



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



**BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK,
BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ETİYOLOJİK DAĞILIMI**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. İremnaz KARAHAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Saadet Olcay EVLİYAĞLU

İSTANBUL - 2024

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK,
BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ETİYOLOJİK DAĞILIMI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. İremnaz KARAHAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saadet Olcay EVLİYAOĞLU
İSTANBUL - 2024

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösterip zamanını ayıran, uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimini, deneyimlerini paylaşan, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Saadet Olcay EVLİYAOĞLU'na,

Kliniğimizin her alanda örnek olması için çabalayan, eğitimim boyunca bilime olan aşkı ile daima örnek aldığım, bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir hekim olmanın inceliklerini öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a,

Asistanlığımın ilk yılından itibaren genel tababetine, bilgi ve birikimine, hasta iletişimine hayran olduğum, pediatrik hematoloji ve onkoloji alanında ilerlemem için bana ilk ilhamı veren her alanda örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Tülin Tiraje CELKAN'a,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini sabır ve emekle paylaşan, hekimlik sanatını öğrendiğim, sevgi ve desteklerini tüm asistanlık hayatım boyunca hissettiğim, akademik duruşuna hayran olduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Nur CANPOLAT'a

Hekimliğine ve bilgisine her zaman hayran olduğum, en zor nöbetlerimin kurtarıcısı, hem hocam hem de bir abim olarak her zaman yanımda olan, üzerimde emeği çok büyük saygıdeğer hocam Doç. Dr. Fatih AYGÜN'e,

Hekimliği ve akademik duruşlarını her alanda örnek aldığım, desteklerini hep gördüğüm ve göreceğim, ne zaman başım sıkışsa kapılarını çaldığımda birer ablam olarak yanımda olduklarını bildiğim saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Süheyla OCAK ve Doç. Dr. Tanyel ZÜBARİOĞLU'na,

Cerrahpaşa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki birbirinden değerli, her birinin hekimlik öğretilerinden faydalandığım ve farklı yönleri ile örnek aldığım, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu zorlu süreçte beraber çalıştığım, omuz omuza yoğun uykusuz nöbetler tuttuğum, birlikte üzülp, birlikte sevindiğim başta Uzm. Dr. Gizem YILMAZ, Uzm. Dr. Nur ÇEBİ KAFADAR, Uzm. Dr. Büşra HOTAMAN, Uzm. Dr. Ece Söylem AVLAÇ, Uzm. Dr. Şevki Erdem VAROL, Dr. Berfin Ayla HASTÜRK ŞEN, Uzm. Dr. Gülçin ÜNLÜ GÜNSALDI, Uzm. Dr. Özge KAYNAR SİDİMİ, Uzm. Dr. Gulistan MUSAYEVA, Dr. Sezin ÜNVER AKTAŞ olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız, yardımlaştığımız kapılarını her çaldığımda bana hep yardım eli uzatan başta Canan abla, Sevim abla olmak üzere tüm hemşire, sağlık personeli ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma,

İhtiyacım olan her konuda yanımda olduklarını bildiğim desteklerini her daim hissettiğim her sorunumda beni güler yüzleri ile karşılayan sevgili kürsü sekreterimiz Türkan abla, Bircan abla, emektar Cemil abi ve Murtaza abiye,

Hayatımın ve asistanlığımın her zor anında yanımda olan, kilometrelerce uzağımda olsalar bile desteklerini hep kalbimde hissettiğim ailem olmuş can dostlarım, kardeşlerim Selen PARLAR ÖZÇELİK, Rıza ÖZÇELİK, Dr. Ece KARAKUŞ SARITEPE, Uğur SARITEPE, Mert AYDIN, Uzm. Dr. Çağla ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. Özge YILMAZ, Uzm. Dr. Elif ŞEN AKALIN'a ve yılmadan gerçekleri söylemeye devam edip doğruyu aramaktan vazgeçmeyen, sabrı ve anlayışıyla bu zor sürecimde desteğini eksik etmeyen, her zaman güvendiğim ve güvenilebileceğimi bildiğim Mehmet KOŞAR'a,

Her zorluğun altından birlikte kalktığımız, beni bugünlere getiren, destekleriyle her zaman yanımda olan annem Fatma KARAHAN, babam Hilmi KARAHAN, sevgili ailem Asiye BÜLBÜL, Adile KARAHAN, Azize KARAHAN, Sabire

