

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

**Penggunaan Hormon
Pertumbuhan pada Anak
dan Remaja di Indonesia**



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2017**

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada Anak dan Remaja di Indonesia

Penyunting

Jose RL Batubara

Aditiawati

Hardjoedi Adji Tjahjono



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2017**

Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia
Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada Anak dan Remaja di Indonesia

Disusun oleh: Unit Kerja Koordinasi Endokrinologi
Ikatan Dokter Anak Indonesia

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Type setting: Iffa Mutmainah

Cetakan Pertama 2017

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Kontributor

Aditiawati
Hardjoedi Adji Tjahjono
Aman B. Pulungan
A.Nanis Sacharina Marzuki
Bambang Tridjaja AAP
Eka Agustia Rini
Frida Soesanti
I Wayan B. Suryawan
Indra Widjaja Himawan
Jose RL Batubara

Kata Sambutan

Ketua UKK Endokrinologi

Panduan Praktik Klinis (PPK) Ikatan Dokter Anak Indonesia mengenai Penggunaan hormon pertumbuhan pada anak dan remaja di Indonesia merupakan panduan yang akan digunakan oleh dokter spesialis anak endokrin dalam menangani pasien anak dan remaja yang menderita perawakan pendek. Panduan ini perlu dibuat supaya ada keseragaman dalam penggunaan hormon pertumbuhan pada anak dan remaja di Indonesia. Hormon pertumbuhan merupakan hormon yang dapat dipergunakan untuk menangani perawakan pendek.

Hormon pertumbuhan merupakan hormon yang dihasilkan oleh hipofise anterior, hormon pertumbuhan digunakan untuk merangsang pertumbuhan tinggi badan pada anak dan remaja yang menderita kekurangan hormon pertumbuhan, selain itu hormon pertumbuhan juga bisa digunakan untuk penyakit selain kekurangan hormon pertumbuhan seperti: sindrom Turner, Kecil masa kehamilan, penyakit ginjal kronik, sindrom Prader Willy, sindrom Noonan, sindrom Rusel Silver, perawakan pendek idiopatik, skletal displasia, sakit kritis (luka bakar, sepsis). Dosis hormon pertumbuhan ditentukan oleh diagnosis penyakit yang mau diberikan hormon pertumbuhan serta berat badannya. Dalam penggunaan hormon pertumbuhan perlu diperhatikan monitoring dan efek samping hormon pertumbuhan. Sehubungan dengan hal ini perlu dibuatkan PPK mengenai penggunaan hormon pertumbuhan pada anak dan remaja di Indonesia.

Kami berharap PPK ini dapat digunakan oleh semua dokter spesialis anak endokrin dalam menangani pasien anak dan remaja yang menderita perawakan pendek dan memerlukan hormon pertumbuhan. Dengan selesainya PPK ini, kami mengucapkan banyak terima kasih kepada tim penyusun PPK ini yaitu dr Aditiawati, Sp.A(K) sebagai ketua tim, dr Hardjoedi Hadji Cahjono, Sp.A(K) sebagai sekretaris tim dan anggota tim yang terdiri dari Prof. dr. Jose RL. Batubara, PhD, Sp.A(K), Dr. dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K), dr Bambang Tridjaja, MM-Ped, Sp.A(K), Dr.dr. I Wayan Bikin Suryawan, Sp.A(K), dr. Nanis Marzuki, Sp.A(K), dr Eka Agustia Rini, Sp.A(K), dr Indra Widjaja Himawan, Sp.A(K), dr. Frida soesanti, Sp.A(K),

dr. Antonius, Sp.A(K), dr Iffa Mutmainah dan dr. Fenny D'Silva. Kepada ketua umum PPIDAI beserta sekretariat PP IDAI atas dukungannya dalam pembuatan PPK ini. Kami juga mohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam PPK ini, dan semoga PPK ini bermanfaat untuk semua, terima kasih.

I Wayan Bikin Suryawan

Ketua UKK Endokrinologi IDAI

Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas berkah dan karuniaNya sehingga kita diberi kesehatan dan kekuatan untuk dapat terus mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

Tumbuh kembang merupakan proses yang berkesinambungan, mulai dari konsepsi hingga usia 18 tahun, mengikuti pola yang khas untuk setiap anak. Pertumbuhan linier dapat dipengaruhi oleh etnis, genetik, hormonal, psikososial, nutrisi, penyakit kronis, dan faktor lingkungan lainnya. Periode 1000 Hari Pertama Kehidupan merupakan periode kritis terjadinya gangguan pertumbuhan, termasuk perawakan pendek dan *stunting*. Oleh karena itu, pendekatan klinis gangguan pertumbuhan linier dilakukan dengan teliti untuk mengetahui kondisi yang mendasarinya, sehingga tata laksana dapat diberikan pada waktu dan metoda yang tepat.

Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia mengucapkan selamat dan terima kasih kepada Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi IDAI dan tim penyusun yang telah berkontribusi dalam penerbitan buku “Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada Anak dan Remaja di Indonesia”. Semoga buku ini dapat dimanfaatkan oleh semua anggota IDAI sehingga manfaatnya juga dapat dirasakan oleh anak Indonesia.

Aman B. Pulungan

Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Isi

Daftar Kontributor	iii
Kata Sambutan Ketua UKK Endokrinologi.....	v
Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia	vii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Pendahuluan.....	1
Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada Defisiensi Hormon Pertumbuhan	2
• Definisi	2
• Diagnosis	3
– Klinis	3
– Laboratorium.....	4
– Radiologi	5
• Terapi.....	5
– Dosis dan Cara Penyuntikan.....	5
– Monitoring.....	6
– Kriteria Menghentikan Terapi	7
– Efek Samping.....	7
• Kriteria Rujukan.....	7
• Algoritma Terapi Hormon Pertumbuhan pada Anak	8
Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada non-GHD	9
• Sindrom Turner.....	9
– Pendahuluan	9
– Diagnosis.....	9

– Terapi	10
– Monitoring.....	10
• Kecil Masa Kehamilan.....	11
– Pendahuluan.....	11
– Diagnosis.....	11
– Indikasi Terapi Hormon Pertumbuhan	11
– Terapi	11
– Monitoring hasil terapi	12
• Penyakit Ginjal Kronis (PGK).....	12
– Pendahuluan.....	12
– Terapi dan Monitoring.....	13
• Prader Willi Syndrome	14
– Pendahuluan.....	14
– Diagnosis.....	14
– Terapi dan Monitoring.....	14
• Noonan Syndrome	16
– Pendahuluan.....	16
– Diagnosis.....	16
– Terapi	17
– Monitoring.....	17
• Russell-Silver Syndrome	18
– Pendahuluan.....	18
– Diagnosis.....	18
– Terapi	18
– Monitoring.....	19
• Perawakan Pendek Idiopatik.....	19
– Pendahuluan.....	19
– Diagnosis.....	19
– Terapi	19
– Monitoring.....	20
• Skeletal Dysplasia	20
– Pendahuluan.....	20
– Diagnosis.....	21
– Terapi	21

- Sakit Kritis 21
 - Luka Bakar 21
 - Sepsis 21

Daftar Bacaan22

Lampiran

- Arginin Stimulation Test 26
- Clonidine Stimulation Test (Tes Stimulasi Clonidine) 28
- Glucagon Stimulation Test / Tes Stimulasi Glukagon (pada ter-sangka kelainan hipoglikemia)..... 30
- Exercise Stimulation Test / Pemeriksaan Stimulasi dengan Lati-han..... 32
- Insulin Tolerance Test (Tes Toleransi Insulin)..... 34

Daftar Tabel

- Tabel 1.** Perhitungan *mid-parental height* dan postensi tinggi genetik
Tabel 2. Rekomendasi jadwal pemantaun tinggi badan
Tabel 3. Tabel Kriteria diagnosis klinis Prader-Willi Syndrome
Tabel 4. Sistem skoring Noonan Syndrome
Tabel 5. Kriteria diagnosis klinis Russell-Silver Syndrome

Daftar Gambar

- Gambar 1.** Algoritma Terapi Hormon Pertumbuhan pada Anak

Daftar Lampiran

- Lampiran 1. Kurva Pertumbuhan
Lampiran 2. Tes Stimulasi Arginin
Lampiran 3. Tes Stimulasi Glukagon
Lampiran 4. Tes Klonidin
Lampiran 5. Tes Toleransi Insulin

Daftar Singkatan

ACH	<i>Achondroplasia</i>
AP	<i>Anteroposterior</i>
AST	<i>Arginine stimulation test</i>
BB	<i>Berat badan</i>
BBLR	<i>Bayi berat lahir rendah</i>
BMD	<i>Bone mineral density</i>
CDC	<i>Center for disease control and prevention</i>
cm	<i>centimeter</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT4	<i>Free T4</i>
FTT	<i>Fail to thrive</i>
GHD	<i>Growth hormone deficiency</i>
GST	<i>Glucagon stimulation test</i>
HAZ	<i>Height for age Z score</i>
HbA1c	<i>Hemoglobin A1c</i>
HCH	<i>Hypocondroplasia</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factors-1</i>
IGFBP-3	<i>Insulin-like growth factors binding protein-3</i>
ISS	<i>Idiopathic short stature</i>
ITT	<i>Insulin tolerance test</i>
IU	<i>International unit</i>
kg	<i>kilogram</i>
KMK	<i>Kecil masa kehamilan</i>
L	<i>liter</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
m ²	<i>meter square</i>
mcg	<i>microgram</i>
mg	<i>milligram</i>
MPH	<i>Mid-parental height</i>
MPHD	<i>Multiple pituitary hormone deficiency</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
PGK	<i>Penyakit ginjal kronis</i>

