

# Kapan Indikasi Pemberian Hormon Pertumbuhan

Bambang Tridjaja

## Tujuan:

1. Mengenali indikasi pemberian *Growth Hormone* (GH)
2. Merinci bukti terkini luaran pemberian GH pada anak dan remaja
3. Memperdalam pengetahuan spesialis anak sebagai pembekalan mengadvokasi penyandang perawakan pendek/keluarga dengan indikasi terapi *Growth Hormone* (GH).

**T**ujuan utama pemberian *Growth Hormone* (GH) pada anak dengan perawakan pendek (aPP) adalah untuk meningkatkan dan mengembalikan kecepatan pertumbuhan agar anak bertumbuh normal dan mencapai tinggi badan normal pada usia dewasa sesuai dengan potensi genetiknya. Pada era pra-rekombinan GH (rhGH), terapi GH dengan menggunakan GH kadaver, persediaannya sangat terbatas dan hanya terindikasi untuk GHD berat. Melalui rekayasa genetika GH, berhasil diproduksi rhGH sehingga secara teoritis persediaan menjadi tak terbatas. Walaupun demikian, pemberian GH tidak mutlak dapat diberikan pada semua aPP karena salah satu alasannya yang nyata adalah tidak semua aPP adalah patologis. Hingga saat ini sebagian besar konsensus mengenai terapi GH pada aPP, selain tentunya untuk penderita dengan defisiensi GH justru lebih banyak diindikasikan untuk aPP tanpa defisiensi GH (misal, sindrom Turner, Noonan).

Pada makalah ini hanya dibicarakan indikasi pemberian dan efektivitas GH untuk kelainan yang sudah disepakati. Tata laksana diagnostik aPP tidak dibicarakan secara rinci dan dianjurkan para pembaca untuk mengacu pada berbagai literatur.

## Perawakan Pendek

Para ahli menganjurkan agar data pertumbuhan lokal yang digunakan untuk menentukan ada tidaknya perawakan pendek, sedangkan pada fase pertumbuhan bayi kurva WHO dapat digunakan secara universal.<sup>1-3</sup>

Prevalensi pendek dan sangat pendek berdasar TB/U menurut Riskesdas Indonesia 2013 dan 2018 tercatat cukup tinggi terutama pada tahun 2013 (tabel 1). Patut diingat bahwa prevalensi aPP tidak merata di Indonesia sehingga memerlukan ketelitian dalam menginterpretasi hasil RISKESDAS tersebut apakah termasuk perawakan pendek varian normal atau patologis. Terkait judul makalah ini, maka pertanyaan yang timbul adalah: kapan indikasi GH relevan untuk dikemukakan dengan tingginya prevalensi aPP di Indonesia.<sup>1</sup>

**Tabel 1. Prevalensi pendek dan sangat pendek (berdasar TB/U) di Indonesia menurut RISKESDAS**

Golongan Usia	Prevalensi (%)			
	RISKESDAS Tahun 2013		RISKESDAS Tahun 2018	
	Sangat Pendek	Pendek	Sangat Pendek	Pendek
0-23 bulan*	TAD	TAD	12,8	17,1
0-59 bulan*	18,0	19,2	11,5	19,3
5 - 12 tahun**	12,3	18,4	6,7	16,9
13-15 tahun**	35,1	21,3	7,2	18,5
16-18 tahun**	7,5	23,9	4,5	22,4

Keterangan: Sangat pendek : Z-score < -3,0 Pendek : Z-score  $\geq$  -3,0 s/d Z-score < -2,0 Normal : Z-score  $\geq$  -2,0. \*= WHO 2005; \*\* WHO 2007. TAD= tidak ada data

