

# 별첨 1

## 1. 비둘림위험 평가

### QUADAS-2

연번(Ref ID)	1(#166)		
1저자(출판연도)	Boquete(2003)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비둘림위험			
환자 선택 방법을 기술하시오: - Our data originally consisted of 158 measurements of IGF-I and 102 measurements of IGFBP-3 in serum from 66 children, aged 1.3-15 yr, and 92 adults, aged 18-70 yr.			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자-대조군 설계를 피하였는가?			
<b>소아</b> - Thirty-four children (12 females and 22 males) were <b>GHD</b> patients, with a height of -6.4 to -1.0 sd score (SDS) and a body mass index (BMI) between the 3rd and 97th percentiles. - Thirty-two subjects (16 females and 16 males) were <b>ISS</b> , characterized by a height less than -2.0 SDS, a growth velocity below the 10th percentile, BMI between the 10th and 75th percentiles, and a GH peak greater than 10 $\mu\text{g/liter}$ ( $>0.47$ pmol/liter) in 2 stimulation tests.			
2		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>성인</b> - Of the 92 adults, 72 had GHD, and 20 were <b>healthy</b> subjects			
해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?			
3	- In all subjects, children and adults, the presence of other pathological conditions that may affect serum IGF-I and IGFBP-3 levels was ruled out. None of the patients evaluated had diabetes mellitus.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비둘림위험			

중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- Samples for the measurement of IGF-I and IGFBP-3 were taken in the morning after an overnight fast in all subjects.
- IGFBP-3 was determined in serum by IRMA (Diagnostics Systems Laboratories), and the standards for this assay were calibrated against recombinant IGFBP-3 MN 28.75 KDA expressed in Escherichia coli obtained from Celtrix Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA).

중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
1 - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 - To evaluate the diagnostic capacity of IGF-I and IGFBP-3 SDS in the characterization of GHD, various cut-off lines were analyzed using ROC methodology.	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비틀림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

**적용성에 대한 우려**

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?

우려: ☐ 낮음  
☐ 높음  
☒ 불확실

**영역 3: 참고표준 검사**

**비틀림위험**

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- As there is no general consensus on the most appropriate poststimulation GH cut-off for the diagnosis of GHD in children, we, like other researchers, have characterized our patients by a **GH peak below 7 µg/liter (<0.33 pmol/liter)** in two stimulation tests (exercise-propranolol or clonidine and arginine).

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
- 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비틀림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

**적용성에 대한 우려**

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?

우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

**영역 4: 연구진행과 시점**

**비틀림위험**

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- Our data originally consisted of 158 measurements of IGF-I and 102 measurements of IGFBP-3 in serum from 66 children, aged 1.3-15 yr, and 92 adults, aged 18-70 yr.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
- 제시하지 않음	

2	<p>모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?</p> <p>- 건강대조군을 포함하여 모든 환자가 두 가지 성장호르몬 자극검사를 받음 (The study also enrolled 20 healthy adult volunteers belonging to the medical and biochemical staff of the Endocrinology Unit (9 females and 11 males) with BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> or less, who had GH peak greater than 3 µg/liter (&gt;0.14 pmol/liter) in 2 arginine stimulation tests and whose data have been previously published.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
3	<p>환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
4	<p>모든 환자가 분석에 포함되었는가?</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
<p>연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>

연번(Ref ID)	2(#31)	
1저자(출판연도)	Choi(2020)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- This study was a multi-institutional, 10-year retrospective study comprising 310 short-stature patients older than 4 years who visited our institutions from March 2009 to March 2019.</p>		
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- All patients with GH deficiency underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) to rule out intracranial cause of GH deficiency. Patients with no abnormal findings on brain MRI were classified as IGHD.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- We applied the following exclusion criteria: (1) medical history of use of recombinant human GH, gonadotropin releasing hormone analogues, sex steroids or glucocorticoids; (2) endocrine disorders including precocious puberty, hypothyroidism, and Cushing disease; (3) chronic illnesses such as inflammatory bowel disease, celiac disease, occult renal disease, and anemia; or (4) genetic conditions such as Turner syndrome, Noonan syndrome, and short-stature homeoboxcontaining gene (SHOX) defect.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p>		
<p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)		
<p>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.</p>		
비뚤림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Measurement of IGF-1 and IGFBP-3 levels was carried out using immune-radiometric assay (IRMA, Immunotech).</p>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- The standard deviation scores (SDSs) for IGF-1 and IGFBP-3 were the corresponding reference values from 2012 data from Korean children and adolescents.</p> <p>- When calculating the sensitivity and specificity, we set the cutoff values of IGF-1-SDS and IGFBP-3-SDS as -2 for diagnosis of IGHD.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>

<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - Two GH stimulation tests were conducted. Patients with a GH level less than 5 ng/mL were classified as GHD. - L-dopa (49%), arginine (21%), glucagon (14%), insulin (10%), and clonidine (7%) were used as provocative agents.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? - Serum IGFBP-3 level was not measured in 11 patients of the non-IGHD group and 1 patient of the IGHD group. Thus, when analyzing IGFBP-3 values, 268 patients of the non-IGHD group and 30 patients of the IGHD group were analyzed. - 분석에서 제외된 환자가 있으나 그 수가 적고 정확한 숫자를 제시하여 비뚤림위험을 높이는 요인으로 평가하지 않음 - 그러나 분석 이전 전체 대상자에 대해, 성장호르몬 자극검사 결과 성장호르몬 수치가 5 ng/mL 미만이나 MRI에서 비정상적으로 판정되어 IGHD 그룹에 속하지 않은 대상자들에 대한 언급은 없음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	3(#34)		
1저자(출판연도)	Cianfarani(2005)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
환자 선택 방법을 기술하십시오:			
- Seventy-two patients with <b>GHD</b> (47 boys and 25 girls) and 59 subjects (37 males and 22 females) with <b>ISS</b> were evaluated. Patients with GHD were enrolled into the national multicenter study, whereas all subjects with ISS were recruited from the Outpatient Growth Clinic of the Rina Balducci Center of Pediatric Endocrinology (Tor Vergata University, Rome, Italy)			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - In all subjects, IgA-endomysial and tissue transglutaminase antibody testing and free thyroxine and thyroid-stimulating hormone assessment were performed to exclude celiac disease and hypothyroidism, respectively.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.			
비뚤림위험			
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:			
- IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 assessments were centralized in the laboratory of the Rina Balducci Centre of Pediatric Endocrinology (Rome, Italy).			
- Serum IGFBP-3 was measured by IRMA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc.).			
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Both IGF-I and IGFBP-3 assays were validated in our laboratory by assessing the blood concentrations in 82 normal children and comparing the results with the normative data provided by the manufacturer's kit. - Only 10 of 30 males and four of 22 females had IGFBP-3 concentrations equal or below <b>-2 Z score</b> , with an overall sensitivity of 27%. (중략) None of the children with ISS had IGFBP-3 levels equal or below <b>-2 Z score</b> . Therefore, the overall specificity of IGFBP-3 measurement was 100% (Fig. 1).	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

<b>적응성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - GHD diagnosis was based on fulfillment of all the following anthropometric, endocrine, and radiological criteria: stature less than -2 Z score, delayed bone age (at least 1 yr), growth rate less than 25th centile, peak GH response to two different provocative tests less than 10 $\mu$ g/liter (<19 $\mu$ g/liter for GHRH + arginine test), brain magnetic resonance imaging (MRI) positive for hypothalamus-pituitary abnormalities such as pituitary hypoplasia, stalk agenesis, and ectopic posterior lobe (23), and catch-up growth during the first year of GH replacement therapy (growth rate $\geq$ 75th centile).	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적응성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 assessments were centralized in the laboratory of the Rina Balducci Centre of Pediatric Endocrinology (Rome, Italy). Blood samples were collected without anticoagulant between 0800 and 0900 h from fasting subjects, allowed to coagulate, and centrifuged at room temperature. Serum samples were subdivided in two aliquots (A, 0.8-1 ml; B, 0.1- 0.2 ml) and stored at -20 C. Thereafter, frozen serum samples were shipped in dry ice and kept at -20 C. Samples thawed just before the assays that were performed within 6 months from blood collection.	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? - Clonidine (100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> body surface area, orally), arginine (0.5 g/kg body weight up to a maximum of 30 g iv), insulin (0.10 IU/kg body weight iv), glucagon (100 $\mu$ g/kg body weight up to a maximum of 1mg im), and, in patients with GHD only, GHRH plus arginine (GHRH, 1 $\mu$ g/kgiv) stimulation tests were used to assess GH secretion. All subjects were tested in fasting conditions in each participating center.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

4	<p>모든 환자가 분석에 포함되었는가?</p> <p>- IGFBP-3 serum levels were evaluated in 52 patients with GHD (30 males and 22 females) and in 58 children with ISS (36 males and 22 females).</p> <p>- 분석에서 제외된 환자가 있으나 그 수가 적고 정확한 숫자를 제시하여 비뚤림위험을 높이는 요인으로 평가하지 않음</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 예</p> <p><input type="checkbox"/> 아니오</p> <p><input type="checkbox"/> 불확실</p>
<p>연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음</p> <p><input type="checkbox"/> 높음</p> <p><input type="checkbox"/> 불확실</p>



연번(Ref ID)	4(#35)		
1저자(출판연도)	Cianfarani(2002)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- Thirty-three <b>GHI</b> children (24 boys and nine girls) and 56 children with idiopathic short stature (<b>ISS</b>, 29 boys and 27 girls) were retrospectively evaluated. All patients were recruited from the Outpatient Growth Clinic of the 'Rina Balducci' Centre of Paediatric Endocrinology.</p>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- Children referred to our centre for short stature and/or reduced growth rate who had anthropometry resembling that of GHI but normal GH peak responses and normal brain MRI were diagnosed as having ISS.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- In all children, IgA-endomysial antibody testing and free thyroxine and thyroid-stimulating hormone assessment were performed to exclude coeliac disease and hypothyroidism, respectively</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.			
비뚤림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Serum IGFBP-3 was measured by IRMA (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, TX, USA).</p>			
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- IGFBP-3-values &lt; <b>-1.9 z-score</b> according to the commercial kit characteristics and after validation in our laboratory, were chosen as cut-off values for defining subnormal levels.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 3: 참고표준 검사			
비뚤림위험			

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- GHI diagnosis was based on fulfilment of anthropometric and endocrine criteria: stature  $< -2$  z-score, delayed bone age (at least 1 year), GH peak response to two different provocative tests  $< 10 \mu\text{g/l}$  ( $< 20 \mu\text{g/l}$  for GHRH + arginine test;  $1 \mu\text{g/l} = 2 \text{ mU/l}$ ), brain MRI positive for hypothalamus-pituitary abnormalities such as pituitary hypoplasia, stalk agenesis and ectopic posterior lobe (Maghnie et al., 1991), catch-up growth during the first year of GH replacement therapy (growth rate  $\geq 75$ th centile), peak GH response to a third provocative test, performed after completion of growth, below  $10 \mu\text{g/l}$ .

