

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BOY KISALIĞI YAKINMASI İLE DEĞERLENDİRİLEN  
ÇOCUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Ece Meltem YALÇIN

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. İhsan ESEN

**ELAZIĞ**  
**2018**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr.

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. İhsan ESEN \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini esirgemeyen, başta tez danışmanım Doç. Dr. İhsan ESEN olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ nezdinde eğitimime katkıda bulunan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma; başasistanlığım boyunca beraber çalıştığımız ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinin diğer çalışanlarına, bu günlere gelmemde en büyük emekleri ve fedakarlıkları olan canım aileme; her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Emre YALÇIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece Meltem YALÇIN

## ÖZET

Boy kısalığı, çocuk endokrinoloji kliniklerinde sık görülen bir başvuru nedenidir. Bu çalışma ile boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastanemiz çocuk endokrinolojisi polikliniğine 01.06.2013 ile 01.06.2017 tarihleri arasında boy kısalığı yakınması ile başvuran 3166 çocuk değerlendirildi. Boy kısalığı kaygısı yakınması, tüm başvuruların yaklaşık dörtte birini oluşturmaktaydı. Başvuruda boy standart sapma skoru (SDS)  $\leq -2$  olan ve\veya izlemde boyu  $-2$  SDS'in altına düşmüş olan 1241 (%39,1) çocuk ile çalışma grubu oluşturuldu. Geriye dönük olarak hastalar klinik bilgileri, antropometrik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirme sonucu aldıkları tanılara göre gruplandırıldı.

Çalışmaya alınan 684'ü erkek 1241 çocuğun ortalama yaşlarının  $9,9\pm 4,8$  yıl olduğu saptandı. Başvurudaki boy SDS ortalaması  $-2,78\pm 0,74$ , ağırlık SDS ortalaması  $-2,30\pm 1,15$  ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması  $-0,87\pm 1,36$  idi.  $VKİ \leq -2$  SDS boy kısalığı ile taranan çocukların %18,1'ini oluşturmaktaydı. Normalin varyantı boy kısalığı sıklığı %29,9 (n:367) iken patolojik boy kısalıkları nedenleri arasında en fazla izole malnutrisyon %21,0 (n: 262) ve endokrin hastalıklar %12,6 (n:158) tespit edildi. İdiopatik boy kısalığı %5,3 (n: 66), kronik hastalıklara bağlı boy kısalığı %4,0 (n: 50), genetik ve\veya klinik olarak belirlenmiş bir sendromu olan sendromik hastalıklar %2,3 (n: 28) sıklıkta saptandı. Doku transglutaminaz Ig A pozitifliği %2,3 çocukta saptanırken endoskopik biyopsi sonrası çölyak tanı oranı %1,6 idi. Ağır boy kısalığı (boy SDS  $\leq 3$ ) olan 340 (%27,4) çocukta patolojik tanı oranı %85,3 idi.

Sonuç olarak bu çalışmada boy kısalığı yakınması ile çocuk endokrinoloji poliklinik başvurularının önemli bir kısmında boy kısalığı olmadığı, boyu kısalığı olan çocukların da yaklaşık üçte birini normalin varyantı boy kısalıkları olduğu görüldü. En sık saptanan patolojik boy kısalığı nedenleri ise sıklık sırasına göre izole malnutrisyon ve endokrin hastalıklar olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** çocuk endokrinoloji, boy kısalığı, malnutrisyon

## ABSTRACT

### CLINICAL EVALUATION OF CHILDREN WITH COMPLAINT OF SHORT STATURE

Short stature is a common cause of referral to pediatric endocrinology clinics. The aim of this study was to investigate the clinical features of children with short stature.

A total of 3166 children admitted to the pediatric endocrinology outpatient clinic with the complaint of short stature between 01.06.2013 and 01.06.2017 were evaluated. The complaint of short stature was approximately one-quarter of all applications. The study group consisted of 1241 (39.1%) children who had a standard deviation score (SDS)  $\leq -2$  and / or had decreased below  $-2$  SDS at follow-up. The patients were grouped according to their clinical, anthropometric, radiological and laboratory findings.

The mean age of 1241 children with 684 boys was  $9.9 \pm 4.8$  years. The mean height SDS of the patients was  $-2.78 \pm 0.74$ , the mean weight SDS was  $-2.30 \pm 1.15$ , and the mean body mass index (BMI) SDS was  $-0.87 \pm 1.36$ . Below  $-2$  BMI SDS consisted of 18.1% of the children scanned with short stature. While the frequency of normal-variant short stature was 29.9% (n: 367), the most causes of short stature due to organic cause are isolated malnutrition 21.0% (n: 262) and the endocrine diseases 12.6% (n: 158). The frequent of idiopathic short stature was 5.3% (n = 66), short stature due to chronic diseases 4.0% (n: 50), syndromic diseases with a genetic and / or clinically determined syndrome 2.3% (n: 28). Tissue transglutaminase Ig A positivity was detected in 2.3% of children, while the rate of celiac diagnosis was 1.6% after endoscopic biopsy. The rate of pathological diagnosis was 85.3% in 340 (27.4%) children with severe short stature (height SDS  $\leq 3$ ).

In conclusion, this study showed that there was no short stature in the majority children who admitted due to complaint of short stature in our pediatric endocrinology outpatient clinic, and only one third of the children with short stature were short stature. Isolated malnutrition and endocrine diseases were the most common causes of pathological short stature.

**Keywords:** child endocrinology, short stature, malnutrition

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Normal Büyüme	1
1.1.1. Ölçüm	1
1.1.2. Büyüme Eğrileri	3
1.1.3. Vücut Oranları	20
1.1.4. İskelet Olgunlaşması	20
1.1.5. Yetişkin Boyun Tahmini	21
1.1.6. Hedef Boy	22
1.2. Büyümenin Endokrin Düzenlenmesi	23
1.2.1. Hipofiz	23
1.2.1.1. Cinsiyet Steroidleri	26
1.2.1.2. Tiroid Hormonu	27
1.3. Büyüme Gecikmesi	27
1.3.1. Primer Büyüme Anormallikleri	28
1.3.1.1. Osteokondrodizplaziler	28
1.3.1.1. Akondroplazi	30
1.3.1.2. Kromozomal Anormallikler	32
1.3.2. Sekonder Büyüme Bozuklukları	41
1.3.2.1. Malnütrisyon	41
1.3.2.2. Kronik Hastalıklar	42
1.3.2.3. Endokrin Hastalıklar	46

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>51</b>
2.1. Antropometrik Değerlendirme	51
2.2. Tanılar	53
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	54
<b>3. BULGULAR</b>	<b>55</b>
3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri	55
3.1.1. Yaş Grupları ve Cinsiyet Oranları	56
3.1.2. Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi	57
3.1.3. Doğum Özellikleri ve Antropometrik Veriler	60
3.2. Laboratuvar Sonuçları	61
3.3. Boy Kısaldığının Etyolojik Dağılımı	62
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>66</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>73</b>
<b>6. EKLER</b>	<b>89</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>88</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre kilo persentilleri	11
<b>Tablo 2.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre boy persentilleri	12
<b>Tablo 3.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle endeksi persentilleri	13
<b>Tablo 4.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre baş çevresi persentilleri	14
<b>Tablo 5.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre ağırlık z-skoru değerleri	15
<b>Tablo 6.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre boy z-skoru değerleri	16
<b>Tablo 7.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru değerleri	17
<b>Tablo 8.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru değerler	18
<b>Tablo 9.</b>	Erkekler ve kızlar için yaşa göre baş çevresi z-skoru değerleri	19
<b>Tablo 10.</b>	Büyüme gecikmesinin sınıflandırılması	29
<b>Tablo 11.</b>	Osteokondrodizplazilerin sınıflandırılması	30
<b>Tablo 12.</b>	Intrauterin büyüme geriliğinin etyolojisi	36
<b>Tablo 13.</b>	Boy kısalığı saptanan çocukların hastaneye başvuru nedenleri	56
<b>Tablo 14.</b>	Boy kısalığı olan çocukların cinsiyete ve yaş aralıklarına göre dağılımı	57
<b>Tablo 15.</b>	Cinsiyete göre yaş, boy SDS, ağırlık SDS, VKİ SDS, ağır boy kısalığı sıklığı	58
<b>Tablo 16.</b>	Tarama yapılan 1241 çocuğun yaş gruplarına göre ağır boy kısalığı sıklığı	58
<b>Tablo 17.</b>	Tarama yapılan 1241 çocuğun yaş gruplarına göre VKİ SDS değerleri	59
<b>Tablo 18.</b>	Boy kısalığı ile gelen $\leq -2$ SDS olan 225 hastanın final tanılarının oranları	59
<b>Tablo 19.</b>	Boy kısalığı tanısı alan 1241 hastadan şişman olanların final tanısı oranları	60
<b>Tablo 20.</b>	Boy kısalığı olan 1241 hastanın yaş gruplarına göre ağırlık SDS'lerinin karşılaştırılması	60
<b>Tablo 21.</b>	Boy kısalığı saptanan olgularımızın tanı dağılımları ve oranları	62
<b>Tablo 22.</b>	Sendromik boy kısalığı final tanıları	63
<b>Tablo 23.</b>	Tanı gruplarına göre ağır boy kısalığı sıklığı	65



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Erkek çocuklarının uzama hızı eğrisi	3
<b>Şekil 2.</b> Kız çocuklarının uzama hızı eğrisi	3
<b>Şekil 3.</b> 0-17 Yaş Türk kız çocuklarında ağırlık ve boy persentil değerleri	5
<b>Şekil 4.</b> 0-17 Yaş Türk erkek çocuklarında ağırlık ve boy persentil değerleri	6
<b>Şekil 5.</b> Erkekler için yaşa göre boy ve yaşa göre kilo persentil eğrileri	9
<b>Şekil 6.</b> Kızlar için yaşa göre boy, yaşa göre baş çevresi ve yaşa göre kilo persentil eğrileri	10
<b>Şekil 7.</b> Çalışmaya alınan çocukların seçim akış şeması	55
<b>Şekil 8.</b> Çocukların tanı kodlarına göre dağılımı	56

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABK</b>	: Ağır Boy Kısılığı
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>BHE</b>	: Büyüme Hormonu Eksikliği
<b>BHUT</b>	: Büyüme Hormonu Uyarı Testi
<b>CNS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>ÇHHE</b>	: Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FGFR3</b>	: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3
<b>GHBP</b>	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
<b>GHRH</b>	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
<b>IGF-2</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
<b>IGFBP</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein
<b>IUGR</b>	: İntrauterin gelişme geriliği
<b>İBK</b>	: İdiopatik kısa boy
<b>jAK2</b>	: Janus Kinase 2
<b>KIGS</b>	: Kabi International Growth Study
<b>NCHS</b>	: Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi
<b>OMIM</b>	: Online Mendelian Inheritance in Man
<b>PDGF</b>	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormonu
<b>RSS</b>	: Russell-Silver Sendromu
<b>SDS</b>	: Standart sapma skoru
<b>SHOX</b>	: Short Stature Homebox Geni
<b>TOÇBİ</b>	: Türkiye Okul Çağı Çocuklarda Büyümenin İzlenmesi Projesi
<b>VEGF</b>	: Vasküler büyüme faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>Wnt</b>	: Wingless

## 1. GİRİŞ

Büyüme, çocuğun genel sağlık durumu ve beslenmesini gösteren en duyarlı parametredir. Boy uzamasının beklenenden sapma göstermesi doğuştan veya edinsel bir problemin göstergesi olabilir. Büyümenin iyi izlenmesi büyüme problemi olan çocukların erken saptanmasını sağlar. Uygun tanısal yaklaşımlar boy kısalığına yol açan sorunun erken tanı ve tedavisini olanaklı kılar (1).

Boyun yaşa ve cinsiyete göre üçüncü persentilin veya iki standart sapmanın altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır. Genellikle tek bir ölçüm ile boy kısalığının nedeni ile ilgili yorum yapmak mümkün olmaz. Boy kısalığının en sık nedenleri normalin varyantı olarak değerlendirilen ve aslında patolojik olmayan bir grubu oluşturan ailevi boy kısalığı ve yapısal boy kısalığıdır (yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olarak da isimlendirilir). Ailevi ve yapısal boy kısalığının tanısında en önemli belirleyici parametre büyüme hızıdır ve bu grup büyüme hızının normal olması ile patolojik gruptan ayırt edilir. (1)

### 1.1. Normal Büyüme

Normal büyüme, çocukluk dönemi ve adolesan dönemin en temel özelliklerinden biridir. Büyüme süreci her ne kadar çok faktörlü ve karmaşık bir süreç olsa da çocuklar genellikle tahmin edilebilir bir hızda büyürler. Normal büyüme kalıbından sapma, geniş yelpazedeki birçok hastalık sürecinin ilk bulgusu olabilir. Bunların içinde endokrin olan ve endokrin olmayan bozukluklar vardır ve vücuttaki hemen hemen her organ sistemini ilgilendirebilir. Bu yüzden büyümenin sık ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, çocukların bakımında görev alan hekimler ve hemşireler için son derece önemlidir (2).

#### 1.1.1. Ölçüm

Büyümenin doğru değerlendirilmesi, büyüme hızının belirlenmesi için mümkün olduğunca boy ölçümünün doğru yapılması gerekir (2-4). İki yaşın altında sırtüstü yatar pozisyonda uzunluk ölçülürken, daha büyük çocuklarda ise ayakta uzunluk ölçümü yapılmaktadır. Ölçüm tekniği göz önüne alındığı takdirde, iki ve üç yaşları arasında hem sırtüstü hem de ayakta uzunluk ölçümü yapılması büyüme hızını değerlendirmede daha kesin sonuçlar alınmasına yardımcı olabilir. Bu yaş aralığında sırtüstü yatar haldeki uzunluk, ayakta ölçülen uzunluktan yaklaşık 1 cm

daha büyüktür. Fakat süt çocuklarında çoğu zaman doğal olarak ortaya çıkan ölçüm yanlışlıkları genellikle bu yaşın bir özelliği olan hızlı iskelet büyümesi tarafından gizlenir. Sırtüstü yatar haldeki uzunluğun ölçümünün en iyi yolu; esnemeyen bir tahta bulunan (ki çocuğun başı buna yaslanacak) sağlam bir kutu ve sırtüstü yatan süt çocuğunun düzlemine dik olacak şekilde yerleştirilmiş, hareket edebilen ayak tahtalarının kullanmasıdır (3). Güvenilir ve doğru ölçümler yapılması için kullanılan teknik çok önemlidir. İdeal olarak, çocuk gevşek olmalı, bacaklarını tamamen uzatmış olmalı ve başı "Frankfurt düzleminde" (yani gözün dış kantusu ile dış kulak açıklığını birleştiren çizgi, gövdenin uzun eksenine dik şekilde) olmalıdır. Uzunluk ölçümünü üç defa tekrar edip ortalamasını almak da güvenilirliği artırmanın bir başka yoludur (4).

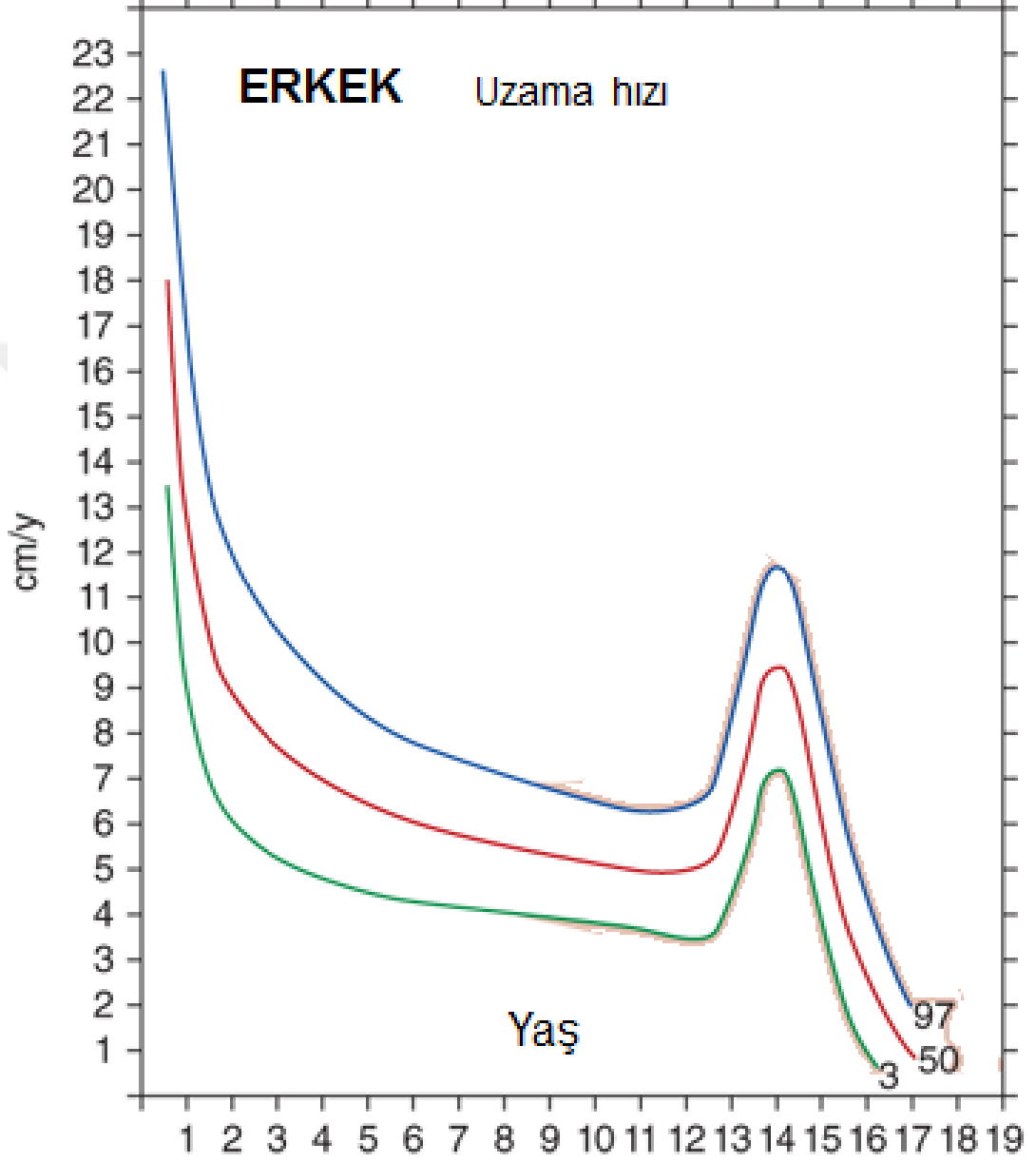
Çocuklar ayakta dik durabilecek kadar büyük olduklarında ise en iyi yol duvara monte edilmiş bir stadiyometre kullanmaktır. Serbest (monte edilmeyen) stadiyometreler de bulunmaktadır fakat bunların sıklıkla kalibrasyonu gerekmektedir (4).

Süt çocuğundaki uzunluk ölçümünde olduğu gibi, çocuğun pozisyonu da oldukça önemlidir. Hasta tamamen dik olmalı ve başı Frankfurt düzleminde olmalıdır. Başın arka kısmı, torasik omurga ve basenler, stadiyometrenin dikey eksenine değmeli; topuklar birleşik ve ayak başparmakları hafifçe ayrılmış olmalıdır. Lordoz (boyun ve bel) veya skolyoza bağlı oluşabilecek farklılıkları düzeltmek için yapılabilecek her şey yapılmalıdır. İdeal olarak günün aynı zamanında seri ölçümler yapılmalıdır çünkü ayakta ölçülen uzunlukta, çocuklarda ve adolesanlarda gün sonunda sabaha göre ortalama 0.8 cm kısa olacak şekilde, diüurnal değişimler gözlenmiştir; bu fenomen muhtemelen gün içinde omurga kaslarında gelişen yorgunluğa bağlıdır (5).

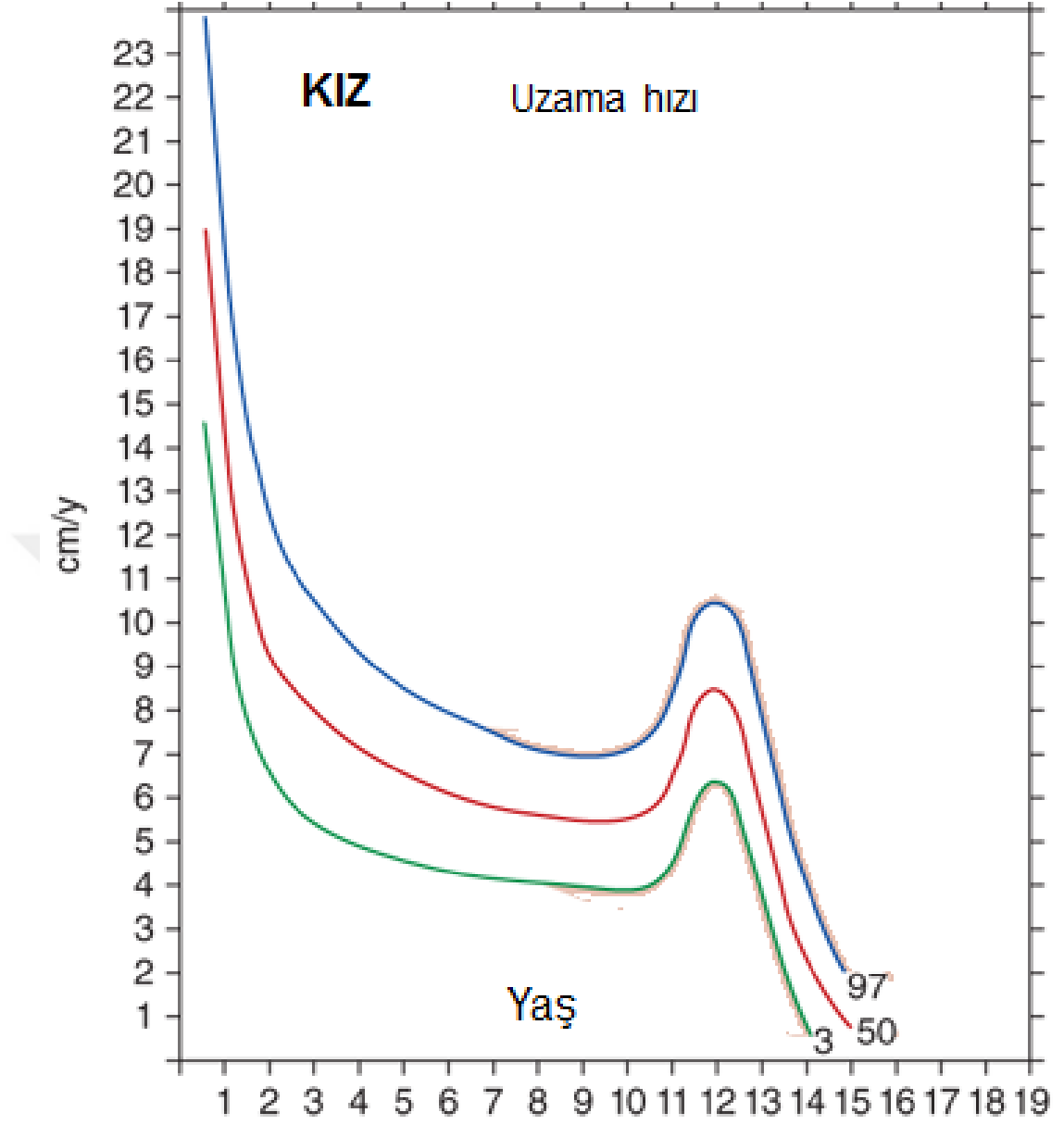
Uzunluk ölçümlerinin, tecrübesiz bir personel tarafından (ki çoğunlukla olan durum budur) değil de, doğru eğitimi almış birisi tarafından yapılması oldukça önemlidir. Uzunluk ölçümlerinin, birbirlerinden 0,3 santimetreden daha fazla farklılaşmayacak şekilde 3 kez yapılması ve ortalama uzunluğun kaydedilmesi önerilmektedir. Uzama hızı tespiti için aynı kişinin ardışık ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Uzunluk tespitinin kesinliğini en üst düzeye çıkarmak için her türlü çaba sarf edilse de doğru bir uzama hızı hesaplaması için en az 3 aylık bir aralık

gereklidir. Altı aylık veri kullanılması tercih edilir fakat uzama hızında mevsimsel farklılıkların bildirildiği de göz önünde bulundurulmalıdır (6).

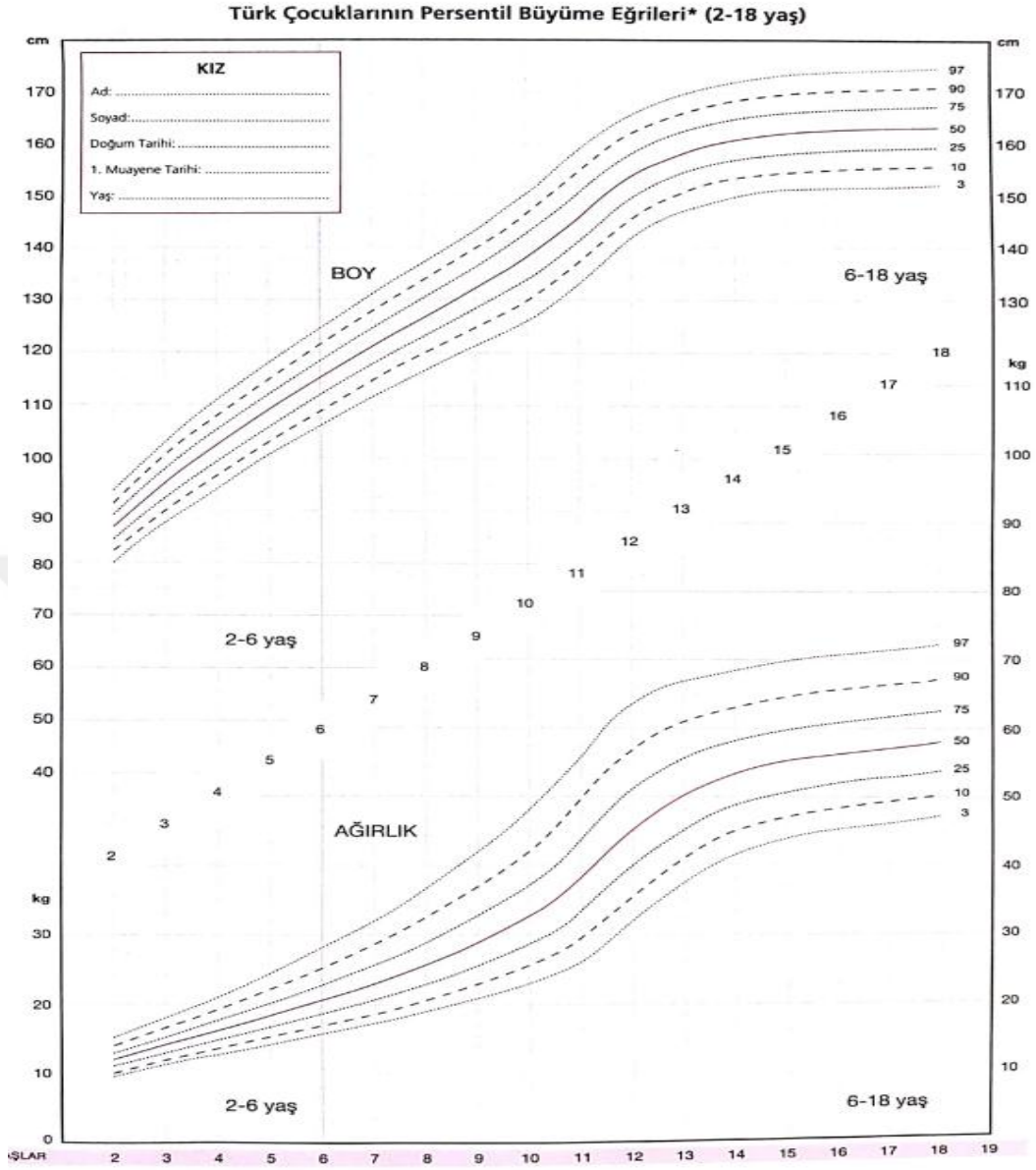
### 1.1.2. Büyüme Eğrileri



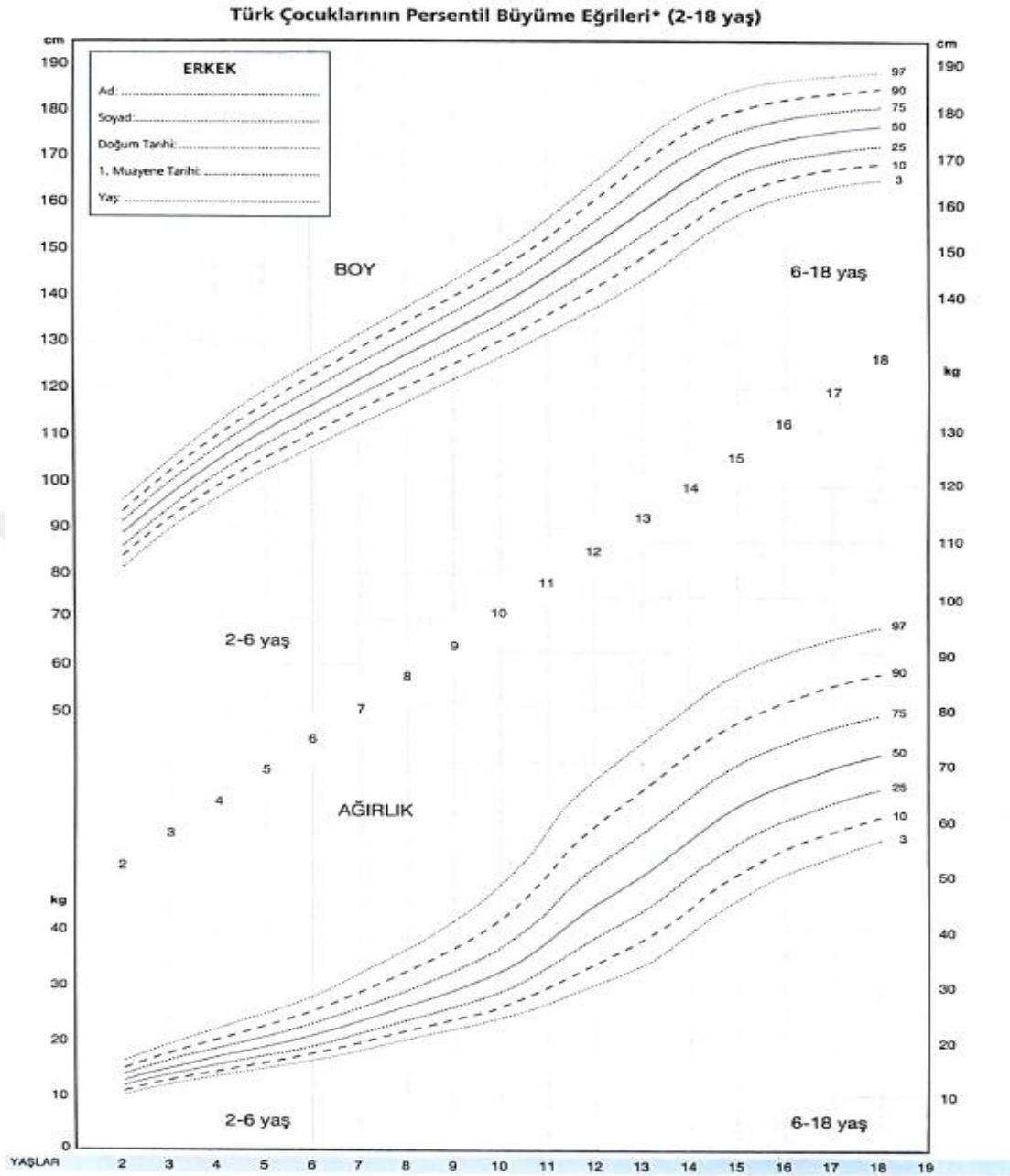
Şekil 1. Erkek çocuklarının uzama hızı eğrisi



