

مقایسه پاسخ به هورمون رشد در دو گروه کودک

مهرنوش کوثریان (M.D.) * شیرین جوان پرست (M.D.) ** ناصر ولایی (M.Sc.) ***

چکیده

سابقه و هدف : کمبود هورمون رشد از دلایل اختلال رشد کودکان می باشد. پاسخ به درمان، تابع عواملی مانند سن، دوز دارو، مقدار دفعات تجویز، و مدت درمان می باشد. مطالعاتی راجع به رابطه پاسخ درمانی با حداکثر ترشح هورمون رشد (GH) در تست های تحریکی انجام شده است. به منظور بررسی این رابطه، مطالعه ای روی مراجعه کنندگان به درمانگاه غدد کودکان بیمارستان بوعلی سینا ساری در سال های ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۸ انجام گرفت.

مواد و روش ها : یک کارآزمایی بالینی باز روی دو گروه کودک که دچار کمبود هورمون رشد بوده اند، انجام شد. بیماران بر اساس حداکثر مقدار GH در تست های تحریکی به دو گروه تقسیم شدند. گروه الف شامل بیماران با حداکثر ترشح کمتر از ۵ ng/ml و گروه ب شامل بیماران با حداکثر ترشح بیشتر از ۵ ng/ml بود. بیماران از نظر سن تقویمی و استخوانی، دوز درمان، و دفعات تزریق در هفته یکسان بودند. متغیرهای Standard Deviation Score (SDS) وزن، قد، و سرعت رشد مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج در داخل گروه ها با Paired t-test و بین گروه ها با t-test مقایسه شدند.

نتایج : ۱۱ نفر از گروه الف و ۵ نفر از گروه ب تحت بررسی قرار گرفتند. تغییرات رشد قدی و وزنی و سرعت رشد در داخل گروه ها به لحاظ آماری معنی دار نبود. تغییرات SDS وزن بین دو گروه معنی دار بوده است. کودکانی که حداکثر ترشح هورمون رشد بیشتری داشتند، بهتر وزن اضافه کردند، ولی تغییرات SDS قد و سرعت رشد بین دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود.

استنتاج : به نظر نمی رسد پاسخ به درمان با هورمون رشد به حداکثر ترشح هورمون رشد در تست تحریکی وابسته باشد. مطالعه طولانی تر و با تعداد بیشتر بیمار توصیه می شود.

واژه های کلیدی : هورمون رشد، کمبود، درمان

مقدمه

و باعث کوتاهی قد در بزرگسالی خواهد شد (۱،۲،۳). گاهی این بیماران از دوران نوزادی نیز علائمی چون زردی طول کشیده، کاهش قند خون، و کوچکی آلت (درپسرها) را نشان می دهند (۴). طبق تعریف، تشخیص

اختلال در ترشح هورمون رشد منجر به آهنگ آهسته رشد در دوران کودکی و شیرخوارگی شده و قد این کودکان معمولاً از سه انحراف معیار از میانگین کودکان هم سن و هم جنس خودشان کمتر شده

این تحقیق طی شماره ۱۹-۷۷ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* فوق تخصص بیماری های غدد کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری- بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا
** متخصص کودکان
*** عضو هیأت علمی دانشگاه شهید بهشتی

