

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOY KISALIĞI OLAN HASTALARDA

ÖZELLİKLER ve ETİYOLOJİK DAĞILIM

Dr. SİBEL ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOY KISALIĞI OLAN HASTALARDA

ÖZELLİKLER ve ETİYOLOJİK DAĞILIM

DANIŞMAN: Prof. Dr. SERAP TURAN

DANIŞMAN YARDIMCISI: Uzm. Dr. SAYGIN ABALI

Dr. SİBEL ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, fikirleriyle tezime ışık tutan hocam Sayın Prof. Dr. Serap TURAN'a

Tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı sağlayan Sayın Prof. Dr. Abdullah BEREKET'e,

Gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Anabilimdalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülnur TOKUÇ'a,

Tezimin tasarlanması, yürütülmesi ve yazım aşamasında benden desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Saygın ABALI'ya,

Asistanlığım süresince yakın destek ve ilgilerini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Serpil BAŞ, Sayın Uzm. Dr. Sevda ÇAM, Sayın Uzm. Dr. Lala MAMADOVA, Sayın Uzm. Dr. Azad AKBERZADE, Sayın Dr. Ziya GURBANOV ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma,

Tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen dostlarım Gamze ÖZTÜRK, Esra ÇAĞLAR, Sarp ÇAĞLAR ve Murat AYKUT'a,

Bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili annem Sema, babam Ayhan ve kardeşim Mehmet SOYCAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan sevgili eşim Cem ÖZCAN'a,

içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Sibel ÖZCAN

2015

ÖNSÖZ……II

İÇİNDEKİLER……...III

KISALTMALAR……V

TABLOLAR……..…VII

ŞEKİL DİZİNİ……VIII

ÖZET……...IX

ABSTRACT……XI

1. GİRİŞ……..1

2. GENEL BİLGİLER……...3

2.1 Normal Büyüme…….....3

2.1.1 Büyüme dönemleri……...…….……...3

2.1.2 Büyümenin Fizyolojisi…….5

2.2 Büyümenin Değerlendirilmesi…….14

2.2.1 Büyüme Hızı……...15

2.2.2 Büyüme Eğrileri (Persentil Eğrileri) ……...15

2.2.3 Standart Deviasyon Skoru (SDS)……..…16

2.2.4 Vücut Ölçümlerinin Alınması……...16

2.2.5 Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları……...17

2.2.6 Vücut Kitle İndeksi……...….18

2.2.7 Erişkin Boyu Öngörme Yöntemleri……...……..19

2.3 Boy Kısalığı……...19

2.3.1 Boy Kısalığının Etiyolojisi…….19

2.3.1.1 Primer Büyüme Bozuklukları……...21

2.3.1.2 Sekonder Büyüme Bozuklukları……...30

2.3.1.3 IGF Eksikliği……...35

2.3.1.4 İdiyopatik Boy Kısalığı……...41

2.3.2 Boy Kısalıklarına Yaklaşım…….….42

3. HASTALAR ve YÖNTEM……49

3.1 İstatistiksel Analiz……..53

3.2 Etik Kurul Onayı……...…...53

4. BULGULAR…….....…54

4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri…….....54

4.1.1 Yaş Grupları ve Cinsiyet Oranları…….....54

4.1.2 Pubertal Durum Değerlendirmesi…….....55

4.1.3 Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi……56

4.1.4 Anne-Baba Boylarının Değerlendirilmesi……....……57

4.1.5 Doğum Özellikleri ve Antropometrik Veriler……....….58

4.2 Laboratuvar Sonuçları …….....59

4.3 Boy Kısalığının Etiyolojik Dağılımı……60

5. TARTIŞMA…….....67

5.1 Boy Kısalığında Laboratuvar Değerlendirme……...…69

5.2 Boy Kısalığında Etiyolojik Dağılım……....73

6. KAYNAKLAR……..…76

KISALTMALAR

ABD	Amerika birleşik devletleri
ABK	Ağır boy kısalığı
AGA	Gestasyon yaşına göre uygun
ALS	Asit Labil Subunit
Arg	Arginin
BH	Büyüme Hormonu
BHE	Büyüme hormonu eksikliği
BHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
BHUT	Büyüme hormonu uyarı testi
Bmp4	Bone Morphogenetic Factors
CDC	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi
CS	Koriyonik Somatomamotropin
ÇHHE	Çoğul hipofizel hormon eksikliği
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
Fgf	Fibroblast Büyüme Faktörü
FGFR-3	Fibroblast Büyüme Faktörü tip3 reseptörü
GHBP	Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
hGH-V	Büyüme Hormonu Varyantı
ICP	Infancy-Childhood-Puberty
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
IGFBP	IGF Bağlayıcı Protein
IL-1B	İnterlökin-1B
ISDS	Uluslararası İskelet Displazisi Derneği
IUBG	Intrauterin büyüme geriliği
IUGR	Intrauterin büyüme geriliği
JAK2	Janus Kinase 2

KIGS	Kabi international growth study
LGA	Gestasyon yaşına göre büyük
LWS	Leri-Weill sendromu
MPH	Mid parental height (Hedef boy)
NCHS	Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Merkezi
OD	Otozomal dominant
PAH	Öngörülen erişkin boy
PD	Piridostigmin
PTPN11	Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 11
SD	Standart sapma
SDS	Standart sapma skoru
SGA	Gestasyon yaşına göre küçük
Shh	Sonic Hedgehog
SHOX	Short-stature homebox geni
TGF-ß	Transforming Growth Factor-ß
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TOÇBİ	Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi Projesi
UPD	Uniparental dizomi
VKİ	Vücut kitle indeksi
Wnt	Wingless

TABLOLAR

Tablo 2.1. Boy kısalığı etiyolojik sınıflandırması

Tablo 2.2 Turner Sendromunda iskelet sistemi bulgularının görülme sıklıkları

Tablo 2.3 SHOX defekti skorlama sistemi

Tablo 2.4 Noonan sendromu tanı kriterleri

Tablo 2.5 Multiple Hipofiz Hormon Eksikliği

Tablo 4.1.1 Puberte Evrelerine Göre Başvuru Antropometri Verileri

Tablo 4.1.2 Vücut Oranlarına Göre Hastaların Özellikleri

Tablo 4.1.3 Ailede Boy Kısalığı Varolan ve Olmayan Hastaların Özellikleri

Tablo 4.1.4 Gestasyon Yaşına Göre Küçük Olan-Olmayan Hastaların Özellikleri

Tablo 4.3.1 Boy Kısalığının Etiyolojik Dağılımı

Tablo 4.3.2 Sendromik Boy Kısalığı Dağılımı

Tablo 4.3.3 Kronik Hastalıkların Dağılımı

Tablo 4.3.4 İskelet Displazisi Dağılımı

Tablo 4.3.5 Tanı Gruplarına Göre Ağır Boy Kısalığı Sıklığı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 ICP-büyüme modeli

Şekil 2.2.1 Multiple Hipofiz Hormon Eksikliği

Şekil 2.2.2 Konjenital Büyüme Hormonu Eksikliği Yüz Görünümü

Şekil 2.5 Multiple hipofiz hormon eksikliği

Şekil 4.1.1 Hasta Sayısına Göre Cinsiyet Dağılımı

Şekil 4.1.2 Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

Şekil 4.1.3. Tanner Evreleri

ÖZET

Bir Çocuk Endokrinoloji Kliniğine Boy Kısalığı Nedenli Başvuran Hastalarda Özellikler ve Etiyolojik Dağılım

Amaç: Boy kısalığı, Çocuk Endokrinoloji Kliniklerine başvuru nedenleri arasında ilk sıralardadır. Büyüme hormonu tedavisinin endikasyonlarının genişlemesi ile çocuk endokrinoloji polikliniklerine boy kısalığı nedeniyle yönlendirilen çocuk sayısı artmaktadır. Ancak bunların çok azı tedaviden yarar görebilecek boy kısalıklarıdır. Bu çalışmada genel pediatri ve diğer yandal polikliniklerinden seçilmiş hastaları kabul eden bir Çocuk Endokrinoloji Kliniğinin kısa boylu hastalarındaki etiyolojik dağılımın sunulması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuru boyu 3 persentilin altında olan ve/veya izlemde 3 persentilin altına düşmüş olan 1519 hasta (693 K) çalışma grubunu oluşturdu. Retrospektif olarak hastaların klinik bilgileri, antropometrik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucu aldıkları tanılara göre gruplandırıldı. Büyüme hormonu (BH) eksikliği tanısı için antropometrik kriterlerin yanısıra uyarı testinde pik BH değeri <7 ng/ml olması, IGF1 ve IGFBP3 düşüklüğü ve büyüme hızının yetersiz olması kriterleri alındı.

Bulgular: Hastaların başvuru yaşı 10,2±4,2 yıl (0,2 – 19,2) idi. Başvurudaki boy standart deviasyon skorları (SDS) -3,1±1,0 idi. Ağır boy kısalığı (<-3,0 SDS) oranı % 41,5 idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) SDS -0,3±1,0'di. VKİ SDS <-2 olan hasta oranı %1,2, obezite oranı (>1.64 SDS) %3,1 idi. Orantısız boy kısalığı oranı %15,7 idi. Hedef boy (n=1255) SDS -1,4±0,9 saptandı. Başvuru boy SDS ile hedef boy SDS arasında kızlarda korelasyon saptanırken (r=0,157, p<0,001); erkeklerde saptanmadı (r=0,030, p=0,436). Anne ve/veya babada boy kısalığı (<-2 SDS) olma oranı % 47,1 ve SGA oranı %20,8'di. Ağır boy kısalığı olan annelerde SGA'lı bebek doğurma oranı daha yüksekti (%33,3 vs %19,4, p=0,003). Hastaların %33,0'ünde normalin varyantı (ailevi±konstitusyonel) kısalık olduğu görüldü. Genetik ve/veya klinik olarak belirlenmiş bir sendromu olan veya multipl konjenital anomali/mental geriliğin eşlik ettiği sendromik boy kısalıkları %18,4 idi. Endokrin bozukluklara bağlı %12,7, kronik hastalığa bağlı %10,7, IUGR'a bağlı %5,9, iskelet displazileri %4,1 olarak saptandı. Hastaların % 4,7 si

idiyopatik boy kısalığı idi % 8,4'ünde ise takipsizlik nedeniyle etiyoloji belirlenemedi. Sendromik boy kısalıkları içinde Turner sendromu (n=59), Down sendromu (n=23), Noonan sendromu (n=21), Silver Russel sendromu (n=17) sık nedenler olarak saptandı. Toplam popülâsyonda Turner Sendromu %3,9 (kızlarda %8,5) olarak saptandı. Endokrin nedenlerden izole büyüme hormonu eksikliği % 6,8 çoğul hipofizer hormon eksikliği (konjenital/edinsel) %3,5, hipotiroidi %1,6 idi. Çölyak antikorları tüm olguların %46'sında taranmış ve tarananların %3'ünde pozitif saptanmıştı. Çölyak antikor pozitiflerin %43'ünde endoskopi Çölyakla uyumluydu. Böylece Çölyak hastalığı tanı oranı %0,6 idi. Sitogenetik analiz kızların %47'sinde yapılmıştı; bu karyotiplerin %18'i turner sendromu ile uyumluydu. Ağır boy kısalığı olan (<-3SDS) olgularda iskelet displazisi ve endokrin nedenler daha sık iken, ağır olmayan boy kısalıklarında normalin varyantı, idiyopatik, kronik hastalığa ve IUGR'a bağlı boy kısalıkları daha sık idi ($p<0.001$).

Yorum: Çalışmamızda normalin varyantı boy kısalıkları literatüre göre düşük, sendromik boy kısalıkları ise daha yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni olarak genel pediatri polikliniğinden hastaların seçilerek gönderilmiş olması düşünülmüştür. Nitekim popülâsyonumuzun boy SDS si -3,1 ve ağır boy kısalığı oranının (boy SDS<-3) %42 olması bunu desteklemektedir. Popülâsyonumuzda izole BH eksikliği %6,8 ve çoklu hipofiz hormonu eksikliği oranları %3,5 olup literatürle uyumludur. Boy kısalığı ağırlaştıkça endokrin nedenler ve iskelet displazileri olasılığı artmaktadır.

ABSTRACT

Etiologic Distribution and Characteristics of Patients with Short Stature in aPediatric Endocrinology Clinic

Objective: Short stature is at the first place among the reasons of the presentation to the pediatric endocrinology clinics. Increasing number of children with short stature (SS) has been referring to the endocrinology department for growth hormone therapy. However, very few of them have growth hormone deficiency and/or benefit from growth hormone treatment. In this study, we aimed to analyse the etiological factors in patients with short stature in a University Pediatric Endocrinology Clinic, in which patients usually referred from general paediatrics clinic with high likely endocrinological problems after primary screening.

Methods: 1519 patients (693 F) with height under 3 percentile and /or during the follow-up fallen below the 3 percentile were included in the study. A retrospective clinical data of the patients were analysed for the diagnosis and the anthropometric, radiological and laboratory data of the patient were evaluated. For the diagnosis of growth hormone deficiency; the criteria of peak growth hormone level under 7 ng/ml in stimulation test, low IGF-1 and IGFBP3 levels and insufficient growth rate were used.

Results: Presenting age of patients was 10.2 ± 4.2 years (0.2-19.2). Initial height standard deviation scores (SDS) was -3.1 ± 1.0. Severe SS (<-3.0 SDS) was detected in 41.5% of the cases. Body mass index (BMI) SDS was -0.3 ± 1.0. Only the %1.2 of the patients had BMI SDS of <-2. Disproportionately short stature was detected in 15.7% of the cases. Target height (n = 1255) SDS was -1.4 ± 0.9. The height SDS and target height SDS was significantly correlated in girls ($r = 0.157$, $p < 0.001$); but not in boys ($r = 0.030$, $p = 0.436$). The short stature was detected in 47.1% of mother and/or father (<-2 SDS). The 20.8% of our population have small for gestational age. SGA birth rate was more prevalent in the mother with severe short stature (33.3%). The most prevalent aetiology of SS was familial and/or constitutional SS (33.0%). Second prevalent aetiology in our population wwas syndromic short stature (18.4%). The endocrine disorders, chronic diseases, IUGR, skeletal dysplasia and idiopathic short stature were the other determined aetiologies in population as 12.7%, 10.7%, 5.9%, 4.1%, and 4.7% of the

population, respectively. Aetiology could not be determined in 8.4% of the patients due to lost in follow-up. In syndromic SS group, Turner syndrome (n =59) and Down syndrome (n = 23), Noonan syndrome (n = 21), Silver Russell syndrome (n = 17) were the commonest causes. Turner Syndrome was detected in 3.9% of the population and 8.5% of the females. Cytogenetic analysis was performed in 47% of girls; 18% of this karyotype was consistent with Turner syndrome. As the endocrine causes, isolated growth hormone deficiency in 6.8%, multiple pituitary hormone deficiency (congenital/acquired) in 3.5%, hypothyroidism in 1.6% of the population was detected. The 46% of all patients were screened for celiac antibodies and positive in 3% of the screened cases. And, endoscopy was performed in 43% of cases with positive Celiac antibodies. And, Celiac disease was detected in 0.6% of the population. In patients with severe SS (Height <-3SDS), skeletal dysplasia and endocrine causes were more common, while, variant of normal, idiopathic, chronic disease and IUGR were more common in cases with nonsevere SS (Height between -2 SDS and -3 SDS) ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, the ratio of variant of normal short stature was lower than previous studies in a SS population with more severe cases. When short stature gets more severe, the possibility of endocrine and syndromic causes with skeletal dysplasias is increasing. Mother with severe SS has a higher risk for having a short child due to IUGR birth.

1. GİRİŞ

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik büyümedir. Büyüme aynı zamanda çocuğun genel sağlık durumunun bir göstergesidir. Çocukta sağlık durumunu bozan hemen her durum büyümeyi yavaşlatır, durdurur veya normalden saptırır. Çocuk sağlığı izleminde büyüme ve gelişmenin takibi önemlidir ve genellikle, normal büyüme paterni, sağlığın iyi olduğunun bir göstergesidir (1). Bu nedenle büyümenin normalin altında olması aileleri ve hekimleri endişelendiren bir durumdur ve boy kısalığı, Çocuk Endokrinoloji Polikliniklerine en sık başvuru nedenleri arasındadır. Büyüme hormonu tedavisinin endikasyonlarının genişlemesi ile çocuk endokrinoloji polikliniklerine boy kısalığı nedeniyle yönlendirilen çocuk sayısı da artmaktadır. Ancak bunların çok azı tedaviden yarar görebilecek boy kısalıklarıdır.

Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde normallerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Antropometrik ölçümlerle ilgili ilk düzenli kayıtlar 18. yüzyıla dayanmaktadır ve 19. yüzyılın sonunda Franz Boas tarafından çağdaş büyüme araştırmalarının temeli atılmıştır. Kısa bir süre sonra Türk toplumunda çocuklarla ilgili antropometrik araştırmalar başlamıştır ve kapsamlı çalışmalar 1930'lu yıllardan itibaren hızlanmıştır (2). Ülkemizde sağlıklı Türk çocuklarının büyüme eğrilerileri ilk kez 1978 yılında yayınlanmış ve bu veriler 1950'li yıllarda doğmuş varlıklı ailelerin çocuklarının longitidunal takibinden elde edilmiştir (3). Otuz yıl sonra, Türk çocukları için büyüme eğrileri yenilenmiş ve bu eğrilerin 2000 Amerika Birleşik Devletleri standartlarına daha yakın olduğu görülmüştür(2, 4, 5).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) ve Sağlık Bakanlığı tarafından organize edilen Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi Projesi (TOÇBİ) de ülke genelinde çocukların büyümeleri konusunda bilgi sağlamaktadır. TNSA 2013 raporuna göre 5 yaş altı çocuklarda boy kısalığı %9,5 ve TOÇBİ çalışmasında 6-10 yaş arası çocuklarda boy kısalığı %5 oranında saptanmıştır (6,7). Önceki yılların TNSA çalışmaları ile karşılaştırıldığında son 20 yılda boy kısalığı oranının yarı yarıya azaldığı görülmektedir (8). Bu durum yüzyılın trendi ile de açıklansa da; beslenme koşullarının iyileşmesi ve enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması ile ilişkisi şüphe götürmemektedir.

Boy kısalığı, büyüme dönemindeki çocuk ve ergenler için önemli bir psikososyal sorun oluşturmaktadır. Boyu kısa olan çocuklar, hem olası patolojik nedenlerin saptanması hem de tedavi olanaklarının değerlendirilmesi için izlenmeli ve tetkik edilmelidir.

Günümüzde sağlık hizmetleri sunumunda Çocuk Endokrinolojiye ulaşmak nispeten daha kolay olmakla birlikte toplumsal çalışmalarda saptanan boy kısalığı hastalarının birçoğu Çocuk Endokrinoloji kliniklerince değerlendirilmemektedir. Bu ünitelerde daha sıklıkla ağır boy kısalıkları ile etiyolojisinde patolojik bir neden saptanan hastalar izlenmektedir.

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesinde boy kısalığı nedeni ile izlenmekte olan hastaların klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerinin gözlemsel bir çalışma ile tanımlanması hedeflenmiştir. Ayrıca, ağır boy kısalığı oranı, etiyolojik dağılım, erişkin boy sonuçları ile diğer klinik özelliklerin tanımlanması amaçlanmıştır.

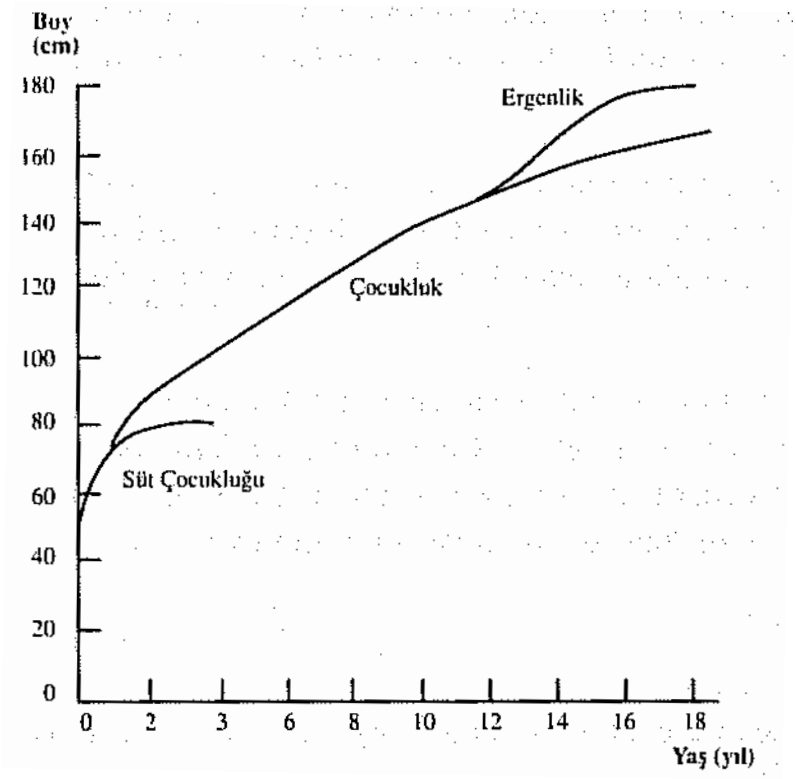
2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Normal Büyüme

Büyüme, hücre sayısında ve büyüklüğünde artış ile vücut hacminin ve kütlesinin artmasıdır. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlev kazanmasını ifade eden bir terimdir (1). Büyümenin değerlendirmesi doğru ölçümler ve izlem ile mümkündür. Çocukluk çağında izlemde, anatomik ve fizyolojik özelliklerin yaşa göre farklılıklar gösterdiği bilinmelidir.

2.1.1 Büyüme dönemleri

Karlberg boy büyümesini süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere üç dönemde incelemektedir (9). *Infancy-childhood-puberty (ICP)* büyüme modeli olarak adlandırılan bu model büyümeyi etkileyen faktörler ve büyüme hızlarındaki değişikliğe dayanmaktadır. Doğumdan sonraki ilk 2-3 yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme süreci; fetal yaşamda da etkili olan büyüme faktörleri ile doğumdan sonraki beslenmenin ortak etkisini yansıtır. Beslenmenin etkisi bu dönemde son derece belirgindir. 2-3 yaşlarından 9-10 yaşlarına kadar uzanan dönemde çevresel faktörler bir ölçüde etkili olmakla beraber; büyüme hormonu, boy büyümesini etkileyen en önemli faktördür. Ergenlik döneminde ise cins steroidlerinin etkisi gözlenir. Tiroid hormonu, postnatal yaşamın her döneminde büyümeyi etkiler.



Şekil 2.1 ICP-büyüme modeli (9)

İntrauterin Dönem: İntrauterin büyüme haftada 1,2-1,5 cm civarındadır ve fetusun boyu 18. gestasyonel haftasında 25 cm'ye ulaşır. Büyüme hızı doğumdan hemen önce haftada 0,5 cm'ye kadar düşer. İntrauterin büyümeye birçok intrinsik ve ekstrinsik faktör etki ederek doğum boyunu ve ağırlığını etkiler. Büyüme hormonal olarak; insülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) tarafından kontrol edilir. Doğum sonrası büyümede etkili olan büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonlarının, intrauterin somatik büyüme üzerine etkisi çok azdır.

Süt Çocukluğu Dönemi: Doğumdan sonra büyüme hızlıdır ve ilk yıl 25 cm olan büyüme hızla azalarak ikinci yıl 15 cm'ye düşer. Büyümedeki yavaşlama IGF-1 etkisinin primer olarak BH etkisine geçişi ile eş zamanlıdır. Büyüme eğrisi ve persantil sapmaları hayatın ilk 2-3 yılı için olağandır. Genetik potansiyele geçişe bağlı persantil sapmaları tipik olarak 9-12. aylarda görülür ve 12-28 aylar arasında belirgin hale gelir ve büyüme eğrisinde sapma dikkat çeker. Uzun boylu

anne-babadan dünyaya gelmiş gelmiş kısa çocuklar presentil atlayıp, genetik potansiyeli olan persentil eğrilerine ulaşırken, kısa boylu anne babadan iri olarak doğmuş bebek persentil kaybeder. Süt çocukluğu döneminde beslenme, büyüme hızının en önemli belirleyicilerindendir. Tiroid hormonu da bu dönem büyümede önemli bir yere sahiptir. Tiroid hormonu eksikliğinde kemiklerin olgunlaşması geri kalır. Ayrıca, tiroid hormonu BH salgısını da etkiler.

Çocukluk Dönemi: Çocukluk dönemi, 2 yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar uzanan süreçtir. Büyüme hızı diğer dönemlere göre düşük olmasına rağmen; süresi daha uzundur. Ortalama büyüme hızı 2-4 yaş arasında 7 cm/yıl, 4 yaşından puberteye kadar 5 cm/yıl'dır. Hedef boy persentilini 2 yaş civarında yakalayan çocuğun, bu dönemde genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide, persentil eğrisini takip etmesi beklenir. Çocukluk dönemi büyümede, çevresel etkenlere ek olarak; büyümenin temel belirleyicileri olan tiroid hormonu ve BH etkilidir.