Şekil 2. Kız çocuklarının uzama hızı eğrisi



**Şekil 3.** 0-17 Yaş Türk kız çocuklarında ağırlık ve boy persentil değerleri



**Şekil 4.** 0-17 Yaş Türk erkek çocuklarında ağırlık ve boy persentil değerleri

Çocuğun uzunluğunun değerlendirilmesi normal standartlar bağlamında yapılmalıdır. Bu gibi standartlar kesitsel veya boylamsal olabilir. Çoğu Amerikan pediyatrik endokrin kliniğinde, Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin (NCHS) ilk olarak 1977'de ortaya koyduğu ve sonrasında da güncellediği kesitsel veriler kullanılmaktadır (7-9). Fakat bu büyüme çizelgelerinde epidemiyolojik kısıtlamalar olduğu gözlenmiştir. Örneğin orijinal süt çocuğu çizelgelerinde kullanılan veriler, güneybatı Ohio'daki bir grup; beyaz tenli, formül mama ile beslenmiş, orta-sınıf süt



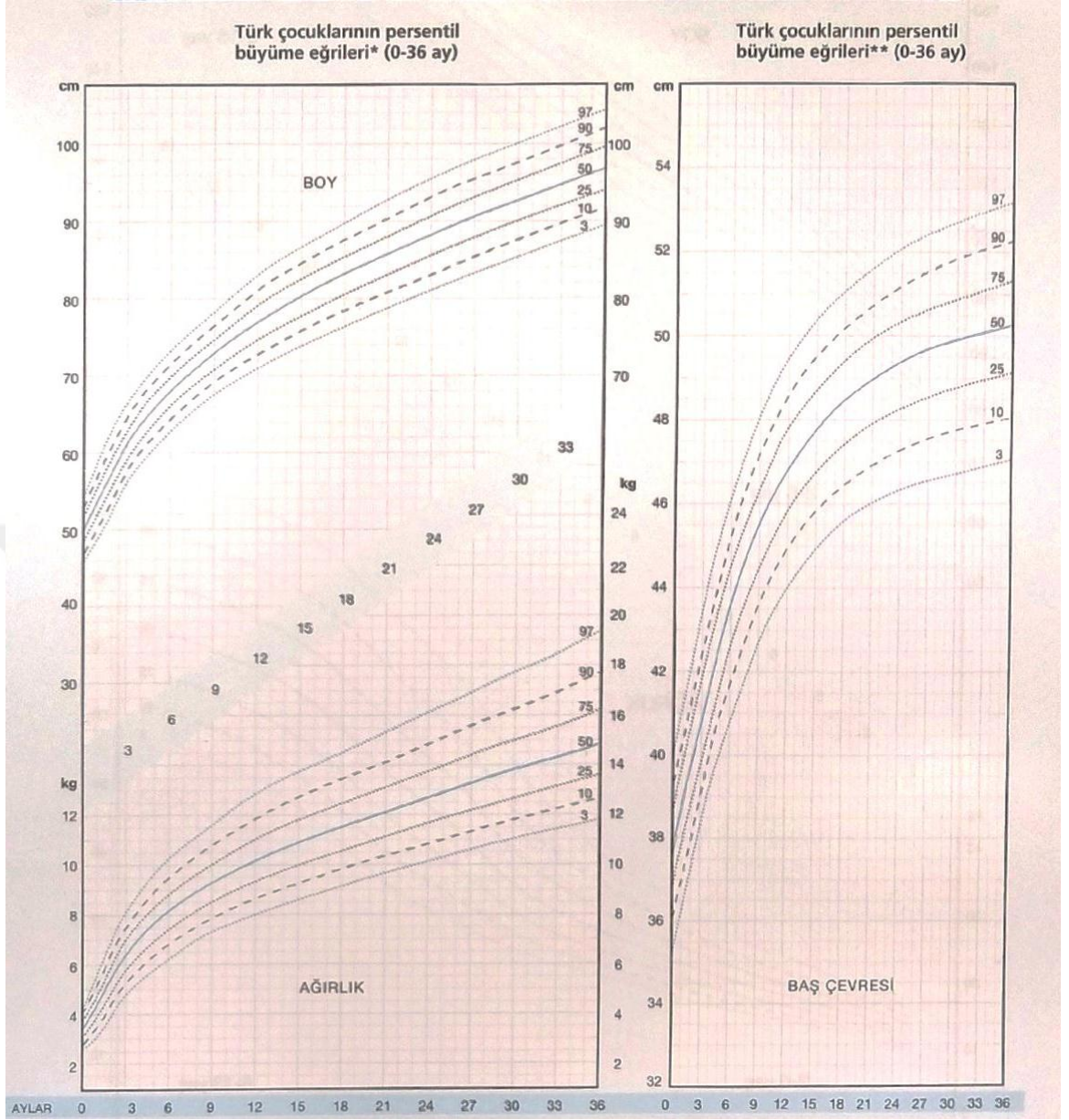
çocuğu üzerinde yapılan özel bir çalışmadan türetilmiştir. Daha büyük çocuklar için kullanılan veriler ise 1963 yılından 1974 yılına kadar yapılan ulusal sağlık muayenesi incelemelerinden elde edilmiştir.

Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (şimdi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir parçasıdır) yeni büyüme çizelgeleri sunarak önceki çizelgeleri güncellemiş ve vücut kitle indeksi için çizelgeler oluşturmuştur (10). İlginç bir şekilde, günümüz çocuklarının, 10 ila 25 yıl önceki akranlarına oranla daha uzun olduğu şeklindeki genel görüşe rağmen bu çizelgelerde ortalama uzunlukta az bir değişim gözlenmiştir. Bu bulgu diğer ülkelerden ve özellikle de dünyadaki en uzun boy +/- ortalamasına sahip olmasına rağmen ortalama boyu yükselmeye devam eden Hollanda'dan farklılık arz etmektedir. Şu anda veya önceden gelişmekte olan ülkelerin çoğunda popülasyon, tipik olarak Batı dünyasından kısa olmasına rağmen, giderek uzamaktadır.

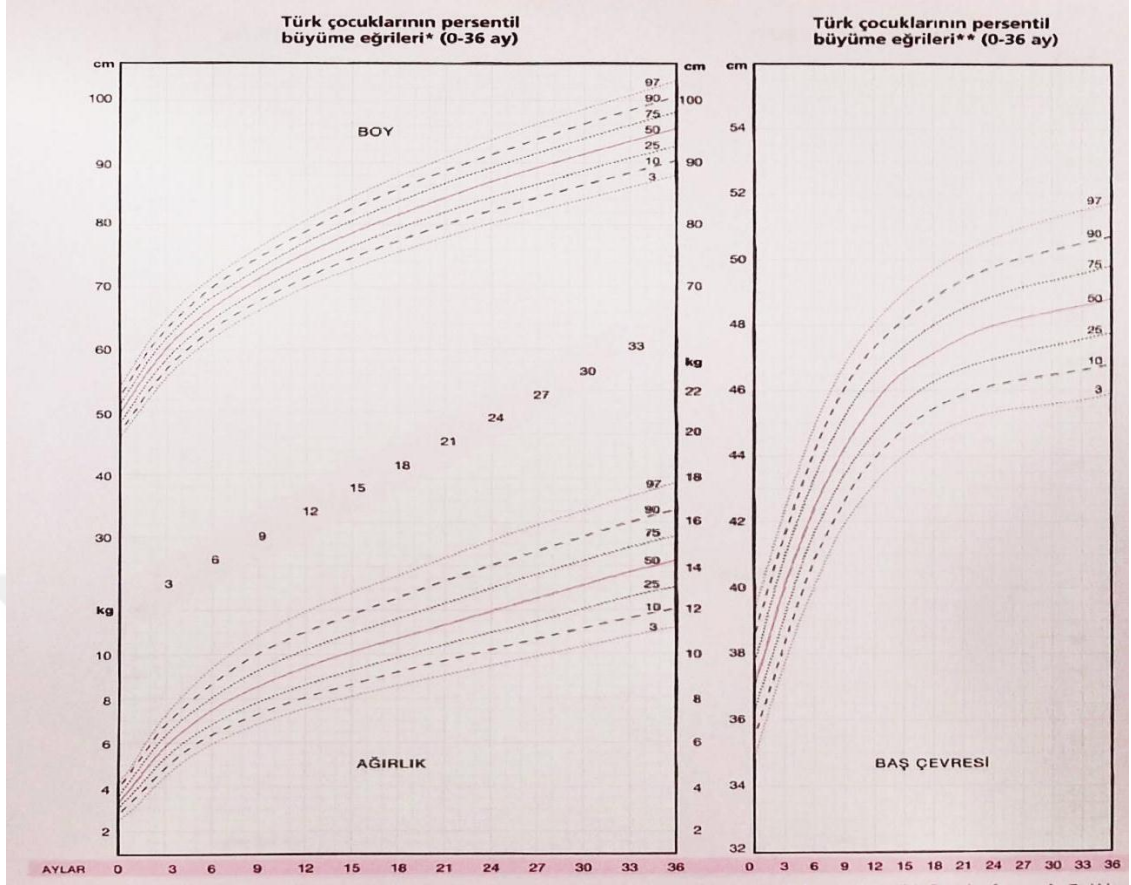
Türk çocuklarının büyümelerinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek güncel referans değerlerini saptamak ve bu verileri ABD çocuklarının güncel değerleri karşılaştıran(11) Türkiye de Neyzi ve ark.'nın (12) yapmış olduğu standartları günümüzde de kullanmaktayız. Bu standartların elde edilmesinde sosyoekonomik düzeyi iyi olan aileleri çocuklarının ölçümlerinden yararlanılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların yaşa göre ağırlık ve boy uzunluğu değerlerinde sosyoekonomik düzey ile ilişkili belirgin farklılıkların olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle Türk çocuklarında büyüme standartlarını güncelleştirmek amacıyla planlanmış ve yürütülmüş olan bu yeni çalışma da, İstanbul'da iyi koşullarda büyütülen benzer çocuk gruplarında elde edilmiş antropometrik ölçümlere dayalıdır. Son 50-60 yıldaki göçler sonucu günümüzde Türkiye nüfusunun %17'si İstanbul'da yaşamaktadır (13). Bu nedenle denek grubumuzun Türk çocuklarının büyüme özelliklerini yansıttığını kabul ediyoruz. Özet olarak bu çalışma ile Türk çocuklarının antropometrik değerlendirilmesinde hekimlerimizin yararlanabileceği güncelleştirilmiş yerel referans değerleri sunulmuştur. Bu sonuçlar yüksek sosyoekonomik düzeyden Türk çocuklarının boy uzunluğu değerlerinin ABD çocuklarının değerleri ile benzer olduğunu ve çocuklarımızın daha önceki yerel değerlere göre daha uzun boylu olduklarını gösterdi. Vücut ağırlığı ve vücut kitle

indeksi değerleri ise prepubertal yaşlardan başlayarak yükselmekteydi ve toplumumuzda şişmanlık sorununun varlığına işaret ediyordu (12).

Persentil bazlı büyüme çizelgeleri kullanılarak çocukların, normal çocukların 3. veya 5., 10., 25., 50., 75., 90. ve 95. veya 97. persentillerine kıyasla büyümelerinin izlenmesi oldukça önemlidir. Fakat bu çizelgelerin iki büyük kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi, bu çizelgeler 3. persentilin altındaki veya 97. persentilin üstündeki çocukların büyüme hızlarını tatmin edici bir şekilde tanımlamamaktadır ki tam olarak da bu çocukların normal büyüme persentillerinden ne kadar farklı şekilde büyüdükleri büyük önem arz etmektedir. Ulusal veriler standart sapma (SD) skorları (Z skorları) hesaplamak için kullanılabilir ve bu daha yararlıdır; çünkü kısa boylu bir çocuğun büyüme hızı normalden (örneğin) 2 SD veya 2,5 SD şeklinde belirtilebilir (12). Fakat SD'ler kesitsel verilere dayandığı için, çocukluk çağı SD skorları ile büyüme hızında büyük değişimlerin normal olarak izlenebildiği adolesan çağının SD skorları direkt olarak kıyaslanamaz. İkincisi de, kesitsel veriler süt çocuğu dönemi ve çocukluk döneminde, adolesan dönemden daha değerlidir çünkü adolesan dönemde adolesan zamanlaması, normal büyüme hızlarında önemli derecede bir değişkenlik oluşmasına sebep olur. Bu sorunu çözmek için Tanner ve Davies (14), adolesan zamanlamasını da göz önüne alan boylamsal büyüme çizelgeleri geliştirmişlerdir. Bu çizelgeler adolesan dönemde ve pubertede büyümenin değerlendirilmesi için en yüksek değere sahiptir ve herhangi bir çocuğun ardışık büyüme verilerinin gösterilmesinde muhtemelen daha iyi bir yöntemdir.



**Şekil 5.** Erkekler için yaşa göre boy ve yaşa göre kilo persentil eğrileri (doğumdan 36. aya kadar)



**Şekil 6.** Kızlar için yaşa göre boy, yaşa göre baş çevresi ve yaşa göre kilo persentil eğrileri (doğumdan 36. aya kadar)

Ülkemizde yakın zamanda yapılmış bir büyüme çalışmasının verilerinden oluşturulmuş büyüme eğrileri Şekil 1. ve Şekil 2. de verilmiştir. Şunun da altını çizmek gerekir ki, dikkatli bir şekilde belgelenmiş boy hızı verileri, büyümesinde anormallik olan çocuğun değerlendirilmesinde paha biçilemezdir. Farklı yaşlardaki çocukların aralarında normal büyüme hızında önemli derecede değişkenlik olsa da, iki yaşından pubertenin başlangıcına kadar çocuklar genelde normal büyüme eğrilerine uygun bir şekilde büyürler. Hekim bu yaş periyodundaki her boy persentil değişimini not etmelidir ve anormal boy hızları her zaman ileri araştırma yapılmasını hak etmektedir. Büyüme yetersizliği ile ilişkili olan; Turner sendromu (15), akondroplazi (16) ve Down sendromu (17) gibi birkaç klinik durum için hastalık-ilişkili büyüme çizelgeleri geliştirilmiştir. Bu gibi büyüme profilleri, bu klinik durumlara sahip olan çocukların takibinde büyük önem arz etmektedir. Uygun hastalık ilişkili büyüme eğrisinden sapma, altta yatan ikinci bir durumu düşündürmelidir.

**Tablo 1.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre kilo persentilleri (3 ay ila 18 yaş arası)(12).

Erkek							Yaş	Kız						
3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
2,58	2,85	3,13	3,43	3,73	4,00	4,27	<b>Doğum</b>	2,52	2,76	3,01	3,29	3,58	3,84	4,10
4,75	5,26	5,79	6,36	6,99	7,54	8,1	<b>3 ay</b>	4,48	4,90	5,33	5,82	6,32	6,78	7,24
6,21	6,79	7,1	8,12	8,85	9,54	10,25	<b>6 ay</b>	5,34	6,38	6,85	7,43	8,06	8,68	9,34
7,27	7,87	8,51	9,26	10,06	10,81	11,58	<b>9 ay</b>	6,85	7,34	7,89	8,55	9,29	10,02	10,82
7,96	8,51	9,32	10,16	11,05	11,92	12,82	<b>12 ay</b>	7,52	8,06	8,66	9,39	10,20	11,00	11,67
8,61	9,28	10,01	10,89	11,33	12,75	13,72	<b>15 ay</b>	8,03	8,67	9,31	10,10	10,96	11,81	12,73
9,13	9,82	10,58	11,49	12,48	13,46	14,49	<b>18 ay</b>	3,57	9,19	9,87	10,71	11,63	12,55	13,54
10,12	10,85	<b>11,66</b>	12,66	13,76	14,86	16,05	<b>2 yıl</b>	9,49	10,20	10,99	11,94	12,99	14,03	15,15
11,06	11,84	12,71	13,80	15,04	16,29	17,69	<b>2,5 yıl</b>	10,35	11,17	12,06	13,12	14,12	15,33	16,47
11,81	12,65	13,61	14,83	16,24	17,71	19,39	<b>3 yıl</b>	11,19	12,09	13,05	14,18	15,37	16,51	17,66
12,6	13,5	14,6	15,9	17,04	18,9	20,6	<b>3,5 yıl</b>	11,9	12,8	13,9	15,1	16,5	17,8	19,3
13,3	14,3	15,4	16,8	13,5	20,1	22,0	<b>4 yıl</b>	12,7	13,7	14,8	16,1	17,7	19,2	20,8
14,0	15,0	16,2	17,7	19,5	21,3	23,3	<b>4,5 yıl</b>	13,5	14,5	15,8	17,3	19,0	20,7	22,5
14,7	15,8	17,0	18,6	20,5	22,4	24,6	<b>5 yıl</b>	14,2	15,4	16,7	18,4	20,3	22,2	24,3
15,4	16,5	17,9	19,6	21,6	23,6	26,0	<b>5,5 yıl</b>	14,9	16,2	17,7	19,5	21,6	23,7	26,1
16,2	17,4	18,3	20,7	22,8	25,1	27,7	<b>6 yıl</b>	15,7	17,0	13,6	20,6	22,9	25,3	27,3
18,1	19,5	21,1	23,2	25,3	28,5	31,6	<b>7 yıl</b>	17,2	18,7	20,6	22,9	25,7	28,6	31,3
19,9	21,5	23,4	25,9	23,9	32,2	36,1	<b>8yıl</b>	18,9	20,8	22,9	25,7	28,9	32,4	36,5
21,7	23,6	25,8	28,8	32,4	36,4	41,3	<b>9 yıl</b>	20,9	23,1	25,6	28,9	32,8	37,0	41,8
23,6	25,9	28,6	32,2	36,7	41,6	47,8	<b>10 yıl</b>	23,0	25,6	28,7	32,6	37,3	42,3	48,0
26,6	29,6	33,1	37,8	43,6	50,0	57,8	<b>11 yıl</b>	26,4	29,6	33,4	38,2	43,7	49,5	55,9
29,9	33,8	38,4	44,3	51,3	58,7	67,1	<b>12 yıl</b>	32,0	35,8	39,9	45,1	50,3	56,8	63,1
33,4	38,0	43,2	49,8	57,3	64,9	73,3	<b>13 yıl</b>	37,4	41,1	45,1	50,0	55,5	60,8	66,6
39,1	44,0	49,4	56,2	63,9	71,6	80,1	<b>14 yıl</b>	41,6	45,0	49,3	53,3	58,3	63,2	66,5
45,3	50,1	55,4	62,1	69,7	77,4	85,9	<b>15 yıl</b>	44,0	47,3	50,9	55,3	60,1	64,8	69,8
49,9	54,5	59,7	66,2	73,6	81,2	89,6	<b>16 yıl</b>	45,3	48,5	52,0	56,3	61,0	65,7	70,7
51,2	57,6	62,8	63,2	76,5	84,0	92,4	<b>17 yıl</b>	46,2	49,4	52,9	57,2	61,8	66,4	71,4
56,1	60,5	65,5	71,8	73,0	86,4	94,7	<b>18 yıl</b>	47,3	50,5	53,9	58,1	62,2	67,3	72,2

**Tablo 2.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre boy persentilleri (3 ay ila 18 yaş arası)(12).

Erkek							Yaş	Kız						
3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
45,9	47,2	48,5	50,0	51,5	52,9	54,2	<b>Doğum</b>	45,3	46,6	47,9	49,4	50,8	52,1	53,4
56,2	57,3	59,5	61,3	63,2	64,8	66,4	<b>3 ay</b>	55,3	56,8	58,2	59,9	61,5	63,0	64,5
62,8	64,5	66,2	68,0	69,9	71,6	73,2	<b>6 ay</b>	61,6	63,1	64,7	66,4	68,2	69,7	71,3
67,1	69,1	70,9	72,8	74,7	76,4	78,1	<b>9 ay</b>	66,0	67,7	69,3	71,2	73,0	74,6	76,3
70,8	72,7	74,7	76,3	79,1	81,1	83,0	<b>12 ay</b>	69,7	71,4	73,2	75,1	77,1	78,8	80,5
73,8	75,8	77,9	80,2	82,5	84,5	86,6	<b>15 ay</b>	72,8	74,6	76,5	78,5	80,6	82,4	84,2
76,4	78,5	80,7	83,1	85,5	87,7	89,8	<b>18 ay</b>	75,5	77,4	79,3	81,5	83,7	85,6	87,5
81,0	83,3	85,6	88,2	90,8	93,2	95,5	<b>2 yıl</b>	80,1	82,3	84,4	86,8	89,2	91,4	93,5
85,3	87,6	90,0	92,6	95,3	97,6	100,0	<b>2,5 yıl</b>	84,0	86,3	88,6	91,2	93,8	96,1	98,4
89,3	91,7	94,1	96,6	99,4	101,8	104,2	<b>3 yıl</b>	87,8	90,2	92,7	95,4	98,1	100,6	103,0
92,8	95,2	97,7	100,5	103,2	105,7	108,2	<b>3,5 yıl</b>	91,1	93,6	96,2	99,0	101,9	104,5	107,0
96,0	98,6	101,1	104,0	106,9	109,5	112,0	<b>4 yıl</b>	94,3	96,9	99,6	102,5	105,5	108,1	110,7
99,0	101,7	104,3	107,3	110,3	113,0	115,6	<b>4,5 yıl</b>	97,4	100,1	102,8	105,9	108,9	111,6	114,3
101,8	104,5	107,3	110,4	113,5	116,2	119,0	<b>5 yıl</b>	100,4	103,2	105,9	109,1	112,2	114,9	117,7
104,5	107,3	110,1	113,3	116,4	119,3	122,1	<b>5,5 yıl</b>	103,6	106,3	109,0	112,1	115,3	118,3	121,2
107,1	110,0	112,9	116,1	119,3	122,2	125,1	<b>6 yıl</b>	106,2	109,0	111,9	115,1	118,4	121,3	124,1
112,1	115,1	118,2	121,5	124,9	128,0	131,0	<b>7 yıl</b>	111,6	114,6	117,7	121,1	124,4	127,5	130,5
116,9	120,0	123,3	126,9	130,5	133,7	136,9	<b>3 yıl</b>	116,7	119,9	123,1	126,7	130,3	133,5	136,7
121,6	124,9	128,3	132,1	135,9	139,3	142,7	<b>9yıl</b>	121,3	124,7	128,2	132,1	136,0	139,5	142,9
126,4	130,0	133,6	137,6	141,6	145,2	148,7	<b>10 yıl</b>	125,8	129,6	133,5	137,9	142,2	146,1	150,0
131,7	135,5	139,4	143,8	148,1	152,0	155,9	<b>11 yıl</b>	132,5	136,6	140,8	145,4	150,1	154,2	158,3
137,0	141,3	145,7	150,6	155,4	159,8	164,1	<b>12 yıl</b>	141,1	144,9	148,8	153,1	157,4	161,2	165,1
142,9	147,6	152,4	157,7	163,1	167,9	172,6	<b>13 yıl</b>	146,6	150,2	153,8	157,8	161,8	165,5	169,0
150,3	155,0	159,7	164,9	170,1	174,8	179,5	<b>14 yıl</b>	149,3	152,8	156,4	160,4	164,3	167,9	171,4
156,9	161,2	165,5	170,3	175,1	179,4	183,7	<b>15 yıl</b>	150,7	154,2	157,8	161,7	165,7	169,3	172,8
160,9	164,9	168,9	173,4	177,9	191,9	185,9	<b>16 yıl</b>	151,3	154,8	158,4	162,4	166,3	169,9	173,4
163,0	166,8	170,7	175,0	179,3	183,2	187,1	<b>17 yıl</b>	151,7	155,2	158,8	162,7	166,7	170,3	173,8
154,5	168,2	172,0	176,2	180,4	184,2	187,9	<b>16 yıl</b>	152,0	155,6	159,1	163,1	167,1	170,7	174,2

**Tablo 3.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle endeksi persentilleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek							Yaş	Kız						
5%	15%	25%	50%	75%	85%	95%		5%	15%	25%	50%	75%	85%	95%
11,4	12,2	12,7	13,7	14,6	15,2	16,1	<b>Doğum</b>	11,4	12,2	12,6	13,5	14,4	14,9	15,8
14,4	15,3	15,8	16,9	18,0	18,6	19,7	<b>3 ay</b>	13,9	14,8	15,3	16,3	17,3	17,9	18,9
15,0	15,9	16,5	17,5	18,6	19,2	20,3	<b>6 ay</b>	14,7	15,4	15,9	16,9	18,0	18,6	19,7
15,1	16,0	16,5	17,5	18,6	19,3	20,4	<b>9 ay</b>	14,8	15,5	16,0	17,0	18,0	18,6	19,8
14,9	15,7	16,2	17,2	18,3	18,9	20,0	<b>12 ay</b>	14,6	15,3	15,7	16,6	17,7	18,2	19,4
14,7	15,5	16,0	17,0	18,0	18,6	19,7	<b>15 ay</b>	14,5	15,1	15,6	16,4	17,4	18,0	19,1
14,5	15,3	15,7	16,7	17,7	18,3	19,3	<b>18 ay</b>	14,2	14,9	15,3	16,2	17,1	17,7	18,8
14,3	15,0	15,4	16,3	17,3	17,9	19,0	<b>2 yıl</b>	14,0	14,6	15,1	15,9	16,9	17,4	18,5
14,2	14,8	15,3	16,2	17,2	17,7	18,8	<b>2,5yıl</b>	13,9	14,6	15,0	15,8	16,7	17,3	18,3
13,9	14,6	15,0	15,9	17,0	17,6	18,7	<b>3 yıl</b>	13,8	14,4	14,8	15,5	16,4	17,0	17,9
13,8	14,5	14,9	15,8	16,8	17,4	18,5	<b>3,5 yıl</b>	13,7	14,3	14,7	15,5	16,4	17,0	18,0
13,7	14,4	14,8	15,7	16,7	17,3	18,4	<b>4 yıl</b>	13,6	14,2	14,6	15,4	16,4	17,0	18,1
13,6	14,2	14,7	15,6	16,6	17,2	18,4	<b>4,5yıl</b>	13,5	14,2	14,6	15,4	16,5	17,1	18,2
13,5	14,2	14,6	15,5	16,5	17,1	18,3	<b>5 yıl</b>	13,4	14,1	14,5	15,1	16,5	17,2	18,5
13,4	14,1	14,5	15,4	16,5	17,1	18,4	<b>5,5 yıl</b>	13,4	14,0	14,5	15,5	16,6	17,3	18,8
13,4	14,1	14,5	15,4	16,5	17,2	18,5	<b>6 yıl</b>	13,3	14,0	14,5	15,5	16,7	17,5	19,1
13,6	14,3	14,7	15,7	16,9	17,6	19,1	<b>7 yıl</b>	13,3	14,0	14,5	15,6	16,9	17,8	19,7
13,8	14,5	15,0	16,1	17,4	18,2	19,9	<b>8 yıl</b>	13,4	14,2	14,7	15,9	17,4	18,4	20,4
14,0	14,8	15,3	16,5	18,0	19,0	21,0	<b>9 yıl</b>	13,6	14,5	15,1	16,4	18,1	19,2	21,5
14,1	15,1	15,7	17,1	18,9	20,1	22,5	<b>10 yıl</b>	13,9	14,9	15,6	17,1	19,0	20,2	22,6
14,6	15,8	16,5	18,2	20,4	21,7	24,5	<b>11 yıl</b>	14,5	15,6	16,4	18,0	20,0	21,3	23,8
15,2	16,5	17,4	19,3	21,7	23,1	26,0	<b>12 yıl</b>	15,3	16,5	17,3	19,0	21,1	22,3	24,8
15,6	17,0	18,0	19,9	22,3	23,7	26,5	<b>13 yıl</b>	16,3	17,5	18,3	19,9	21,9	23,1	25,4
16,4	17,7	18,6	20,5	22,8	24,2	27,0	<b>14 yıl</b>	17,1	18,3	19,0	20,6	22,5	23,6	25,8
17,2	18,5	19,4	21,2	23,4	24,8	27,6	<b>15 yıl</b>	17,7	18,8	19,5	21,0	22,8	23,9	26,0
18,0	19,3	20,1	21,9	24,1	25,4	28,2	<b>16 yıl</b>	18,1	19,1	19,9	21,2	23,0	24,0	26,1
18,7	19,9	20,7	22,5	24,7	26,1	28,8	<b>17yıl</b>	18,5	19,5	20,1	21,5	23,1	24,2	26,2
19,2	20,5	21,3	23,1	25,2	26,6	29,4	<b>18 yıl</b>	19,0	19,9	20,5	21,8	23,3	24,3	26,1

**Tablo 4.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre baş çevresi persentilleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek							Yaş	Kız						
3%	10%	25%	50%	75%	9D%	97%		3%	10%	25%	50%	75%	90%	97%
32,3	33,2	34,0	34,9	35,9	36,7	37,5	<b>Doğum</b>	31,9	32,7	33,6	34,5	35,5	36,3	37,1
35,3	36,1	37,0	37,9	38,9	39,7	40,5	<b>1 ay</b>	34,8	35,5	36,3	37,1	38,0	38,7	39,5
37,1	37,9	38,3	38,7	40,6	41,5	42,3	<b>2 ay</b>	36,5	37,2	38,0	38,8	39,6	40,3	41,0
38,5	39,3	40,2	41,1	42,0	42,8	43,7	<b>3 ay</b>	37,7	38,4	39,1	40,0	40,8	41,6	42,3
41,3	41,2	43,1	44,0	45,0	45,9	45,7	<b>6 ay</b>	40,4	41,2	42,0	41,9	43,8	44,6	45,3
43,1	44,0	44,9	45,8	46,8	47,7	48,6	<b>9 ay</b>	42,1	42,9	43,7	44,5	45,5	46,3	47,1
44,3	45,2	46,1	47,1	48,0	48,9	49,3	<b>12 ay</b>	43,4	44,1	44,9	45,8	46,7	47,5	48,3
45,0	45,9	46,8	47,8	48,8	49,7	50,6	<b>15 ay</b>	44,2	45,0	45,8	46,6	47,5	48,3	49,0
45,6	46,5	47,4	48,4	49,4	50,3	51,2	<b>18 ay</b>	44,6	45,5	46,3	47,2	48,1	48,9	49,7
45,1	47,0	47,9	48,9	49,9	50,8	51,7	<b>21 ay</b>	45,1	45,9	46,7	47,6	48,6	49,4	50,2
46,4	47,3	48,3	49,3	50,3	51,2	52,1	<b>24 ay</b>	45,4	46,2	47,1	48,0	49,0	49,8	50,7
46,7	47,6	48,6	49,6	50,6	51,6	52,5	<b>27 ay</b>	45,5	46,4	47,3	46,2	49,2	50,1	51,0
46,9	47,8	48,8	49,8	50,8	61,8	52,7	<b>30 ay</b>	45,6	46,5	47,4	48,4	49,4	50,3	51,2
47,0	40,0	48,9	49,9	51,0	51,9	57,9	<b>33 ay</b>	45,7	46,6	47,5	48,5	49,5	50,4	51,3
47,1	48,0	49,0	50,0	51,1	52,0	52,9	<b>3 yıl</b>	45,9	46,7	47,6	48,7	49,7	50,6	51,5
48,3	49,2	50,1	51,1	52,2	53,1	54,0	<b>4 yıl</b>	47,3	48,2	49,1	50,1	51,1	52,0	52,8
48,3	49,7	50,5	51,6	52,6	53,5	51,4	<b>5 yıl</b>	48,0	48,3	49,7	50,7	51,7	52,6	53,4
49,0	49,9	50,8	51,8	52,8	53,6	54,5	<b>6 yıl</b>	48,3	49,2	50,1	51,1	52,0	52,9	53,8
49,3	50,2	51,1	52,0	53,0	53,9	54,7	<b>7 yıl</b>	48,6	49,5	50,4	51,4	52,3	53,2	54,1
49,8	50,7	51,5	52,5	53,5	54,3	55,2	<b>8 yıl</b>	49,0	49,9	50,3	51,8	52,8	53,7	54,5
50,4	51,2	52,1	53,0	54,0	54,8	55,7	<b>9 yıl</b>	49,6	50,4	51,3	52,3	53,3	54,2	55,1
50,8	51,7	52,5	53,5	54,5	55,3	56,2	<b>10 yıl</b>	50,0	50,9	51,8	52,9	53,9	54,8	55,7
51,3	51,2	53,1	54,0	55,0	55,9	56,3	<b>11 yıl</b>	50,6	51,5	52,4	53,4	54,5	55,4	56,3
51,9	52,6	53,7	54,7	55,7	56,6	57,5	<b>12 yıl</b>	51,4	52,3	53,2	54,1	55,1	56,0	56,9
52,3	53,2	54,2	55,2	56,2	57,1	58,0	<b>13 yıl</b>	52,1	52,9	53,6	54,7	55,6	56,5	57,3
53,0	53,9	54,8	55,9	56,9	57,8	58,7	<b>14 yıl</b>	52,6	53,4	54,2	55,2	56,1	56,9	57,7
53,3	54,7	55,6	56,7	57,7	58,6	59,5	<b>15 yıl</b>	53,1	53,9	54,7	55,5	56,4	57,2	58,0
54,4	55,3	56,2	57,2	58,2	59,1	60,0	<b>16 yıl</b>	53,4	54,1	54,9	55,8	56,6	57,4	58,2
54,7	55,6	56,5	57,5	58,5	59,4	60,3	<b>17 yıl</b>	53,6	54,3	55,1	55,9	56,8	57,6	58,3
54,9	55,8	56,7	57,7	58,7	59,6	60,5	<b>18 yıl</b>	53,8	54,5	55,3	56,1	57,0	57,7	58,5



