tolerans çok iyidir. Tedavi esnasında büyüme hormonuna karşı oluşan antikor yanıtının özellikle rekombinant büyüme hormonunda nadir izlendiği, saptanan olgularda ise oluşan antikorların büyük çoğunluğunun tesbit edilemez düzeyde bağlanma gösterdikleri saptanmıştır. Yüksek eşikli bağlanma gösteren antikor yanıtı hastalarda büyüme hızı artışında belirgin bir azalma görülmemiştir (4, 12).

Çalışmamızda büyüme hormonu eksikliği saptanan olgularda eksojen büyüme hormonunun yıllık büyüme hızı üzerindeki etkisini saptamayı amaçladık. Bu amaçla izole büyüme hormonu eksikliği tanısını stimülasyon ve bir yıllık izlem sonucunda kesinleştirdiğimiz 7 olguya eksojen rekombinant insan büyüme hormonu uyguladık. Bu makalede tedavinin birinci yılı sonundaki sonuçlarımızı sunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1991-Mart 1993 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları Polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvuran ve boyu, yaş ve cinsiyetine uygun olarak normal Türk çocukları gelişim persentil eğrilerine göre normalin 2 SDS altında olan çocuklar incelemeye alındı.

Fizik muayene ve testlerin (tam kan, tam idrar, plazma üre, kreatinin, kan elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, karaciğer fonksiyon testleri, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid, glisemi, T₃, T₄, THS, büyüme hormonu, kortizol, estradiol, testosteron, FSH, LH, prolaktin, kraniyografi, sella grafisi, el bilek grafisi) sonucunda aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilen olgular çalışma kapsamına dahil edildiler.

- Kronolojik yaşın erkeklerde 11, kızlarda 10 yıl üzerinde olması,
- Fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre büyüme geriliğini açıklayacak metabolik hastalık, iskelet sistemi bozuklukları, kronik geriletici hastalık saptanmamış olması,
- Greulich-Pyle yöntemine göre, kemik yaşı/kronolojik yaş oranının <0.75 olması
- Tanner yöntemiyle ergenlik belirtilerinin olmaması (erkeklerde testis longitudinal aksının 2,5 cm altında olması; kızlarda meme gelişiminin Tanner sınıflamasında evre 2 altında olması).

Bu olgularda büyüme hormonu eksikliği düşünülerek L-Dopa ve insülin hipoglisemisi büyüme hormonu stimülasyon testleri uygulandı. Hastalar 12 saatlik açlık sonrası sabah 09.00'da test edildiler. Protokol gereği, -30, 0, 15, 30, 45, 60,90, 120 ve 150. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı. İnsülin hipoglisemi testinde hipoglisemi belirtilerinin saptandığı veya venöz kan örneklerinde 30-60. dakikalarda serum glukoz düzeyinin 45 mg/dL altında saptandığı durumlar gerçek hipoglisemi yanıtı olarak değerlendirildi. Alınan venöz kan örneklerinde maksimum serum büyüme hormonu pikinin 0-7 µg/L düzeylerinde saptanması kısmi yanıt olarak değerlendirildi. İnsülin hipoglisemi testinde ayrıca simültane olarak serum kortizol düzeyleri için kan alınarak hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen kontrol edildi. Hormonal ölçümler radioimmünoassay (RIA) yöntemiyle yapıldı.

Olgular yıllık büyüme hızının saptanması amacıyla takibe alındılar. Bir yıl süreyle 3 aylık kontrollere çağrılan hastalarda boy ölçümleri yapılarak yıllık büyüme hızları hesaplandı. Olguların boy ölçümleri ayakkabı olmaksızın, ayakta, topuk, kalça, sırt ve başın arka kısmı aynı doğrultuda olacak şekilde, skala üzerinde hareketli olan aletle her seferinde aynı doktor tarafından yapıldı.

Bir yıllık izlenim sonunda, her iki büyüme hormonu provokasyon testine de yanıt vermediği belirlenen ve yıllık büyüme hızları 4 cm veya daha düşük olan toplam 7 olgu (5 erkek, 2 kız) eksojen büyüme hormonu tedavi programına alındı.

Tedavide rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH-SAİZEN®) kullanıldı. Olgulara 12 İÜ/m²/hafta dozunda ve haftada 6 gün ciltaltı enjeksiyon şeklinde belirlenen protokol doğrultusunda büyüme hormonu yerine koyma tedavisi başladı. Tedavi öncesi yukarıda belirtilen çalışma grubu seçiminde kullanılan biyokimyasal, hormonal ve radyolojik tetkikler tekrarlandı. Tedavi başlangıcında büyüme hormonunun diabetojenik etkisini belirlemek amacıyla oral glukoz tolerans tetisi(OGTT) yapıldı.