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	5(#33)
1저자(출판연도)	Cianfarani(1995)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum samples from 82 normal subjects (32 females and 50 males), 16 GH deficient patients and 10 children with idiopathic short stature were stored at -20°C before assay.</li> <li>- The control group was divided into three age groups: group A, 1-4 years (n = 16), group B, 5-9 years (n = 35), and group C, 10-14 years (n = 31).</li> </ul>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IGFBP-3 was measured by radioimmunoassay (Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA).</li> </ul>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Normal subjects were recruited from children attending Paediatric Outpatient Clinics for regular health checks. All normal subjects had height, weight, and growth velocity between the 10th and 90th centiles (Tanner & Whitehouse, 1976), and normal height/weight ratios (between 80 and 120% of ideal body weight). - Taking the 10th centile as the cut-off value for each age group, ...	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:

- The diagnosis of GH deficiency (GHD) was based on (a) anthropometry: mean height  $\pm$  SD,  $-2.9 \pm 1.0$  Z-score; mean height velocity  $\pm$  SD,  $-3.3 \pm 1.2$  Z-score; mean bone age  $\pm$  SD,  $-3.2 \pm 1.4$  Z-score; (b) provocative tests (maximal GH response lower than 8 mU/l to clonidine, 150  $\mu$ g/m<sup>2</sup> of body surface by mouth, and arginine, 0.5 g/kg of body weight, intravenously over 30 minutes), and (c) response to GH therapy (catch-up growth: height velocity  $\geq$  75th centile for sex and bone age, during the first year of therapy).

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:

- Serum samples from 82 normal subjects (32 females and 50 males), 16 GH deficient patients and 10 children with idiopathic short stature were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  before assay.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	6(#36)	
1저자(출판연도)	Cicognani(1999)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- Forty-eight patients (29 boys, 19 girls) previously treated for a childhood malignancy at the Paediatric Oncology Unit of our Hospital were evaluated.</p>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? - 뇌에 암이 있거나 기타 암에 대해 골수이식을 받은 환자</p>		
		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비뚤림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- Blood was collected after overnight fasting for IGF-I and IGFBP-3 determinations.          - Serum IGFBP-3 was measured by commercial RIA kit (Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, TX, USA).</p>		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - IGFBP-3 values were considered abnormal if they were more than <b>2 SD below</b> the mean for age and sex compared with normative data obtained from the manufacturers.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림위험		

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
- GH stimulation tests were performed on two consecutive mornings by arginine infusion i.v. (0.5 g/kg, maximum 30 g, over a 30-min period; blood samples were collected at 0, 30, 60, 90, 120 min after end of infusion) and levo-dopa orally (290 mg/m <sup>2</sup> body surface area; blood was collected at 0, 30, 60 and 90 min). - A GH peak <8 ng/ml in both pharmacological tests was considered as an index of GHD.	
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
2	- GH was measured by a commercial solid phase sandwich fluoroimmunoassay (Cybefluor, Inc., Toronto, Ontario, Canada) using time-resolved fluorescence spectroscopy. The standards were calibrated against reference preparation WHO 80/205. - 눈가림에 대한 언급은 없으나 국제적 기준에 따라 계산, 해석되어 비뚤림 위험을 높이는 요소로 평가하지 않음 <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - Blood was collected after overnight fasting for IGF-I and IGFBP-3 determinations, and GH stimulation tests were performed on two consecutive mornings by arginine infusion i.v. (0.5 g/kg, maximum 30 g, over a 30-min period; blood samples were collected at 0, 30, 60, 90, 120 min after end of infusion) and levo-dopa orally (290 mg/m <sup>2</sup> body surface area; blood was collected at 0, 30, 60 and 90 min).	
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가? <input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

연번(Ref ID)	7(#42)
1저자(출판연도)	Darendeliler(2004)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- Fifty (33 M, 17 F) patients diagnosed with GHD based on a peak GH response of less than 0.46 pmol/L (10 ng/ml) after two pharmacological GH stimulation tests (insulin tolerance test and L-Dopa stimulation) without priming were retested with the same tests according to standard methods.</p>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Blood samples were drawn for IGF-I and IGFBP-3 measurements at the time of retesting after showing that patients were euthyroid.</p> <p>- IGF-I, IGFBP-3 and GH levels were measured by immunoradiometric assay (IRMA) (DSL-5600, -6600, and -1900, respectively).</p> <p>- IGF-I and IGFBP-3 levels were expressed as SDS according to the standards of the kits used.</p>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:  
 - Fifty (33 M, 17 F) patients diagnosed with GHD based on a peak GH response of less than 0.46 pmol/L (10 ng/ml) after two pharmacological GH stimulation tests (insulin tolerance test and L-Dopa stimulation) without priming were retested with the same tests **according to standard methods.**

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 눈가림에 대한 언급은 없으나 표준적인 방법을 따라 측정하고 그 결과를 수 치료 제시하여 비뚤림위험을 높이는 요소로 평가하지 않음	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

<b>적응성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:  
 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:  
 - Blood samples were drawn for IGF-I and IGFBP-3 measurements at the time of retesting after showing that patients were euthyroid. IGF-I and IGFBP-3 levels were not available in all patients at initial evaluation. IGF-I, IGFBP-3 and GH levels were measured by immunoradiometric assay (IRMA) (DSL-5600, -6600, and -1900, respectively). At initial diagnosis, GH was measured by the same method in the ongoing GH therapy group and by RIA in the GH stopped therapy group. IGF-I and IGFBP-3 levels were expressed as SDS according to the standards of the kits used.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실



연번(Ref ID)	8(#48)	
1저자(출판연도)	Ertl(2021)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Children with short stature are referred to our paediatric endocrine outpatient clinic by paediatricians and further investigated.</li> <li>- After analyzing our database with children and adolescents that underwent diagnostic work-up in our clinic between 2010 and 2017, 90 patients (61 males) were included in the study.</li> </ul>		
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommendations to start a diagnostic work-up are based on the 2008 published Dutch recommendations, so that pathologies that could explain short stature (e.g., coeliac disease and hypothyroidism) are excluded prior to the presentation in our clinic.</li> <li>- Patients with GHD and pituitary tumours, as well as those after treatment of extra-pituitary brain tumours, were excluded from the study.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p>		
<p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
비뚤림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For the measurement of IGFBP-3, we used an ELISA assay (IGFBP-3 E03A Assay; Mediagnost, Germany, and ISYS Assay after 2014).</li> </ul>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For this study, a blood sample for the measurement of IGF-I, IGFBP-3, and ALS was obtained in all cases at baseline (before arginine or insulin administration).</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis is based on univariable and multivariable logistic regression models containing various combinations of the investigated independent variables. SEN and SPE are calculated for various cutoff points.</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input checked="" type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려		

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>		
<b>비돌림위험</b>		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - Two GH stimulation tests are routinely used in our clinic: intravenous arginine infusion and insulin stimulation. Arginine testing is usually preferred as the first investigation, due to its practicability, and the second test, in children older than 6-8 years, is an insulin stimulation test.		
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - All measurements were performed in our paediatric endocrinology laboratory, using standardized assays that were adapted in-house to our paediatric population, as well as regularly controlled against other international laboratories and assays, as part of "round testing series." - 눈가림에 대한 언급은 없으나 국제적 기준에 따라 계산, 해석되어 비돌림위험을 높이는 요소로 평가하지 않음		
2	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비돌림이 초래될 수 있는가?		
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실		
<b>적용성에 대한 우려</b>		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실		
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비돌림위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - Children are tested in the early morning hours, after an overnight fasting period, following internationally used protocols: arginine is infused in a dose of 0.5 g/kg body weight over 30 min, and blood samples are collected at baseline and every 15 min after the infusion, for the next 90 min. For the stimulation test using 0.1 IE short-acting human insulin, blood glucose and blood samples for GH measurements are obtained every 15 min for 90 min. The test was considered valid if the blood glucose levels were lower as 40 mg/dL or 50% lower than the baseline value. For this study, a blood sample for the measurement of IGF-I, IGFBP-3, and ALS was obtained in all cases at baseline (before arginine or insulin administration).		
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? - In a few cases of young children with auxological parameters, basal IGF-I and IGFBP-3, and a first test highly suspicious for GHD, we did not perform a second test. - 일부 환자에서 한 가지 종류의 자극검사만 수행하였으나, 그 대상과 사유를 설명하여 비돌림위험을 높인다고 평가하지 않음		
3	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
연구진행 과정에서 비돌림이 초래될 수 있는가?		
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실		