PJT	Pertumbuhan janin terhambat
PTPN11	<i>Protein tyrosine phosphatase non receptor type 11</i>
PWS	<i>Prader-Willi Syndrome</i>
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i>
rhGH	Recombinant human growth hormone
Riskesmas	Riset kesehatan dasar
RSS	<i>Russell-Silver Syndrome</i>
SCFE	<i>Sleep of capital femoral epiphysis</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SDS	<i>Standard deviation score</i>
SHOX	<i>Short stature homeobox-containing gene</i>
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Pendahuluan

Pertumbuhan linier merupakan indikator terbaik untuk menentukan kesejahteraan seorang anak dan merupakan petanda akurat adanya kesenjangan pada perkembangan seseorang. Dari data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 diperkirakan di seluruh dunia 165 juta anak berusia kurang dari lima tahun mengalami gangguan pertumbuhan (*stunted*) dengan *Z-score* tinggi menurut umur (HAZ) <-2 SD atau -2 SD di bawah median populasi. Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013 37,2% anak berusia kurang dari lima tahun mengalami *stunting*. Angka tersebut meningkat dari 35,6% pada tahun 2010. Tentu saja hal tersebut memprihatinkan, karena *stunting* tidak saja mencerminkan kegagalan mencapai tinggi potensi genetik, namun juga berhubungan dengan rendahnya kemampuan fisik dan kognitif serta perkembangan, yang pada akhirnya berdampak pada ketahanan ekonomi dan pendapatan per kapita negara.

Sebagian besar penyebab *stunting* dihubungkan dengan faktor nutrisi, namun perlu diingat bahwa gangguan pertumbuhan dapat disebabkan oleh kondisi lain seperti faktor genetik, hormonal, dan lingkungan psikososial. Oleh karena itu, pendekatan klinis gangguan pertumbuhan linier, yang pada umumnya bermanifestasi klinis perawakan pendek perlu dilakukan dengan teliti untuk mengetahui kondisi yang mendasarinya, sehingga tata laksana dapat diberikan pada waktu dan metoda yang tepat.

Sejak tahun 1960an hormon pertumbuhan (*growth hormone*) digunakan untuk defisiensi hormon pertumbuhan. Hormon pertumbuhan pada saat itu dibuat dari ekstraksi kelenjar pituitari kadaver manusia, namun pada tahun 1985 penggunaan hormon pertumbuhan tersebut dilarang, karena dihubungkan dengan kejadian penyakit Creutzfeld Jacob. Hal itu memicu dikembangkannya pembuatan hormon pertumbuhan berdasarkan teknologi rekayasa DNA, yang disebut hormon pertumbuhan rekombinan dengan nama generik somatotropin. Sejak itu penggunaan hormon pertumbuhan berkembang pesat secara komersial.

Food and Drug Administration (FDA) menyetujui penggunaan hormon pertumbuhan pada beberapa kondisi dengan gangguan pertumbuhan berikut ini:

1. Defisiensi hormon pertumbuhan

2. Gagal Ginjal Kronis
3. Sindrom Turner
4. Sindrom Prader Willi
5. Pertumbuhan janin terhambat (PJT)
6. Sindrom Noonan
7. Defisiensi gen SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)
8. Perawakan pendek idiopatik

Dewasa ini hormon pertumbuhan digunakan tidak saja untuk kondisi dengan perawakan pendek dan gangguan pertumbuhan, tapi juga untuk kondisi lain dan cenderung digunakan secara berlebihan yang tidak dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. Di Indonesia hormon pertumbuhan juga tersedia secara komersial, namun penggunaannya untuk kasus-kasus gangguan pertumbuhan pada anak mengalami kendala. Harga hormon tersebut di pasaran masih sangat mahal untuk sebagian besar masyarakat dan hampir tidak ada asuransi kesehatan di Indonesia yang menanggung biaya pengobatan dengan hormon pertumbuhan. Sebagai gambaran, anak dengan berat badan 20 kg membutuhkan hormon pertumbuhan dengan dosis paling kecil (0,025 mg/kg/hari) misalnya akan menghabiskan biaya sekitar Rp 4.500.000,00 sebulan atau Rp 54.000.000,00 setahun. Angka tersebut akan meningkat bertahap sesuai dengan penambahan berat badannya dan kebutuhan klinisnya. Untuk itu sangat penting adanya panduan dalam hal penggunaan hormon pertumbuhan. Dengan itu diharapkan penggunaan hormon pertumbuhan efektif dan efisien. Hormon pertumbuhan hanya digunakan pada kondisi yang memang diketahui secara ilmiah memerlukannya, sehingga hasil pengobatan dapat optimal. Stress psikologis akibat terapi jangka lama yang menghabiskan biaya mahal juga dapat dihindari.

Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada Defisiensi Hormon Pertumbuhan

Definisi

Defisiensi hormon pertumbuhan (*Growth hormone deficiency, GHD*)

merupakan kondisi kekurangan kadar hormon pertumbuhan yang dapat diakibatkan oleh berbagai faktor.

Diagnosis

Diagnosis defisiensi hormon pertumbuhan pada masa anak dan remaja ditegakkan berdasarkan kriteria klinis, biokimia, dan radiologis.

Klinis

Kriteria klinis defisiensi hormon pertumbuhan pada anak dan remaja adalah sebagai berikut:

- Tinggi badan < -2 SD kurva WHO atau $< P_3$ kurva CDC (**Lampiran 1**)
- Kecepatan tumbuh $< P_{25}$ atau ≤ 4 cm per tahun pada fase prepubertas.
- Perkiraan tinggi badan dewasa dibawah potensi tinggi genetik
- Kondisi lain yang mungkin dapat ditemukan adalah lesi intrakranial, gejala dan tanda defisiensi hormon pertumbuhan pada neonatus, dan *multiple pituitary hormone deficiency* (MPHD)
- Tidak ada dismorfik, kelainan tulang, atau sindrom tertentu

Perhitungan *mid-parental height* dan potensi tinggi genetik dipresentasikan pada tabel dibawah ini (**Tabel 1**).

Tabel 1. Perhitungan *mid-parental height* dan potensi tinggi genetik

1. <i>Mid-parental height:</i>
Laki-laki = $\frac{[\text{tinggi badan Ayah (cm)}] + [\text{tinggi badan Ibu (cm)} + 13]}{2}$
Perempuan = $\frac{[\text{tinggi badan Ayah (cm)} - 13] + [\text{tinggi badan Ibu (cm)}]}{2}$
2. Potensi tinggi genetik:
<i>Mid-parental height</i> $\pm 8,5$ cm

Pemantauan pertumbuhan penting untuk dilakukan. Pemantauan yang tidak dilakukan secara berkala dan kontinyu dapat mengakibatkan keterlambatan diagnosis. Jadwal pemantauan sesuai dengan rekomendasi yang dikeluarkan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tentang pemantauan tumbuh-kembang anak (**Tabel 2**).

Tabel 2. Rekomendasi jadwal pemantauan panjang-tinggi badan:

Usia	Jadwal pemantauan
0-12 bulan	Setiap 1 bulan
1-3 tahun	Setiap 3 bulan
3-6 tahun	Setiap 6 bulan
6-18 tahun	Setiap 1 tahun

Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi:

- Laboratorium rutin (darah lengkap, urin lengkap, feses lengkap) untuk mencari kelainan sistemik
- Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu
- Pemeriksaan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin)
- Pemeriksaan fungsi tiroid (FT4 dan TSH)
- Pemeriksaan fungsi hepar atas indikasi
- Analisis kromosom (pada wanita) untuk melihat ada tidaknya sindrom Turner
- Pemeriksaan IGF-1 dan hormon pertumbuhan (*growth hormone*) dengan uji stimulasi hanya dapat dilakukan oleh endokrinologi anak.
- **Pemeriksaan hormon pertumbuhan sewaktu tidak bermanfaat dan hasilnya tidak dapat diinterpretasi.**

Keterangan:

Tes stimulasi atau tes provokasi hormon pertumbuhan dapat dilakukan dengan dua cara yaitu tes insulin toleransi (*insulin tolerance test*, ITT), tes klonidin, tes arginine (arginine stimulation test, AST), tes glukagon (*glucagon stimulation test*, GST), dan tes stimulasi dengan olahraga (*exercise test*) (**Lampiran 2-5**)

Kecurigaan defisiensi hormon pertumbuhan pada neonatus bila terdapat hipoglikemia berulang dan edema pretibial. Bila ditemukan tanda diatas, dilakukan pemeriksaan:

- Hormon pertumbuhan secara acak pada *polyconal radioimmunoassay* (nilai <20 mcg/L menunjukkan defisiensi hormon pertumbuhan pada bayi baru lahir)
- IGFBP-3

Radiologi

- Pengukuran umur tulang (*bone age*) menurut Greulich & Pyle (manus sinistra AP) untuk menilai kematangan usia tulang sangat membantu dalam membuat diagnosis defisiensi hormon pertumbuhan. Pertumbuhan tulang yang terlambat paling sedikit dua tahun dibandingkan dengannusia kronologis merupakan gambaran dari defisiensi hormon pertumbuhan.
- *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography* (CT scan) kepala dengan perhatian khusus pada regio hipotalamus-hipofisis.