Olgular tedavinin ilk 3 ayında her ay, ardından üçer aylık periyodlarla kontrole çağrıldılar. Her kontrolde ayrıntı fizik muayene, büyüme hızı tayini, kan sayımı, rutin idrar incelemesi, üre, keratinin, kan elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, trigliserid, kolesterol, glisemi, karaciğer fonksiyon testleri, T3, T4, THS testleri uygulandı. Her 6 aylık kontrollerde OGTT ve kemik yaşı tayini yapıldı.

Çalışmanın başlangıcında 3 ay arayla (rhGH) antikor titrelere ölçülmesi planlandı. Ancak teknik imkansızlıklar nedeniyle 6. ayda tek bir ölçüm yapılabildi. Ölçümler radio immüno assay (RIA) yöntemiyle yapıldı. Sonuçlarımızın istatistiksel analizinde Student-T testi kullanıldı.

BULGULAR

Polikiliniğimize boy kısalığı yakınmasıyla başvuran 60 olguda boy 2 SDS altındadır bulundu. Çalışma kriterlerine göre 23 olgu araştırma grubuna alındı. İki büyüme hormonu provokasyon testine 23 olgudan yedisinde (% 30.4) tam yanıt, üçünde (% 13.04) kısmi yanıt, onüçünde (% 56.52) yanıtızsızlık saptandı. Provokasyon testlerine yanıt alınamayan 13 olguda büyüme geriliğine neden olabilecek başka hiçbir faktör saptanmadı. Bu olgular idiyopatik izole büyüme hormon eksikliği olarak

değerlendirildiler. Bu 13 olgudan yıllık büyüme hızı 4 cm ve altında saptanan 7 olgu (5 erkek, 2 kız) eksojen büyüme hormonu tedavi programına alındı.

Tablo I: Olguların tedavi öncesi ve sonrası boy ve yaş parametreleri

	Tedavi başlangıcı(n=7)	Tedavinin 1.yılı(n=7)
Takvim yaşı (Ort±SD yıl)	8.30 ± 3.24	9.30 ± 3.24
Kemik yaşı (Ort±SD yıl)	5.41 ± 2.70	6.51 ± 2.65
Büyüme hızı (cm/yıl)	3.50 ± 0.40	7.64 ± 1.88
HSDSCA	-2.47±0.53	-2.20± 0.49
HSDSBA	0.47 ± 0.84	0.56 ± 0.48

Tedaviye alınan olgularımızın kronolojik yaşları 8.3 ± 3.24 yıl, kemik yaşları 5.41 ± 2.7 yıl, büyüme hızı 3.5 ± 0.4 cm/yıl bulundu. Olgularımızın hedef boy SDS'leri -0.69 ± 1.15 , annelerin ortalama boy SDS'leri -0.41 ± 1.53 idi.

Olguların tümü tedavinin birinci yılını tamamladılar. Olguların tedavi öncesi ve birinci yıl sonunda elde edilen sonuçları tabloda görülmektedir. Olguların takvim yaşına göre boy SDS'leri (HSDSCA, Height Standart Deviation Score according to Chronological age) ve kemik yaşına göre boy SDS'leri (HSDSBA, Height Standart Deviation Score according to Bone Age) Neyzi ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu "Türk Çocuklarına Büyüme Gelişme Normları I, Tartı ve Boy Değerleri" tablosuna göre hesaplanmıştır (13)

Olgularımızın tedavi süresince herhangi bir yeni doz ayarlaması yapılmadı. Çalışma süresince hastalarımızın hiçbiri puberteye girmemişti. Tedavi sırasında yapılan kontrollerde uygulamaya bağlı olarak gelişen lokal reaksiyon saptamadık. Bir olgumuzda tedavinin 9. ayında nedeni saptanamayan mikroskopik hematüri gelişti. Hiç bir hastamızda tedavi başında ve 6 aylık kontrollerde glukoz tolerans bozukluğu saptanmadı. 6. ayda alınan serum örneklerinde bir hastamızda (rhGH)'ya karşı antikor tesbit edildi. Ancak bu hastamızda tedavinin birinci yılında, bir yıl öncekine göre yaklaşık 2 katı kadar büyüme hızı elde edildi. Bunun dışında uyguladığımız büyüme hormonuna bağlı olduğunu düşündüğümüz, herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Büyüme hormonu eksikliği ön hipofiz fonksiyonları içinde en sık rastlanan anormalliktir ve kısa boy nedeniyle sevk edilen hastaların yaklaşık % 14'ünde bulunmaktadır (14). Biz çalışmamızda bu oranı % 21.6 olarak saptadık.