연번(Ref ID)	9(#52)	
1저자(출판연도)	Galluzzi(2010)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- The study was conducted among 207 children of short stature, who were divided into two groups according to response to GH provocation testing their stature.</p>		
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- After this evaluation, all patients were divided into two groups. The first group consisted of the children with GH deficiency (GHD), as diagnosed with the clonidine and arginine stimulus tests. The second group consisted of children in which one of the two tests produced values &gt; 8 ng/ml and were diagnosed as idiopathic short stature (ISS).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- Children whose growth deficit was attributable to known causes, such as hypothyroidism, Turner's syndrome, systemic diseases, skeletal diseases, intracranial tumors, optic nerve hypoplasia or septo-optic dysplasia or other structural or developmental anomalies of the central nervous system, were excluded from the study.</p> <p>- In order to exclude the possibility of a chronic disease, such as coeliac disease, chronic anaemia, renal failure, alterations in calcium metabolism, hypothyroidism or inflammatory disease, the entire sample was investigated using venous blood sampled in the morning.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p>		
<p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
비뚤림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Values for IGF-I and total IGF-BP3 were obtained via immunoradiometric assay (IRMA) using the DSL-2800 ACTIVE IGF1 IRMA and DSL-6600 ACTIVE IGF-BP3 IRMA kits, respectively.</p>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- We also used the Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis to quantify the accuracy of each diagnostic test.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input checked="" type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>

<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - GH secretion was assessed by a stimulus test of clonidine, an $\alpha$ -adrenergic agonist that results in the release of GH through stimulation of GHRH. - GHD was defined as a maximum peak of GH $\leq$ 8 ng/ml.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? - After this evaluation, all patients were divided into two groups. The first group consisted of the children with GH deficiency (GHD), as diagnosed with the clonidine and arginine stimulus tests. The second group consisted of children in which one of the two tests produced values $>$ 8 ng/ml and were diagnosed as idiopathic short stature (ISS)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	10(#53)
1저자(출판연도)	Giannakopoulos(2021)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A total of 429 children (239 males and 190 females), who attended our pediatric endocrine outpatient clinic for short stature, were included in this study.</li> <li>- Those children (n = 359) who successfully completed the evaluation of their growth and reached their final height (yearly examination and compliance with GH therapy, if appropriate) were retrospectively assigned a diagnosis and participated in the diagnostic group-oriented statistical analysis.</li> </ul>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>2 - Table 4 Results of ROC analysis for IGF-I SDS and IGF-I/IGFBP-3 SDS between GHD vs normal and GHD vs CDGP.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 높음</p> <p><input type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음</p> <p><input type="checkbox"/> 높음</p> <p><input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The IGF-I and IGFBP-3 assays were performed with the IDS-iSYS (Immunodiagnostic Systems, Boldon, UK), which is an automated sandwichtype immunoassay based on monoclonal antibodies with chemiluminescence.</li> </ul>	
<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>1 - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>2 - For the estimation of the optimal cut point for the sensitivity and specificity, we used the Stata module Cutpt.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 높음</p> <p><input type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	<p>우려: <input type="checkbox"/> 낮음</p> <p><input type="checkbox"/> 높음</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- The clinical and laboratory diagnostic criteria according to the published guidelines for each diagnostic group were defined as follows: 1. GHD: Height  $<2$  s.d. below mean that clearly deviated from mid-height trajectory after 1 year of follow-up or height  $<1.5$  s.d. below the mid-parental height (MPH) and first-year response to GH therapy of  $\Delta Ht >0.5$  after initiation of treatment.
- GH stimulation tests were performed in the morning after an overnight fast. After obtaining the baseline sample, 0.15 mg/m<sup>2</sup> clonidine was administered orally, or l-dopa was given at a dosage of 125 mg for patients weighing less than 15 kg, 250 mg for patients weighing 15-35 kg, and 500 mg for patients weighing more than 35 kg. Then the blood samples were collected after 30, 60, 90, and 120 min for GH measurement. The first GH stimulation test was performed with clonidine, and if GH peak was less than 10 ng/ml, it was followed by GH testing with l-dopa on another day.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?  
- 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨 ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:  
중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- For GHD children, samples were taken before treatment with GH as it is well known that IGF-I levels and ratio changes after treatment with GH. For all other children, baseline samples were collected at their first visit at our department.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? ■ 예  
□ 아니오  
□ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

연번(Ref ID)	11(#54)	
1저자(출판연도)	Granada(2000)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비둘림위험		
환자 선택 방법을 기술하시오:		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? - Twenty-seven GHD adults ... were evaluated. - One hundred and fifty-four adults ... with stable body weight, comprising hospital employees and relatives, medical students and patients with benign thyroid pathology agreed to participate as controls.	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비둘림위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - IGFBP-3 was measured with an RIA (Nichols Institute Diagnostics).		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - The number of standard deviation scores (S.D. score) from the age-related reference population mean was calculated for each value: S.D. score=(ln value-mean of the ln values)/S.D. of the ln values). IGF-I and IGFBP-3 data were also expressed as S.D. score for age compared with normative data provided by the kit manufacturer (S.D. score Nichols). - The cut-off limit for IGF-I, IGFBP-3, IGF-I/IGFBP-3 ratio and uGH excretion was set at 2 S.D. score.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		

#### 비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- GHD had been diagnosed by a peak GH response to insulin-induced hypoglycaemia test (ITT) below 3 mg/l (measured by a two-site chemiluminescence enzyme immunometric assay used with the DPC IMMULITE Automated Analyzer, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, USA).

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?  
- 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨 ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적응성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:  
중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?  
- 제시하지 않음 ☐ 예  
☐ 아니오  
☒ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실



연번(Ref ID)	12(#56)
1저자(출판연도)	Haghshenas(2009)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- The setting of study was the endocrinology clinic of pediatric department in Namazi Hospital, in Shiraz, Iran; and subjects were the referred children with short stature that present there from 2003 until sampling completed in 2005. The inclusion criteria were proved short stature based on the physical examination, weight, height, standard deviation score (SDS) of height <math>&lt; -2</math>, with considering stage of puberty and predicted height in children (mean parental height plus 6.5 cm for boys and minus 6.5 cm for girls) without any genetic or chronic disorders.</p>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - The exclusion criteria were any positive physical or laboratory data suggesting hypothyroidism, rickets or liver disorders.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- Both serum concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 were determined by immunoradiometric assay (IRMA), using Immuno Tech kit- France for IGF-1 and Biosource kit-USA for IGFBP-3.</p>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Children with height standard deviation score (SDS) under $-2$ considered short stature. Height SDS measured based on the Iranian SDS curve 5 and corresponded with American. GH deficiency defined as GH level below 10 ig/dL after stimulation and abnormal serum level of IGF-1 and IGFBP-3 was defined as below $-2$ SD of normal level.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- A provocative GH test was performed with propranolol and L-dopa and serum IGF-1 and IGFBP-3 were measured. GHD defined as peak(cutoff ) serum GH level under 10 ig/L and low IGF-1 and IGFBP-3 is considered as cutoff serum level under -2 standard deviation.</p>	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>2 - 눈가림 여부에 대한 언급은 없으나 장비를 통해 결과값이 계산되는 중재검사 결과가 참고표준검사 결과에 영향을 미치지 않았을 것으로 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
<b>적응성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:</p> <p>중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:</p> <p>- Short children examined by a pediatrician and formal laboratory tests like thyroid and liver and wrist X-ray performed at the beginning and GH provoking test with propranolol and L- dopa accomplished after admission. Serial serum sampling of GH undertook in 0, 30, 60, 90 and 120 minute(s) after stimulation. Measurement of IGF-1 and IGFBP-3 were performed <b>simultaneously</b> with the first sample of GH.</p>	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>

연번(Ref ID)	13(#58)		
1저자(출판연도)	Haj-Ahmad(2023)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This cross-sectional observational study was conducted from November 2014 to November 2021 at outpatient endocrinology clinics of a tertiary medical center. Notably, the data of the study were collected prospectively during the study period.</li> <li>- During the study period, 268 participants presented to our outpatient endocrinology clinics for the evaluation of SS.</li> </ul>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Children or adolescents were excluded if (1) their parents could not provide written consent for them; (2) they were lost to follow-up; (3) they could not perform glucagon stimulation test (GST), insulin tolerance test (ITT), or clonidine stimulation test (CST) due to a medical contraindication (eg, cardiac disorders, seizure disorders); (4) they had received GH therapy in the past; (5) they had a body mass index (BMI) <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>; (6) they were known to have a previous pituitary disease, untreated hypothyroidism, or hypogonadism or discovered to have panhypopituitarism; or (7) they had malnutrition, diabetes mellitus, liver disease, renal failure, or other chronic illnesses.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.			
비뚤림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The assays used to determine IGF-1 and IGFBP-3 levels were provided by IMMULITE® (Diagnostic Product Corp., Los Angeles, CA, USA). This assay is a solid-phase, enzyme-labeled, chemiluminescent immunometric assay.</li> </ul>			
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	

임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	
- Since serum IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1 to IGFBP-3 molar ratio are assay dependent and may vary among different populations, we established our own normative data by analyzing serum samples from 524 healthy control children and adolescents ages 4 to 16 years, for proper interpretation of our results (Tables 1 and 2). The IGF-1 and IGFBP-3 assays used to establish the normative data were the same as those used for GHD and non-GHD participants in this study.	
2	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비돌림이 초래될 수 있는가? 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적응성에 대한 우려

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가? 우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 영역 3: 참고표준 검사

##### 비돌림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:

- All participants underwent GH stimulation testing as part of the hormonal evaluation for GHD. The diagnosis of GHD was based on fulfillment of all the following criteria: SS, growth rate less than 25th percentile over 1 year, absence of other causes of SS, and suboptimal GH response to 2 stimulation tests for GH.
- A peak GH level of  $\geq 6.25$  ng/mL was applied as the physiological response cutoff for the 3 GH stimulation tests (GST, ITT, and CST).