Terapi

- Terapi hormon pertumbuhan ditentukan oleh ahli endokrinologi anak
- Anak yang sehat harus mengalami pertumbuhan yang normal dan akhirnya akan mencapai tinggi badan dewasa dalam kisaran target tinggi badannya. Anak-anak dengan defisiensi hormon pertumbuhan diperkirakan pendek, tumbuh lambat, dan memiliki tinggi badan dewasa yang sangat pendek.
- Tujuan utama terapi defisiensi hormon pertumbuhan adalah mengoptimalkan tinggi badan selama masa pertumbuhan dan pencapaian tinggi badan dewasa yang normal.
- Kisaran target tinggi badan adalah $\pm 8,5$ cm dari MPH.
- Tinggi badan akhir dewasa dicapai ketika peningkatan tinggi badan yang diperoleh dalam setahun adalah $<0,5$ cm dan/atau usia tulang $\geq 15,5$ tahun untuk perempuan dan $\geq 16,5$ tahun untuk laki-laki.
- Tinggi badan hampir dewasa didefinisikan ketika usia tulang 16 tahun atau lebih untuk laki-laki dan 14 tahun atau lebih untuk perempuan serta rata-rata pertumbuhan <2 cm dalam satu tahun.
- Pemeriksaan gula darah puasa, HbA1c, dan insulin dilakukan sebelum memulai terapi hormon pertumbuhan

Dosis dan Cara Penyuntikan

Terapi hormon pertumbuhan harus dimulai **secepat mungkin** setelah diagnosis ditegakkan untuk mengoptimalkan pertumbuhan jangka panjang. *Growth Hormone Research Society Consensus Guidelines 2000* merekomendasikan

pasien yang telah terbukti defisiensi hormon pertumbuhan harus diterapi menggunakan *recombinant human growth hormone (rhGH)*.

Rekomendasi:

Anak-anak dengan defisiensi hormon pertumbuhan harus diterapi secepat mungkin setelah diagnosis ditegakkan.

- Dosis hormon pertumbuhan harus dimulai pada 0,025 mg/kg/hari dan menyesuaikan dalam kisaran 0,025 sampai 0,05 mg/kg/hari berdasarkan pada respon pertumbuhan dan level IGF-1
- Terapi rhGH harus diberikan injeksi setiap hari secara subkutan selama enam sampai tujuh hari dalam seminggu
- Terapi rhGH harus diberikan tanpa gangguan untuk setidaknya empat tahun pertama atau sampai lempeng epifise menutup

Monitoring

- Dilakukan oleh ahli endokrinologi anak dengan bekerja sama dengan dokter spesialis anak dan harus dilakukan secara rutin setiap 3-6 bulan
- Monitoring ditujukan terhadap laju pertumbuhan dan efek samping obat.
- Pemantauan yang perlu dilakukan adalah:
 - Tinggi badan setiap 3-6 bulan
 - IGF-1 serum 3 bulan pada tahun pertama, kemudian setiap tahun
 - FT4 dan TSH setiap tahun
 - Gula darah sewaktu atas indikasi dan HbA1c setiap tahun atau lebih sering pada pasien yang berisiko diabetes melitus tipe 2
 - Usia tulang diperiksa sebelum mulai terapi rhGH dan selanjutnya dipantau setiap tahun
- Target pertumbuhan setelah terapi:
 - 10-12 cm/tahun dalam tahun pertama terapi
 - 7-9 cm/tahun dalam tahun kedua
 - Pada tahun ketiga dan seterusnya ≥ 4 cm dalam setahun
- Pasien yang memiliki riwayat kanker pada masa kecil atau didiagnosis memiliki predisposisi untuk menjadi keganasan harus dimonitor secara ketat untuk kambuhnya keganasan atau keganasan sekunder.

- Cek kepatuhan pasien pada pasien dengan respon hormon pertumbuhan yang buruk selama 6-12 bulan (kecepatan pertumbuhan <2 cm dalam setahun pada kecepatan pertumbuhan sebelum terapi)
- Pada pasien dengan respon hormon pertumbuhan yang buruk:
- Jika IGF-1 rendah atau normal, tingkatkan dosis rhGH
- Jika IGF-1 melebihi kisaran normal, hentikan rhGH
- Jika pasien sudah mendapatkan dosis maksimum yang direkomendasikan, hentikan rhGH

Rekomendasi:

Pemantauan rutin dan berkala sangat penting pada pasien yang mendapatkan terapi hormon pertumbuhan

Kriteria Menghentikan Terapi

- Bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm per tahun setelah terapi adekuat
- Bila lempeng epifise telah menutup

Efek Samping

- Reaksi dan nyeri pada tempat suntikan
- Sakit kepala
- Athralgia dan myalgia
- Edema perifer
- *Rash*
- Hiperglikemia
- *Carpal tunnel syndrome*

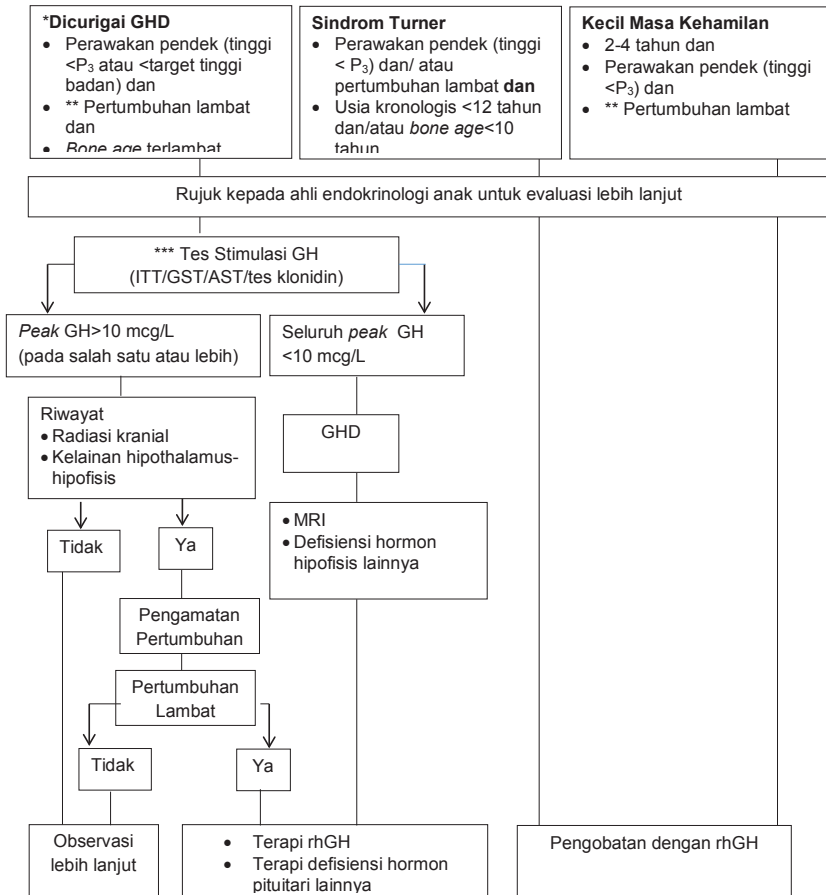
Kriteria Rujukan

Pasien dengan kriteria di bawah ini dirujuk ke ahli endokrinologi anak untuk evaluasi lebih lanjut, konfirmasi dan terapi yang sesuai untuk defisiensi hormon pertumbuhan:

- Neonatus/ bayi dengan defisiensi hormon pertumbuhan
- Anak-anak dengan risiko defisiensi hormon pertumbuhan menunjukkan pertumbuhan yang lambat dan/ atau perawakan pendek.
- Anak-anak yang secara klinis memenuhi kriteria defisiensi hormon pertumbuhan

Algoritma Terapi Hormon Pertumbuhan pada Anak

- * Setelah menyingkirkan kemungkinan penyakit sistemik, kelainan skel-etral, hipotiroid dan sindroma turner
- ** Pertumbuhan yang lambat didefinisikan sebagai kecepatan tumbuh $<P_{25}$ atau ≤ 4 cm per tahun pada fase prepubertas
- *** Minimal satu stimulasi hormon pertumbuhan menggunakan baik ITT, GST, AST, tes klonidin diperlukan untuk diagnosis



Gambar 1. Algoritma Terapi Hormon Pertumbuhan pada Anak

Penggunaan Hormon Pertumbuhan pada non-GHD

Sindrom Turner

Pendahuluan

Sindrom Turner adalah kelainan genetik yang disebabkan oleh tidak adanya atau abnormalitas struktur dari salah satu kromosom X yang bisa mengakibatkan kelainan genetik, pertumbuhan, perkembangan, endokrin, kardiovaskular, psikososial, dan reproduksi. Angka kejadiannya berkisar 1:2000-2500 kelahiran hidup bayi perempuan.