Çalışmamızın birinci yılı sonunda olgularımızda aldığımız büyüme cevabı, eksojen büyüme hormonunun lineer büyümeyi belirgin olarak artırdığını desteklemektedir. Çalışmamızda birinci yılda elde ettiğimiz büyüme hızları hipofizer BH (hpBH), (metiyonlu BH), (rhGH) kullanılan diğer çalışmalardaki sonuçlar ile uyumludur (15, 16, 17,18).

rhBH tedavisinin birinci yılındaki lineer büyüme hızları değişik tedavi rejimleri uygulayan, değişik araştırmacılar tarafından farklılıklar göstermektedir. Eksojen büyüme hormonu tedavisinde optimal büyümeyi sağlayacak tedavi dozu konusunda henüz bñ görüş birliği yoktur. Keller ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında 12 iü/m2/hafta dozunda rhBH kullanarak birinci yılda 10.4 ± 2.3 cm'lik büyüme hızı elde etmişlerdir (19). Yine Runke ve Bierich 12 iü/m2/hafta dozuyla yıllık 13.5 cm büyüme hızı bildirmişlerdir (20). Bu çalışmaların ışığı altında optimal büyümeyi sağlamak amacıyla 12 iü/m2/hafta dozunu tedavi dozu olarak tercih ettik. Çalışmamızın birinci yılında olgularımızda yıllık 7.64 ± 1.88 cm'lik bir büyüme hızı elde ettik. Büyüme hızında yılda yaklaşık iki katına ulaşan bir hız elde etmiş olmakla birlikte Keller ve ark., Runke ve Bierich'in yaptıkları çalışmaların sonuçlarına göre beklenenin altında bir büyüme hızı elde edildi (19,20). Ancak olgularımızın üçünde yıllık ortalama 9.33 ± 1.15 cm büyüme hızı saptanırken (tedavi öncesi büyüme hızları yıllık ortalama 3.83 ± 0.28 cm), diğer 4 olgumuzda yıllık ortalama 6.37 ± 1.10 cm'lik büyüme hızı (tedavi öncesi büyüme hızları yıllık ortalama 3.29 ± 0.28 cm) elde edildi. Daha hızlı büyüme yanıtı veren olgularımızda kronolojik yaşın daha küçük olduğunu saptadık (Üç olgumuzda takvim yaşı ortalaması 7.24 ± 3.25 yıl, dört olgumuzda takvim yaşı ortalaması 9.09 ± 3.46 yıl). Bu bulgumuz, literatürle uyumlu olarak takvim yaşı küçük olan çocukların tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini desteklemektedir(21).

Çalışmaya alınan olgularda 6. ayda büyüme hormonu antikorunu araştırdık. 7 olgumuzdan birinde antikor pozitifliği saptandı. Bu olgumuzda yıllık yaklaşık 2 katı kadar büyüme hızı elde edildi. Özellikle (rhGH) tedavisi esnasında büyüme hormonuna karşı antikor yanıtının nadir izlendiği, antikor yanıtı saptanan olgularda ise büyüme artışında belirgin bir azalma görülmediği bildirilmektedir(4,12).

Genelde olgular tedaviye iyi uyum sağladılar. Büyüme hormonu uygulamasına bağlı olarak lokal reaksiyon saptanmadı. Bununla birlikte, bir olgumuzda yapılan araştırmalara rağmen nedeni açıklanamayan mikroskopik hematüri saptadık. Öcal ve ark.'larının yaptıkları çalışmada (22), 54 olgudan ikisinde nedeni açıklanamayan mikroskopik hematüri saptanmış olması bunun uygulanan eksojen büyüme hormonuna ait bir komplikasyon olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, izole büyüme hormonu eksikliği olgularının eksojen rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavisinden iyi sonuç alınabildiğini göstermiştir. Olguların daha erken tanınarak tedaviye daha erken başlanması tedaviye verilen büyüme yanıtını artıracakı düşünülmektedir. Olgu sayımızın az olması ve çalışmamızın henüz tamamlanmamış olmasına rağmen eksojen büyüme hormonu tedavisi ile birinci yılda elde ettiğimiz büyüme hızındaki artış literatür ile uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Tanner JM, Whitehouse RH: Clinical Longitudinal Standards for Height, Weight, Height Velocity, Weight Velocity and Stages of Puberty. Arch Dis Child 51:170-179, 1976.
2. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M: Standards From Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity: British Children 1965. Parts 1 and 2. Arch Dis Child 41:454-471 and 613-635, 1966.
3. Root AW, Diamond F: The Pituitary Gland, in Kelly VC(ed): Practice of Pediatrics, Philadelphia, Harper & Row, 1982, p 181.