Setiap aPP perlu dibedakan antara varian normal atau patologis. Petunjuk aPP patologis antara lain: tidak mengikuti pola pertumbuhan genetik keluarga (< -2SD dari *mid parental height* atau MPH), adanya penurunan *z-score* TB bermakna ( $\geq$  0,3 SDS/tahun), telah mengeliminasi fenomena normal kanalisasi potensi gentik pada fase pertumbuhan bayi atau adanya *pubertal dip* atau pubertas terlambat.<sup>1</sup> Kemungkinan patologis sangat kecil (<2%) apabila *z-score* TB = - 2SD (mendekati persentil 3), meningkat menjadi 50% bila TB antara -2SD dan -3SD, dan 80% apabila < -3SD (persentil 0,1).<sup>4</sup> Kemungkinan aPP patologis juga meningkat apabila terdapat penyakit atau kelainan organik kronis, adanya dismorfisme / tersangka sindrom atau kelainan genetik.<sup>2</sup>

Sebagian kecil aPP patologis disebabkan gangguan pertumbuhan linear primer yaitu gangguan pertumbuhan akibat adanya kelainan *remodelling* pada lempeng pertumbuhan. Sebagian besar aPP adalah akibat gangguan pertumbuhan linear sekunder yaitu aPP akibat kondisi kesehatan diluar lempeng pertumbuhan sebagai penyebab utamanya.(tabel 2)<sup>2</sup>

Data memperlihatkan aPP non-patologis mencapai > 60% kasus. Proporsi penyebab patologis, seperti bayi KMK, Sindrom Turner, penyakit kronis, displasia tulang, dan kelainan jaras GH-IGF1, masing-masing  $\pm$  2%, sindrom-sindrom 5% dan khusus penyakit saluran cerna, hipotiroid, dan deprivasi psikososial  $\pm$  1%.<sup>2</sup>

**Tabel 2. Klasifikasi Gangguan Pertumbuhan Linear**

A. Gangguan Pertumbuhan Primer	B. Gangguan Pertumbuhan Sekunder	C. <i>Idiopathic Short Stature</i>
1. Sindrom-sindrom	1. Malnutrisi	1. <i>Familial Short Stature</i>
2. Displasia skeletal	2. Gangguan pada sistem organ	2. <i>Non-Familial Short Stature</i>
3. Displasia dengan gangguan mineralisasi tulang	3. Defisiensi GH	3. Kecil Masa Kehamilan (KMK) dengan kegagalan kejar tumbuh
	4. Kelainan lain pada jaras GH-IGF	
	5. Penyakit endokrin lainnya	
	6. Gangguan metabolismik	
	7. Psikososial	
	8. Iatrogenik	

## Indikasi Terapi GH

Konsensus pemberian GH pada aPP berbeda antar negara. Terapi GH untuk akondroplasia hanya terindikasi di Jepang, sindrom Noonan tidak terindikasi di Eropa dan *Idiopathic Short Stature* (ISS) tidak terindikasi di Inggris.<sup>5</sup> Indikasi GH sampai saat ini yang dikeluarkan badan otoritas FDA dan EMEA adalah defisiensi *Growth hormone* dan sindrom Prader-Willi pada kelompok defisiensi GH. Kelompok tanpa defisiensi GH adalah *Idiopathic Short Stature*, sindrom Turner, haploinsufisiensi SHOX, sindrom Noonan, *small for gestational age* dengan kegagalan kejar tumbuh pada usia 2-4 tahun (termasuk sindrom Silver-Russell), dan penyakit Ginjal Kronik<sup>6,7</sup>

*Growth Hormone* diberikan oleh keluarga/pasien sendiri, secara subkutan, setiap malam (6 kali seminggu) dengan memperhatikan rotasi lokasi suntikan. Semakin muda usia awal terapi GH dan sebelum usia pubertas akan semakin baik hasilnya. Pemberian GH dihentikan apabila kecepatan pertumbuhan dengan dosis optimal pada tahun pertama terapi <50% kecepatan pertumbuhan sebelum dimulai terapi, tinggi badan akhir telah tercapai dan/atau kecepatan pertumbuhan <2 cm/tahun, dan ada masalah kepatuhan dan keteraturan pemberian GH yang sulit diatasi.<sup>8</sup>