**Tablo 5.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre ağırlık z-skoru değerleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek			Yaş						Kız									
L	M	S	-3	-2	-1	1	2	3		-3	+2	-1	1	2	3	L	M	S
1,09	3,4	0,131	2,1	2,5	M	3,9	4,3	4,8	<b>Doğum</b>	2,1	2,5	2,9	3,7	4,2	4,6	0,83	3,3	0,128
1,00	4,4	0,154	2,4	3,0	3,7	5,1	5,7	6,4	<b>1 ay</b>	2,4	3,0	3,6	4,7	5,3	5,7	1,22	4,1	0,134
0,90	5,5	0,145	3,2	3,9	4,7	6,3	7,1	7,9	<b>2 ay</b>	3,0	3,7	4,4	5,7	6,4	7,0	1,17	5,1	0,132
0,90	6,4	0,140	3,8	4,7	5,5	7,3	8,2	9,2	<b>3 ay</b>	3,7	4,4	5,1	6,6	7,3	8,1	0,76	5,3	0,126
0,54	8,1	0,132	5,2	6,1	7,1	9,2	10,4	11,6	<b>6 ay</b>	5,2	5,9	5,5	8,4	9,5	10,7	0,08	7,4	0,120
0,35	9,3	0,124	6,2	7,2	8,2	10,5	11,7	13,1	<b>9 ay</b>	6,0	6,8	7,6	9,7	11,0	12,5	0,25	8,6	0,121
0,19	10,2	0,127	6,8	7,8	8,9	11,5	13,0	14,7	<b>12 ay</b>	6,6	7,4	8,3	10,6	12,1	13,7	0,25	9,4	0,121
0,06	10,9	0,124	7,5	8,5	9,6	12,3	13,9	15,7	<b>15 ay</b>	7,1	8,0	9,0	11,4	12,9	14,7	0,21	10,1	0,120
-0,05	11,5	0,123	8,0	9,0	10,2	13,0	14,7	16,7	<b>18 ay</b>	7,5	8,4	9,5	12,1	13,7	15,7	0,22	10,7	0,122
-0,16	12,1	0,122	8,5	9,5	10,7	13,7	15,5	17,6	<b>21 ay</b>	7,9	8,9	10,0	12,8	14,6	16,7	0,23	11,3	0,123
-0,26	12,7	0,122	8,9	10,0	11,2	15,7	16,3	18,6	<b>24 ay</b>	8,3	9,4	10,6	13,5	15,4	17,5	0,15	11,9	0,124
-0,37	13,3	0,124	9,4	10,5	11,7	15,1	17,2	19,8	<b>27 ay</b>	8,6	9,8	11,1	14,2	16,0	18,2	0,00	12,5	0,124
-0,47	13,8	0,124	9,8	10,9	12,2	15,7	18,0	20,8	<b>30 ay</b>	8,7	10,2	11,6	14,3	16,7	13,8	0,17	13,1	0,123
-0,56	14,3	0,126	10,1	11,3	12,6	16,3	18,3	21,3	<b>33 ay</b>	9,3	10,6	12,1	15,5	17,4	19,5	0,27	13,7	0,123
-0,66	14,8	0,131	10,5	11,7	13,1	17,0	19,8	23,4	<b>3 yıl</b>	9,6	11,0	12,5	16,0	17,9	20,0	0,30	14,2	0,122
-0,47	15,9	0,131	11,1	12,4	14,0	18,2	21,0	24,5	<b>3,5yıl</b>	10,4	11,7	13,3	17,2	19,6	22,5	-0,16	15,1	0,13
-0,51	16,8	0,133	11,7	13,1	14,8	19,3	22,4	26,3	<b>4 yıl</b>	11,0	12,5	14,3	18,5	21,3	24,4	-0,20	16,1	0,13
-0,55	17,7	0,135	12,4	13,8	15,6	20,4	23,8	28,0	<b>4,5 yıl</b>	11,7	13,3	15,1	19,8	22,9	26,6	-0,24	17,3	0,14
-0,59	18,6	0,137	13,1	14,5	16,3	21,5	25,1	29,8	<b>5 yıl</b>	12,3	14,0	16,0	21,3	24,7	23,9	-0,28	18,4	0,14
-0,63	19,6	0,139	13,8	15,2	17,1	22,6	26,6	31,7	<b>5,5 yıl</b>	12,9	14,7	16,9	22,7	26,6	37,4	-0,33	19,5	0,15
-0,67	20,7	0,141	14,5	16,0	19,1	24,0	28,3	34,0	<b>6 yıl</b>	13,5	15,4	17,7	24,1	28,5	34,1	-0,36	20,6	0,15
-0,74	23,2	0,147	15,2	17,8	20,2	27,1	32,4	39,6	<b>7 yıl</b>	14,7	16,9	19,6	27,2	32,6	39,8	-0,42	22,9	0,16
-0,78	23,9	0,155	16,0	19,6	22,4	30,6	37,0	46,3	<b>8 yıl</b>	16,1	18,6	21,7	30,7	37,4	46,4	-0,44	25,7	0,17
-0,78	28,8	0,167	17,8	21,4	24,6	34,4	42,4	54,3	<b>9 yıl</b>	17,6	20,5	24,2	34,9	42,9	53,7	-0,40	28,9	0,18
-0,69	32,2	0,183	19,6	23,2	27,1	39,2	49,2	64,4	<b>10 yıl</b>	18,9	22,5	27,0	39,9	49,3	61,6	-0,26	32,6	0,20
-0,46	37,8	0,204	21,4	26,0	31,1	46,9	59,5	77,8	<b>11 yıl</b>	21,2	25,7	31,3	46,7	57,3	70,5	-0,07	38,2	0,20
-0,13	44,3	0,215	23,2	29,2	35,9	55,1	69,0	96,9	<b>12 yıl</b>	26,0	31,3	37,7	54,0	64,5	76,9	0,06	45,1	0,18
0,08	49,8	0,209	26,0	32,6	40,3	11,3	75,1	91,8	<b>13 yıl</b>	31,4	36,7	42,9	58,3	67,8	78,9	0,04	50,0	0,15
0,06	56,2	0,191	31,4	38,2	46,4	67,9	81,3	98,6	<b>14 yıl</b>	36,0	41,0	46,7	60,9	69,6	79,6	-0,06	53,3	0,13
-0,09	62,1	0,170	37,7	44,4	52,5	73,7	87,7	104,7	<b>15 yıl</b>	38,6	43,4	48,9	62,5	70,9	80,5	-0,13	55,3	0,12
-0,23	66,2	0,155	42,5	49,0	56,8	77,6	91,4	108,4	<b>16 yıl</b>	39,9	44,7	50,1	63,5	71,7	81,2	10,17	56,3	0,12
-0,34	69,2	0,146	46,0	52,4	60,0	80,4	94,2	111,2	<b>17 yıl</b>	40,9	45,6	51,0	64,3	72,4	81,9	-0,20	57,2	0,12

**Tablo 6.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre boy z-skoru değerleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek			Yaş						Kız						L	M	S
L	M	S	-3	-2	-1	1	2	3	-3	-2	-1	1	2	3	L	M	S
	50,0	0,044	43,4	45,6	47,8	52,3	54,5	56,7	<b>Doğum</b>	42,9	45,1	47,2	51,5	53,6	55,8	49,4	0,043
	54,0	0,050	46,0	48,7	51,3	56,7	59,4	62,1	<b>1 ay</b>	46,3	48,6	50,9	55,4	57,7	60,0	53,1	0,043
	57,9	0,048	49,5	52,3	55,1	507	63,5	663	<b>2 ay</b>	49,6	52,0	54,4	59,2	61,5	63,9	56,6	0,042
	61,3	0,044	53,1	55,9	58,6	64,0	66,8	69,5	<b>3 ay</b>	52,6	55,0	57,5	62,3	64,7	67,2	59,9	0,041
	68,0	0,041	59,7	62,5	65,3	70,8	73,6	76,3	<b>6 ay</b>	58,7	61,3	63,9	69,0	71,6	74,1	66,4	0,039
	72,8	0,039	64,3	67,1	69,9	75,6	78,5	81,3	<b>9 ay</b>	63,0	66,7	68,4	73,9	76,6	79,3	71,2	0,038
	76,9	0,042	67,2	70,4	73,7	80,1	83,4	86,6	<b>12 ay</b>	66,5	69,4	72,2	78,0	80,9	83,8	75,1	0,038
	80,2	0,042	70,0	71,4	76,8	83,6	87,0	90,4	<b>15 ay</b>	69,4	72,4	75,5	81,6	84,6	87,6	78,5	0,039
	83,1	0,043	72,4	76,0	79,5	86,7	90,3	93,6	<b>18 ay</b>	71,8	75,1	78,3	84,7	88,0	91,2	81,5	0,040
	85,7	0,044	74,4	78,2	81,9	89,5	93,2	97,0	<b>21 ay</b>	74,1	77,5	80,9	87,7	91,1	94,5	84,3	0,940
	88,2	0,044	76,6	80,5	84,4	92,1	95,9	99,8	<b>24 ay</b>	76,1	79,7	83,3	90,4	93,9	97,5	86,8	0,041
	90,5	0,043	78,8	82,7	86,6	94,4	98,3	102,2	<b>27 ay</b>	78,0	81,7	85,4	92,8	96,5	100,2	89,1	0,041
	92,5	0,042	80,9	84,8	88,7	96,5	190,4	104,3	<b>30 ay</b>	79,8	83,6	87,4	95,0	98,8	102,7	91,2	0,042
	94,8	0,041	83,0	86,9	90,8	98,7	102,6	106,5	<b>33 ay</b>	81,6	85,5	89,4	97,3	101,2	105,2	93,4	0,042
	96,8	0,041	84,8	88,8	92,8	100,7	104,7	108,7	<b>3 yıl</b>	83,3	87,3	91,4	99,5	103,5	107,5	95,4	0,042
	100,5	0,041	88,2	92,3	96,4	104,6	108,7	112,8	<b>3,5 yıl</b>	86,3	90,6	94,8	103,3	107,5	111,7	99,0	0,043
	104,0	0,041	91,3	95,5	99,8	108,3	112,5	116,8	<b>4 yıl</b>	89,4	93,8	98,2	106,9	111,2	115,6	102,5	0,043
	107,3	0,041	94,1	98,5	102,9	111,7	116,2	120,6	<b>4,5 yıl</b>	92,4	96,9	101,4	110,4	114,8	119,3	105,9	0,042
	110,4	0,041	96,7	101,3	105,8	114,9	119,5	124,1	<b>5 yıl</b>	95,3	99,9	104,5	113,7	118,3	122,9	109,1	0,042
	113,3	0,041	99,3	103,9	108,6	117,9	122,6	127,3	<b>5,5 yıl</b>	98,8	103,1	107,5	116,9	121,8	127,0	112,1	0,042
	116,1	0,041	101,7	106,5	111,3	120,9	125,6	130,4	<b>6 yıl</b>	100,8	105,6	110,4	119,9	124,7	129,4	115,1	0,041
	121,5	0,041	106,5	111,5	116,5	126,6	131,6	136,6	<b>7 yıl</b>	106,0	111,0	116,0	126,1	131,1	136,1	121,1	0,041
	126,9	0,042	110,9	116,2	121,5	132,2	137,5	142,8	<b>8 yıl</b>	110,7	116,0	121,4	132,0	137,3	142,6	126,7	0,042
	132,1	0,042	115,3	120,9	126,5	137,7	143,3	148,9	<b>9 yıl</b>	114,8	120,6	126,3	137,8	143,6	149,3	132,1	0,044
	137,6	0,043	119,8	125,7	131,7	143,5	149,4	155,4	<b>10 yıl</b>	118,6	125,0	131,4	144,3	150,3	157,2	137,9	0,047
	143,3	0,045	124,4	130,9	137,3	150,2	156,7	163,1	<b>11 yıl</b>	124,8	131,7	136,6	152,3	159,2	166,0	145,4	0,047
	150,6	0,048	128,9	136,1	143,4	157,8	165,0	172,2	<b>12 yıl</b>	133,9	140,3	146,7	159,4	165,8	172,2	153,1	0,042
	157,7	0,050	134,0	141,9	149,8	155,6	173,6	181,5	<b>13 yıl</b>	140,0	145,9	151,9	163,9	169,7	175,7	157,8	0,038
	164,9	0,047	141,6	149,4	157,1	172,7	180,4	188,2	<b>14 yıl</b>	142,8	148,6	154,5	166,2	172,1	178,0	150,4	0,037
	170,3	0,042	149,0	156,1	163,2	177,4	184,5	191,6	<b>15 yıl</b>	144,1	150,0	155,6	167,6	173,5	179,4	161,7	0,036
	173,4	0,038	153,4	160,1	166,7	180,1	186,7	193,4	<b>16 yıl</b>	144,7	150,6	156,5	168,3	174,1	180,0	162,4	0,036
	175,0	0,037	155,8	162,2	168,6	181,4	187,9	194,3	<b>17 yıl</b>	145,1	151,0	156,9	168,6	174,5	180,4	162,7	0,036
	176,2	0,035	157,5	163,7	170,0	182,4	188,7	194,9	<b>18 yıl</b>	145,4	151,3	157,2	169,9	174,9	180,0	163,1	0,036

**Tablo 7.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru değerleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek	Yaş									Kız								
	L	M	S	3	-2	-1	1	2	3	-3	-2	-1	1	2	3	I	M	S
0,53	13,66	0,103	9,74	10,97	12,28	15,10	16,61	18,19	<b>Doğum</b>	9,73	10,95	12,22	14,87	16,26	17,68	0,70	13,52	0,098
0,48	15,07	0,100	10,89	12,20	13,60	16,62	18,26	19,97	<b>1 ay</b>	10,72	11,97	13,28	16,10	17,61	19,18	0,52	14,66	0,096
0,42	16,24	0,097	11,89	13,25	14,70	17,87	19,59	21,40	<b>2 ay</b>	11,64	12,89	14,23	17,19	18,81	20,53	0,33	15,67	0,094
0,35	16,90	0,095	12,52	13,89	15,35	18,56	20,31	22,17	<b>3 ay</b>	12,25	13,48	14,81	17,82	19,51	21,34	0,14	16,26	0,092
0,13	17,52	0,091	13,25	14,56	15,98	19,18	20,99	22,94	<b>8 ay</b>	13,13	14,24	15,50	18,51	20,34	22,43	-0,41	16,91	0,089
-0,13	17,51	0,091	13,40	14,64	16,00	19,19	21,4	23,10	<b>9 ay</b>	13,38	14,40	15,59	18,57	20,48	22,78	-0,82	16,96	0,087
-0,34	17,20	0,090	13,29	14,45	15,75	18,85	20,71	22,83	<b>12 ay</b>	13,24	14,21	15,32	18,19	20,06	22,37	-1,01	16,63	0,085
-0,48	16,97	0,089	13,21	14,31	15,56	18,58	20,42	22,55	<b>15 ay</b>	13,16	14,26	15,18	17,95	19,78	22,03	-1,06	16,45	0,084
-0,57	16,67	0,086	13,09	14,14	15,32	18,21	19,99	22,05	<b>13 ay</b>	12,94	13,87	14,93	17,66	19,45	21,66	-1,05	16,18	0,084
-0,67	16,71	0,085	13,21	14,23	15,39	18,23	20,01	22,08	<b>21 ay</b>	12,85	13,77	14,84	17,57	19,35	21,55	-1,03	16,9	0,084
-0,78	16,33	0,086	12,92	13,90	15,03	17,85	19,64	21,77	<b>24 ay</b>	12,72	13,63	14,69	17,38	19,12	21,27	-0,99	15,92	0,084
-0,93	16,25	0,086	12,88	13,84	14,35	17,78	19,61	21,85	<b>27 a</b>	12,72	13,63	14,68	17,35	18,08	21,20	-1,00	15,90	0,083
-1,06	16,16	0,086	12,86	13,80	14,88	17,68	19,54	21,84	<b>30 ay</b>	12,67	13,56	14,59	17,23	18,95	21,08	-1,06	15,80	0,083
-1,13	15,98	0,087	12,73	13,64	14,71	17,50	19,37	21,73	<b>33 ay</b>	12,63	13,54	14,54	17,12	18,83	20,95	-1,16	15,72	0,081
-1,15	15,94	0,089	12,62	13,55	14,64	17,51	19,47	21,96	<b>3 yıl</b>	12,64	13,46	14,42	16,9	18,56	20,64	-1,29	15,55	0,079
-1,16	15,08	0,089	12,5	13,4	14,5	17,4	19,3	21,7	<b>3,5 yıl</b>	12,5	13,3	14,3	16,9	18,7	20,9	-1,29	15,5	0,083
-1,26	15,7	0,089	12,4	13,3	14,4	17,2	19,2	21,7	<b>4 yıl</b>	12,4	13,2	14,2	16,9	18,8	21,3	-1,41	15,4	0,086
-1,35	15,6	0,090	12,4	13,2	14,3	17,1	19,1	21,5	<b>4,5 yıl</b>	12,3	13,2	14,2	17,0	19,0	21,8	-1,5,3	15,4	0,090
-1,44	15,5	0,092	12,3	13,1	14,2	17,1	19,2	22,0	<b>5 yıl</b>	12,2	13,1	14,1	17,1	19,4	22,6	-1,65	15,4	0,095
-1,55	15,4	0,094	12,2	13,1	14,1	17,1	19,2	22,3	<b>5,5 yıl</b>	12,1	13,0	14,1	17,3	19,8	23,7	-1,75	15,5	0,100
-1,66	15,4	0,095	12,2	13,1	14,1	17,1	19,4	22,7	<b>6 yıl</b>	12,0	12,9	14,0	17,4	20,2	24,8	-1,83	15,5	0,106
-1,83	15,7	0,099	12,4	13,4	14,3	17,5	20,1	24,2	<b>7 yıl</b>	12,0	12,9	14,0	17,7	21,0	27,0	-1,87	15,6	0,114
-1,89	16,1	0,107	12,5	13,4	14,6	11,1	21,2	26,4	<b>8 yıl</b>	12,0	13,0	14,2	18,3	21,9	28,7	-1,73	15,9	0,123
-1,80	16,5	0,119	12,5	13,6	14,8	18,1	22,5	29,3	<b>9 yıl</b>	12,0	13,1	14,6	19,1	23,1	30,2	-1,47	16,4	0,134
-1,53	17,1	0,136	12,5	13,6	15,1	18,9	24,3	32,5	<b>10 yıl</b>	12,1	13,4	15,0	20,1	24,4	31,4	-1,18	17,1	0,144
-1,14	18,2	0,153	12,6	14,0	15,8	21,6	26,6	35,0	<b>11 yıl</b>	12,4	13,9	15,7	21,1	25,5	32,2	-0,95	18,0	0,148
-0,78	19,3	0,162	12,8	14,5	16,6	23,0	28,0	35,5	<b>12 yıl</b>	13,2	14,7	16,6	22,2	26,5	32,5	0,83	19,0	0,144
-0,64	19,9	0,159	13,1	14,9	17,1	23,6	28,4	35,2	<b>13 yıl</b>	14,1	15,7	17,6	23,0	27,0	32,5	-0,84	19,9	0,134
-0,77	20,5	0,150	13,9	15,7	17,8	24,1	28,9	35,7	<b>14 yıl</b>	15,0	16,5	18,3	23,5	27,3	32,5	-0,97	20,6	0,123
-1,00	21,2	0,141	14,9	16,6	18,6	24,7	29,5	36,7	<b>15 yıl</b>	15,7	17,2	18,9	23,8	27,4	32,6	-1,16	21,0	0,114
-1,18	21,9	0,133	15,8	17,4	19,3	25,3	30,1	37,5	<b>16 yıl</b>	16,2	17,5	19,2	23,9	27,5	32,8	-1,34	21,2	0,109
-1,29	22,5	0,129	16,5	18,0	20,0	25,9	30,8	38,4	<b>17 yıl</b>	16,6	17,9	19,5	24,1	27,5	32,7	-1,50	21,5	0,104
-1,36	23,1	0,126	17,0	18,6	20,5	26,5	31,4	39,1	<b>18 yıl</b>	17,3	18,5	20,0	24,2	27,4	32,1	-1,65	21,8	0,095

**Tablo 8.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre vücut kitle indeksi z-skoru değerleri (3 ay ila 18 yaş arası) (12).

Erkek			Yaş						Kız									
L	M	S	-3	-2	-1	1	2	3	Doğum	-3	-2	-1	1	2	3	I	M	8
0,53	13,65	0,103	9,74	10,97	12,28	15,10	16,51	18,19	<b>Doğum</b>	9,73	10,55	12,22	14,87	15,26	17,6	0,70	13,52	0,098
0,48	15,07	0,100	1089	12,20	13,60	16,62	18,26	19,97	<b>1 ay</b>	10,72	11,97	13,26	16,10	17,51	19,1	0,52	14,66	0,096
0,42	16,24	0,97	11,89	13,25	14,70	17,87	19,59	21,40	<b>2 ay</b>	11,64	12,89	1423	17,19	13,81	20,5	033	15,67	0,094
0,35	16,6	0,095	12,52	13,39	15,35	18,56	20,31	22,1	<b>3 ay</b>	12,25	13,45	14,81	17,82	19,51	21,3	0,14	16,26	0,092
0,13	17,52	0,091	13,25	14,55	15,58	19,16	20,95	22,94	<b>8 ay</b>	13,13	14,24	15,50	18,51	30,34	22,4	-0,41	16,91	0,089
-0,13	1751	0,091	13,4	14,54	16,80	19,19	21,4	23,10	<b>9 ay</b>	13,38	14,40	15,59	18,57	20,48	22,7	4,32	16,96	0,081
-0,34	17,2)	0,090	13,29	14,45	15,75	18,85	20,71	22,83	<b>12 ay</b>	13,24	14,21	15,32	18,19	20,86	22,3	-1,01	16,63	0,185
-0,48	16,57	0,19	13,21	14,31	15,56	18,58	20,42	22,55	<b>15 ay</b>	13,16	14,261	15,18	17,95	19,78	22,0	-1,05	16,45	0,31
-0,57	16,67	0,086	13,09	14,14	15,32	18,21	19,39	22,05	<b>13 ay</b>	12,94	13,87	14,93	17,66	19,45	21,5	-1,06	16,18	0,084
-0,67	16,71	0,085	13,21	14,13	15,33	18,23	20,01	22,08	<b>21 ay</b>	12,85	13,77	14,84	17,57	19,35	21,5	-1,03	16,9	0,184
0,78	16,33	0,086	12,92	13,30	15,03	17,85	19,64	21,77	<b>24 ay</b>	12,72	13,63	14,69	17,38	19,12	21,2	0,99	15,92	0,381
-0,93	16,25	0,086	12,38	13,34	14,95	17,78	18,61	2185	<b>27 ay</b>	12,72	1363	14,68	17,35	18,06	21,2	-1,00	15,90	0,083
-1,06	16,15	0,036	12,15	13,11	14,63	17,66	19,54	21,84	<b>30 ay</b>	12,67	13,56	14,59	17,23	16,95	21,0	-1,05	15,80	0,033
-1,13	15,95	0,087	12,73	13,64	14,71	17,50	13,37	21,73	<b>33 ay</b>	12,68	13,54	14,54	17,12	18,83	20,9	-1,15	15,72	0,381
-1,15	15,94	0,089	12,62	13,55	14,64	17,51	19,47	21,96	<b>3 yıl</b>	12,64	13,46	14,42	16,9	18,55	20,5	-1,29	15,55	0,079
-1,16	1508	0,089	12,5	13,4	14,5	17,4	19,3	21,7	<b>3,5 yıl</b>	12,5	13,3	14,3	15,9	13,7	20,9	-1,29	15,5	0,083
-1,26	16,7	0,089	12,4	133	14,4	17,2	19,2	21,7	<b>4 yıl</b>	12,4	13,2	14,2	15,9	18,3	21,3	-1,41	15,4	0,186
-1,35	15,8	0,090	12,4	13,2	14,3	17,1	19,1	21,8	<b>4,5 yıl</b>	12,3	13,2	14,2	17,0	190	21,8	-1,53	15,4	0350
-1,44	15,5	0,092	12,3	13,1	14,2	17,1	19,2	22,0	<b>5 yıl</b>	12,2	13,1	14,1	17,1	19,4	22,5	-1,65	15,4	0,095
-1,55	15,4	0,094	122	13,1	14,1	17,1	19,2	22,3	<b>5,5 yıl</b>	12,1	13,0	14,1	17,3	19,3	237	-1,75	15,5	0,100
-1,66	15,4	0,095	12,2	13,1	14,1	17,1	19,4	22,7	<b>6 yıl</b>	12,0	12,9	14,0	17,4	20,2	24,8	-1,83	15,5	0,106
-1,83	15,7	0,099	12,4	13,4	14,3	17,5	20,1	24,2	<b>7 yıl</b>	12,0	12,9	14,0	17,7	21,0	27,0	-1,87	15,6	0,114
-1,89	16,1	0,107	125	13,4	14,6	18,1	212	26,4	<b>8 yıl</b>	12,0	13,0	14,2	18,3	21,9	23,7	-1,73	15,9	0,123
-1,80	16,5	0,115	12,5	13,5	14,8	18,8	22,6	29,3	<b>9 yıl</b>	12,0	13,1	14,6	19,1	23,1	32,0	-1,47	16,4	0,134
-1,53	17,1	0,136	12,5	13,5	15,1	19,9	243	32,5	<b>10 yıl</b>	12,1	13,4	15,0	20,1	24,4	31,4	-1,18	17,1	0,144
-1,14	16,2	0,153	12,5	14,0	15,5	21,6	26,6	35,1	<b>11 yıl</b>	12,4	13,9	15,7	21,1	25,5	32,2	-0,95	18,0	0,148
-0,78	19,3	0,162	12,8	14,5	16,6	13,0	28,0	35,5	<b>12 yıl</b>	13,2	14,7	16,6	22,2	26,5	31,5	-0,83	19,0	0,114
-0,64	19,9	0,159	13,1	14,9	17,1	23,6	28,4	352	<b>13 yıl</b>	14,1	15,7	17,6	23,0	27,0	32,5	-0,84	19,9	0,134
-0,77	20,5	0,150	133	15,7	17,8	14,1	28,9	35,7	<b>14 yıl</b>	15,0	16,5	13,3	23,5	27,3	31,5	-0,97	20,6	0,123
-1,00	21,2	0,141	14,9	16,5	18,6	14,7	29,5	36,7	<b>15 yıl</b>	15,7	17,2	19,9	23,8	27,4	31,6	-1,15	21,0	0,114
-1,18	21,9	0,133	1,33	17,4	19,3	25,3	30,1	37,5	<b>16 yıl</b>	16,2	17,5	192	23,9	2J,5	32,8	-1,34	21,2	0,109
-1,25	22,5	0,129	16,5	18,9	20,1	15,9	30,8	38,4	<b>17 yıl</b>	16,6	17,9	19,5	24,1	21,5	317	-1,50	21,5	0,104
-1,36	23,1	0,126	17,0	16,5	20,5	16,5	31,4	39,1	<b>18 yıl</b>	17,3	18,5	200	24,2	274	32,1	-1,65	21,8	0,095