4. Hung W: Clinical Pediatric Endocrinology. 1992 by Mosby-Year Book, inc.St.Louis. p 73-76.
5. Raben MS:Treatment of a Pituitary Dwarf Human Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab 18:901-903, 1958.
6. Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P et al:Creutzfeld-Jakop Disease After Administration of Human Growth Hormone. Lancet 2:244-246, 1985.
7. Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R et al:Clinical and Pathological Features and Laboratory Confirmation of Creutzfeld-Jakop Disease in a Recipient of Human Pituitary-Derived Human Growth Hormone. N Engl J Med 734-738, 1985.
8. Koch TK, Berg BO, Armond SJ, Gravina RF:Creutzfeld-Jakob Disease in a Young Adult with Idiopathic Hypopituitarism:Possible Relation to the Administration of Cadaveric Human Growth Hormone. N Engl J Med 313:731-734, 1985.
9. Sandahl-Christiansen J, Orskov H, Binder C, Kastrup KW:Imitation of Normal Plasma Growth Hormone Profile by Subcutaneous Administration of Human Growth Hormone to Growth Hormone Deficient Children. Acta Endocrinol 102:6-10, 1983.
10. Albertsson-Wikland K, Westphal O, Wetgren V:Daily Subcutaneous Administration of Human Growth Hormone in Growth Hormone Deficient Children. Acta Paediatr Scand 75:989-97, 1986.
11. Tanner JM, Hughes PCR, Whitehouse RH:Comparative Rapidity of Response of Height, Limb Muscle and Limb Fat to Treatment with Human Growth Hormone in Patients with and without Growth Hormone Deficiency. Acta Endocrinol;84:681-696, 1977.
12. Milner RDG, Flodh H(eds):Immunological Aspects of Human Growth Hormone. Oxford:Medical Education Services, 1985.
13. Neyzi o, Ertuğrul T:Büyüme ve Gelişme, in Pediatri. 1989 by Nobel Tıp Kitapevi, p 66-70.
14. Root AW, Diamond F:The pituitary gland, in Kelly VC(ed):Practice of Pediatrics, Philadelphia, Harper & Row, 1982, p 181.
15. Frasier SD:Human Pituitary Growth Hormone (hGH) Therapy in Growth Hormone Deficiency. Endocr Rev 4:155-70, 1983.
16. Kaplan SL, Underwood LE, August GP et al:Clinical Studies with Recombinant-DNA-Derived Methionyl Human Growth Hormone in Growth Hormone Deficient Children. Lancet 1:697-700, 1986.
17. Albertsson-Wikland K, Aronson S, Nilsson P:Authentic Recombinant Human Growth Hormone Results of a Multicenter Clinical Trial in Patients With Growth Hormone Deficiency. Helv Paediatr Acta 43:443-8, 1988.
18. Takano K, Shizume K, Hibi I et al:Clinical Trial with Authentic Recombinant Somatotropin in Japan. Acta Paediatr Scand Suppl 331:18-24, 1987.
19. Keller E, et al:Growth Disorders in:Cavallo L, Job JC, New MJ(ed):The State of the Art. Serono Symposia, Raven Press Vol 81:309, 1991.
20. Ranke MB, Bierich JR:Clinical Experience With Authentic Recombinant Somatotropin. German Collaborative Study. Acta Paediatr Scand Suppl 331:9-17, 1987.
21. Holcombe JH, Conforti PM, Wonk AC, et al:Biosynthetic Human Growth Hormone in the Treatment of Growth Hormone Deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl 367:44-48, 1990.
22. Öcal G, Berberoğlu M, Akçurum S:Büyüme Hormonu Eksiklikli Çocuklarda Uzun Süreli Büyüme Hormonu Tedavisinin Sonuçları. (Abstract) XXXVI.Milli Pediatri kongresi Özet Kitapçığı, 1992.