## Defisiensi GH

Rerata TB dewasa penyandang *GHD* murni (tanpa kelainan hormon) antara  $-4.7\text{SD}$  (rentang  $-3.9\text{SD}$  sampai  $-6.0\text{ SD}$ ). Pada era GH kadaver pertambahan TB adalah  $1,5\text{SD} - 2\text{SD}$  (dapat sampai  $3,5\text{ SD}$ ) dengan pemberian GH  $2-4\times/\text{minggu}$ .<sup>5</sup>

Rekomendasi dosis GH untuk terapi *GHD* dimulai dengan  $0,16-0,24\text{ mg/kg/minggu}$  ( $22-35\text{ }\mu\text{g/kg/hari}$ ) dan selanjutnya disesuaikan dengan respons.<sup>8</sup> Di Eropa, Kanada dan Jepang mulai dengan dosis  $25\text{ }\mu\text{g/kg/hari}$  ( $0,18\text{ mg/kg/minggu}$ ), di Australia  $4,5\text{ mg/m}^2/\text{minggu}$ ), sedang di Amerika Serikat dapat hingga  $43\text{ }\mu\text{g/kg/hari}$  ( $0,3\text{ mg/kg/minggu}$ ).<sup>5</sup>

Suatu data registri terapi GH internasional (n=4520) memperlihatkan TB dewasa adalah  $-1,0\text{SDS}$  dengan rerata lama terapi 7 tahun (antara 2 – 15,4 tahun) dan rerata dosis 0,25 mg/kg/minggu (rentang 0,14–0,7 mg/kg/minggu). Pencapaian tersebut adalah 2,8 cm (rentang 1,4 – 4,2 cm) atau  $-0,4\text{SD}$  (rentang  $-0,2$  sampai  $0,6\text{SD}$ ) lebih rendah dibandingkan MPH, yang berarti telah mencapai potensi tinggi genetiknya. Data dari Perancis memperlihatkan dari 2165 penyandang GHD usia remaja terapi GH berhasil menambah TB sebanyak  $1,1 \pm 0,9\text{SDS}$ . Rerata TB dewasa adalah  $-1,6\text{SD}$  ( $165 \pm 6$  cm pada pria dan  $154 \pm 5$  cm untuk wanita).<sup>9</sup> Laporan lain menyebutkan pertambahan TB setalah terapi GH adalah  $+1.8\text{SDS}$  -  $+3.5\text{SDS}$ . Dengan pencapaian TB berarti keberhasilan terapi GH adalah 80-90%.<sup>10</sup>

## ***Small for Gestational Age (SGA) without Catch-up growth/Kecil Masa Kehamilan (KMK)***

Anak pendek terlahir SGA 85-90% akan mengalami kejar tumbuh pada 12 bulan pertama kehidupan sehingga akan menjadi normal. Mereka yang lahir prematur dan disertai pertumbuhan janin terhambat akan lebih kecil kemungkinannya mencapai panjang badan normal. Anak berperawakan pendek terlahir SGA mempunyai risiko 7x lebih tinggi untuk menjadi dewasa pendek apabila tidak kejar tumbuh. Pada kelompok ini hampir tidak pernah ditemukan GHD. Tinggi badan dewasa yang diberikan terapi GH akan menambah TB sebanyak  $+1,1$  sampai  $+2\text{SD}$ .<sup>10</sup> Pada aPP yang terlahir SGA akan mencapai TB dewasa setinggi rerata  $0,7\text{SD}$ , sedangkan bila tidak mengalami kejar tumbuh TB adalah  $-1,7\text{SD}$ .<sup>10</sup>