Ergenlik Dönemi: Pubertede büyümenin ikinci hızlı dönemi gerçekleşir. Bu dönemde, başta östrojen ve testesteron olmak üzere seks steroidleri; büyüme hormonu, tiroid hormonu ve beslenme önemlidir. Kızlarda gonadlardan salgılanan östrojen, erkeklerde ise gonadlardan salgılanan testesteronun periferik dönüşümü ile oluşan östrojen, BH salgısını artırır. Ayrıca östrojen büyüme plağında IGF-1 yapımını uyararak kondrosit proliferasyonunu doğrudan uyarır (10). Bu etki düşük östrojen seviyelerinde de görülür; yüksek düzeylerde ise osteoblastları etkileyerek epifiz plağının kapanmasına ve böylece uzun kemiklerde büyümenin sonlanmasına neden olur. Kızlar pubertenin erken döneminde, meme gelişimi evre 2-3'de iken zirve büyüme hızlanması yaparlar. Erkekler zirve büyümeyi pubertenin geç döneminde, testis volümü 12-15 ml iken gösterirler. Zirve büyüme sürecinde kızlar ortalama 9 cm/yıl, erkekler 10,3 cm/yıl uzarlar. Kızlar menarş gerçekleştiğinde, erişkin boyunun %97,5'ine ulaşmışlardır. Her iki cins de puberte sonunda erişkin boyunun %99'unu tamamlamıştır (1).

2.1.2 Büyümenin Fizyolojisi

Sağlıklı çocuklarda bu karmaşık sürecin benzer şekilde işleyebilmesi için genetik faktörler, hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri ile birçok dış ortam faktörü etkilidir.

Hipofiz bezi

Hipofiz, kraniyum tabanında sfenoid kemik içindeki *sella turcica'*da yer alır. Vücutta endokrin işleyişin ana kontrol merkezi olarak kabul edilirken; son dönemde beynin, özellikle hipotalamusun ana kontrol merkezi olduğu kabul görmektedir. Hipofiz, embriyolojik olarak iki farklı kaynaktan köken alır. Primitif oral kavitenin bir divertikülü olan Rathke kesesinden adenohipofiz oluşurken, ön beyin tabanında yer alan nöral ektodermden de nörohipofiz gelişir (11).

Adenohipofiz; hipofizin %80'ini oluşturur ve *pars distalis* (pars anterior veya ön lob), *pars intermedia* ve *pars tuberalis* (pars infundibularis veya pars proksimalis) olmak üzere üç bölümden oluşur. Adenohipofizin en geniş kısmı olan *pars distalis*, hormon üreten hücrelerin büyük kısmını içerir. *Pars intermedia*, tipik olarak iyi gelişmemiş bir yapıdır ve çok sayıda kistik boşluktan oluşur. *Pars distalis* ve *pars intermedia* Rathke kesesinin artığından gelişmiş olan bir yarık ile ayrılır. Bu yapıdan kist gelişimi (Rathke kleft kisti) sık görülen bir durumdur ve bir varyasyon olarak kabul edilmektedir. Ön hipofizin gelişimi, oral ektodermin ventral diensefalondaki bazı faktörlere bağlıdır. Arka hipofiz (nörohipofiz), infundibuler dal veya hipofiz sapı, *tuber cinereum*'un *median eminens'*i ve nöral lobdan oluşur.

Arka hipofiz; hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik nukleusunun magnosellüler nöronlarının aksonal uzantılarını içerir ve oksitosin ve vasopressin üretir (12). Nörohipofizin büyümenin düzenlenmesinde bilinen etkisi yoktur.

Hipotalamus ve hipofizin embriyolojik gelişimi karmaşık birçok sinyal molekülü ve transkripsiyon faktörünün kontrolündedir**.** Hipofizin gelişiminde rol alan sinyal molekülleri oral ektodermden veya nöroektodermden kaynak alır. Oral ektoderm kaynaklı Shh (*sonic hedgehog*) ve nöroektoderm kaynaklı Nkx2.1, Fgf8 ve diğer Fgf'ler (*fibroblast growth factor*), Bmp4 (*bone morphogenetic factors*) ve Wnt (*wingless*) başlıca sinyal molekülleri olarak sıralanabilir. Bu moleküller Hesx1, Lhx3 ve Lhx4 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve baskılanmasında rol alır. Ayrıca hücre farklılaşmasında uygun ortamı sağlayan morfojenler olarak da görev alırlar. Sox, hipofizer kök hücre proliferasyonunda ve farklılaşmanın en erken

evrelerinde yer alan bir transkripsiyon faktörüdür. Farklılaşmaya geçişte, Prop1 ve Notch sinyal yolu rol oynar. Birçok genin ekspresyonu ile ortaya çıkan pek çok transkripsiyon faktörü ve sinyal molekülü ile ön hipofizin gelişimi sağlanır (13).

Erişkin hipofizinin ortalama boyutu 13x9x6mm'dir ve ağırlığı 400–900 mg arasında değişir. Hipofiz kadınlarda erkeğe göre daha ağırdır ve tipik olarak pubertede ve gebelikte ağırlığı artar. Yenidoğanlarda ise, hipofiz bezinin ağırlığı yaklaşık 100 mg'dır (13).

Sella turcica hacmi hipofiz boyutu için iyi bir ölçüttür ve hipofiz hipoplazisinde boyutu azalabilir (14). Hipofiz boyutunda, sella turcicanın boyutundan bağımsız olarak da değişkenlik olabileceği de akılda tutulmalıdır. Hipofiz bezi, üst kısımda *diyafragma sella* ile çevrilidir ve optik kiazma ile komşudur. Optik kiazma ile hipofiz arasındaki anatomik komşuluk; septo-optik displazide olduğu gibi, hipotalomo-hipofizer bozukluklar ile optik kiazma hipoplazisi birlikteliği açısından önemlidir (15). Bu nedenle, konjenital görme kaybı veya nistagmusu olan hastalar başlangıçta ve izlemde gelişebilecek hipopituitarizm açısından incelenmelidir. Ayrıca, hipofiz tümörlerinin optik kiazmaya basısı görme bozukluğuna neden olabilir. Sellar tümörlerin suprasellar bölgeye doğru büyümesi ilk olarak görme bozuklukları veya periferik görmede ilerleyici bozulma ile bulgu verebilir.

Hipofizde portal dolaşımın varlığı normal hipofiz fonksiyonları için önemlidir. Hipofiz bezinin kan dolaşımı internal karotis arterin dalı olan superior ve inferior hipofizyal arterlerden sağlanır. Superior hipofizyal arterin ön ve arka dalları infundibulumda ve hipofiz sapının proksimal kısmında sonlanır. İnfundibulumda sonlanan nöronlarda oluşan hipotalamik peptidler, hipofizer portal dolaşımın primer pleksusuna girer ve portal venlerle ön hipofize taşınır. Bu portal dolaşım, hipotalamusun nöronları ile ön hipofiz hücrelerinin bağlantısını sağlar. Nörohipofizin kan dolaşımı ön hipofizden ayrıdır; fonksiyonlarının düzenlenmesinde hipofizer portal dolaşım etkin değildir ve doğrudan nöronal bağlantılarla kontrol edilir (16).

Büyüme hormonu

BH, ön hipofizdeki somatotrop hücrelerden salınan, tek zincirli, glikozillenmemiş, 191 aminoasitten oluşan 22-kd'lik bir proteindir. Paralel-antiparelel yerleşimli 4 heliksten oluşur ve sistein 53-165 ve 182-189 arasında iki disülfid bağ içerir. 217 aminoasitli öncül BH, endoplazmik retikulum lümeninde taşınır ve post-translasyonel modifikasyonlar sonucu oluşan matür protein, Golgi aygıtı ve sekretuvar veziküllere taşınır. Hipofizde üretilen BH'nun %75'i 22-kd'lik matür formundadır. BH; prolaktin, plasentadan üretilen koriyonik somatomamotropin (CS, plasental laktojen) gibi pek çok proteine yapısal olarak benzerdir . 22-kd büyüklüğündeki BH varyantı (hGH-V) ise plasentadan da salgılanır. Bu varyant, hipofizer BH'den 13 aminoasit farklılık gösterir. BH, prolaktin ve plasental laktojenin genleri farklı kromozomlarda yer almasına rağmen, ortak yapısal organizasyondadır ve ortak bir genden köken aldıkları düşünülmektedir (13). BH geni, *GH1*, 17. kromozomun uzun kolunda (17q22-24) yer alır.

BH Salgısının Düzenlenmesi

BH'nin karakteristik salgısı pulsaltildir ve BH salgılatıcı hormon (*Growth hormon releasing hormone*, GHRH) ile somatostatin gibi hipotalamik düzenleyici peptidleri de kapsayan, pek çok lokal veya sistemik faktör tarafından kontrol edilir.

GHRH, BH salgısı için gerekli olan 44 aminoasitli bir proteindir. GHRH eksikliği BH eksikliğine yol açar. Nadir olarak, GHRH salgılayan tümörler BH fazlalığına yol açabilir. GHRH, BH eksikliği tanısında arjinin ile birlikte BH uyarı testinde biyolojik ajan olarak kullanılmaktadır. Geçmişte denenmiş olmakla birlikte, günümüzde BH eksikliği tedavisinde GHRH kullanılmamaktadır (18).

Somatostatin 14 aminoasitten oluşan bir proteindir ve BH'nunu inhibe eder. Bu etki, BH sentezinin inhibisyonundan daha çok, BH'nin pulsatil salgısının zamanlaması ve amplitüdü ile ilgilidir (19). Somatostatinin BH inhibisyonu etkisinden yola çıkarak, somatostatin analogları akromegali tedavisinde kullanılmaktadır.

BH salgısı, androjenler, östrojenler, tiroksin ve glukokortikoidler gibi peptid olmayan hormonlardan da etkilenir. Pratikte, hipotiroidi ve glukokortikoid fazlalığı, spontan ve uyarılı BH salgısını köreltebilir ve bu nedenle BH düzeylerini kontrol etmeden önce bu durumların düzeltilmiş olması gerekir. Cins steroidleri, pubertenin başında veya farmakolojik olarak kullanımda, pubertenin karakteristiği olan BH salgısındaki artıştan sorumludur (13).

BH salgısını uyaran sentetik hekzapeptidler BH salgılatıcı peptidler olarak tanımlanır. Bu peptidler gastrik bir hormon olan ghrelinin analoğudur (20, 21). Bu peptidlerin BH salgısını doğrudan uyardığı ve BH'nun GHRH'na yanıtını arttırdığı bildirilmiştir**.** Bu ajanların oral kullanılabilme avantajı mevcuttur ve hipofizi sağlam olan bir kişide BH salgısını arttırır.

BH periferik etkisini insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) yoluyla gerçekleştirir. IGF'ler de BH sentez ve salgısı düzenlenmektedir. Hipofizde bulunan IGF reseptörleri aracılığı ile BH salgısının IGF tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (22).

BH, ilk trimesterin sonunda fetal serumda saptanabilir. Gebeliğin son haftalarında IGF'ler serumda daha da yükselir ve bu durum, gestasyonun sonuna doğru BH düzeylerini düşürür. BH'nun serum düzeyi term bebeklerde preterme göre daha düşüktür. Normal yenidoğanda, doğumda BH düzeyi 40 ng/ml olup, hayatın ilk haftalarında 10 ng/ml'nin altına kadar düşmektedir. Sağlıklı insanda yirmi dört saatlik BH üretim hızı 0,25-0,52 ng/m2'dir (23). Uyku evresi, beslenme durumu, akut açlık, egzersiz, stres ve cins steroidleri gibi pek çok fizyolojik durum BH salgısını etkiler (24-26). Östradiol BH salgılanmasını etkileyen en etkin faktörlerden biridir. Testosteron ise kısmen BH'den bağımsız olarak olarak IGF-1 düzeyleri üzerinde etkilidir. BH reseptörü mutasyonu olan pubertal dönemdeki hastaların serum IGF-1 düzeylerinin artması gonadal steroidlerin IGF-1 üzerine direkt etkisini göstermektedir (27).

BH'nun pulsatil salgısı sık serum örneklemesi yapılarak gösterilebilir. Serum BH düzeyi pulsatil salgı dışında 0,2 ng/ml'den düşük ölçülür. Bu nedenle rastgele alınan serumda BH düzeyini değerlendirmek uygun değildir. BH salgısının artışı gece ve özellikle uykunun ilk yavaş dalga evresinin başlangıcındadır. REM uykusunda ise BH salgısı azdır (24). Adolesanda yirmi dört saatlik BH salgı pikleri, pubertenin karakteristiği olan yüksek IGF düzeylerine katkıda bulunmaktadır. BH salgılanması geç adolesan dönemde düşmeye başlar ve erişkin hayata doğru

düşmeye devam eder. Sağlıklı genç bir insanda, genelde 24 saat içinde 12 kez BH piki saptanır. Obesitede, BH salgısında azalma görülür. Açlıkta; somatotropin salgısının azalması ve artmış ghrelin salgısı nedeniyle BH salgısının amplitüd ve sayısı artar (13).

BH Reseptörü ve BH Bağlayıcı Protein

BH reseptörü, 638 aminoasitlik peptid olarak sentezlenir ve daha sonra 620 aminoasitten oluşan reseptöre dönüşür ve molekül ağırlığı glikozilasyon öncesi 70 kDa olarak tahmin edilmektedir. İnsanlarda dolaşımdaki BH bağlayıcı protein (GHBP), reseptörün hücre dışı parçasının proteolitik yıkımından oluşmaktadır.

İnsan BH reseptörünün geni 5. kromozomun kısa kolunda (5p13.1-p12) yer alır. BH reseptörü prolaktin reseptörü ile yüksek oranda benzerlik gösterir ve interlökinler, eritropoetin, leptin, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interferon reseptörleri ile dizi benzerliği gösterir. BH ve BH bağlayıcı protein kompleksi tek başına BH'den daha etkindir ve bu da, bağlayıcı proteinin fizyolojik ve tedavideki olası rolünü yansıtmaktadır (28, 29).

BH, reseptörüne bağlandıktan sonra reseptörün intrasellüler bölümü dimerize olur ve önemli bir BH ilişkili tirozin kinaz olan JAK2 (*Janus kinase 2)* fosforile olur. Fosforile JAK2, STAT5a ve STAT5b moleküllerinin aktivasyonunu sağlar. Aktive STAT molekülleri nukleusta DNA'ya bağlanarak hedef genlerin aktivasyonunu sağlar (13).

BH Etkileri

Somatomedin hipotezine göre, BH'nun anabolik etkileri IGF'ler tarafından düzenlenir. BH'nun IGF etkisinden bağımsız etkileri de olduğu bilinmektedir. BH'nun IGF'den bağımsız olan metabolik etkileri arasında lipoliz, diyafram ve kalpte aminoasit taşınması ve özgül hepatik proteinlerin üretimi sayılabilir. BH, epifizyal büyümeyi uyarır; osteoklast farklılaşması ve aktivitesinin uyarılması ile endokondral kemik oluşumu aracılığıyla kemik kitlesini arttırır. BH'nun metabolik ekileri; akut insülin benzeri etkinin yanı sıra; lipoprotein lipaz inhibisyonu,

hormon-duyarlı lipazın uyarılması, azalmış glukoz taşınması ve azalmış lipogeneze bağlı lipolizde artış ve yağ dokusunda azalma ve aminoasit taşınmasında artma, azot retansiyonunda artış, yağsız dokuda artışa bağlı enerji harcanmasında artıştır(30, 31).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

IGF (somatomedin) kısmen BH'na bağımlı bir peptid ailesindendir ve BH'nun anabolik ve mitojenik pek çok etkisini yönetmekle görevlidir. İlk olarak 1957'de tanımlanmış olup günümüze dek pek çok metabolik aktivitede rolleri gösterilmiştir. IGF-1, 70 aminoasitten oluşan bazik bir peptid, IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik bir peptiddir. İki peptid yapısal olarak benzerdir. Her iki peptidin insülin ile yaklaşık %50 oranında yapısal benzerliği vardır. İnsülin gibi her iki IGF'nin de A ve B zincirleri disülfid bağları ile bağlıdır. IGF gen ekspresyonunun kontrolü karışık bir süreçtir ve doku ekspresyonundaki farklılığı da açıkladığı düşünülmektedir. IGF-1 ve IGF-2 büyük genlerle kodlanır ve sırasıyla yaklaşık 95 ve 35 kb genomik DNA'yı kapsar. IGF-1 geni 12. kromozomun uzun kolunda yer alır ve en az altı ekzon içerir. Ekzon 1 ve 2, farklı transkripsiyon başlangıç bölgesi taşıyan alternatif sinyal peptidleri kodlar. Ekzon 3 ve 4 geri kalan sinyal peptidlerini, ekzon 5 ve 6 peptidin alternatif olarak kullanılan kısımlarını kodlar. IGF-2 geni, insülin geninin yakınında, 11. kromozumun kısa kolunda yer alır ve 9 ekzon içerir. IGF-1 ve IGF-2 için birçok alternatif olarak kesilen mRNA mevcuttur. Bu durum gen ekspresyonunun karmaşıklığı düzenleyerek dokuya özgül ekspresyonu sağlar (13).

BH, karaciğerde ve diğer hedef dokularda IGF-1 ve IGF-2 yapımını etkiler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı protein (IGFBP) denilen protein ailesine bağlı olarak taşınırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP3'e bağlanır. Asit labil subunit (ALS) denilen bir proteinle üçlü kompleks oluştururlar. Özellikle IGF-1 büyüme kıkırdağını etkileyerek büyümeyi tetikler ve hipofizde geri-bildirim etkisi ile BH salgısını baskılar (13).

IGF'lerin Serum Düzeyleri

Fetal serumda IGF düzeyleri göreceli olarak düşüktür ve gestasyon yaşı ile pozitif ilişki gösterir. Yenidoğanda IGF-1 düzeyleri erişkin düzeylerinin %30-50'si kadardır (32). Çocukluk çağında düzeylerinde yavaş ve kademeli bir yükseliş olur. Puberte sürecinde, IGF-1 düzeyleri erişkindeki düzeylerin iki ya da üç katına çıkar. Ergenlikte düzeyler kronolojik yaştan ziyade Tanner evresi ve kemik yaşı ile uyum gösterir (33). Gonadal disgenezili kızlarda pubertede serum IGF-1 düzeylerinde artış olmaması IGF-1'in pubertedeki artışının cins steroidleri ile ilişkisini açıklamaktadır. Pubertede cins steroidlerinin BH salgısını arttırarak dolaylı olarak IGF-1 üretimini arttırdığı öne sürülmektedir. BH reseptör mutasyonuna bağlı BH duyarsızlığı olan kişilerde serum IGF-1 düzeyinin pubertede artması, BH'nin IGF-1 artışını indüklemesi ile değil, cins steroidlerinin IGF-1'e doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Adolesan dönemi sonrası genç erişkinlikte serum IGF-1 düzeyleri kademeli olarak yaşa bağımlı bir düşüş gösterir (13).

IGF-1 seviyelerinin büyük oranda BH düzeyine bağımlı olması nedeniyle, serum IGF1 değerleri BH eksikliğini değerlendirmede kullanılabilir. Serum IGF-1 düzeyleri kronolojik yaş, puberte evresi ve beslenme durumundan büyük oranda etkilenir. Yaşa ve puberte evresine göre normal değerlerin oluşturulması önemlidir. Beş yaş altı sağlıklı çocuklarda, IGF-1 düzeylerinin çok düşük olması nedeni ile bu yaş grubunda IGF-1 değerleri BH eksikliği tanısında yararlı olmayabilir. Ayrıca, BH uyarı testlerinin fizyolojik salgıyı tam olarak değerlendiremiyor olması ve BH ölçüm yöntemlerindeki farklılık göze alınırsa, IGF-1 düzeyleri ve BH uyarı testleri arasında her zaman tam bir uyum olmaması kaçınılmazdır (34).

IGF Reseptörleri ve IGF Bağlayıcı Proteinler

IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip reseptörü vardır. IGF-1'in IGF-2 ve insüline göre tip 1 IGF reseptörüne afinitesi daha yüksektir. İnsülin ve IGF-1 reseptörleri yapısal ve işlevsel olarak benzerdir. İnsülinden farklı olarak, IGF'ler plazmada bağlayıcı proteine (IGFBP) bağlı dolaşır. Bu taşıyıcı proteinler IGF peptidlerinin serumdaki yarı ömrünü uzatır, hedef hücrelere taşır ve hücre membranındaki

reseptörlerinde etkilerini düzenler (35). Günümüzde altı farklı IGFBP tanımlanmıştır ve IGFBP-1 IGFBP-2, IGFBP-3 için özgül ölçüm teknikleri geliştirilmiştir. Günümüzde, doğrudan BH bağımlı bir bağlayıcı protein olan IGFBP-3'ün ölçümü büyük klinik değere sahiptir ve postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Başta hepatositler olmak üzere birçok hücre tarafından sentez edilir. IGFBP'ler serbest IGF ile reseptörleri arasındaki etkileşimi düzenler ve bağlayıcı proteinler fazlalıklarında, IGF etkisini baskılayıcı etki gösterir (36).

Büyümeyi Düzenleyen Diğer Peptidler

Fibroblast büyüme faktör (FGF) ailesi, birçok dokunun düzenlenmesinde önemli etkileri olan peptid yapıdaki sitokinlerdir (37). Çoğunlukla organ büyüme ve farklılaşmasında otokrin-parakrin etkili büyüme faktörleridir. Etkilerini farklı dokulara dağılmış dört değişik reseptöre bağlanarak gösterirler. Uzun kemiklerin normal uzaması için FGFR3 sinyalinin temel gereklilik olduğu bilinmektedir ve bu genin aktive edici mutasyonları akondroplaziye ve hipokondroplaziye neden olur. FGFR2 embriyolojik kemik oluşumunda önemli rol oynar ve mutasyonlarında kraniyosinositoz görülmektedir.

Epidermal büyüme faktörlerinin (EGF) de özellikle fetal yaşamda birçok dokunun gelişimine etkisi vardır fakat somatik büyüme üzerine bilinen etkileri yoktur. Bazı sitokinlerin ise büyüme üzerine negatif etkileri bulunmaktadır. TGF-ß (*transforming growth factor- ß*) ve TNF (*tumor necrosis factor*) gibi moleküller, hücrelerin apoptoza girişini düzenler.

Büyümeyi Etkileyen Diğer Faktörler

Postnatal dönemde büyümeyi düzenleyen ana faktörlerden biri de tiroid hormonudur. Tiroid hormonu iskeletin büyümesi için çok önemlidir. Hipotiroidi, belirgin büyüme geriliği ve iskelet gelişiminde duraksamaya neden olabilir. Epifiz kıkırdağındaki doğrudan etkisi yanında, tiroid hormonunun BH salgısına da etkisi bulunmaktadır. Hipotiroidide spontan BH salgısı azalır

ve BH uyarı testlerine yanıt körleşir. Hipotiroidide tiroid hormon tedavisi ile büyüme hızlanır, fakat iskelet maturasyonunda ilerleme sonucu epifizler kapanır ve erişkin boyu etkilenir (13).

Glukokortikoidler, fizyolojik düzeyin üzerinde olduğunda büyümeyi baskılar. Puberte öncesi düşük androjen ve östrojen seviyelerinin normal büyüme üzerine etkisi yokken; pubertede hormonların artışı bu dönemdeki büyüme hızlanmasından sorumludur. Pubertenin ilerlemesi ile androjen veya östrojen fazlalığı, büyüme hızlanması ile birlikte iskelet maturasyonu sebep olarak büyüme plaklarının kapanmasına neden olur. Büyümede duraksama ileri değerlendirme gerektirdiği gibi büyümenin hızlanması da anormal olabilir ve erken puberte ve konjenital adrenal hiperplazide olduğu gibi artmış cins steroid üretimi ve etkisi ile ilişkili olabilir. Androjen ve östrojenlerin iskelet olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir. Kemik yaşının ilerlemesi ve epifiz kapanmasına primer etkili olan hormon ise östrojendir ve androjenlerin etkisi östrojene aromatizasyon ile gerçekleşir (13).

2.2 Büyümenin Değerlendirilmesi

Populasyonların boyları doğal bir çeşitlilik göstermektedir. Antropometrik ölçümler normal dağılıma yakınlaştırılarak eğriler oluşturulur. Antropometrik verinin incelenmesi için yapılan standart uygulama; normal dağılımın özelliklerini kullanıp referans bir nüfusla karşılaştırma yapmaktır. Referans grup bir karşılaştırma noktası olup, toplumdaki değişik grupların antropometrik göstergeleri arasındaki farkları ve zaman içinde meydana gelebilecek değişiklikleri inceleme kolaylığı sağlamaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Merkezi (1997 U.S. National Centers for Health Statistics-NCHS) tarafından geliştirilen ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (U.S. Centers for Disease Control-CDC) ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da onaylanan eğriler uluslararası ölçekte kabul edilmektedir. En yeni uluslararası referans ise 2006 DSÖ Çocuk Büyüme Standartlarıdır. Yaşa göre boy endeksi referans grubun ortanca değerinden iki standart sapma altında (-2SD) olan çocuklar, yaşlarına göre kısa (bodur-*stunded*) kabul edilmekte ve DSÖ tarafından bu durum kronik beslenme yetersizliğinin bir göstergesi sayılmaktadır. Referans grubun ortanca değerinden eksi üç standart sapma (-3 SD) ve altı boy

SDS'sine sahip çocukların da boylarının ağır kısa/cüce olduğu kabul edilmektedir. Bodurluğun (*stunting*), halk sağlığı bakış açısı ile, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik hastalıklardan da etkilenen, çocuğun, yeterli besinleri uzun bir dönemde alamamış olmasından kaynaklandığı kabul edilmektedir (6). Epidemiyolojik açıdan boy kısalığı bir kronik beslenme sorununun yansıması olarak görülse de; boy kısalığına yol açan birçok primer ve sekonder neden bulunmaktadır ve malnutrisyon sekonder nedenlerden sadece bir tanesidir.