در حال حاضر درمان این بیماران با هورمون رشد انسانی ساخته شده با تکنولوژی نوترکیب (Recombinant) به صورت تزریقات زیرجلدی ۳ الی ۷ شب در هفته با میزان ۱۰ تا ۲۰ واحد بین المللی به ازای هر مترمربع سطح بدن انجام می شود (۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰). در تحقیقات مختلف که بر روی ارتباط بین میزان پاسخ به درمان با هورمون رشد با توانایی هیپوفیز بیمار در ترشح هورمون رشد (به دنبال تست تحریکی) به عمل آمده است، در بعضی مطالعات کمبود شدید هورمون رشد ($GH < 5ng/ml$)، با پاسخ رشد به درمان ارتباط داشته (۸) و در بعضی مطالعات دیگر این ارتباط رد شده است (۹). مطالعه حاضر به منظور دست یافتن به نقش این رابطه بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد کودکان بیمارستان بوعلی سینا ساری بین سال های ۱۳۷۵ الی ۱۳۷۸ انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی باز با ورود تدریجی نمونه های مراجعه کننده به درمانگاه بود. کلیه بیماران سابقه ای از بیماری های مزمنی که باعث اختلال رشد می شوند (مانند آسم، اسهال مزمن، دردشکم، بیماری های مزمن کلیه، مشکلات تغذیه ای شدید، و مشکلات روانی- اجتماعی مهم) را ذکر نمی کردند. تمام بیماران سه مرتبه مورد اندازه گیری قد و وزن قرار گرفته و میانگین آنها در نظر گرفته و ثبت می شد. کلیه اندازه گیری ها توسط دو فرد معاینه کننده و قبل از مراجعه به پرونده بیمار انجام می گرفت. اندازه گیری قد به وسیله یک استدیومتر با دقت یک میلی متر (Serono Minimeter 200. Design no. 1013522) و اندازه گیری وزن با استفاده از یک ترازوی Seca انجام پذیرفت. همه بیماران مورد معاینه کامل قرار گرفته و شواهدی از ناهنجاری ظاهری (Dysmorphism) و یا نشانه هایی از سندرم خاص همچون سندرم ترنر و یا

قطعی کمبود هورمون رشد به عدم توانایی بیمار در ایجاد غلظت مناسب هورمون رشد، به دنبال تست های تحریکی اطلاق می گردد. این محرک ها می توانند ۲۰ دقیقه ورزش سنگین، تجویز داروهای انسولین، ال دوپا (L Dopa)، آرژینین، کلونیدین یا گلوکاگون باشند (۱،۲،۳،۴،۵).

حداکثر ترشح هورمون هر چه پایین تر باشد باعث اطمینان خاطر بیشتری راجع به تشخیص می شود (۵)، ولی بعضی از محققین حتی به تست های تحریکی هورمون رشد اشاره هم نمی کنند (۶). آنها حساسترین ملاک را سرعت رشد قدی می دانند و بیشترین تأکید برای انجام تست تحریکی و نمایش نتایج پایین توسط شرکت های بیمه گر اعمال می شود و جنبه انتخاب بیمار با احتساب جنبه های اقتصادی دارد.

حساسیت، اختصاصیت، کارآیی متفاوتی برای غلظت های مختلف GH وجود دارد. به طور مثال Dattani و همکاران در سال ۱۹۹۲ به نتیجه ذیل رسیده اند (۷).

غلظت هورمون رشد mu/I	کارآیی (%)	حساسیت (%)	اختصاصیت (%)
۱۰	۶۳	۵۰/۶	۷۹
۱۳/۵	۶۶	۶۳/۵	۷۰
۱۵	۶۷	۶۹/۴	۶۳/۴
۲۰	۶۸	۸۲	۴۹

مقادیر بالای ۲۶ را به عنوان مقاومت تلقی می کنند. بعضی ممکن است غلظت های زیر ۱۰ را GH deficiency و بالای آن را GH insufficiency بنامند.

حتی جواب به ظاهر کافی هورمون رشد در حضور سرعت رشد قدی کمتر از طبیعی به عنوان Neure / secretory dysfunction تلقی شده و هنوز محققین در جستجوی راه های تشخیصی حساستری می باشند (مانند اندازه گیری هورمون رشد به دفعات زیاد در طول روز یا شب و یا هورمون رشد ادرار ۲۴ ساعته و یا اندازه گیری IGF₁ یا IGFBP₃ که هیچ کدام در ایران عملی نیست).