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실  
 - 눈가림 여부에 대한 언급은 없으나 장비를 통해 결과값이 계산되는 중재검사 결과가 참고표준검사 결과에 영향을 미치지 않았을 것으로 판단함

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비돌림이 초래될 수 있는가? 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적응성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비돌림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:

- All participants underwent both GST and ITT to provoke GH secretion on 2 separate days. Participants with suboptimal response to 1 test but optimal response to the other underwent CST. ITT, GST, and CST were performed in the morning after an overnight fast and under constant direct medical supervision.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ☐ 예  
☐ 아니오  
☒ 불확실  
 - 제시하지 않음

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	14(#60)	
1저자(출판연도)	Hasegawa(1994)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비돌림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- Fifty-nine CGHD, 49 PGHD and 103 NS Japanese children were studied. Among these, about 70% were subjects of <b>our earlier studies (12, 15).</b></p>		
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- In this study, we tested whether IGFBP-3 is a useful index of GH secretion by comparing IGFBP-3 levels in short children, <b>previously divided into CGHD, PGHD or normal children with short stature (NS) groups</b>, on the basis of their post-stimulation GH levels.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비돌림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p>		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
비돌림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- As reported previously, IGFBP-3 measurements were made by the method of Blum and Ranke (16) with a few minor modifications.</p>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- Using this assay, normal IGFBP-3 and low cut-off levels at each age (<b>5th percentile</b>) were determined from 312 normal subjects.</p> <p>- These data are summarized in Table 2, along with the ratio of the patients whose IGFBP-3 was less than the mean <b>-2 sd</b> (in parentheses).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비돌림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		

### 비틀림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- Growth hormone deficiency was defined by the peak GH level obtained by at least two stimulation tests (usually arginine and insulin): for CGHD group all GH peaks  $< 5 \mu\text{g/l}$ ; for PGHD group, highest GH peak  $> 5$  but less than  $10 \mu\text{g/l}$ ; for NS group (height less than  $-2\text{sd}$ ), highest GH peak  $> 10 \mu\text{g/l}$ .

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?  
- 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비틀림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

### 적응성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?

- 우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

### 영역 4: 연구진행과 시점

#### 비틀림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:  
중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- Baseline IGF-I and IGFBP-3 levels in the GHD group were determined before GH therapy or at least 6 months after GH therapy had been discontinued. All samples (serum or plasma) were stored below  $-80^{\circ}\text{C}$  for less than 1 year before testing.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?  
- 제시하지 않음

- ☐ 예  
☐ 아니오  
☒ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비틀림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

연번(Ref ID)	15(#62)
1저자(출판연도)	Hasegawa(1993)
평가기준	평가결과
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:          - The subjects were almost identical to those whose IGFBP-3 levels were reported by our group [12].</p>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p>	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:          - IGFBP-3 was measured as reported previously [12, 13, 15]. Basically the IGFBP-3 measuring procedures were similar to those reported by Dr. Blum and Dr. Ranke with a few minor modifications.</p>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - IGF-I and IGFBP-3 levels lower than the 5th percentile for normal controls and mean -2SD for normal controls, respectively, at each age were tentatively defined as the cutoff for GHD.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	



참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- The definitions of classical GHD (cGHD), partial GHD (pGHD) and NS were the following which are similar to those in our previous reports [12-14]: cGHD: all the GH peaks in GH stimulation tests (usually arginine and insulin tolerance tests) are less than 5 ng/m, pGHD: the highest GH peak in the GH stimulation tests is from 5 to 10 ng/ml, NS: at least one GH peak in the GH stimulation tests is more than 10 ng/ml. GH stimulation tests were done at least twice.

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- IGF-I and IGFBP-3 levels of GHD were measured either before GH therapy was started or after GH therapy was discontinued. All the samples (serum or plasma) were kept at -80°C or -110°C for less than 1 year.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	16(#61)
1저자(출판연도)	Hasegawa(1992)
평가기준	평가결과
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- Seventy-three patients with GHD (43 complete GHD and 30 partial GHD) and 93 patients with NS (height&lt;-2SD) were also involved in this study. Among them, about 50% of the patients have been followed up at Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital.</p>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- Measurements were performed in duplicate and in batches of 80 samples by 3 different technicians. To insure the greatest accuracy, samples with initial levels less than 1mg/L were repeated at a dilution of 1: 121.</p>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - IGFBP-3 levels less than <b>2 standard deviations</b> below the mean, at each age were considered to be the cutoff for GHD.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?</p>	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- The definitions of complete GHD (cGHD), partial GHD (pGHD) and NS were the following: cGHD; all the GH peaks of GH stimulation tests (usually arginine and insulin tolerance tests) are less than 5ng/ml, pGHD; the highest GH peaks of GH stimulation tests (usually arginine and insulin tolerance tests) are from 5 to 10ng/ml, NS; at least one GH peak in GH stimulation tests is more than 10ng/ml/.

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:  
 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- GH stimulation tests were done at least twice. IGFBP-3 levels of GHD were measured either before GH therapy was started or after GH therapy was discontinued. The sera for IGFBP-3 were taken and frozen at -80 or -120°C for at most 1 year until assayed.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	17(#68)
1저자(출판연도)	Inoue-Lima(2020)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This cross-sectional study was retrospectively conducted in a tertiary outpatient clinic. Data were collected from clinical charts of children (patients younger than 18 years) with short stature evaluated from 2005 to 2017.</li> <li>- Inclusion criteria were as follows: (1) short stature, defined as the patient's height standard deviation score (SDS) below <math>-2</math> for gender and age, and/or a difference between the patient's height SDS and midparental height SDS <math>&gt;1.5</math> and/or growth velocity rate SDS below <math>-1</math> for gender and age; (2) availability of clinical, anthropometric, auxological, laboratorial, and imaging data in medical records that could warrant the correct diagnosis of the patient's condition; and (3) IGF-1 and IGFBP-3 basal values measured within 6 months from the clinical evaluation.</li> </ul>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with conditions that could possibly influence IGF-1 and IGFBP-3 serum concentrations were excluded: (1) use of recombinant human growth hormone, gonadotropin-releasing hormone analogues, estrogen, testosterone, and glucocorticoids when blood samples were obtained; (2) diagnosis of precocious puberty; (3) chronic decompensated diseases (malnutrition, celiac disease, and hypothyroidism); or (4) identification of clinical conditions that compromise growth, whose diagnosis or treatment decision did not demand the evaluation of the GH/IGF-1 axis (Turner's syndrome, Noonan's syndrome, and skeletal dysplasias).</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>3 환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p>	<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IGF-1 and IGFBP-3 serum concentrations were assayed by a chemiluminescent immunometric assay (IMMULITE®; Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA).</li> </ul>	
<p>1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?		■ 예
- The cutoff value of $-2$ for IGF-1-SDS and IGFBP-3-SDS was considered for the diagnosis of GHD as recommended by the consensus guidelines of the GH Research Society [3] to calculate sensitivity, specificity, and accuracy.		<input type="checkbox"/> 아니오
2		<input type="checkbox"/> 불확실

중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가? 위험: ■ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적용성에 대한 우려

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가? 우려: ■ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

### 영역 3: 참고표준 검사

#### 비둘림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:

- GHD, either congenital or acquired, was defined as a patient with short stature without any recognized clinical condition that compromised growth associated with a documented insufficient GH secretion (maximum GH stimulated level below  $5 \mu\text{g/L}$ ) with 2 provocative tests or with only 1 provocative test combined with (1) severe GHD clinical features (i.e., short stature 3 SD below the mean, decreased growth velocity, characteristic facial features, and truncal obesity); and/or (2) abnormalities of the hypothalamus and pituitary anatomy in a neuroimaging study; and/or (3) a known pathogenic genetic variant associated with GHD.
- GH secretion was evaluated by either clonidine or insulin induced hypoglycemia test following the protocols previously described and after adequate replacement of other pituitary hormone deficiencies in patients with combined pituitary hormone deficiencies.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ■ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? ■ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실  
 - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비둘림이 초래될 수 있는가? 위험: ■ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: ■ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

### 영역 4: 연구진행과 시점

#### 비둘림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:

- Data were collected from clinical charts of children (patients younger than 18 years) with short stature evaluated from 2005 to 2017.
- GH was measured, from 2005 to 2014, with immunofluorometric kit (Delfia® kit; Wallac, Turku, Finland)...

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ☐ 예  
 1 - 제시하지 않음(외래 클리닉을 방문한 환자의 진료기록을 이용하여 후향적으로 수행한 연구임) ☐ 아니오  
☒ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ■ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ■ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	18(#167)
1저자(출판연도)	Jaruratanasirikul(2000)
평가기준	평가결과
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비둘림위험</b>	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- Sixty patients, aged between 5-10 years, with standing height below the third centile for chronological age were included. All patients were followed-up for at least 12 months to evaluate their height velocity.</p>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.</b>	
<b>비둘림위험</b>	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- The levels of IGF-I and IGFBP-3 were determined by immunoradiometric assay (IRMA) using DSL-5600 and DSL-6600 kits, respectively (Diagnostic System Laboratories, Texas, USA).</p>	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - For the diagnostic value of serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations in differentiating the patients with GHDefromNVSS, we used the -2 SDS as the cut-off level.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?</p>	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비둘림위험</b>	

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
- GH levels were measured using radioimmunoassay (RIA). The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) was made on the basis of standing height less than the third centile for age, height velocity less than 4 cm per year, and a maximal GH response less than 10 mIU/L in 2 GH provocative tests. - Screening procedure, including complete blood count, serum chemistry, thyroid function test urinalysis, and bone age based on Greulich and Pyle were done before performing the GH provocative tests which were clonidine and insulin tolerance tests.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - The serum sample for IGF- I and IGFBP-3 measurements were obtained 2-4 weeks before the GH provocative test to avoid the probable stimulating effect of premarin priming. The serum was separated and stored at -20°C until the time of analysis.	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실



연번(Ref ID)	19(#76)	
1저자(출판연도)	Juul(1997)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- Results from GH provocative tests in 203 children (111 boys, 92 girls; mean age, 12.7 [4.6] years [range, 1.1 to 19.9 years]) who were tested because of short stature (height &lt;-2.5 SD) and a low linear-growth velocity for chronologic age (observed for at least a 6-month period) were included in the present study.</p>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적응성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		
		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비뚤림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- Serum concentrations of IGFBP-3 were measured by radioimmunoassay as previously described by Blum et al).</p>		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Test accuracies for IGF-I and IGFBP-3 at various cutoff values are shown in Fig. 1. It can be seen from this figure that a cutoff value corresponding to approximately -2 SD for both IGF-I and IGFBP-3 gives <b>optimal</b> separation of patients with GHD and patients with a normal GH response. Consequently -2 SD was chosen as the cutoff value for both IGF-I and IGFBP-3,	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적응성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		

## 비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- The children were grouped as having either GHD (maximal peak GH level in two independent provocative tests below the cutoff value [GHD]) or a normal GH response (peak GH above the cutoff value). GH provocative testing was performed as a 30-minute arginine infusion (0.5 gm/kg body weight [maximum, 30 gm]) and subsequently as oral use of clonidine (75 ~g/m<sup>2</sup>; Catapresan<sup>®</sup> Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), with blood sampling at -30, 0, 30, 60, 90, and 120 minutes.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?