Ülkemizde çocuklarının büyümelerinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek güncel referans değerleri bulunmaktadır. 0-5 yaş grubu referans vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri 1992-2006 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde izlenen 2391 erkek, 2102 kız çocuğun rutin çocuk sağlığı izlem kayıtlarından elde edilmiştir. Bu grup sosyoekonomik düzeyi iyi, annelerin en az ilkokul, babaların ise lise düzeyinde eğitim aldığı ailelerin çocuklarından oluşuyordu. Çocuk başına ortalama ölçüm sayısı 8,3±3,6 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın 6-18 yaş grubu ölçümleri İstanbul'un sosyoekonomik durumu nispeten iyi değişik bölgelerinde bulunan ilk ve orta öğretim okullarına 1989-2002 yıllarında devam eden 1100 erkek ve 1020 kız çocuktan elde edilmiştir. Ölçümler eğitilmiş ekip tarafından okullara altı aylık aralıklarla gidilerek yapılmıştır. Bu şekilde araştırıcılar iyi koşullarda büyütülen sağlıklı çocukları çalışmaya dâhil etmişlerdir (4, 5, 38).

2.2.1 Büyüme Hızı

Büyümesi değerlendirilecek bir çocuğun longitidunal ölçümleri çok önemlidir. Her çocuğun ölçümleri büyüme eğrisine işaretlenmeli ve önceki ölçümleri ile de kıyaslanmalıdır. Tüm ölçümlerin deneyimli ve mümkünse aynı kişi tarafından alınması daha uygundur. Büyüme hep aynı tempoda giden bir süreç değildir. Aralıklarla büyüme hızlanmaları ve yavaşlamaları olabilir. Büyüme hızının doğru değerlendirilebilmesi için en az 6 ay ara ile yapılmış iki ölçüm gereklidir. Bir çocuğun boyu büyüme eğrisinde iki major persentil kaybederse, boyu üçüncü persentilin üzerinde olsa bile inceleme gerektirir. Kuzey Amerika çocukları için yapılmış büyüme hızı persentil eğrisi büyüme hızının değerlendirmesinde referans olarak kullanılabilir. Bu eğride büyüme hızının 25 persentilin altında olması büyüme hızının düşük olduğunu gösterir (39).

Doğumsal büyüme hormonu eksikliği olan bir çocuk ilk aylarda yeterli büyüyebilir ve büyüme hormonu eksikliği fark edilmeyebilir. Beslenme yetersizliğine bağlı büyüme geriliği olan bir çocukta önce tartı eğrisi düşer bunu boy persentil kaybı izler. Beslenme yetersizliğine bağlı büyüme geriliği tanısını doğru koyabilmek için o çocuğun eski tartı ve boy bilgilerine ihtiyaç vardır. Endokrin bir sorun varlığında ise tartı genelde etkilenmeden boy duraksaması olur (1, 40).

2.2.2 Büyüme Eğrileri (Persentil Eğrileri)

Büyümenin değerlendirilmesinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi kullanılan başlıca antropometrik parametreler olup, persentil eğrileri ile değerlendirilir. Çocuk sağlığı izleminde her muayenede elde edilen ölçümler bu eğriler üzerinde işaretlenir. Boyun 3. persentilin altında olması veya izlemde çocuğun persentil kaybediyor olması bir patolojiye dikkat çekmesi açısından önemlidir. Persentil eğrilerinin kullanımı büyümenin değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır.

2.2.3 Standart Deviasyon Skoru (SDS)

Ölçülen parametrenin toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eder. Bu yöntem ile yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak bir değer ifade edilmiş olur. Bireyin boyunun yaş ve cinse göre toplum için belirlenmiş ortalama değerden farkının yaş ve cinse göre toplum için standart sapmasına oranı, o bireyin boy standart deviasyon skorunu verir. Normal aralık ± 2 SDS'dir.

2.2.4 Vücut Ölçümlerinin Alınması

Vücut ağırlığı ölçümü bebeklerde çıplak, bezsiz, daha büyük çocuklarda iç çamaşırları ile yapılmalıdır. Çocuk terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 10 grama, iki yaşından büyük çocuklarda ise 100 grama duyarlı tartılar kullanılarak ölçülmelidir. Tartıların günlük olarak kalibre edilmesi önerilir. Vücut ağırlığı

kısa zaman aralıklarında büyük değişiklikler gösterebildiği için süt çocukluğu döneminde büyümenin izlenmesinde kullanılan en duyarlı ölçümdür (38).

Boy ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezur bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında ölçülür. Çocuğun bacakları düz pozisyonda, ayakları ile 90 derece açı yapmış olmalıdır. İki kişi ile ölçüm yapılmalıdır; bir kişi çocuğun başını ölçüm masasının sabit kısmına değdirerek bakış doğrultusu zemin ile 90° açı yapacak şekilde tutmalı, diğer kişi ise çocuğun dizlerini ekstansiyona getirerek bacaklarını düz tutmalı ve ayak tabanından ölçümü yapmalıdır. Çocuk ayakta durabiliyorsa ölçüm ayakta yapılır. Ayakta boy ölçümü için stadiyometreler kullanılır. Ölçüm sırasında başın arkada en çıkıntılı yerinin, skapulaların, gluteal bölgenin, bacakların arka yüzünün ve topukların ölçüm tahtasına temas etmesi gerekir. Topuklar birbirine bitişik olmalı ve çocuğun bakış doğrultusu ile arkasındaki düzlem arasında 90° açı olmalıdır. Ayakta yapılan ölçüm yatar pozisyonda yapılan ölçüme göre 1 cm kadar kısadır (38).

2.2.5 Vücut Bölümlerinin Birbirine Oranları

Çocukluk çağında vücut oranlarının belirlenmesi büyüme gelişmenin değerlendirilmesinde önemli yer tutar. Vücut oranlarını belirleyen başlıca faktörler yaş, cinsiyet, ırk ve genetik özellikler ile geçirilmiş veya mevcut hastalıklar ve alınan tedavilerdir. Vücut oranlarının en sık kullanıldığı alan boy kısalığının değerlendirilmesi olup, boy kısalığının orantılı veya orantısız olduğu ve dolayısı ile etiyoloji hakkında bilgi verir. Vücut oranlarının yaş, cinsiyet ve topluma özgü standartlara göre değerlendirilmesi önemlidir. Orantısız boy kısalığı saptanması durumunda bunun ekstremite veya gövde kısalığından mı kaynaklandığının anlaşılabilmesi için; kulaç uzunluğu ve segment oranları veya oturma yüksekliği gibi en az iki antropometrik parametrenin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ekstremite kısalığında ekstremitenin hangi kısmına ait olduğunun (rizomelik/ mezomelik/ akromelik) belirlenmesi için de ek ölçümlere gerek duyulur (41). Oturma yüksekliği, üst/alt segmet oranı ve kulaç-boy farkı için Türk çocuklarına ait referanslar bulunmaktadır (42, 43).

Kulaç Uzunluğu: Çocuk sırtı duvara dönük ve duvara tam yapışık, kolları gövde ile 90° yapacak şekilde tam gerilmiş durumda iken orta parmak uçlarına işaret konulması ve arasının duvardan esnek olmayan bir mezura ile ölçümüdür. Kulaç uzunluğu küçük yaşlarda boya göre

daha kısayken, her iki cinste de 12 yaş civarında kulaç uzunluğu boya eşit hale gelir. Sonrasında ise kulaç uzunluğu boyu geçer. Kulaç uzunluğu-boy farkı 18 yaşında erkeklerde 1.98 cm'ye; kızlarda 0.78 cm'e ulaşır. Erkeklerden farklı olarak kızlarda puberte sonrası kulaç uzunluğu-boy farkında değişiklik olmaz (42). Kulaç kısalığı saptanan olgularda omuz-dirsek (kol uzunluğu) ve dirsek-metakarp (önkol uzunluğu) mesafeleri değerlendirilir. Kol/önkol oranı 0.98'den düşük olarak saptanırsa rizomelik kısalık sözkonusudur. Bunun yanında el ve parmak boyutlarını değerlendirmek için belirlenmiş referans değerler de bulunmaktadır. Metakarp kısalığı da bazı boy kısalıklarına eşlik edebilir. Beşinci metakarp kısalığı; 3. ve 4. metakarpların çıkıntısına teğet tutulan cetvelin 5. metakarptan 2 mm'den daha uzak olması ile tanınabilir. Aynı yöntem 4.metakarp kısalığı için 3. ve 5. metakarpa teğet geçilerek uygulanabilir. Bulgular radyolojik olarak da gözlenebilir (41).

Oturma Yüksekliği: Ölçüm yapılacak çocuk ölçüm aletinin masa gibi sert, düzgün ve yatay düzeyine bacaklardaki popliteal çukur masanın kenarıyla 90° açıyla temas edecek şekilde oturur, sırtını arka düzleme temas edecek şekilde dayar ve boy ölçümünde olduğu gibi oturma yüksekliği ölçümü yapılır (43). Oturma yüksekliği ölçümü vücut oranlarını belirlemede önemli olmakla birlikte bu ölçümün yapıldığı cihaz çoğu merkezde bulunmamaktadır. Ayrıca oturma yüksekliği, şişman ve özellikle kalçalarda yağlanması artmış çocuk ve adolesanlarda üst yüksekliğinin göreceli fazla ölçülmesine neden olabilir (41).

Alt Segment Uzunluğu: Oturma yüksekliğine alternatif pratik olarak kullanabileceğimiz ve Türk çocukları için referans değerleri de olan ölçüm, üst/alt segment oranıdır. Alt segment ölçümü boy ölçümü yapıldıktan sonra çocuk aynı pozisyonda iken yapılır. Ölçümü yapabilmek için ayaklar 4 cm kadar aralanır. Palpasyonla simfiziz pubisin yeri belirlenir ve simfiziz pubis üst kenarı ile yer arası mesafe esnek olmayan bir mezura ile ölçülür. Bu ölçüm alt segment olarak alınıp, boy ile farkı üst segment olarak hesaplanır. Üst segment / alt segment oranı bulunur (42). Üst segment/alt segment oranı doğumda 1,7'dir. İlk yaşlarda ekstremiteler gövdeye kıyasla daha hızlı uzar ve bu oran tedrici olarak azalır. Bu oran erkeklerde 10, kızlarda 9 yaşından itibaren 1,0'in altına düşer. Erkeklerde en düşük oran 15 yaşında, kızlarda 13 yaşında (erkeklerden 2 yaş önce) saptanmaktadır (42). Eğer büyüme plakları puberte prekoksta olduğu gibi erken kapanırsa ekstremiteler gövdeye göre kısa kalır. Tersi durumunda, yani hipogonadizmde ise ekstremiteler uzundur (41).

2.2.6 Vücut Kitle İndeksi

Boy ve ağırlık ilişkisi için birçok oran geliştirilmiştir. Bugün bu oranlar içinde en çok kabul gören ve kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ)'dir. VKİ, kişinin kilogram olarak ağırlığının, kişinin metre olarak boy uzunluğu değerinin karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m²). VKİ, yağ dokusu ile beraber yağsız dokuyu da içeren bir göstergedir. Erişkinlerde boy uzaması olmadığı için VKİ değerleri sabittir. Oysa çocuk ve ergenlerde VKİ yaşa bağımlı olarak değişim gösterir. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde şişmanlık tanımı için yaşa ve cinse özgü VKİ referans değerlerini kullanmak gerekir. Erişkinlerde VKİ için 25-29,9 kg/m² olan "fazla tartılı" tanımı, çocuklarda VKİ değeri 85-95 persentil arası olarak; yine erişkinlerde 30 kg/m² olan "obezite" sınırı, çocuklarda 95 persentil VKİ değerine eşdeğer olarak kabul edilmektedir. VKİ değerleri ayrıca malnütrisyon tanısı için de kullanılmaktadır (44).

2.2.7 Erişkin Boyu Öngörme Yöntemleri

Hedef Boy (*mid parental height,* MPH): Büyümeyi etkileyen belki de en önemli faktör kalıtımdır. Çoğu zaman 2-3 yaşından itibaren çocuğun boyu anne ve babasının boyu ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Kızlarda MPH, baba boyundan 13 çıkarılarak elde edilmiş düzeltilmiş baba boyu ile anne boyunun aritmetik ortalaması iken; erkeklerde, anne boyuna 13 eklenerek elde edilmiş düzeltilmiş anne boyu ile baba boyunun aritmetik ortalamasıdır.

Öngörülen Erişkin Boy Hesabı (*predicted adult height,* PAH): Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır (1) İskelet olgunlaşma derecesi, hastanın boy potansiyelini tahmin etmek için kullanılabilir. Öngörülen erişkin boy hesabı, kemik olgunlaşması ile epifizlerin kapanması arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Kronolojik yaşa göre kemik yaşı ne kadar geri ise, epifizlerin kapanması ve uzamanın durmasına kadar geçecek süre o kadar uzundur. Bunun için en çok

kullanılan yöntem Greulich-Pyle atlasındaki verilerden yola çıkılarak hazırlanan, Bayley-Pinneau yöntemidir ve hastanın boyu ve kemik yaşı temel alınır(45).

2.3 Boy Kısalığı

Boy kısalığı, boyun yaşa ve cinse göre -2SD'den düşük olması ya da boy persentil eğrilerinde 3. persentilin altında olması olarak tanımlanabilir. Bu tanıma ek olarak; büyüme hızının yaşına göre düşük olması (büyüme hızının 25 persentilin veya -0,8 SDS'nin altında olması) ve öngörülen erişkin boyun, hedef boyun 2 SDS altında kalması da boy kısalığı tanısı ile ileri inceleme ve izlem gerektirir (46).

2.3.1 Boy Kısalığının Etiyolojisi

Boy kısalığına neden olan durumlar geniş bir spektrumda yer almaktadır. Sosyoekonomik koşulların düşük olduğu toplumlarda malnutrisyon ve kronik hastalıklar etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Boy kısalığının birçok sebebi olmakla birlikte; normalin varyantları (ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı) ile patolojik durumların ayırt edilmesi önemlidir. Normalin varyantı olarak kabul edilen ailesel ve yapısal boy kısalıkları, boy kısalığı sebeplerinin %75'ni oluşturur. Patolojik boy kısalıklarının ise %10'u kronik hastalıklar, %6'sı sendromlar, %5'i kromozomal anomaliler, %1-2'si büyüme hormonu eksikliği veya reseptör cevapsızlığı, %1'i ise iskelet bağlıdır. Nadiren de sevgi yoksunluğu ve psikolojik problemlere bağlı boy kısalığı görülebilir (47). Günümüzde moleküler tanı yöntemlerinde ilerlemelere rağmen birçok hastada etiyolojik neden açığa çıkarılamamakta ve bu hastalar idiyopatik boy kısalığı başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Boy kısalığı nedenleri **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir (48).

Tablo 2.1. Boy kısalığı etiyolojik sınıflandırması (48)

<table>
<tr><td colspan="3">A. Primer Büyüme Bozuklukları</td></tr>
<tr><td colspan="3">Osteokondrodisplaziler (İskelet displazileri)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Kromozomal anormallikler</td></tr>
<tr><td colspan="3">B. Sekonder Büyüme Bozuklukları</td></tr>
<tr><td colspan="3">Malnütrisyon</td></tr>
<tr><td colspan="3">Kronik hastalıklar</td></tr>
<tr><td colspan="3">İntrauterin büyüme geriliği</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Endokrin bozukluklar</td><td>Hipotiroidizm</td><td></td></tr>
<tr><td>Cushing sendromu</td><td></td></tr>
<tr><td>Psödohipoparatiroidizm</td><td></td></tr>
<tr><td>Raşitizm</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">IGF-1 Eksikliği</td><td>Sekonder (BH eksikliği)</td></tr>
<tr><td>Primer (BH duyarsızlığı,

IGF sentez kusuru, taşınma bozukluğu)</td></tr>
<tr><td>IGF direnci</td></tr>
<tr><td colspan="3">C. İdiyopatik Boy Kısalığı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Büyüme ve ergenliğin, normal boy beklentisi ile beraber konstitusyonel gecikmesi</td></tr>
<tr><td colspan="3">Kemik yaşı geriliği ve ergenliğe geçişin geç olması ile beraber idiyopatik boy kısalığı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Normal kemik yaşı ve ergenliğe geçiş hızı ile beraber idiyopatik boy kısalığı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ailevi özellikli idiyopatik boy kısalığı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ailevi özellikli olmayan idiyopatik boy kısalığı</td></tr>
</table>

2.3.1.1 Primer Büyüme Bozuklukları

İskelet displazileri

İskelet displazileri kemik ve kıkırdağın jeneralize hastalıklarıdır. Patolojik boy kısalıkları ayırıcı tanısında kısalığın orantılı olup olmadığına bakılmalıdır. Orantısız boy kısalığı tespit edilen çocuklarda iskelet displazileri akla gelmelidir. Tek tek ele alındıklarında nadir görülen hastalıklar olmakla beraber iskelet displazilerinin toplam insidansı 1/5000 civarındadır (49). Primer iskelet displazileri kondroosseöz dokuda eksprese olan bazı genlerin mutasyonları ile oluşur. Bu hastalık grubu içinde osteokondrodisplaziler ve dizostozisler bulunmaktadır.

Osteokondrodisplaziler ise kıkırdak ve/veya kemiğin gelişim ve büyümesini etkileyen hastalıklar grubudur. Tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu dizostozis olarak değerlendirilir (50).

Dizostozlar organogenez dönemindeki geçici sinyal iletim defektlerinden kaynaklanır. Tek kemiği veya birkaç kemiği birden etkileyecek şekilde kısmen sınırlıdır, ancak; ilgili gen başka organ sistemlerinde de eksprese oluyorsa, multisistemik tutulumla görülebilir. Klinik olarak dizostotik lezyonlar asimetrik dağılımlı olabilir. Kondroosseöz histoloji normaldir. Vertikal aks kemiklerini etkilemediği sürece ağır boy kısalığı görülmez (51).

Dizostozis multipleks, mukopolisakkaridoz hastalarında görülen iskelet displazisi bulgularına verilen addır. Radyolojik olarak erken dönemde kalın kostalar, oval vertebralar görülür. Uzun kemiklerde düzensiz epifiz ve metafizler dikkat çekicidir. Makrosefali, dolikosefali, kalınlaşmış kemikler, J şeklinde sella, vertebra gövdelerinde gagalaşma, gibbus deformitesi, radyusun ulnaya doğru eğilmesi dizostozis multipleksin önemli özellikleridir.

Osteokondrodisplaziler, prenatal dönemde eksprese olup postnatal dönemde de ekprese olmaya devam eden genlerdeki bozukluklar sonucu oluşur. Dizostozların tersine; displazi genleri organogenez döneminde eksprese olmaz. Osteokondrodisplazilerde, mutasyona uğramış genin ekprese olduğu tüm vücut bölgeleri etkilenebilir. Tutulum genelde simetriktir, ancak, gen ekspresyonu yalnızca belli bölgelerle sınırlı olabilir (spinal, rizomelik, mezomelik vb.). Ağır boy kısalığı sıktır. Displaziler sinyal yolakları veya hücre yapısı ve fonksiyonunu etkileyen genlerin

mutasyonlarından kaynaklanır. Sinyal genlerindeki mutasyonlar dizostozların tersine erken embriyogenezden sonra eksprese olur ve postnatal dönemde ekspresyon devam eder. Hücre yapısı ve/veya fonksiyonlarını etkileyen genlerdeki defektler genelde embriyogenezin geç safhalarında eksprese olur. Diastrofik displazide bozulmuş sülfat transportu gibi hücre içi transport ve madde yıkımı etkilenebilir. Piknodizostoziste katepsin K enzimi eksikliğine bağlı kemikte yıkım sorunu vardır. Kıkırdak-saç hipoplazisinde RNA işlevlerinde bozukluk söz konusudur. Osteogenezis imperfektanın ağır tiplerinde ve diastrofik displazide mutasyonlar fetal dönemde fenotip oluşturmaya başlar. Aynı genlerin farklı mutasyonları hayatın daha ileri evrelerinde hastalıkların daha hafif formlarına sebep olabilirler.

Dizostodisplaziler her iki grubun kesişim kümesinde yer alan hastalıklardır. Dizostodisplazilere neden olan mutasyonlar; hem erken embriyogenezde, hem de prenatal yaşamın geç evreleri veya postnatal dönemde eksprese olmaya devam eden genlerde meydana gelir. Bu grup hastalıklarda, tekli kemik ve kemiğin doku defektleri biraradadır. Kleidokranial dizostozis bu gruba bir örnektir.

Ülkemizde 2011'de yapılan bir çalışmada, iskelet displazisi tanısıyla izlenen 421 hastanın etiyolojik dağılımının Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society-ISDS)-2006 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında; hastalar tanılarına göre dağıtıldığında ilk sırada FGFR3 grubu (%9,5) yer almaktadır. Bunu "Azalmış kemik dansitesi grubu" (%9,3) ve "spondilo-epi-(meta)fizyel displaziler" (%8,8) izlemektedir. Bu çalışmada yer alan hastaların anne-babalarının %58'sinde akraba evliliği veya aynı köy kökenli olma hikâyesi mevcuttu. Hastaların %46'sı otozomal resesif kalıtım paterni göstermekteydi (51).

FGF reseptörleri; proliferatif bölgedeki kondrositlerde etkilidir. Akondroplazi, hipokondroplazi ve tanatoforik displazi gibi hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Tanatoforik displazi bu grubun en ağır formudur, hayatın ilk saatlerinde ölüm ile sonuçlanır. Klinik ağırlık değişken olmakla beraber bu hastalık grubunun hepsi fibroblast büyüme faktörü tip 3 reseptöründeki (*FGFR3*) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (52). Mutasyona göre hastalığın ağırlık derecesi değişmektedir. Örneğin; akondroplazide Gly380Arg mutasyonu, tanatoforik displazide Lys650Glu mutasyonu, hipokondroplazide Asn540Lys mutasyonu klinik tablodan sorumludur (54, 55). Büyüme plağının fenotipi hastalığın ağırlığı ile değişmektedir.

Akondroplazide büyüme plağı göreceli olarak normaldir ama boyutu küçülmüştür. Tanatoforik displazide büyüme plağı çok daha ağır etkilenir. İskeletin kıkırdaktan oluşmuş olan diğer kısımları da etkilenebilir; küçük foramen magnum ve lumbal vertebralar arası mesafede daralma buna örnektir.

Akondroplazi, en sık görülen iskelet displazisi olup sıklığı 1/26.000'dir. Otozomal dominant (OD) geçmekle birlikte olguların %90'ı *de novo* mutasyondur. Akondroplazi, 4. kromozomun kısa kolunda yer alan *FGFR3* geninin, reseptörün transmembran bölümünü kodlayan mutasyonları sonucu oluşmaktadır (52). Homozigot mutasyon taşıyan hastalar, genellikle toraks çapının darlığından kaynaklanan solunum yetmezliği ile bebeklik döneminde kaybedilirler. Normal büyüme eğrisinden sapma progresif olmakla beraber, iki yaşına kadar boy kısalığı belirgin olmayabilir. Erişkin boy erkeklerde 131cm, kadınlarda 124 cm'dir. İlerleyen yaşla beraber tanı koymak kolaylaşır çünkü iskelet anomalileri daha belirgin hale gelir. Ekstremitelerde özellikle proksimal kısımlardaki (rizomelik) kısalık belirgindir. El ve ayaklar kısadır, el parmakları yelpaze gibi açılır. Süt çocukluğu döneminde görülen lomber kifoz, yürümeye başladıktan sonra lomber lordoza döner. Baş çevresi büyük, özellikle frontal çıkıntı belirgin olup burun kökü basıktır. Maksilla hipoplazik, mandibulada prognatizm vardır. Süt çocukluğu döneminde hipotonik olurlar. Zekâ gelişimleri ve yaşam süreleri normaldir. Uyku apneleri, hidrosefali, tekrarlayan orta kulak enfeksiyonu, seröz otit ve dişlerde maloklüzyon görülür (53, 54, 55).

Hipokondroplazi, akondroplazinin hafif formu olarak tanımlanabilir. OD geçişlidir. *FGFR3*'ün intraselüler proksimal tirozin kinaz kısmındaki mutasyonlar hipokondroplaziye neden olur. Kafa yapısı normaldir, akondroplazide görülen karakteristik yüz özellikleri yoktur, boy kısalığı ve rizomeli hafiftir. Vücut oranlarında hafif bozulma ile fark edilebilirler. Aynı ailede hipokondroplazi ve akondroplazi birlikte bulunmaz. Erişkin boy 120-150 cm aralığındadır. Büyümedeki yavaşlama 2-3 yaşından sonra dikkati çeker. Gövde büyümesi özellikle pubertede hızlandığı için oransızlık puberte yaşında belirginleşir. Bu nedenle prepubertal bir çocukta ebeveynin oranları yol göstericidir. Dorsolomber vertebra grafisinde 1. ve 5. lomber vertebralar arasındaki interpedinküler aralığın genişlemek yerine parallel veya daralıyor olması bu olasılığı akla getirir. Kesin tanı için genetik analiz gerekir (55, 56).

Kromozom Anomalileri

A. Down Sendromu (Trizomi 21)

Dismorfik bulguları ile kolaylıkla tanınan ve en sık görülen kromozomal anomalidir (1/800). Tanımlanan bulgular; brakisefali, basık yüz, düşük displastik kulaklar, çekik gözler, dar ve yüksek damak, epikantus, iriste Brushfield lekeleri, kol kısalığı, Simian çizgisi, klinodaktili ve ayakta 1-2 parmaklar arasında açıklıktır. Hipotoni, doğumsal kalp anomalisi (en sık atrioventriküler kanal defekti), solunum problemleri, sık enfeksiyon, hipotiroidi ve mental retardasyon sorunlar arasındadır. İntrauterin büyüme de geridir. Down sendromlu yenidoğanlar genellikle normalden 500 g daha hafif ve 2-3 cm daha kısa olurlar. İlk 6-9 ay büyüme hızları iyidir. Üç yaşından sonra büyümede belirgin yavaşlama gösterir. Boy -3 SDS'nin altındadır. Final boy ortalama 140-160 cm arasında değişir. Büyüme hormonu eksikliği yoktur (57, 58).