Gambaran Klinis sangat bervariasi meliputi kegagalan pertumbuhan (perawakan pendek), kegagalan ovarium karena disgenesis gonad, limfedema, ciri khas gambaran dismorfik dan kadang disertai kelainan jantung, ginjal, dan kelainan autoimun. Sekitar 20-30% anak perempuan tidak mempunyai gambaran klasik Turner sehingga tidak terdiagnosis saat anak dan mulai mengeluh saat remaja dengan perawakan pendek dan/atau pubertas terlambat. Tingkat intelegensia penderita sindrom Turner biasanya normal, namun dapat terjadi gangguan pada beberapa aspek seperti ketrampilan non verbal.

Diagnosis

Pemeriksaan Analisis Kromosom (Kariotipe):

Sebagian besar anak didiagnosis terlambat karena manifestasi klinis yang ringan.

Indikasi pemeriksaan analisis kromosom (kariotipe) pada bayi/anak perempuan:

- Manifestasi klinis Turner adalah bila dijumpai gejala limfedema pada kaki dan tangan, leher bersayap (*web neck*), displasia kuku, palatum sempit, dan tulang metakarpal keempat pendek, cubitus valgus, defek jantung kiri, gangguan belajar, strabismus, otitis media berulang
- Perawakan pendek/kegagalan pertumbuhan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya
- Perawakan pendek/kegagalan pertumbuhan dengan pubertas terlambat

Skrining prenatal:

Pemeriksaan analisis kromosom (kariotipe) prenatal dilakukan jika didapatkan kecurigaan ke arah sindrom Turner dan dievaluasi kembali setelah lahir melalui pemeriksaan sampel vili korionik dan cairan amnion.

Terapi

- Perawakan pendek: hormon pertumbuhan diberikan dengan dosis 0.05 mg/kgBB/hari atau 0,35 mg/kgBB/minggu, injeksi subkutan setiap hari. Maksimal dosis 0,07 mg/kgBB/hari tergantung dari respons terapi.
- Penambahan oksandrolone 0.03-0.05 mg/kgBB/hari (maksimal dosis 2.5 mg) dapat diberikan bila terapi hormon pertumbuhan dimulai pada usia 8-10 tahun dan anak sangat pendek. Oksandrolone dapat diberikan sampai usia tulang 14 tahun. Pemberian oksandrolone dapat menambah tinggi dewasa penderita sampai 2,3-4,6 cm.
- Induksi pubertas: terapi sulih hormon dengan pemberian estradiol dosis rendah dimulai sesudah usia 12 tahun. Dosis awal dapat dimulai dengan 0,05-0,07 mcg dan dapat meningkat bertahap sampai 0,08-0,12 mcg/kgBB untuk memaksimalkan perkembangan payudara. Siklik progesteron ditambahkan paling tidak 2 tahun setelah terapi estrogen atau saat menars.
- Perawakan pendek dan kegagalan ovarium merupakan faktor risiko terjadinya osteoporosis, sehingga diperlukan suplementasi kalsium (800-1000 mg) dan vitamin D (minimal 400 IU) setiap hari, sesuai dengan rekomendasi harian. Penderita juga perlu melakukan aktifitas fisik untuk menghindari obesitas dan osteoporosis dengan terpajan matahari minimal 30 menit per hari.

Monitoring

- Laju pertumbuhan harus dipantau setiap 6 bulan. Terapi tidak berespon bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm dalam 6 bulan atau ≤ 4 cm dalam setahun.
- Efek samping jarang dilaporkan, tetapi beberapa melaporkan adanya risiko diabetes melitus, *sleep of capital femoral epiphysis* (SCFE), *idiopathic intracranial hypertension*, edema, limfedema, atau skoliosis.
- Pemantauan gula darah, profil lipid, dan fungsi tiroid, IGF-1 dilakukan setiap tahun dan *bone mineral density* (BMD) pada masa pubertas

- Terapi hormon pertumbuhan bisa diberikan sampai usia tulang (*bone age*) 14 tahun atau tidak responsif.
- Hasil akhir tinggi badan tanpa terapi adalah 140.8 ± 5 cm, dengan terapi tunggal hormon pertumbuhan adalah $147,9 \pm 7,2$ cm, dan dengan terapi hormon pertumbuhan-estrogen adalah 149.3 ± 6.6 cm.
- Terapi estrogen mempengaruhi efek psikologis dan perilaku.

Kecil Masa Kehamilan

Pendahuluan

Kecil Masa Kehamilan (KMK) merupakan salah satu penyebab berat badan lahir rendah. Angka kejadian KMK pada negara berkembang 16,5%. BBLR meningkatkan morbiditas bayi seperti gangguan neurologis, keterlambatan pertumbuhan, gangguan perkembangan kognitif, dan meningkatkan risiko penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus dan penurunan kecerdasan. Sekitar 13-15% anak dengan KMK tidak mencapai *catch up growth* sehingga diperlukan terapi hormon pertumbuhan.

Diagnosis

Definisi Kecil Masa Kehamilan (KMK) adalah berat badan bayi dengan atau panjang lahir dibawah persentil 10 menurut grafik Lubchenco atau ≤ -2 SD menurut usia kehamilan.

Indikasi Terapi Hormon Pertumbuhan

- Anak dengan KMK yang tidak *catch up* pada usia 2 tahun.
- Tinggi badan $< -2,5$ SD
- Tinggi mid parental > 1 SD
- Tidak ada kejar tumbuh yaitu kecepatan tumbuh < 0 SD dalam satu tahun terakhir

Terapi

- Terapi dimulai pada usia 4 tahun.
- Dosis rhGH diberikan $0,035$ mg/kg/hari sampai lempeng epifisis menutup.

- Kriteria menghentikan terapi adalah sebagai berikut:
 - Kecepatan tinggi <2 cm dalam 6 bulan atau <4 cm dalam 1 tahun
 - Umur tulang (*Bone age*) >14 tahun untuk perempuan dan >16 tahun untuk laki- laki
 - Adanya penutupan lempeng epifisis pertumbuhan

Monitoring hasil terapi

- Pemantauan rutin dan berkala sangat penting pada pasien yang mendapatkan terapi hormon pertumbuhan
- Pemantauan terhadap kadar gula darah, profil lipid, tekanan darah dilakukan setiap tahun (anak dengan KMK cenderung mengalami sindrom metabolik)

Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

Pendahuluan

Salah satu komplikasi yang dapat dialami anak dengan penyakit ginjal kronis (PGK) adalah gangguan pertumbuhan. Berbagai faktor yang berkontribusi untuk terjadinya gangguan pertumbuhan pada PGK antara lain malnutrisi, pengobatan steroid dan immunosupresif, dan gangguan endokrin dan metabolik. Penyakit ginjal kronis merupakan kondisi yang cukup berat dan rumit yang melibatkan berbagai sistem organ. Pada umumnya konsentrasi penatalaksanaan lebih ditujukan pada kondisi medis lain seperti nutrisi, gangguan metabolik yang lebih nyata terdeteksi, mengganggu aktivitas sehari-hari, dan mengancam jiwa. Gangguan pertumbuhan diharapkan membaik dengan tata laksana umum PGK seperti perbaikan nutrisi, pemberian vitamin D, nutrisi rendah fosfat dan pengikat fosfat, dan mencegah progresifitas anemia.

Penelitian menunjukkan efek gangguan pertumbuhan berupa perawakan pendek akan menyebabkan kualitas hidup anak dengan PGK terganggu. Penelitian Broyer, dkk menekankan pentingnya tinggi akhir terhadap kehidupan psikososial anak PGK pasca transplantasi. Tinggi akhir berhubungan secara signifikan dengan tingginya tingkat pendidikan, pekerjaan, perkawinan, dan hidup mandiri.

Di Indonesia belum ada penelitian yang menilai akibat gangguan pertumbuhan pada anak dengan PGK, sehingga sulit menilai kepentingan terapi gangguan pertumbuhan pada PGK

Terapi dan Monitoring

Telaah 16 penelitian teracak dan berkontrol yang melibatkan 809 anak PGK memperlihatkan peningkatan kecepatan tumbuh 3,8 cm dibandingkan kontrol setelah setahun pemberian hormon pertumbuhan dengan dosis 28 IU/m²/minggu. Efek positif tersebut berlanjut sampai 2 tahun terapi, walau menurun menjadi 2 cm/ tahun. Penelitian terapi hormon pertumbuhan jangka panjang selama maksimal 8 tahun (dosis 4 IU/m² setara dengan 0,05 mg/kg) menunjukkan peningkatan SDS tinggi badan yang berkelanjutan dan signifikan dibandingkan SDS tinggi badan sebelum terapi. Setelah 3 tahun terapi tinggi badan mencapai -2 SDS, dan setelah 6 tahun terapi tinggi badan mencapai SDS tinggi akhir yang diharapkan.

Efek hormon pertumbuhan berhubungan terbalik dengan usia mulai terapi, tinggi badan saat memulai terapi, dan lama dialisis. Indikasi terapi hormon pertumbuhan pada anak PGK adalah:

- Perlambatan/ gangguan pertumbuhan menetap, walaupun kondisi lain seperti gangguan nutrisi, asidosis metabolik, gangguan elektrolit dan cairan, anemia, dan osteodistrofi renal sudah diatasi.
- Laju filtrasi glomerulus < 75 mL/menit/ 1,73 m²
- Tinggi badan < persentil 3 atau < -2 SDS kurva pertumbuhan menurut usia dan jenis kelamin.