- The serum GH concentration was determined by different assays. From August 1992 to November 1993, an enzyme-linked immunosorbent assay using a monoclonal antibody (Norditest, Novo Nordisk A/S, Gentofte, Denmark) with a cutoff value of 2.0 tag/L, was used. From November 1993 a time-resolved fluorimetric assay (Delfia, Wailac, Turku, Finland) with a cutoff value of 15 mU/L was used.

2

- Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations were determined on a basal blood sample from all 203 individuals and compared with the peak GH value during the GH provocative test.

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

## 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?

- 우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

## 영역 4: 연구진행과 시점

### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations were determined on a basal blood sample from all 203 individuals and compared with the peak GH value during the GH provocative test.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?

- ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

연번(Ref ID)	20(#78)		
1저자(출판연도)	Karachaliou(1996)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
환자 선택 방법을 기술하시오: - Our study group consisted of 86 children with normal stature, 12 children with GHD and 12 children with the diagnosis of normal variant short stature (NVSS).			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비뚤림위험			
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - Blood samples for determination of IGF- I and IGFBP-3 were obtained from all children. - IGFBP-3 levels were also measured by RIA (Nichols Institute). Intra- and interassay coefficients of variation were 3/6% and 9.4% respectively.			
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - In most GHD children, levels of IGFBP-3 were subnormal (normal range defined by 95 <sup>th</sup> percentile as the upper limit and 5 <sup>th</sup> percentile as the lower limit).	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 3: 참고표준 검사			
비뚤림위험			

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	
- GHD diagnosis was based on clinical appearance, auxological data (height < 3 <sup>rd</sup> percentile and height velocity < 10 <sup>th</sup> percentile) and a maximal GH response of less than 10 ng/ml in at least two stimulation tests (commonly insulin and L-DOPA test). - Provocative tests were performed only in short children and GH values were measured using IFMA (Pharma kit). Maximal peak GH value in any of the tests was used in the analysis.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	21(#89)	
1저자(출판연도)	Koch(1997)	
평가기준	평가결과	
<b>영역 1: 환자선택</b>		
<b>비뚤림위험</b>		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- Insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 were determined for 117 patients with short stature (standing height <math>\leq</math> 3rd percentile according to Swiss standards (26)) at the first visit in our outpatient clinic (from February 1993 – September 1994).</p>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		
		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
<b>비뚤림위험</b>		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Insulin-like growth factor binding protein-3 was determined using a commercial radioimmunoassay (Mediagnost, T bingen, Germany).</p>		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Insulin-like growth factor binding protein-3 levels less than the 5th percentile were defined to be low. Table 2 shows the reference values (5th–95th percentile). (Reference values of our laboratory: area above baseline $120 \pm 22.6 \mu\text{g/l}$ (mean $\pm$ standard deviation), mean growth hormone concentration $> 3 \mu\text{g/l}$ .)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>		

## 비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- Two growth hormone stimulation tests were performed (insulin induced hypoglycaemia and/or arginine test and/or clonidine test) according to standard methods
- Growth hormone deficiency was diagnosed if no peak growth hormone level  $> 10 \mu\text{g/l}$  could be measured in either test. Growth hormone secretion profile: blood samples were taken every 20 min (from 8 p. m. to 6 a. m.) using an indwelling venous catheter. The evaluation was carried out using the Pulsar programme of Merriam and Wachter (28). Reference values of our laboratory: area above baseline  $120 \pm 22.6 \mu\text{g/l}$  (mean  $\pm$  standard deviation), mean growth hormone concentration  $> 3 \mu\text{g/l}$ . The diagnosis neurosecretory dysfunction was made if the growth hormone profile was pathological and growth hormone increased  $> 10 \mu\text{g/l}$  in at least one of the stimulation tests.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?

- 눈가림에 대한 언급은 없으나 특정 프로그램에 따라 (PULSAR program of Merriam and Wachter) 평가되어 중재검사 결과에 영향 없이 해석되었다고 간주함

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

## 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?

- 우려: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

## 영역 4: 연구진행과 시점

### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?

- The **interval of time** between blood sampling for serum insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor binding protein-3 and growth hormone standard stimulation tests was **2-8 months**.

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?

- Growth hormone secretion was evaluated in **39/117** patients (31 males, 8 females, growth rate  $< 10$ th percentile according to Swiss standards (26)) using 2 pharmacological stimulation tests and an overnight secretion profile.
- 해당 **39명의 GHD 의심 환자 내에서** classic GHD(10명), neurosecretory dysfunction(16명), 정상변이 저신장(13명)을 진단함

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?

- 예  
□ 아니오  
□ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

- 위험: ■ 낮음  
□ 높음  
□ 불확실

연번(Ref ID)	22(#102)		
1저자(출판연도)	Martinez(2000)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
환자 선택 방법을 기술하시오:			
- We studied 15 prepubertal short children highly suspicious of GHD based on: 1) severe growth retardation; 2) the presence of typical phenotypic features (frontal bossing, immature face, midfacial hypoplasia, truncal adiposity, fat dimpling, male hypogenitalism, and high-pitched voice); 3) the exclusion of other clinical or endocrinological causes of growth retardation; 4) radiological findings in the magnetic resonance imaging; and 5) association of other hormonal deficiencies.			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - The aim of this <b>double-blind placebo-controlled study</b> was...	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? - We also studied 44 healthy short normal children (10 girls and 34 boys), between 5.0 -17.3 yr old, in whom an evaluation to rule out clinical or endocrinological causes of SS was performed,	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비뚤림위험			
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:			
- IGFBP-3 was measured by immunoradiometric assay using a commercial kit (DSL, Webster, TX).			
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - 임계값을 명확히 제시하지 않고 'above/below normal limit'으로만 기술함	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 3: 참고표준 검사			
비뚤림위험			

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - The same pediatric endocrinologist evaluated all patients. Because clinical evaluation is an important aspect in the diagnosis of GHD, established clinical and laboratory criteria were used to assign short children to diagnosis of either GHD- or non-GH-deficient short stature (SS) (10, 11). This assignment was made according to the clinical and auxological evaluation, previous to test GH reserve. This schedule allows us to evaluate the diagnostic efficiency of GH provocative test under placebo or estradiol (E2), independently of the results of GH response.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - Four weeks later, they were crossed over to the opposite treatment and retested. Because the sequence of administration was <b>random and double-blind</b> , some children received placebo initially, whereas others received E2 first; and both patients and staff members were blind, regarding the order of E2 or placebo administration.	
2	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	
우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - A single daily dose of micronized E2 valerate, po (1 mg for children weighing up to 20 kg and 2 mg for those weighing more than 20 kg), or placebo was administered, at night, to each subject, for 3 days, preceding the GH stimulation test. Four weeks later, they were crossed over to the opposite treatment and retested. Because the sequence of administration was random and double-blind, some children received placebo initially, whereas others received E2 first; and both patients and staff members were blind, regarding the order of E2 or placebo administration. A sequential arginine (0.5 g/kg)-clonidine (100 mg/m <sup>2</sup> ) test was performed on each occasion after basal blood samples had been obtained for 17b-E2, IGF-I, and IGFBP-3. GH was measured in plasma samples obtained at 230, 0, 30, 45, 60, and 90 min after arginine infusion and at 30, 45, 60, 90, and 120 min after clonidine administration, by a polyclonal double-antibody RIA (anti-GH antibody, kindly supplied by National Hormone and Pituitary Program, NIH, Bethesda, MD).	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	
위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	



연번(Ref ID)	23(#105)		
1저자(출판연도)	Mitchell(1999)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비둘림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- We took blood for the measurement of serum IGF-I and IGFBP-3 from 318 children and young adults (184 boys, aged 1.7 to 25.4 years; 134 girls, aged 0.9 to 19.9 years). They were referred <b>consecutively</b> for GH provocation tests to the London centre for paediatric endocrinology based at Great Ormond Street Hospital (glucagon tests 10 µg/kg) and the Middlesex Hospital (insulin tolerance tests, 0.1-0.15 IU/kg).</p>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- Initially, we considered the short children by dividing them into two groups based upon their peak GH response to a provocation test. Group I: growth hormone insufficient (<b>GHI</b>: boys, 92; girls, 56). Group II: non-growth hormone insufficient (<b>non-GHI</b>: boys, 85; girls, 73).</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.			
비둘림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- We measured serum IGFBP-3 using an immunoradiometric assay (IRMA; DSL Webster, Texas, USA).</p>			
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- Using the GH peaks in response to provocation tests as the gold standard method for the diagnosis of GHI, we assessed various cut off points for the IGF-I SDS and IGFBP-3 SDS in terms of their efficiency, sensitivity, and specificity as a single test measurement.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?      우려: ☐ 낮음  
☐ 높음  
☒ 불확실

### 영역 3: 참고표준 검사

#### 비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:  
 - They were referred consecutively for GH provocation tests to the London centre for paediatric endocrinology based at Great Ormond Street Hospital (glucagon tests 10 µg/kg) and the Middlesex Hospital (insulin tolerance tests, 0.1-0.15 IU/kg).  
 - The groups were defined in our study using previously determined GH cut off values specific to the assay in use. In patients undergoing an insulin tolerance test, a cut off value of 13.5 mU/l had been determined for the peak GH response measured by the HYBRITECH assay, below which a diagnosis of GHI could be made. Using a similar critical appraisal of the performance characteristics of the NETRIA assay, the cut off value for a peak GH response to a glucagon test was determined at 35 mU/l.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?      ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?  
 - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨      ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?      위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?      우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

### 영역 4: 연구진행과 시점

#### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:  
 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:  
 - A retrospective analysis was performed on 318 children referred for investigation of short stature.  
 - We took blood for the measurement of serum IGF-I and IGFBP-3 from 318 children and young adults (184 boys, aged 1.7 to 25.4 years: 134 girls, aged 0.9 to 19.9 years). They were referred consecutively for GH provocation tests to the London centre for paediatric endocrinology based at Great Ormond Street Hospital (glucagon tests 10 µg/kg) and the Middlesex Hospital (insulin tolerance tests, 0.1-0.15 IU/kg).