**Tabel 3. Indikasi terapi GH pada SGA<sup>11,12</sup>**

Saat mulai terapi GH	Amerika Serikat	Eropa	Japan	Latin Amerika
Usia (tahun)	2	4	4	2
TB (SDS)	$<-2,0$	$<-2,5$	$<-2,5$	$<-2,0$
Kecepatan pertumbuhan (SD)	Tidak terjadi kejar tumbuh	$< 0 \text{ SD}$ sesuai usia	Tidak termasuk persyaratan	Tidak termasuk persyaratan
Terkait MPH	Tidak termasuk persyaratan	HeiGHt SDS $1\text{SD}$ $< \text{MPH SDS}$	Tidak termasuk persyaratan	Tidak termasuk persyaratan
Dosis (mcg/kg/hari)	70	35	33-67	47

Indikasi terapi GH pada anak pendek terlahir SGA bervariasi diantara berbagai negara.<sup>11,12</sup> Para ahli sepakat bahwa apabila pada usia 2-4 tahun TB antara  $< -2 \text{ SD}$  dan  $-2,5 \text{ SD}$  sudah merupakan bukti bahwa kejar tumbuh tidak berhasil dan sudah harus dipertimbangkan terapi GH. Hasil akan lebih optimal apabila GH diberikan sebelum pubertas (tabel 3).<sup>11,12</sup>

Di Belanda aPP yang terlahir SGA yang mendapat GH selama 8,9 (2,5) tahun, tinggi badan dewasanya 5,7 cm (pria) dan 5,2 cm (wanita) lebih tinggi dibandingkan yang tidak mendapat GH.<sup>5</sup> Studi di Jepang memperlihatkan setelah mendapat terapi GH selama 6,44-7,15 tahun, *near adult heiGHt* aPP

yang terlahir SGA pada pria mencapai TB  $-1,56$  SDS (159.1 cm) dan pada wanita  $-1.61$  SDS (146,9 cm). Keberhasilan mencapai TB  $>-2$  SD terjadi pada 78,8% pria dan 67,9% wanita.<sup>13</sup> Studi data registri internasional aPP terlahir SGA (tahun 1999-2015) memperlihatkan *near adult height* rerata yang tidak jauh yaitu  $-1,48$  SD.<sup>5</sup>

## ***Idiopathic short stature/Perawakan Pendek Idiopatik***

*Idiopathic short stature* (ISS) adalah kelompok aPP proporsional non-patologis, tanpa adanya kelainan organik, hormonal, nutrisi, psikososial ataupun kromosom sebagai penyebab perawakan pendek dan merupakan porsi terbesar aPP (60-80%).<sup>14</sup> Kelompok ini sangat heterogen seringkali mencakup aPP dengan *constitutional delay of growth and puberty, normal variant short stature, neurosecretory dysfunction* dan termasuk kelompok kontroversial untuk terindikasi GH.<sup>1</sup> Rerata tinggi akhir alamiah anak dengan ISS antara  $-0.7$  SDS dan  $-2.7$  SDS pada anak laki-laki dan antara  $-0.6$  dan  $-2.5$  SDS pada anak perempuan.<sup>9,10</sup>

Kelompok ISS, saat ini tidak termasuk indikasi terapi GH Inggris. Persyaratan terapi GH pada ISS di Amerika Serikat apabila TB  $<-2.25$  SD ( $\pm$  persentil-1), dan / atau TB dewasa  $<-2$  SD yang tidak sesuai dengan potensi genetiknya.<sup>2,8</sup> Pada penyandang ISS dengan TB  $<-2$  SD dan TB tersebut  $<-2$  SD dari *midparental height* masih dapat dipertimbangkan untuk mendapat terapi GH.<sup>8</sup>

Dosis GH yang dianjurkan adalah antara 0.24 mg/kg/minggu sampai 0.47 mg/kg/minggu.<sup>9</sup> Konsensus *Growth Hormone Society* menyebutkan terapi GH selama 5 tahun akan memperbaiki TB sebanyak rerata 5 cm (rentang 2,3-8,7 cm). Adanya variasi respons yang cukup heterogen menyebabkan masih besarnya proporsi penyandang ISS yang tidak mencapai TB dewasa normal.<sup>1</sup> Hal ini sangat penting sebagai bahan pertimbangan pengambilan keputusan melakukan terapi GH pada ISS, karena untuk setiap 1 cm tambahan TB pada penyandang ISS membutuhkan biaya US14000 dolar atau Rp 203 juta.<sup>15</sup>