KARAHAN COŐKUN, Güray COŐKUN ve canım kardeŐim Gizem Nur
KARAHAN'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teŐekkürlerimle

Dr. İremnaz KARAHAN

İstanbul, 2024



İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Normal Büyüme	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. İntrauterin Dönem	3
2.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk	3
2.1.4. Puberte	4
2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi ve İzlemi	6
2.2.1. Antropometrik Ölçümler	6
2.2.2. Persentil Eğrileri	7
2.2.2.1. 0-18 Yaş Arası Türk Çocuklarının Boy, Vücut Ağırlığı, Baş Çevresi ve VKİ Persentilleri	9
2.2.3. Hedef Boy	17
2.2.4. Erişkin Tahmini Boy	18
2.3. Boy Kısıklığı.....	18
2.4. Boy Kısıklığının Etiyolojik Sınıflandırması.....	19
2.4.1. Primer Büyüme Bozuklukları	22
2.4.1.1. Klinik Olarak Boy Kısıklığı Tanımlanmış Sendromlar ...	22
2.4.1.1.1. Turner Sendromu	22
2.4.1.1.2. Down Sendromu	23
2.4.1.2. Büyümeyi Yakalayamayan SGA Doğum Öyküsü Olanlar	24
2.4.1.3. İskeletin Genetik Hastalıkları	26

2.4.2. Sekonder büyüme bozuklukları	28
2.4.2.1. Yetersiz Besin Alımı (Malnütrisyon)	28
2.4.2.2. Organ Sistemlerindeki Bozukluklar.....	30
2.4.2.2.1. Kardiyak Hastalıklar	30
2.4.2.2.2. Pulmoner Hastalıklar	31
2.4.2.2.3. Karaciğer Hastalıkları	32
2.4.2.2.4. Bağırsak Hastalıkları.....	33
2.4.2.2.5. Böbrek Hastalıkları	34
2.4.2.2.6. Kronik Anemi ve Onkolojik Hastalıklar.....	35
2.4.2.3. Büyüme Hormon Eksikliği (Sekonder IGF-1 Eksikliği) 36	
2.4.2.4. Büyüme Hormon-IGF-1 Ekseninin Diğer Bozuklukları (Primer IGF-1 Eksikliği ve Direnci).....	38
2.4.2.4.1. Büyüme Hormon Reseptör Bozuklukları	38
2.4.2.4.2. Biyoaktif Büyüme Hormonu	39
2.4.2.5. Diğer Endokrin Bozukluklar.....	39
2.4.2.5.1. Hipotiroidi.....	39
2.4.2.5.2. Cushing Sendromu.....	40
2.4.2.6. Metabolik Hastalıklar	41
2.4.2.7. Psikososyal Nedenler	42
2.4.2.8. İyatrojenik Nedenler	43
2.4.3. İdiopatik Boy Kısaldığı	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Çalışma Grubu.....	47
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	48
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	48
3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler	48
3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Hastaların Başvuru Bilgilerine Göre Değerlendirilmesi	52
4.1.1. Hastaların Başvuru Anında Bilinen Sistemik Hastalıklarına Göre Değerlendirilmesi.....	53
4.2. Boy Kısaldığının Tanısal Dağılımının İncelenmesi	54
4.3. BHU Testi Yapılan Hastaların ve Tanısal Dağılımlarının İncelenmesi ...	56
4.4. Çalışma Grubunun Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	58
4.4.1. Natal Özelliklerin Değerlendirilmesi	58
4.4.2. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	59

4.4.3. Anne ve Baba Boylarının Değerlendirilmesi	60
4.4.4. Hedef Boy Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	61
4.5. Fizik Muayene Bulguları, Laboratuar Değerleri ve Radyolojik Görüntülerinin Değerlendirilmesi	63
4.6. Hastaların Malnütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi.....	67
4.7. Büyüme Hormonu Başlanan Hastaların İncelenmesi.....	70
4.8. Büyüme Hormon Başlanan ve Final Boya Ulaşan Hastaların İncelenmesi	73
4.9. Büyüme Hormon Tedavi Yan Etkileri, Tedavi Sonlandırma veya Başlamama Nedenlerinin İncelenmesi	76
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
7. KAYNAKÇA	100
8. ÖZGEÇMİŞ.....	119
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU	120