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?  
 - 제시하지 않음      ☐ 예  
☐ 아니오  
☒ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?      ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?      ☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

모든 환자가 분석에 포함되었는가?  
 4 - 혈액을 채취한 환자는 318명이나 분석에 포함된 대상자는 306명임. 분석에 포함되지 않은 환자들에 대한 설명을 제시하지 않음      ☐ 예  
☒ 아니오  
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?      위험: ☐ 낮음  
☐ 높음  
☒ 불확실

연번(Ref ID)	24(#107)	
1저자(출판연도)	Nunez(1996)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
환자 선택 방법을 기술하시오: - One hundred and four children (32 girls) between the ages of 3-16 yr were referred to the Pediatric Endocrinology clinics of the NICHD, NIH (Bethesda, MD), or the University of New Mexico (Albuquerque, NM) for evaluation of short stature with slow growth rate.		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? - Subjects were divided into 3 diagnostic groups depending on the results of GH stimulation tests and overnight spontaneous GH testing (Fig. 1).	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비뚤림위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - Serum IGFBP-3 was measured using a specific high affinity polyclonal antibody directed against the IGFBP-3 $\beta$ -binding subunit, which recognizes the complete IGFBP-3 complex (Endocrine Sciences).		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Classically, the criterion used for abnormal on any test is a value outside the normal range or at least 2 SD below the mean observed in normal subjects. - 여러 임계값(-2 SD, -1.64 SD, -1 SD, -0.5 SD, mean)	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림위험		

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- GH-deficient (GHD) subjects had peak stimulated GH of 7  $\mu\text{g/L}$  or less. One child also had TSH deficiency; the others had apparent isolated GHD.
- Subjects in the borderline (Bord) category either had peak stimulated GH between 7-10  $\mu\text{g/L}$  or peak stimulated GH above 10  $\mu\text{g/L}$  but discordant mean nighttime GH (mNGH) more than 2 SD below the mean for age and pubertal stage.
- Idiopathic short stature (ISS) subjects had both normal results to GH stimulation tests (GH, >10  $\mu\text{g/L}$ ) and mNGH within 2 SD of the mean for age and pubertal stage.
- GH stimulation was performed using arginine, insulin, and L-DOPA or arginine and L-DOPA stimulation tests.

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비틀림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비틀림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- Blood samples were obtained through an iv catheter maintained with heparin. A single serum sample for IGF-I and IGFBP3 determinations was obtained at 0800 h. Blood samples for determination of overnight GH levels were obtained every 20 min from 2000-0800 h. Ethinylestradiol (40  $\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{day}$ ) was given orally for 2 days before the GH stimulation tests in prepubertal children or boys in stage 2 of puberty, starting after the overnight GH test.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비틀림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	25(#116)
1저자(출판연도)	Quigley(2013)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This study screened 73 patients at 21 US institutions for entry to a <b>randomized</b> clinical trial of GH effects on bone and body composition in previously treated childhood onset GH-deficient patients (efficacy and safety data have been reported).</li> <li>- The US cohort from this international study was selected for the analysis reported here because serum GH, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations for all US patients were measured at a central laboratory.</li> </ul>	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Study entry criteria included: age 14-28 years; diagnosis of GHD during childhood/adolescence (either idiopathic or organic [i.e. due to a genetic or structural cause]); GH treatment <math>\geq 1</math> year, completed 6 weeks-5 years before screening; attainment of adult height (height velocity <math>&lt; 1</math> cm/year); no history of spinal or total body irradiation, bone dysplasia, or significant systemic illness. Patients with additional pituitary hormone deficiencies (PHDs) were required to have received stable replacement therapy (thyroxine, glucocorticoids, sex steroids, vasopressin, as needed) for <math>\geq 6</math> months.</li> <li>- 배제 조건을 명시하지는 않았으나 기존에 수행된 RCT 연구 대상자들 중 해당 연구 포함 조건을 명시함</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.	
비뚤림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IGFBP-3 was measured by radioimmunoassay (sensitivity 0.13 mg/L; intra- and interassay CV, 1.9% and 9.2%, respectively [32]). Results were converted to standard deviation scores (SDS) using data for age/sex-matched controls from the same assays.</li> </ul>	
<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>1 - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>2 - Continuous variables (age, weight, BMI, IGF-I, and IGFBP-3 SDS) were tested to determine cut-off values predictive of GHD.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비둘림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - A single stimulation test was sufficient for patients with history of multiple PHDs (MPHD); 2 tests were required for patients with history of isolated GHD. Protocol-preferred stimulation tests included insulin tolerance test (ITT), combined arginine/L-dopa test, and glucagon test.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 눈가림에 대한 언급은 없으나 표준적인 방법을 따라 측정하고 그 결과를 수 치료 제시하여 비둘림위험을 높이는 요소로 평가하지 않음	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비둘림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비둘림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오: - Screening for entry to the adult GH replacement trial included IGF-I and IGFBP-3 measurements followed by GH stimulation testing.	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? - 일부 환자들에서는 한 종류의 자극검사만 수행하였으나 그 대상과 사유를 명시하여 비둘림위험을 높이는 요인으로 평가하지 않음 - A single stimulation test was sufficient for patients with history of multiple PHDs (MPHD)... - The following GH stimulation tests were performed: arginine/L-dopa (48/73 [66%]); arginine alone (11/73 [15%]); ITT alone (7/73 [10%]); ITT/arginine (3/73 [4%]); 1 patient each was tested with ITT/clonidine, ITT/L-dopa, L-dopa alone, and an unspecified test.	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	26(#118)	
1저자(출판연도)	Ranke(2000)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비뚤림위험		
환자 선택 방법을 기술하십시오: - The study was based to a large extent on the data of short children who were treated with recombinant human growth hormone (rhGH) at our hospital between 1987 and 1998.		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? - Based on reference data established in 388 children we have reinvestigated the issue, using data from 392 short children who underwent the same diagnostic procedures between 1987 and 1998 (GHD, n = 187; non-GHD, n = 205, including patients with ISS, n = 76; IUGR, n = 46; and TS, n = 83).	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
비뚤림위험		
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - IGFBP-3 was measured in serum using a specific RIA as previously described [15], but in which we did not use the original polyclonal (rabbit) antibody against natural IGFBP-3.		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - The derived age-related 5th centiles of IGF-I, IGFBP-3 and the 95th centile of IGFBP-2 in this and other published reference studies are illustrated in figure 1.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		
비뚤림위험		

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - Each child underwent at least one GH stimulation test, the results of which served as the criteria for classification into major groups. Maximum GH values below 10 µg/l in two different tests were taken to indicate growth hormone deficiency (GHD).	
1    참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2    참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적응성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오: - Analytical Methods All analytes were measured in serum samples.	
1    중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2    모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3    환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4    모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실



연번(Ref ID)	27(#123)		
1저자(출판연도)	Rikken(1998)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비둘림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- Ninety-six prepubertal children (62 boys, 34 girls), with a mean age of 7.9 (3.6) years (range 0.2-15.2) were recruited into the study. They were followed in the University Hospitals of Amsterdam, Leiden, Nijmegen, Rotterdam and Utrecht, and in the Children's Hospital of the Hague and the Catharina Hospital of Eindhoven.</p>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- Sixty-three (41 male) patients with <b>GHD</b> were selected from the National Registry of Growth Disorders, which contains growth data of nearly all hGH-treated children in the Netherlands (currently 1,055). The maximal GH response during at least two different stimulation tests was <b>&lt; 20 mU/l</b>.</p> <p>- Of the 33 children with <b>ISS</b>, 24 participated in a Dutch multicentre study on the effect of rhGH therapy in children with ISS [26]. Data of another 9 children with ISS were collected from the National Registry. In all these children the GH peak was 120 mU/l during at least one stimulation test, and there were no indications of organic or psychological disorders.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비둘림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- IGFBP-3 levels were determined by specific RIA as described earlier.</p>			
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- ...the percentages of GHD and ISS children with a single or combined biochemical parameter below three different cut-off limits (<b>an SDS of -2, -1, and 0</b>) were compared using...</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - A ROC requires a 'gold standard' for comparison. In this study the conventional cut-off (a maximal GH peak after a standard provocation test of 20 mU/l) was used.	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - Serum GH concentrations were measured by various radioimmunoassay (RIA) and IRMA assays in the local laboratories. Plasma levels of IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 were determined in the endocrine laboratory of the Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, on the spare plasma samples which had been stored at -20° C for 2-9 years.	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
모든 환자가 분석에 포함되었는가? - A spare serum sample obtained before the start of GH treatment was available. All subjects were treated with recombinant hGH (rhGH) during at least 1 year with an injection frequency of 6-7 times/week.	
4 분석에는 4세 이상만 포함하였으나 그 사유와 연령별 대상자 수를 명시함 (Due to the inclusion criteria in the ISS studies [37], all except 1 of these children were older than 4 years. Therefore the GHD children were divided into three age groups and the ISS children into two groups, to allow for proper comparisons.)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	28(#140)	
1저자(출판연도)	Tillmann(1997)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비둘림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- Two hundred and one patients (mean age, <math>9.9 \pm 4.2</math> yr; 117 boys and 84 girls) were recruited to the study on the basis that a GH test was to be carried out for the evaluation of growth failure (<math>n = 187</math>) or reassessment of pituitary function at the end of growth or GH treatment (<math>n = 14</math>).</p>		
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- Sixty patients were diagnosed clinically as GH deficient (group I; Table 1).</p> <p>- Group II comprised 110 short patients, in whom GHD was not suspected by their physicians, but needed to be excluded formally (Table 1). The diagnoses of patients in groups I and II were based on the categories defined in the Kabi Pharmacia International Growth Study.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- Sixty patients were diagnosed clinically as GH deficient (group I; Table 1). In 43 patients this was based in part on medical history [central nervous system (CNS) irradiation, tumors of the hypothalamicpituitary region, and organic hypopituitarism]. In the remaining 17 children, a diagnosis of isolated idiopathic GHD was made on the basis of 1)...., 2)...., and 3) the exclusion of other endocrinopathies and chronic disease.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p>		
<p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		<p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.		
비둘림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Serum IGF-I, after acid ethanol extraction, and IGFBP-3 were measured by RIA using standard commercial kits (Nichols Institute Diagnostics, Somerville, NJ).</p>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- The efficiency, sensitivity, and specificity of all tests at defined cut-off points are shown in Table 2.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
<p>중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?</p>		<p>위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>