**Tablo 9.** Erkekler ve kızlar için yaşa göre baş çevresi z-skoru değerleri (3 ay ila 13 yaş arası) (12).

Erkek			Yaş													Kız		
I	M	S	-3	-2	-1	1	+2	3		-3	-2	-1	+1	+2	-3	L	M	S
1	34,9	0,040	30,8	32,2	33,6	38,3	37,7	39,1	<b>Doğum</b>	30,3	31,7	33,1	35,9	37,3	38,7	1	34,5	0,040
1	37,9	0,037	33,7	35,1	36,5	39,3	40,7	42,1	<b>1 ay</b>	33,4	34,7	35,9	38,4	39,6	40,9	1	37,1	0,033
1	39,7	0,035	35,6	36,9	38,3	41,1	42,5	43,8	<b>2 ay</b>	35,2	36,4	37,6	40,0	41,2	42,4	1	38,8	0,031
1	41,1	0,033	37,0	38,3	39,7	42,5	43,8	45,2	<b>3 ay</b>	36,3	37,5	38,7	41,2	42,4	43,7	1	40,0	0,031
1	44,0	0,033	39,7	41,2	41,6	45,5	46,9	48,4	<b>6 ay</b>	38,9	40,2	41,5	44,2	45,5	46,8	1	42,9	0,031
1	45,1	0,032	41,5	42,9	44,4	47,3	48,8	50,2	<b>9 ay</b>	40,6	41,9	43,3	46,0	47,3	48,6	1	44,6	0,030
1	47,1	0,031	42,6	44,1	45,6	48,5	50,0	51,5	<b>12 ay</b>	41,9	43,2	44,5	47,1	48,4	49,7	1	45,8	0,028
1	47,8	0,031	43,4	44,9	46,4	49,3	50,8	52,3	<b>15 ay</b>	42,1	44,1	45,3	47,9	49,2	50,5	1	46,6	0,028
1	48,4	0,031	43,9	45,4	46,9	49,9	51,4	52,9	<b>18 ay</b>	43,3	44,6	45,9	48,5	49,8	51,1	1	47,2	0,028
1	48,9	0,031	44,4	45,9	47,4	50,4	51,9	53,4	<b>21 ay</b>	43,6	44,9	46,3	49,0	50,4	51,7	1	47,6	0,029
1	49,3	0,031	44,7	46,2	47,8	50,8	52,3	53,8	<b>24 ay</b>	43,3	45,2	46,6	49,4	50,8	52,3	1	48,0	0,030
1	49,6	0,031	45,0	46,5	48,1	51,1	52,7	54,2	<b>27 ay</b>	43,9	45,3	46,8	49,7	51,2	52,6	1	48,2	0,030
1	49,8	0,031	45,2	46,7	48,3	51,4	52,6	54,4	<b>30 ay</b>	43,9	45,4	46,9	49,8	51,3	52,8	1	48,4	0,031
1	49,9	0,031	45,3	46,9	48,4	51,5	53,0	54,6	<b>33 ay</b>	44,0	45,5	47,0	50,0	51,5	53,0	1	48,5	0,031
1	50,0	0,031	45,4	46,9	48,5	51,6	53,1	54,7	<b>3 yıl</b>	44,1	45,6	47,1	50,2	51,7	53,2	1	48,7	0,031
1	50,8	0,030	46,1	47,7	49,2	52,3	53,9	55,4	<b>3,5 yıl</b>	45,2	46,6	48,1	51,1	52,6	54,2	1	49,6	0,030
1	51,1	0,030	46,6	48,1	49,6	52,7	54,2	55,7	<b>4 yıl</b>	45,7	47,1	48,6	51,5	53,0	54,6	1	50,1	0,029
1	51,4	0,029	46,9	48,4	49,9	52,9	54,4	55,9	<b>4,5 yıl</b>	46,1	47,5	49,0	51,9	53,4	54,8	1	50,4	0,029
1	51,6	0,029	47,2	48,7	50,1	53,1	54,6	56,0	<b>5 yıl</b>	46,3	47,8	49,3	52,2	53,6	55,1	1	50,7	0,029
1	51,7	0,028	47,3	48,8	50,2	53,2	54,6	56,1	<b>5,5 yıl</b>	46,6	48,0	49,4	52,4	53,8	55,3	1	50,9	0,029
1	51,8	0,028	47,4	48,9	50,3	53,2	54,7	56,2	<b>6 yıl</b>	46,7	48,1	49,6	52,5	54,0	55,4	1	51,1	0,028
1	52,0	0,028	47,7	49,2	50,6	53,5	54,9	56,3	<b>7 yıl</b>	47,0	48,5	49,9	52,8	54,3	55,7	1	51,4	0,028
1	52,5	0,027	48,3	49,7	51,1	53,9	55,3	56,8	<b>8 yıl</b>	47,4	48,9	50,3	53,3	54,7	56,2	1	51,3	0,028
1	53,0	0,027	48,8	50,2	51,6	54,4	55,9	57,3	<b>9 yıl</b>	47,9	49,4	50,9	53,8	55,3	56,8	1	52,3	0,028
1	53,5	0,027	49,2	50,7	52,1	54,9	56,3	57,8	<b>10 yıl</b>	48,3	49,8	51,3	54,4	55,9	57,4	1	52,9	0,029
1	54,0	0,027	49,7	51,1	52,6	55,5	56,9	58,4	<b>11 yıl</b>	48,9	50,4	51,9	55,0	56,5	58,0	1	53,4	0,028
1	54,7	0,027	50,2	51,7	53,2	56,1	57,6	59,1	<b>12 yıl</b>	49,8	51,2	52,7	55,6	57,1	58,5	1	54,1	0,027
1	55,1	0,027	50,6	52,2	53,7	56,7	58,2	59,7	<b>13 yıl</b>	50,5	51,9	53,3	56,1	57,5	58,9	1	54,7	0,025

### 1.1.3.Vücut Oranları

Kısa boy veya uzun boya yol açan çoğu büyüme bozukluğu orantısız büyüme ile ilişkilidir. Orantısızlığa yol açan yaygın bozukluklardan bazıları osteokondrodizplazinin birçok türü ve riketsdir. Çocukluk çağı kanseri geçirmiş olan hastalar da omurgası radyasyona maruz kalmış ise orantısız boy gelişim riski altındadır (18). Bu gibi orantısız gelişimleri belgelemek için şu ölçümler yapılabilir:

-Oksipitofrontal baş çevresi

-Alt vücut segmenti: Pubik simfzisin tepesinden zemine olan uzaklık

-Üst vücut segmenti: Oturuş yüksekliği (oturağın yüksekliği, ayakta ölçülen uzunluktan çıkarılmalıdır)

-Kulaç uzunluğu: Hastanın kolları omuz seviyesinde, zemine paralel kaldırılmış iken kollarının birinin ucundan (parmak ucundan ölçülür) diğerinin ucuna olan uzaklık

Hastaların yaşlarına göre düzenlenen standart vücut oranı ölçümleri kullanılmalıdır. Örneğin üst segment – alt segment oranı, yenidoğanlarda 1,7 seviyesinden yetişkinlerde 1'in biraz altına kadar değişmektedir (19). Etnik farklılıklar da bulunmaktadır: siyahi çocukların ve adolesanların oturma yüksekliği daha kısadır ve alt ekstremiteleri daha uzundur (her biri için yaklaşık bir inç, yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiştir) (20).

### 1.1.4. İskelet Olgunlaşması

Çocuğun iskeletinin zaman içinde nasıl olgunlaştığı hekime, o çocuğun gerçek fiziksel gelişim yaşına açılan bir pencere sunar. Vücudun uzun kemiklerindeki doğal büyüme potansiyeli, epifizlerdeki ossifikasyon ilerleyişi ile değerlendirilebilir. İskeletteki ossifikasyon merkezleri normal çocuklarda tahmin edilebilir bir şekilde ortaya çıkar ve ilerleyiş gösterir ve böylece iskelet olgunlaşması, normal yaş ilişkili standartlar ile kıyaslanabilir. Bu “kemik yaşı” veya “iskelet yaşı”nın temelini oluşturmaktadır. Hangi faktörlerin bu normal olgunlaşma kalıbını oluşturduğu açık değildir fakat şu kesindir ki genetik faktörler ve tiroksin (T4), büyüme hormonu (BH) ve cinsiyet steroidleri dahil olmak üzere birçok hormon bu süreçte rol oynamaktadır.

Östrojen reseptörünün (21) veya aromataz enziminin (22) genlerinde mutasyonları olan hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki epifiz

kaynaşmasından birincil derecede sorumlu olan östrojendir fakat östrojenin tüm iskelet olgunlaşmasından tek başına sorumlu olması pek olası görünmemektedir. Yenidoğan sürecinin sonrasında ve özellikle de iki yaşından sonra yaygın olarak sol elin ve bileğin radyografisi Greulich ve Pyle tarafından (23) yayımlanmış standartlar ile karşılaştırılarak kemik yaşını belirlemek için kullanılmaktadır. Bu yazarlar her ne kadar, kemiklerin tek tek değerlendirilerek ortalama bir kemik yaşına ulaşılmasını tavsiye etse de, çoğu endokrinolog öznel bir kıyaslama yaklaşımı ile hastasının kine en iyi uyan standart radyografi ile kemik yaşını belirlemektedir. Bu teknik, farklı yorumlayıcılar arasında kemik yaşının önemli derecede değişkenlik gösterebilmesine yol açmaktadır. Sol el radyografilerinden kemik yaşını bulmanın alternatif bir yolu da Tanner (24) tarafından geliştirilen, her bir kemiğin tek tek skorlandığı bir sistemdir. Sadece sol elin değerlendiriliyor olması bariz kısıtlılık oluşturmasına rağmen tüm iskeletin radyografisi yavaş, pahalı ve aşırı radyasyon maruziyeti gerektiren bir yaklaşım olacaktır.

Kemik yaşı belirlenmesindeki birkaç önemli uyarı göz önüne alınmalıdır. Kemik yaşı filmlerinin okunmasında tecrübe elzemdir ve kemik yaşı ile ilgili çalışmalar, tek bir okuyucunun tüm yorumlamaları yapmasından oldukça yarar görecektir. Diğer bir göz önünde bulundurulması gereken durum ise erkeklerin ve kızların normal iskelet olgunlaşma hızları farklı (ve etnik değişkenlik de bulunmaktadır) olmasıdır. Greulich ve Pyle'in standartları cinsiyete göre ayrılmıştır fakat Amerikalı beyaz çocuklarda geliştirilmiştir. Son olarak, Greulich-Pyle ve Tanner-Whitehouse standartları normal çocuklar kullanılarak geliştirilmiştir (25). Bunlar iskelet displazileri, endokrin anomalileri veya büyüme gecikmesinin diğer birçok sebebinde uygulanamayabilir.

#### **1.1.5. Yetişkin Boyun Tahmini**

Hastada gözlenen iskelet olgunlaşmasının derecesi, hastanın boy potansiyelinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. Yetişkin boyun tahmini; kemik yaşı ne kadar gecikmişse (kronolojik yaşa göre), epifiz füzyonu daha fazla büyümeyi engelleyene kadar daha fazla zaman geçeceği gözlemine dayanmaktadır. Boy tahmininin klasik yöntemi, Greulich ve Pyle'in İskelet Gelişiminin Radyografik Atlasına göre hastanın kemik yaşı ve güncel boyu kullanılarak yapılmakta ve Bayley ve Pinneau (26) tarafından geliştirilmiştir

Tanner ve ark. (27) tarafından boy, kemik yaşı ve kronolojik yaşı kullanan ve Roche ve arkadaşları (28) tarafından boy, kemik yaşı, kronolojik yaş, ortalama ebeveyn boyu ve kiloyu kullanan sistemler ile ek iyileştirmeler sunulmuştur. Tüm bu sistemler doğaları gereği ampiriktir ve hiçbir zaman mutlak belirteçler olarak kullanılmamalıdır. Kemik yaşı arttıkça yetişkin boy tahmininin isabetliliği artar fakat bu doğaldır çünkü daha ileri bir kemik yaşı, hastayı nihai boyuna daha yakın bir noktaya getirmektedir.

Yetişkin boyunu tahmin eden tüm bu yöntemler normal çocuklardan alınan verilere dayanmaktadır. Bu sistemlerden hiçbirinin, gelişim anormalliği olan çocuklarda isabetliliği gösterilememiştir. Bu çeşit bir isabetlilik için iskelet olgunlaşmasının hastalığa özgü (örneğin Turner sendromu, Noonan sendromu, iskelet displazilerinin belli türleri) atlaslarının geliştirilmesi gerekmektedir. Geriye dönük değerlendirmeler yaş bazlı yetişkin boy tahminlerinin kızların nihai boyunu gerçekten biraz daha düşük, erkeklerin nihai boyunu ise sıklıkla gerçekten biraz daha yüksek tahmin ettiğine işaret etmektedir. Tahminler ayrıca SGA (gestasyon yaşına göre küçük) doğan çocuklarda oldukça isabetsizdir (27, 28).

#### **1.1.6. Hedef Boy**

Genetik faktörler, gelişimde ve boy potansiyelinde oldukça önemli olduklarından hastanın boyunun, kardeşlerine ve ebeveynlerine kıyasla değerlendirilmesi her zaman yararlıdır. Hedef boy, ebeveynlerin ortalama uzunluklarına erkekler için 6,5 cm eklenerek, kızlar için 6,5 cm çıkarılarak bulunabilir. Hesaplanan bu hedef boy için standart sapma yaklaşık 2,5 cm'dir ve %95 oranla olma ihtimali bulunan sapma yaklaşık 7.5 ila 10 cm arasındadır. Tahmin edilen yetişkin boylarında olduğu gibi, hesaplanan hedef boylar da yaklaşık değerler olarak ele alınmalıdır.

Her ne olsa da bir çocuğun büyüme kalıbı ebeveynlerinden veya kardeşlerinden açık bir şekilde saptığında, altta yatan patolojik bir süreç olabileceği ihtimali düşünülmelidir. Ebeveynlerin ve kardeşlerin boyları ile ilgili söylediklerinin kabul edilmesinden önce, mümkün olduğunca boylarının ölçülmesi önemlidir (anneler sıklıkla babaların boylarını abartılı tahmin etmektedir). Ek olarak, gerçek biyolojik ebeveynlerin boylarının (veya bazen gerçek biyolojik ebeveynlerin) bilinmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Son olarak ebeveynlerin kısa olması, bariz bir şekilde



kısa olan bir çocukta araştırma yapmaktan kaçınmak için bir bahane değildir çünkü bu durum büyüme hormonu sinyalizasyon kaskatında tedavi edilebilir bir genetik bozukluğu temsil ediyor olabilir (27, 28).

## **1.2. Büyümenin Endokrin Düzenlenmesi**

### **1.2.1. Hipofiz**

Hipofiz bezi, kafa tabanının ortasında bulunan sfenoid kemiğin hipofiz fossasında, sella turcica adı verilen bölümde yer almaktadır. Hipofiz bezi; büyümenin düzenlenmesi, metabolizma ve homeostazis, stres yanıtı, süt salgılanması ve üreme süreçlerinin merkezinde bulunmaktadır (29).

Embriyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı kaynaktan meydana gelmektedir. İlkel ağız boşluğunun bir divertikülü olan Rathke kesesi adenohipofizi oluşturur. Nörohipofiz ön beyinin tabanındaki nöral ektodermden köken almaktadır ki bu ayrıca üçüncü ventrikülü de oluşturmaktadır. Adenohipofiz normalde ağırlık olarak hipofizin %80'lik kısmını oluşturmaktadır ve pars distalis (aynı zamanda pars anterior veya ön lob olarak da bilinir), pars intermedia (aynı zamanda orta lob olarak da bilinir) ve pars tuberalis (aynı zamanda pars infundibularis veya pars proximalis olarak da bilinir) adı verilen kısımlardan oluşmaktadır (29, 30).

İnsanlarda pars distalis, adenohipofizin en büyük kısmını oluşturur ve hormon üreten hücrelerin büyük çoğunluğunu barındırır. Pars intermedia tipik olarak çok az gelişmiştir. Pars distalis ve pars intermedia, Rathke kesesinden arta kalan yapının oluşturduğu bir yarık tarafından ayrılmıştır. Bu yapı sıklıkla kist haline gelebilir (Rathke yarığı kisti). Pars intermedia rudimenterdir ve çoğunlukla embriyogenez sırasında kaybolur. Pars tuberalis, pars distalisin hipofiz sapına uzanacak şekilde yukarı çıkmış bir uzantısıdır ve sınırlı sayıda gonadotropin üreten hücre barındırabilir. Posterior hipofiz (nörohipofiz); infundibular sap veya hipofiz sapı, tuber cinereumun median eminens kısmı ve infundibular çıkıntıdan (posterior lob, nöral lob) oluşur. Posterior hipofiz; hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinin magnoselüler nöronlarının terminal akson uzantılarını içerir. Bu çekirdeklerde; laktasyon ve doğum sırasında gerekli olan oksitosin ve osmotik düzenleme için gerekli olan vazopressin bulunmaktadır ama büyümenin düzenlenmesinde bilinen bir fonksiyonu yoktur (29, 30).

Çalışmalar göstermiştir ki normal hipofiz gelişimi; transkripsiyon faktörlerinin ve sinyal moleküllerinin uzay-zamansal manada ifade edildiği karmaşık bir kaskada bağımlıdır.

Hipofiz gelişiminde rol alan sinyal molekülleri; ya oral ektodermden kaynaklanan sonic hedgehog (Shh) gibi intrinsik ya da Nkx2.1, fibroblast büyüme faktörleri (Fgf'ler örneğin Fgf8) ve kemik morfogenetik faktörler (Bmp'ler örneğin Bmp4) gibi ekstrinsik olabilirler. Bu moleküller; Hesx1, Lhx3 ve Lhx4 gibi transkripsiyon faktörlerini aktifleştirebilir veya baskılayabilirler. Bunlar ayrıca hücre farklılaşması için uygun ortamı oluşturan morfojenler olarak iş görüp, hücrenin kaderinde kritik bir öneme sahip olabilirler. Bu gibi sinyal moleküllerinin birkaçından bahsetmek gerekirse; Shh ailesi, Fgf'ler, transforme edici büyüme faktörleri (Tgf'ler)/Bmp'ler, Wingless/Wnt'ler ve Notch yolağındaki moleküller söylenebilir (31, 32).

Günümüze kadar bu sinyal molekülleri ile ilişkili çok fazla hipofiz fenotipi bildirilmemiştir. Hipofizde tümör oluşumu sürecinde Wnt sinyal yolağının rolü olduğu yakın zamanda gösterilmiş önemli bir durumdur. Çok sayıda mikrodizi çalışmasında hipofiz tümörlerinde Wnt inhibitörlerinin ifadesinde değişiklik olduğu gösterilmiştir ve hipotalamo-hipofizer bölgenin nadir bir tümörü olan kraniofaringeomanın patogeneğinde Wnt/ $\beta$  katenin yolağının rol aldığı konusunda açık deliller bulunmaktadır (31, 32).

Hipofiz hücre nesilleri ve ön hipofiz hormonlarının hücre-özellik ifadesinde birden fazla hipofiz-özellik transkripsiyon faktörü rol oynamaktadır. Günümüze kadar, insan ön hipofizi gelişimi ve farklılaşmasında birçok homeodomain transkripsiyon faktörünün rol aldığı gösterilmiştir. Bunların her birindeki defekt hipofiz hormon eksikliklerinin farklı kombinasyonları ile ilişkilendirilmiştir (33).

Yetişkin insanda ortalama hipofiz boyutu 13x9x6 mm'dir (34). Ağırlığı 400 ve 900 mg arasında değişmekle birlikte ortalama 600 mg'dır. Hipofiz ağırlığı kadınlarda, erkeklere göre biraz daha fazladır ve tipik olarak ergenlik ve hamilelikte daha da artar (35). Yenidoğanda hipofiz ağırlığı ortalama 100 mg'dır. Nadiren kraniofaringeal kanal (Rathke kesesinin göçünün embriyonik belirteci) açık kalabilir ve küçük adenohipofiz hücre yuvaları içerebilir böylece hormon sentezi kabiliyeti olabilen faringeal hipofiz ortaya çıkmış olur (36).

Fakat normalde hipofiz, sfenoid kemiğin hemen üstünde ve kısmen onun tarafından sarılmış bir şekilde sella turcicada bulunur. Sella turcicanın boyutu, hipofiz boyutu için iyi bir ölçüttür. Bu boyut, hipofiz hipoplazisi olan çocuklarda azalmış olabilir (37). Fakat şunu bilmek önemlidir ki normalde de hipofiz boyutu önemli derecede değişkenlik göstermektedir. Hipofiz, üst taraftan sellar diyafram ile örtülmüştür ve onun da hemen üstünde optik kiazma bulunur. Optik kiazma ile hipofiz arasındaki anatomik yakınlık önemlidir çünkü septo-optik displazi gibi durumlarda optik kiazma hipoplazisi ile birlikte hipotalamik/hipofizer disfonksiyon görülebilir ve hipofiz tümörleri optik kiazmayı etkileyerek görme bozukluklarına sebep olabilir (38). Bu durum açısından konjenital körlüğü veya nistagmusu olan çocuklar, hipopitüitarizm açısından takip edilmeli ve değerlendirilmelidir. Ek olarak bir hipofiz tümörünün suprasellar büyümesi ilk olarak görsel sorunlar ve periferik görmede ilerleyici bozulma şeklinde ortaya çıkabilir.

Transkripsiyon faktörleri içinde Sox ailesinin üyeleri muhtemelen en erken hipofiz kök hücre çoğalması ve en erken farklılaşma süreçlerinde rol almaktadır. PROP1 transkripsiyon faktörü ve NOTCH sinyal yolağı da bunun sonrasında farklılaşmaya geçişi düzenleyebilir. Kök hücrelerin kökenlerinin tanımlanması birkaç sebep dolayısıyla önemlidir ve bu kök hücrelerin, fare hipofizinde ön ve orta loblar arasında yer alan Rathke kesesinin lümeninin etrafındaki marjinal zondan köken aldığı öne sürülmüştür. Çünkü bu bölgedeki hücreler, hipofiz hormon hücresi nesillerinin beşine birden farklılaşabilmektedir (38).

Nihai farklılaşmaya uğramış salgı yapan hücreler, hipofiz bezinde yama-benzeri tarzda rastgele dağılmamıştır. Bunun yerine, bu hücrelerin kendilerini aynı hücre tipinden ağlar oluşturacak şekilde organize ettikleri ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu ilk olarak Bonnefront ve ark.'nın (39) fare hipofiz kesitlerinde BH hücrelerini, yüksek çözünürlüklü görüntüleme kullanarak görselleştirmesi ile gösterilmiştir. Bu ağdaki hücreler arasındaki bağlantısallık, hedef dokulara koordine bir şekilde salgı atımları gönderilmesinde önemlidir. Ek olarak, en az bulunan iki hipofiz hücre tipi olan kortikotrop ve gonadotropların yanı sıra hipofizer laktotroplar da homotipik hücre ağları şeklinde organize olmuştur. Hücrelerin böyle ağ oluşturacak şekilde dağılması, uyarılara karşı koordine bir şekilde fizyolojik cevap verilebilmesine yardımcı olur.

Büyüme için destekleyici olarak nitelendirilen birden fazla hormon ve peptid hipofiz tarafından düzenlenmektedir ve her geçen gün sayıları tanımlanan sayıları geçmektedir. Genel olarak bu faktörler somatik büyüme için destekleyen otokrin, parakrin ve endokrin rolleri üstlenirler. Büyümede görevli insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) başta olmak üzere fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), vasküler büyüme faktörü (VEGF) gibi birçok faktörün farklılaşmasında ve gelişmesinde hipofiz önemli yere sahiptir.

#### **1.2.1.1. Cinsiyet Steroidleri**

Androjenler ve östrojenler puberte öncesinde normal büyüme üzerine önemli derecede etki etmez iken, pubertal dönemde serum cinsiyet steroid konsantrasyonlarında artış, ergenlikteki ani büyüme sıçraması için önemlidir. Epifiz füzyonu öncesi aşırı androjen veya östrojen olması, hızlı boy uzaması ve iskelet olgunlaşması ile kesinlikle ilişkilidir. Bu yüzden nasıl ki büyümenin yavaşlaması, ileri değerlendirmeyi gerektiriyorsa; büyümenin hızlanması da bir o kadar anormal olabilir ve artmış cinsiyet steroidi üretimi veya etkisinin görüldüğü; puberte prekoks ve konjenital adrenal hiperplazinin virilizan etkileri gibi durumların da işareti olabilir.

Cinsiyet steroidlerine normal cevap verilebilmesi için vücutta yeterince BH olmalıdır. Büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan çocuklar endojen ve egzojen androjenlere normal büyüme cevabı vermezler. Androjenler her ne kadar bir yandan da BH salınımını artırarak etki etseler de aynı zamanda IGF-1 üretiminde de direk etkilerinin olması gerekir ki bu durum; BH reseptör (*BHR*) mutasyonu olan çocuklarda karakteristik olarak IGF-1 konsantrasyonlarında artış ve ergenlikte ani boy uzaması şeklinde kendini gösterir (40, 41).

Androjen ve östrojenlerin iskelet olgunlaşmasını arttırdıkları gösterilmiştir. Kemik yaşında ilerleme ve epifiz füzyonu östrojen aracılıklı görünmektedir. Bu durum östrojen reseptöründe mutasyon olan bir hastada uzun boy ve açık epifizlerin bildirilmesi ile anlaşılmıştır (21). Benzer bulgular ayrıca, androjenleri östrojenlere çeviren aromataz enzimini düzenleyen gende inaktifleştirici mutasyonları olanlarda da görülmüştür (42). Fakat mekanizma ne olursa olsun, androjen ve östrojenlerin aşırı olması şeklindeki klinik durum; orantısız iskelet olgunlaşması ve erken epifiz

kapanması ile karakterizedir. İlginç bir şekilde aromataz geninin promotor bölgesindeki mutasyonlara bağlı olarak aromataz fazlalığı gelişmesi durumu tanımlanmıştır ve bunun sonucunda erken epifiz kapanması ve jinekomasti gelişmiştir (43).

### **1.2.1.2. Tiroid Hormonu**

Tiroid hormonu da postnatal büyümenin ana etkenlerinden biridir fakat fetüsün büyümesinde BH gibi görece daha az öneme sahiptir. Fakat postnatal gelişen hipotiroidizm ciddi büyüme geriliğine ve iskelet olgunlaşmasının pratik anlamda durmasına sebep olabilir. Epifiz kırırdağı üzerindeki direk etkisinin yanı sıra tiroid hormonu ayrıca BH salgılanması üzerinde de pozitif etki göstermektedir. Hipotiroidizm sorunu olan hastalarda spontan BH salgılanması azalmış olabilir ve BH uyarı testlerine yanıt bozulmuş olabilir. Tiroid hormonuyla tedavi sonucunda çok hızlı bir şekilde "yakalama" büyümesi görülür ve buna tipik olarak, belirgin iskelet olgunlaşması eşlik eder. Bu durum potansiyel olarak yetişkin boyu tehlikeye sokacak şekilde aşırı hızlı epifiz kapanmasına sebep olur (43).

### **1.3. Büyüme Gecikmesi**

Büyüme bozukluğunu sınıflandıran sistemler problemlidir çünkü tanısal kategoriler her zaman kesin bir şekilde tanımlanmamıştır ve sıklıkla birbirleriyle örtüşürler. Örneğin genetik kısa boy, konstitüsyonel (yapısal) büyüme ve olgunlaşma gecikmesi ile sıklıkla ilişkilidir ve her iki bozukluk da idiopatik kısa boy şemsiyesi altındadır. BHE'nin tanısal kriterleri problemlidir çünkü; genetik boy kısalığı, konstitüsyonel gecikme ve müphem bir kategori olan "kısmi" BHE arasında sıklıkla örtüşmeler bulunmaktadır. Buna ek olarak; intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve büyüme azlığı olan çeşitli sendromlarda büyüme azlığının sebebi genel olarak belirsiz kalmıştır (43).

Tablo 10'da büyüme gecikmesi sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Büyüme bozuklukları; primer büyüme anormallikleri ki bunlarda defekt(ler) büyüme plağından kaynaklandığı görünmektedir, sekonder büyüme bozuklukları örneğin kronik hastalığa veya endokrin bozukluklara bağlı büyüme azlığı gibi bölümlere ayrılmıştır. "IGF eksikliği (IGFE)" kategorisi, BH eksikliği (bazen buna sekonder IGFE denir) veya BH duyarsızlığının (bazen buna primer IGFE denir) çeşitli sebepleri sonucu oluşan bozuklukları içeren bir kategori olarak kabul edilegelmiştir.

BHE ve primer IGFE tanılarının yeniden değerlendirilmesi konusundaki tavsiyeler ışığında "IGF eksikliği" kategorisinin özel bir anlamı bulunmaktadır (44).

Boy kısalığı, boyun yaşa ve cinse göre -2 SD'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 (45).

### **1.3.1. Primer Büyüme Anormallikleri**

#### **1.3.1.1. Osteokondrodisplaziler**

Osteokondrodisplaziler, kıkırdak veya kemikte intrinsik anormallikler ile karakterize heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır (44). Bu hastalık grubunda genetik geçiş, uzuvlar, omurga veya kafatası kemiklerinin büyüklüğü veya şeklinde anormallikler ve genel olarak kemiklerin radyolojik anormallikleri ortak özellikleridir. Fiziksel özellikleri ve radyolojik karakteristiklerine bakılarak 100'den fazla osteokondrodisplastik durum tanımlanmıştır. Bu durumlardaki biyokimyasal ve moleküler anormalliklerin süregelen araştırmaları, kuşkusuz olarak bu bozuklukların sayısında artışa sebep olacaktır.

**Tablo 10.** Büyüme gecikmesinin sınıflandırılması

---

**I. PRİMER BÜYÜME ANORMALLİKLERİ**

- A. Osteokondrodizplaziler
- B. Kromozomal anormallikler

---

**II. SEKONDER BÜYÜME ANORMALLİKLERİ**

- A. Malnütrisyon
- B. Kronik hastalık
- C. İntrauterin büyüme geriliği
- D. Endokrin bozukluklar
  - Hipotiroidi
  - Cushing sendromu
  - Psödohipoparatiroidi
  - Vitamin D eksikliği veya dirençli rikets

---

**III. IGF EKSİKLİĞİ (IGFE)**

- A. Sekonder IGFE
  - Hipotalamik fonksiyon bozukluğuna bağlı BH eksikliği
  - Hipofizer BH eksikliğine bağlı BH eksikliği
- B. Primer IGFE (BH duyarsızlığı)
  - Primer BH duyarsızlığı – BH reseptör defektleri
  - Sekonder BH duyarsızlığı (Stat-5b)-BHR sinyali transdüksiyon defektleri
  - IGF sentezinin primer defektleri
  - IGF taşınımı/atılımının primer defektleri (ALS)
- C. IGF direnci
  - IGF-1 reseptör defektleri
  - Reseptör sonrası defektler

---

**IV İDİOPATİK KISA BOY (İKB)**

- A. Normal boy tahmini ile birlikte, pubertenin ve büyümenin konstitüsyonel gecikmesi
- B. Adolesan temposunda ve kemik yaşında gecikme olan İKB
- C. Adolesan temposu ve kemik yaşı normal olan İKB
- D. Ailesel bileşeni olan İKB
- E. Ailesel bileşeni olmayan İKB

---

Osteokondrodizplazilerin sınıflandırılması için uluslararası bir sınıflandırma geliştirilmiştir (45). Tablo 11'de bu sınıflandırmanın kısa bir özeti bulunmaktadır. Disostoziler kategorisi bu sınıflandırmadan çıkarılmış ve artık kondro-osseöz dokuların gelişimsel bozukluklarına yoğunlaşmıştır. Osteokondrodizplazilerin tanısı zor olabilir ve çoğu zaman dikkatli radyolojik değerlendirmeye ihtiyaç duyar. Bu hastalıkların birçoğunda altta yatan moleküler ve biyokimyasal defektlerin tanımlanmasında ilerleme kaydedilmiş olsa da günümüzde klinik ve radyolojik değerlendirmeler ana tanı araçları olarak önemi korumaktadır. Bazı olgularda klinik özellikler barizdir ve tanı doğumda (veya hatta prenatal olarak) ultrason ile konulabilir.

**Tablo 11.** Osteokondrodisplazilerin sınıflandırılması

**\* Uzun (ve yassı) kemiklerin veya aksiyel iskeletin defektleri**

**\* Akondroplazi grubu**

- Akondrogezezi
- Spondilodisplastik grup (perinatal dönemde ölümcüldür)
- Metatropik displazi grubu
- Kısa kaburga displazisi grubu (polidaktili var/yok)
- Atelosteogenezi/diastrofik displazi grubu
- Kniest-Stickler displazi grubu
- Spondiloepifiz displazisi grubu
- Diğer spondiloepi(meta)fiz displazileri
- Disostozis multipleks grubu
- Spondilometafiz displazileri
- Epifiz displazileri
- Punktat kondrodisplazi (noktalı epifizler) grubu
- Metafiz displazileri
- Brakraki (kısa omurga displazisi)
- Mezomelik displaziler
- Akromelik/akromezomelik displaziler
- Önemli derecede (fakat tek olmamak şartıyla) membranöz kemiği etkilemiş displaziler
- Eğilmiş kemik displazisi grubu
- Çoklu çıkıklar ile birlikte displaziler
- Osteodisplastik primordiyal cücelik grubu
- Artmış kemik yoğunluğu ile birlikte displaziler
- Bozulmuş mineralizasyon ile birlikte displaziler
- İskeletin fibröz ve kartilajinöz elemanlarının düzensiz gelişimi
- İdiopatik osteolizler

Aile hikayesi kalıtsal hastalıkların tanısında doğal olarak kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte otozomal dominant akondroplazi ve hipokondroplazilerde olduğu gibi birçok vakada yeni mutasyonlar görülmektedir. Vücut ölçümlerinin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir bunların içinde; kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği, üst/alt vücut segmentleri ve baş çevresi bulunmaktadır. Sorunun uzun kemiklerde mi, kafatasında mı, vertebrada mı olduğu ve anormalliklerin primer olarak epifizlerde mi, metafizlerde mi yoksa diyafizlerde mi olduğu, klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Yüzden fazla tanımlı osteokondrodisplazinin en yaygın görülen iki formu (akondroplazi ve hipokondroplazi) bir sonraki bölümlerde anlatılmıştır (46).