SİMGE VE KISALTMALAR

AAM	: Ağır Akut Malnutrisyon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABK	: Ağır Boy Kısıtlılığı
ALS	: Asit Duyarlı Alt Birim
AN	: Anoreksiya Nervosa
AOBK	: Ailevi Olmayan Boy Kısıtlılığı
ASPEN	: Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği
BGA	: Boya Göre Ağırlık
BH	: Büyüme Hormonu
BHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
BHE	: Büyüme Hormonu Eksikliği
BHR	: Büyüme Hormonu Reseptörü
BHSH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
BHU Testi	: Büyüme Hormonu Uyarı Testi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
CH	: Crohn Hastalığı
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKO	: Ekokardiyografi
ESPE	: Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği, <i>European Society For Paediatric Endocrinology</i>
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, <i>Food and Drug Administration</i>
GAM	: Global Akut Malnutrisyon
HB	: Hedef Boy
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
ICPED	: Uluslararası Pediatrik Endokrin Tanıları Sınıflandırması, <i>International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses</i>

IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1, <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGF-2	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2, <i>Insulin-like Growth Factor-2</i>
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein
IKS	: İnhal Kortikosteroid
IUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBK	: İdiyopatik Boy Kısalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KIGS	: <i>Kabi International Growth Study</i>
KF	: Kistik Fibrozis
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OAM	: Orta Akut Malnutrisyon
OÜKÇÖ	: Orta Üst Kol Çap Ölçümü
PAR1	: <i>Pseudoautosomal region 1</i>
rBH	: Rekombinant İnsan Büyüme Hormonunu
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RT	: Radyoterapi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDS	: Standart Sapma Skoru, <i>Standard Deviation Score</i>
SGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Küçük, <i>Small for Gestational Age</i>
SHOX	: Short-Statüre Homeobox
SS	: Standart Sapma
SOD	: Septo-Optik Displazi
TH	: Tiroid Hormonu
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
ÜK	: Ülseratif Kolit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YBKPG	: Yapısal Boy Kısalığı ve Puberte Gecikmesi
YGA	: Yaşa Göre Ağırlık
YGB	: Yaşa Göre Boy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Yaşa Göre Büyüme Hızları.....	4
Şekil 2.	Tanner Puberte Evrelemesi.....	5
Şekil 3.	Erkekler ve Kızlar İçin Uzama Hızı Eğrileri	6
Şekil 4.	0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Vücut Ağırlığı Persentil Eğrileri	9
Şekil 5.	0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Boy Uzunluğu Persentil Eğrileri	10
Şekil 6.	0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Baş Çevresi Persentil Eğrileri.....	11
Şekil 7.	2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Vücut Ağırlığı Persentil Eğrileri	12
Şekil 8.	2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Boy Uzunluğu Persentil Eğrileri	13
Şekil 9.	2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Vücut Kitle İndeksi Persentil Eğrileri	14
Şekil 10.	Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı (kg) İçin Persentil Değerleri	15
Şekil 11.	Türk Çocuklarında Boy Uzunluğu (cm) İçin Persentil Değerleri.....	16
Şekil 12.	Türk Çocuklarında Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) İçin Persentil Değerleri	17
Şekil 13.	Çalışmaya Dahil Edilen ve Çalışmadan Dışlanan Hastaları Gösteren Akış Şeması	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Prenatal, Süt çocukluğu, Çocukluk ve Puberte Dönemlerinde Büyüme Hızını Etkileyen Faktörler	5
Tablo 2. Yıllara Göre Başvuran Hasta Sayısı	52
Tablo 3. Başvuru Öyküsünde Bilinen Hastalıklar	53
Tablo 4. Büyüme Bozukluğuna Neden Olan Hastalıkların Tanısal Dağılımı	55
Tablo 5. BHU Testi Sonuçlarının Dağılımı	56
Tablo 6. BHU Testi Yapılan Hastaların Tanısal Dağılımı.....	57
Tablo 7. Boy Kısallığı Olan Hastaların Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı	59
Tablo 8. Boy Kısallığı Olan Hastaların VKİ'ye Göre Dağılımı	59
Tablo 9. Boy Kısallığı Olan Hastaların Anne ve Baba Boylarına Göre Dağılımı	60
Tablo 10. Hedef Boy SDS Değerlerinin Boy Kısallığının Etiyolojik Nedenlerine Göre Dağılımı	61
Tablo 11. Boy Kısallığı Olan Hastaların Hedef Boy SDS'lerine Göre Dağılımı	62
Tablo 12. Boy Kısallığı Olan Hastaların Hedefe Uyum Durumlarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	62
Tablo 13. Hastaların Cinsiyete ve Puberte Durumlarına Göre Dağılımı	63
Tablo 14. İskelet Displazisi Tanısı Bulunmayan Hastalarda İskelet Sistem Deformitelerinin Sıklığı.....	64
Tablo 15. Boy Kısallığı Olan Hastaların Tiroid Ultrason Bulgularının Sıklığı	65
Tablo 16. Büyüme Hormon Eksikliği Olan ve /veya BH başlanması Planlanan Hastaların Hipofiz MRG Bulgularının Sıklığı.....	65
Tablo 17. Turner Sendromu Olan ve/veya Fizik İncelemesinde Üfürüm Duyulan Hastaların EKO Bulgularının Sıklığı.....	66
Tablo 18. Boy kısallığı Olan Hastaların Bazal IGF-1 Değerlerinin Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	67
Tablo 19. Boy Kısallığı ile Başvuran Tüm Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelendirmesi ve Dağılımı	68
Tablo 20. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Beslenme Durumu Bilgisine Göre Dağılımı	68
Tablo 21. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Yaş, Cinsiyet ve Bazal IGF-1 SDS Değerlerine Göre Dağılımı.....	69