B. Turner Sendromu

Turner sendromu, yaşamın farklı dönemlerinde farklı fenotipik bulgu ve birliktelikler ile kendini gösterebilen, parsiyel veya komplet X kromozomu monozomisi ile karakterize kromozomal bir bozukluktur. İlk kez 1938 yılında tanımlanmış olan bu sendromun sıklığı canlı kız yenidoğanlarda 1/2000 olarak bildirilmektedir (59, 60). Aslında tüm kız konsepsiyonların %3'ünün karyotipi Turner sendromu ile uyumludur, ancak; karyotipi 45,X olan embriyoların sadece %1'inin terme ulaşabildiği belirtilmektedir. Bu yüksek abortus oranı Turner sendromunu tüm spontan abortusların yaklaşık %10'unun etiyolojisi haline getirmektedir (61, 62).

Turner sendromunda fenotipik özellikler geniş bir spektrum gösterebilmektedir. Özellikle 45,X karyotipi taşıyan olgularda fenotip daha belirgindir. Boy kısalığı ve gonadal disgeneziye bağlı hipogonadizm en sık karşılaşılan bulgulardır. Boyu 3. persantil'in altında olan tüm kız çocuklarında sendromun stigmatları bulunmasa da Turner sendromu ekarte edilmelidir. Turner sendromlu hastaların %95-100'ünde boy kısalığı, %96'sında gonadal yetersizlik vardır. İskelet sistemi ile ilgili bulguların sıklığı **Tablo 2.2**'de verilmiştir (62-65).

Tablo 2.2 Turner Sendromunda iskelet sistemi bulgularının görülme sıklıkları

Boy kısalığı	95-100
Anormal üst/alt oranı	97
Kubitus valgus	47
Kısa boyun	40
Kısa 4. Metakarp	37
Genu valgum	35
Madelung deformitesi	13
Skolyoz	10

Turner sendromlu vakaların tamamına yakınında boy kısalığı görülür. İntrauterin büyüme geriliği, kemikteki yapısal bozukluklar, SHOX gen delesyonu, pubertal büyümenin olmaması, BH salgısının bozulması-nörosekretuvar disfonksiyon, BH-IGF aksındaki bozukluklar ve IGF'ye periferik direnç gibi birden çok faktöre bağlı olarak bu vakalar, kendi toplumları için saptanmış olan ortalama kadın boylarının 15-20 cm altında kalırlar. Tedavisiz Turner sendromlu kızların final boyları bir toplumdan diğerine değişmekle birlikte 141,9-148 cm arasındadır ve final boyları hedef boyları ile koreledir (65-68) Ülkemizde yapılan bir çalışmada tedavisiz Turner sendromu vakalarının final boyu 141,6 cm olarak bulunmuştur. Buna göre ülkemizdeki tedavisiz Turner sendromu vakaları ortalama normal kadın boyuna göre 18,4 cm kısa olarak saptanmıştır (68). Turner sendromunlu çocukların büyümelerinin değerlendirilmesi ve izlenmesinde, Turner sendromuna özel büyüme eğrileri kullanılabilir (65).

Sendromik Boy Kısalıkları

A. SHOX Sendromu

SHOX (short-stature homebox geni) geninin lineer büyümede önemli rolü bulunmaktadır. Fetal hayatta gelişen iskelet sisteminde, kemik iliği, fibroblastlar ve prolifere olan kondrositlerde eksprese edilir ve X kromozomunda yer alır. Büyüme plağında SHOX eksikliği kondrosit

proliferasyonunu etkiler. Genin aktif kopya sayısı ile boy arasında doz-bağımlı bir ilişki vardır. Farklı mutasyonlar; ağır boy kısalığı, mezomeli, izole boy kısalığı, Leri-Weill sendromu (LWS) ve Langer sendromu gibi farklı farklı fenotipler ile karşımıza çıkabilmektedir. SHOX defekti kısa boylu 1608 prepubertal çocuğun %4'ünde saptanmıştır. SHOX defekti LWS olarak tanımlanmış hastaların %58'inde saptanırken; izole boy kısalığı olan hastaların %2,2'sinde bulunmuştur. İzole boy kısalığı olarak bildirilen ve SHOX defekti saptanan hastaların önemli bir çoğunluğunda LWS benzeri dismorfik bulgular tespit edilmiştir. Duyarlılığı en yüksek bulgular; ön kol kısalığı/eğriliği, dirsekte ulna dislokasyonu, tibia eğriliği ve musküler hipertrofi görünümüdür. SHOX defekti için oluşturulmuş skorlama sistemi **Tablo 2.3**'te verilmiştir. Skorun 7'nin üzerinde olması tanıda duyarlılığı %61 olarak saptanmıştır (69).

Tablo 2.3 SHOX defekti skorlama sistemi (69)

Bulgu	Skor
Kol çevresi / boy oranının <%96,5 olması	2
Oturma yüksekliği/boy oranı >%55,5 olması	2
BMI >50p olması	4
Kubitus valgus	2
Ön kol kısalığı	3
Ön kol eğriliği	3
Muskuler hipertrofi	3
Ulna dislokasyonu	5

B. Silver Russell Sendromu

Silver Russell sendromu, düşük doğum ağırlığı, postnatal büyüme geriliği, üçgen yüz, göreceli makrosefali, ekstremite/yüz asimetrisi dahil olmak üzere bir dizi dismorfik özellik ile karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur (70). Hastaların %50'sinde 11p15 kromozomunda hipometilasyon kusuru (H19 hipometilasyonu), %10'unda 7.kromozomda maternal uniparental dizomi (UPD) saptanmıştır. Klinik olarak tanımlanmış hastaların %40'ında

halen genetik bir neden saptanamamıştır (71, 72). Price ve arkadaşları tarafından 1999 yılında tanımlanan skorlama sistemine göre 5 klinik özellik; doğum ağırlığı, postnatal büyüme, asimetri, yüz özellikleri ve diğer özellikler (5. parmakta klinodaktili, genital anomaliler ve benzeri) tanıtıcı değere sahiptir (70).

Netchine ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında yer verdikleri bilgilere dayanılarak, Silver Russel sendromu tanısı koyabilmek için aşağıdaki kriterlerden 3 major ya da 2 major 2 minor kriter aranmalı ve destekleyici laboratuar testleri bu bireylerde yapılmalıdır. (73)

Major Kriterler:

- İntrauterin büyüme geriliği/ SGA (<10p.)
- Postnatal büyümede boy/kilo <3p
- Normal baş çevresi ölçümü (3-97p.)
- Ekstremite, vücut, ve/veya yüz asimetrisi

Minör Kriterler

- Kol uzunluğunun kısa olması ile birlikte normal üst/alt segment oranı
- 5.parmakta klinodaktili
- Üçgen yüz görünümü
- Frontal bossing/belirgin alın

Destekleyici Kriterler

- Cafe au lait lekeleri ya da ciltte pigmentasyon değişikliği
- Genitoüriner anomaliler (kriptorşidizm, hipospadias)
- Motor, konuşma ve/veya kognitive gecikmeler
- Beslenme bozuklukları
- Hipoglisemi

C. Noonan Sendromu

Noonan Sendromu; boy kısalığı, tipik yüz görünümü ve konjenital kalp hastalıkları ile karakterizedir. Sıklığının 1/1000-2500 canlı doğum arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hipertelorizm ile birlikte aşağı yerleşimli palpebral fissürler, ptozis ve düşük yerleşimli geriye dönük kulaklar dismorfik bulgular olarak sayılabilir. En sık görülen kardiyovasküler bozukluklar; pulmoner darlık ve hipertrofik kardiyomiyopatidir. Diğer ilişkili özellikler; yele boyun, göğüs deformitesi, hafif düzeyde entelektüel gerilik, kriptorşidizm, bebeklik döneminde yetersiz beslenme, kanama eğilimi ve lenfatik displazidir. Noonan sendromu otozomal dominant olarak kalıtılır. Olguların %50'sinde saptanan en önemli gen *PTPN11* (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 11) geni olup 12. kromozomda lokalizedir. SHP-2 proteinini kodlar. Bu proteinin RAS/MAPK yolağı boyunca sinyal iletisinin düzenlenmesinde önemli etkisi vardır. *PTP11*'in yanısıra, RAS/MAPK yolağında yer alan *SOS, HRAS, NRAS* gibi diğer genlerin mutasyonları da Noonan sendromu ve rasopati olarak adlandırılan Noonan sendromununda içinde bulunduğu bir grup hastalığa sebep olur.

Tablo 2.4 Noonan sendromu tanı kriterleri (74)

	Major	**Minor**
Yüz	Yüzde tipik dismorfoloji	Şüpheli yüz özellikleri
Kardiyak	Pulmoner kapak darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati	Diğer defektler
Boy	3. persantilin altında	10.persantilin altında
Göğüs Duvarı	Pektus karinatum/ekskavatum	Geniş göğüs kafesi
Aile öyküsü	Birinci derece akrabada tanımlanmış Noonan sendromu	Birinci derece akrabada şüpheli Noonan sendromu
Diğer özellikler	Entellektüel gerilik, kriptorşidizm, lenfatik displazi	Entellektüel gerilik, kriptorşidizm, lenfatik displaziden bir tanesi

D. Aarskog Sendromu

Aarskog sendromu boy kısalığı ile giden diğer bir sendrom olup, büyüme postnatal dönemde etkilenmiştir. Hastaların doğum tartıları normaldir ve dört yaş sonrası boyları 3 persentilin altına düşer. Ancak, sonrasında büyüme hızları normaldir.

Dismorfik bulguları; hipertelorizm, geniş burun kemeri, küçük burun, belirgin burun delikleri, uzun filtrum, düşük kulaklar, yuvarlak yüz ve geniş alındır. Kısa küt parmaklar, klinodaktili, parmaklar arası perde, pektus ekskavatum, inmemiş testis ve kasık fıtığı tanımlanan diğer bulgulardır. Skrotumun penis çevresini sardığı atkılı skrotum hastalık için ayırıcı bir özelliktir (75).

E. Cockayne Sendromu

Erken yaşlanma sendromlarındandır. Erken yaşta, yaşlı görünüm ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişlidir. Retinal dejenerasyon, fotosensitivite ve işitme kusuru diğer özellikleridir. Büyüme geriliği 2-4 yaşlarında ortaya çıkar (76).

F. Prader-Willi Sendromu

Hastaların yarısından fazlasında paternal 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmında 15q11-q13 bölgesinde delesyon bulunur. İntrauterin hareket azlığı olup ilk iki yıl infantil hipotoni ve beslenme problemleri yaşanır. İki yaşından sonra obezite gelişir. Erişkin boyları kısadır. Hipotalamik disfonksiyona bağlı, BH eksliğive hipopituiterizm görülür. Psikomotor gelişimleri geridir. Değişik derecelerde zekâ geriliği bulunur. Erkeklerde hipogonadizm, hipoplastik skrotum, kriptorşidi ve mikropenis görülür. Diyabet sıktır, erken ateroskleroz bildirilmiştir (77).

G. Seckel Sendromu

IUBG, mikrosefali, mental retardasyon, belirgin burun, mikrognati ve ağır postnatal büyüme geriliği ile giden bir sendromdur. Hastların final boyları 90-110 cm arasındadır. Hücre bölünmesini ve rejenerasyonun etkileyen genetik defektlerin Seckel sendromuna sebep olduğu düşünülmektedir (78).

H. 3M Sendromu

3M sendromu; CUL7, OBSL1 veya CCDC8 genlerindeki mutasyonların yol açtığı otozomal resesif geçişli, postnatal büyüme geriliği ile karakterize sendromdur. 3M sendromunun başlıca klinik özellikleri; üçgen yüz, düz maksilla ve belirgin alın olup, diğer yüz özellikleri; geniş burun, sivri çene ve uzun filtrumdur. Omurlarda ve ince uzun kemiklerde de dâhil olmak üzere iskelet anomalileri farklı derecelerde görülür. 3M sendromu ile ilişkili diğer özellikler; kısa boyun, kanat skapula, dar göğüs kafesi, göğüs kafesinde enine oluk, hiperlordoz, gelişimsel kalça displazisi ve spina bifida okulta olarak sayılabilir. Genç hastalarda, özellikle de genetik tanısı olanlarda belirgin topuk, neredeyse tüm vakalarda görülen bir özelliktir. Hastların zekları normaldir ve erişkin boyları 115-150 cm arasındadır . (79,80).

2.3.1.2 Sekonder Büyüme Bozuklukları

Malnutrisyon

Beslenme bozukluğu; kalori ve/veya protein eksikliği veya çinko, demir gibi esansiyel besin maddelerinin eksikliği boy kısalığına yol açabilir. Akut malnutrisyonda tartı boya göre daha belirgin geridir. Malnutrisyona bağlı boy kısalıklarında kemik yaşı geridir ve büyüme hızı düşüktür. Kronik malnutrisyona bağlı bodurluk özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli boy kısalığı nedenlerinden biridir. Süt çocukluğu döneminde kötü beslenme, daha sonra uygun beslenme koşulları sağlansa bile kalıcı boy kaybına neden olmaktadır. Bu çocukların boyları kısadır, buna karşın tartıları boylarına göre daha iyidir (81).

Tipik bir büyüme bozukluğu olan protein-enerji malnutrisyonunda, büyüme hormonu düzeyleri artmış olarak tesbit edilir. Kalori alımında yetersizlikle karakterize marasmus olgularında, büyüme hormonu düzeyi normal hatta azalmış bulunabilir (82). Marasmus olgularında da, protein alımındaki yetersizlikle karakterize kwashiorkorda da, serum IGF-1 seviyeleri düşüktür. Azalmış IGF-1 düzeyleri ve normal ya da artmış büyüme hormonu düzeyleri göz önüne alındığında; malnütrisyon büyüme hormonu duyarsızlığı benzeri bir durum olarak da düşünülebilir (83).

Türkiye'de 2006 DSÖ verileri ile karşılaştırıldığı 2008 ve 2013 TNSA raporlarında; 5 yaş altı çocukların sırasıyla %10,3 ve %9,5'unun kendi yaş gruplarına göre kısa olduğu görülmüştür. Bodurluk; kırsal alanlarda, Doğu Bölgelerinde ve annesi eğitimsiz veya düşük eğitimli olan çocuklar arasında, daha yüksek doğum sırası olan çocuklarda ve bir önceki doğumla arasında 24 aydan daha kısa süre olan çocuklar arasında daha yaygındır (6). Bu da boy kısalığı etiyolojisinde kronik beslenme bozukluğu ve enfeksiyonlar gibi sosyoekonomik koşulların yer tuttuğunu göstermektedir.

Kronik Hastalıklar

A. Malabsorbsiyon

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, gluten intoleransına bağlı ince barsak mukozasında hasar ve sonuçta malabsorbsiyonla ortaya çıkan otoimmun bir hastalıktır. Kliniğe başvuru; ishal, karın ağrısı, karında gerginlik, irritabilite, kilo kaybı gibi gastrointestinal bulgular ve/veya demir eksikliği anemisi, kronik yorgunluk, dikkat bozukluğu, epilepsi, büyüme geriliği, pübertede gecikme, osteopeni/osteoporoz vb gibi gastrintestinal sistem dışı bulgular ile olabilir. Küçük çocuklarda; ishal, karında gerginlik ile seyreden klasik hastalığa karşın, büyük çocuklarda; karın ağrısı, büyüme geriliği gibi atipik hastalık bulguları daha fazla görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hastaların %51'nin boyunun -2,5 SDS'nin altında olduğu görülmüştür (84).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Büyüme geriliği, Crohn hastalığı başta olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıklarının önemli sorunlarındandır ve bazı çocuklarda hekime ilk başvuru nedeni olabilir. Birçok hasta kilo kaybı olmadan büyüme hızında yavaşlama gösterir. Bu hastalarda büyüme geriliği; başta interlökin- 1B (IL-1B), tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) ve IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin büyüme hormonu-IGF1 eksenine ve doğrudan büyüme plağı kondrogenezisi üzerine inhibitör etkisine bağlıdır. Bunun yanısıra; kullanılan glukokortikoid tedaviler, inflamasyona bağlı anoreksi, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati ve artmış katabolizma büyüme geriliğine neden olur (85)

B. Kardiyovasküler Hastalıklar

Büyüme geriliği, siyanotik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Kardiyak defektler genellikle doğumsal olduğu için; birçok bebekte eşlik eden dismorfik bulgular ve IUBG ile ilişkili sendromlar mevcuttur. Postnatal büyüme geriliği, hipoksi ve fonksiyonları bozulan kalbin artan enerji ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Bu duruma genelde beslenme problemleri de eşlik etmektedir ki, bu da büyüme geriliğini artırır (86).

C. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıklarında boy kısalığı sık karşılaşılan bir problemdir. Renal hastalığın etyolojisi ve hastalığın ortaya çıkış yaşına bağlı olarak; malnutrisyon, metabolik asidoz, tübülopati, renal kemik hastalığı, BH-IGF-1 ekseni bozukluğu ve steroid kullanımı bu hastalarda büyüme geriliğinin nedenidir. Özellikle hızlı büyümenin gerçekleştiği süt çocukluğu ve puberte dönemleri boy kaybı açısından risk oluşturmaktadır. Metabolik asidoz BH-IGF-1 salgılanmasını ve BH'nin anabolik etkisini bozar; ayrıca, albumin sentezini baskılar ve protein yıkımını artırır. Uzun süreli sekonder hiperparatiroidi, epifizer büyüme plağı işlevini olumsuz etkileyerek

büyümeyi bozması yanısıra; kemik mineral yoğunluğunda azalmaya, kemik deformiteleri ve kemik kırıklarında artışa neden olmaktadır. Bu hastalarda büyüme geriliğinin tedavisi için öncelikle malnutrisyonun ve metabolik asidozun düzeltilmesi ve serum fosfor ve PTH düzeylerinin kontrol edilmesi gerekmektedir (87).

D. Hematolojik ve Onkolojik Hastalıklar

Orak hücreli anemi benzeri kronik anemiler büyüme geriliği ile karakterizedir. Bu hastalıklarda, büyüme geriliği nedenleri; doku oksijenizasyonun bozulmuş olması, kalp-damar sisteminin artmış olan iş yükü, artan hematopoezin enerji ihtiyacının karşılanamaması ve beslenme bozuklukları yer almaktadır. Talasemide aynı zamanda, kronik transfüzyon ve hemosiderozdan kaynaklanan endokrin organ tutulumu da mevcuttur (88).

Talasemide görülen büyüme geriliğinin; sık transfüzyon alan ve Hb düzeyi 9,5 g/dl üzerinde tutulan kişilerde endokrin bezlerin hemosideroz nedeniyle hasarına bağlı olduğu, buna karşılık; yetersiz kan transfüzyonu alan (Hb < 7 g/dl) kişilerde ise ağır anemiye bağlı hipoksinin daha önemli etken olduğu belirtilmektedir (89).

Kanser nedeniyle tedavi gören çocuklarda, büyüme bozukluğu ve buna bağlı erişkin boylarının kısa olması sık görülen bir sorundur. Bu hastalarda, endokrin ve endokrin dışı nedenler boy kısalığına neden olmaktadır. Hastalığın kendisi, enfeksiyonlar, tedavi sırasında beslenme bozukluğu, glukokortikoid ve sitotoksik ilaçlar, kraniyal ışınlama veya kraniyospinal ışınlama ve buna bağlı büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi ve erken puberte boy kısalığında etkili olmaktadır.

Büyümeyi bozan endokrin faktörlerin başında, büyüme hormonu eksikliği ve erken puberte gelmektedir. Kraniyal ışınlamayı takiben nöroendokrin hasarın ilk ve en sık ortaya çıkan göstergesi büyüme hormonu eksikliğidir ve ışınlama zamanı ve dozuna bağlı olarak gelişmektedir. 30 Gy üzerinde ışınlamadan sonra 5 yıl içinde hemen tüm vakalarda BH eksikliği görüldüğü, buna karşılık 18-24 Gy dozlarda 10 yıl veya daha sonrasına kadar BH eksikliğinin

gelişmeyebileceği belirtilmektedir. Ayrıca hipotalamo-hipofizer aks ışınlamaya, küçük yaşlarda büyük yaş grubuna ve yetişkinlere göre daha duyarlıdır.

Primer tedavinin tamamlanmasından sonra, ilk 2 yıl beyin tümör rekürrensi yüksek olduğundan, bu dönemde BH tedavisi önerilmez. BH tedavi ile büyüme, sadece kraniyal ışınlama alanlarda spinal büyümenin iyi olması nedeni ile kraniyospinal ışınlama alanlara göre daha iyidir. Kraniyospinal ışınlama alanlarda boy kazancı özellikle bacaklardadır ve iskelet sistemindeki orantısızlık belirginleşir (90).

E. Akciğer Hastalıkları

Kistik fibroziste solunum sorunları ve ekzokrin pancreas yetersizliğine bağlı gelişen büyüme geriliği görülür. Yapılan bir çalışmada kistik fibroz hastalarının %17'sinde boy 5. persentilin altında saptanmıştır (91). Buna ek olarak, eşlik eden diyabet, steroid kullanımı ve sık enfeksiyon varlığı kistik fibroziste görülen büyüme geriliğine katkıda bulunur

F. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUBG)

İntrauterin büyüme büyük oranda fetal hipofizer hormonlardan bağımsızdır. Fetal büyümede; IGF-1 ve IGF-2 fetal büyüme hormonundan bağımsız olarak çalışmaktadır. Plazma ve doku IGF-1 ve IGF-2 düzeyleri, büyüme geriliği olan sıçan fetuslarında düşük bulunmuştur.

IUBG etiyolojisinde yer alan kromozomal bozukluklar, sendromlar ve IGF eksenindeki bozukluklar; primer büyüme bozuklukları başlığı altında incelenebilir. Ancak konjenital enfeksiyonlar, plasental yetersizlik, maternal hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı sekonder büyüme bozuklukları altında değerlendirilmelidir. Bu çocukların çoğu yaşamlarının ilk birkaç yılında normal büyümeyi yakalar, ancak %15 kadarı normal büyümeyi yakalayamaz ve 4 yaşında ulaşması gereken normal boya ulaşamaz (13, 92, 93). Büyüme eğrisini yakalayamayan IUBG ile doğan çocuklar küçük ve kavruk olurlar ve tartıları da düşüktür. Bir kısmında ise, 6-7 yaşından sonra belirgin vücut ağırlığında artış görülebilir. Bu hastların genel büyüme

özelliklerine bakılacak olursa: kemik yaşları kronolojik yaşa göre 1-2 yıl geridir, büyüme eğrisinin altında ancak eğriye paralel büyürler, yıllık büyüme hızları normal veya normale yakındır, ergenliğe girmeleri yaşıtları ile benzer veya erken olabilir ve ergenlik başlayınca kemik yaşları hızla ilerler. Yani, ergenliğe kadar büyüme eğrisine paralel büyüyen IUBG'likli çocuklar, ergenlikte beklenen normal boy uzmasını yapamayarak beklenenden daha kısa kalırlar.

G. Endokrin Nedenler

Hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidi tanısı olan çocuklarda postnatal büyüme geriliği de görülebilir, ancak, yenidoğan tarama programları sonucunda hipotiroidizmli hastalar hızla tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Edinsel hipotiroidide, büyüme geriliğinin klinik olarak belirgin hale gelmesi birkaç yılı alabilir. Ancak büyüme geriliği oluştuğunda, şiddetli ve ilerleyici seyreder. Kemik yaşı genellikle her iki cinsiyette de belirgin şekilde geridir. Levotiroksin ile tedavi sonucunda büyüme hızla yakalanır. Yetişkin boyu, tedavi başlangıcından önceki süre ile doğrudan ilişkilidir (94).

Cushing Sendromu

Çocukluk çağında en sık iyatrojenik Cushing vakaları görülmektedir. Glukokortikoidlerin etkisinin doğrudan epifizler üzerine olduğu, büyüme hormonu, IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein düzeylerinin değişmediği düşünülmektedir. Glukokortikoid fazlalığının süresi ve yoğunluğu ne kadar fazla olursa, hastanın normal büyümeyi yakalaması da o kadar zor olmaktadır. Bu nedenle yapılan tedavi izin verdiği müddetçe glukokortikoid maruziyetinin sınırlandırılması önemlidir (95).

Raşitizm

D vitamini eksikliği ve diğer nadir görülen raşitizm tipleri, anormal iskelet gelişimi ve kısa boyun önemli bir nedenidir ve orantısız boy kısalığına neden olur. Raşitizm genellikle malnütrisyon, prematürite, malabsorbsiyon, karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi büyüme yetersizliğinin diğer nedenleri ile ilişkilidir. Hipofosfatemik raşitizm renal tübüler fosfor emiliminin azalmasından kaynaklanır. Klinik özellikler olarak, kısa boy, bacaklarda oluşan eğrilikler ve diğer raşitik bulgular sayılabilir. X'e bağlı formlarında semptomlar erkeklerde daha ağır seyretmektedir (13).

2.3.1.3 IGF Eksikliği

Tiroid hormonu ve IGF-1, iskelet gelişimi için esas belirleyicilerdir. IGF sisteminin çeşitli bileşenleri ile ilgili genlere yönelik yapılan çalışmalar IGF aksının prenatal ve postnatal büyüme üzerindeki kritik rolünü göstermiştir. IGF-1 eksikliği, hipotalamik disfonksiyondan, hipofizer büyüme hormonu eksikliğinden veya primer veya sekonder büyüme hormonu duyarsızlığından kaynaklanabilir (96).