**1.3.1.1.1. Akondroplazi**

Bu osteokondrodisplazilerin en yaygın olanıdır ve yaklaşık olarak 1:26,000 oranında görülür. Otozomal dominant bir bozukluk olarak geçiş göstermesine rağmen vakaların yaklaşık %90'ını yeni mutasyonların oluşturduğu görülmektedir.



Çalışmalar akondroplazinin sebebinin 4. kromozomun kısa kolunda bulunan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki bir mutasyon olduğunu bulmuştur (47). Tanımlanan vakaların büyük çoğunluğunda *FGFR3*'ün 1138. nükleotidi olan bir "sıcak nokta"da mutasyonlar olduğu saptanmıştır.

Homozigot mutasyonu olan süt çocuklarında ağır hastalık vardır ve tipik olarak küçük göğüs kafesine bağlı solunum yetmezliği sebebiyle süt çocuğu döneminde ölürlür. Boy kısalığı 2 yaştan sonrasına kadar anlaşılabilir fakat normal büyüme eğrisinden sapma ilerleyicidir. Erkeklerde ve bayanlarda ortalama erişkin boyu sırasıyla 131 ve 124 cm'dir. Akondroplazi için büyüme eğrileri geliştirilmiştir ve bu hastaların takibinde çok büyük öneme sahiptir (16).

Yaş ilerledikçe akondroplazi tanısı koyulması kolaylaşır çünkü bu hastalarda boy kısalığının haricinde diğer iskelet anormallikleri de bulunur. Bunlar megalosefali, düşük burun köprüsü, lomber lordoz, kısa ve künt parmaklı eller ve rizomelidir (proksimal bacaklarda ve kollarda kısalık). Radyolojik anormalliklerin içinde küçük küp şeklinde vertebra cisimleri, kısa pedinküller ve lomber pedinküller arası mesafenin daralması bulunur. İliak kanatlar küçüktür ve siyatik çentikler daralmıştır. Küçük foramen magnum sebebiyle hidrosefali oluşabilir. Spinal kord veya kök basısı sebebiyle kifoz, spinal kanal stenozu veya disk lezyonları oluşabilir. Bazı vakalarda akantozis nigrikans görülebilir (47).

### **Hipokondroplazi**

Hipokondroplazi, akondroplazinin daha hafif bir formu olarak tanımlanmıştır. Fakat her iki hastalık da aynı gendeki (*FGFR3*) mutasyonların otozomal-dominant geçişiyle yayılsa da bunların aynı ailede görüldüğü hiç bildirilmemiştir. Hipokondroplazinin *FGFR3* genindeki farklı bir mutasyona (Asn540Lys) bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir. Akondroplazide karakteristik olan yüz bulguları yoktur ve boy kısalığı ile rizomeli daha hafiftir (48).

Yetişkin boyları tipik olarak 120-150 cm arasındadır. Akondroplazide olduğu gibi boy kısalığı 2 yaşından sonrasına kadar belirgin olmayabilir fakat bunun sonrasında normalden ilerleyici bir şekilde sapma gösterir. Bacakların dışa doğru yaylanmasına genu varum eşlik etmesi sıklıkla gözlenmektedir. Lomber interpedinküler mesafeler L1 ve L5 arasında azalmıştır ve akondroplazide olduğu gibi pelvis küçülmüş ve siyatik çentikler daralmıştır (48).

### **1.3.1.2. Kromozomal Anormallikler**

Otozomal kromozomlarda ve cinsiyet kromozomlarındaki anormallikler büyüme gecikmesi ile karakterize olabilir. Genel olarak bu bozukluklar, somatik anormallikler ve zeka geriliği ile ilişkilidir. Bunlara örnek olarak 5. kromozom delesyonu, trizomi 18 veya trizomi 13 verilebilir. Fakat bu gibi anormallikler hafif olabilir ve örneğin açıklanamayan boy kısalığı olan tüm kızlarda Turner sendromu tanısı düşünülmelidir. Çoğu vakada bu kromozomal anormalliklerin nasıl büyüme geriliği yaptığı tam olarak belli değildir çünkü genetik defektler, BH-IGF sisteminin bilinen hiçbir parçasına etki etmemektedir. Bu yüzden, kromozom defektlerinin normal hücre çoğalmasını ve doku büyümesi veya gelişmesini etkilediği veya IGF'in ve hatta daha tanımlanmamış diğer büyüme faktörlerinin cevabını indirek yoldan etkilediği düşünülmektedir (48).

#### **Trizomi 21 (Down Sendromu)**

Trizomi 21 (Down sendromu) muhtemelen büyüme gecikmesi ile ilişkili olan en sık kromozomal anomalidir ve yaklaşık olarak her 600 canlı doğumdan birinde görülmektedir. Trizomi 21 olan yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı normalin 500 g altındadır ve boyları 2 ile 3 cm daha kısadır. Büyüme geriliği postnatal olarak devam eder ve tipik olarak gecikmiş iskelet olgunlaşması ve gecikmiş puberte boy uzaması ile ilişkilidir. Yetişkin boyları erkeklerde 135 ile 170 cm arasındadır ve kızlarda 127 ile 158 cm arasındadır (49). Trizomi 21 ve diğer otozomal defektlerde boy kısalığının sebebi bilinmemektedir. Down sendromunda hipotiroidi sıklığı artmış olmasına ve çalışmalardan dışlanmış olmasına rağmen, büyüme gecikmesini açıklamak için altta yatan hormon sebeplerini araştıran çalışmalar başarısız olmuştur. Bu gibi durumlarda büyüme geriliğinin, epifiz büyüme plağındaki genel biyokimyasal anormalliklerden kaynaklanması muhtemeldir.

#### **Turner Sendromu**

Boy kısalığı Turner sendromunun en sık görülen özelliğidir ve puberte gecikmesi, kubitus valgus ve yele boyun gibi diğer klinik özelliklerden daha sık görülmektedir (50, 51). Turner sendromu olan büyük hasta serilerinin gözden geçirilmesi sonucunda, 45,X karyotipi olan kızların %95 ile %100'ünde boy kısalığı görüldüğü belirlenmiştir. Ranke ve ark. (51), Turner sendromu olan kızlarda birkaç farklı büyüme fazı tanımlamıştır. Bunlar ortalama doğum ağırlığı ve boyu sırasıyla 2800 g ve 48,3 cm olacak şekilde hafif IUGR, doğumdan 3 yaşına kadar normal boy

uzaması, 3 yaşından, yaklaşık 14 yaşına kadar, normal boy persentillerinden gittikçe uzaklaşacak şekilde boy hızında ilerleyici düşüş, kısmi olarak normal boya dönecek şekilde, uzun süren bir adolesan büyüme fazı ve akabinde gecikmiş epifiz kapanmasıdır.

Birçok merkezden alınan boylamsal ve kesitsel büyüme verilerinin yakın zamandaki detaylı analizleri göstermiştir ki Turner sendromu olan kızlarda süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde büyüme sıklıkla anormaldir ve yetişkinlik öncesinde Turner sendromu tanısı alan vakaların çoğu 2 ile 3 yaşlarında normal büyüme eğrilerinden sapmıştır (52). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan Turner sendromu çalışmalarında ortalama yetişkin boyunun 142,0 ile 146.8 arasında olduğu (Asya'da daha düşük) görülmüştür. Ebeveyn boyu, nihai boyu önemli derecede etkileyebilmektedir.

Turner sendromunda büyüme geriliğinin birden fazla sebebi vardır fakat bir homeobox geni olan *SHOX*'un (kısa boy homeobox içeren gen) bir kopyasının kaybı en büyük katkıyı yapmaktadır (53). *SHOX* geni X kromozomunda psödozomal bölgenin 40-kb'lik bir bölgesini kaplamaktadır, X inaktivasyonundan kurtulmaktadır ve osteogenik dokularda yüksek miktarda ifade edilmektedir. *SHOX*'un haplo-yetmezliği hem kısa boy hem de diğer somatik özelliklerin açıklanmasında kullanılmıştır. Ek olarak *SHOX* mutasyonları mezomelik büyüme gecikmesi ve Leri-Weil diskondrosteosisin karakteristik özelliği olan Madelung deformitesi ile ilişkilidir ve *SHOX* geninin tamamen bulunmaması Langer mezomelik displazisi ile ilişkilidir. Turner sendromu olan kızlarda otoimmün hipotiroidi ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları sıklığı artmıştır bunlar da büyüme üzerine olumsuz etki edebilir.

Hastaların çoğunda, çocukluk çağı boyunca normal BH konsantrasyonları bulunmaktadır. Turner sendromu olan adolesanlarda düşük BH konsantrasyonları bulunması muhtemelen serumda düşük cinsiyet steroidi konsantrasyonu bulunmasına atfedilebilir (54). Her ne olursa olsun, BH tedavisi hem Turner sendromunda hem de *SHOX* haplo-yetmezliğinde kısa dönem büyümeyi ve yetişkin boyunu artırabilir (55). Gerçekten de erken ve uygun dozlarda başlanan BH terapisi sonrasında Turner sendromu olan kızların çoğu normal yetişkin aralığında boylara ulaşabilmiştir (56). Tekrar edilecek öneme sahip nokta şudur; Turner sendromu açıklanamayan büyüme geriliği olan her fenotipik kızda düşünülmelidir.

### 18q Delesyonları

18. kromozomun uzun kolunun delesyonu tahmini olarak her 40,000 canlı doğumdan birinde görülmektedir. Elli vakalık bir çalışmada, çocukların %64'ünün (ortalama yaşları 5,8) boyu ortalamadan 2 SD daha düşüktü (57). Yüzde 15'inin serum IGF-1 konsantrasyonları ve %9'unun IGFBP-3 konsantrasyonları 2 SD daha düşüktü. Çocukların yüzde 72'sinde provokatif testlere azalmış BH cevabı mevcuttu fakat bu gibi testler her zaman titizlikle yapılmamıştır.

### İntrauterin Büyüme Geriliği

Postnatal büyümede endokrin sistem kritik öneme sahip olmasına rağmen, normal intrauterin büyüme çoğunlukla fetüsün hipofiz hormonlarından bağımsızdır (58). Atireotik ve agonadal süt çocukları, doğumda normal boy ve kiloya sahiptirler (59). Anensefalik fetüslerin normal büyüklüklerine bakılarak, fetal büyümede hipofizin gereksiz olduğu bile öne sürülmüştür. Fakat konjenital BHE'si olan farelerin ve *BH* veya *BHR* (41) geninde mutasyonları olan yenidoğanların doğum büyüklüklerinin dikkatli bir şekilde belgelenmesi sonucunda fetal hipofiz kaynaklı BH, doğum büyüklüğüne küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamaktadır.

Bu gözlemler, fetal büyümede IGF aksının önemsiz olduğu anlamına gelmemektedir. Gen çıkarma çalışmaları göstermiştir ki IGF-1'in otokrin/parakrin üretiminin ortadan kaldırılmasının fetal ve postnatal büyümede ciddi etkileri bulunmaktadır (60). *IGF-1* gen delesyonu olan bir insanda, *IGF-1* olmayan farelerdekine benzer özellikler görülmüştür ki bunlar; BH tedavisine cevap vermeyen IUGR ve postnatal büyüme yetersizliğidir (61). Benzer bir şekilde *IGF-1* reseptör defektleri olan birkaç bildiride ve IGF-1 biyo-inaktifliği olan bir ailede IUGR ve postnatal büyüme gecikmesi görüldüğü bildirilmiştir (58).

Fetüs her ne kadar çoğunlukla BH bağımsız olsa da IGF-1'in üretimi ve aktivitesi, normal intrauterin (ve postnatal) büyüme için kritik öneme sahiptir. İnsan kordon lenfositlerinde IGF reseptörlerinin (62) ve mRNA'larının artmış olduğu görülmüştür çünkü fetal dokularda IGF-1 ve IGF-2 bolca bulunmaktadır (63, 64). Benzer bir şekilde IGFBP'ler serumda ve diğer biyolojik sıvılarda tanımlanabilir fakat şunu da belirtmek gerekir ki fetüs ve yenidoğanlardaki çeşitli IGFBP'lerin göreceli serum konsantrasyonları, daha ileri yaştaki çocuklardan veya yetişkinlerden farklıdır (65). Özellikle de IGFBP-3 ve asit-labil alt ünite (ALS) ki bunlar yetişkinde

IGF peptidlerinin serumdaki ana taşıyıcılarını oluşturmaktadır fetüste ve yenidoğanda çok daha azdır.

İntrauterin büyüme geriliği doğum ağırlığı veya uzunluğunun gestasyonel yaşa göre 2 SD daha düşük olması şeklinde tanımlanır. Her ne kadar bu gibi süt çocuklarının çoğu, yaşamlarının ilk birkaç yılında akranlarını yakalayacak şekilde büyüse de yaklaşık %15'lik bir kısmı 4 yaşına kadar normal boy aralığına yetişecek miktarda büyüyemez (66). Birçok çalışmada IUGR olan süt çocuklarında IGF-1 ve IGFBP-3 (65) serum konsantrasyonlarının düşük olmaya meyilli olduğu gösterilmiş olsa da akranlarına ulaşacak şekilde yeterince büyüyememenin BH-IGF aksındaki gizli kalıcı anormalliklere bağlı olup olmadığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Barker ve ark. (67), intrauterin dönemde kısıtlı besin desteğine bir uyum süreci olarak IUGR fetüslerin kalıcı bir şekilde fizyolojilerini ve metabolizmalarını değiştirecek bir yeniden programlama sürecine girdiklerini ve bunun sonucunda ileri hayatlarında; koroner arter hastalığı, inme, hipertansiyon ve tip 2 diyabetes mellitus riskinde artış gibi durumların ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir.

İntrauterin büyüme geriliği fetüsteki intrinsik anormalliklerden, plasental yetmezlikten veya maternal bozukluklardan kaynaklanabilir (Tablo 12). Uterin sınırlamanın veya ikiz hamileliklerin kısıtlı fetal büyümeye nasıl sebep oldukları anlaşılabilir olsa da IUGR vakalarının çoğunda anormal fetal büyümenin biyokimyasal ve hücresel sebepleri tam olarak bilinmemektedir.

Bu gibi durumların azalmış hücre sayısı veya büyüklüğü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür fakat bu gibi anomalilerin mekanizmasının daha da aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Çoğu IUGR vakasında intrinsik fetal endokrin anomaliler olası bir açıklama değildir.

Konjenital tiroid veya BH eksiklikleri tipik olarak normale yakın doğum büyüklüğü ile ilişkilidir. İnsanlarda yakın zamanda tanımlanan IGF-1 ve IGF-1 reseptörü mutasyonları IUGR ile ilişkilendirilmiştir fakat IUGR olan çocuklarda serum IGF-1 konsantrasyonları son derece değişkendir ki bu da, hastalığın kendi içinde geniş bir klinik çeşitliliğe sahip olduğunu göstermektedir. İntrauterin büyüme geriliği olan süt çocuklarında, özellikle de anomaliler fetüsün kendisinde ise, genellikle zayıf postnatal büyüme görülür. Bu gibi durumlar sıklıkla "primordiyal büyüme geriliği" olarak kategorize edilir.

**Tablo 12.** İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojisi

---

**İNTRİNSİK FETAL ANOMALİLER**

- \* Kromozomal bozukluklar
- \* Primer büyüme geriliği ilişkili sendromlar
  - Russel-Silver sendromu
  - Seckel sendromu
  - Noonan sendromu
  - Progeria
  - Cockayne sendromu
  - Bloom sendromu
  - Prader-Willi sendromu
  - Rubinstein-Taybi sendromu
- \* Konjenital enfeksiyonlar
- \* Konjenital anomaliler
- \* İnsülin-benzeri büyüme faktörü aksının primer anomalileri

---

**PLASENTAL ANOMALİLER**

- \* Plasentanın anormal yerleşimi
- \* Plaseental vasküler yetmezlik; enfarkt
- \* Vasküler malformasyonlar

---

**MATERNAL BOZUKLUKLAR**

- \* Malnütrisyon
- \* Uterin büyüme üzerindeki kısıtlamalar
- \* Vasküler bozukluklar
  - Hipertansiyon
  - Toksemi
  - Ağır diyabetes mellitus
- \* Uterin malformasyonlar
- \* Madde alımı
  - Sigara
  - Alkol
  - Narkotikler

---

**Russell-Silver Sendromu (RSS)**

Bu durum Russel ve daha sonra Silver ve ark.'ı (68) tarafından 1950'lerde birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom muhtemelen heterojen bir hasta grubunu temsil etse de "yaygın" bulgular içinde: IUGR, postnatal büyüme geriliği, konjenital hemihipertrofi ve küçük üçgen yüz bulunmaktadır. Yakın zamana kadar bu hastalığa dair herhangi bir genetik veya biyokimyasal neden tanımlanamadığından, Russel-Silver sendromu yanlış bir şekilde sıklıkla sebebi bilinmeyen IUGR'ı belirtmek için kullanılmaktaydı. Diğer özgül olmayan bulgular arasında; klinodaktili, puberte prekoks, fontanelerin geç kapanması ve gecikmiş kemik yaşı bulunmaktadır. Russel-Silver sendromunun genetik zemini artık tanımlanmıştır. Hastaların %5-10'unda 7. kromozomda uniparental maternal disomi (mUPD7) olduğu bulunmuştur. Daha sık olarak RSS vakalarının %60'ında

kromozom 11p15'te telomerik imprint kontrol bölgesinde (*ICR1*) DNA hipometilasyonu şeklinde epigenetik değişiklikler olduğu ve bu değişiklik sonucu *H19* ve *IGF2* (69) genlerinin etkilendiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler *H19*'un imprint ve biallelik ifadesinde azalmaya ve ayrıca *IGF-2*'nin ifadesinin azalmasına sebep olur. Genotipi fenotip ile ilişkilendirme denemeleri sonucunda belirgin alın, görece makrosefali, vücut asimetrisi ve düşük vücut kitle endeksi (BMI) *ICR* hipometilasyonu ile önemli derecede ilişkiliydi (70). Bruce ve ark. (71), RSS hastalarının %62'sinde *H19 ICR* hipometilasyonu tanımlamış ve bu hastaların maternal *UPD7* olan hastalara göre daha ağır bir fenotipe sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak hipometilasyonun derecesi fenotip ile korelasyon göstermiştir. En ağır derecede hipometilasyon olan durumlarda; asimetri, iskelet anomalileri ve ürogenital anomaliler eşlik etmiştir. Binder ve çalışma ark.'nın (72) yaptığı başka bir çalışmada, 11p15 hipometilasyonu olan fakat RSS veya SGA'nın başka sebepleri olmayan hastalarda artmış *IGF-1* ve *IGFBP-3* konsantrasyonu olduğunu bulmuştur ki bu da *IGF-1*'e karşıt bir düzenleme olduğu veya *IGF-1*'in bazı etkilerine karşı direnç oluştuğunu düşündürmektedir.

Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C (*CDKN1C*)'nin (ayrıca *P57KIP2* olarak bilinen) maternal kalıtılan mutasyonları IMAGE sendromunun etyolojisi olarak bulunmuştur ki bu sendrom; IUGR, metafiz displazisi, konjenital adrenal hipoplazi ve genital anormallikler ile karakterizedir. *CDKN1C* maternal olarak ifade edilen bir gendir ve proteini hücre döngüsü ilerleyişini inhibe eder. Gende fonksiyon kaybına yol açacak değişiklikler daha önce Beckwith-Wiedemann sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Buna zıt bir şekilde IMAGE sendromu ile ilişkili mutasyonlar fonksiyon artışına yol açar (73).

### **Seckel Sendromu**

Her ne kadar ilkin 1959'da Mann ve Russell tarafından (74) tanımlanmış olsa da bu duruma yaygın olarak Seckel sendromu veya Seckel kuşaklı cüceliği denmektedir (75). Genetik olarak heterojen bir otozomal resesif durum olmakla birlikte bu duruma; *ATR*, *RBBP8*, *CENPJ*, *CEP152* ve *CEP63* mutasyonları sebep olmaktadır. Seckel sendromu; IUGR, ağır postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, belirgin burun ve mikrognati ile karakterizedir. Nihai boy tipik olarak 91,4 ile 106,7 cm arasındadır ve orta-ağır zeka geriliği de eşlik etmektedir.

### **Noonan Sendromu**

Bu durum her ne kadar Turner sendromuyla bazı fenotipik özellikleri paylaşırsa da bu iki durum bariz bir şekilde farklıdır (76). Noonan sendromunda etiolojide birkaç gen bulunmuştur ki bunların arasında; *KRAS* (Kirsten rat sarkoma 2 viral onkogen homolog), *SOS1* (*Son of Sevenless 1*), *RAF1*, *NRAS* ve *BRAF* bulunmaktadır fakat vakaların büyük çoğunluğuna *PTPN11* (protein tirozin fosfataz nonreseptör tip II) mutasyonları sebep olmaktadır. Hem erkekler hem de kızlar etkilenebilmektedir ki bu da "Turner benzeri sendrom" ve "Erkek Turner Sendromu" şeklindeki yanlış adlandırmaları açıklamaktadır. Turner sendromunda olduğu gibi tipik olarak hastalarda yele boyun, düşük posterior saç çizgisi, pitoz, cubitus valgus ve kulak malformasyonları bulunur.

Kardiyak anomaliler, Turner sendromunun karakteristiği olarak sol taraflı değil (aort ve aort kapağı), birincil olarak sağ taraflıdır (pulmoner kapak). Mikrofallus ve kriptoorşidizm siktir ve puberte sıklıkla gecikmiş ya da tamamlanmamıştır. Lösemi gibi neoplazmların riskinde artış vardır. Hastaların yaklaşık %25-50'sinde zeka geriliği gözlenir. Turner sendromuna benzer bir şekilde Noonan sendromu da BH terapisine cevap verir ve bu tedavi ABD Yiyecek ve İlaç Bürosu (FDA) tarafından onaylanmıştır.

### **Progeria**

Progeria'da (Hutchinson-Gilford sendromu) karakteristik olan yaşlı görünüm, tipik olarak 2 yaşında başlar (77). Cilt altı yağ dokusunda ilerleyici kayıp olur ve buna alopesi, tırnakların hipoplazisi, eklem hareket kısıtlılığı, erken başlayan ateroskleroz ki bunu tipik olarak anjina, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği eşlik eder. İskelet hipoplazisi sonucunda ileri derecede büyüme geriliği oluşur bu tipik olarak 6-18 aylarda belirgin hale gelir. (77)

### **Cockayne sendromu**

Cockayne sendromu, progeria gibi yaşlı görünümün erken oluşması ile karakterizedir (78). Hastalarda ayrıca retinal dejenerasyon, deri fotosensitivitesi ve işitmede bozukluk bulunur. Büyüme geriliği tipik olarak 2 ile 4 yaş arasında ortaya çıkar. Bu hastalık otozomal resesif kalıttır.



### **Mikrosefali Osteodisplastik Primordiyal Cücelik**

Bu hastalık ağır büyüme geriliği, mikrosefali, yüz cüceliği ve iskelet anomalileri ile karakterizedir. Bu durum genetik olarak heterojendir ve U12-bağımlı (minör) spliceozomun bir bileşeni olan küçük nükleer RNA'yı (snRNA) kodlayan *NU4ATAC* ve perisentrini kodlayan *PCNT* genlerinde mutasyonlar vakaların bir kısmında tanımlanmıştır (79).

### **Prader-Willi Sendromu**

Prader Willi Sendromlu çocuklarda doğumda büyüme geriliği gözlenebilir fakat genellikle postnatal dönemde daha belirgindir. Neonatal dönem genel olarak hipotoni ile ve erkeklerde kriptoorşidizm ve mikrofallus ile karakterizedir. İlerleyen yaşla beraber hiperfaji ve obezite belirgin hale gelir. Hipogonadizm, erişkin yaşa kadar sebat edebilir. Büyüme geriliğinin sebebi açık değildir. Düşük serum BH konsantrasyonları obezitenin bir sonucu olabilir ve etyolojik olduğu anlamına gelmemektedir. Öte yandan düşük BH salınımı ve hipogonadizm hipotalamik-hipofizer fonksiyonlardaki gizli defektlerin bir yansıması olabilir ve bu hastalar BH tedavisine iyi cevap verir (80). CRH'a karşı azalmış kortizol cevabı, bazı hastalarda bildirilmiştir (81). Prader-Willi sendromu olan hastalarda 15. kromozomun paternal kısa kolunda delesyon olduğu veya buna denk olacak şekilde 15. kromozomun maternal imprint bölgesinin uniparental disomisi olduğu bulunmuştur.

### **Boy Kısalığının Diğer Genetik Sebepleri**

Çeşitli diğer sendromlar, orta-ağır büyüme geriliği ile ilişkili olabilir. Bunların arasında; Bloom sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Leprekaunizm (insülin reseptör geninin mutasyonları), Ellis-Van Creveld sendromu, Aarskog sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Mulibrey nanizm (Perheentupa sendromu), Dubowitz sendromu ve Johanson-Blizzard sendromu bulunmaktadır. Bu bölümde tartışılan sendromlar konusunda, daha detaylı bilgiler Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) web sitesinden edinilebilir (82).

Plasental yetmezlik ve maternal faktörler de zayıf fetal büyümeye sebep olabilir. Bu süt çocukları her ne kadar "primordiyal büyüme gerilikleri"nden daha iyi büyüme potansiyeline sahip olsa da, postnatal büyüme her zaman normal olmamaktadır. Maternal beslenme, fetal büyümenin önemli bir etkenidir ve sadece fetüste değil, doğduktan sonraki ilk bir yılın sonuna kadar da büyüme üzerinde

etkilidir (82). Fetal büyüme gecikmesi aynı zamanda hamilelikte alkol (83), kokain (84, 85), esrar ve sigara tüketilmesi (86) sebebiyle de olabilir. Bu gibi ilaç ile indüklenen fetal büyüme gecikmesinin mekanizmaları belirsizdir fakat bunun sebepleri arasında muhtemelen uterin vazokonstriksiyon, vasküler yetmezlik, abruptio plasenta ve membranların prematür rüptürü bulunmaktadır. Maternal sigara kullanımı istatistiksel olarak düşük fetal boyutların önemli bir etkeni olsa da tek başına ağır IUGR'a yol açması muhtemel değildir fakat BH-IGF-1 aksına etki ettiği gösterilmiştir (87).

Intrauterin büyüme geriliğinin etkileri, düşük fetal boyutların da ötesine geçebilir. Adolesan öncesinde IUGR'a ikincil büyüme geriliği açısından değerlendirilen 47 çocuk üzerinde yapılan bir geriye dönük çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da; 23 erkeğin yetişkin boyu ortalama 162 cm ve 24 kızın yetişkin boyu ise ortalama olarak sadece 148 cm olarak bulunmuştur (88). SGA olmak ve boy olarak akranlarını yakalayamamak BH tedavisi endikasyonlarıdır (89). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda SGA olan süt çocuklarında; hipertansiyon, yetişkin başlangıçlı diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu bulunmuştur (88, 89). Fakat IUGR'ın bu hastalıkların sebebi mi, yoksa altta yatan doğumsal bir metabolik hastalığın semptomları mı olduğu tam olarak bilinmemektedir.

İskelet büyümesinin düzenlenmesi birden fazla faktöre bağlıdır ve bunların arasında; hormonlar ve büyüme faktörleri, beslenme, genel sağlık ve çok çeşitli diğer çevresel faktörler bulunmaktadır. İskelet büyümesinin kalıtsal açısı değerlendirilirken bile çocukluktaki büyümenin (ve ayrıca nihai boyun) poligenik bir doğaya sahip olduğu açıkça görülmektedir. Tüm genomu kapsayan birçok ilişkilendirme çalışması yapılarak büyümenin genetik temeli açıklanmaya çalışılmıştır fakat bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar, yetişkin boyda sadece %2,9 ile %3,7 arasındaki bir değişkenliği açıklayabilmektedir. Her ne olursa olsun, ebeveyn boyunun kişinin uzunluğuna direk etkisi olduğu normalde aşıkardır ve çocuğun büyüme şekli, ailesinin büyümesi ve boyu bağlamında değerlendirilmelidir. Daha önce açıklandığı üzere kişinin hedef boyunu belirlemek için ebeveyn boylarını kullanan formüller geliştirilmiştir ve çocuğun boyu ile ebeveynlerinin boyunu kıyaslayan büyüme eğrileri bulunmaktadır (90). Genel bir kural olarak, akranlarıyla

veya ebeveynleriyle açıkça uyumsuz bir şekilde büyüyen bir çocuğun ileri değerlendirilmeye ihtiyacı vardır.

Zeka geriliği ile karakterize birçok organik hastalık genetik geçişlidir. Bu listede birçok endokrin sebep vardır ve bunlar arasında; *BHR* genindeki mutasyonlara bağlı *BHI* (BH duyarsızlığı), *BH-1* gen mutasyonları ve delesyonları, *PROPI* ve *POUIF1* gen mutasyonları, psödohipoparatiroidizm ve ailesel tiroid hormon eksikliği bulunmaktadır. Boy kısalığı ile karakterize olup endokrin olmayan birçok hastalık da genetik geçişli olabilir ki bunlar; osteokondrodiziplaziler, IUGR ilişkili dismorfik sendromlar, diyabetes mellitus, metabolik hastalıklar, renal hastalık, talasemi ve diğerleridir. Bu yüzden boy kısalığının genetik geçişli olduğunun anlaşılması, hekimin altta yatan büyüme geriliği sebebini belirleme sorumluluğunu tek başına kaldırmaz.

### **1.3.2. Sekonder Büyüme Bozuklukları**

#### **1.3.2.1. Malnütrisyon**

Dünya çapında yeterli beslenememe sıklığına bakılacak olursa, yetersiz kalori veya protein alımının, büyüme geriliğinin açık ara en sık sebebi olduğu şaşırtıcı değildir. Marasmus kalori eksikliği olan vakalara denir fakat buna genellikle protein yetmezliği de eşlik eder. Öte yandan Kwashiorkor, yetersiz protein alımıdır fakat kalori yetmezliği de olabilir. Sıklıkla bu iki hastalık örtüşür.

Protein enerji malnütrisyonunun tipik özelliği olan gelişme geriliğinde sıklıkla bazal veya uyarılmış serum BH konsantrasyonları artmıştır (91). Genel malnütrisyonunda (marasmus) ise BH konsantrasyonları normal ya da hatta düşük bile olabilir (92). Ne olursa olsun, her iki durumda da serum IGF-1 konsantrasyonları tipik olarak düşüktür (93). Bunun bir sonucu olarak normal ya da artmış BH seviyeleri varlığında düşük serum IGF-1 konsantrasyonu olan vakalarda malnütrisyon, büyüme hormon insensitivitesinin bir çeşidi olarak düşünülebilir. Yükselmiş serum BH konsantrasyonlarının, BH'nin anti-insülin ve lipolitik etkileri sayesinde protein tasarrufu yapması için adaptasyon cevabı olduğu öne sürülmüştür. Düşük serum IGF-1 konsantrasyonları ise değerli kalorilerin büyümeden hayatta kalmaya kaydırıldığı bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir. Bu adaptasyon mekanizmaları, malnütrisyon süreçleri sırasında serum IGFBP değişimleri ile daha da güçlendirilebilir (94).