Tablo 22. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	70
Tablo 23. BH Tedavisi Başlanan ve Başlanmayan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	72
Tablo 24. BH Başlanan Hastaların, Başlangıç, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Dağılımı.....	73
Tablo 25. BH Başlanan Hastaların, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırması.....	73
Tablo 26. Final Boya Ulaşan ve Ulaşmayan Hastaların Tedavi Başlangıç, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	75
Tablo 27. BHU Testlerinde Tam BHE, Kısmi BHE ya da Biyoinaktif BH Saptanan ve BH Başlanmayan Hastaların Tedavi Başlanmama Nedenlerinin Sıklığı.....	76
Tablo 28. BH Başlanan Hastalarda Tedavinin Nadir Yan Etkilerinin Sıklığı	77
Tablo 29. BH Başlanan Hastalarda Tedavi Kesilme Nedenlerinin Sıklığı.....	77

ETİK KURUL ONAYI

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (05.01.2024 tarihli, 874334 sayılı belge) onay alınmıştır.



ÖZET

BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARIN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK BULGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE ETİYOLOJİK DAĞILIMI

Amaç: Boy kısalığı ve büyüme kaygısı pediatri pratiğinde sık karşılaşılan bir şikayet olup çocuk endokrinoloji polikliniklerine başvuru nedenleri arasında ilk sıralardadır. Bu çalışma, IUC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na "boy kısalığı" şikayeti ile başvuran çocukların klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak değerlendirmeyi ve etiyolojik dağılımlarını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Yöntem: 2008-2022 yılları arasında, Çocuk Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvuran, boyu -2 SDS altında olan veya yıllık uzama hızı yaşına göre yetersiz 1010 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verilerine arşiv dosyalarından ulaşıldı.

Bulgular: Vakaların %70,2'sinde sekonder büyüme bozuklukları, %19,5'inde primer büyüme bozuklukları ve %10,3'ünde idiyopatik boy kısalığı mevcuttu. Büyüme hormonu eksikliği, en yaygın sekonder büyüme bozukluğu nedeni olarak belirlenirken, Turner sendromu boy kısalığı ile ilişkili sendromik hastalıklar arasında öne çıktı. Hastaların %42,6'sı kız ve %57,4'ü erkekti. Ortalama başvuru yaşı $9,5 \pm 4,04$ yıl hesaplandı. Hastaların %88'inin boyu -2 SDS'nin altında, bu vakaların %34'ünün boyu -3 SDS'nin de altındadır. Tüm hastaların ortalama boy SDS'si $-2,8 \pm 0,98$, ortalama vücut ağırlığı SDS $-2 \pm 1,35$, VKİ SDS'si $-0,5 \pm 1,34$, ortalama hedef boy SDS'si $-1,1 \pm 0,87$ bulundu. Olguların %11,9'unda VKİ SDS -2'nin altındaydı. Büyüme hormon uyarı testleri sonucunda %57,9 hastada kısmi ve tam BHE saptanırken, %30,7'sinde biyoinaktif BHE bulundu. 655 hastaya BH tedavisi başlandı. Bu hastalardan 276'sı izleminde final boya ulaştı. Final boya ulaşan hastaların 189'u (%69,2) tedaviye ilk 6-12 ayda yeterli cevap verdi.