Sekonder IGF Eksikliği (BH eksikliği)

A. Hipotalamik Disfonksiyona Bağlı BH Eksikliği

Hipotalamik disfonksiyon; beynin ya da hipotalamusun konjenital anomalileri veya travma, enfeksiyonlar, sarkoidoz, tümörler ya da kraniyal ışınlama sonucu ortaya çıkar.

Holoprozensefali, embriyolojik olarak beyinde anormal orta hat gelişimi sonucu oluşur ve tipik olarak hipotalamik yetersizlik ile ilişkilidir. Holoprozensefalide klinik spektrum

siklopstan hipertelorizme kadar değişebilir. Eşlik eden diğer bulgular, nazal septum ya da filtrumun yokluğu, yarık damak ya da yarık dudak sayılabilir. Bu durumda, klasik olarak diabetes insipidus görülmekte olup; BH, TSH ve ACTH eksiklikleri de eşlik eder. Yarık damak-dudağa eşlik eden büyüme geriliklerinde, büyüme hormonu eksikliği ve kombine hipofizer hormon eksiklikleri çok sık görülmektedir ve mutlaka ileri değerlendirme gereklidir. Sonic hedgehog (SHH) sinyal yolu hipofiz bezi gelişiminde rol alır ve mutasyonları holoprozensefali ile ilişkilidir (13).

Septo-optik displazi (SOD), septum pellusidum ya da korpus kallozumun olmaması gibi orta hat kusuru, optik sinir hipoplazisi ve hipotalamo-hipofizer gelişim kusuru kaynaklı hipopituitarizm ile karakterizedir. İzole büyüme hormonu eksikliğinden panhipopituitarizme kadar değişen aralıkta endokrin sorunlar gözlenmektedir. En sık görülen endokrin problem BH eksikliği olup TSH ve ACTH eksikliği de görülmektedir. BH eksikliği nedeniyle düşük büyüme hızı daha sık görülmekle beraber; hipoglisemi, poliüri ve polidipsi görülebilen bulgulardır.. SOD hastalarında HESX 1 geninde mutasyon gözlenmiştir (13).

SOX2 mutasyonları bilateral anoftalmi, ciddi mikroftalmi, öğrenme güçlüğü, özofagus atrezisi ve genital anormallikler ile ilişkilidir. Ön hipofizde hipoplazi ve büyüme hormonu eksikliği görülebilen bulgulardır.

Normal hipotalamo-hipofizer gelişim SOX3 miktarına bağlıdır, SOX3 duplikasyonunda olduğu gibi fazlalığında veya delesyona bağlı protein defektinde de hipopituitarizm görülmektedir.(13).

B. Hipofiz kaynaklı büyüme hormonu eksikliği

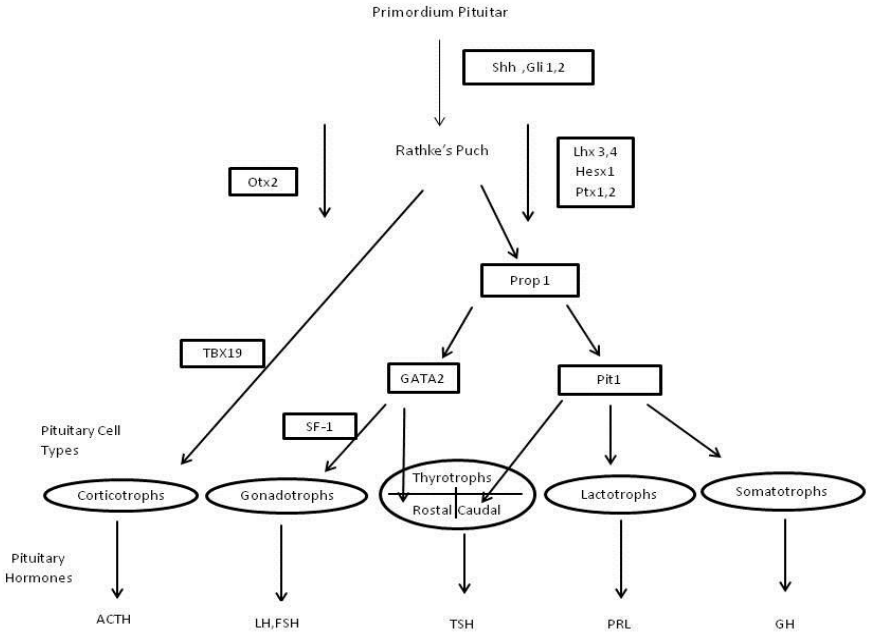
BH eksikliğinin klinik olarak hipofiz veya hipotalamustan kaynaklandığı ayırt etmek mümkün değildir. Laboratuar olarak da, tanı koymadaki sınırlamalar göz önüne alındığında, bu ayrımı yapmak her zaman mümkün olmayabilir.

Kombine hipofiz hormon eksiklikleri

Hipopituitarizm çeşitli hipofiz hormonlarının farklı kombinasyonlarda eksikliğidir ve travma, enfeksiyon, metabolik depolanma, tümör veya cerrahiye sekonder gelişebileceği gibi, çocukluk yaş grubunda en sık konjenital formları ile karşılaşılır. Konjenital hipopituiterizm de en sık transkripsiyon faktörlerinin eksikliğine bağlı gelişir. Embriyogenez sırasında çeşitli sinyal molekülleri ve çeşitli transkripsiyon faktörleri bazen birlikte, bazen farklı bölgelerde ve geçici süreler ile ön hipofizde eksprese olurlar. Birbirleri ile etkileşen bu faktörler hipofizin gelişimini, hücrelerin belirlenmesini ve özellik kazanmasını sağlarlar. Bu transkripsiyon faktörlerinden RPX ve HESX1, hipofiz primordiumunun bilinen ilk özgül belirleyicisidir ve tamamen Rathke kesesine sınırlı kalır. LHX3 ise RPX ekspresyonunun devamı için gereklidir. PROP-1 ve PIT-1 (POU1F1) de hipofiz hücrelerinin farklılaşmasında etkili olurlar. PROP-1, sadece ön hipofizde bulunur ve eksikliği kombine hipofiz hormon eksikliği yapar. BH, prolaktin ve TSH eksiktir ve ACTH eksikliği zaman içinde çıkabilir. LH ve FSH eksikliği de yapabilir, ancak, PROP-1 gonadotropların belirlenmesinde değil muhtemelen farklılaşmasında rol oynar. Pit-1 (POU1F1), ön hipofiz hücrelerinin gelişimi için temel gendir. Kombine hipofiz yetersizliği olan bazı hastalarda eksikliği saptanmıştır (13).

Tablo 2.5 Multiple hipofiz hormon eksikliği

HESX1	Mutasyonlarında, büyüme hormonu(BH), tiroid stimulan hormon(TSH), prolaktin(PRL), foliküler stimulan hormone(FSH), lüteinizan hormone(LH) etkilenmiştir. Gendeki homozigot mutasyonlar septooptik displazi ile sonuçlanır.
LHX3	BH, PRL, TSH, FSH, LH eksiklikleri olmasına rağmen ACTH eksikliği olmaz.
LHX4	BH, TSH, ACTH eksiklikleri görülür.
PROP1	BH, prolaktin ve TSH eksiktir ve ACTH eksikliği zaman içinde çıkabilir. LH ve FSH eksikliği de yapabilir.
Pit-1 (POU1F1)	BH, PRL, TSH eksiktir.



Şekil 2.5 Multiple hipofiz hormon eksikliği

İzole büyüme hormonu eksikliği

İzole BH eksikliği, kalıtım paternine göre 3 tip olarak sınıflandırılabilir. Tip 1, otozomal resesif geçişli olup, Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Tip 1A'da BH geninin delesyon veya mutasyonları sonucu BH'nun tam kaybı söz konusudur. BH eksikliğinin en ağır klinik bulgularını gösterirler. Bu hastalarda BH salgısı fetal dönemde de olmadığı için boyları kısa doğarlar ve ağır hipoglisemi belirtileri gösterirler. Çıkık alınlı, semer burunlu ve seyrek saçlıdırlar. İskelet ve motor gelişimleri de geri kalabilir. BH uyarı testlerine BH yanıtı yoktur. BH tedavisine başlangıçta iyi yanıt veren bu çocukların, BH'na karşı gelişen antikorlar sonucu büyüme yanıtı zamanla bozulur.

Tip 1B'de tam hormon kaybı yoktur, ancak, BH aktivitesi azalmıştır. BH tedavisine iyi yanıt verirler ve antikor gelişimi olmaz.

Tip 2, otozomal dominant geçer. Hasta bir ebeveyn ve sıklıkla hasta kardeş bulunur. Büyüme hormonu tedavisine yanıt verirler.

Tip 3, X'e bağlı olarak geçer. Hastalarda bir yaşından önce tekrarlayan pnömoni, otit vb.enfeksiyonlar görülür. Büyüme hormonu eksikliği daha sonra fark edilir (13).

Primer IGF eksikliği (Büyüme Hormonu Duyarsızlığı)

Primer BH duyarsızlığı - BH reseptörü kusurları

BH duyarsızlığı, BH eksikliği fenotipi ile birlikte, normal ya da artmış serum BH düzeyleri ile karakterizedir. Primer BH duyarsızlığı; BH reseptöründe hücre dışı BH bağlanma bölgesi, hücre dışı BH reseptörü dimerizasyon bölgesi, transmembran bölge, hücre içi, BH sinyal iletiminde postreseptör anormallikler, IGF-1 sentezinde primer defektler gibi BH reseptörü ile

ilişkili bozuklukları içermektedir. BH reseptör eksikliği gösteren bu olgularda BH tedavisi etkisizdir ve tedavi ile IGF-1 düzeyleri artmaz. BH reseptörünün hücre dışı uzantısı (ekstraselüler domain) proteolitik bir enzimle membrandan ayrılır ve BH bağlayıcı protein (BHBP) olarak serumda bulunur. Reseptör defekti bulunan olgularda BHBP düzeyi de azalmıştır. Ancak, reseptörün hücre zarı veya hücre içi bölümlerinde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları bildirilmiş olup, bu olgularda BH direncine rağmen BHBP düzeyi normal veya yüksek bulunur.

Primer nedenler dışında edinsel nedenlerin de BH duyarsızlığına yol açabildiği gösterilmiştir. Bu nedenler sekonder BH duyarsızlığı olarak gruplandırılır (büyüme hormonu veya reseptörlerine karşı antikor oluşumu, malnutrisyon, karaciğer hastalıkları vb.)

Ağır büyüme geriliği görülür, ancak, genetik defektin tipine bağlı olarak fenotip çok heterojen olabilir. İdiyopatik boy kısalığı tanısı konan olgulardan bir kısmında BH duyarsızlığı olduğu gösterilmiştir. Klasik olmayan vakalarda, mutasyon çoğunlukla reseptörün transmembran ya da intraselüler kısmındadır. Büyüme geriliği hafif, yüz görünümü normal, BHBP normal hatta artmış olabilir.

BH duyarsızlığı demek için büyüme geriliğinin yanında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük olduğunu ve bunların BH enjeksiyonu ile artmadığını göstermek gereklidir.

Büyüme hormonu duyarsızlığında büyüme hormonu tedavisi etkisiz olup rekombinan human IGF-1(rhIGF-1) tek tedavi yoludur (13).

BH reseptörü sinyal iletim kusurları

STAT5b geni IGF-I gen transkripsiyonu üzerine olan BH etkilerine aracılık eder. *STAT5b* gen mutasyonu olgularında, doğum tartıları normal ya da hafif düşük olup büyümeleri ilk yıldan itibaren çok yavaştır ve boyları -3 ile -9.9 SDS arasında değişmektedir. BH düzeyleri genellikle artmış olup IGF-1, IGFBP-3 ve ALS düzeyleri düşüktür. Bu olgularda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize immun yetmezlik de gözlenir (13).

ALS eksikliği

ALS eksikliği dolaşımdaki IGF-1'in ALS ile oluşturduğu kompleksin düşük düzeyde olması ve artmış IGF-1'in böbreklerden artmış klirensi ile karakterizedir. Serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri azalmış olup boy kısalığı orta düzeydedir. Boy -0.5 ile -4.2 SDS arasında değişmektedir (97).

IGF-1 reseptör defekti

Klinik özellikler olarak, mikrosefali ve orta düzeyde zeka geriliği mevcuttur. Prenatal ve postnatal büyüme geriliği görülür. Serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri normal ya da artmıştır (98).

2.3.1.4. İdiyopatik Boy Kısalığı

İdiyopatik boy kısalığı, sistemik, endokrin, nutrisyonel veya kromozomal olarak bilinen bir sorun olmaksızın, bireyin boyunun, yaş ve cinsiyet gözetilerek toplum standartlarına göre 2 SD'nin altında olması durumudur. Bu çocuklar normal kiloda doğarlar, BH düzeyleri ve vücut oranları normaldir. Ailesel boy kısalığı ve yapısal büyüme gecikmesi birer idiyopatik boy kısalığı altında sınıflandırılabilir (99). İdiyopatik boy kısalığı tanısı konulan vakalar endokrin polikliniklerinden izleme alınarak büyüme hızları değerlendirilmelidir.

Yapısal (Konstitusyonel) büyüme gecikmesi

Yapısal büyüme geriliğinde, çocuğun boyu hedef boyun altındadır. Büyüme hızı normaldir. Kemik yaşı geridir ve ergenlik bulgularının ortaya çıkması gecikmiştir. Boy kısalığı nedeniyle başvuran bir çocukta yapısal büyüme gecikmesi tanısı diğer patolojik nedenlerin

dışlanmasıyla koyulur. Tanı konulan vakaların vücut oranlarının, doğum ağırlığının ve boyunun normal olması, dismorfik bulgularının, sistemik hastalıklarının, endokrin veya beslenme bozukluklarının olmaması gereklidir. BH düzeyi ve tiroid hormonları normal olmalıdır. Yapısal büyüme geriliği olan çocukların genellikle; çocukluğunda boyu kısa olup, ergenliğe yaşıtlarına göre geç giren ve erişkin boyu normal olan akraba hikâyeleri bulunur.

Vakaların ayrıntılı öyküleri alınmalı, boy, ağırlık, oturma yüksekliği, oturma yüksekliği/boy oranı bakılmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Kemik yaşı, tam kan sayımı, serum biyokimya, eritrosit sedimantasyon hızı, tam idrar tahlili, dışkı analizi, tiroid hormonları, çölyak taraması ve gerekli vakalarda karyotip analizi ve BH uyarı testleri incelenmelidir.

Ailevi Boy Kısalığı

Bu hastaların doğum kiloları ve doğum boyları normaldir. İlk 2-3 yaş içinde büyüme hızları yavaşlar ve 3. persentilin altına düşer. Bu büyüme yavaşlaması, kendi genetik büyüme çizgisine geçişine bağlı olup, daha sonraki yıllarda yaşıtlarına uyan bir büyüme temposu gösterirler ve büyümeleri persentil eğrilerine paralel gider. Boy kısalığı -2,5 SD'nin altına genellikle inmez. Hastaların kemik yaşı, kronolojik yaşları ile uyumludur ve bu durum, konstitusyonel büyüme geriliği olan hastalardan ayrılmasını sağlar.

2.3.2 Boy Kısalıklarına Yaklaşım

Boy kısalığı ile başvuran hastalarda, boy kısalığının normalin varyantı veya patolojik nedenlere bağlı olup, olmadığını ayırt edilmelidir. Değerlendirmede takvim yaşının doğru hesaplanması, ölçümlerin doğru yapılması ve persentil eğrilerine boyun anne baba boyu ile birlikte işaretlenmesi önemlidir. Boy kısalığına yaklaşımda ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuar testlerinden yararlanılır (46)

Öykü

Hastanın doğum tartısı, boyu ve gestasyon yaşı öğrenilir. Doğum tartısının düşük olması olayın intrauterin dönemden itibaren başladığını düşündürür. Gebelik döneminde annenin kullandığı ilaç, sigara vb anemnezi ve rubella, sifiliz, toksoplazmosis gibi infeksiyonları geçirip geçirmediği sorgulanır. Eğer varsa hastanın eski boy ölçümleri bize boy kısalığının konjenital veya akiz olduğunu gösterir. Postnatal dönem için beslenme anamnezi, kronik ilaç kullanımı, özellikle kortikosteroid kullanımı, psikososyal çevre, kronik hastalık öyküsü, ailenin puberte başlama yaşı, ailenin sosyo ekonomik durumu ve ailede benzer boy kısalığı öyküsü sorulur. (100)

Fizik Muayene

Hastanın boy, tartı, vücut oranları ve ilk 5 yaşta baş çevresi mutlaka ölçülür. Anormal vücut oranlarının iskelet displazilerini düşündürür. Tartının boya göre daha düşük olması kronik hastalığı, psikososyal nedenleri ve malnutrisyonu akla getirir. BH eksikliği, Cushing ve hipotiroidi gibi endokrin nedenlerde ve iskelet displazilerinde tartı boya göre artmıştır. Bunun dışında fizik muayenede dismorfik bir sendrom veya belirli bir hastalığa ilişkin özgül klinik bulgular saptanabilir. Örnek olarak; Laron sendromunda ve konjenital büyüme hormonu eksikliğinde geniş ve çıkık alın, semer burun, küçük yüz, küçük mandibula, seyrek saç gibi tipik yüz görünümü bulunmaktadır.



Şekil 2.2.2 Konjenital büyüme hormonu eksikliği yüz görünümü

Orta hat defekti bulunan hastalarda BH eksikliği akla gelmelidir. Kısa boylu her kız çocuğunda Turner sendromunun bulguları aranmalıdır. Akkiz büyüme duraklamasında mutlaka görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Görme alanında daralma ve papilödem optik veya hipotalamik tümörü düşündürür. (46)

Laboratuvar

Kemik yaşı değerlendirmesi: Boyu kısa olan bir çocukta kemik yaşının kronolojik yaşa eş veya kronolojik yaşla uyumlu olması, ailevi boy kısalığı, iskelet displazileri, IUBG, sendromlar, kromozom bozuklukları gibi büyümede intrensek bir defekt olduğu düşündürür. Bu çocukların (ailevi boy kısalığı hariç) hedef boylarına ulaşma olasılığı yoktur ve final boy persentili yine bu persentile uygun olacağını gösterir. Kemik yaşı geri ise; konstitüsyonel boy kısalığı, malnutrisyon, psikososyal nedenler, kronik hastalıklar veya endokrin nedenler akla gelmelidir. Bu çocukların büyüme potansiyeli daha iyidir ve uygun tedavi ile hedef boylarına ulaşma olasılıkları vardır.

Boy kısalığı ile gelen hastada ilk olarak kronik hastalıklar ekarte edilmelidir. Yapılacak tetkikler; tam kan sayımı, tam idrar tahlili, eritrosit sedimentasyon hızı, serum sodyum, potasyum, üre, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, albumin, karaciğer fonksiyon testleri, kan pH, dışkı tetkiki, tüberkülin testi (ve gerekirse akciğer grafisi) olarak sayılabilir. Bazı merkezlerde bu rutin taramalara antiendomisium IgA, anti doku transglutaminaz IgA ve çölyak hastalığı olanlarda %7-10 IgA eksikliği de olabileceğinden total Ig A'da eklenir. Tekrarlayan bronşit veya steatore varsa ter testi yapılmalıdır. Kronik hastalıklar açısından herhangi bir bulgu saptanmaz ise ileri tetkiklere yönelinir.

Vücut oran bozukluğu durumunda iskelet displazileri açısından iskelet grafileri çekilir. Boyu kısa her kız çocuğunda Turner sendromunu dışlamak için serum folikül stimulan hormon (FSH) tayini yapmak gerekir. LH ve FSH yüksekse primer gonadal yetmezlikle giden Turner sendromu düşünülür ve kromozom analizi istenir. Turner sendromunda özellikle 2 ve 9 yaşlar arasında LH ve FSH yüksek saptanamayabileceği için bunlara bakılmaksızın boy kısalığı etyolojisi saptanamayan tüm kız çocuklarına kromozom analizi yapılaması da önerilmektedir.

Büyümede akkiz bir duraklama varsa, kraniyofaringioma gibi bir beyin tümörünü düşünüp, serum prolaktin (PRL) düzeyini istemek gerekir. PRL yüksekliği sıklıkla hipofiz sapına bası olduğunu gösterir. Ayrıca kraniyografi çekip sella tursikada harabiyet, kalsifikasyon varlığı aranabilir. . Kraniyofaringiomada %80 oranında kalsifikasyon gözlenir. Eğer beyin tümörü düşünülüyorsa, ileri tetkik olarak tomografi veya manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

Serum IGF-I tayini oldukça yararlıdır. Ancak doğru şekilde ölçülmesi ve değerlendirilebilmesi önemlidir. IGF-I BH-eksikliğinde tarama testi olarak kullanılabilir. IGF-I'in ortalama değerden 2 SS' den daha düşük olması BH eksikliğini düşündürür. IGF-I'in normal düzeyini değerlendirirken çocuğun yaşı ve puberte durumunu göz önüne almak gerekir. Malnutrisyonda, hipotiroidide, Çöliak, Crohn gibi hastalıklarda IGF-I düşük düzeylerdedir. Tiroid hormonlarının (serbest T4 ve TSH) boy kısalığında rutin olarak bakılması önerilir. Büyümede duraklama, kilo alma, strialar, hipertansiyon gibi Cushing sendromu düşündüren bulgular varsa 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve gereğinde deksametazon supresyon testi yapılır. Büyüme hormonu eksikliği düşünülüyorsa bazal BH düzeyi bakmanın bir yararı yoktur.

Mutlaka insulin hipoglisemisi, L-dopa, klonidin gibi BH uyarıcıları ile uyarılı BH düzeylerine bakmak gerekir. En az iki uyarılı BH testinde BH düzeyi değerlendirilir. Normal çocuklarda da puberte başlamadan önceki dönemde büyüme hormon düzeyleri düşüktür ve büyüme hormonu testlerine yanıt alınmayabilir. Ergenlik başladıktan sonra büyüme hormonu düzeyi yükselir. Bu nedenle, pubertesi başlamamış 10-12 yaşındaki çocuklarda büyüme hormon testlerini, test öncesi kızlara östradiol erkeklerde testosteron vererek "cins steroid uyarılı" yapmak gerekir. Büyüme hormonu eksikliği saptanırsa, merkezi sinir sistemini ilgilendiren bir malformasyon veya organik bir nedeni araştırmak için beyin manyetik rezonans görüntüleme ile incelenir. BH düzeylerinin artmış, IGF-I düzeyinin düşük olduğu durumlarda Laron sendromu gibi BH'na direnç durumları düşünülür(101). Boy kısalığına yaklaşım algoritması aşağıda verilmiştir.

Boy Kısalığı Tanı algoritması

1.Adım: GH / IGF Eksikliği Açısından Risk tanımlanması

Oksolojik anormallikler

- Ciddi boy kısalığı (boy SDS <-3 SD)
- Büyüme hızında önemli azalma (12 ay boyunca büyüme hızı SDS <-2 SD)
- Boy uzunluğu <-2 SD ve 12 ay boyunca büyüme hızı <-1 SD
- Boy uzunluğu <-1,5 SD and 2 yıl boyunca büyüme hızı <-1,5 SD
- Büyüme hormonu eksikliği veya büyüme hormonu duyarsızlığına ait özellikler

Risk Faktörleri

- Beyin tümörü, beyin ışınlanması veya diğer belgelenmiş organik hipofiz anormalliği öyküsü
- MR görüntülemesinde tesadüfen saptanan hipofize ait anormal bulgu

- Yukarıdakilerden biri varsa, 2. adıma geçin; değilse, 6 ay boyunca klinik olarak takip edin ve 1. adıma geri dönülür

2.Adım: GH / IGF Eksikliği ve Diğer Hastalıklar için tarama

A. Kemik yaşı değerlendirilmesi, tiroid fonksiyon testleri, karyotip analizi (Kızlarda) ve endokrin dışı testler de dâhil olmak üzere bir laboratuvar paneli düzenlenlenmeli ve endikasyon varsa, uygun tanısal durumlarda tedavi edilmelidir.

Ve

B. IGF-1 ve IGFBP3 düzeyinin değerlendirilmesi

- IGF-1 / IGFBP-3 değeri ortalamanın üstünde ise 6 ay boyunca klinik olarak takip edin ve 1. adıma geri dönülür.
- Eğer IGF-1 / IGFBP-3 değerleri düşük ise adım 3'e geçin; ancak MR anormal ise, büyüme hormonu uyarı testi yapılması düşünülebilir.
- Eğer boy uzunluğu <-2,25 SDS ise tarama testlerine bakılmaksızın 3. adıma geçilir.

3.Adım: Büyüme hormonu uyarı testleri

Net olarak büyüme hormonu eksikliği risk faktörü ve şiddetli IGF eksikliği tespit edilirse bu adım atlanabilir. Aşağıdaki büyüme hormonu uyarı testlerinden iki tanesini (uygunsa, östrojen ile priming yapılmalıdır) gerçekleştirilir:

- Klonidin
- Arginin
- İnsulin
- Glukagon
- Levodopa
- Propranolol

Her iki uyarı testi 10 ng/mL'un altında ise, adım 4'e gidin.

Büyüme hormonu > 15 ng/mL ise, GHBP ‘e bakın; GHBP <-2 SD ise, IGF jenerasyon testi yapılır ve eğer anormal sonuçlanırsa IGF tedavisine başlanılır.