Yetersiz kalori veya protein alımı büyüme geriliği ile karakterize olan birçok kronik hastalığı kötüleştirir. Anoreksi böbrek yetmezliğinin ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yaygın bir özelliğidir fakat bu durum ayrıca; siyanotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, santral sinir sistemi (CNS) hastalığı ve diğer hastalıklar ile ilişkili olabilir. Bu hastalıkların bazıları, normal büyüme ve gelişme için gerekli özel bir diyet bileşeninin eksikliği ile karakterize olabilir ki bunlara; çinko, demir ve çeşitli vitaminler örnek verilebilir.

Yemek modasında yetersiz beslenme gönüllü olarak da yapıyor olabilir ki bu da diyet dediğimiz durumdur (95). Kalori kısıtlaması adolesan kızlar (örneğin jimnastikçiler ve balerinler) arasında özellikle yaygındır ve bu dönemde obezite ilişkili endişe ile alakalı olabilir. Anoreksiya nervoza ve bulimia, "gönüllü" kalori kısıtlamasının uç noktalarını temsil etmektedir ve yetersiz besin alımı eğer epifiz füzyonundan önce olursa yaygın olarak büyüme geriliği ile ilişkilidir. Adolesan dönemde bile bu hastalıklar; gecikmiş puberte veya menarş ve çeşitli metabolik değişimler ile karakterize olabilir.

### **1.3.2.2. Kronik Hastalıklar**

#### **Malabsorbsiyon**

Kalori veya protein emilim yetmezliği ile ilişkili olan bağırsak hastalıkları, daha önce bahsedilen sebeplerle tipik olarak büyüme geriliğine yol açar (94). Büyüme geriliğinin malabsorbsiyon veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığının diğer birçok bulgusundan daha önce görülmesi nadir bir durum değildir. Bu yüzden bu gibi hastalıklar özellikle gluten indüklenmiş enteropati (çölyak hastalığı) ve reyonel enterit (Crohn hastalığı) açıklanamayan boy geriliğinin ayırıcı tanısında mutlaka olmalıdır. IGF-1 serum konsantrasyonları (96) düşük olabilir bu da malnütrisyonu yansıtır. Bu yüzden bu hastalıkları BHE veya ilişkili hastalıklardan ayırmak kritik öneme sahiptir.

Malabsorbsiyonun belgelenmesi için fekal kalori kaybının, özellikle de fekal yağın gösterilmesi gereklidir. Çölyak hastalığının tanısı nihai olarak ince bağırsak biyopsisi ile karakteristik mukoza düzleşmesinin gösterilmesi ile konur. Gluten terk edildikten sonra jejunal mukozanın normalleşmesi ve glutenin tekrar alımı sonrası anormalliklerin tekrar görülmesi tanıyı doğrular. Antigliadin antikorların çölyak

hastalığında kullanımı, düşük özgüllüğü yüzünden hayal kırıcı olmuştur fakat doku transglutaminaz antikoru oldukça yararlıdır.

Öte yandan bazıları açıklanamayan büyüme geriliği olan, 5 yaş altı tüm vakalarda çölyak hastalığını dışlamak için jejunal biyopsi yapılmasını önermiştir fakat bu derece agresif bir yaklaşım genellikle gerekli değildir (97). Genel olarak biyopsilerin 2 yaş altında diyare ve steatore öyküsü olan, D-xylose absorpsiyon testi anormal olan ve transglutaminaz antikoru pozitif olan hastalar için saklanması bir alternatif olabilir (98). Crohn hastalığının karakteristik büyüme geriliği muhtemelen malabsorpsiyon, anoreksi, kronik inflamasyon, eser element azlığı ve glukokortikoid kullanımının bir bileşimi sonucu oluşmaktadır (99). Daha önce belirtildiği gibi büyüme geriliği ateş, karın ağrısı ve ishal gibi diğer klinik durumların öncesinde başlayabilir. Artmış bir eritrosit sedimentasyon hızı, yararlı bir ipucu olabilir fakat nihai tanı için endoskopi ve biyopsi gerekir.

#### **Kardiyovasküler Hastalık**

Siyanotik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği, büyüme geriliği ile ilişkili olabilir (100). Kardiyak defektler genellikle konjenital olduğundan, çoğu süt çocuğunda dismorfik özellikler ve IUGR ile ilişkili sendromlar bulunur. Postnatal büyüme geriliği genellikle hipoksiye ve yetmezlikteki kalbin artmış enerji ihtiyacına bağlanabilir. Bu durumlara çoğu zaman besleme zorlukları da eşlik eder ve büyümeyi daha da kötüleştirir.

Düzeltilen cerrahi sonucunda sıklıkla bir "yakalayıcı" büyüme fazını takiben normal büyüme olur. Maalesef bazen süt çocuğu belirli bir boyuta erişene kadar cerrahinin ertelenmesi gerekir ve bunun sonucunda cerrahinin büyüme geriliğini düzelttiği fakat süt çocuğu küçük olduğu için cerrahi yapılamadığı bir ikilem ortaya çıkmış olur. Bu gibi durumlarda cerrahi öncesi büyümeyi en üst düzeye çıkarmak için kalori desteğine çok dikkat edilmesine ve hipoksi ile kalp yetmezliğinin olabildiğince düzeltilmesine dikkat edilmelidir.

#### **Böbrek Hastalığı**

Böbrek fonksiyonlarını etkileyen birçok klinik durum, önemli derecede büyüme geriliğine yol açabilir (101). Üremi, Fanconi sendromu ve renal tübüler asidoz gibi klinik durumlarda diğer bulgular bariz değilken büyüme geriliği görülebilir. Böbrek hastalığının birden fazla mekanizma aracılığıyla büyüme

geriliğine sebep olması muhtemeldir ki bunların içinde; azalmış kalori alımı, normal büyüme için gerekli elektrolitlerin kaybı, metabolik asidoz, protein kaybı, yetersiz 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu, insülin direnci, kronik anemi ve bozulmuş kardiyak fonksiyon sayılabilir.

Eskiden yapılmış çalışmalarda, üremide serum IGF konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmişken; artık bu hatalı tespitin, değerlendirme öncesi IGF peptidlerinin IGFBP'lerden yeterince ayrılmaması sebebiyle olduğu anlaşılmıştır. Serum IGF-1 ve IGF-2 konsantrasyonları genellikle normal limitlerdedir fakat serum IGFBP'lerindeki (özellikle de IGFBP-1'deki) artış, IGF etkilerinin baskılanmasına sebep olabilir. Çeşitli nefritik ve nefrotik hastalıklarda kullanılan kronik glukokortikoid tedavisi, renal hastalıkların karakteristik özelliği olan büyüme geriliğini daha da artırabilir (102).

Renal disfonksiyonun başlama yaşı, sonuç olarak gerçekleşecek büyüme geriliğinde bir faktördür. Erken yaşta renal fonksiyon bozulması tipik olarak daha ileri derecede büyüme geriliğine yol açar, muhtemelen yıllar içinde büyüme geriliği etkilerinin birikmesine bağlıdır. Bunun akabinde renal yetmezliğin düzeltilmesi her zaman, tam olarak akranların yakalanmasına olanak tanımaz. Onbeş yaşından önce böbrek naklinin yapıldığı bir çalışmada (Ortalama olarak hemodiyalize başlama yaşı 10.6 ve en erken transplantasyon yaşı 11.8), boy SD skorları önemli derecede iyileşmemiştir. Renal bozuklukları olan kişilerin %75'inin yetişkin boyları 3 persentil altındaydı.

Büyüme hormonu veya IGF eksikliği renal hastalıklardaki büyüme geriliğinin sebebi olmasa da BH tedavisinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu gibi tedaviler muhtemelen IGF peptidlerinin IGFBP'lere molar oranını artırmakta ve böylece potansiyel olarak IGFBP'nin inhibitör etkilerinin üstesinden gelmektedir.

### **Hematolojik Bozukluklar**

Orak hücreli anemi gibi kronik anemiler büyüme geriliği ile karakterizedir (103). Bu hastalıklarda büyüme geriliğinin sebepleri arasında muhtemelen; dokulara oksijen taşınımının bozulması, kardiyovasküler sistem iş yükünün artması, artmış hematopoezin enerji gereksinimi ve bozulmuş beslenme yer almaktadır. Kronik aneminin sonuçlarına ek olarak talasemi ayrıca; kronik transfüzyonlar ve eşlik eden hemosiderozun sebep olduğu endokrin yetmezlikler ile de karakterize olabilir.

Hemoglobini normale yakın tutma ve şelasyon terapisi uygulama yönündeki tüm çabalar sonucunda büyüme geriliği yine de talaseminin özellikle de adolesanlarda yaygın bir özelliği olarak kalmıştır. Muhtemelen kronik anemi ile bozulmuş IGF-1 sentezi, hipotiroidi, gonadal yetmezlik ve hipogonadotropik hipogonadizm bileşenlerinin hepsi büyüme geriliğine birlikte etki etmektedir.

### **Diyabetes Mellitus**

Diyabet kronik olarak kötü bir şekilde kontrol edilen çocuklarda büyüme geriliği gözlenebilir (40). Buna Mauriac sendromu denir ve bu sendrom diyabetes mellitus, ağır büyüme geriliği ve aşırı hepatik glikojen depolanmasına bağlı hepatomegali özellikleri gösteren çocukları tanımlar. Bu şekilde çarpıcı büyüme geriliği, diyabette alışılmadık bir durumdur ve genelde büyüme geriliği hafiftir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi büyüme geriliği muhtemelen hiperglisemiye bağlı kalori kaybı, çölyak hastalığı, kronik asidoz, artmış glukokortikoid üretimi, hipotiroidi ve puberte tarda şeklinde ikincil malabsorbsiyon gibi patofizyolojik süreçlerin bir bileşimini temsil etmektedir. Modern tedavi yöntemleri diyabetes mellitus hastası çocuklarda büyüme geriliği ve puberte tarda sıklığını belirgin bir şekilde azaltmıştır.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein (IGFBP-1) normalde insülin tarafından baskılandığı için kronik hipoinsülinemi sonucunda serum IGFBP-1 konsantrasyonları artar ki bu da IGF etkilerini baskılayabilir. Ek olarak insülin, BHR'yi de düzenlemektedir ve hipoinsülinemi bu mekanizma ile sıklıkla düşük IGF-1 seviyelerine neden olmaktadır (104). Buna rağmen, glisemik kontrol ve iskelet büyümesi arasındaki ilişki şaşkırtıcı bir şekilde güvenilmezdir ve diyabeti hemen hemen hiç kontrol edilmemiş olan birçok çocuk, iyi büyüyor görünmektedir (105). Bunu açıklamak için sadece, bu gibi hastaların hipoinsülinemiye rağmen bir şekilde normal intraselüler beslenme sağlayabildikleri tahmin edilebilir.

### **Doğumsal Metabolik Hastalıklar**

Protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının doğumsal hastalıklarına büyüme geriliği eşlik edebilir ve bu ileri derecede olabilir. Glikojen depo hastalıkları, mukopolisakkaridozlar ve mukolipidozların tamamında büyüme geriliği görülebilir. Birçok doğumsal metabolik hastalık da ciddi iskelet displazisi ile ilişkilidir.

### **Akciğer Hastalığı**

Kistik fibrozis, akciğer hastalığı ile ilişkili büyüme geriliğinin klasik örneğidir fakat büyüme geriliği şüphesiz ki akciğer ve pankreas disfonksiyonunun birlikte etkisini temsil etmektedir (106). Kistik Fibrozis Vakfı, kistik fibrozis hastalarının %18'inin boy olarak 5 persentilin altına, %23'ünün ise kilo olarak 5 persentilin altına düştüğünü bildirmiştir. Ek olarak diyabet, steroid kullanımı ve sık geçirilen enfeksiyonların tamamı kistik fibrozisde büyüme geriliğine etki etmektedir. Kronik hipoksemi ile ilişkili tüm durumlarda büyüme geriliği oluşabilir. Kronik astımı olan çocuklarda uzun dönem glukokortikoid kullanımı şüphesiz ki büyüme geriliğinin önemli bir sebebini oluşturmaktadır. Astımı olan çocuklarda sıklıkla büyüme geriliği ve ergenlikte akranlarını yakalayacak şekilde büyüme görülür.

### **Kronik Enfeksiyon**

Çoğu gelişmekte olan ülkede, intestinal ve sistemik parazitler (örneğin şistozomiazis, kancalı kurt veya nematodlar) ile kronik enfestasyonlar sonucunda beslenme ve büyüme geriliği ortaya çıkar.

### **1.3.2.3. Endokrin Hastalıklar**

#### **Hipotiroidi**

Yetişkin miksödeminde bulunan karakteristik özelliklerin çoğu, edinilmiş hipotiroidi hastalığı olan çocuk hastalarda bulunmamaktadır. Kronik edinilmiş hipotiroidinin en yaygın ve en belirgin bulgusu büyüme geriliğidir ve bu ileri derecede olabilir (107). Konjenital hipotiroidisi olan süt çocuklarında postnatal büyüme geriliği görülebilir fakat hipotiroidi için yenidoğan tarama programlarının gelişmesi sonucunda bu gibi hastalar genel olarak erken tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Edinilmiş hipotiroidide büyüme geriliğinin klinik olarak görünür hale gelmesi yıllar sürebilir. Fakat büyüme geriliği başladığında genellikle ağır ve ilerleyici olur.

Rivkees ve ark. (107), hipotiroidi tanısı ile büyüme geriliğinin belgelenmesi arasında ortalama 4,2 yıllık bir ara olduğunu bulmuşlardır. Tanı sırasında kızlar yaşlarına göre ortalama boyun  $4,04 \pm 0,5$  SD, erkekler ise yaşlarına göre ortalama boyun  $3,15 \pm 0,4$  SD altındaydı (bu hastalık kızlarda kısa boy tanısının erkeklerden daha geç konulduğu birkaç hastalıktan biridir). Kronik hipotiroidi her ne kadar gecikmiş puberte ile karakterize olsa da puberte prekoks ve hatta prematür menarş



bile hipotiroidili çocuklarda görülebilir ki buna Van Wyk-Grumbach sendromu denir. Fakat bu kliniğe sahip erkeklerde görece minimal virilizasyonla birlikte testisler büyümüş olabilir. Bu muhtemelen FSH reseptörünün predominant etkisine bağlıdır. Ağır primer hipotiroidisi olan bazı bayanlarda büyük, tekrarlayıcı over kistleri görülebilir (108). Kemik yaşı genellikle her iki cinsiyette de belirgin gecikme gösterir. Yüksek serum TSH seviyesi ve puberte öncesi LH konsantrasyonları Van Wyk-Grumbach sendromu ile uyumludur ki buradaki yüksek TSH direk olarak FSH reseptörüne etki ederek puberte prekoksia aracılık edebilir.

Primer hipotiroidi tanısının onaylanması genellikle kolaydır. Serum T4 seviyeleri düşmüştür ve TSH konsantrasyonları yükselmiştir. Antitiroid antikorların bulunması Hashimoto tiroiditi ile uyumludur ve bu durum çocuklarda edinilmiş hipotiroidinin en sık sebebidir. Sırasıyla TSH ve TRH yetmezliğine bağlı olarak izole sekonder ve tersiyer hipotiroidi, edinilmiş hipotiroidilerin çok nadir nedenleridir. Vakaların bir kısmında; TSHβ veya TRH reseptörünü kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır.

Levotiroksin ile yerine koyma tedavisi sonrasında hızlı bir yakalayıcı büyüme süreci olur. Bu memnun edici cevaba rağmen hızlanmış büyüme çoğunlukla tam büyüme potansiyelini geri getirmez ve bunun asıl sorumlusu tedavinin ilk 18 ayında kemik yaşındaki hızlı artıştır ve bu artış pubertede de devam eder. Rivkees ve ark.'nın (107) yaptığı bir çalışmada, ilk olarak ortalama olarak 11 yaşında tedavi edilen çocukların yetişkin boyları cinsiyet ortalamasının yaklaşık olarak 2 SD altında kalmıştır. Bu nihai boylar, ortalama ebeveyn boylarından ve Bayley ile Pinneau'nun verilerine göre tahmin edilen yetişkin boylarından önemli derecede düşüktür. Bu yüzden levotiroksinin normal replasman dozundan daha düşük dozlarda verilmesi veya adolesan ile epifiz kapanmasının farmakolojik olarak geciktirilmesi uygun olabilir.

### **Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun sebebi; ACTH aşırı salınımı da olsa, primer adrenal tümör de olsa, glukokortikoid tedavisi de olsa, glukokortikoid fazlalığının iskelet büyümesi (108) üzerinde çok önemli etkileri vardır. Glukokortikoidlerin direk olarak epifizlere etki ettiği düşünülür çünkü BH sekresyonu tipik olarak normaldir ve IGF peptidleri ile IGFBP'lerin serum konsantrasyonları genellikle etkilenmemiştir. Bunu

destekleyen bir gözlem de, aşırı glukokortikoidlere bağlı uzama baskılayıcı etkileri BH tedavisi tek başına tamamen düzeltmez. Glukokortikoidlerin epifizler üzerindeki "toksik" etkileri, kronik glukokortikoid fazlalığı bittikten sonra bile bir kısmı sebat eder ve hastalar sıklıkla hedef boylarını yakalayamazlar (109).

Glukokortikoid fazlalığı ne kadar şiddetli ve ne kadar uzun süreli olursa, hastanın tam olarak hedef boyunu yakalaması o kadar az mümkün olmaktadır. Bu yüzden altta yatan hastalığın tedavisinde kullanılacak en az glukokortikoid kullanılarak, aşırı glukokortikoid maruziyetinin sınırlandırılması önemlidir. Günaşırı tedavi steroid tedavisi kullanılarak bu kısmi olarak başarılabilir. Cushing sendromunun karakteristik bulguları (örneğin trunkal obezite, azalmış kas kitlesi, stria, kolay morarma, ince deri, hipertansiyon ve osteoporoz) iyi bilinmektedir. Yüksek miktarlarda glukokortikoid salgılayan adrenal tümörler ayrıca sıklıkla aşırı androjen de üretirler ki bu da glukokortikoidlerin büyüme üzerindeki baskılayıcı etkilerini maskeleyebilir fakat aynı zamanda epifiz kapanmasını ilerletir.

Şunu da belirtmek gerekir ki erişkinlerde Cushing sendromunda görülen klinik bulgu ve semptomların çoğu çocuklarda olmayabilir ve çocuklarda diğer bulgular olmadan sadece boy uzamasında durma olabilir. Egzojen obezitede normal veya hatta hızlanmış iskelet büyümesi mevcut iken Cushing sendromunda obezite ortaya çıktığında genellikle bariz bir büyüme yavaşlaması da görülür (110).

### **Psödohipoparatiroidizm**

Psödohipoparatiroidili hastaların kliniğe başvuru zamanında büyüme geriliği sık bir bulgudur. Klasik formunda bu hastalık, büyüme geriliği ve karakteristik dismorfik özellikler ile paratiroid hormonuna (PTH) karşı son organ direncine sekonder hipokalsemi ve hiperfosfatemi bir arada görülür. Psödohipoparatiroidili çocuklar santral obezitesi olan kısa boylu çocuklardır. Sıklıkla kısa metakarpalleri, subkutan kalsifikasyonları, yuvarlak yüz ve zeka gerilikleri tanımlanır. TSH direnci sonrası gelişen hafif hipotiroidi de büyüme geriliğini kötüleştirebilir (110).

### **D vitamini eksikliğine bağlı rikets**

D vitamini eksikliği tarihi olarak anormal kemik gelişimi ve boy kısalığının sebeplerinden biridir. Çoğunlukla bu durum büyüme geriliğinin diğer sebepleri ile birlikte ki buna örnek verecek olursak; malnütrisyon, prematürite, malabsorbsiyon, hepatik hastalık ve kronik böbrek yetmezliği sayılabilir (111). Tipik

olarak, güneş ışığına yeterince maruz bırakılmayan ve yeterince vitamin D takviyesi almayan süt çocuklarında D vitamini eksikliği tek başına oluştuğunda riketsin karakteristik kemik bulguları barizdir; alın belirginleşmesi, kraniotabes, raşitik tespih ve bacakların yaylanması (111).

### **Hipofosfatemik rikets**

Bu hastalık fosfatın renal tübüler reabsorbsiyonunun azalması sonucu oluşur. Klinik genel olarak erkeklerde daha ağırdır ve boy kısalığı ile bacakların belirgin yaylanması vardır fakat diğer raşitik bulgular da olabilir (111). D vitamini tedavisi iskelet anomalisi ve metabolik anomalileri tek başına düzeltemez Tedavide oral fosfat replasmanı gereklidir fakat böyle bir tedavi sıklıkla bağırsaklardan kalsiyum emiliminde azalmaya yol açar. Oral fosfata ek olarak vitamin D, özellikle de 1,25 (OH) 2 VitD (kalsitriol), verilmesi fosfat emilimini artırır ve hipokalsemiyi önler. BH tedavisi ile yapılan ilk çalışmalar (en azından kısa dönemde) iskelet büyümesini iyileştirdiğini göstermiştir.

### **IGF Eksikliği**

Tiroid hormonu ve IGF-1, iskelet büyümesinin ana araçları olarak görünmektedir. IGF sisteminin çeşitli bileşenlerinin genlerini hedef alan çalışmalar sonucunda, prenatal ve postnatal büyümede IGF aksının kritik rolü kesinlik kazanmıştır (112). IGF'lerin intrauterin ve postnatal büyümedeki kritik rolünü göz önüne alarak 1996 yılında Rosenfeld, büyüme geriliği olan çocuğun tanısız değerlendirilmesindeki kritik faktörün: IGF eksikliğinin tanımlanması olduğunu öne sürmüştür. IGF-1 eksikliği hipotalamik disfonksiyon, hipofizer BHE veya primer veya sekonder BH insensitivitesi sebebiyle olabilir. Hipotalamik ve hipofizer disfonksiyonların ayrımı her zaman tam olarak mümkün olmamaktadır çünkü her iki organ da aynı patolojik sürece dahil olabilmektedir. Ek olarak, hipotalamus ve hipofizin embriyonik gelişimi birbirine bağımlı görünmektedir (113, 114).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 tayini oldukça yararlı ve batı ülkelerinde boy kısalığında ilk istenecek tetkiklerdendir. Yurdumuzda da giderek daha fazla kullanıma girmektedir. IGF-1, özellikle BH eksikliğinde tarama testi olarak kullanılabilir. IGF-1'in normal ortalama değerden 2 SD den daha küçük olması BH eksikliğini %75 oranında düşündürür (115, 116). IGF SD nin -1 ve -2 arasında olması durumunda BH eksikliği kuşkuludur. IGF'nin normal düzeyini

değerlendirirken çocuğun yaşı ve puberte durumunu göz önüne almak gerekir. Malnütrisyonda, hipotroidide, çöliak, crohn gibi hastalıklarda IGF-1 düşük düzeylerde dir (117).



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Elazığ il merkezinde bulunan Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 01.06.2013 ile 01.06.2017 tarihleri arasında kayıt altına alınan 13363 hasta dosyası tarandı. Dosya taramasında başvuru boyu  $\leq -2$  SDS olan veya izleminde  $-2$  SDS altına düşen 3166 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Boy kısalığı saptanan çocukların dosyalarından klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde çalışmaya alınacak hastalarda kullanılacak verileri kapsayan olgu çalışma formu hazırlandı Elektronik ortamda çalışma döneminde çocuk endokrinoloji polikliniğinde ICD-10'a göre E34.3 (boy kısalığı, başka yerde sınıflanmamış), E43 (protein enerji malnütrisyonu, başka yerde sınıflandırılmamış) ve E23.0 (hipopitüitarizm) tanı kodu ile değerlendirilmiş tüm çocukların verileri incelendi. Başvuruda boy kısalığı olmayanlar (Boy  $> -2$  SDS) çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki çocukların başvuru yaşı, cinsiyeti, doğum boyu, doğum ağırlığı, antenatal/natal/postnatal özellik, boy SDS, kilo SDS, VKİ SDS, başvuruda kemik yaşı, ön görülen final boyu, boya göre ağırlıkları, anti doku transglutaminaz IgA, idrar analizi, TSH, serbest T4, kreatinin, ALT, eritrosit sedimentasyon hızı, fizik muayene bulguları, izlemdeki oksolojik verileri, anne-baba boyu, kullandığı ilaçların bilgisi, izlem süreleri, oluşturulmuş formlara aktarıldı ve konulan nihai tanıları karşılaştırılmalı olarak incelendi.

### 2.1. Antropometrik Değerlendirme

Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde çocuklar görevli çocuk endokrin hemşiresi tarafından poliklinik değerlendirmelerinde; boy ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda bir kenarında mezür bulunan, ayak kısmı hareketli özel boy ölçüm masasında ölçülmektedir. İki yaş üzerinde boy ölçümü ise ayakkabıları çıkartılarak, topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapılmaktadır. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Freely marka), iki yaşından büyük çocuklarda ise 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile tek kat giysi bırakılarak ölçüldü.

Çocuklarda üst/alt (Baş-pubis/Pubis-topuk) oranı ve kulaç-boy farkı normal hesaplandı. Normalde üst/alt oranı doğumda 1,7, üç yaşında 1,3, yedi yaşında 1,0

veya 0,9 civarındadır. Pubertede 1.08 olup vücudun orta noktası simfizis pubise yakındır. Kulaç-boy farkı ise yedi yaşından önce -3 cm, 8-12 yaşları arasında 0 cm, 12 yaşından sonra kızlar için +1 cm, erkekler için +4 cm civarındadır. Bu bilgilere göre orantılı\orantısız boy kısalığı ayrımı yapıldı (118).

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.

Türk eğrileri kullanılarak, standart sapma skoru hesaplandı. Olguların boyunun yaş ve cinsine göre toplum için belirlenmiş ortalama değerden farkının yaş ve cinsine göre toplum için standart sapmasına oranı alınarak, o bireyin boy standart deviasyon skoru elde edildi. Normal aralık -2 SDS ve +2 SDS arası olarak alındı (12). Boy uzunluk standart sapma skorları yaş ve cins için referans büyüme verileri kullanılarak hesaplandı. Boy  $SDS \leq -2$  olan kısa çocuklar kısa boylu olarak tanımlandı. Boy uzunluğunun -3 SDS ve altında olması ağır boy kısalığı (ABK) ve VKİ -2 SDS ve altında olan çocuklar malnütrisyon olarak tanımlandı.

Anne ve baba boy verileri, çocukların hedef boy persentilleri hesaplandı. Anne ve baba boy ölçümleri aynı şekilde SECA 216 model stadiyometre ile ölçüldü. Hedef boy, ebeveynlerin ortalama boylarına erkekler için 6,5 cm eklenerek, kızlar için 6,5 cm çıkarılarak bulundu. Çocuğun hedef boyunun ortalamanın 2 SDS altında olması ailevi boy kısalığı olarak tanımlandı.

Çocukların puberte evreleri Tanner evrelemesi ile yapıldı. Kızlarda meme gelişimi Tanner II ve üzeri, erkeklerde ise testis hacmi 4 ml ve üzeri hastalar pubertal olarak kabul edildi.

Kemik Yaşı Tespiti, Greulich Pyle atlası ile Çocuk Endokrinoloji Uzmanı tarafından sol el-el bilek grafisi kullanılarak yapıldı.

Öngörülen hedef boy çocuğun o anki kemik yaşı ve güncel boyu kullanılarak ve Bayley ve Pinneau yöntemi ile hesaplandı (26).

Çocuk Endokrinoloji Boy Kısalığı Başvuru Formuna işlenmiş olan veriler değerlendirildi. Bu değerlendirmede antropometrik verilerle, tanısal özellikler arasındaki ilişki çocukların final tanıları ile cinsiyetlerini göz önünde bulundurularak gruplandırılıp karşılaştırılması amaçlandı.

## 2.2. Tanılar

Hastalar, laboratuvar ve klinik bulgulara göre aşağıda belirtilen kriterlere göre sınıflandırıldı.

### A.Normalin varyantı

*Ailevi Boy Kısalığı:* Hedef boyu  $\leq -2$  SDS olanlar

*Konstitüsyonel Boy Kısalığı (Yapısal Büyüme Geriliği):*

Boy kısalığı olan fakat uzama hızı normal, kemik yaşı takvim yaşından geri, boy kısalığını açıklayacak başka bir nedeni olmayan ve final boyunun hedef boyuna ulaşacağı öngörülen olgular

*Ailevi+Konstitüsyonel Boy Kısalığı:* İkisinin de birlikte olduğu olgular

### B.Sendromik boy kısalığı

Karyotip ile kesinleşmiş majör kromozom anomalisi saptanan hastalar (Turner, Down sendromu vb.)

*Noonan Sendromu:* Van der Burgt kriterleri ile klinik tanı konulan veya moleküler genetik incelemelerde Noonan sendromu ile ilişkili mutasyon saptanan hastalar (76).

*Silver Russell Sendromu:* Price ve ark. (70) 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) veya moleküler genetik incelemelerde ilişkili mutasyonun saptandığı hastalar (70).

*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. persentilin altında olanlar ve düşük doğum ağırlığı; gestasyon haftasına bakılmaksızın 2500 gramın altında olanlar olarak alındı.

### D. Kronik Hastalıklar

- Renal nedenler; kronik böbrek yetmezliği, tubulopatiler, nefrotik sendrom
- İmmün yetmezlikler
- Kronik akciğer hastalığı / kistik fibrozis
- Nörolojik sorunlar; hidrocefali, epilepsi, serebral palsy vb.
- Doğumsal metabolik hastalıklar

- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Bağ doku hastalıkları
- Malignite
- Diğer kronik hastalıklar

#### **E. Endokrin Sorunlar**

- Büyüme hormonu eksikliği
- Büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu
- Büyüme hormonu duyarsızlığı
- Çoklu hipofiz hormon eksiliği
- Beyin tümörlerine ikincil hipofizer hormon eksiklikleri
- Hipogonadotropik hipogonadizm
- Hipotiroidi

#### **F. İskelet Displazisi**

#### **G. Malnutrisyon / Malabsorbsiyon**

#### **H. İdiyopatik**

Çalışma sonunda tüm çocuklar bir çocuk endokrin uzmanı tarafından değerlendirildi.