قبل داده شد. کلیه آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام شدند. برای انجام تست تحریکی هورمون رشد در ۹ نفر از مراجعه کنندگان (بچه های بالای ۵ سال) از محرک انسولین کریستال به میزان ۰/۱۵ تا ۰/۱ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی استفاده گردید. زمان های خونگیری ۳۰ دقیقه، صفر دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۶۰ دقیقه، و ۹۰ دقیقه بود. در ۸ مورد آمپول گلوکاغون به میزان ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در ۷ مورد از قرص ال دوبا به صورت خوراکی به میزان ۱۲۵ میلی گرم برای بچه های با وزن کمتر از ۱۵ کیلوگرم و مقدار ۲۵۰ میلی گرم برای کودکان با وزن بین ۱۵ و ۳۰ کیلوگرم و میزان ۵۰۰ میلی گرم برای افراد بالای ۳۰ کیلوگرم استفاده گردید و در یک مورد قرص کلونیدین به مقدار ۰/۱۲۵ میلی گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن به صورت خوراکی تجویز شد. در این افراد خونگیری در زمان های ۳۰ دقیقه، صفر دقیقه، ۹۰ دقیقه، ۱۸۰ دقیقه، و ۲۷۰ دقیقه انجام شد. افرادی که حداکثر قدرت ترشح هورمون رشد کمتر از ۲۵ ng/ml داشته اند، به عنوان بیمار تلقی شده و تحت درمان قرار گرفتند. بیماران به دو گروه الف: بیماران دچار کمبود شدید که حداکثر قدرت ترشح هورمون رشد به دنبال تحریک کمتر یا مساوی ۵ ng/ml بود و گروه ب: بیماران با کمبود متوسط هورمون رشد که در اینها حداکثر قدرت ترشح هورمون رشد به دنبال تحریک بین ۵ تا ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر بود، تقسیم شدند. در صورت وجود هیپوتیرویدی قبل از انجام تست تحریکی، درمان جایگزین شروع شد. همچنین با رسیدن به سن بلوغ اکساندرولون یا استروژن یا تستوسترون به درمان اضافه گردید. در کلیه بیماران تحت درمان با هورمون رشد آمپول ۴ واحدی (NOVO Nordisk) با Norditropin در دوز ابتدایی ۱۰ واحد به ازای هر مترمربع از سطح بدن در هفته به صورت دوز منقسم در هفت شب به شکل تزریق زیرجلدی شروع شد و چنانچه طی درمان سرعت رشد قندی افت پیدا می کرد، دوزدارو تا ۱۵ الی ۲۰ واحد به

بیماری های ژنتیکی و ضایعات ارگانیک مغزی نشان ندادند. در صورت لزوم برای بیماران سی تی اسکن مغز انجام شد. قد و وزن و سرعت رشد قندی بیماران بر طبق نمودارهای استاندارد Tanner-whitehouse (۱۹۷۵) برای کودکان ۰ تا ۱۹ سال هم جنس مورد مقایسه قرار گرفت. سن بیماران بر حسب واحد دسی مال محاسبه و در نمودار مورد مقیاس قرار گرفت. قد نشسته و Subischial نیز اندازه گیری شد و بیماری های اختلال رشد و نمو استخوان (Bone dysplasia) و اختلالات متابولیک مثل انواع ریکتر کنار گذاشته شدند. برای کلیه بیماران آزمایشات کامل ادرار، اوره، کراتی نین، کلسیم، فسفر، شمارش کامل خون، و سرعت سدیماتاسیون، تست عمل تیروئید T3, T4 به روش Orion Diagnostic RIA و TSH به روش (Kavoshyar Co.) RIA و GH به روش IRMA immuno Tech. انجام شد. تست های عمل تیروئید حین درمان نیز مجدداً کنترل شدند. سن استخوانی تمام بیماران بر اساس رادیوگرافی کف و مچ دست چپ و بر اساس راهنمای Tanner-Whithouse و با در نظر گرفتن تکامل اپی فیزهای رادیوس، اولنا و استخوان های کوچک دست (RUS) محاسبه شد (۱۰). افرادی که قدشان بیشتر از سه انحراف معیار از میانگین پایین تر قرار می گرفت، تحت تست تحریکی هورمون رشد قرار گرفتند. همچنین اشخاصی که قد آنها بین دو و سه انحراف معیار پایین تر از میانگین قندی قرار داشت، به مدت ۶ ماه (ویزیت های هر سه ماه یکبار) پیگیری شده و در صورتی که بعد از این مدت سرعت رشد قندی (Height Velocity) آنها کمتر از صدک دهم سرعت رشد قندی کودکان همسن و همجنس آنها می بود، تست تحریکی هورمون رشد برای آنها انجام می شد. بیماران برای انجام تست تحریکی یک نمره در بخش اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری بستری می شدند. در کودکانی که سن استخوانی ۱۰ سال یا بیشتر بود، در دخترها دو روز اتینیل استرادیول به میزان ۵۰ µgr/BID و در پسرها ۱۰۰ میلی گرم تستوسترون انانات یک هفته

جدول شماره ۱ خصوصیات نمونه های دو گروه را نشان می دهد که تنها تفاوت معنی دار در حداکثر پاسخ هورمون رشد در تست تحریکی بوده است که مبنای تقسیم بندی بود ($P < 0.001$).