<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - A clinical diagnosis of the presence or absence of GHD was made in each case by the physicians responsible for the patient's medical care. All had long-standing experience in the diagnosis and treatment of GHD. - All children had a GH stimulation test (arginine = 90; glucagon = 65; clonidine = 38; insulin = 6; exercise = 2) carried out in a standard manner. If a child had two GH tests, the results of the first test were used in analysis. - We have used clinical assessment of GH status to define groups I (GHD) and II (non-GHD).	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations were measured in a single sample taken before the GH stimulation test.	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? - In the remaining 31 cases, the physicians were unable to assign a definitive classification of GH status. Data from these children have been excluded from the analysis of test performances. - 제외된 환자가 있으나 그 사유와 인원을 명시함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	29(#143)	
1저자(출판연도)	van Doorn(2001)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비둘림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This study was performed on spare EDTA plasma samples from 91 untreated prepubertal children with short stature (mean height SDS <math>\pm</math> SD - 3.20 <math>\pm</math> 0.81) and a slow growth rate (mean height velocity SDS - 0.91 <math>\pm</math> 1.67) which were in part derived from a previous study on the diagnostic value of circulating levels of IGFs and IGFBP-3 for detection of GHD.</li> <li>- The patients had been selected previously from either the National Registry of Growth Disorders or a Dutch multicenter study on the effect of rhGH treatment in children with ISS [12, 16]. All children were treated with recombinant hGH during at least 1 year [12].</li> </ul>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가? - Initially a GH peak of 20 mU/l was used as a cutoff limit to define GHD and idiopathic short stature (ISS) patients.	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - Patients who entered puberty were excluded, as catch-up growth due to GH therapy cannot be separated from the pubertal growth spurt.	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:		
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비둘림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Standard deviation scores (SDS) for height, height velocity, the concentrations of GH (after provocative testing), IGF-I, and IGFBP-3 in plasma were determined as described previously [12].</li> </ul>		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - For each test the <b>optimal cutoff point</b> (i.e. leading to the maximal value of the test's efficiency) and the corresponding results with respect to test's performance are also indicated ( <u>underlined data</u> ).	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- Subjects were initially divided into 2 diagnostic groups depending on the results of GH provocative tests. Patients (n = 59, 38 boys) classified as <b>GHD</b> had peak GH responses of &lt; 20 mU/l during two provocation tests. ... When the GH peak was ≥20 mU/l during at least one stimulation test and there were no indications of organic or psychological disorders, subjects were assigned to the <b>ISS group</b> (n = 32, 18 boys).</p>	
1	<p>참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
2	<p>참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
<p>참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실</p>	
<b>적용성에 대한 우려</b>	
<p>참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p> <p>우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실</p>	
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - This study was performed on <b>spare EDTA plasma samples</b> from 91 untreated prepubertal children with short stature and a slow growth rate... - 정확한 검사과정의 설명 없이 이전 연구와 같이 수행했다고 제시함</p>	
1	<p>중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음</p> <p>□ 예 □ 아니오 ■ 불확실</p>
2	<p>모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
3	<p>환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
4	<p>모든 환자가 분석에 포함되었는가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
<p>연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: □ 낮음 □ 높음 ■ 불확실</p>	

연번(Ref ID)	30(#157)	
1저자(출판연도)	김기중(2000)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비둘림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- 1992년 11월부터 1995년 7월까지 한양대학병원 소아과에 저신장을 주소로 내원한 환자 중 growth data 및 골연령 등을 실시하여 성장양상이 3백분위수 미만이거나 약화형(attenuated) 형태의 성장을 보이면서 골연령이 2세 이상 떨어진 환자 중 clonidine(100-150 <math>\mu\text{g}/\text{m}^2</math>)과 L-dopa(200-250mg/<math>\text{m}^2</math>)를 이용하여 약물자극검사를 실시한 31명의 환자를 대상으로 하였다.</p>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		
		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비둘림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- IGFBP-3의 측정은 약물자극검사 전 혈액을 채취하여 radioimmuno assay(RIA, Diagnostic system laboratories, USA) kit로 측정하였다.</p>		
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - Fig. 1과 2는 이들 세 그룹간에 Hasegawa 등이 정상대조아동군에서 구한 성장호르몬 결핍증 진단의 cut-off IGF- I 과 IGFBP-3 level을 적용한 것이다.	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		
비둘림위험		

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:

- 성장호르몬 정상분비, 부분 및 완전결핍에 대한 판정기준은 clonidine과 L-dopa 두가지 약물을 이용한 유발검사를 시행시 어느 한곳이라도 성장호르몬의 최고혈중농도치가 10ng/mL 이상이 나오면 정상분비아동, 5-10ng/mL시 부분 결핍, 5ng/mL 이하시를 완전결핍으로 보았다.

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 눈가림에 대한 언급은 없으나 표준적인 방법을 따라 측정하고 그 결과를 수 치로 제시하여 비뚤림위험을 높이는 요소로 평가하지 않음	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

#### 적응성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우 려가 있는가?	우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
--	---

#### 영역 4: 연구진행과 시점

##### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오:

- Clonidine과 L-dopa를 이용한 약물 자극검사 후 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 165, 180, 195, 210, 225, 240  
분의 시간별로 여러번 채취한 혈액의 혈청만 -20℃에 보관 후 monoclonal antibody coated tube를 이용한  
immunoradiometric assay(IRMA, Immunodiagnostic system, UK) kit로 성장호르몬을 측정하였다. (중략)  
IGFBP-3의 측정은 약물자극검사 전 혈액을 채취하여 radioimmuno assay(RIA, Diagnostic system  
laboratories, USA) kit로 측정하였다.

1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실



연번(Ref ID)	31(#85)
1저자(출판연도)	김기중(1996)
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비둘림위험	
<p>환자 선택 방법을 기술하십시오:</p> <p>- 1992년 11월부터 1995년 7월까지 한양대학병원 소아과에 저신장을 주소로 내원한 환자 중 growth data 및 골연령 등을 실시하여 성장양상이 3 백분위수 미만이거나 약화형(attenuated)형태의 성장을 보이면서 골연령이 2세 이상 떨어진 환자 중 clonidine(100-150<math>\mu</math>g/m<sup>2</sup>)과 L-dopa(200-250mg/m<sup>2</sup>)를 이용하여 약물자극검사를 실시한 32명의 환자를 대상으로 하였다.</p>	
1	<p>대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p> <p><input type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- 이중 성장호르몬 정상분비아동 11명, 성장호르몬 부분결핍아동 11명, 성장호르몬 완전결핍아동 10명이었으며 성장호르몬 정상분비, 부분 및 완전결핍에 대한 판정기준은 clonidine과 L-dopa 두 가지 약물을 이용한 유발검사를 시행시 어느 한 곳이라도 성장호르몬의 최고혈중농도치가 10ng/ml 이상이 나오면 정상분비아동, 5~10ng/ml시 부분결핍, 5ng/ml 이하 시를 완전결핍으로 보았다.</p> <p><input type="checkbox"/> 예  <input checked="" type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p> <p><input type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
<p>환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>	
적용성에 대한 우려	
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p> <p>우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실</p>	
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비둘림위험	
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:</p> <p>- IGFBP-3의 측정은 약물 자극 검사 전 혈액을 채취하여 radioimmunoassay (RIA, Diagnostic system laboratories, USA) kit로 측정하였다.</p>	
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실</p>
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- Fig.1은 이들 세 그룹간에 Hasegawa등12)이 272명의 정상대조아동군에서 구한 성장호르몬 결핍증 진단의 cut-off IGFBP-3 level을 적용한 것이다. 성장호르몬 완전결핍아동의 IGFBP-3는 비교적 cut-off level 아래로, 성장호르몬 정상분비아동의 IGFBP-3는 cut-off level위쪽으로 위치하고 있음을 보여준다.</p> <p><input type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>
<p>중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: <input type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실</p>	
적용성에 대한 우려	

중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>		
<b>비뚤림위험</b>		
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오: - 성장호르몬 정상분비, 부분 및 완전결핍에 대한 판정기준은 clonidine과 L-dopa 두 가지 약물을 이용한 유발검사를 시행시 어느 한 곳이라도 성장호르몬의 최고혈중농도치가 10ng/ml 이상이 나오면 정상분비아동, 5~10ng/ml시 부분 결핍, 5ng/ml 이하시를 완전결핍으로 보았다.		
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>		
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>		
<b>비뚤림위험</b>		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오: - Clonidine과 L-dopa를 이용한 약물 자극검사 후 각각 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분의 시간별로 여러 번 채취한 혈액의 혈청만 -20℃에 보관 후 monoclonal antibody coated tube를 이용한 immunoradiometric assay(IRMA, Immunodiagnostic system, UK) kit로 성장호르몬을 측정하였으며, IGFBP-3의 측정은 약물 자극 검사 전 혈액을 채취하여 radioimmunoassay(RIA, Diagnostic system laboratories,USA) kit로 측정하였다.		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가? - 표에 제시한 값과 내용 서술에 차이가 있음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실