Büyüme hormonu > 10 ng/mL ve boy uzunluğu <-2,25 SDS ise idiyopatik boy kısalığı için büyüme hormonu tedavisi düşünülür (Adım 5)

4. Adım: Hipofiz bezi değerlendirilmesi

MR görüntüsü değerlendirilir

Hipotalamus-hipofiz aksı diğer hormone eksiklikleri açısından test edilir

5. Adım: Büyüme hormonu tedavisi

Büyüme hormonu tedavisini başlanır

Düzenli olarak büyüme parametreleri, IGF-1, IGFBP-3 düzeylerini değerlendirilir

Eğer tanı büyüme hormonu eksikliği ise; büyüme hormonu sekresyonu büyüme hormonu tedavisi sonunda tekrar test edilmelidir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde Nisan 1998 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında kayıt altına alınan 10727 hasta dosyası tarandı. Dosya taramasında başvuru boyu 3 persentilin altında olan veya izleminde 3 persentilin altına düşen 1519 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmaya alınan 1519 hastanın dosyalarından, yaş, cinsiyet, doğum tarihi, başvuru tarihi, boy, ağırlık, alt segment ve kulaç ölçümleri, puberte evresi, anne boyu, baba boyu, ailede kısa boylu birey bilgisi, kemik yaşı, doğum tartısı, doğum haftası, antenatal/natal/postnatal özellik, akrabalık bilgisi, puberte, kronik hastalık bilgisi, laboratuvar verileri, büyüme hızı değerlendirilmesi için en az 6 ay sonraki fizik muayene, büyüme hormonu tedavisi alıp almadığı bilgisi, ön tanılar, son muayene tarihi ve bulguları, erişkin boy bilgileri oluşturulmuş formlara aktarıldı.

Antropometrik Değerlendirme

Olguların poliklinik değerlendirmelerinde; boy ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezur bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında, 2 yaş üzerinde ise Harpenden stadiyometresi ile ölçüldü. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 10 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka), iki yaşından büyük çocuklarda ise 100 grama duyarlı standart elektronik tartı (Tanita ve Omron marka) ile ölçüldü.

Alt segment ölçümü, boy ölçümü yapıldıktan sonra çocuk aynı pozisyonda iken yapıldı. Ayaklar 4 cm kadar aralanıp palpasyonla simfiziz pubisin yeri belirlendi ve simfiziz pubis üst kenarı ile yer arası mesafe esnek olmayan bir mezura ile ölçüldü.

Kulaç ölçümü, çocuk sırtı duvara dönük ve duvara tam yapışık, kolları gövde ile 90° açı yapacak şekilde tam gerilmiş durumda iken orta parmak uçlarına işaret konularak ve arası duvardan esnek olmayan bir mezura ile ölçülerek yapıldı.

Segment SDS'leri Türk çocukları için oluşturulmuş standartlar ile değerlendirildi.(42)

Türk eğrileri kullanılarak, standart sapma skoru hesaplandı. Olguların boyunun yaş ve cinse göre toplum için belirlenmiş ortalama değerden farkının yaş ve cinse göre toplum için standart sapmasına oranı alınarak, o bireyin boy standart deviasyon skoru elde edildi. Normal aralık ±2 SDS olarak alındı. (44)

Anne ve baba boy ve ağırlık ölçümleri aynı şekilde Harpenden stadiyometresi ile ve 100 grama duyarlı standart elektronik tartı (Tanita ve Omron marka) ile ölçüldü.

Puberte Evreleri: Tanner evrelemesi ile yapıldı. Kızlarda meme gelişimi Tanner II ve üzeri, erkeklerde ise testis volumü 4 cc ve üzeri hastalar pubertal olarak kabul edildi.

Kemik Yaşı Tespiti: Greulich Pyle yöntemi ile Çocuk Endokrinoloji Uzmanı ve yandal uzmanlık öğrencileri tarafından sol el-el bilek grafisi kullanılarak yapıldı.

Laboratuvar verileri

Karyotip analizi, çölyak tarama testleri, tiroid fonksiyon testleri, IGF-1, IGFBP-3, büyüme hormonu uyarı testleri değerleri hastane verilerinden tarihleri ile hasta formuna kaydedildi. Hastaların karyotip analizi için heparinli tüpe kan alınıp Marmara Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'nda lenfosit kültürü yapıldı, 72. saatte metafaz aşamasında mikroskop ile değerlendirildi. Tiroid fonksiyonları, sT4 ve TSH değerleri ile değerlendirildi ve DXI Beckman Coulter cihazında immunoassay yöntemi ile çalışıldı. IGF-1, IGFBP-3 ve büyüme hormonu Immulite 2000 cihazında immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

IGF1 ve IGFBP3 değerleri, Türk çocukları için oluşturulmuş normal değerler ile SD hesaplandı. (102)

Çölyak tarama testleri, anti-gliadin antikoru, anti-doku transglutaminaz antikoru, anti endomisyum antikoru değerleri ile değerlendirildi. Anti-gliadin antikorları Analyzer 1 cihazı ile mikroelisa yöntemi ile anti-doku transglutaminaz antikoru Analyzer 1 cihazı ile mikroelisa

yöntemi ile, anti endomisyum antikoru immunfloresan yöntemi ile çalışıldı, mikroskopta değerlendirildi.

Büyüme hormonu uyarı testleri

Klonidin testi için; aç karnına, sabah, 5 mcg/kg klonidin oral verildi. 0, 30, 60, 90, 120.dk BH düzeyleri için kan örnekleri alındı.

L-dopa testi için; 10 mg/kg L-dopa oral verildi. 0, 30, 60, 90, 120.dk BH düzeyleri için kan örnekleri alındı.

Glukagon testi için; 0.03 mg/kg glukagon subkutan/intramuskuler olarak yapıldı. 0, 60, 120, 150, 180.dk BH düzeyleri için kan örnekleri alındı.

Tanılar

Hastalar, laboratuar ve klinik bulgulara göre aşağıda belirtilen kriterlere göre sınıflandırıldı:

A.Normalin varyantı

Ailevi: Anne ve/veya baba boyu -2SD olanlar

Konstitüsyonel (Yapısal Büyüme Geriliği): Kemik yaşı geriliği olan, büyüme hızları ve büyüme hormonu uyarı testleri ve/veya IGF-1'leri normal olan, puberteye geç girip MPH'sını yakalayan hastalar.

Ailevi+Konstitüsyonel: Anne ve/veya babada boy kısalığı olup, yapısal büyüme geriliği parametreleri olan hastalar.

B.Sendromik Boy kısalığı

Turner Sendromu: Karyotiple kesinleşen hastalar

Down Sendromu: Karyotiple kesinleşen hastalar

Noonan Sendromu: Van der Burgt kriterleri esas alınan hastalarda tanı için tipik dismorfizmin yanında diğer major kriterlerden birisi ya da minör kriterlerden ikisinin olması ya da benzer yüz görünümünün yanında majör kriterlerden ikisi ya da minör kriterlerden üçünün olması yeterlidir.

Silver Russell Sendromu: Price ve arkadaşları tarafından 1999 yılında tanımlanan skorlama sistemi esas alınarak 5 klinik özellik bulunan hastalar; düşük doğum ağırlığı, postnatal büyüme geriliği, ekstremite/yüz asimetrisi, yüz özellikleri ve diğer özellikler (5. parmakta klinodaktili, genital anomaliler ve benzeri) .

Diğer Sendromlar: Klinik olarak tipik bulguları olan ve/veya genetik olarak kanıtlanmış SHOX sendromu, Aarskog sendromu, Cockayne sendromu, Prader Willi sendromu, Seckel sendromu, 3M sendromu

Diğer Sendromik Boy Kısalıkları: Multipl konjenital anomali ve/veya mental sorunları ve dismorfik bulguları olup kesin tanı almamış vakalar.

C. İntrauterin Gelişme Geriliği–Düşük Doğum Ağırlığı: İntrauterin gelişme geriliği; gestasyon haftasına göre 10. persantilin altında olanlar ve düşük doğum ağırlığı; gestasyon haftasına bakılmaksızın 2500 gramın altında olanlar olarak alındı.

D. Kronik Hastalıklar

- Renal nedenler; KBY, tubulopatiler, nefrotik sendrom
- İmmün yetmezlik
- Kronik akciğer hastalığı / kistik fibrosis

- Nörolojik sorunlar Hidrosefali, epilepsi, serebral palsi
- Doğumsal metabolik hastalıklar
- Inflamatuvar barsak hastalıkları
- Bağ doku hastalıkları
- Malignite
- Diğer nedenlerle steroid kullanımı
- Diğer kronik hastalıklar

E. Endokrin Sorunlar

- Büyüme hormonu eksikliği: BHUT zirve <7 ng/dl olup, IGF1 düşüklüğü olan ve büyüme hızı yetersiz hastalar
- BH duyarsızlığı
- Çoğul hipofiz hormon eksiliği
- Beyin tümörlerine sekonder endokrin hormon eksiklikleri
- Hipogonadotropik hipogonadizm
- Primer hipotiroidi
- Santral hipotiroidi
- Cushing Sendromu

F. İskelet Displazisi

G. Malnutrisyon / Malabsorbisyon

H. İdiyopatik

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için bilgisayar SPSS paket programı (15.0 version, LEAD Technologies Inc, 2006) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili grup için t-student ve çoklu gruplar için ANOVA testleri, nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplar için Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Kruskal

Wallis testleri kullanıldı. Veriler arasında ilişkinin araştırılmasında; parametrik veriler için Pearson (korelasyon katsayısı: r) korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı < 0,05 olarak alındı.

3.2 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2015 tarihinde gerekli onaylar alındı (Karar no:170-Medipol Üniversitesi).

4. BULGULAR

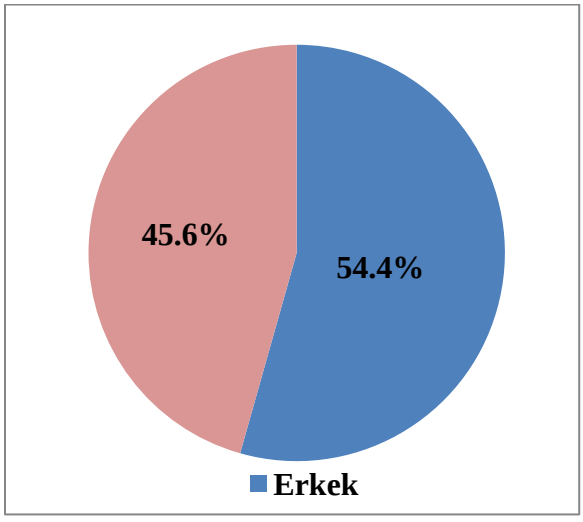
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri

Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD Polikliniği'nde 1999-2015 yılları arasında değerlendirilerek dosya açılan 10.727 hastadan 1617'inde boy kısalığı olduğu görüldü. Polikliniğimize başvuruların %15'inin boy kısalığı nedeni ile olduğu görüldü. Doksan sekiz hastanın verileri tam olmadığı için çalışmadan çıkartıldı ve çalışmaya 1519 (693 kız) hasta dâhil edildi.

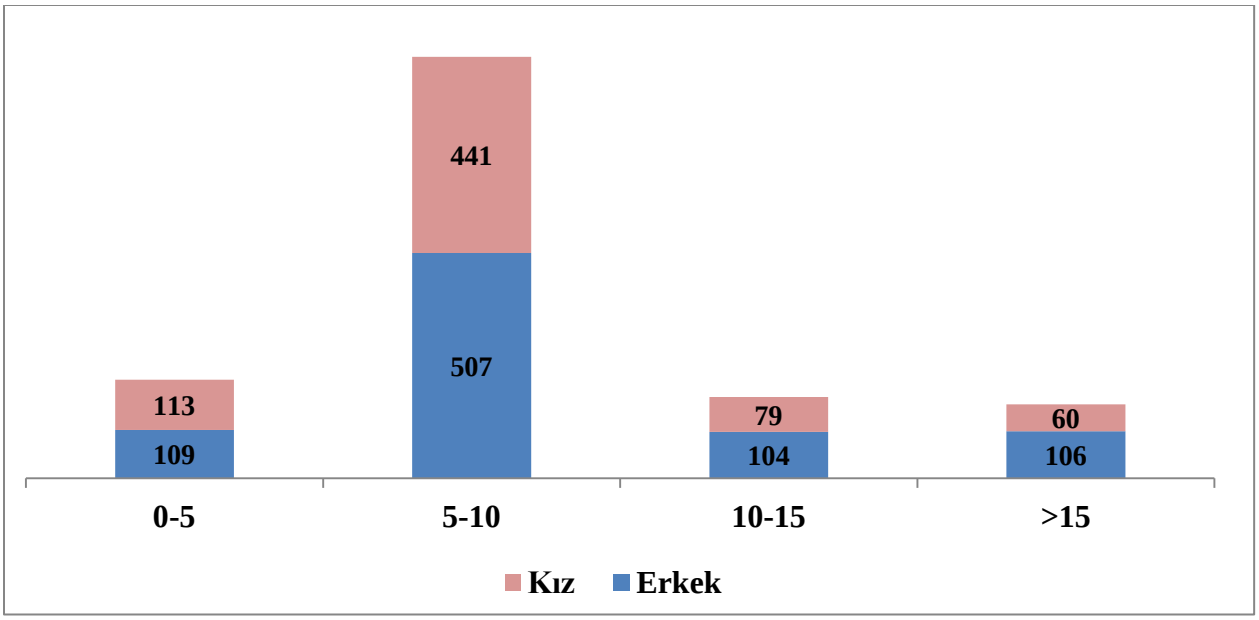
4.1.1. Yaş Grupları ve Cinsiyet Oranları

Hastaların başvuru yaşı ortalaması 10,2±4,2 yıl (ortanca 11,1; aralık: 0,2–19,2) idi. Kızların ve erkeklerin başvuru yaşı ortalaması sırasıyla; 9,7±4,1 ve 10,7±4,2 yıl olarak bulundu. Cinsiyetler arasında başvuru yaşları açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$).

Başvuru yaşları gruplandırıldığında (0-5, 5-10, 10-15, >15 yaş) en sık başvurunun 5-10 yaş arasında olduğu görüldü. Yaş grupları ve gruplara göre cinsiyet dağılımı Şekil 4.1.2'de verilmiştir. İlk 5 yaş, 5-10 yaş, 10-15 yaş ve 15 yaş üzeri hastalarda erkek hasta oranı sırasıyla %49,1, %53,5, %56,8 ve %63,9 saptanmıştır; yaş grupları arasında anlamlı cinsiyet farkı bulunmaktadır ($\chi 2 = 9,255$, $p=0,026$).



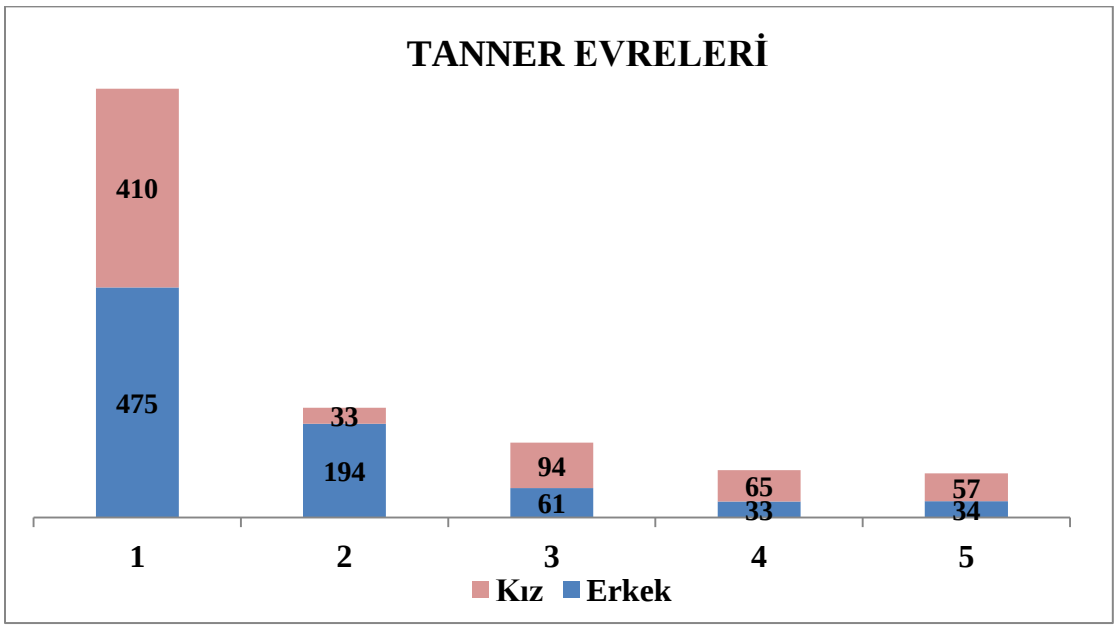
Şekil 4.1.1 Hasta Sayısına Göre Cinsiyet Dağılımı



Şekil 4.1.2 Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

4.1.2. Pubertal Durum Değerlendirmesi

Başvuru puberte durumları Tanner evrelerine gruplandırıldı. Hastaların %60,8'i Tanner evre 1, prepubertaldi. Tanner evre 1 ve 2'de erkek hastalar çoğunlukta iken, diğer evrelerde kızların oranı yüksek bulundu. Hastaların pubertelerine göre cinsiyet oranları arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001) **(Şekil 4.1.3)**



4.1.3. Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi

Başvuru boy standart deviasyon skoru (SDS) ortalama -3,1±1,0 idi. Ortalama boy SDS kızlarda -3,1±1,1, erkeklerde -3,0±1,0 idi ve aralarında fark bulunmamaktaydı (p=0,096). Puberte evrelerinde başvuru boy SDS ortalamaları benzer bulundu (p=0,573) **(Tablo 4.1.1)**.

Hastalar, boyu –3 SDS'nin altında olanlar (ağır boy kısalığı, ABK) ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. ABK oranı % 41,5 idi. Ağır boy kısalığı oranı kızlarda %43,1, erkeklerde %40,2 bulundu ve anlamlı fark saptanmadı (p=0,245). Puberte evrelerinde ağır boy kısalığı oranları benzer bulundu (p=0,718) (Tablo 4.1.1).

Tüm grubun vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması -0,3±1,0 idi. Kızların ve erkeklerin VKİ SDS'leri sırasıyla -0,1±1,1 ve -0,4±0,8 olup, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Puberte evrelerine (evre 1-5) göre VKİ SDS ortalamaları **Tablo 4.1.1**'de verilmiştir. VKİ SDS Tanner evre 2 ve 3'te diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük, evre 5'te de anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo 4.1.1 Puberte evrelerine göre başvuru antropometri verileri

Tanner evre	Boy SDS ort±SD	ABK oranı (%)	VKİ SDS ort±SD
I	-3,1±1,1	41,0	-0,2±0,9
II	-3,0±0,8	43,6	-0,5±0,7
III	-3,0±1,0	43,9	-0,5±0,8
IV	-3,1±1,1	36,7	-0,2±1,1
V	-2,9±0,7	38,5	0,2±1,6

VKİ SDS <-2 (malnutrisyon) olan hasta oranı %1,2 olarak saptandı.

Vücut Oranları

Çalışmamızda üst/alt segment oranı verisi 828, kulaç-boy farkı verisi 849 hastada mevcuttu. Üst/alt segment oranına göre vakaların %10,1'i, kulaç-boy farkına göre ise %8,8'i orantısız boy kısalığı olarak belirlendi. Üst/alt segment oranı ve/veya kulaç-boy farkından herhangi birinde patoloji olması durumuna göre tüm grupta (n=849) orantısız boy kısalığı oranı

%15,7 saptandı. Hastalar vücut oranlarına göre orantılı ve orantısız boy kısalığı grubu olarak iki gruba ayrıldığında; orantısız boy kısalığı grubunun başvuru yaşı ve boy SDS'leri anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca, bu grupta VKİ SDS anlamlı olarak yüksek olup, ABK oranı da anlamlı olarak yüksek idi. Grupların özellikleri **Tablo 4.1.2**'de verilmiştir

Tablo 4.1.2 Vücut oranlarına göre hastaların özellikleri

	Orantılı BK (n=610)	Orantısız BK (n=239)	p
Yaş ort±SD	11,1±3,2	9,4±4,2	<0,001
Kız (%)	40,5	48,1	0,004
Boy SDS ort±SD	-3,0±0,8	-3,3±1,2	<0,001
VKİ SDS ort±SD	-0,4±0,7	-0,1±1,0	<0,001
ABK (%)	38,8	54,4	<0,001

4.1.4. Anne-Baba Boylarının Değerlendirilmesi

Hastaların aile özellikleri değerlendirildiğinde annelerin (n=1300) boy ortalaması 154,4±6,4 cm (Aralık: 117,3–178,0), anne boy SDS -1,5±1,1 idi. Ortalama baba boyları (n=1276) 167,3±7,3 cm (Aralık: 139,0 – 190,0) olup, ortalama baba boy SDS'si -1,4±1,2 olarak saptandı. Anne ve/veya babada boy kısalığı (<-2 SDS) olma oranı % 47,1 idi. Anne ve/veya babası kısa olanlarda ağır boy kısalığı oranı anlamlı olarak yüksek bulundu **(Tablo 4.1.3)**.

Annelerin %7,4'ünde, babaların %7,2'sinde ağır boy kısalığı vardı. Hedef boyu hesaplanabilen 1255 hastada hedef boy SDS -1,4±0,9 olarak saptandı. Başvuru boy SDS ile hedef boy SDS arasında kızlarda pozitif korelasyon varken (r=0,157, p<0,001); erkeklerde korele değildi (r=0,030, p=0,436).

Tablo 4.1.3 Ailede boy kısalığı var olan ve olmayan hastaların özellikleri (Anne ve/veya baba)

	Var (n=613)	Yok (n=906)	p
Yaş ort±SD	10,4±3,9	10,1±4,3	0,176
Kız (%)	42,9	47,5	0,080
Boy SDS ort±SD	-3,1±0,9	-3,0±1,1	0,186
VKİ SDS ort±SD	-0,2±0,8	-0,3±1,0	0,695
ABK (%)	46,3	38,3	0,002

Akraba evliliği oranı %40,0 (n=515) idi. Bu orana sınırlı coğrafi bölgeden olanlar (aynı köy) eklendiğinde, oran %46,4 bulundu.

4.1.5. Doğum Özellikleri ve Antropometrik Veriler

Hastaların %11,9'unda (n=149) preterm doğum öyküsü vardı. Tüm grupta SGA oranı %20,8 (n=223) idi. Toplam 31 hasta (%3,9) preterm SGA idi. SGA olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 4.1.4'te verilmiştir. SGA olanların başvuru yaşı anlamlı olarak düşük bulundu. SGA olan hastaların %23,3'ü 0-5 yaş grubunda başvurduğu ve bu oranın SGA olmayanların grupta %16,4 olup, anlamlı farklı olduğu görüldü (p=0,002). Buna paralel olarak, SGA'ların 10 yaş üzerinde başvurma oranı AGA/LGA grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (%12,6 vs 22,5).

SGA doğanların anne boyu SDS ortalaması anlamlı olarak düşük bulunurken (-1,7±1,1 vs -1,4±1,0, p<0,001); baba boyu SDS ortalaması arasında fark saptanmamıştır (-1,5±1,2 vs -1,4±1,2, p=0,157). Ağır boy kısalığı olan annelerde SGA'lı bebek doğurma oranı ağır boy kısalığı olmayan annelere göre daha yüksekti (%33,3 vs %19,4, p=0,003).

Tablo 4.1.4 Gestasyon yaşına göre küçük olan–olmayan hastaların özellikleri

	SGA (n=)	AGA / LGA (n=)	p
Yaş ort±SD	8,9±4,5	9,9±4,2	0,003
Kız (%)	53,8	45,2	0,021
Boy SDS ort±SD	-3,3±1,1	-3,0±1,0	0,000
VKİ SDS ort±SD	-0,4±1,0	-0,2±1,0	0,036
ABK (%)	52,9	37,8	<0,001

4.2. Laboratuvar Sonuçları

Büyüme hormonu eksikliği tanısında antropometrik değerlendirmeye ek olarak kullanılan en önemli tetkikler IGF1, IGFBP3 ve büyüme hormonu uyarı testleridir.

Çalışmamızda IGF1 SDS (n=1030) ve IGFBP3 SDS (n=850) ortalaması sırasıyla -2,1±1,2 ve -2,1±1,4 saptandı. IGF1 SDS ile IGFBP3 SDS arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,457, p<0,001).

IGF1 SDS ile BHUT zirve BH değeri arasında da pozitif korelasyon mevcuttu (r=0,099, p=0,008).

IGFBP3 SDS ile BHUT zirve BH değeri arasında da pozitif korelasyon saptandı (r=0,092, p=0,022).

BHUT zirve BH değeri 7 ng/dl'nin altında ve üstünde olanlar iki grup yapıldığında IGF1-SDS (-2,3±1,1 vs -2,0±1,2, p=0,002) ve IGFBP3-SDS (-2,5±1,6 vs -2,0±1,4, p<0,001) iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

Çalışmamızda ilk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri 7ng/dl'nin altında olan 384 hastanın %63,8' de ikinci büyüme hormonu uyarı testinde BH değeri <7ng/dl olarak

saptandı. İlk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri <10ng/dl olan 548 hastanın %67,9'u ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10ng/dl saptandı. İlk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri <7ng/dl olanlarda ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10ng/dl olma olasılığı %74,2, İlk büyüme hormonu uyarı testinde <5ng/dl olanlarda ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10ng/dl olma olasılığı %74,9 olarak bulunmuştur

Çalışmamızda hastaların %56'sına (n=850) en az bir kez büyüme hormonu uyarı testi (BHUT) yapılmıştı. Dosyada hangi testin yapıldığı belirtilmeyen 81 hasta çıkarıldığında ilk BHUT'ta en sık tercih edilen test %84,8 (n=652) klonidin testi idi. Klonidin testini Glukagon (%7,2) ve L-dopa (%6,0) testleri izliyordu. İlk BHUT'ta hastaların %31,9'unun zirve BH yanıtı 5 ng/dl'nin altında saptandı. BH eksikliği tanısı için gerekli olan <7 ng/dl değeri hastaların %45,2'sinde; parsiyel BH eksikliğinin de dâhil edilmesiyle (<10 ng/dl) oran %64,5 saptanmıştı.