Pemberian hormon pertumbuhan jangka lama (4 tahun) tidak memperburuk fungsi ginjal, osteodistrofi ginjal, fungsi hormon paratiroid, dan awitan pubertas.

Rekomendasi:

Belum cukup bukti untuk merekomendasikan hormon pertumbuhan pada anak dengan PGK di Indonesia. Pada kasus tertentu, dalam hal tersebut indikasi terpenuhi dan dana tersedia, pemberian hormon pertumbuhan dapat diberikan pada anak PGK.

Prader Willi Syndrome

Pendahuluan

Prader Willi Syndrome (PWS) merupakan kelainan yang disebabkan kehilangan gen pada lengan panjang kromosom 15 pada region q11–13, biasanya disebabkan oleh delesi dari kromosom paternal. Gen tersebut mengkode protein yang penting untuk perkembangan otak. Adanya kelainan gen menyebabkan gangguan pada otak terutama pada hipotalamus. Prevalens PWS bervariasi, tetapi berkisar 1:10.000 kelahiran.

Anak dengan PWS dapat menunjukkan gejala sebagai berikut:

- Hiperphagia
- Somnolen
- *Skin picking*
- Hipogonadisme
- Kriptorkismus
- Hipotonia berat
- *Poor feeding*
- *Weak/ absent cry*
- *Developmental delay*
- *Fail to thrive* (FTT)

Kesulitan makan, hipotonia, dan FTT terjadi pada awal kehidupan dan akan membaik menjelang usia setahun, *developmental milestone* akan tercapai walaupun terlambat. Pada usia 2–3 tahun, timbul fase hiperphagia dan anak menjadi obes.

Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang dengan ditemukannya delesi segmen q11–13 pada kromosom 15 (paternal). Kriteria diagnosis klinis PWS dipresentasikan pada tabel 3.

Terapi dan Monitoring

Pemberian terapi hormon pertumbuhan sangat membantu pertambahan tinggi badan dan memperbaiki komposisi tubuh (*lean body mass* meningkat dan *fat body mass* menurun). Dari suatu penelitian didapatkan penurunan indeks massa tubuh dari 26,4 menjadi 24,8 selama 6 bulan terapi.

Walaupun berat badan dan panjang badan lahir normal, pertumbuhan penderita PWS yang tidak diterapi akan mengalami pertumbuhan yang

lambat pada masa bayi yang berhubungan dengan kesulitan makan dan pertumbuhan ini tetap melambat sampai tahun-tahun berikutnya. Tinggi badan dewasa tanpa pengobatan akan mencapai 147 cm (-2SD) pada wanita dan 155 cm (-3,2 SD) pada pria di Inggris, walaupun fase hiperphagia terjadi setelah 2 tahun.

Pada november tahun 2000 di Inggris, pemberian terapi hormon pertumbuhan (genotropin) diperbolehkan untuk anak dengan PWS. Indikasi penggunaan hormon pertumbuhan adalah untuk pertumbuhan tinggi badan dan memperbaiki *body composition*. Terapi awal dimulai pada usia <2 tahun dengan dosis bervariasi, rata-rata 1mg/m²/hari. Dosis terapi hormon pertumbuhan 0,035 mg/kgBB/hari.

Tabel 3. Kriteria diagnosis klinis Prader-Willi Syndrome

	Kriteria Major (Masing-masing 1 poin)	Kriteria minor (Masing-masing ½ poin)	Kriteria Suportif
1.	Hipotonia sentral pada bayi dan gangguan menghisap	Gerakan janin menurun dan letargi pada masa bayi	Ambang nyeri tinggi
2.	Masalah makan dan gagal tumbuh pada masa bayi	Esotropia, myopia	Jarang muntah
3.	Pertambahan cepat berat badan usia 1-6 tahun; obesitas dan hiperfagia	Hipopigmentasi	Gangguan kontrol fungsi tubuh
4.	Gambaran dismorfik wajah yang khas (mata berbentuk seperti almond, garis mulut jatuh kebawah, diameter bifrontal sempit, strabismus, bibir atas tipis)	Tangan dan kaki kecil	Skoliosis, kifosis, adenarache dini, osteoporosis, pintar memainkan <i>jigsaw puzzle</i>
5.	Hipogonadism (kriptorkidismus, hipoplastik scrotum, testis kecil pada laki-laki, labia minor dan kloritoris yang hipoplastik pada perempuan dan pubertas terlambat)	Perawakan pendek	Pemeriksaan neuro-muscular normal
6.	Perkembangan terlambat/ disabilitas intelektual	<i>Skin picking</i>	
7.		Narrow hands and straight ulnar border	
8.		Gangguan tidur (<i>sleep apnea</i>)	
9.		Air liur kental	
10.		Gangguan artikulasi bicara	
11.		Gangguan perilaku yang khas	

Diagnosis klinis PWS ditegakkan bila:

- Pada anak usia <3 tahun skor <5.
- pada anak usia ≥ 3 tahun skor setidaknya 8 dengan 4 poin kriteria mayor

Noonan Syndrome

Pendahuluan

Sindrom Noonan merupakan sindrom klinis yang heterogenus dan diturunkan secara autosomal dominan, dengan prevalensi antara laki-laki dan perempuan yang hampir sama, prevalensi sindrom Noonan pada laki-laki sebesar 1:1000 kelahiran hidup dan pada perempuan sebesar 1:2500 kelahiran hidup. Sebanyak 50% kasus sindrom Noonan disebabkan mutasi *missense* gen PTPN11 pada kromosom 12, yang mengakibatkan terjadinya peningkatan fungsi non reseptor protein tyrosine phosphatase SHP-2 protein. Walaupun variasi fenotipe sindrom Noonan lebar, namun secara spesifik, gambaran klinisnya berupa perawakan pendek post natal yang proporsional, gambaran dismorfik wajah yang khas, kelainan bentuk dada dan penyakit jantung kongenital. Tinggi akhir sindrom Noonan diperkirakan 162,5 cm pada laki-laki dan 152,7 cm pada perempuan.

Diagnosis

Diagnosis sindrom Noonan berdasarkan sistem skoring sebagai berikut (Tabel 4)

Diagnosis sindrom Noonan definitive ditegakkan bila:

- Dismorfik wajah yang khas (1A) ditambah dengan 1 mayor lain atau 2 minor atau
- Dugaan dismorfik wajah (1B) ditambah 2 mayor atau 3 minor

Tabel 4. Sistem skoring sindrom Noonan

Gambaran klinis	A = Major	B = Minor
1. Wajah	Dismorfik wajah yang khas (<i>Broad and high forehead</i> , hipertelorisme, <i>down slanting</i> fisura palpebra, ptosis, <i>low set and posteriorly rotated ears with thick helix, high nasal bridge, web neck</i>)	Dugaan dismorfik wajah
2. Jantung	Stenosis katup pulmonal Hipertrofi obstruktif kardiomiopati dan atau EKG khas untuk sindrom Noonan	Kelainan jantung lainnya
3. Tinggi badan	<P ₃	<P ₁₀
4. Dada	Pectus carinatum atau excavatum	Dada lebar
5. Riwayat keluarga	Keluarga inti dengan diagnosis pasti sindrom Noonan	Keluarga inti dengan sugestif sindrom Noonan
6. Lainnya	Disabilitas intelektual, kriptorkidismus, dan displasia limfatik	Salah satu dari disabilitas intelektual, kriptorkidismus, dan displasia limfatik

Terapi

Hormon pertumbuhan diberikan dengan dosis 0.05 mg/kgBB/hari atau 0,35 mg/kgBB/minggu, injeksi subkutan setiap hari. Maksimal dosis 0,07 mg/kgBB/hari tergantung dari respons terapi.

Monitoring

- Laju pertumbuhan harus dipantau setiap 6 bulan. Terapi tidak berespon bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm dalam 6 bulan atau ≤ 4 cm dalam setahun.
- Efek samping jarang dilaporkan, tetapi beberapa melaporkan adanya risiko diabetes melitus, *sleep of capital femoral epiphysis* (SCFE), *idiopathic intracranial hypertension*, edema, limfedema, atau skoliosis.
- Pemantauan gula darah, profil lipid, dan fungsi tiroid, IGF-1 dilakukan setiap tahun dan *bone mineral density* (BMD) pada masa pubertas
- Terapi hormon pertumbuhan bisa diberikan sampai usia tulang (*bone age*) 14 tahun atau tidak responsif.

Russell-Silver Syndrome

Pendahuluan

Russell-Silver Syndrome (RSS) merupakan kelainan kongenital dengan manifestasi klinis pertumbuhan janin terhambat dan gangguan pertumbuhan postnatal, muka berbentuk segitiga, asimetri anggota gerak, berisiko terjadinya hipoglikemia pada saat puasa pada anak yang lebih muda, dan kelainan pada genitalia seperti kriptorkismus, hipospadia dan hipogonadism. Insidens RSS adalah 1:100.000 kelahiran hidup.

Tinggi akhir individu dengan RSS pada umumnya -4 SDS. Sekresi hormon pertumbuhan pada anak prepubertas dengan RSS adalah mirip dengan perawakan pendek karena KMK. Manifestasi klinis RSS tidak khas, sehingga sering dikategorikan sebagai KMK

Diagnosis

Diagnosis klinis RSS ditegakkan bila memenuhi tiga kriteria mayor, atau dua mayor dengan dua minor (Tabel 5). Penegakkan diagnosis pasti dengan pemeriksaan genetik.