در گروه الف یک مورد کم کاری هیپوفیز (Panhypopituitarism) وجود داشت که علاوه بر هورمون رشد با لووتیروکسین، تستوسترون، و دسموپرسین (DDAVP) نیز درمان شد. یک مورد به دلیل شب ادراری و عدم ظهور صفات ثانویه جنسی در سن مورد انتظار تحت درمان با دسموپرسین و تستوسترون، ۳ مورد با اکساندرولون و یک مورد هیپوتیروئیدی با لووتیروکسین، و یک مورد هیپرتیروئیدی تحت درمان با متی مازول قرار گرفت. از گروه ب، یک مورد تحت درمان با اکساندرولون قرار گرفت. طول مدت درمان بیماران در گروه الف از حداقل ۰/۲ سال تا حداکثر ۳ سال و در گروه ب از حداقل ۶ ماه تا حداکثر ۲/۵ سال بود. عوارض مورد انتظار درمان GH مانند دردهای استخوانی و ادم گزارش نگردید.

نتایج به دست آمده به دنبال درمان در جداول شماره ۲، ۳، و ۴ نشان داده شده است.

ازای هر مترمربع از سطح بدن در هفته افزایش می یافت. به منظور حذف عامل سن و جنس و طول مدت درمان SDS (Z Score) برای قد و وزن محاسبه شده و مبنای مقایسه قرار گرفت. برای کلیه بیماران با توجه به قد پدر و مادر، قد میانگین والدین (Mid Parental Height) محاسبه گردید و با توجه به سن استخوانی Predicted Adult Height یا Target Height قدنهایی محاسبه شد، ولی به دلیل محدودیت زمانی مطالعه حاضر و لزوم ادامه درمان بیماران تا بسته شدن اپی فیزهای استخوانی برای رسیدن به قد نهایی، در این طرح مقایسه بین قد بعد درمان و قد هدف انجام نشد. در داخل گروه ها از Paired t - test و در مقایسه بین دو گروه از t - test استفاده شد.

نتایج

بعد از انجام تست تحریکی ۲۵ بیمار دچار کمبود هورمون رشد شناسایی گردیدند. نه بیمار به دلیل عدم مراجعه بعد از تشخیص و عدم پیگیری درمان از مطالعه خارج شدند و تعداد ۱۶ بیمار بر اساس حداکثر قدرت ترشح هورمون رشد به دو گروه تقسیم شدند: ۱۱ مورد در گروه الف و ۵ مورد در گروه ب جای گرفتند.

جدول شماره ۱: مقایسه خصوصیات نمونه های دو گروه بیماران دچار کمبود هورمون رشد در بیمارستان بوعلی سینا ساری از ۱۳۷۵ الی ۱۳۷۸.

P	تفاوت (درصد)	گروه ب	گروه الف	خصوصیات نمونه ها
		۵	۱۱	تعداد
		۱	۴	نسبت دختر به پسر
		۴	۷	سن مراجعه (دسیمال)
NS	۴۵/۸	۴/۳۹ ± ۳/۲۴	۸/۱۱ ± ۳/۶۱	سن شروع درمان (دسیمال)
NS	۳۹/۷	۵/۴ ± ۳/۳۳	۸/۹۷ ± ۳/۳۸	سن استخوانی در شروع درمان (دسیمال)
NS	۵۵/۹	۲/۱۳ ± ۱/۳۰	۴/۸۳ ± ۳/۵۹	تفاوت سن استخوانی و تقویمی (دسیمال)
NS	۲۰/۸	۳/۲۷ ± ۲/۲۱	۴/۱۳ ± ۱/۶۵	حداکثر مقدار GH ng/ml در تست تحریکی
P<0.01	۹۰/۶	۱۱/۸ ± ۴/۶۵	۱/۸ ± ۱/۷۲	دوز داروی مصرفی IU/ m ² /w
NS	۵/۵۴	۱۳/۱۶ ± ۲/۰۸	۱۲/۴۳ ± ۱/۰۲	طول دوره درمان به سال
NS	۹/۲	۱/۴۰ ± ۰/۷۹	۱/۲۷ ± ۰/۹۳	