#### **2.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows” istatistik programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan verilerde, ortalama±standard sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Ortalamaların karşılaştırmasında Student’s t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann -Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **2.4 Etik Kurul Onayı**

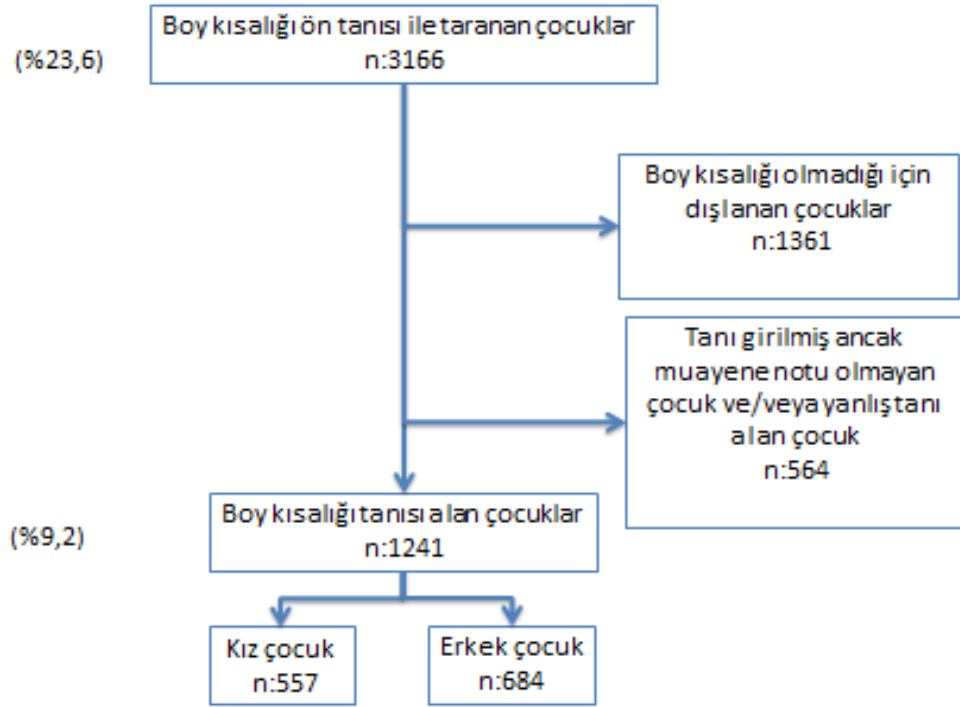
Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 11.01.2017 tarihinde gerekli onaylar alındı (Karar no:180505- Fırat Üniversitesi). (Ek 1)



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Elazığ il merkezinde bulunan Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğinde 01.06.2013 ile 01.06.2017 tarihleri arasında değerlendirilerek dosya açılan 13363 (tüm başvuran çocuklar) çocuklardan 3166'sına (%23,6) boy kısalığı tanısı girildiği görüldü. Boy kısalığı olmayan 1361 çocuk ve 564'ü de tanı girilip muayene notu yazılmayan ve/ veya yanlış tanı girilen çocuklar çalışmadan çıkartıldı. Çalışmadan çıkartılan hastaların 539'u (%48,6) kız idi. Sonuç olarak çalışmaya 557'si kız olan 1241 (%9,2) çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan çocukların seçim akış şeması Şekil 7'de verilmiştir.



23

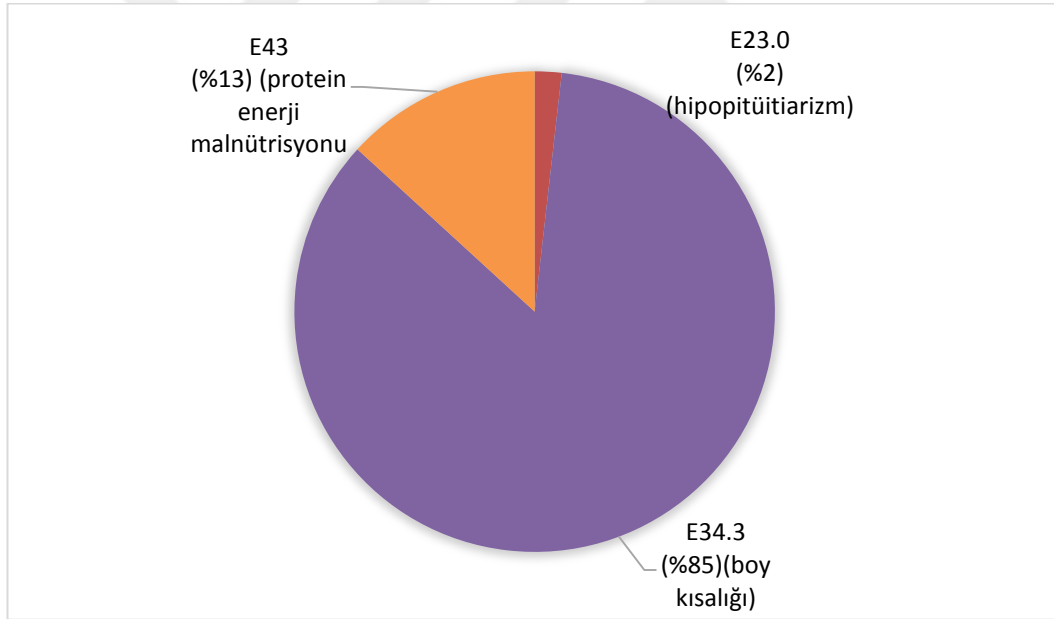
**Şekil 7.** Çalışmaya alınan çocukların seçim akış şeması

Araştırma kapsamına alınan 1241 çocuktan; 617'si (%49,9) boy kısalığı, 584'ü (%47,1) büyüme ve gelişme geriliği şikayeti ile başvurmuştu. Boy kısalığı saptanan çocukların hastaneye başvuru nedenleri Tablo 13'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 13.** Boy kısalığı saptanan çocukların hastaneye başvuru nedenleri

Başvuru nedenleri	N (%)
Boy kısalığı	617 (49,9)
Gelişme geriliği (kilo alım azlığı, boy kısalığı ve kilo alım azlığı)	584 (47,1)
İzole büyüme hormonu eksikliği ile takipli hastalar	9 (0,7)
Hipopitüitarizm tanısı ile takipli (çoklu hormon eksikliği)	7 (0,5)
Anormal kilo alımı	6 (0,4)
Anormal tiroid fonksiyon testi sonucu ile gelen hastalar	5 (0,4)
Diğer	13 (1,0)

Poliklinikte sisteme girilen tanı kodlarına göre bakılan E34.3 (boy kısalığı, başka yerde sınıflanmamış), E43 (protein enerji malnütrisyonu, başka yerde sınıflandırılmamış), E23.0 (hipopitüitarizm) oranları sırasıyla %85, %13 ve %2 saptanmıştır (Şekil 8).



**Şekil 8.** Çocukların tanı kodlarına göre dağılımı

### 3.1.1. Yaş Grupları ve Cinsiyet Oranları

Çocukların başvuru yaşı ortalaması  $9,9 \pm 4,8$  yıl [ortanca 11,2 yıl (aralık: 0,2–18,0)] idi. Kızların ve erkeklerin başvuru yaşı ortalaması sırasıyla;  $9,6 \pm 4,9$  yıl ve  $10,2 \pm 4,8$  yıl olarak bulundu. Kız çocuklarının başvuru yaşları erkeklere göre anlamlı olarak daha küçük yaşta olduğu saptandı ( $p=0,007$ ).

Taranan çocukların başvuru yaşları ilk 6 yaş (grup 1), 6-12 yaş (grup 2) ve 12-18 yaş (grup 3) olarak gruplandırıldı. En sık başvurunun 12-18 yaş grubunda olduğu görüldü. Yaş grupları ve gruplara göre cinsiyet dağılımı Şekil 14'de verilmiştir. Gruplar arasında erkek hasta oranı sırasıyla %50,7, %51,8 ve %60,1 saptanmıştır; yaş grupları arasında anlamlı cinsiyet farkı bulunmaktadır (p=0,007). Taramaya katılan tüm çocuklar birlikte değerlendirildiğinde 12-18 yaş grubu daha sıklıkla, alt grupta değerlendirildiğinde ise erkekler fazla idi. Yaş ile birlikte her iki cinsiyette de başvuru sayısı artmıştı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Boy kısalığı olan 1241 çocuğun cinsiyete ve yaş aralıklarına göre dağılımı

		Yaş Aralıkları			
		0-6 yaş	6-12 yaş	12-18 yaş	Toplam
Kız	n (%)	166 (49,3)	175 (48,2)	216 (39,9)	557 (44,8)
Erkek	n (%)	171 (50,7)	188 (51,8)	325 (60,1)	684 (55,2)
Toplam	n (%)	337 (100,0) (%27,2)	363 (100,0) (%29,3)	541 (100,0) (%43,6)	1241 (100,0) (%100,0)

### 3.1.2. Boy ve Vücut Ağırlığı Değerlendirmesi

Başvuru boy standart sapma skoru (SDS) ortalaması  $-2,78 \pm 0,74$  (-7,99 ve -2,00 arasında) idi. Ortalama boy SDS kızlarda  $-2,80 \pm 0,76$  (-7,85 ve -2,00 arasında), erkeklerde  $-2,77 \pm 0,72$  (-7,99 ve -2,00 arasında) idi ve aralarında fark bulunmamaktaydı (p=0,713).

Taranan tüm çocukların ağırlık SDS ortalaması  $-2,30 \pm 1,15$  (-8,09 ve 4,24 arasında) idi. Başvuru anında kız ve erkek çocuklarının ağırlık SDS ortalaması sırası ile  $-2,21 \pm 1,22$  ve  $-2,37 \pm 1,08$  saptandı. Bu veriler ışığında kız çocuklarının ağırlıkları erkeklere göre daha düşüktü (p=0,015).

Tüm grubun VKİ SDS ortalaması  $-0,87 \pm 1,36$  (-7,31 ve 9,28 arasında) bulundu. Kızların ve erkeklerin VKİ SDS'leri sırasıyla  $-0,73 \pm 1,44$  (-5,94 ve 9,28 arasında) ve  $-0,98 \pm 1,28$  (-7,31 ve 8,32 arasında) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Erkek çocukları başvuruda kız çocuklarına göre daha zayıf olduğu görüldü (Tablo 15).

Taramaya katılan çocuklarda ağır boy kısalığı olan çocukların oranı %27,4 (n:340) idi. Ağır boy kısalığı oranı kızlarda %28,4 (n:158), erkeklerde %26,6 (n:182) (%26,6) bulundu ve cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,476) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Boy kısalığı olan 1241 çocuğun Cinsiyete Göre Yaş, Boy SDS, Ağırlık SDS, VKİ SDS, Ağır Boy Kısalığı sıklığı

	<b>Kız n:557</b>	<b>Erkek n:684</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	9,60 ± 4,90	10,20 ± 4,80	<b>0,007</b>
(ortalama ±SS)	(0,25/18,00)	(0,22/18,00)	
Boy SDS	-2,80 ± 0,76	-2,77 ± 0,72	0,713
(ortalama ±SS)	(-7,85/-2,00)	(-7,99/-2,00)	
Ağırlık SDS	-2,21 ± 1,22	-2,37 ± 1,08	<b>0,015</b>
(ortalama ±SS)	(-7,90/+4,24)	(-8,09/1,85)	
VKİ SDS	-0,75 ± 1,35	-0,99 ± 1,23	<b>0,001</b>
(ortalama ±SS)	(-5,94/4,49)	(-7,31/3,56)	
Ağır boy kısalığı (%)	158 (28,4)	182 (26,6)	0,476

\*SDS: Standart sapma skoru

\*VKİ: Vücut kitle indeksi

\*SS : Standart Sapma

Yaş grupları ve gruplara göre boy SDS değerleri dağılımı grup 1,2 ve 3 deki çocuklarda -3 SDS ile -2 SDS arasında olanların oranı sırasıyla 259 (%76,9), 288 (%79,1) ve 354 (%65,6) saptanmıştır; yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmaktaydı ve 3. grupta boy kısalığı saptanan çocuk sayısı daha fazla idi.

Taramaya katılan çocukların yaş gruplarına göre ABK gruplara göre bakıldığında sırasıyla 78 (%23,1), 76 (%20,6) ve 186 (%34,4) saptandı. Yaş grupları boy SDS'lerine göre istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 16).

**Tablo 16.** Boy kısalığı olan 1241 çocuğun yaş gruplarına göre ağır boy kısalığı sıklığı

<b>Yaş Grubu</b>	<b>N (%)</b>	<b>P</b>
Grup 1	78 (23,1)	0,024
Grup 2	76 (20,9)	0,021
Grup 3	186 (34,4) *	<0,001
Toplam	340 (27,4)	

\*12-18 yaş grubunda ABK olanların oranı diğer yaş gruplarına kıyasla yüksek saptandı

Taraması yapılan çocukların yaş gruplarına göre VKİ'leri 3 grupta incelendi. Tüm yaş gruplarında normal VKİ olanlar çoğunlukta idi. VKİ ≤ -2 SDS olan 225 çocuk tüm boy kısalığı ile taranan çocukların %18,1'ini oluşturmakta ve bu çocukların 124'ü (%55,2) en fazla yüzde ile izole malnütrisyon tanısı aldı. ≥ 2 SDS

olan 25 çocuk şışman tanısı aldı. Zayıflar ve şışmanların yaş grubuna göre oranları Tablo 17’de ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Boy kısalığı olan 1241 çocuğun yaş gruplarına göre VKİ SDS değerleri

Yaş Grupları	VKİ ≤ -2 SDS ZAYIFLAR	VKİ ≥ +2 SDS ŞİŞMANLAR	Toplam (%)
Grup 1	32 (9,5)	7 (2,1)	337 (100,0)
Grup 2	36 (9,9)	2 (0,6)	363 (100,0)
Grup 3	157 (29,0)	16 (3,0)	541 (100,0)
Toplam (%)	225 (18,1)	25 (2,1)	1241 (100,0)

\*SDS: Standart Deviasyon Sapması

\*VKİ: vücut kitle indeksi

Şışman ve zayıf olan hastaların final tanıları Tablo 18 ve Tablo 19’da ayrıntılı anlatılmıştır.

**Tablo 18.** Boy kısalığı tanısı alan VKİ ≤ -2 SDS olan 225 hastanın final tanıları

Malnütrisyon		124 (%55,2)
Yapısal Boy Kısalığı		19 (%8,5)
İzole Büyüme Hormonu Eksikliği		17 (%7,6)
Ailesel Boy Kısalığı		14 (%6,3)
Yetersiz Takip		14 (%6,2)
Sendromlar		
Cornelia De Lange Sendromu	1 hasta	
Down Sendromu	2 hasta	
Turner Sendromu	2 hasta	
Down Sendromu	1 hasta	8 (%3,5)
Seckel Sendromu	1 hasta	
Noonan Sendromu	1 hasta	
Nonspesifik Sendromik Hasta	2 hasta	
Çölyak		7 (%3,1)
Kronik Hastalığa Bağlı Boy Kısalığı		
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	1 hasta	
Kronik Akciğer Hastalığı	1 hasta	
Nörolojik Hastalıklar	2 hasta	7 (%3,0)
Konjenital Kalp Hastalığı	1 hasta	
Hematolojik Hastalıklar	1 hasta	
Henüz Büyüme Yavaşlamamış Prematürel	1 hasta	
Panhipopituitarizm		6 (%2,7)
Primer Hipotiroidi		2 (%0,9)
Hipogonadotropik hipogonadizm		2 (%0,9)
İdiopatik Boy Kısalığı		2 (%0,9)
DİDMOAD Sendromu, BHE, Adrenal Yetmezlik		1 (%0,4)
Fanconi Aplastik Anemisi		1 (%0,4)

**Tablo 19.** Boy kısalığı tanısı alan 1241 hastadan şişman olan 25 hastanın final tanıları

Tanı	N	%
İdiopatik Boy Kısalığı	7	28,0
İzole Büyüme Hormonu Eksikliği	4	16,0
Ailesel Boy Kısalığı	3	12,0
Panhipopituitarizm	3	12,0
Kemik Displazisi	2	8,0
Kronik Hastalığa Bağlı (Serebral palsi)	1	4,0
Polikistik Over Sendromu	1	4,0
Turner Sendromu	1	4,0
Yetersiz Takip – Tanı?	3	12,0
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Boy kısalığı olan çocuklar yaş gruplarına göre ağırlık SDS'leri incelendiğinde  $\geq 2$  SDS olan üç çocuk vardı. Bu üç çocuğun final tanısı obezite, Polikistik Over Sendromu ve Turner sendromuydu ve her üçü de 12-18 yaş grupları arasında yer almaktaydı. Yaş grupları arasında ağırlık SDS'ine bakıldığında anlamlı olarak kilo farkı bulunmaktaydı. Zayıf olan çocuklar 6-12 ve 12-18 yaşta kilosunu normal ve fazla olanlara göre fazlaydı. Ancak 0-6 yaşta normal olan çocuklar anlamlı olarak zayıflardan fazla idi (Tablo 20) ( $p < 0,001$ ).  $\leq -2$  SDS olan çocuklar ile normal olan çocuklar kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 20.** Boy kısalığı olan 1241 hastanın yaş gruplarına göre ağırlık SDS'lerinin karşılaştırılması

	0-6 yaş	6-12 yaş	12-18 yaş	Toplam	P
$\leq -2$ SDS	166 (49,3)	234 (64,5)	374 (69,1)	774 (62,3)	<b>0,018</b>
$-2 < < +2$ SDS	171 (50,7)	129 (35,5)	164 (30,3)	464 (37,3)	<b>0,024</b>
$\geq +2$ SDS	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)	3 (0,4)	<b>&lt;0,001</b>
Toplam	337 (100,0)	363 (100,0)	541 (100,0)	1241 (100,0)	

\*SDS: Standart Deviasyon Sapması

### 3.1.3. Doğum Özellikleri ve Antropometrik Veriler

Taramaya katılan çocuklardan 615 tanesinin doğum kilosunu biliniyordu. Doğum ağırlığı verileri doğrultusunda; 4000 gr üzerinde olan, normal doğum ağırlığında olan (2500-4000 gr), düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) olan, çok düşük doğum ağırlıklı olan (<1500 gr) ve aşırı düşük doğum ağırlıklı olan (<1000 gr) çocuklar 5 gruba ayrıldı ve Tablo 21'de oranları ile verildi.

Düşük doğum ağırlıklı çocukların final tanılarına baktığımızda en fazla orana malnütriyon (%25,9) sonrasında kronik hastalığa bağlı boy kısalığı (%20,3), ailesel boy kısalığı (%15,2) ve yapısal boy kısalığı (%6,3) idi. 4000gr ve üzerinde olan 30 çocuk vardı onların içerisinde en fazla orana ailesel boy kısalığı (%23,3) ve yapısal boy kısalığı (%16,7) bunları takip eden tanıları ise malnütriyon (%6,7), izole büyüme hormonu eksikliği (%6,7) ve kronik hastalığa bağlı boy kısalığı (%6,7) idi.

**Tablo 21.** Doğum ağırlığı bilinen 615 hastanın gruplandırılması

Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr)	4 (%0,6)
Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr)	37 (%6,1)
Düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr)	117 (%19,0)
Normal doğum ağırlığında (2500 gr-4000 gr)	427 (%69,4)
4000 gr üzerinde doğan	30 (%4,9)

Boy kısalığı ile taranan 1241 hastanın 79'unda (%6,3) hastamızda yenidoğanın diğer problemleri mevcuttu. Bu çocukların 45'inde (%3,6) prematür doğum, 25'inde (%2) SGA ve 9'unda (%0,7) da her ikisi olan çocuklardı. Final tanıları ise en yüksek orana malnütriyon (%20,3), yenidoğan problemlerine bağlı boy kısalığı (%16,5) ve sonrasında da endokrin hastalıkları (%15,2) gelmekteydi.

### 3.2. Laboratuvar Sonuçları

Boy kısalığı olan 1241 hastanın 1145'inde (%92,2) tiroid fonksiyon testlerine (TSH, serbest T<sub>4</sub>) bakılmıştı. Tiroid fonksiyon testlerine anormal sonuç saptanan 16 hastanın vardı. Kontrollerinde TSH ve serbest T<sub>4</sub>e ek olarak tiroid bezi otoantikorları da bakıldı ve bu antikorların pozitif olduğu 2 hastaya Hashimoto tiroiditi tanısı konuldu, antikorları negatif olan 2 hastaya primer hipotiroidi tanısı konuldu. TSH yüksek sT<sub>4</sub> normal gelen 4 hastaya subklinik hipotiroidi tanısı konuldu. Tiroid fonksiyon testleri ile birlikte bakılan FSH, LH, ACTH ve GH hormonlarından bir veya birkaç tanesinin düşük olmasıyla ve/veya prolaktinin yüksek olmasıyla hipotalamohipofizer aksın çalışmadığı saptanan 7 hastaya panhipopitüitarizm tanısı konulurken 1 hasta da izole santral hipotiroidi tanısı aldı.

Boy kısalığı olan 1241 hastanın bakılan laboratuvar incelemesinde doku transglutaminaz Ig A antikorları (DTGA) tüm olguların 1013'ünde (%81,6) taranmış ve tarananların 24'ünde (%2,3) pozitif saptanmıştı. DTGA pozitif 16 hastanın çölyak tanısı biyopsi ile kesinleştirilmişti ve bunlardan 7'si kız 9'u erkekti ve cinsiyetler

arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0,098$ ). Böylece çölyak hastalığı tanı oranı %1,2 idi.

Tanı koyulduğu yaş kızlarda ve erkeklerde sırası ile  $10,0\pm 2,86$  yıl,  $10,6\pm 4,50$  yıl idi. Kız ve erkeklerde çölyak tanısı konulduğu yaşlarda anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,702$ ). Başvuruda VKİ  $< -2$  SDS olan 7 çocuk saptandı.

Üç hastanın daha önceden konulan tanılı çölyak hastalığı mevcuttu. Üç hasta takiplerinde Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvurmamış olup biyopsileri yapılamamıştır. Bir hastada çölyak hastalığını takiben izole büyüme hormonu eksikliği tanısı kondu. Bir hasta da panhipopitüitarizm tanısına ek olarak çölyak tanısı konuldu.

### 3.3. Boy Kısalığının Etiyolojik Dağılımı

Çalışmamızda boy kısalığı etiyojisinde en sık neden, normalin varyantı boy kısalığı (%29,9) saptanmıştır. Etiyolojik dağılımda malnütrisyon (%21,0) ve endokrin nedenler (%12,6) diğer sık nedenlerdir. Boy kısalığı etiyolojik dağılımı Tablo 21’de verilmiştir.

**Tablo 21.** Boy kısalığı saptanan olgularımızın tanı dağılımları ve oranları

Tanı	N(sayı)	% değer
Normalin Varyantı Boy Kısalıkları	367	29,9
Ailevi Boy Kısalığı	184	15,0
Yapısal Boy Kısalığı	177	14,4
Ailesel Ve Yapısal Boy Kısalığı	6	0,5
İdiopatik Boy Kısalığı	66	5,3
Malnütrisyon	262	21,0
Çölyak Hastalığı	25	2,0
Patolojik Boy Kısalıkları		
Endokrin Hastalıklar	158	12,7
Kronik/Sistemik Hastalıklar	50	4,0
Yenidoğan Patolojileri	19	1,5
Sendromlar	28	2,2
Sevgi Yoksunluğu	2	0,2
İdiopatik veya yetersiz izlemi olanlar	289	23,2
Toplam	1241	100,0

Hastalardan orantılı boy kısalığı olup ailede boy kısalığı, SGA doğum öyküsü, kronik hastalığı ve sendromik özelliği olmayan, endokrinolojik tetkikleri



normal saptanan ve en az 1 yıl izlenen çocuklar idiyopatik boy kısalığı olarak kabul edildi. Bu hastaların oranı %5,3 olarak bulundu. İzlemde ortaya çıkan yeni bulgularla tanı koyabilme olasılığı arttığı için izlem süreleri 1 yıldan az olup özgün tanısı olmayanları “idiyopatik veya yetersiz izlemi olanlar” olarak ayrı bir grup olarak değerlendirildi; bu oran %23,2 olarak bulundu.

### **Normalin Varyantı Boy Kısalığı**

Normalin varyantı boy kısalığı grubunda; ailevi boy kısalığı oranı %50,1, yapısal boy kısalığı oranı %49,3 idi. Hastaların %1,6’si de ailevi+yapısal boy kısalığı grubunda değerlendirildi.

Normalin varyantı boy kısalığı tanı alan çocuklardan bir kısmına büyüme hormonu uyarı testi (BHUT) yapılmıştı. BHUT yapılmış çocuklarda BH zirve yanıtı >10 ng/dl bulunmuştu. İlk testte yanıtı <10 ng/dl saptanıp ikinci bir BHUT yapılma endikasyonu olan hastalara 2. BHUT yapılmıştır ve ikinci BHUT’ta da BH zirve yanıtı >10 ng/ml saptanmıştı. Normalin varyantı boy kısalığı grubunda büyüme hormonu zirve yanıtı iki testte de 7-10 ng/dl saptanmış bir kısım çocukta büyüme hızları normal ve/veya IGF-1 SDS’leri normal olması nedeniyle büyüme hormonu eksikliği grubunda değerlendirilmeyip izleme alınmıştı.

### **Sendromik Boy Kısalığı**

Genetik ve/veya klinik olarak belirlenmiş bir sendromu olan veya multipl konjenital anomali/mental geriliğin eşlik ettiği sendromik boy kısalıkları 28 (%2,2) idi. Sendromik boy kısalıklarının dağılımı Tablo 22’de verilmiştir.

**Tablo 22.** Sendromik boy kısalığı olanların final tanıları

	N
Turner Sendromu	8
Mozaik Turner	1
Down Sendromu	2
Noonan Sendromu	3
Silver Russel Sendromu	2
Klippeil Feil Sendromu	1
Seckel Sendromu	1
Cornelia De Lange Sendromu	1
Wolf-Hirschorn Sendromu	1
Nonspesifik Sendromik Hasta	7
Toplam	28

Boy kısalığı olan 1241 çocuk içinde Turner Sendromu %0,7 (kızlarda %1,4) oranında saptandı. Turner sendromunda başvuru yaşı  $13,9\pm 3,2$  yıl idi. Başvuru boy SDS ortalaması  $-4,3\pm 0,8$  idi ve ağır boy kısalığı oranı %88,9 ve VKİ SDS ortalaması  $-0,6\pm 2,2$  idi.

Noonan sendromlu 3 hasta vardı. Bu çocukların başvuru yaşı ortalaması  $13,6\pm 2,6$  yıl, başvuru boy ve VKİ SDS ortalamaları sırasıyla  $-3,2\pm 1,0$  ve  $-1,7\pm 0,8$  saptandı. Ağır boy kısalığı oranı ise %33,3 idi.

### **Endokrin Nedenler**

Endokrin nedenlere bağlı boy kısalığı olan çocukların oranı çalışma grubunun %12,7'si idi. Endokrin nedenlerden izole büyüme hormonu eksikliği hastaların %7,4'ünde, çoğul hipofizer hormon eksikliği (konjenital/edinsel) %2,2'inde, primer hipotiroidi %0,6'ında saptandı. Bir çocukta Laron Sendromu (primer BH direnci veya duyarsızlığı) tanısı aldı.

İzole büyüme hormonu eksikliği saptanan çocukların (n=86) başvuru yaşı  $10,9\pm 3,9$  yıl idi. Başvuruda boy ve VKİ SDS sırasıyla  $-3,4\pm 1,0$  ve  $-0,7\pm 1,3$  bulundu.

Çoğul hipofizer hormon eksikliği (ÇHHE) saptanan çocukların ortalama başvuru yaşı  $11,2\pm 4,8$  yıl idi ve sırasıyla başvurudaki boy ve VKİ SDS'si  $-3,7\pm 1,2$  ve  $-0,4\pm 1,7$  olarak bulundu. Bunlardan 2 tanesi kraniofarengiomadan ameliyat olmuştu ve 2 çocukta da BHE tanısı mevcuttu.

İzole santral hipotiroidi olan bir çocuk, büyüme hormonunun nörosekretuar disfonksiyonu olan 3 çocuk, hipergonadotropik hipogonadizm tanısı alan 2 çocuk ve hipogonadotropik hipogonadizimli 2 çocuk vardı. Ayrıca 7 çocukta da raşitizm, Wolfram sendromu tanısı alan 1 hasta, Kallmann sendromu tanısı alan 1 hasta ve PCOS tanısı alan 2 hasta saptandı.

### **Kronik Hastalıklar**

Kronik/sistemik hastalık oranı %4,0 idi.

### **Boy Kısalığı Derecesine Göre Etiyolojik Dağılım**

Ağır boy kısalığı olan ( $<-3$  SDS) olgularda sendromik hastalar ve endokrin nedenler daha sık iken, ağır olmayan boy kısalıklarında ise sırası ile normalin varyantı, idiyopatik, yenidoğan problemlerine bağlı boy kısalıkları ve kronik hastalığa daha sık idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Tanı gruplarına göre ağır boy kısalığı sıklığı

	<b>Boy SDS -3 ≤ ≤-2 N (%)</b>	<b>Boy SDS &lt;-3 N (%)</b>
Normalin Varyantı Boy Kısalığı	<b>317(86,4)*</b>	50(13,6)
Endokrin Nedenler	53(33,8)	<b>104(66,2)*</b>
Kronik Hastalıklar	<b>34(68,0)*</b>	16(32,0)
Malnütrisyon	<b>197(75,1)*</b>	65(24,9)
Yetersiz İzlemi Olanlar	<b>271(78,4)*</b>	75(21,6)
Sendromik	10(34,4)	<b>19(65,6)*</b>
Yenidoğan Problemleri	<b>13(68,5)*</b>	6(31,5)
İskelet Displazileri	3(42,8)	4(57,2)
Sevgi Yoksunluğu	<b>2(100,0)*</b>	0(0,0)

\*SDS: Standart Deviasyon Sapması

\* % olarak fazla olan grup

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde boy kısalığı ile değerlendirilmiş çocukların klinik özellikleri tanımlandı.

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yaşta yakalanması ve uygun tedavilerinin sağlanması için önem arz etmektedir (119). Boy kısalığı ile başvuran çocukların profillerinin belirlenmesi, o bölgedeki hastalıkların sıklığı hakkında fikir edinilmesine ve sağlık hizmetlerinin planlanmasına yardımcı olacaktır. Bu verilerin ışığında sonraki yıllarda hizmet kalitesinin artırılmasına ve bununla birlikte 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 ülkeler arasında ve aynı ülkede bölgeler arasında değişkenlik gösterebilir (120).

Ülkemizde Düzce il merkezinde yapılan saha çalışmalarının derlendiği bir yazıda boy kısalığı sıklığının %5 ile %10 arasında değiştiği bildirilmiştir (121). Elazığ iline komşu olan Diyarbakır'da Ece ve ark.'nın (122) 2004 yılı içinde yaptığı bir saha çalışmasında boyu -2 SDS'nin altında olan çocukların oranı %9,8 saptanmıştır. Türkiye genelinde boy kısalığının sıklığı için doğuda %21, orta kesimlerde %4, batı, kuzey ve güneyde %7 olacak şekilde bölgesel farklılıklar gösterilmiştir (123). Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine çalışma döneminde başvuran çocukların %23,6'sının boy kısalığı ile başvurduğu görüldü. Boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların yaklaşık üçte birinde boy kısalığı olduğu görüldü.

Yozgat il merkezinde üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada çocuk kliniklerine başvuran hastalarda boy kısalığı oranına bakıldığında %6,9 olarak saptanmıştır (124). Şen ve ark.'nın (125) 2008 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilmiş 1650 hastanın %29,3'ünün boy kısalığı nedeni ile başvurduğu saptanmış olup bunların dörtte biri

patolojik boy kısalığı tanısı almıştı ve çalışmamızdaki veriler ile benzerdi. Bu durum, hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğinde boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların tümünde boy kısalığı saptanmaması ve ebeveynlerin çocuklarının erişkin boyunun toplum boy ortalamasından kısa olacağı kaygısının gereksiz başvurulara neden olduğunu düşündürmektedir. Şen ve ark.'nın (125) yaptığı çalışmanın üzerinden 10 yıl geçmesine rağmen birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinde boy ölçümlerinin hiç yapılmaması ya da uygun yapılmadığından üçüncü basamak hastanelere başvuru halen yüksektir.