İlk testte zirve BH değeri <10 ng/ml olan 548 hastaya 2.BHUT endikasyonu mevcuttu. Bu hastalardan %83,2'sine (n=456) ikinci test yapılmıştı. İkinci testte en sık tercih edilen L-dopa testi idi (%84,2). Klonidin (%9,0), glukagon (%3,9), arginin (%1,7) ve insülin tolerans testi (%1,2) uygulanan diğer testlerdi.

İlk testte klonidin ikinci testte L-dopa yapılan hastaların (n=301) test sonuçları karşılaştırıldı. Klonidin ve L-dopa testi ortalama zirve BH düzeyleri sırasıyla 5,0±3,1 ng/dl ve 5,5±4,4 ng/dl saptandı (p=0,043, paired t-test). İki testin de zirve BH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,304, p<0,001).

Çölyak antikorları tüm olguların %46'sında taranmış ve tarananların %3'ünde pozitif saptanmıştı. Çölyak antikor pozitiflerin %43'ünde endoskopi Çölyakla uyumluydu. Böylece Çölyak hastalığı tanı oranı %0,6 idi.

Tüm çalışma grubunda hastaların %25,9'una (n=394) kızların %47'sine sitogenetik inceleme yapılmıştı. Bu karyotiplerin %17,5'i Turner sendromu ile uyumluydu.

4.3 Boy Kısalığının Etiyolojik Dağılımı

Çalışmamızda etiyolojide en sık neden, normalin varyantı boy kısalığı (%33,0) saptanmıştır. Etiyolojik dağılımda sendromik boy kısalığı (%18,5) ve endokrin nedenler (13,8) diğer sık nedenlerdir. Boy kısalığı etiyolojik dağılımı **Tablo 4.3.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.3.1 Boy kısalığının etiyolojik dağılımı

	n	**%**
Normalin varyantı	501	33.0
Sendromik	281	18.5
Endokrin	209	13.8
Kronik / sistemik hastalık	162	10.7
İntrauterin büyüme geriliği	90	5.9
İskelet displazisi	63	4.1
Malnutrisyon/malabsorbsiyon	13	0.9
Sevgi yoksunluğu	2	0.1
İdiyopatik	71	4.7
İdiyopatik – izlemi olmayan	127	8.4
Toplam	**1519**	**100.0**

Hastalardan orantılı boy kısalığı olup ailede boy kısalığı, SGA doğum öyküsü, kronik hastalığı ve sendromik özelliği olmayan, endokrinolojik tetkikleri normal saptananlar idiyopatik boy kısalığı olarak kabul edildi. Bu hastaların oranı %13,0 olarak bulundu. İzlemde ortaya çıkan yeni bulgularla tanı koyabilme olasılığı arttığı için idiyopatik boy kısalığı olan hastaların izlem süresi 1 yıldan az olanlar "idiyopatik-izlemi olmayanlar" olarak ayrı bir grup olarak değerlendirildi; bu oran %8,4 olarak bulundu.

Normalin Varyantı Boy Kısalığı

Normalin varyantı boy kısalığı grubunda; ailevi boy kısalığı oranı %52,1, yapısal boy kısalığı oranı %26,0 idi. Hastaların %22'si de ailevi+yapısal boy kısalığı grubunda değerlendirildi.

Normalin varyantı boy kısalığı grubunda hastaların %13,4'ünde SGA öyküsü mevcuttu. Ailevi, yapısal ve ailevi+yapısal boy kısalıklarında SGA oranı sırasıyla %19,0, %5,7 ve %8,3 bulundu.

Normalin varyantı boy kısalığı grubunda vücut oranları bilinen 352 hastada orantısız boy kısalığı oranı %19,6 idi. Ailevi, yapısal ve ailevi+yapısal boy kısalıklarında orantısız olma oranı sırasıyla %20,6, %17,4 ve %20,0 bulundu.

Normalin varyanti boy kısalığı hastalarının %67,2'sine büyüme hormonu uyarı testi (BHUT) yapılmıştı. BHUT yapılmış hastaların %52,8'sinde BH zirve yanıtı <10 ng/dl, %27,6'sında <7 ng/dl bulundu. İlk testte yanıtı <10 ng/dl saptanıp ikinci bir BHUT yapılma endikasyonu olan 178 hastanın %83,1'ine (n=148) 2. BHUT yapılmıştır. İkinci BHUT'ta BH zirve yanıtı hastaların %48,0'inde <7 ng/dl, %75,3'ünde <10 ng/ml saptanmıştır. Normalin varyantı boy kısalığı grubunda hastaların %8,2'sinde büyüme hormonu zirve yanıtı iki testte de <7 ng/dl saptanmıştır. Laboratuar olarak büyüme hormonu eksikliği olan bu hastaların, büyüme hızları normal ve/veya IGF-1 SDS'leri normal olması nedeniyle büyüme hormonu eksikliği grubunda değerlendirilmedi.

Ayrıca, hastaların % 4,7 si idiyopatik boy kısalığı idi. Hastaların % 8,4'ünde ise takipsizlik nedeniyle etiyoloji belirlenemedi.

Sendromik Boy Kısalığı

Genetik ve/veya klinik olarak belirlenmiş bir sendromu olan veya multipl konjenital anomali/mental geriliğin eşlik ettiği sendromik boy kısalıkları %18,4 idi. Sendromik boy kısalıklarının dağılımı Tablo 4.3.2'de verilmiştir.

Tablo 4.3.2. Sendromik boy kısalığı dağılımı

	N
Turner sendromu	59
Down sendromu	23
Noonan sendromu	21
Silver Russel sendromu	17
22q11 delesyon sendromu	6
Seckel sendromu	3
Diğer (SHOX mutasyonu, Prader Willi sendromu, Robinow sendromu, Bardet-Biedl sendromu, 3M sendromu, Klinefelter sendromu)	19
Tanısı bilinmeyen sendromik	133
Toplam	**281**

Sendromik boy kısalığı olan hastalarda akrabalık oranı %47 saptandı. Orantısız boy kısalığı bu hastaların %17,4'ünde; SGA doğum %31,0'inde mevcuttu. Ailede boy kısalığı oranı %31,7 olarak bulundu.

Toplam populasyonda Turner Sendromu %3,9 (kızlarda %8,5) oranında saptandı. Turner sendromunda başvuru yaşı 11,1±3,9 yıl idi. Başvuru boy SDS -3,3±1,0 idi ve ağır boy kısalığı oranı %52,5 idi. Orantısız boy kısalığı %47 saptandı. Hastaların hedef boy SDS'si -0,9±1,0 ve anne/babada boy kısalığı olma oranı %25,4 idi. Akraba evliliği oranı %22,2 idi. Hastaların %29'unda SGA doğum öyküsü vardı. Başvuruda VKİ SDS 0,2±0,9 idi. Hastaların %52,5'inde karyotip 45, X idi. Turner sendromlu hastalar 45, X olanlar ve mozaik/varyant Turner olanlar olarak iki gruba ayrıldığında hastaların başvuru yaşı ortalaması anlamlı olarak farklı bulundu

(Sırasıyla 12,4±3,3 vs 10,0±3,8, p=0,013). İki grubun başvuru boy SDS'leri arasında anlamlı fark bulunmuyordu (sırasıyla -3,5±1,1 vs -3,1±1,0, p=0,088) ancak; hastaların boy SDS - hedef boy SDS farkı arasında anlamlı fark saptadı (sırasıyla -2,8±1,3 vs -1,9±1,1, p=0,008).

Noonan sendromlu hastaların (n=21) 4'ü PTPN11 geninde heterozigot mutasyon tanısıyla genetik olarak kanıtlı iken 17 hastanın tanıları klinik olarak van der Burgt kriterleri ile konmuştu. Başvuru yaşı ortalaması 10,5±5,1 yıl, başvuru boy ve VKİ SDS sırasıyla -3,2±1,0 ve -0,5±0,7 saptandı. SGA oranı %11,1, ağır boy kısalığı oranı ise %52,4 idi.

Silver Russel sendromu tanılı hastaların (n=17) 1'i H19 hipometilasyonu mevcuttu. Diğer vakalara klinik kriterler ile tanı kondu. Başvuru yaşı ortalaması 7,0±3,9 yıl, başvuru boy SDS ise -3,0±1,1 saptandı. Hastaların %81,2'sinde SGA doğum öyküsü mevcuttu. Hastaların IGF1 SDS değeri -1,2±0,7 saptandı.

Endokrin Nedenler

Endokrin bozukluklar hastaların %12,7'sinde mevcuttu. Endokrin nedenlerden izole büyüme hormonu eksikliği hastaların %6,8'sinde, çoğul hipofizer hormon eksikliği (konjenital/edinsel) %3,6'sında, primer hipotiroidi %1,6'sında bulunmakta idi.

İzole büyüme hormonu eksikliği olan hastaların (n=104) başvuru yaşı 11,5±3,7 yıl idi. Başvuru boy ve VKİ SDS sırasıyla -3,1±1,1 ve -0,2±0,8 bulundu. IGF1 ve IGFBP3 SDS sırasıyla -2,5±1,2 ve -2,4±1,5 bulunurken hastaların BH zirve değeri ortalaması 4,0±1,8 ng/dl idi.

Çoğul hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) olan hastaların (n=55) %45,4'ünde etiyoloji beyin tümörü idi. Beyin tümörü olan hastalar sırasıyla kraniyofarengiom (n=13), medulloblastom (n=5), optik gliom (n=4) ve astrositom (n=3) idi.

Beyim tümörü dışı ÇHHE hastaları (n=30) ortalama başvuru yaşı 9,0±4,9 idi. Bu hastalarda başvuruda boy ve VKİ SDS sırasıyla -4,7±1,6 ve 0,0±0,9 saptandı. IGF1 ve IGFBP3

SDS sırasıyla -3,0±1,1 ve -4,7±1,0 bulunurken, hastaların BH zirve değeri ortalaması 0,7±0,7 ng/dl idi.

İzole santral hipotiroidi ve büyüme hormonu duyarsızlığı 2'şer hastada saptandı.

Kronik Hastalıklar

Kronik/sistemik hastalık oranı %10,7 idi. Kronik hastalık olan hastaların etiyolojik dağılımı **Tablo 4.3.3**'te verilmiştir.

Tablo 4.3.3 Kronik hastalıkların dağılımı

	n	**%**
Kronik böbrek hastalıkları (böbrek yetersizliği, tubulopati, nefrotik sendrom)	35	21,6
Kronik akciğer hastalıkları (Bronşiektazi, bronşiolitis obliterans vd)	27	16,7
Doğumsal metabolik hastalıklar	18	11,1
Kistik fibroziz	16	9,9
Pimer immün yetersizlikler	14	8,6
Nörolojik sorunlar (Hidrosefali, serebral palsi vd)	13	8,0
Kronik bağ doku hastalıkları (Juvenil romatoid artrit, sarkoidoz vd)	11	6,8
Malignite (Lösemi, lenfoma vs)	8	4,9
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	4	2,5
Diğer	16	9,9
Toplam	**162**	**100,0**

İskelet Displazisi

Tüm çalışma grubunda iskelet displazisi oranı %4,1 olarak saptandı. İskelet displazisi etiyolojik dağılımı **Tablo 4.3.4**'te verilmiştir.

Tablo 4.3.4 İskelet displazisi dağılımı

	n	**%**
Akondroplazi	9	14,3
Osteogenezis imperfekta	8	12,7
Piknodizostoz	5	7,9
Hipokondroplazi	3	4,8
Osteopetrozis	2	3,2
Diğer *	6	9,5
İskelet displazisi, tanımlanmamış	30	47,6
Toplam	63	100,0

**Diğer; metatropik displazi, spondilometafizyel displazi, kleidokranyal displazi, Nap2A mutasyonu, Stickler sendromu, artrogropozis mültipleks*

Boy Kısalığı Derecesine Göre Etiyolojik Dağılım

Ağır boy kısalığı olan (<-3SDS) olgularda iskelet displazisi ve endokrin nedenler daha sık iken, ağır olmayan boy kısalıklarında normalin varyantı, idiyopatik, kronik hastalığa ve IUBG'ye bağlı boy kısalıkları daha sık idi ($p<0,001$) **(Tablo 4.3.5)**.

Tablo 4.3.5. Tanı gruplarına göre ağır boy kısalığı sıklığı

	Boy SDS ≤ -3 **N (%)**	**Boy SDS > -3** **N (%)**	
Normalin varyantı (n=501)	202 (40,3)	299 (59,7)	
Endokrin nedenler (n=193)	106 (54,9)	87 (45,1)	X2
Sendromik (n=279)	126 (45,2)	153 (54,8)	
IUGR (n=90)	28 (31,1)	62 (68,9)	33,606
İskelet displazisi (n=63)	38 (60,3)	25 (39,7)	p<0,001
Kronik hastalıklar (n=162)	70 (43,2)	92 (56,8)	
İdiyopatik (n=71)	19 (26,8)	52 (73,2)	

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında oldukça önemlidir (103). Boy kısalığının etiyolojik nedenlerinin ve bunların toplumdaki sıklığının bilinmesi; ayırıcı tanıda, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin seçiminde yol gösterici olacaktır. Genetik, prenatal, postnatal ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir. Bu nedenle boy kısalığına neden olan etiyolojik faktörlerin dağılımı ülkeden ülkeye değişkenlik gösterebilir (104). Biz de çalışmamızda üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniğinde boy kısalığı nedeni ile takip edilen hastaların etiyolojik dağılımını inceleyerek, ülkemizde boy kısalığı dağılımının diğer populasyonlardan farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet BD Polikliniği'ne başvuran hastaların %15'inin boy kısalığı ile başvurduğu görüldü. Ülkemizde yapılan populayon çalışmalarında boy kısalığı oranları %5 ile %10 arasında değişmekte olup, doğu illerinde yapılan taramalarda bu oran daha yüksektir (105, 106). Çocuk kliniklerine başvuran hastalarda boy kısalığı oranlarına bakıldığında ise genel populasyonlarından farklılık göstermediği görülmüştür (107). Çalışmamıza benzer şekilde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji BD polikliniğine takip edilen 1650 hastanın %29,3'ününün boy kısalığı nedeni ile başvurduğu saptanmış olup (108), çalışmamızdaki verşye göre daha yüksektir. Bu durum, hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde boy kısalığı nedeniyle takip edilen hastaların genel pediyatri polikliniğinden endokrin nedenli boy kısalığı olma olasığı yüksek olguların refere edilmesinde kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Büyümenin ilk 2 yaşta temel düzenleyicisi beslenme olup ciddi bir hastalık veya beslenme bozukluğu yoksa boy uzaması sıklıkla normal seyretmektedir. İkinci yıldan itibaren büyüme genetik potansiyel seviyesine inmektedir ve ailevi boy kısalığı olan bireylerde büyüme yavaşlamaktadır. Bu yavaşlamanın boy kısalığı ile kliniklere başvurusu zaman almaktadır. Bunun yanında puberte ile birlikte büyüme hızlanmakta ve yapısal boy kısalığı gibi bu hızlanmada gecikme olduğu durumlarda boy kısalığı belirgin hale gelmektedir. Bu bilgiler

dâhilinde çalışma grubumuzun ortalama başvuru yaşının 10 yaş civarı olması beklenen bir bulgu olmaktadır. Kızlarda erkeklere göre başvurunun 1 yıl kadar erken olması da puberte yaşı ile ilişkilendirilebilir. Yine çalışmamıza benzer şekilde boy kısalığı ile başvuru yaşlarının ülkemizde 10,2-11,4 arasında değiştiği, ABD'de ise başvurunun daha erken yaşlarda (8,6 yıl) olduğu görülmüştür (109, 110, 111)

5.1.Boy Kısalığında Etiyolojik Dağılım

	Bu çalışma	**Alaçakır N.et.al.Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2009**	**Darcan et al. Horm Res 2007**	**Zargar A.H.et,al J.Paediatrics & Child Health 1998**	**Rabbani M.W. et, al.Pak .J Med Sci 2010**
Ülke	Türkiye	Türkiye	Türkiye	Hindistan	Pakistan
Çalışma Populasyonu	1519 (Çocuk End. Plk.)	200 (Çocuk End. Plk.)	1933 (Çocuk End. Plk.)	193(<-3SD) (Çocuk End. Plk.)	169 (Çocuk End. Plk.)
Sayı (Kız oranı)	45.6%				46,2% (kız)
Ort. Yaş	10,2 ± 4,2		10,2 ± 3,9		
Ort. Boy SDS	-3,1 ± 1,0				
ABK oranı	41.5%	36%			
Orantısız	15.70%		1.60%		
Normalin Varyantı (Ailesel/Yapısal)	33% (52,1%/26%)	33%	44.10%	18.70%	27,9% (21,3%/6,6%)
Endokrin	13.8%	2%	19.70%	11.90%	17.20%
BH eksikliği*	10.30%	45,5% (BH<10ng/dl)		30,6% (BH<10ng/dl)	10,7% (BH<10ng/dl)
Turner S.	3.90%	7% (Turner+Noonan)			
SGA	5.90%	1%	11.10%		
Kronik Hastalık	10.70%		10.90%	10.40%	24.90%
İskelet Displazisi	4.10%				
Sendromik	18.50%		4.10%		7.70%
İdiyopatik	4.70%		2.80%		
Malnütrisyon	0.90%	7%	5.50%	7.80%	8.30%

	Wyatt et al, International Journal of Pediatric Endocrinology 2010	Şen T.A. et,al.Uludağ Pediatri Kış Kongresi 2008	Song K Ann Pediatr Endocrinol Metab 2015	Demirel F. et, al Türk Ped. Arşivi 2005	Lindsay R. et, al J. Pediatr, 1994
Ülke	Amerika	Afyon	Kore	Türkiye	Amerika
Çalışma Populasyonu	21548 (Çocuk End. Plk.)	152 (Çocuk End. Plk.)	357 (Genel Çocuk Plk.)	385 (Çocuk End. Plk.)	555 (Okul Taraması)
Sayı (Kız oranı)	31% (kız)	45% (kız)		49,4% (Kız)	
Ort. Yaş	8.6	11,4±4,5			
Ort. Boy SDS	-2.1				
ABK oranı					
Orantısız					
Normalin Varyantı (Ailesel/Yapısal)		73% (15%/46%)	44,7% (23%/17,7%)	71,1% (25%/34,6%)	
Endokrin		1 hasta hipotiroidi			5%
BH eksikliği*			38,9% (BH<10ng/dl)	9,6% (BH<10ng/dl)	2,8% (BH<10ng/dl)
Turner S.		2 hasta Turner s.		3.10%	1%
SGA		6%			
Kronik Hastalık		1 hasta çölyak		6,5% Çölyak	
İskelet Displazisi					
Sendromik				3.90%	
İdiyopatik				1.30%	
Malnütrisyon				1.80%	

Çalışmamızda yaş gruplarına bakıldığında, hastaların %62,4'ünün 5-10 yaşları arasında kliniğe başvurduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; boy kısalığı başvuruların çoğunluğunun 6-12 yaşları arasında (%47,3) olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta ise 12 yaş üzeri olgular (%41,6) yer almaktadır (112). Bhadada ve ark.'nın çalışmasında 6 yaş altındaki çocuklarda başvuru oranı %10,8, 6-12 yaş arasındaki başvuru oranı %35,2 ve 12 yaş üzeri çocuklarda başvuru oranı %53,9 olarak gözlenmiştir. Hem erkekler, hem kızlarda en çok başvuru

12 yaşından sonra yapılmıştır (104). Bu veriler boy kısalığı başvurularının okul çağı çocuklarında en sık olduğunu, ikinci en sık başvuru döneminin ise 12 yaş üzeri pubertal dönem olduğunu göstermektedir. Bu iki yaş grubunda başvuruların fazla olmasının nedeni; okula başlanması ile ailelerin ve/veya öğretmenlerin, çocukları yaşıtları ile karşılaştırarak boy kısalığını daha iyi fark etmeleri ve de pubetal dönemde ergenliğe geç giren çocukların yaşıtlarına göre boylarının kısa kalması şeklinde açıklanabilir. Bu konuda ülkemizde; özellikle kronik hastalıkların, endokrin bozuklukların ve sendromik boy kısalıklarının erken tanınması için Aile Hekimleri'nin okul öncesinde de boy kısalığı konusunda izlemlerini arttırması önemlidir. Boy 3 persentilin altına düşmese de, 2 yaş üzerinde büyüme hızının yavaşlaması gerekli tetkik ve takip için uyarıcı olmalıdır.

Çalışmamızda etiyolojide en sık neden olarak, normalin varyantı boy kısalığı (%33,0) saptanmıştır. Etiyolojik dağılımda sendromik boy kısalığı (%18,5) ve endokrin nedenler (% 13,8) diğer sık nedenlerdir.

Hastalardan orantılı boy kısalığı olup ailede boy kısalığı, SGA doğum öyküsü, kronik hastalığı ve sendromik özelliği olmayan, endokrinolojik tetkikleri normal saptananlar idiyopatik boy kısalığı olarak kabul edildi. Bu hastaların oranı %13,0 olarak bulundu. İzlemde ortaya çıkan yeni bulgularla tanı koyabilme olasılığı arttığı için idiyopatik boy kısalığı olan hastaların izlem süresi 1 yıldan az olanlar "idiyopatik-izlemi olmayanlar" olarak ayrı bir grup olarak değerlendirildi; bu oran %8,4 olarak bulundu. Bu hastalar çıkarıldığında idiyopatik boy kısalığı oranımız %4,6 olmaktadır. **Tablo 5.2**'de çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ulusal ve uluslarası çalışmalardaki veriler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız ülkemizde bu konuda yapılmış en geniş tabanlı çalışmalardan birisi olup, elde edilen verile diğer çalışmalara genel olarak benzerlik göstermekle birlikte, etiyolojik dağılımlarda farklılıklar görülmektedir (109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117). Genel Pediyatri kliniklerinden veya genel populasyon bazlı yapılan çalışmalarda, normalin varyantı boy kısalığı oranı yüksek iken, kliniğimiz gibi refere merkezlerde normalin varyantı boy kısalığı oranı daha düşüktür. Diğer yandan, çalışmamızda BH eksikliğinin diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu görülmektedir. BH eksikliği sıklığı farklı çalışmalarda %9,6 ile %44,1 arasında değişmekte olup, endokrin kliniklerinden yapılan çalışmalarda oran daha yüksektir. Ancak, tanı için kullanılan kriterlerin farklı olması, endokrin klinikleri arasında farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Nitekim çalışmamızda BH eksikliği

kriteri olarak BH zirve değerinin 7 ng/dL altında olarak alınmış olup, bu değer diğer çalışmalarda 10 ng/dl altı olarak alınmıştır

Çalışmamızda, hastaların başvuru boy SDS ortalaması -3,1±1,0 ve ağır boy kısalığı oranı %41,5 bulunmuştur. Benzeri bir çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı nedeni ile başvuran 200 olgunun %36'sında ağır boy kısalığı saptanmıştır (114). Çalışmamızda hastalarda ağır boy kısalığının yüksek olması çalışma grubunun seçilmiş hastalara hizmet veren bir Çocuk Endokrinoloji Kliniği verileri olmasına bağlanmıştır. Ancak; hastaların ağır boy kısalığı ile başvuruyor olması başvuruda gecikmeyi de işaret edebilir.

Ayrıca, çalışmamızda ağır boy kısalığı olan olgularda iskelet displazisi ve endokrin nedenler daha sık iken, ağır olmayan boy kısalıklarında normalin varyantı, idiyopatik, kronik hastalığa ve IUBG'ye bağlı boy kısalıkları daha sık idi. Boy kısalığı ağırlaştıkça endokrin nedenler ve iskelet displazileri olasılığı artmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü ve epidemiyologlar kronik malnutrisyon tanımında bodurluk terimini kullanmaktadır. Toplum çalışmalarında toplum normallerine göre boyun -2SD altında olma oranı kronik malnutrisyon sıklığı olarak kabul edilmektedir. Malnutrisyon ayrıca vücut kitle indeksinin -2SD altında olması olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızdaki boy kısalığı popülasyonunda ortalama VKİ SDS -0,3±1,0 olarak saptanmıştır. Kızlarda VKİ SDS erkeklere göre anlamlı olarak yüksektir. VKİ'nin -2 SDS'nin altında olma oranı ise %1,2'dir. Popülasyonumuzdaki malnütrisyon oranı genel populasyondaki malnütrisyon oranına benzerdir (6). Diğer çalışmalara göre düşük saptanmasının nedeni ise; boya göre düşük ağırlıklı olan hastaların öncellikle beslenme desteği ve gastroenterolojik değerlendirme için Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde izleme alınmasıdır. Malnütrisyon günümüzde; karbonhidrata ulaşmak kolaylaştığı için enerji eksikliği olarak değil, ama protein yetersizliği ve mikronutrient eksikliği olarak ortaya çıkmaktadır. Kuşkusuz nutrient ve protein eksikliği de boy kısalığında önemli paya sahiptir. Yani, çalışma grubunda her ne kadar düşük ağırlıklı çocuk oranı düşük olsa da, mikronütrient eksikliği ekarte edilemediği için, beslenme önerileri ve multivitamin desteği önerilmektedir.

Çalışmamızda orantısız boy kısalığı oranı %15,7 olarak diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Nedeninin populasyonumuzda iskelet displazisi ve sendromik boy kısalıklarının fazla olması olarak düşünülmüştür. Orantısız boy kısalığı olanlarda başvuru yaşı ve boy SDS anlamlı olarak düşük olup, ABK oranı ve VKİ SDS anlamlı olarak yüksektir. Orantısız boy kısalıklarının iskelet displazileri ve sendromik boy kısalığı grubunda olması bu hastaların daha ağır boy kısalığı ile başvurmasını açıklamaktadır. Bu nedenle, ağır boy kısalığı olan çocuklar vücut oranları ve sendromik özellikler açısından daha dikkatli incelenmelidir.