## ***Sindrom Turner dan SHOX Haploinsufficiency<sup>5</sup>***

Sindrom Turner (ST) adalah kelainan kromosom seks tersering pada wanita sebagai penyebab perawakan pendek dan infertilitas/pubertas terlambat. Prevalensi ST adalah 1:2.500 kelahiran hidup pada anak perempuan atau 40-50 per 100 ribu penduduk wanita. Mekanisme gangguan pertumbuhan dipengaruhi oleh haploinsufisiensi gen SHOX yang mengkode suatu faktor

transkripsi yang terlibat pada *signaling pathway* (jalur sinyal) pengatur proliferasi dan maturasi kondrosit lempeng pertumbuhan.<sup>5</sup>

Gangguan pertumbuhan sudah terjadi sejak fase intra-uterin (rerata berat dan panjang badan lahir adalah 2800 gr dan 48 cm) dilanjutkan dengan kecepatan pertumbuhan yang melambat sehingga menyimpang dari kurva pertumbuhan pada usia 4-5 tahun. Tidak adanya pubertas menyebabkan tidak ada akselerasi pertumbuhan. Tinggi badan dewasa penyandang ST 20 cm lebih pendek dari populasi wanita normal atau 16 cm dibawah MPH.<sup>5</sup> Tinggi badan penyandang haploinsufisiensi SHOX anak dilaporkan antara -2,2 sampai -3 SD.<sup>10</sup>

Terapi GH pada ST direkomendasikan dimulai pada usia 4-6 tahun saat sudah terjadi perlambatan kecepatan pertumbuhan (<0,5 SD kecepatan pertumbuhan) dengan dosis antara 45–50 µg/kg/hari atau 1,3–1,5 mg/m<sup>2</sup>/hari, dapat meningkat hingga 68 µg/kg/hari (2 mg/m<sup>2</sup>/hari).<sup>7</sup>

Penyandang ST yang mendapat terapi GH secara teratur hingga TB mendekati akhir pertumbuhan (*near adult heiGHt*) meningkat dari rerata -2,66 SD sampai -3,66 SD menjadi -1,7 sampai -1,9 SD atau penambahan antara 5,92 (+0,92SD) -8,45 cm (1,3SD). Pada defisiensi SHOX terjadi penambahan TB sebanyak +0,87 SD dari rerata TB awal terapi -2,41 SD menjadi -1,54 SD. Pada pria penambahan TB adalah 6,18 cm dan pada wanita 5,66 cm.<sup>5</sup> Respons SHOX insufisiensi terhadap terapi GH mirip dengan ST, sehingga tidak dibahas.<sup>10</sup>

## Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

Di Inggris diperkirakan 29% anak dengan PGK dan transplantasi ginjal serta 41% anak dengan dialisis berperawakan pendek.<sup>7</sup> Perlambatan kecepatan tumbuh mulai terjadi pada penurunan laju filtrasi glomerulus sebanyak 50% dan lebih bermakna bila laju filtrasi glomerulus tinggal 25%.<sup>7</sup>

Gangguan pertumbuhan pada anak dengan PGK bersifat multifaktorial berupa uremia, asidosis kronik, gangguan elektrolit, asupan protein dan kalori yang rendah, osteodistrofi/rickets akibat hiperparatiroid sekunder dan pemakaian kortikosteroid. Selain itu, sekresi GH malam hari yang menurun 25–50% dan kinerja jaras GH-IGF1 yang berkurang juga berpengaruh signifikan. Terjadi peningkatan kadar *IGF binding protein* (IGFBP) terutama IGFBP-1, IGFBP-2, dan IGFBP-6. Kedua IGFBP terakhir tersebut mempunyai afinitas yang sangat kuat terhadap IGF1 daripada reseptor IGF sendiri sehingga kerja IGF terganggu.<sup>5</sup>

Rekomendasi pemberian GH pada anak dengan PGK adalah apabila sudah mencapai stadium III-V PGK, dalam dialisis dan sudah terjadi gagal tumbuh yaitu TB < persentil-3 dengan kecepatan pertumbuhan < persentil-25.