Esen ve ark.'nın (126) 2011 yılında bir çocuk endokrinoloji kliniğinde yaptığı çalışmada boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların yaş ortalamaları  $8,7\pm 4,4$  yaş olarak bulunmuştur. Afyon ilinde yapılan çalışmada başvuru yaş ortalamasının  $11,4\pm 4,5$  yaş olduğu saptanmıştır (127). Darcan ve ark.'nın (127) 2007 yılında yayınladığı yazısında da başvuru yaş ortalaması  $10,2\pm 3,9$  yaş olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başvuru yaş ortalaması  $9,9\pm 4,8$  yaş olarak saptandı. Bu bilgiler dâhilinde çalışma grubumuzun ortalama başvuru yaşı diğer çalışmaların verilerine uygundu. 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 yapılan çok merkezli bir çalışmada ise başvurunun daha erken yaşlarda (8,6 yıl) olduğu görülmüştür (127-130). ABD'de başvuru yaşının daha küçük olmasının sağlık hizmetlerine daha kolay ulaşabilmeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Özcan ve ark.'nın (131) İstanbul'da yaptıkları çalışmada başvuru yaş ortalaması  $10,2\pm 4,2$  olduğunu göstermişlerdir.

Bhadada ve ark.'nın (120) Hindistan'da yaptıkları çalışmada 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. Demirel ve ark.'nın (130) ülkemizde yaptığı bir çalışmada boy kısalığı nedenli başvuruların çoğunluğunun 6-12 yaşları arasında (%47,3) ve ikinci sıklıkta ise 12 yaş üzeri olgularda (%41,6) olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kız çocukları 0-6 yaş (%49,3) arasında diğer yaş gruplarına oranla en fazla başvurdukları yaş aralığıydı ve erkek çocuklarına göre daha erken yaşta başvurmuşlardı. 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 yaşlıları ile karşılaştırarak boy kısalığını daha iyi fark etmeleri ve de pubertal dönemde ergenliğe geç giren çocukların yaşlılarına göre boylarının kısa kalması şeklinde açıklanabilir. Özellikle patolojik boy kısalıklarının erken tanınması için sağlık hizmeti sağlayan birimlerde ve okullarda çocukların boylarının periyodik izlemlerini artırılması önemlidir. Böylelikle boy kısalığı gelişmeden 2 yaş üzerinde büyüme hızının yavaşlamasıyla gerekli tetkik ve takip için uyarıcı olacaktır.

İstanbul'da 2015 yılında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada boy kısalığı olan çocuklarda normalin varyantı boy kısalığı (%33,0) en yüksek oranda saptarken, bunların yaklaşık yarısı ailevi boy kısalığı diğer yarısı yapısal boy kısalığı olarak değerlendirilmiş. Aynı çalışmada patolojik boy kısalıkları içinde ise en fazla sendromik boy kısalığı (%18,5) sonrasında ise endokrin hastalıklara bağlı boy kısalığı (%13,8) olduğu bildirilmiş (131). Alaçakır ve ark.'nın (132) yaptığı çalışmada da normalin varyantı boy kısalığı (%33) en sık tanı iken, patolojik boy kısalığı nedenlerinden endokrin hastalıkların en sık neden olduğu bildirilmiş. Demirel ve ark.'nın (130) 2005 yılında Ankara'da yaptığı çalışmada yine normalin varyantı boy kısalığı en yüksek tanı oranına sahipti (%71,1) ve patolojik boy kısalıklarında ise ilk sırada endokrin hastalıklar yer almaktaydı. Bizim yaptığımız çalışmada etiyojide en sık neden olarak normalin varyantı boy kısalığı (%29,9) saptanmıştır ve ailevi boy kısalığı yarısından fazlaydı. Etiyojik dağılımda patolojik boy kısalığı nedenlerinde ise malnütrisyon (%21,0) ve endokrin nedenler (%12,6) en yüksek sıklıkla saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki boy kısalığı yakınması ile hastaneye başvuran çocukların önemli bir kısmında patolojik bir neden saptanmamaktadır.

Büyüme hormonu eksikliği seyrek görülen bir klinik durum olup sıklığı yakın zamanda iki farklı çalışmada sırası ile 1/5.600 ve 1/8.646 olarak bildirilmiştir. Rekombinant insan büyüme hormonu tedavisinin BHE olan çocuklarda final boy üzerine oldukça etkili olması sebebi ile erken yaşta BHE tanısı konulması önemlidir. Bununla birlikte yanlış bir BHE tanısının da çocukluk çağında gereksiz günlük enjeksiyonlara, potansiyel istenmeyen etkilere maruz kalma riski ve ciddi bir

ekonomik yüke neden olacağı unutulmamalıdır (134, 135). Ülkemizde Ankara’da çocuk endokrin ünitesinde yapılan bir çalışmada boy kısalığı olan çocuklarda BHE %9,6 sıklığında saptanmışlardı (130). Alaçakır ve ark.’nın (132) yaptığı benzer bir çalışmada da BHE çocukların neredeyse yarısında vardı (%45,5). İstanbul’da 2015 yılında yapılan bir çalışmada da BHE %10,3 sıklığında bulunmuştur (131). Bizim yaptığımız çalışmamızda büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan çocukların oranı %7,4 olarak diğer çalışmalara oranla daha az saptanmıştır. Büyüme hormonu eksikliği tanısında antropometrik değerlendirmeye ek olarak kullanılan en önemli testler; IGF1, IGFBP3 ve büyüme hormonu uyarı testleridir fakat farklı laboratuvarlarda yapılan ölçümler arasında ortaya çıkan değişkenlik, kanıta dayalı bir eşik değer olmaması, BHE tanısı için altın standart tanı yönteminin yokluğu, uyarı testlerinin yorumlanmasını daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu da BHE oranlarında ciddi farklılık oluşturduğunu düşündürmektedir.

En az 1 yıl izlemi olup tıbbi özgeçmişinde, soy geçmişinde, fizik muayenesinde, laboratuvarında özellik saptanmayan ve ailesel boy kısalığı olmayan, endokrinolojik tetkikleri normal saptananlar idiyopatik boy kısalığı olarak kabul edildi ve sıklığı boy kısalığı olan çocuklar içinde %5,3 olarak bulundu. Boy kısalığı tanısı multifaktöriyel olduğu için özgün sebep bulmak zordur. Bazı spesifik hastalıklar yeni bulgularla tanı koyabilme olasılığı arttığı için idiyopatik boy kısalığı olan hastaların daha uzun süreli takiplerinin devam etmesi gerekmektedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2009 yılında çocuk endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı nedeni ile başvuran 200 olgunun üçte birinde ağır boy kısalığı saptanmıştır (132). İstanbul’da 2015’de çocuk endokrinoloji polikliniğinde yapılan çalışmada ise ağır boy kısalığı oranı %41,5 idi (131). Bizim çalışmamızda, ağır boy kısalığı boy kısalığı tanısı alan çocukların yaklaşık dörtte biri kadardı (%27,4). Ayrıca çalışmamızda ağır boy kısalığı olan çocuklarda endokrin nedenler ve sendromik hastalar daha sık iken, ağır olmayan boy kısalıklarında normalin varyantı, malnütrisyon, kronik hastalığa ve yenidoğan problemlerine bağlı boy kısalıkları daha sık idi. Boy kısalığı ağırlaştıkça endokrin nedenler, sendromlar ve iskelet displazileri olma ihtimali artmaktadır. Wadia ve ark.’ları (136) izledikleri olguların boy sapması -2 SD ile -3 SD arasında olanlarda % 80 normalin varyantı boy kısalığı saptarken, -3 SD’nin altında olanlarda % 80 patolojik kısalık

belirlediklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Mahoney (137) boy sapması arttıkça patolojik kısalık oranının arttığını hatta ortalamanın 3 SD altında olanlarda %100'lere ulaştığını vurgulamıştır. Türkiye'de Çocuk Endokrin merkezlerinin boy kısalığı materyalini değerlendiren çok merkezli KİGS çalışmasında 658 olgunun % 44,1'ini normalin varyantı kısalar, % 55,9'unu ise patolojik kısalar oluşturmuştur (138). Bizim çalışmamızda da bu verilere uygun şekilde boydaki negatif sapmanın derecesi arttıkça normalin varyantı kısa olan çocukların oranı altıda bire inmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü kronik malnutrisyon tanımında bodurluk terimini kullanmaktadır. Toplum çalışmalarında toplum normallerine göre boyun -2 SDS altında olma oranı kronik malnutrisyon sıklığı olarak kabul edilmektedir. Malnutrisyon ayrıca vücut kitle indeksinin -2 SDS altında olması olarak da tanımlanmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre 2013'de yapılan araştırmada malnutrisyon sıklığı %1,4 olarak saptanmıştır (133). İstanbul'da yapılan bir çalışmada VKİ -2 SDS altında olma oranı %1,2 ve kız çocuklarının VKİ SDS'i yüksek bulunmuştur (131). Bu çalışmada boy kısalığı olan çocuklarda VKİ'nin -2 SDS'nin altında olma oranı ise %18,1'dir. Malnütrisyon, bölgemizde çözülme bekleyen önemli bir boy kısalığı nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

## **5.2. Boy Kısalığında Laboratuvar Değerlendirme**

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların içerdiği glutenin tetiklediği, T hücre aracılı immün mekanizmayla oluşan kronik ince bağırsak hastalığıdır. Daha önceden birincil 'malabsorpsiyon' hastalığı olarak bilinen çölyak hastalığı artık sindirim sistemine ait ve sindirim sistemi dışı belirtiler verebilen sistemik otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda emilim bozukluğu ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır (139). Ülkemizde okul çağındaki çocuklarda çok merkezli bir çalışma yapılmış ve çocuklarda çölyak hastalığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 20.190 öğrenciden 489'unda (%2,4) çölyak hastalığı ile ilişkili antikor pozitifliği saptanmıştır ve antikor pozitifliği saptanan olgulardan biyopsi yapılan 215 çocuktan 95'inde patoloji bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan bu çalışma çocuklarda çölyak hastalığı sıklığının %1,06 olduğunu göstermektedir (140). Wadia'nın (136) İspanya'da yaptığı bir çalışmasında genel popülasyonda çölyak sıklığı %1-2 olarak belirtilmektedir. Farklı



boy kısalığı kohortlarında ise çölyak oranı Demirel ve ark. (130) %3,6 bulurken Bhada ve ark. (142) %15,3 olarak bulmuştur. Çalışmamızda popülasyonla benzer olarak DTGA hastaların yaklaşık dörtte üçünde taranmış ve tarananların %2,4'ünde pozitif, Çölyak hastalığı sıklığı histolojik tanı ile kesinleştirilenler %1,6 olarak saptandı. Genel popülasyonla benzer bulundu. Mevcut çalışmada çölyak olan hastaların VKİ SDS'i -2'nin altında olanlar yaklaşık dörtte biri kadardı. Bu da göstermektedir ki çölyak tanısı alan tüm çocuklar zayıf değildir ve karın ağrısı ve ishal semptomu olmayan asemptomatik olgulardan oluşması dikkat çekicidir. 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. Bu nedenle boy kısalığı nedeniyle tetkik istenen çocuklarda çölyak hastalığının da akılda tutulması gerekmektedir. Cinsiyetlerine baktığımızda bizim tanı koyduğumuz çölyak hastalarında cinsiyet farkı bulunmamaktayken daha önce ülkemizde yapılmış çok merkezli bir çalışmada kız cinsiyette daha fazla olduğu sonucuna varmışlardı (140). Bu çalışmadaki çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların sayısının görece azlığı cinsiyet eğilimi konusunda yorum yapmamızı engellemektedir.

Konjenital hipotiroidi tanısı olan çocuklarda postnatal büyüme geriliği de görülebilir, ancak, yenidoğan tarama programları sonucunda hipotiroidizmlili 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. Hipotiroidisi olan çocuklarda kemik yaşı belirgin şekilde geri kalmaktadır. Levotiroksin ile tedavi sonucunda büyüme hızlanır fakat yetişkin boyu, tedavi başlangıcından önceki süre ile doğrudan ilişkilidir (107). Özcan ve ark.'nın (131) yaptığı benzer bir çalışmada primer hipotiroidi oranı %1,6 olarak saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada ise primer hipotiroidi sıklığı %0,3 saptandı. (subklinik olgular hariç)

Turner sendromu dişilerde kromozom yapısı ve sayısı anlamında en çok boy kısalığı, cinsiyet ve fenotip gelişim anomalileri şeklinde kendini gösterir. Turner sendromunda kromozom temelini anlaşılması ile tanı kriterleri daha belirginleşmiştir. Klinik anlamda 1938 yılında tanımı yapılmış olan Turner Sendromunun insidansı yaklaşık olarak 2500-5000 canlı kız bebek doğumunda bir

oranındadır (143). Hindistan'dan Bhadada ve ark.'nın (120) çalışmasında ise bu oran %7,4 olarak bulunmuştur. Demirel ve ark.'nın (130) yapmış olduğu ve yaşları 2-18 yıl arasında değişen 190'ı kız, boy kısalığı olan toplam 385 olgunun yer aldığı çalışmada Turner sendromu sıklığı %3,1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kızların %1,4'üne Turner sendromu tanısı konulmuştur. Sitogenetik analizde Turner sendromu saptanma oranı boy kısalığı olan her kızda karyotip analizi yapılması gerekliliğini desteklemektedir.

Boy uzunluğu birçok farklı genetik faktör tarafından kontrol edilen karmaşık bir özellik göstermektedir. Genetik alanında teknolojinin gelişmesi ile bu genetik faktörlerdeki bozuklukların boy kısalığındaki etkileri daha iyi anlaşılmıştır. Patolojik boy kısalığının genetik alt yapısının araştırılması, boy kısalığı ile seyreden hastalıkların daha doğru şekilde sınıflandırması ve klinikte ayırıcı tanı yapılabilmesi açısından büyük avantajlar sağlamaktadır. Özellikle tüm ekzom dizileme, boy kısalığı ile seyreden, bilinen genetik hastalıkların tanısı dışında yeni hastalıkların tanımlanması ve moleküler mekanizmasının anlaşılması için de önemli bir araçtır. Bu aracın klinikte kullanılması, hastalara özel kişisel yaklaşımlar ile doğru tanı, takip ve tedavi uygulaması sağlayacağı gibi genetik tanı sonrasında genetik danışmanlık ile sonraki gebelikler için risk araştırılıp önlemler alınmasına da olanak sağlar. Ayrıca yeni teknolojinin klinikte kullanımı daha spesifik tanı ve tedavi sağladığı için aslında gerekli olmayan testlerden ve tedavi yöntemlerinden kaçınmayı sağlayarak hastalık sürecinin hastaya maliyetini azaltır. Özcan ve ark.'nın (131) çalışmasında sendromik boy kısalığı oranı %18,5, Darcan ve ark.'nın (127) çalışmasında %4,1 ve Demirel ve ark.'nın (130) çalışmasında %3,9 bulunurken bizim mevcut çalışmamızda tespit edilen sendromik boy kısalığı oranı %2,2'dir. Turner, Down, Noonan ve Silver Russel sendromları en sık tespit edilen sendromik boy kısalığı nedenlerindedir. Sendromik hastalıklara bağlı boy kısalıklarının tanısı bu konuda tecrübe birikimi ve genetik tanı araçlarının yaygınlaşması ile zamanla daha kolaylaşacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak; kliniğimize boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların boy kısalığı nedenleri araştırılmış ve normalin varyantı boy kısalığının en sık neden olduğu görülmüştür. Ağır boy kısalığı olan grupta ise en sık endokrin nedenlerin yer aldığı tespit edilmiştir. Çocuk sağlığının en önemli göstergesi büyümedir. Kısa boylu

olan birçok sağlıklı çocuk vardır ve her zaman olacaktır. Önemli noktalardan biri de hangi çocukların tetkik edilmesi gerektiğidir. İlk yapılması gereken temel laboratuvar tetkiklerini yaparak çocukların büyüme hızının izlenmesidir.



## 5. KAYNAKLAR

1. Gönç NE, Özön ZA, Alikışıfoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 80-85.
2. Cameron N. The methods of auxological anthropometry. Falkner TJ (Editor). Human growth: a comprehensive treatise: New York: Plenum Press. Postnatal Growth Neurobiology 1986: 35–90.
3. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. Clin Endocrinol Metab 1986; 5: 411.
4. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and Aberrant Growth. Williams RH, Foster DW, Wilson JD. (Editors), Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders. 1992: 1079–1138.
5. Whitehouse RH, Tanner JM, Healy MJ. Diurnal variation in stature and sitting height in 12-14-year-old boys. Ann Hum Biol 1974; 1: 103–106.
6. Marshall WA. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. Arch Dis Child 1971; 46: 414–420.
7. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. Am J Clin Nutr 1979; 32: 607–629.
8. Statistics NC. NCHS Growth Charts. Monthly Vital Statistics Report. HR Administration (Editor). Rockville: Supp HRA, 1976:76-1120 .
9. Statistics, N.C.F.H, NCHS Growth Curves for Children 0-18 yıl: United States, Vital and Health Statistics, HR Administration(Editor). Washington, DC: U.S Government Printing Office, 1977.
10. Statistics, N.C.F.H, CDC Growth Charts, HR Administration (Editor). Washington, DC: U.S Government Printing Office, 2000.
11. Eveleth PB, Tanner JM. World-wide Variations in Human Growth. Cambridge: Cambridge University Press, 1990: 198-202.

12. Neyzi O, Günöz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Baş F et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
13. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Bilimleri Enstitüsü ve Sağlık Bakanlığı Nüfus ve Sağlık Araştırma Sonuçları 2003. Ankara: Hacettepe Nüfus Bilimleri Enstitüsü Yayınları, 2004.
14. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American Children. *J Pediatr* 1985; 107: 317–329.
15. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932–935.
16. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978; 93: 435–438.
17. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 yıl of age. *Arch Dis Child* 2002; 87: 97–103.
18. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62: 461–464.
19. Bayer LM. Growth diagnosis. Chicago: University of Chicago Press 1959: 1-12.
20. Eveleth PB. *Worldwide Variation in Human Growth*. (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
21. Smith EP, Boyd J, Frank GR. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–1061.
22. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–3698.
23. Greulich WW. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, (2nd Ed.). Stanford CA: Stanford University Press, 1959.
24. Tanner JM. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height: TW2 method*. New York: Academic Press, 1975.

25. Roche A, Davila GH, Eyman SL. A comparison between greulich-pyle and tanner-whitehouse assessments of skeletal maturity. *Radiology* 1971; 98: 273.
26. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423–441.
27. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child* 1975; 50: 14–26.
28. Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics* 1975; 56: 1027–1033.
29. Asa S, Kovacs K. Functional morphology of the human fetal pituitary. *Pathol Annu* 2000; 19: 275.
30. Ikeda H, Suzuki J, Sasano N, Niizuma H. The development and morphogenesis of the human pituitary gland. *Anat Embryol (Berl)* 1988; 178: 327–336.
31. Gaston-Massuet C, Andoniadou CL, Signore M. Increased Wnt signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11482–11487.
32. Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Reddy R. Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 259–271.
33. Prince KL, Walvoord EC, Rhodes SJ. The role of homeodomain transcription factors in heritable pituitary disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 727–737.
34. Thorner MO, Vance ML, Horvath E. The Anterior Pituitary. Wilson JD, (Editor). *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 221.
35. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 461–474.
36. Boyd JD. Observations on the human pharyngeal hypophysis. *J Endocrinol* 1956;14: 66–77.

37. Underwood LE, Radcliffe WB, Guinto FC. New standards for the assessment of sella turcica volume in children. *Radiology* 1976; 119: 651–654.
38. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970; 1: 893–894.
39. Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M. Selfformation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture. *Nature* 2011; 480: 57–62.
40. Yamashita S, Melmed S. Insulin-like growth factor I action on rat anterior pituitary cells: suppression of growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology* 1986; 118: 176–182.
41. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev* 1994; 15: 369–390.
42. Jones ME, Boon WC, McInnes K. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 414–421.
43. Demura M, Martin RM, Shozu M. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2529–2541.
44. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370: 162–172.
45. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome growth. Lifshitz F (Editor). *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007: 1-50.
46. Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 407–415.
47. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335–342.
48. Alatzoglou KS, Hindmarsh PC, Brain C. Acanthosis nigricans and insulin sensitivity in patients with achondroplasia and hypochondroplasia due to FGFR3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3959–3963.

49. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM. Growth charts for children with Down syndrome: 1 ay to 18 yil of age. *Pediatrics* 1988; 81: 102–110.
50. Ranke MB, Rosenfeld RG. Turner syndrome: growth promoting therapies. Amsterdam: Excerpta Medica 1991:512-525.
51. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 81–88.
52. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 118–121.
53. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 227–230.
54. Ross JL, Long LM, Loriaux DL, Cutler GB. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985; 106: 202–206.
55. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ. Three-year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1988; 113: 393–400.
56. Quigley CA. Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 131–186.
57. Hale DE, Cody JD, Baillargeon J. The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4450–4454.
58. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28: 219–251.
59. Gluckman PD, Harding J. The Regulation of Fetal Growth. Argente J, Hernandez M (Editor). *Human Growth: Basic and Clinical Aspects*, New York: Elsevier, 1992: 253–276.
60. Liu JP, Baker J, Perkins AS. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell* 1993; 75: 59–72.



61. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 1363–1367.
62. Rosenfeld R, Thorsson AV, Hintz RL. Increased somatomedin receptor sites in newborn circulating mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 456–461.
63. D’Ercole AJ. Somatomedins/insulin-like growth factors and fetal growth. *J Dev Physiol* 1987; 9: 481–495.
64. Han VK, D’Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) Messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987; 236: 193–197.
65. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE. Insulinlike growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548–1555.
66. Sas T, de Waal W, Mulder P. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, doseresponse trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064–3070.
67. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 13–16.
68. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med* 1954; 47: 1040–1044.
69. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1003–1007.
70. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3148–3154.
71. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with

- phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 579–587.
72. Binder G, Seidel AK, Martin DD. The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1402–1407.
  73. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012; 44: 788–792.
  74. Mann TP, Russell A. Study of a microcephalic midget of extreme type. *Proc R Soc Med* 1959; 52: 1024–1027.
  75. Harper RG, Orti E, Baker RK. Bird-beaded dwarfs (Seckel's syndrome): a familial pattern of developmental, dental, skeletal, genital, and central nervous system anomalies. *J Pediatr* 1967; 70: 799–804.
  76. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145: 274–279.
  77. Rosenbloom AL, DeBusk FL. Progeria of Hutchinson-Gilford: a caricature of aging. *Am Heart J* 1971; 82: 287–289.
  78. Macdonald WB, Fitch KD, Lewis IC. Cockayne's syndrome: an heredo-familial disorder of growth and development. *Pediatrics* 1960; 25: 997–1007.
  79. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 59–80.
  80. Lee, PDK, Wilson DM, Hintz RL, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1987; 2: 31.
  81. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1649–1654.
  82. Edwards LE, Alton IR, Barrada MI, Hakanson EY. Pregnancy in the underweight woman: course, outcome, and growth patterns of the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 297–302.

83. Ouellette EM, Rosett HL, Rosman NP, Weiner L. Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. *N Engl J Med* 1977; 297: 528–530.
84. Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. Perinatal outcome. *JAMA* 1989; 261: 1741–1744.
85. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989; 320: 762–768.
86. Abel EL. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Hum Biol* 1980; 52: 593–625.
87. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2556–2562.
88. Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994; 399: 72–73.
89. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938–941.
90. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 y1l allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45: 755–762.
91. Pimstone B, Barbezat G, Hansen JD, Murray P. Growth hormone and protein-calorie malnutrition. Impaired suppression during induced hyperglycaemia. *Lancet* 1967; 2: 1333–1334.
92. Beas F, Contreras I, Maccioni A, Arenas S. Growth hormone in infant malnutrition: the arginine test in marasmus and kwashiorkor. *Br J Nutr* 1971; 26: 169–175.
93. Grant DB, Hambley J, Becker D, Pimstone BL. Reduced sulphation factor in undernourished children. *Arch Dis Child* 1973; 48: 596–600.
94. Donovan SM, Atilano LC, Hintz RL. Differential regulation of the insulin-like growth factors (IGF-I and -II) and IGF binding proteins during malnutrition in the neonatal rat. *Endocrinology* 1991; 129: 149–157.

95. Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G. Fear of obesity: a cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med* 1983; 309: 513–518.
96. Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease: a misleading aspect in growth failure from asymptomatic celiac disease. *Helv Paediatr Acta* 1978; 33: 509–516.
97. Greco L, Troncone R, De Vizia B. Discriminant analysis for the diagnosis of childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 538–542.
98. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253–1257.
99. Booth IW, Harries JT. Inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1984; 25: 188–202.
100. Bayer LM, Robinson SJ. Growth history of children with congenital heart defects: size according to sex, age decade, surgical status, and diagnostic category. *Am J Dis Child* 1969; 117: 564–572.
101. Holliday MA, Chantler C, Potter DE. Symposium on metabolism and growth in children with kidney disease: introduction. *Kidney Int* 1978; 14: 299–300.
102. Rizzoni G, Broyer M, Guest G. Growth retardation in children with chronic renal disease: scope of the problem. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 256–261.
103. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med* 1984; 311: 7–12.
104. Menon RK, Sperling MA. Insulin as a growth factor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 633–647.
105. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1127–1130.

106. Megyesi K, Kahn CR, Roth J. Insulin and non-suppressible insulin-like activity (NSILA-s): evidence for separate plasma membrane receptor sites. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 57: 307–315.
107. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Longterm growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318: 599–602.
108. Van Wyk JJ, Grumbach M. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea. *J Pediatr* 1960; 57: 416–435.
109. Mosier HD, Smith FG, Schultz MA. Failure of catch-up growth after Cushing's syndrome in childhood. *Am J Dis Child* 1972; 124: 251–253.
110. Schwindinger WF, Levine MA. Albright hereditary osteodystrophy. *Endocrinologist* 1994; 4: 17.
111. Chan JC. Renal hypophosphatemic rickets: a review. *Int J Pediatr Nephrol* 1982; 3: 305–310.
112. Efstratiadis A. Genetics of mouse growth. *Int J Dev Biol* 1998; 42: 955–976.
113. Treier M, Rosenfeld MG. The hypothalamic-pituitary axis: co-development of two organs. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 833–843.
114. Parks JS, Adess ME, Brown MR. Genes regulating hypothalamic and pituitary development. *Acta Paediatr (Suppl)* 1997; 423: 28–32.
115. Zeki SM, Hollman AS, Dutton GN. Neuroradiological features of patients with optic nerve hypoplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992; 29: 107–112.
116. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5281–5286.
117. Hindmarsh PC, Brook CGD. *Clinical pediatric endocrinology*, A Osney Mead (Editor). Oxford, Blackwell Science Ltd, 2001: 95-124.

118. Bundak R, Baş F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, et al. Sitting height and sitting height /height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr* 2014; 18: 861-869.
119. Lifshitz F, Botero D. *Growth and Growth Disorders*. Lifshitz F (Editor). *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel-Dekker, 2004: 1- 18.
120. Bhadada SK, Agrawal NK, Sing SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 545-547.
121. Dündar Y, Evliyaoglu O, Hatun Ş. Okul çocuklarında boy kısalığı ve obezite: ihmal edilen bir sorun. *T Klin Pediatri* 2000; 9: 19-22.
122. 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: 128-136.
123. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95: 194-198.
124. Küçük Ö, Biçer S, Uğraş M, Yozgat bölgesindeki çocuklarda boy kısalığı ve obezite ilişkisinin araştırılması, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2012; 46: 203-220.
125. Şen Y, Bozdağ Ş, Pediatrik endokrinoloji ünitesine başvuran hastaların etiyolojik dağılımı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008; 22: 53 – 58.
126. Esen İ, Demirel F, Tepe D, Demir B, Bir çocuk endokrinolojisi ünitesine başvuran çocukların klinik özellikleri, *Türkiye Çocuk Hast Dergisi* 2011; 5: 133-138.
127. Darcan S, Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E, Vidilisan S, Bas F, et al. Effects of growth hormone on growth, insulin resistance and related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in Turner syndrome. *Horm Res* 2007; 68: 1-7.
128. Şen TA, Demir T, Köken R, Melek H. Boy Kısalığı Nedeniyle Takip Ettiğimiz Olguların Genel Özellikleri, 4. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Poster Özetleri, 2008 (Poster 8).
129. Wyatt D, Parker KL, Kemp SF, Chiang J, Davis DA. The Evaluation and followup of Children referred to pediatric endocrinologists for short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 652013.

130. Demirel F, Bideci A, Çamurdan MO, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etyolojik etmenler. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 39-43.
131. Özcan S. Boy Kısalığı Olan Hastalarda Özellikler ve Etiyolojik Dağılım. Uzmanlık Tezi, İstanbul; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2015: 84-92.
132. Alaçakır N, Öçal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Bilir P. Endokrin polikliniğine boy kısalığı yakınması ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik ve tanısal özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2009; 3: 23-33.
133. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, 2013.
134. Thomas M, Masa G, Crean M Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 67-72.
135. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Dengy JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med J (Engl)* 1992; 105: 401-405.
136. Wadia BJ. Approach to a child with short stature. *Pediatric Oncal*, Mumbai, India 2004; 107: 626-631.
137. Mahoney CP. Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 825-849.
138. Ulusal KIGS Büyüme Çalışma Grubu: Boy kısalığı/büyüme yetersizliğinin etyolojik dağılımı ve başvuru özellikleri. XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. Kongre Özet Kitabı, 2006:106.
139. Roy CC, Silverman A, A lagille D. Malabrorption Syndrome. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book, 1995: 299-361.
140. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2011; 46: 323-330.
141. Luis R. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6583-6593.

142. Bhadada Kumar S. Does every short stature child need screening for celiac disease  
Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008; 23: 353-356.
143. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus.  
Endocrinology 1938; 23: 566-569.





## 6. EKLER

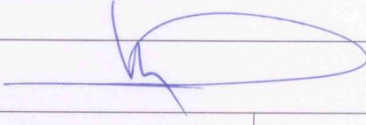
T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

### ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR NO	ÇALIŞMACININ ADI SOYADI
09.02.2017	03	17	Doç. Dr. İhsan ESEN

### KARAR

“Boy Kısaldığı Yakınması ile Değerlendirilen Hastaların Klinik Özellikleri” konulu çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup; çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oybirliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN (Başkan)			
Prof. Dr. Demet ÇİÇEK (Üye)	İmza	Prof. Dr. Figen DEVECİ (Üye)	İmza
Prof. Dr. Erdal TAŞKIN (Üye)	Bulunmadı	Prof. Dr. Nuri GÖMLEKSİZ (Üye)	İmza
Doç. Dr. Funda GÜLCÜ BULMUŞ (Üye)	İmza	Doç. Dr. Süleyman İLHAN (Üye)	İmza
Doç. Dr. İrfan EMRE (Üye)	İmza	Doç. Dr. Sebahattin DEVECİOĞLU (Üye)	İmza
Doç. Dr. Özge HANAY (Üye)	İmza	Yrd. Doç. Dr. Nurhan HALİSDEMİR (Üye)	İmza
Yrd. Doç. Dr. Taner YILDIRIM (Üye)	Bulunmadı	Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (Üye)	Bulunmadı

## 7. ÖZGEÇMİŞ

Kahramanmaraş'ta 1989 yılında doğdum. İlk ve ortaokulu Adana'da okudum. Lise eğitimimi 2004-2008 yılları arasınada Seyhan ÇEAŞ Anadolu Lisesinde tamamladım. 2008 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2014 yılının Haziran ayında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Gümüşhane Şiran Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekim olarak çalıştım. 17 Aralık 2014 tarihinden bu yana Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık öğrencisi olarak çalışmaktayım.