Çalışmamız populasyonunda anne-baba arasında akraba evliliği oranı %40 idi. Bu orana aynı sınırlı coğrafi bölgeden olanlar (aynı köy) eklendiğinde, %46,4'e kadar çıkmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre, Türkiye'de akraba evliliği sıklığı ise %22 olup (118, 119), çalışmamızdaki oran daha yüksek idi. Bu da boy kısalığı etiyolojisinde akraba evliliğinin etken olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, bu veri sendromlar ve iskelet displazisi gibi otozomal resesif kalıtılan hastalıkların popülasyonumuzda neden sık görüldüğünü açıklayabilir.

Çalışmamızda prematürite oranı yaklaşık %12 idi. Tüm grupta SGA oranı %20,8 idi. Hastaların yaklaşık %4'ü preterm SGA idi. Ülkemizde preterm bebeklerin sağkalım oranlarının artışı ve ciddi morbiditenin azalması ile bu çocukların büyüme geriliği nedeniyle Çocuk Endokrinoloji Klinikleri'ne başvurularında artış olacağı düşünülmektedir. SGA bebeklerin %85'inin 4 yaşına kadar büyüme yakalamalarını yaparak normal boya ulaştıkları bilinmektedir. Çalışmamızda SGA olanların başvuru yaşı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve SGA olan hastaların yaklaşık dörtte birinin 0-5 yaş grubunda başvurduğu görülmüştür. Bu oran, SGA olmayanların 0-5 yaş arasında başvurma oranına göre de anlamlı olarak daha yüksektir. SGA'ların 10 yaş üzerinde başvuru oranı SGA olmayanlara göre düşüktür. Bu durum, SGA'ların yakalama büyümesi yapmasına zaman tanınmadan, çocuk endokrinoloji kliniğine yönlendirildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, ilk 5 yaşta yakalama yapması beklenen SGA'ların başka bir patoloji düşünülmediği durumlarda endokrinolojik kliniklerine sevklerinin gerekli olmadığını düşündürmektedir.

SGA etiyolojisinde birçok etken bulunmaktadır. Yeni Zelanda'da yapılan, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerden doğan term bebeklerin doğum ağırlıklarının, anne boyu

ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (120). Çalışmamızda SGA olanların anne boy ortalaması anlamlı olarak düşük bulunmuştur; baba boyunda fark saptanmamıştır. Ağır boy kısalığı olan annelerde SGA'lı bebek doğurma oranı 1,7 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Yeni Zelanda'da yapılan çalışmada görülmüştür ki baba boyu bebeğin doğumdaki ölçümlerimlerini etkilememektedir. Bu da bize, genetiğin yanı sıra doğum kilosunda anneye ait uteroplasental yetmezlik ve uterus hacmi gibi bulguların da etkili olduğunu göstermektedir (120). Yine Tayland'da 2006-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada, kısa boylu annelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma oranı da anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (121).

5.2. Boy Kısalığında Laboratuvar Değerlendirme

Büyüme hormonu eksikliği tanısında antropometrik değerlendirmeye ek olarak kullanılan en önemli testler; IGF1, IGFBP3 ve büyüme hormonu uyarı testleridir.

Çalışmamızda IGF1-SDS ile IGFBP3-SDS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yine aynı şekilde IGF1-SDS ve IGFBP3-SDS ile BHUT zirve BH değeri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur. Zirve BH değeri 7 ng/dl'nin altında ve üstünde olan hastaların IGF1-SDS ve IGFBP3-SDS ortalamaları da anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Öcal'ın yaptığı bir çalışmada; büyüme hormonu eksikliği tanısını koymada serum IGF-1 düzeylerinin büyüme hormonu eksikliği tanısındaki duyarlılığı %11, özgüllüğü ise %100 olarak bulunmuştur. Serum IGFBP-3 düzeylerinin büyüme hormonu eksikliği tanısındaki duyarlılığı %47, özgüllüğü %86 olarak saptanmıştır.(122). Daha önceki çalışmalar ve çalışmamızda gösterilmiştir ki IGF1 ve IGFBP3 büyüme hormonu eksikliği için önemli bir tanı aracıdır.

Çalışmamızda ilk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri 7 ng/dl'nin altında olan 384 hastanın %63,8'inde ikinci büyüme hormonu uyarı testinde BH değeri <7 ng/dl olarak saptandı. İlk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri <10 ng/dl olan 548 hastanın %67,9'u ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10 ng/dl saptandı. İlk büyüme hormonu uyarı testinde zirve BH değeri <7 ng/dl olanlarda ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10 ng/dl olma olasılığı %74,2, İlk büyüme hormonu uyarı testinde <5 ng/dl olanlarda ise ikinci büyüme hormonu uyarı testinde <10 ng/dl olma olasılığı %74,9 olarak bulunmuştur. Bu veriler

göstermektedir ki, ilk test için çok düşük bir değer alınsa bile, hastaların 1/4'ünün ikinci test yanıtları normal olmaktadır ve doğru tanıya ulaşmak için ikinci test mutlaka yapılmalıdır.

Boy kısalığı ile başvuran hastalarda Çölyak hastalığı sık görülür ve kısa boylu çocuklarda hastalığın taranması gerektiği belirtilmektedir. Sessiz çölyak vakaları gastrointestinal sistem bulguları olmadan izole boy kısalığı ile tanı alabilmektedir. Çalışmamızda Çölyak antikorları hastaların yaklaşık yarısında taranmış ve tarananların %3'ünde pozitif saptanmıştır. Populasyonumuzda Çölyak hastalığı sıklığı endoskopi sonrası %0,60 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada okul çağı çocuklarda çölyak hastalığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 20190 öğrenciden 489'unda (%2,4) antikor pozitifliği saptanmış olup, antikor pozitifliği saptanan olgulardan 215'i biyopsi yapılmasını kabul etmiştir. Biyopsisi yapılan çocukların 95'inde patoloji bulguları Çölyak hastalığı ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma çocuklarda Çölyak hastalığı sıklığının %1.06 olduğu göstermektedir (123). Yine genel popülasyonda yapılan çalışmalarda çölyak sıklığı %1-2 olarak belirtilmektedir (124). Çalışmamızda, Çölyak hastalığı sıklığının genel popülasyondan düşük olmasının nedeni; genel pediyatri polikliniğine boy kısalığı ile başvuran hastalarda Çölyak antikorlarının ilk aşamada taranması ve pozitif çıkanların Çocuk Gastroenterolojiye yönlendirilmesidir. Farklı boy kısalığı kohortlarında ise Çölyak sıklığı %3.6 ile %15.3 arasında değişmektedir (112,113,125).

Tüm çalışma grubunda hastaların dörtte birine sitogenetik inceleme yapılmıştır. Kız çocuklarının ise yarıya yakınında karyotip çalışılmıştır. Sitogenetik inceleme yapılan kızlarının %17,5'ine Turner sendromu tanısı konulmuştur. Toplam populasyonda Turner sendromu sıklığı %3,9 olup, kızlarda %8,5 idi. Demirel ve ark'ının yapmış olduğu ve yaşları 2-18 yıl arasında değişen 190'ı kız, 195'i erkek toplam 385 olgunun yer aldığı çalışmada Turner sendromu olup sıklığı %3,1 (112), Hindistan'dan Bhadada ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %7,4 olarak bulunmuştur (104). Sitogenetik analizde Turner sendromu saptanma oranı boy kısalığı olan her kızda karyotip analizi yapılmasını doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda tespit edilen sendromik boy kısalığı oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur **(Tablo 5.2)**. Turner, Down, Noonan ve Silver Russel sendromları en sık tespit edilen sendromik boy kısalığı nedenlerindedir. Sendromik boy kısalığının

populasyonumuzda sık görülmesinin nedeni olarak; popülasyona Down sendromunun dâhil edilmesi, populasyonumuzda akraba evliliği oranının yüksek olması ve de son dönemde daha sık olduğu tespit edilen ve klinik kriterlerle de tanı konulabilen Noonan, Silver Russel, SHOX Sendromları gibi durumların tanımlanabiliyor olması olarak düşünülmüştür. Ayrıca, bu konuda, moleküler tanı yöntemlerine daha kolay ulaşabiliyor olmanın da bir etken olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda Noonan sendromlu hastaların (n=21) 4'ü PTPN11 geninde heterozigot mutasyon tanısıyla genetik olarak kanıtlı iken 17 hastanın tanıları klinik olarak van der Burgt kriterleri ile konmuştu. İdiyopatik boy kısalığı ve Noonan sendromu olan çocuklarda PTPN11 mutasyonu varlığını değerlendirmek amaçlı Brezilya'da bir çalışmada; van der Burgt kriterleri ile Noonan sendromu tanısı alan 49 hastanın 19'unda (%39) PTPN11 mutasyonu saptanmıştır. Sonuç olarak Van Der Burgt kriterleri Noonan sendromu tanısında ve hastaların moleküler çalışmalar için seçiminde yeterli bulunmuştur (126).

Sonuç olarak; geniş bir endokrinoloji hasta popülasyonunda boy kısalığı nedenleri araştırılmış ve normalin varyantı boy kısalığının en sık neden olduğu görülmüştür. Ancak, ağır boy kısalığı olan grupta endokrin nedenlerin ağırlıklı olduğu tespit edilmiştir Akraba evliliğinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülen sendromik boy kısalığı ve iskelet displazisi kaynaklı boy kısalığının popülasyonumuzda sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, IUGR'a bağlı boy kısalığında çevresel faktörlerin, özellikle anne boyunun önemli rol oynadığı görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Bundak R, Darendeliler F, Günöz H. Büyüme Gelişme ve Bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, ed. Pediyatri Cilt 1, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 4.baskı. 2010: 89-149.
2. Neyzi O, Saka N.H, Kurtoğlu S, Türk çocuklarında antropometrik çalışmaların tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012; 8: 1-13.
3. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme-gelişme normları 1, tartı ve boy değerleri. İstanbul Tıp Fak Mecm 1978; 41 Suppl 74: 3-22.
4. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr 2006; 95: 1635-41.
5. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. Child Care Health Development 2008; 34: 454-63.
6. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye.
7. Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi Projesi. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, TOÇBİ Araştırma Raporu Ankara, 2011.
8. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye.
9. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Pediatr 2008; 78: 70-94.
10. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A. ed. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Yayınları, İstanbul 2014; 31-38.
11. Ikeda H, Suzuki J, Sasano N, Niizuma H. The development and morphogenesis of the human pituitary gland. Anat Embryol (Berl) 1998; 178: 327-336.
12. Treier M, Rosenfeld MG. The hypothalamic - pituitary axis: co-development of two organs. Curr Opin Cell Biol 1996; 8: 833-843.
13. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology (4th edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.

14. Underwood LE, Radcliffe WB, Guinto FC. New standards for the assessment of sella turcica volume in children. Radiology 1976; 119: 651-654.

15. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. Lancet 1970; 1: 893-894.

16. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. J Anat 1960; 94: 257-273.

17. Gaumann B. Heterogeneity of growth hormone. In: Bercu BB (ed). Basic and clinical aspects of growth hormone. New York: Plenum Press, 1988.

18. Barinaga M, Yamonoto G, Rivier C, et al. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. Nature 1983; 306: 84-85.

19. Holl RW, Thorner MO, Leong DA. Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotropes: effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin. Endocrinology 1988; 122: 2927-2932.

20. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. Endocrinology 1984; 114: 1537-1545.

21. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402, 656-660.

22. Rosenfeld RG, Ceda G, Cutler CW, et al. Insulin and insulin-like growth factor (somatomedin) receptors on cloned rat pituitary tumor cells. Endocrinology 1985; 117: 2008-1216.

23. MacGillivray MH, Frohman LA, Doe J. Metabolic clearance and production rates of human growth hormone in subjects with normal and abnormal growth. J Clin Endocrinol Metab 1970; 30: 632-638.

24. Sassin JF, Parker DC, Mace JW, et al. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. Science. 1969; 165: 513-515.

25. Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML. The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7686-7690.

26. Schalch DS. The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. J Lab Clin Med 1967; 69, 256-259.

27. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. Endocr Rev 1994; 15: 369-390.

28. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. Nature 1987; 330: 537-543.

29. Bougneres P, Goffin V. The growth hormone receptor in growth. Endocrinol Metab Clin North Am 2007: 36; 1-16.

30. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. J Clin Endocrinol Metab 2007: 92; 4529-4535.

31. Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. Endocrine 2000: 12; 163-172.

32. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJ, Butler JH, et al. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. Clin Endocrinol (Oxf) 1983; 19: 405-413.

33. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, et al. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. J Clin Endocrinol Metab 1983: 57; 268-271.

34. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res 2000: 54; 60-68.

35. Lamson G, Giudice LC, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins: structural and molecular relationships. Growth Factors 1991: 5; 19-28.

36. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. Endocr Rev 1999: 20; 761-787.

37. Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. J Biochem 2011: 149; 121-130.

38. Kondolot M. Türk çocuklarında ağırlık ve boy referansları. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012; 8: 34-39.

39. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107: 317-329.

40. Reiter EO, Rosenfeld GR. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders Company, Philadelphia, 10th ed, 2003: 1003-114.

41. Abalı S, Turan S, Bereket A, Türk çocuklarında kulaç uzunluğu ve oturma yüksekliği referansları. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012; 8: 42-47.

42. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozen A, Bekiroglu N. Upper segment/lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children. Acta Paediatrica 2005; 94: 407-13.

43. Bundak R, Baş F, Furman A, at al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. Eur J Pediatr 2014; 173: 861-869.

44. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Bas F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağl Hast Derg 2008; 51: 1-14.

45. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich- Pyle hand standards. J Pediatr XL 1952; 432-441.

46. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology.5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007 p1-50.

47. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. P.65-136.

48. Backeljauw P, Dattani M, Cohen P, Rosenfeld R. Disorders of growth hormone/ Insulin-like growth factor secretion and action. In Sperling MA (ed) Pediatric Endocrinology. Saunders Cong, Philadelphia, 2014. p292-404.

49. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalance rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet.1986; 23: 328-32.

50. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Introduction. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK eds. Bone Dysplasias. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. p.9-14.

51. Şükür ED. İskelet Displazileri: Beş Yıllık Hacettepe Tecrübesi. Uzmanlık tez çalışması. Ankara 2011.

52. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 1994;78(2):335–342.

53. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet 2007; 370: 162-172.

54. Horton WA, Rotter, J.I, Rimoin,DL, et al.Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatr 1978; 93: 435-438.

55. Alanay Y, Lachman RS. A Review of the principles of radiological assesment of skeletal dysplasias. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011; 3: 163-178.

56. Savarırayan R and Rimoin DL. The skeletal dysplasias. Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 16: 399-419.

57. Jones KL. Smith's Recognizable pattern of Human Malformation (5th ed) .Philadelphia: WB Saunders Co.1997: p29-128.

58. Cronk C, Crocker A.C., Pueschel S.M.,et.al.Growth charts for children with Down syndrome 1 month to 18 years of age. Pediatrics 1988; 81: 102-110.

59. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinol 1938; 23: 566-74.

60. Lippe BM. Turner syndrome. In: A Current Review of Pediatric Endocrinology (abstract book). Sponsored by Serono Symposia, USA and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society. The Hyatt Regency, Washington, DC. April 28 - May 2, 1993. pp; 161-177.

61. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. J Med Genet. 1991; 28: 151-5.

62. Sybert VP, Mc Cauley E. Turner's syndrome. NEJM. 2004; 351: 1227-1238.

63. Rosenfeld RG, Turner Syndrome: A Guide for Physician (Second Edition). Turner's Syndrome Society. 1992: 1-24.

64. Davenport Ml, Calikoglu AS. Turner syndrome. In: Pediatric Endocrinology. (eds; Pescovitz OH, Eugster EA) Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004: 203-19.

65. Lyon AJ. Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child. 1985; 60: 932- 8.

66. Lippe B, Frane J. Growth in Turner syndrome; the United States promoting therapies. Amsterdam: Elsevier Science Publisers B.V. 1991; 141; 81-5.

67. Suwa S, Standarts for growth and growth velosity in Turner's syndrome. Acta Pediatr Japonica. 1992; 34: 206- 10.

68. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. Turk J Pediatr. 2008; 50: 415-7.

69. Rappold G, Blum W.F., Shavrikova E.P., Crowe B.J., Roeth R., Quigley C.A., Ross J.L., Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency, J Med Genet 2007; 44: 306–313.

70. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. J Med Genet 1999;36:837–42.

71. Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE. The genetic etiology of Silver-Russell syndrome. J Med Genet 2008;45:193-199.

72. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Öunap K at al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver–Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes, J Med Genet 2009;46:192-197

73. Netchine et al [2007], Bartholdi et al [2009], Eggermann et al [2009], and Wakeling et al [2010],Russell-Silver Syndrome,GeneReviews® - NCBI Bookshelf.

74. Van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:4

75. Furukama CT, Hall BD, Smith DW. The Aarskog Syndrome. J Pediatr 1972;81: 1117-1122.

76. Mac Donald WB, Fitch KD, Lewis IC. Cockayne's syndrome: an heredo-familial disorder of growth and development. Pediatrics 1960; 25: 997-1007.

77. Brondon-Nielsen K. The genetic basis for Prader Willi Syndrome: the importance of imprented genes. Acta Pediatr 1997;Suppl 86:55-57.

78. Borochowitz ZU, and Rimoin DL. Genetic and dysmorphic syndromes of short stature In: Kelnar CJH, Savage, MO, Stirling HF and Saenger p.ed. Growth Disorders, London: Chapman Hall Medical, 1998 (297-335).

79. Hanson D, Murray PG, Sud A, Remtamy SA, Aglan M, Superti-Furga A, Holder SE, Urquhart J, Hilton E, Manson FDC, Scambler P, Black GCM, Clayton PE: The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1. Am J Hum Genet 2009; 8 4: 8 01–806.

80. Hanson D, Murray P, Black G, Clayton P.,The Genetics of 3-M Syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway, Hormon Research Paediatr 2011; 76:369-378.

81. Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. Growth assessment purpose and interpretation. In: Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed., London, Blackwell Science, 2001: 115-123.

82. Pimstone,B., Barbezat G., Hansen J.D.,& Murray P,Growth hormone and protein – calorie malnutrition. Impaired suppression during induced hyperglycaemia. 1967, Lancet,2 ,1333-1334.

83. Soliman, A. T., Hassan, A. E., Aref, M. K., et al. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation, 1986, Pediatr Res, 20, 1122–1130.

84. Doğancı T, Bozkurt S. Celiac disease with various presentations. Pediatr Int 2004; 46 : 693-696.

85. Ballinger A.Fundamental mechanisms of growth failure in inflammatory bovel disease. Horm Res 2002;58(suppl 1):7-10.

86. Feldt, R. H., Strickler, G. B., & Weidman, W. H. (1969). Growth of children with congenital heart disease. Am J Dis Child, 117, 573–579.

87. Mahan JD,Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease : a consensus statement. Pediatr Nephrol 2006; 21:917-930.

88. Borgna-Pignatti, C., De Stefano, P., Zonta, L., et al. (1985). Growth and sexual maturation in thalassemia major. J Pediatr,106, 150–155.

89. Costin G and Hyman CB. Endocrine abnormalities in thalassemia major. AJ DC 1979; 133: 497 – 502

90. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB: Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function: abnormal growth hormone secretory dynamics. J Clin Endocrinol Metab 1982: 54: 1135 – 1139.

91. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. Clinical Endocrinology 2005; 62: 560-6.

92. Saenger P, Czernichow P, Hughes I,& Reiter E.O. ,Small for gestational age:short stature and beyond. Endoc Rev,28,2007,(219-251

93. Chernausek, S.D. Mendelian genetic causes of the short child born small for gestational age.Endocrinology Invest,29(1 suppl.),2006,(16-20).

94. Rivkees, S. A., Bode, H. H., & Crawford, J. D.. Longterm growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Engl J Med, 1988,318, 599–602.

95. Mosier, H. D., Jr., Smith, F. G., Jr., & Schultz, M. A. Failure of catch-up growth after Cushing's syndrome in childhood. Am J Dis Child, 1972,124, 251–253.

96. Lopez-Bermejo A, Buckway, C. K Rosenfeld et al. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. Trends Endocrinol Metab. 2000: 11; 39–49.

97. Hwa V, Hausler G, Prath KL,et al. Total absence of functional acit labile subunit subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure.J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1826-1831.

98. Abuzzahab, M. J., Schneider, A., Goddard, A., et al. (2003). IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med, *349*, 2211–2222.

99. Lee, M. M. (2006). Clinical practice. Idiopathic short stature. N Engl J Med, 354, 2576–2582.

100. American Academy of Pediatrics Polcy Statement.Committe on Practice and Ambulatory Medicine.Recommendations for preventive padiatric health care.Pediatrics 2000;105:645-646.

101. Neyzi O, Bundak R, Molzan J, Günöz H, Darendeliler F. Estimation of annual height velocity based on short versus longterm measurements. Acta Paediatrica 1993; 82 (3): 239-244

102. Bereket A., Turan S., Omar A., et al. (2006). Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Hormone research, 65, 96-105.

103. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In: Liftshitz F. (ed). Pediatric Endocrinology. 4th edition. Newyork: Marcel- Dekker; 2004: 1- 18.

104. Bhadada SK,Agrawal NK, Sing SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. Indian J Pediatr 2003; 70: 545- 7.

105. Dündar Y., Evliyaoğlu O. , Hatun Ş., Okul Çocuklarında Boy Kısalığı ve Obesite: İhmal Edilen Bir Sorun, T Klin Pediatri 2000, 9:19-22

106. Ece A, Ceylan A, Gürkan F, Dikici B, Bilici M, Davutoğlu M, Karaçomak Z, Diyarbakır ve Çevresi Okul Çocuklarında Boy Kısalığı, Düşük Ağırlık ve Obezite Sıklığı, Van Tıp Dergisi, 2004, 11:128-36

107. Küçük Ö , Biçer S , Uğraş M, Yozgat bölgesindeki çocuklarda boy kısalığı ve obezite ilişkisinin araştırılması, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2012;46(4):203-20

108. Şen Y, Bozdağ Ş, Pediatrik Endokrinoloji Ünitesine Başvuran Hastaların Etiyolojik Dağılımı, F.Ü. Sağ. Bil. Derg., 2008: 22 (2): 53 – 58

109. Darcan Ş. ve ark.,Horm Res 2007;68 (suppl 1): 1-282

110. Şen T. A., Demir T , Köken R , Melek H, Boy Kısalığı Nedeniyle Takip Ettiğimiz Olguların Genel Özellikleri, 4. Uludağ Pediatri kış kongresi poster özetleri-2008(Poster 8)

111. Wyatt D. , Parker K. L. , Kemp S. F. , Chiang J. , and Davis D. A., The Evaluation and Followup of Children Referred to Pediatric Endocrinologists for Short Stature, International Journal of Pediatric Endocrinology, 2010

112. Demirel F, Bideci A, Çamurdan M.O, Arga M, Cinaz P, Çocuklarda Boy Kısalığında Etyolojik Etmenler, Türk Pediatri Arşivi 2005, 40:39- 43.

113. Rabbani M W, Khan W I, Afzal A B, Rabbani W, Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan, Pak J Med Sci 2013;29(1):53-57.

114. Alaçakır N., ÖÇAL G., Berberoğlu M., Şıklar Z. , Bilir P., endokrin polikliniğine boy kısalığı yakınmasi ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik ve tanısal özellikleri, Türkiye Çocuk Hast Derg 2009;3(4):23-33

115. Zargar, A. H. , Laway, B. A. 1, Masoodi, S. R. , Wani, A. I., Salahuddin, M, An aetiological profile of short stature in the Indian subcontinent. Journal of Paediatrics & Child Health. 34(6):571-576, December 1998

116. Song K. C. , Jin S. L. , Kwon A. R., et al, Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature, Ann Pediatr Endocrinol Metab 2015;20:34-39

117. Lindsay R , Feldkamp M , Harris D , Robertson J ,Rallison M, Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency, J PEDİATR 1994;125:29-35)

118. Tunçbılek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. Turk J Pediatr 2001; 43: 277-279.

119. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye

120. Derraik J. , Savage T. , Hofman P. , Cutfield W. , Shorter mothers have shorter pregnancies, Derraik et al. International Journal of Pediatric Endocrinology 2015, 2015(Suppl 1):P109

121. Tohadam R. ,Srisupundit K , Tongsong T, Short stature as an independent risk factor for cephalopelvic disproportion in a country of relatively small-sized mothers, Arch Gynecol Obstet (2012) 285:1513-1516

122. Öcal C. H.,Boy kısalığının değerlendirilmesinde insüline benzer büyüme faktörü-1 ve insüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 jenerasyon testinin yeri, ulusal tez merkezi,2003

123. Dalgıç B., Sarı S., Özcan B., et al, Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi, Türk Ped Arş 2011; 46: 323-30.

124. Luis Rodrigo. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006; 12(41): 6583-6593

125. Bhadada , Kumar S., Bhansali,et al, Does every short stature child need screening for celiac disease? Journal of Gastroenterology & Hepatology. 23(8, Part 2):e353-e356, August 2008

126. Ferreira, Lize V.; Souza, Silvia C. A. L.; Montenegro, Luciana R.; Malaquias, Alexsandra C.; Arnhold, Ivo J. P.; Mendonca, Berenice B.; Jorge, Alexander A. L., Analysis of the PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients., Clinical Endocrinology. 69 (3): 426-431, September 2008.