연번(Ref ID)	32(#161)	
1저자(출판연도)	손미란(2007)	
평가기준	평가결과	
영역 1: 환자선택		
비둘림위험		
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- 2000년 1월부터 2007년 8월까지 부산시내 일개 3차 의료기관을 방문한 7~15세의 환자 중 <b>성장호르몬 결핍증</b>에 해당하는 소아 37명(남 23명, 여 14명)과 <b>특발성 저신장증</b>에 해당하는 소아 231명(남 131명, 여 100명)을 연구대상으로 선정하였다.</p>		
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 대상자 중 염색체 이상, 만성소모성 질환, 저출생 체중아에 해당하는 소아는 연구대상에서 제외하였다.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p> <p>포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p>		
		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)		
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.		
비둘림위험		
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- 대상자의 혈액은 혈청을 분리한 후 -70℃로 저장한 뒤 IGF- I 은 radioimmunoassay(RIA) 방법으로, IGFBP-3는 immunoradiometric assay(IRMA) 방법으로 측정하였다.</p>		
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- 성장호르몬 결핍증 진단기준을 마련하기 위하여 성장호르몬 결핍증 환아와 특발성 저신장증 환아로부터 얻어진 혈중 IGF- I 과 IGFBP-3 농도를 사용하여 ROC 곡선을 그려 절단값(cut-off value)을 구하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비둘림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사		
비둘림위험		

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오: - 성장호르몬 결핍증은 완전결핍증과 부분결핍증을 모두 포함하도록 인슐린과 L-도파를 이용한 성장호르몬 자극검사에 서 성장호르몬 최고치가 10 ng/mL 미만인 경우로 결정하였다. 특발성 저신장증은 소아의 키가 한국소아표준발육표 상 10백분위수 미만에 해당하면서 골연령이 역연령과 일치하는 경우로 진단하였다.	
1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? <div style="text-align: right;"> <input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨 <div style="text-align: right;"> <input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>
참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? <div style="text-align: right;"> 위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>	
<b>적응성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우 려가 있는가? <div style="text-align: right;"> 우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>	
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오: - 제시하지 않음	
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음 <div style="text-align: right;"> <input type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input checked="" type="checkbox"/> 불확실 </div>
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? <div style="text-align: right;"> <input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? <div style="text-align: right;"> <input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가? <div style="text-align: right;"> <input checked="" type="checkbox"/> 예  <input type="checkbox"/> 아니오  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? <div style="text-align: right;"> 위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음  <input type="checkbox"/> 높음  <input type="checkbox"/> 불확실 </div>	

연번(Ref ID)	33(#164)		
1저자(출판연도)	제영수(2014)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- 2009년 1월부터 2012년 12월까지 저신장으로 내원한 소아 중 한국소아표준발육표 2007에 의거하여 3백분위수 미만의 환자 68명(남아 33명, 여아 35명, 연령분포 1-16세)을 대상으로 IGF-I, IGFBP-3, 성장호르몬 자극검사를 시행하였다.</p>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
		위험: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?			
적용성에 대한 우려			
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p>			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비뚤림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- 대상 소아들에서 채취한 전혈은 즉시 원심분리하여 검사를 시행할 때까지 -70℃ 이하에서 냉동 보관하였다. 혈청 IGF-I 농도와 IGFBP-3 농도는 면역방사측정(IRMA)키트(Immunotech; Beckman Coulter, Marseille, France)를 이용하여 측정하였다.</p>			
1	중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가? - 두 검사 모두 각 소아의 연령별 참고치가 달라서 동일한 기준치를 적용할 수 없으므로 시약회사에서 제공하는 연령별 참고치에 비교하여 증가 혹은 감소 여부를 판정하였고 성장호르몬 자극검사를 시행한 소아에서 증가, 감소의 빈도를 조사하였다. - 증가, 감소의 기준이 되는 구체적인 기준을 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?			
적용성에 대한 우려			
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 3: 참고표준 검사			

## 비뚤림위험

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- 성장호르몬 자극검사를 시행한 소아에서 증가, 감소의 빈도를 조사하였다. 성장호르몬 자극검사는 성장호르몬 분비를 자극하는 자극제를 투여하지 않은 상태에서 측정을 하고 자극제인 levodopa 투여 후 60, 90, 120분에, 인슐린 투여 후 30, 60, 90분에, 글루카곤 투여 후 90, 120, 180분에 성장호르몬을 측정(HGH-CTK IRMA kit; DiaSorin SpA, Vercelli, Italy)하였다. 성장호르몬 결핍기준은 각 자극제 투여 후 측정된 성장호르몬 수치가 한 번도 10 mU/L 이상으로 측정된 적이 없을 때로 하였다.

1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?

☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?

2 - 눈가림에 대한 언급은 없으나 표준적인 방법을 따라 측정하고 그 결과를 수 치료 제시하여 비뚤림위험을 높이는 요소로 평가하지 않음

☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

## 적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?

우려: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

## 영역 4: 연구진행과 시점

### 비뚤림위험

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:

중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- 혈청 IGF-I 농도와 IGFBP-3 농도는 면역방사측정(IRMA)키트(Immunotech; Beckman Coulter, Marseille, France)를 이용하여 측정하였다. 두 검사 모두 각 소아의 연령별 참고치가 달라서 동일한 기준치를 적용할 수 없으므로 시약회사에서 제공하는 연령별 참고치에 비교하여 증가 혹은 감소 여부를 판정하였고 **성장호르몬 자극검사를 시행한 소아에서 증가, 감소의 빈도를 조사하였다**. 성장호르몬 자극검사는 성장호르몬 분비를 자극하는 자극제를 투여하지 않은 상태에서 측정을 하고 자극제인 levodopa 투여 후 60, 90, 120분에, 인슐린 투여 후 30, 60, 90분에, 글루카곤 투여 후 90, 120, 180분에 성장호르몬을 측정(HGH-CTK IRMA kit; DiaSorin SpA, Vercelli, Italy)하였다.

1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?  
- 제시하지 않음

☐ 예  
☐ 아니오  
☒ 불확실

2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?

☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?

☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?

☒ 예  
☐ 아니오  
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?

위험: ☒ 낮음  
☐ 높음  
☐ 불확실

연번(Ref ID)	34(#165)		
1저자(출판연도)	지근하(2008)		
평가기준	평가결과		
영역 1: 환자선택			
비뚤림위험			
<p>환자 선택 방법을 기술하시오:</p> <p>- 2000년 1월부터 2007년 8월까지 인제대 부산백병원 소아과에 성장에 관한 평가를 받기 위하여 내원한 환아를 대상으로 하였다.</p>			
1	대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? - 제시하지 않음	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>환자-대조군 설계를 피하였는가?</p> <p>- 대조군은 한국소아발육 표준치상 25-50 백분위에 속한 소아로 잡았다.</p> <p>- <b>정상기를 가진 대조군</b>에서 얻어진 혈중 IGFBP-3 농도를 이용하여서도 ROC 분석을 실시하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
3	<p>해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?</p> <p>- 제시하지 않음</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
<p>포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:</p>			
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?		우려: <input checked="" type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
영역 2: 중재검사(들)			
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.			
비뚤림위험			
<p>중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- 혈청을 분리하여 IGF-I은 radioimmunoassay(RIA) (KIP 1588 BioSource IGF-I-D-RIA-CT Kit, Nivelles, Belgium) 방법으로, IGFBP-3는 immunoradiometric assay (IRMA) (ISO9001 IMMUNOTECH IRMA IGFBP-3 Kit, Marseille, France) 방법으로 측정하였다. 연구 대상자로부터 채취된 혈액은 혈청을 분리한 후 -70℃ 온도하에 저장하여(Ilshin Co., Korea) RIA 방법을 이용하여 매뉴얼에 따라 통상적인 방법으로 혈중 IGF-I 및 IGFBP-3의 농도를 각각 측정하였다.</p>			
1	<p>중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?</p> <p>- 장비(키트)를 통해 결과값이 계산되어 참고표준검사 결과와 관계없이 결과가 나오므로 참고표준검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었다고 판단함</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
2	<p>임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?</p> <p>- 가장 가능성이 높은 절단치는 3,196 ng/mL였고 이때 AUC는 0.889 민감도는 81.82%, 특이도는 81.66%, 양성 예측도는 39.1%, 음성예측도는 96.9%였다. 역시 이를 토대로 정상대조군의 IGFBP-3 농도의 -1 표준편차 값을 기준 절단치로 각각 연령대별로 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도를 측정하였다.</p>	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실	
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?		위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input checked="" type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
적용성에 대한 우려			
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?		우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input checked="" type="checkbox"/> 불확실	

<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:</p> <p>- 성장호르몬 결핍증의 진단은 인슐린과 L-도파를 이용한 성장호르몬 자극검사 상에서 성장호르몬의 최고치가 모두 5 ng/mL 미만인 경우를 성장호르몬 완전 결핍증으로, 10 ng/mL 미만인 경우를 성장호르몬 부분 결핍증으로 진단 후 특발성인 경우만 대상으로 하였다.</p>	
1	<p>참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
2	<p>참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? - 중재검사 수행 이전에 참고표준 기준에 따라 환자군-대조군으로 분류됨</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
<p>참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실</p>	
<b>적응성에 대한 우려</b>	
<p>참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?</p> <p>우려: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실</p>	
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
<p>중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하시오: - 제시하지 않음</p>	
1	<p>중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? - 제시하지 않음</p> <p>□ 예 □ 아니오 ■ 불확실</p>
2	<p>모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
3	<p>환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
4	<p>모든 환자가 분석에 포함되었는가? - 혈중 IGF-I 농도는 31명 모두에서 혈중 IGFBP-3 농도는 29명에서 측정하였다. - 혈중 IGFBP-3 농도를 측정한 29명 모두 분석에 포함됨</p> <p>■ 예 □ 아니오 □ 불확실</p>
<p>연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?</p> <p>위험: ■ 낮음 □ 높음 □ 불확실</p>	