NS = non significant

جدول شماره ۲: تغییرات وزن دو گروه بیمار دچار کمبود هورمون رشد در بیمارستان بوعلی سینا ساری از ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۸

SDS وزن گروه	قبل درمان	بعد درمان	تفاوت	تفاوت درصد	P داخل گروه	P بین گروه (اختلاف)
الف	$-2/93 \pm 1/33$	$-3/06 \pm 1/6$	$-0/33 \pm 0/49$	$-4/4$	$<0/02$	$<0/02$
ب	$-2/79 \pm 0/76$	$-2/48 \pm 0/9$	$0/34 \pm 0/21$	۱۱/۱	$<0/02$	(۲۰۳٪)

جدول شماره ۳: تغییرات قد دو گروه بیمار دچار کمبود هورمون رشد در بیمارستان بوعلی سینا ساری از ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۸

SDS قد گروه	قبل درمان	بعد درمان	تفاوت	تفاوت درصد	P داخل گروه	P بین گروه (اختلاف)
الف	$-4/37 \pm 1/28$	$-4/01 \pm 1/37$	$0/44 \pm 0/53$	۸/۲	$<0/02$	NS
ب	$-2/64 \pm 0/83$	$-2/36 \pm 1/09$	$0/28 \pm 0/03$	۱۰/۶	$<0/001$	(۳۶٪)

جدول شماره ۴: تغییرات دو گروه بیمار دچار کمبود هورمون رشد در بیمارستان بوعلی سینا ساری از ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۸

SDS سرعت رشد گروه	قبل درمان	بعد درمان	تفاوت	تفاوت درصد	P داخل گروه	P بین گروه (اختلاف)
الف	$-3/53 \pm 2/01$	$+3/53 \pm 4/54$	$7/99 \pm 4/77$	۲۰۰	$<0/001$	NS
ب	$-2/73 \pm 2/2$	$+1/46 \pm 2/16$	$3/37 \pm 2/55$	۱۵۳	$<0/02$	(۱۳۷٪)

بحث

شدیدتر از رشد وزنی است و حتی گاهی کودک کمی چاق به نظر می رسد (۱). با مراجعه به جداول شماره ۲ و ۳ درمی یابیم که در بیماران ما نیز این پدیده دیده می شود، با این تفاوت که بچه ها در مقایسه با منحنی های استاندارد اروپایی لاغر محسوب می گردند که شاید به دلیل شیوع بیشتر سوء تغذیه در اجتماعات ما نسبت به اروپا باشد.

دو گروه کودک دچار کمبود هورمون رشد از نظر خصوصیات پایه مانند سن تقویمی و استخوانی در شروع درمان، میزان تأخیر سن استخوانی نسبت به سن تقویمی، دوز داروی مصرفی و طول مدت درمان مشابه بودند. نسبت جنسی در دو گروه متفاوت بود که در پیشینه هیچ گاه به تفاوتی در خصوص جواب به درمان در جنس های مختلف اشاره نشده است. یکی از خصوصیات کمبود هورمون رشد این است که تأخیر رشد قدی

جواب به درمان در گروه جوانتر و همچنین در آنان که IGF1 کمتری داشته اند، بهتر بوده است. عوامل مؤثر دیگر شامل دفعات تزریق دارو در هفته، درصد افزایش وزن به قد، دوز دارو، و سرعت رشد قدی قبل از درمان نیز در پاسخ بیمار دخیل بوده اند و در مجموع نتیجه گیری کردند که گروهی که حداکثر افزایش GH آنها در تست تحریکی زیر ۵ ng/ml بود، به درمان بهتر جواب دادند(۸).

Blethen و همکاران در سال ۱۹۹۱ با مرور پرونده ۶۳۲ بیمار دچار کمبود هورمون رشد آنها را به دو گروه ایدیوپاتیک و ارگانیک تقسیم نمودند و با استفاده از مدل رگرسیون متعدد نتیجه گیری کردند که جواب به درمان در گروهی که دچار کمبود ایدیوپاتیک GH و سن کمتری بوده اند، بهتر بوده است. از سایر متغیرهای تأثیرگذار سن، نسبت وزن به قد، دوز دارو و دفعات تجویز، و متوسط قد والدین را نیز نام برده اند(۱۰).