Sonuç: Boy kısalığı olan çocuklar, geniş bir etiyolojik dağılım göstermektedir. Çalışmamız, bu tür vakaların değerlendirilmesinde kapsamlı tanı sürecinin önemini vurgulamakta ve ocuk endokrinoloji kliniklerinde karşılaşılan boy kısalığı vakalarındaki etiyolojik faktörlerin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Boy Kısalığı, Etiyolojik Dağılım, Malnütrisyon, Büyüme Hormon Tedavisi, Final Boy, ocuk Endokrinoloji



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CLINICAL, BIOCHEMICAL, AND RADIOLOGICAL FINDINGS AND ETIOLOGICAL DISTRIBUTION OF CHILDREN PRESENTING WITH SHORT STATURE

Background: Short stature and growth concerns are common complaints in pediatric practice and ranks among the top reasons for referrals to pediatric endocrinology clinics. This study aims to retrospectively evaluate the clinical, biochemical, and radiological findings of children presenting with complaints of short stature at the IUC-Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology, and to determine their etiological distribution.

Methods: The study included 1010 pediatric patients who presented with short stature complaints to the Pediatric Endocrinology clinic between 2008-2022, whose height was below -2 SDS, or whose annual growth rate was insufficient for their age. Patients' data were retrieved from archived files.

Results: Among the cases, 70.2% had secondary growth disorders, 19.5% had primary growth disorders, and 10.3% were identified with idiopathic short stature. Growth hormone deficiency was identified as the most common cause of secondary growth disorder, while Turner syndrome was prominent among syndromic diseases associated with short stature. The average age at referral was 9.5 ± 4.04 years. 88% of the patients had a height below -2 SDS, and 34% had a height below -3 SDS. The average height SDS of all patients was -2.8 ± 0.98 , body weight SDS was -2 ± 1.35 , BMI SDS was -0.5 ± 1.34 , and target height SDS was -1.1 ± 0.87 . In 11.9% of the cases, BMI SDS was below -2. Growth hormone stimulation tests showed partial or complete GHD in 57.9% of the patients, while 30.7% had bioinactive GHD. Growth hormone therapy was initiated in 655 patients and 276 reached final height. Of those reaching final height, 69.2% responded adequately to treatment within the first 6-12 months.

Conclusion: Children with short stature present with a wide range of etiological distribution. Our study emphasizes the importance of a comprehensive diagnostic process in evaluating such cases and contributes to understanding the etiological factors in short stature cases encountered in pediatric endocrinology clinics.

Keywords: Short Stature, Etiological Distribution, Malnutrition, Growth Hormone Therapy, Final Height, Pediatric Endocrinology



1. GİRİŞ

Boy kısalığı, çocuklarda sık görülen hem ebeveynler hem de çocuklar için oldukça yaygın bir kaygı nedenidir ve çocuk polikliniklerine başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Çocuklarda sağlıklı büyüme ve gelişme, sadece fiziksel sağlık için değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal uyum için de son derece önemlidir. Boy kısalığı, genetik faktörlerden beslenme yetersizliklerine, hormonal dengesizliklerden kronik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Özellikle büyüme hormonu yetersizliği, iskelet displazileri, endokrinolojik bozukluklar ve genetik sendromlar, bu durumun başlıca patolojik nedenleri arasında yer alır. Ayrıca, çevresel faktörler ve sosyoekonomik koşullar da çocukların büyüme potansiyelini etkileyebilmekte ve boy kısalığı sıklığı içinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Erken tanı ve tedavi, bu çocukların büyüme ve gelişme süreçlerinde önemli bir fark yaratabilir, böylece ileriki yaşlarda ciddi sağlık sorunlarının önüne geçilebilir. Boy kısalığına klinik yaklaşım basamakları arasında; ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, büyümenin değerlendirilmesi ve uygun laboratuvar tetkiklerinin planlanması yer alır.

Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde normallerin bilinmesi oldukça önemlidir. Antropometrik ölçümlerle ilgili ilk sistematik kayıtlar 18. yüzyıla dayanmaktadır. Ülkemizde Türk toplumunda çocuklarında büyüme eğrileri ile ilgili ilk çalışma 1917 yılında Nafi Atuf Kansu tarafından yapılmış, 1930'lu yıllar sonrasında antropometrik çalışmalar ivme kazanmıştır. Günümüzde ise 2015 yılında Neyzi ve ark. tarafından güncellenen Türk çocukları için büyüme eğrileri hasta takibinde kullanılmaktadır.

Boy kısalıkları etiyolojik olarak; primer büyüme bozuklukları, sekonder büyüme bozuklukları ve idiyopatik boy kısalıkları olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır. Primer boy kısalıkları çoğunlukla genetik nedenlere bağlı hastalıkları içerirken sekonder büyüme bozuklukları doğumdan sonra başlayan ve büyümeyi etkileyen durumları içerir. İdiopatik boy kısalığı ise boy kısalığına sebep

olabilecek hormonal, kronik ya da psikolojik bir hastalığın, ilaç kullanımının ve malnütrisyonun yokluğunda, hasta gestasyonel haftasına göre normal doğum ağırlıklı ve normal vücut oranlarına sahip fakat boyunun -2 SDS ve altında olması durumunda düşünülür.

Büyüme geriliği ve büyüme hızında azalmaya neden olabilecek büyüme hormon eksikliği (BHE) gibi durumlar haricinde ileride boy kısalığı geliştirme ihtimali tahmin edilebilir bazı hastalıklarında büyüme hormon tedavisi önerilmektedir. Hastaların tedaviye uyumları, tedaviye başlama yaşları ve puberte durumları büyüme hormon tedavisi başarısını etkileyen faktörler arasındadır.

Türkiye ve yakın coğrafyasında Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet polikliniğine boy kısalığı şikayeti ile başvuran hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının değerlendirildiği çalışma sayısı son derece azdır. Bu çalışma ile amacımız ülkemizin en önemli başvuru merkezlerinden biri olan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2008 - Aralık 2022 tarihleri arasında boy kısalığı şikayeti ile başvuran ya da yönlendirilen hastaların demografik bulgularını gözden geçirmek, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirmek ve elde edilen bilgiler ışığında literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Büyüme

2.1.1. Tanım

Normal büyüme, bir çocuğun yaşına, cinsiyetine ve bulunduğu topluma uygun olarak belirlenen standartlara göre boy, ağırlık ve baş çevresindeki değişikliklerin bir serisidir. Birçok çocuk ve ebeveyn için boy uzaması, büyümeyle eş anlamlı olarak kabul edilir (1). Karlberg ve ark. (2) tarafından geliştirilen bebeklik-çocukluk-ergenlik modeline göre büyüme hızı, intrauterin dönemde çok yüksektir ve doğum sonrası birkaç yıl içinde azalır. Çocukluk döneminde daha yavaş fakat neredeyse sabit bir hız gözlenir, ardından ergenlikte 'büyüme atılımı' sırasında pik yapıp ve epifizyal kaynama ile büyüme durur (Wood et al., 2019). Bir çocuğun kendi genetik potansiyeline ve bulunduğu toplum standartlarına uygun olarak büyümesi genel sağlığın bir göstergesidir. Anormal büyüme, altta yatan subakut veya kronik bir hastalık olasılığını artırır (4).

Normal büyüme cinsiyet, ırk, yaşam tarzı, beslenme durumu, doğum tartısı, ebeveyn boyu, puberte durumu, kronik hastalıklar, sosyoekonomik ve kültürel faktörlerden etkilenmektedir (1,5,6).