Persyaratan lainnya adalah sudah dilakukan upaya perbaikan optimal pada faktor-faktor kegagalan pertumbuhan seperti malnutrisi, pemakaian steroid maupun kelainan metabolismik lainnya dan masih bermaknanya sisa potensi pertumbuhan linear untuk pencapaian potensi genetiknya.

Dosis GH yang dianjurkan adalah 0,045–0,05 mg/kg/hari, dan diberikan hingga berakhirnya pertumbuhan linear atau transplantasi. Pada penyandang yang telah menjalani transplantasi dan tidak terjadi kejatuhan spontan, pemberian GH dimulai 1 tahun pasca transplantasi dan setelah bebas kebutuhan steroid.<sup>16</sup>

Terapi GH pada penyandang PGK menambah TB sebesar +1,1 SDS (rentang 0,2-1,6 SDS) dibandingkan prediksi TB saat awal terapi dengan durasi terapi selama 2-5 tahun. Ini berarti pertambahan TB adalah sebanyak 7,4 cm (rentang 1,4-10,8 cm) untuk lelaki dan 7,0 cm (rentang 1,3-10,1 cm) pada perempuan. Biaya yang dibutuhkan untuk setiap perbaikan TB sebesar 1 cm (bergantung lama pengobatan) apabila dimulai pada usia 5 tahun adalah €1,800 - €5,300 dolar (Rp 30 juta - Rp 88,5 juta) dan apabila dimulai pada usia 12 tahun adalah €3,800 - €11,100 dolar (Rp 63,5 juta- Rp 185,3 juta).<sup>16</sup>

## Sindrom Noonan

Sindrom Noonan (SN) adalah kelainan genetik yang bersifat heterogen dengan insidens antara 1:1000 hingga 1:2500.<sup>7,10</sup> Sebanyak 70% penyandang SN berperawakan pendek dengan mekanisme yang belum diketahui.<sup>5</sup> Secara klinis TB menurun menjadi <-2 SD antara usia 2-4 tahun,<sup>10</sup> dengan rerata TB dewasa < -2,1 SD.<sup>10</sup>

Manfaat terapi GH untuk mengatasi perawakan pendek pada SN sampai saat ini masih belum jelas. Hingga saat ini belum ada studi kontrol acak untuk terapi GH sampai TB dewasa. Beberapa studi jangka pendek maupun tidak terkontrol melaporkan manfaat pertambahan TB sebesar 0,8-1,1 SD dibanding awal terapi dengan lama terapi antara 5-6 tahun.<sup>5,10</sup>

## Akondroplasia

*Achondroplasia* (ACH) adalah displasia tulang tersering dengan gambaran klinis perawakan pendek disertai berat disproporsional dengan insidens antara 1:10.000–30.000.<sup>17</sup> Tinggi badan dewasa ACH Kaukasia antara 118–145 cm (pria) dan 112–136 cm (wanita). Tinggi badan dewasa penyandang ACH Jepang adalah 130 cm (pria) dan 124 cm (Perempuan) yaitu antara -6 sampai -7 SD). Kecepatan pertumbuhan ± 4 cm/tahun dengan TB selama fase pertumbuhan anak antara -4 dan -5 SD.<sup>17</sup>