با مرور بررسی های گذشته دریافتیم هیچ کدام از مطالعات فوق به روش کار آزمایشی بالینی بیماران همسان شده از نظر متغیرهای مهمی مانند سن تقویمی و استخوانی، دوز دارو و مدت درمان نبوده اند و به نظر می رسد لازم باشد این مطالعه ادامه یافته و در مدت طولانی تر و با تعداد بیشتر بیماران اثرات درمان پیگیری گردد تا نتایج دقیقتری حاصل گردد.

سپاسگزار

در پایان از کمک های معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب این طرح و تأمین بودجه لازم نهایت تشکر و قدردانی را می نمایم.

به هر حال در گروه الف پس از درمان وزن کودکان کمتر شده (۴/۴ درصد) و در گروه ب وزن (۱۱ درصد) افزایش یافته است که این تغییرات به لحاظ آماری معنی دار بود. کم شدن وزن در درمان های کوتاه مدت قابل انتظار بوده و نشانه عدم پاسخ درمانی نیست، بلکه به خاطر افزایش سریع رشد قدی می باشد. تغییر رشد قدی در داخل گروه ها بارز بود، به طوری که گروه الف تغییر ۸/۲ درصد در SDS قد و ۲۰۰ درصد در سرعت رشد قدی داشته است که هر دو تغییر به لحاظ آماری معنی دار بوده است. گروه ب ۱۰/۶ درصد تغییر SDS قد و ۱۵۳ درصد تغییرات سرعت رشد داشته است که هر دو به لحاظ آماری معنی دار بودند، اما در بین گروه ها تفاوت ها معنی دار نمی باشد.

Bell و Dana در سال ۱۹۹۸ با بررسی پرونده های موجود در یک مطالعه بین المللی بیماران را به دو گروه تقسیم نمودند، کسانی که GH peak آنها کمتر از ۱۰ μg/L بود و آنهایی که پیک بالاتر از ۱۰ μg/L داشتند. آنها به این نتیجه رسیدند که تفاوتی در جواب درمانی این دو گروه وجود نداشته، گرچه جواب درمانی بین دو گروه در بسیاری موارد شباهت داشته است(۱۱).

Fujieda و همکاران در سال ۱۹۹۶ با مرور ۱۱۹۲ پرونده موجود در همان مطالعه بین المللی بیماران را با توجه به Peak جواب هورمون رشد به سه گروه کمتر از ۵ ng/ml، بین ۵-۱۰ ng/ml، و بالای ۱۰ ng/ml تقسیم نمودند و دریافتند که گروه اول نسبت به دو گروه دیگر جواب بهتری به درمان داده اند. ایشان به دلیل تعداد زیاد بیمار موفق به انجام تست های بررسی همبستگی مانند آنالیز رگرسیون ساده و متعدد شدند و نشان دادند که

فهرست منابع

1. Brook CGD. *Clinical pediatric endocrinology*. London: Black well Science, 1995; 136-193.
2. Storble JS, Thomas MJ. Human growth hormon pharmacological review, 46(1): 1-34.

3. Abbassi Val. Growth and normal puberty. *Pediat.* 1998; 102(2).
4. Cowell CT in: pediatric endocrinology by CGD Brook, 1995; p 136-165.
5. Vogiatzi MG, Copeland KC. The short child. *Pediatrics in Review.* 1998; 19(3): 92- 99.
6. Hindmarsh PC, Brook CGD. short stature and growth hormone deficiency. *Clinical endo.* 1995; 43: 133- 142.
7. Bridges NA, Brook CGD. The management of short stature in pediatric endocrinology by CGD Brook. 1995; 173- 183.
8. Fujieda K, Hanew K, Hirano T. et al; Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endo.* (suppl) 1996; 43: 19-25.
9. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (Tw2 Method) London: Academic press, 22- 28, 54- 71.
10. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, et al. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993; 76(3): 574-579.
11. Bell J, Ken Dana. Lack of correlation between growth hormone provocation test results and subsequent growth rates during growth hormone therapy. *Pediatrics.* 1998; 102 (2).