Tabel 5. Kriteria diagnosis klinis RSS

Mayor	Minor	Suportif
<ul style="list-style-type: none">- PJT- KMK- Panjang/ tinggi badan $<P_3$- Lingkar kepala normal- Asimetris ekstremitas, tubuh, dan atau wajah.	<ul style="list-style-type: none">- Rentang lengan pendek dengan rasio segmen atas dan bawah normal.- Klinodaktili jari kelima- Wajah segitiga- <i>Frontal bossing/ prominent forehead</i>	<ul style="list-style-type: none">- <i>Café au lait spots</i> atau perubahan pigmentasi kulit- Anomali genitourinaria (kriptorkidismus, hipospadia)- Keterlambatan motorik, bicara, dan atau kognitif- Gangguan makan- Hipoglikemia

Terapi

Hormon pertumbuhan diberikan dengan dosis 0.05 mg/kgBB/hari atau 0,35 mg/kgBB/minggu, injeksi subkutan setiap hari. Maksimal dosis 0,07 mg/kgBB/hari tergantung dari respons terapi.

Monitoring

- Laju pertumbuhan harus dipantau setiap 6 bulan. Terapi tidak berespon bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm dalam 6 bulan atau ≤ 4 cm dalam setahun.
- Efek samping jarang dilaporkan, tetapi beberapa melaporkan adanya risiko diabetes melitus, *sleep of capital femoral epiphysis* (SCFE), *idiopathic intracranial hypertension*, edema, limfedema, atau skoliosis.
- Pemantauan gula darah, profil lipid, dan fungsi tiroid, IGF-1 dilakukan setiap tahun dan *bone mineral density* (BMD) pada masa pubertas
- Terapi hormon pertumbuhan bisa diberikan sampai usia tulang (*bone age*) 14 tahun atau tidak responsif.

Perawakan Pendek Idiopatik

Pendahuluan

Perawakan pendek idiopatik (*Idiopathic short stature*, ISS) digunakan untuk mendeskripsikan perawakan pendek berdasarkan usia dan jenis kelamin karena penyebab yang tidak diketahui. Perkiraan insidens dan prevalens yang tepat untuk ISS sulit didapatkan. FDA sudah merekomendasikan pemberian hormon pertumbuhan pada ISS berdasarkan penelitian Wit, dkk (2005) dengan menggunakan Humatrope®.

Diagnosis

Diagnosis perawakan pendek idiopatik berdasarkan tinggi badan $< -2,25$ SDS (kurva NCHS 2000) dengan penyebab yang tidak diketahui.

Terapi

- Indikasi pemberian hormon pertumbuhan adalah bila tinggi badan $< -2,25$ SDS berdasarkan kurva NCHS 2000
- Dosis terapi 0,025-0,05 mg/kgBB/hari atau 0,175-0,35 mg/kgBB/minggu, injeksi subkutan setiap hari. Maksimal dosis 0,07 mg/kgBB/hari tergantung dari respons terapi.
- Produk hormon pertumbuhan yang digunakan untuk ISS adalah produk dari Elly Lilly (Humatrope®)

Monitoring

- Laju pertumbuhan harus dipantau setiap 6 bulan. Terapi tidak berespon bila laju pertumbuhan ≤ 2 cm dalam 6 bulan atau ≤ 4 cm dalam setahun.
- Efek samping jarang dilaporkan, tetapi beberapa melaporkan adanya risiko diabetes melitus, *sleep of capital femoral epiphysis* (SCFE), *idiopathic intracranial hypertension*, edema, limfedema, atau skoliosis.
- Pemantauan gula darah, profil lipid, dan fungsi tiroid, IGF-1 dilakukan setiap tahun dan *bone mineral density* (BMD) pada masa pubertas
- Terapi hormon pertumbuhan bisa diberikan sampai usia tulang (*bone age*) 14 tahun atau tidak responsif.

Terapi hormon pertumbuhan menyebabkan perbaikan yang signifikan untuk kualitas hidup pada anak ISS yang diterapi dibandingkan dengan kontrol, akan tetapi tidak ditemukan adanya efek signifikan pada adaptasi psikologis dan persepsi diri. Anak dengan ISS rentan mengalami stres psikososial karena perawakannya yang pendek. Visser-van BH, dkk memperlihatkan bahwa terapi rhGH tidak meningkatkan fungsi psikososial.

Pemberian hormon pertumbuhan pada ISS tidak mempunyai efek merugikan seperti yang dilaporkan pada Tinjauan Sistematis Cochrane 2007. Profil keamanan hormon pertumbuhan pada pasien ISS dilaporkan mirip dengan pada pasien defisiensi hormon pertumbuhan.

Skeletal Dysplasia

Pendahuluan

Insidens skeletal dysplasia paling tidak 30-45 pada setiap 100.000 kelahiran hidup. Skeletal dysplasia terdiri atas kelompok besar dan heterogen kasus gangguan pertumbuhan tulang. Akondroplasia (*Achondroplasia*, ACH) dan Hipokondroplasia (*Hypocondroplasia*, HCH) merupakan kasus terbanyak. Perkiraan insidens ACH sebesar 4-5:100.000. ACH dikarakteristikan sebagai dwarfisme dengan anggota gerak pendek, makrosefali dengan penonjolan pada dahi, hipoplasia daerah wajah tengah, lordosis lumbalis dan *trident hand* dan hidrosefalus.

Diagnosis

Diagnosis klinis skeletal dysplasia berdasarkan adanya perawakan pendek dengan deformitas tulang serta disproporsi segmen tubuh. Pada pemeriksaan radiologis (x-ray, MRI, atau CT scan) ditemukan adanya deformitas tulang.

Terapi

Terapi hormon pertumbuhan pada skeletal dysplasia masih terbatas pada penelitian.

Sakit Kritis

Luka Bakar

Alasan penggunaan hormon pertumbuhan:

- rhGH meningkatkan sintesis protein, karena itu digunakan pada luka bakar dengan luas lebih besar dari 40%. Pada kondisi tersebut sering terjadi peningkatan pemecahan protein dan penurunan sintesis protein.
- Pada tiga penelitian secara random di Shriners hospital for Children di Texas pada penggunaan dosis rendah rhGH (0,05 mg/kgBB) pada 178 anak yang mengalami luka bakar (luas luka bakar >40% dan umur dibawah 18 tahun) menunjukkan bahwa rhGH secara bermakna meningkatkan komposisi tubuh (tinggi badan, kadar mineral tulang, masa lemak tubuh, dan berat badan), fungsi jantung pada grup yang diterapi dibandingkan dengan placebo ($12\% \pm 24$ vs $1\% \pm 20$) pengukuran kekuatan menunjukkan secara bermakna membaik pada bulan ke-12. Sejumlah prosedur rekonstruksi setelah keluar rumah sakit sampai akhir penelitian secara bermakna rendah pada grup yang di terapi rhGH dibandingkan grup placebo ($1,8 \pm 1,3$ vs $4,1 \pm 2,5$).
- Dosis pemberian rhGH 0,05 mg/kg/hari sampai luka sembuh

Sepsis

Pada dua penelitian secara random secara jelas menunjukkan bahwa terapi rhGH dosis tinggi yang diberikan selama di unit rawat intensif pada pasien kritis, berhubungan dengan peningkatan angka kesakitan dan kematian. Pada dua penelitian kecil yang menggunakan pemberian rhGH jangka pendek

dan dosis rendah pada pasien operasi menunjukkan manfaat penghematan protein yang di beri rhGH, tidak didapatkan efek samping hiperglikemi. Belum terdapat bukti yang cukup untuk merekomendasikan pemberian hormon pertumbuhan pada pasien sepsis.

Daftar Bacaan

9. Amanda L, Ogilvy S. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during early phase of life. *Horm Res.* 2003;6:2-9
10. Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:62-7.
11. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner Syndrome. *Up-to-date.* 2016;1-28.
12. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, dkk. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnostics of adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2117-21.
13. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, dkk. Latin american consensus: Children born small for gestational age. *BMC Pediatr.* 2011;11:66.
14. Broyer M, Le Bihan C, Charbit M, Guest G, Tete MJ, Gagnadoux MF, dkk. Long-term Social Outcome of Children after Kidney Transplantation.
15. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD004440
16. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, dkk. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;87:2117-21.
17. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14:10-26.
18. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W, Carrascosa G. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2007;68:300-9.
19. Chen G, Shao H, Pan XL. A Randomized controlled trial to compare the effects of liquid versus powdered recombinant human growth hormone in treating patients with severe burns. *Biomedical Report* 2016;4:551-556.
20. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A.

Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.