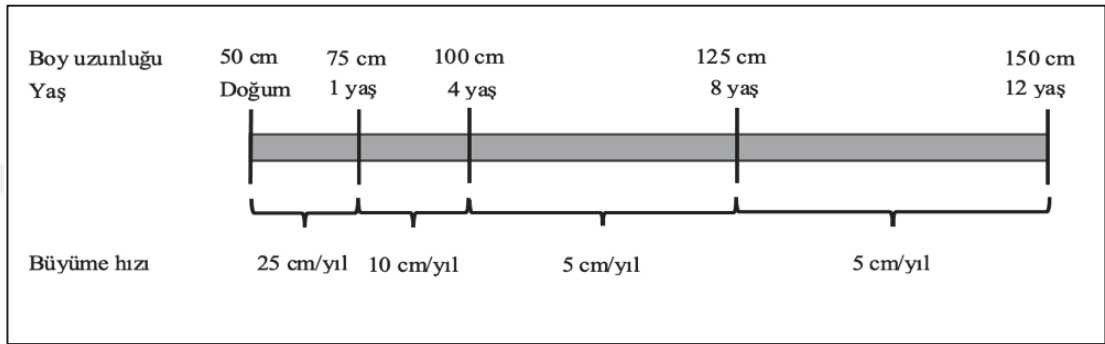
2.1.2. İntrauterin Dönem

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı gerçekleştiği dönemdir. 38-40 haftalık bir sürede fetusun ortalama 50 cm uzaması beklenir. Bu dönemde, plasentanın sağlığı, maternal beslenme, annenin hastalıkları, eklampsi, alkol/ilâç/sigara maruziyeti, enfeksiyonlar ve büyüme faktörleri fetusun büyümesine etki eden faktörlerdir (4,7).

2.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk

Doğum sonrası ilk yıl ortalama 25 cm, ikinci yıl 10-12 cm, üçüncü yıl 8 cm, dördüncü yıl ise 7 cm uzama beklenir. Dört yaş ile ergenlik başlangıcı arasındaki

dönemde uzama yılda ortalama 5-6 cm'dir (**Şekil 1**) (8). Yaşamın ilk aylarında beslenme ve çevresel faktörlerin büyümeye etkisi daha fazladır, bu dönemden iki yaşına kadarki sürede genetik faktörler ön plana çıkar (9). 2-3 yaş ile puberte arasındaki dönemde, beslenmenin büyüme hızı üzerinde etkisi azalırken, hormonal faktörlerin etkisi artar (10). Bu dönemde, büyüme eğrisinden sapma durumunda, büyüme hormonu (BH) eksikliği, hipotiroidi gibi hormonal bozukluklar ve sistemik hastalıklar açısından değerlendirme gerekir (11).



Şekil 1. Yaşa Göre Büyüme Hızları (12)