Indikasi GH untuk ACH diberlakukan di Jepang pada tahun 1997, berdasar didapatkannya manfaat penambahan TB antara 1-1,5 SD.<sup>17,18</sup> Pemberian GH harus memenuhi beberapa persyaratan yaitu usia minimal 3 tahun (laki maupun perempuan), usia tulang  $< 17$  tahun untuk laki-laki dan 15 tahun untuk perempuan, tinggi badan  $< -3$  SD sesuai standar nasional Jepang, harus ada karakteristik klinis ACH, dan pemeriksaan pencitraan kepala (MRI/CT) tidak memperlihatkan komplikasi ACH yaitu stenosis foramen magnum, stenosis lumbar kanalis spinalis, hidrosefalus, dan kompresi spinal/cauda equina yang sudah terindikasi operasi. Selain itu harus tidak terdapat gejala-gejala klinis neurologis akibat kompresi tersebut.<sup>18,19</sup>

Dengan dosis GH (0.05 mg/kg/hari) dan durasi terapi selama  $10.7 \pm 4.0$  tahun pertambahan TB mencapai 3,5-8 cm (pria). Durasi terapi selama  $9.3 \pm 2.5$  tahun pada wanita menGGHasilkan pertambahan TB sebanyak 2,8-4,2 cm.<sup>17,18</sup>

## Sindrom Prader Willi

*Prader Willi Syndrome* (PWS) adalah sindrom dismorfik dengan berbagai karakteristik klinis yaitu perawakan pendek, hipogonadism, obesitas, komposisi tubuh abnormal, hiperfagia, hipotonia, retardasi mental dan masalah perilaku. Diagnosis definitif ditegakkan melalui pemeriksaan DNA metilasi (sensitivitas 99%).<sup>20,21</sup> Antara 40-100% penyandang PWS tdisertai defisiensi GH dengan kadar IGF-1 dan IGFBP-3 rendah.<sup>15</sup> Pada PWS di Inggris yang tidak diintervensi, TB dewasa pria adalah 154 cm (-3,2 SDS) dan wanita 145-149 cm (-2,7 SDS).<sup>7</sup>

Tujuan terapi GH pada PWS unik yaitu selain untuk mengatasi perawakan pendek, juga untuk memperbaiki komposisi tubuh (meningkatkan *lean body mass*), perkembangan motorik, *sleep apnea*, kognitif dan perilaku. Sebelum memulai pemberian GH pada penyandang PWS anak beberapa rekomendasi yang perlu dilakukan:<sup>22,23</sup>

1. Memastikan diagnosis PWS melalui pemeriksaan genetik (metilasi DNA). Jenis mutasi bukan merupakan kontraindikasi terapi GH.
2. Menjalani pemeriksaan komprehensif dan multidisipliner (endokrin, nutrisi, neurologi perkembangan, psikiatri/psikologi, respirologi, ortopedi). Memastikan tidak ada penyakit akut, obesitas morbid, diabetes tak terkontrol, *obstructive sleep apnea* berat yang belum mendapat tata laksana (pemeriksaan THT dan polisomnografi wajib dilakukan), kanker aktif, dan psikosis aktif. Skoliosis bukan merupakan kontraindikasi terapi GH.
3. Melakukan pemeriksaan IGF-1 serum sebagai data dasar untuk pemantauan terapi GH, walaupun uji stimulasi GH tidak wajib dilakukan.

Terapi GH sebaiknya pada usia sedini mungkin (sebelum usia 2 tahun), bahkan beberapa ahli sudah memulai terapi GH pada usia 3-6 bulan. Dosis GH yang diberikan adalah  $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{hari}$  setara dengan  $35\text{ mcg}/\text{kg}/\text{hari}$  (dosis maksimal  $2,7\text{ mg}/\text{m}^2/\text{hari}$ ), dimulai dengan  $0,5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{hari}$  dan disesuaikan secara bertahap.<sup>22</sup>