21. Clinical Practice Guidelines. The Use of Growth Hormone in Children and Adults. Health Technology Assessment Section Medical Development Division Ministry of Health Malaysia; Putrajaya: 2010. h 30–31.
22. Coelho R, Brook CG, Preece MA, dkk. A Randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone: on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;70:85-8.
23. Collett-Solberg PF. Update on Growth Hormone Therapy in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:573–579.
24. Davies PS. Growth hormone therapy in Prader Willi Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:2-7.
25. Franklin SL, Geffner ME. Growth Hormone: the Expansion of Available Products and Indications. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1141-1165.
26. Gawlik A, Malecka-Tendera E. Treatment of Turner's syndrome during transition. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:R57-74.
27. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, dkk. Growth hormone task force. American association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9:64-76.
28. Growth Hormone Research Society. Growth hormone research society consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescents: summary statement of the GH Resarch Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.
29. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15
30. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groot-hof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:701-6.
31. Iqbal S. Turner syndrome: update the paradigm of diagnosis, clinical care and consequences of Y cell lines. *Ijars.* 2014;3:8-17
32. Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:305-13.
33. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar tahun 2013. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskses-das%202013> pada tanggal 23 Agustus 2016.

34. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, dkk. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5247-53.
35. Klein ML, Rapaport R. Growth hormone treatment in children born small for gestational age adult height and metabolic consequences. *US endocrinology,* 2010;6:63-70
36. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr opin endocrinol diabetes obes.* 2015;22:65-72
37. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:27-34.
38. Nagel BHP, Palmbach M, Petersen D, dkk. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr.* 1997;156:758-69.
39. Pardede SO, Chunnaedy S. Penyakit Ginjal Kronik pada Anak. *Sari Pediatri.* 2009; 11:199-203.
40. Paterson WF, Donaldson MD. Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* 2003 Apr;88:283-5.
41. Pinto G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Samara-Boustani D, Baujat G, Fresneau L, dkk. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:355-63.
42. Pulungan AB, Delemarre-van de Waal HA. Management of Growth Disorders. *Paediatrica Indonesiana.* 2002;42:225–238.
43. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, Rotteveel J, Oostdijk W, dkk. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:854-61.
44. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, dkk. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1230-42.
45. Saal HM. Gene Reviews: Russell-Silver Syndrome. [serial online]. University of Washington. Seattle. 2011. [Ditiasi pada 16 Okt 2016]. Didapat dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
46. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007;28:219-51.
47. Salem YA. Use of Growth hormone in the treatment of pediatric burn. *Ain Shame J of Anesthesiol* 2016;9:1-5.

48. Sheanon NM, Backeljauw PF. Effect of oxandrolone therapy on adult height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015:18.
49. UKK Tumbuh Kembang Pediatri Sosial Ikatan Dokter Anak Indonesia. Rekomendasi Pemantauan tumbuh-kembang anak. 2014.
50. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;14:2:4.
51. Visser-van BH, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a clinical review. *Arch Dis Child.* 2006;91:433-9.
52. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, dkk. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.

GROWTH HORMONE STIMULATION TEST

(Tes Stimulasi Hormon Pertumbuhan)

Arginin Stimulation Test

Indikasi	Sebuah tes sekresi hormon pertumbuhan. Sering digunakan sebagai bagian dari tes fungsi pituitary gabungan (<i>combined pituitary function test</i>).
Dasar	Arginine (dan beberapa asam amino lainnya) merangsang sekresi GH melalui efek pada reseptor yang mempengaruhi GHRH dan sekresi somatostatin dari hipotalamus. Dalam tes ini, arginin diberikan intravena dan respon GH diukur dalam darah perifer. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang berguna pada neonatus atau bayi muda ketika diperlukan pemeriksaan GH, karena pengujian ini relatif bebas dari efek samping dibandingkan tes lain pada usia ini.
Kontraindikasi	penyakit ginjal berat. gangguan elektrolit (terutama hiperkloremia).
Formulasi	L-arginine hydrochloride (Ophthalmic Labs) 600 mg/ml, dosis tunggal 25 ml vial
Dosis	0,5 g / kg (500 mg / kg), dengan dosis maksimum 30g. Diencerkan dalam larutan normal saline 10% (yaitu. 10g arginine per 100 ml normal saline). Infus intravena lebih dari 30 menit.
Efek samping	Infus intravena yang cepat dapat menyebabkan kemerahan, mual, muntah, mati rasa, sakit kepala dan iritasi vena lokal. Reaksi alergi – ruam makula, reaksi anafilaksis (sangat jarang). Peningkatan kalium pada pasien uremik.
Pesiapan	Pasien dipuasakan selama 8 jam (2-4 jam hanya pada neonatus atau bayi muda). Boleh minum air.
Peralatan	Lembar Kerja Kanul IV

Sprit 2 cc dan 5 cc

Normal saline untuk membersihkan *cannula*

Normal saline untuk pengenceran arginin (500 cc)

Tabung-Li heparin dan fluorin oxalate (*collection*) dan plain (penyimpanan plasma) – dilabel dengan nama, tanggal, waktu, dan “*Arg stim*”

Metode

1. Menghitung berat badan pasien dan dosis.
2. Memasukkan kanul intravena dan mengumpulkan sampel dasar.
3. Mengencerkan arginin dengan normal saline seperti dijelaskan sebelumnya dan diinjeksikan intravena lebih dari 30 menit.
4. Pengambilan sampel darah seperti dibawah ini. Jika dilakukan sebagai bagian dari tes pituitary gabungan (*combined pituitary test*), lihat protokol gabungan.

Sampel	Volume Tube Blood	-15 menit	0 menit	30 menit	45 menit	60 menit	76 menit
Glukosa plasma	Fl oxalate 0.5 ml	S	S	S	S	S	S
GH	Li Hep 0.5 ml	S	S	S	S	S	S
IGF-1	Li Hep 1 ml	S	-	-	-	-	-

.S: sampel pada saat ini

Interpretasi

Prinsip umum: Puncak respon GH <10 mU / l menunjukkan defisiensi GH; 10-20 mU / l menunjukkan defisiensi GH parsial; ≥ 20 mU / l dianggap sebagai normal.

Clonidine Stimulation Test (Tes Stimulasi Clonidine)

Indikasi	Pemeriksaan skrining untuk sekresi hormon pertumbuhan
Dasar	Clonidine adalah selektif α -agonis dengan reaksi pada pusat maupun perifer. Pada umumnya digunakan sebagai profilaksis hipertensi dan migrain. Reaksi terpusat melalui stimulasi α_2 adrenergik dan merupakan stimulus poten untuk memproduksi hGH melalui sekresi GHRH. Clonidine tes diberikan secara oral dan respon GH diukur dalam darah perifer.
Kontraindikasi	<i>Sick sinus syndrome</i> , gangguan volume intravaskular.
Formula	tablet klonidin 25 mikrogram, <i>blue coated</i> (Dixarit, Boehringer Ingelheim Pty Ltd)
Dosis	125 mikrogram per m ² BSA per oral (jumlah dikalkulasi mendekati nilai setengah tablet terdekat).
Efek samping	mengantuk, penurunan tekanan darah dapat terjadi dalam beberapa jam terakhir. Efek akan memanjang pada gagal ginjal. Efek samping merugikan jarang terjadi.
Persiapan	lebih dipilih waktu pemeriksaan pada pagi hari, dengan <i>nil by mouth</i> (kecuali air) dari tengah malam (asupan makanan dapat menekan sekresi GH). Akan tetapi waktu puasa minimal hanya dibutuhkan 2 jam dan puasa dalam waktu pendek harus dilakukan pada bayi and anak. Berat dan tinggi badan akurat, untuk penilaian kalkulasi area tubuh. Kanul pengambilan intravena.
Peralatan	Lembar Kerja Sphygmomanometer Kanul pengambilan IV Sprit 2 cc dan 5 cc, normal saline untuk membersihkan int-revena Tabung-Li heparin (<i>collection</i>) dan plain (penyimpanan plasma) – dilabel dengan nama, tanggal, waktu, dan “ <i>Clonidine stim</i> ”

Metode

1. Menghitung luas permukaan tubuh (BSA / Body Surface Area)
2. Menghitung dosis klonidin (125 mikrogram /m² BSA)
3. Memasukkan kanul IV, memeriksa level gula darah dasar.
4. Memeriksa tekanan darah *baseline* pada waktu 0 kemudian setiap interval 30 menit.
5. Anak dalam posisi terlentang dan istirahat selama pemeriksaan, dapat minum air.
6. Dosis diberikan dengan air setelah 0 sampel darah diambil.
7. Pengambilan sampel darah seperti di bawah ini.

Sampel	Volume Tabung Darah	0 menit	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit	150 menit
GH	F1 oxalate 0.5 ml	S	S	S	S	S	S
IGF-1	Li Hep 1 ml	S	-	-	-	-	-
Glukosa	F1 oxalate 0.5 ml	S	-	-	-	-	-

S: Sampel pada saat ini

8. Anak diberi makan setelah pemeriksaan, dan diijinkan pulang jika tekanan darah telah stabil pada nilai normal (minimal 30 menit setelah menyelesaikan pemeriksaan).
9. Penurunan tekanan darah ringan dan sedang dapat diperkirakan. Pada kasus penurunan tekanan darah yang signifikan, direkomendasikan untuk meninggikan kaki dan memeriksa tekanan darah setiap 15 menit. Ekspansi volume dengan normal saline atau koloid jarang diperlukan.

Interpretasi

Puncak respon GH <10 mU/l menunjukkan defisiensi GH; respon antara 10-20 mU/l menunjukkan defisiensi GH sebagian; nilai ≥ 20 mU/l dinilai normal.