Suatu studi prospektif, kasus-kontrol, *open label* bertujuan melihat dampak terapi GH (dosis  $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{hari}$ ) selama 8 tahun pada penyandang PWS berusia  $<5$  tahun terhadap parameter antropometri, komposisi tubuh, aspek kognitif (IQ) dan keamanan terapi dibanding penyandang PWS (*age-matched*) yang tidak mendapat terapi GH. Terbukti terapi GH secara bermakna memperbaiki komposisi lemak tubuh dan TB dibanding kontrol. Persentase lemak pada subyek penerima GH adalah 38% dan kontrol 46,1% walaupun BMI tidak berbeda bermakna. *Z-score* TB pada subyek penerima GH adalah  $0,29\pm1,19$  SD) dibanding kontrol  $-2,01\pm(1,19$  SD. Pemberian GH pada usia  $<1$  tahun aman dan memberikan dampak perbaikan IQ yang lebih baik (nilai 78,1) dibandingkan apabila dimulai setelah 1 tahun (nilai 64,8 – 72,8).<sup>24</sup> Studi jangka panjang kelompok remaja PWS dari data registri KIGS (*Pfizer International Growth Study*) dengan terapi GH (rerata dosis  $0,18\text{ mg}/\text{kg}/\text{minggu}$ ) selama rerata 8,7 tahun memperlihatkan *near adult heiGHT* mencapai  $-1,19\pm1,37$  S) dari data awal  $-2,14\pm1,40$  SD.<sup>25</sup>

## Daftar Pustaka

1. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:1–14.
2. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. *Growth Hormone and IGF Research.* 2019;44:20–32.
3. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International consensus guideline on small for gestational age: Etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44:539–65.
4. Saltarelli MA, Quarta A, Chiarelli F. Growth plate extracellular matrix defects and short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;27:247–55.
5. Grimberg A, Hawkes CP. Growth hormone treatment for non-GHD disorders: Excitement tempered by biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;18;109:e442–54.
6. British Society of PediatricEndocrinology Metabolism Special Interest Group. Clinical standards for GH treatment in childhood and adolescence. 2023.
7. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child.* 2012;97:63–8.
8. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and

- treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990–3.
9. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2017;86:361–97.
  10. Danowitz M, Grimberg A. Clinical indications for growth hormone therapy. *Adv Pediatr.* 2022;69:203–17.
  11. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Consensus statement: 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.
  12. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International consensus guideline on small for gestational age: Etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44:539–65.
  13. Tanaka T, Yokoya S, Hoshino Y, Hiro S, Ohki N. Long-term safety and efficacy of daily rhGH treatment in Japanese short children born small for gestational age: Final report from an open and multi-center study. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27:145–57.
  14. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210–7.
  15. Gruber E, Reiter E, Rogol A. Human growth and growth hormone: From antiquity to the recombinant age to the future. *Front Endocrinol.* 2021;12:709936. <https://doi:10.3389/fendo.2021.709936>.
  16. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2019;15:577–89.
  17. Merchant N, Dauber A. Shedding new light: Novel therapies for achondroplasia and growth disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2023;70:951–61.
  18. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr.* 2017;176:873–9.
  19. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29:25–42.
  20. Passone CDGB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, Damiani D, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2020;29;4:e000630. <https://doi:10.1136/bmjpo-2019-000630>
  21. Szabadi S, Sila Z, Dewey J, Rowland D, Penugonda M, Ergun-Longmire B. A

- review of Prader-Willi syndrome. *Endocrines*. 2022;3:329–48.
- 22. Deal CL, Tony M, Hoÿbye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98: E1072–E1087.
  - 23. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4183–97.
  - 24. Grootjen LN, Trueba-Timmermans DJ, Damen L, Mahabier EF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Long-term growth hormone treatment of children with PWS: The earlier the start, the better the outcomes? *J Clin Med*. 2022;11:2496. <https://doi.org/10.3390/jcm11092496>
  - 25. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hü Bner C, Hokken-Koelega AC. Growth hormone treatment in children with prader-willi syndrome: Three years of longitudinal data in prepubertal children and adult heiGHt data from the KIGS database. *J Clinl Endocrinol Metab*. 2017;102:1702–11.