Glucagon Stimulation Test / Tes Stimulasi Glukagon **(pada tersangka kelainan hipoglikemia)**

Indikasi	Pemeriksaan kemampuan glikogen hepatic untuk dimobilisasi. Digunakan pada tersangka kelainan metabolisme glikogen hepatic.
Dasar	Glukagon akan menstimulasi glikogenolisis hepatic sehingga meningkatkan kadar gula dalam darah. Pada respon normal tergantung oleh penyimpanan glikogen yang tersedia, dan dapat dimobilisasikan melalui jalur enzimatik yang sesuai.
Kontraindikasi	penyakit saat ini atau penyakit penyerta. Hiperglikemia.
Formulasi	glukagon- bubuk lyophilized untuk pemulihan, diberikan secara intramuskular atau intravena. Tiga sediaan yang saat ini tersedia: Glucagon (Eli Lilly) 1 unit (1 mg) dan 1 ml pelarut (berasal dari hewan). Glucagon (Novo Nordisk) 1 unit (1 mg) dan 1 ml pelarut (berasal dari hewan). Glucagen (Novo Nordisk) 1 unit (1 mg) dan 1 ml pelarut (biosintetis manusia).
Dosis	Intravena : 30 mikrogram/kg (0.03 mg/kg) sampai dengan maksimum dosis 1 mg. Intramuskular: 0.5—1 mg.
Efek samping	mual, muntah. Hipoglikemia berulang. Hipoglikemia menetap pada kondisi tidak respon glukagon, memerlukan pemberian IV glukosa.
Persiapan	Petugas medis akan menentukan untuk puasa atau tidak. Pemeriksaan sering dilakukan sebagai bagian dari studi waktu hipoglikemia pada keadaan puasa.
Peralatan	Lembar kerja Kanul pengambilan IV Sprit 2 cc dan 5 cc

Normal saline untuk membersihkan intravena

Menyediakan glukosa 10% intravena untuk penggunaan sewaktu waktu.

Tabung-Li heparin, fluoride oxylate (*collection*) dan plain (penyimpanan plasma) – dilabel dengan nama, tanggal, waktu, dan “*Glucagon stim*”.

Metode

1. Pasien ditimbang berat badannya dan menghitung dosis.
2. Sampel dikumpulkan seperti dibawah ini.
3. Glukagon diberikan secara IV diencerkan dalam 5 cc normal saline selama 1 menit atau IM.
4. Pengambilan darah seperti dibawah ini.
5. Setelah pemeriksaan, anak diberi makan. Kadar glukosa darah harus dimonitor sampai dengan stabil. Anak tidak diijinkan pulang kerumah bila sampai dengan anak makan/minum dan gula darah dalam keadaan normal atau stabil.

Sampel	Volume Tabung Darah	0 menit	5 menit	10 menit	20 menit	30 menit	60 menit	90 menit
Glukosa	Fl oxalate 0.5 ml	S	S	S	S	S	S	S
Insulin	Li Hep 1 ml	S	S	S	S	S	S	S

S: sampel pada saat ini

Interpretasi: Prinsip secara umum adalah:

Respon normal pada kondisi tidak puasa adalah peningkatan gula darah secara signifikan; hal ini juga terjadi pada kondisi puasa kecuali jika puasa sudah terlalu lama untuk meneplesi penyimpanan glikogen hepar (tergantung pada usia dan ukuran tubuh). Tidak ada respon glikemik muncul pada kelainan metabolisme glikogen hepatic. Respon insulin yang berlebihan (biasanya >600 pmol/l) mengindikasikan hiperinsulinism.

Exercise Stimulation Test / Pemeriksaan Stimulasi dengan Latihan

Indikasi	Pemeriksaan skrining untuk sekresi hormon pertumbuhan.
Dasar	Latihan adalah stimulan fisiologis sekresi GH, diduga melalui sistem saraf adrenergik. Diperlukan latihan sekitar 50% dari kapasitas kerja maksimal dan biasanya tercapai pada siklus ergometer atau dengan memanjat tangga berulang. Tes ini memiliki insiden positif palsu yang relatif tinggi untuk defisiensi GH sering karena latihan yang tidak adekuat, namun merupakan tes skrining yang aman dan murah. Respon GH yang tidak adekuat umumnya mengarahkan pada tes sekresi GH yang lebih lanjut (biasanya farmakologis).
Kontraindikasi	Keterbatasan kapasitas latihan dengan kardiovaskular, pernapasan atau penyakit sistemik lainnya. Anak-anak yang kurang kuat atau anak di bawah 8 tahun sering tidak dapat menoleransi latihan dengan baik.
Efek samping	Kecapaian. Asma.
Persiapan	Puasa minimal 2 jam; kapanpun dalam satu hari. Kanul pengambilan IV. Mengonsumsi profilaksis bagi pasien dengan asma yang terinduksi latihan dan biasanya menggunakan profilaksis sebelum latihan.
Peralatan	Lembar kerja Kanul pengambilan IV Sepeda latihan dengan ukuran yang sesuai usia atau <i>motorized treadmill</i> . Sprit 2 cc dan 5 cc Normal salin untuk membersihkan intrevena Tabung-Li heparin (<i>collection</i>) dan plain (penyimpanan plasma) – dilabel dengan nama, tanggal, waktu, dan “ <i>Exercise stim</i> ”.
Metode	<ol style="list-style-type: none">1. Sampel darah sebelum latihan dikumpulkan2. Merekam denyut jantung dasar.

3. Pada anak dilaksanakan latihan dengan maksimal selama 20 menit (sekitar 2 watt / kgBB jika ergometer tersedia). Dukungan biasanya sering diperlukan. Mengukur denyut jantung setiap 5 menit. Biasanya mencapai denyut jantung 140-160. Tes harus dihentikan jika denyut jantung melebihi 180 atau anak terlihat nyata *distress* atau kelelahan.
4. Menawarkan air dingin dan *flanel* saat tes, sambil terus melanjutkan latihan.
5. Setelah 20 menit latihan, mengumpulkan sampel kedua, anak beristirahat dan sampel akhir yang dikumpulkan pada 40 menit (20 menit pasca-latihan).
6. Sebagai alternatif, 20 menit memanjat tangga atau berjalan dapat dilakukan dengan pengawasan, tetapi pada umumnya tidak dianjurkan.

Sampel	<i>Tube Blood volume</i>	Sebelum latihan 0 menit	Segera setelah latihan 20 menit	20 menit setelah latihan 40 menit
GH	Li Hep 0.5 ml	S	S	S
IGF-1	Li Hep 1 ml	S	-	-

S: sampel pada saat ini

Interpretasi Puncak GH respon <10 mU / l menunjukkan defisiensi GH; GH respon 10-20 mU / l menunjukkan defisiensi GH parsial; respon GH \geq 20 mU / l dianggap sebagai normal. Tes latihan GH menyarankan defisiensi GH harus diikuti oleh pengujian farmakologi lebih lanjut.

Insulin Tolerance Test (Tes Toleransi Insulin)

Dasar	Stress yang dicetuskan oleh hipoglikemia dapat menstimulasi pengeluaran hormon pertumbuhan
Kontraindikasi	Riwayat kejang, episode hipoglemia sebelumnya dan diabetes mellitus
Persiapan	Anak dalam kondisi puasa. Saat tes toleransi insulin, lakukan pengukuran gula darah, hormone pertumbuhan, kortisol dan PRL
Efek samping	Gejala hipoglikemia biasanya terjadi pada 15-30 menit setelah injeksi insulin. Jika berat, kumpulkan sampel darah segera untuk analisis hormon, lalu berikan dextrose intravena. Pada akhir tes, berikan anak minuman yang mengandung glukosa dan makanan. Tidak diperbolehkan pulang hingga observasi mencukupi.
Metode	<ol style="list-style-type: none">1. Lakukan pemeriksaan analisis gula darah sesaat, monitor gula darah kapiler menggunakan glucometer dan strik reagen glucose oksidase yang sesuai2. Gunakan cairan infus intravena3. Teteskan 20 ml larutan dextrose 50% dalam syringe yang siap digunakan4. Siapkan bolus insulin short acting (Actrapid) dosis 0,1 – 0,15 U/kg berat badan. Turunkan hingga 0,05 U/kg jika diduga kuat terjadi insufisiensi hipofisis (defisiensi ACTH sebagian)5. Kumpulkan sampel dasar pada 30 menit sebelum tes dan pada saat tes dilakukan meliputi pemeriksaan gula darah, GH, kortisol dan PRL6. Pada saat tes dilakukan, masukkan bolus insulin intravena7. Kumpulkan sampel gula darah dan GH pada 15, 30,45,60,90,120 menit setelah tes dilakukan8. Kumpulkan sampel kortisol dan PRL pada 30, 60, 120 menit setelah tes dilakukan

Interpretasi

Glukosa darah akan turun hingga 50% atau lebih dari nilai basal ($t=0$ menit) dan/ atau akan muncul tanda dan gejala hipoglikemia –penurunan kesadaran, keringat dingin, sakit kepala (biasanya mual dan muntah). Dengan hipoglikemia yang adekuat, peningkatan kadar GH <7 mU/l mengindikasikan defisiensi GH. Peningkatan GH >5 mU/l dieksklusi. Kadar antara 7–15 mU/l mengindikasikan defisiensi GH parsial, tetapi dibutuhkan konfirmasi dengan tes lain untuk mengetahui sekresi GH