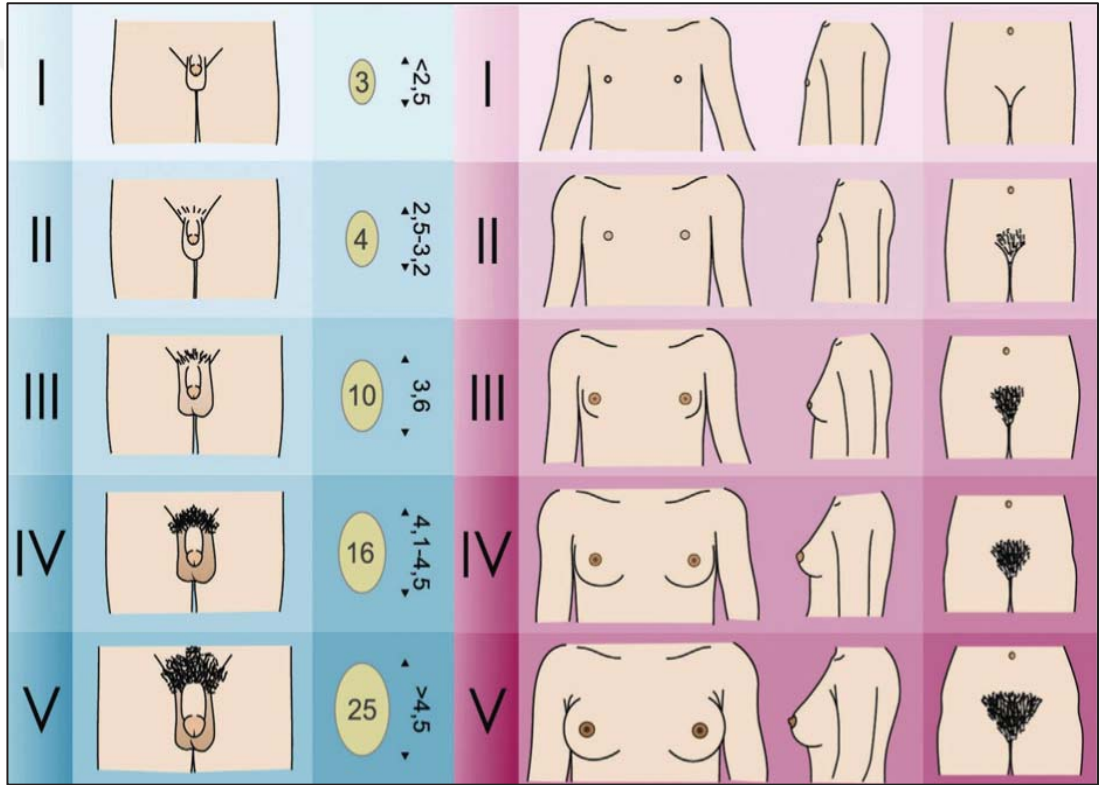
2.1.4. Puberte

Ergenliğin belirgin özelliklerinden büyümedeki hızlı atılımdır. Gelişimin diğer evreleri ile karşılaştırıldığında, ergenlik döneminde büyümenin hormonal düzenlemesi daha karışıktır. Kortizol, tiroid hormonu ve insülin gibi hormonlara ek olarak, östrojenler, androjenler gibi cinsiyet steroidleri ve BH-İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*, IGF-1) ekseninde önemli etkileşimler vardır (Tablo 1). Bu etkileşimler normal büyüme ve cinsel gelişim için önemlidir (3). Kızlarda, büyüme atılımı ortalama 11 yaşında, genellikle Tanner evrelemesine (Şekil 2) göre evre 2-3'te meydana gelir ve bu büyüme döneminde yaklaşık olarak 20-25 cm boy kazanırlar. Erkekler, ergenliğe kızlara göre ortalama 2 yıl daha geç girer (13 yaş), Tanner evre 4'te (Şekil 2) zirve büyüme hızına ulaşır ve yaklaşık olarak 28 cm (25-30 cm) boy kazanırlar (8,12). Erkek ve kızlar için uzama eğrileri Şekil 3'te gösterilmiştir.

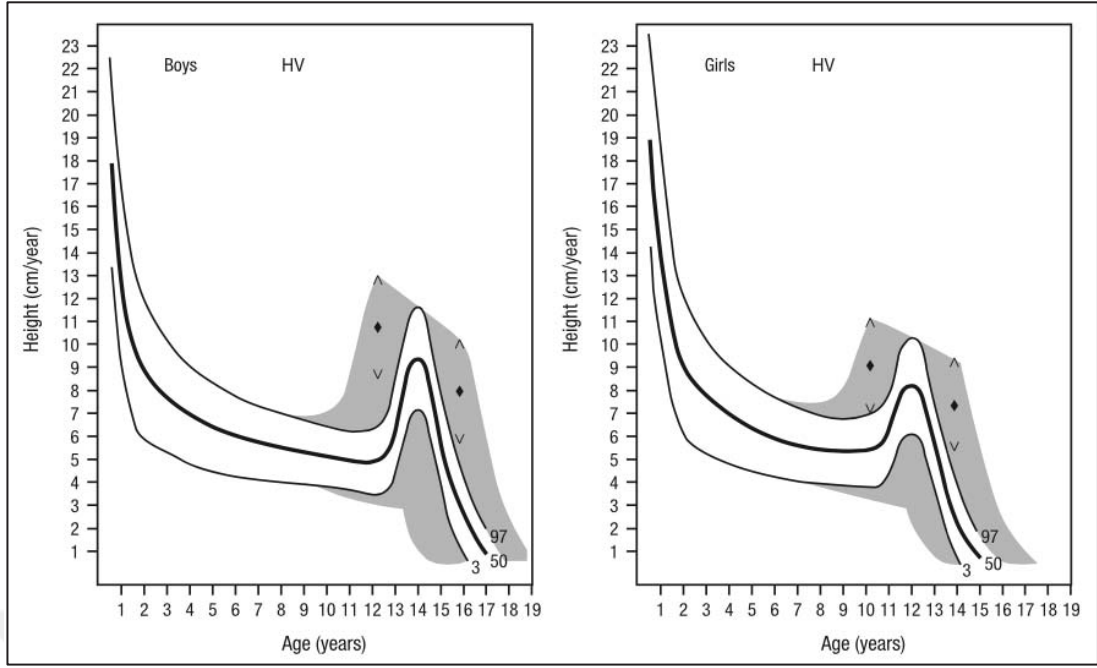
Tablo 1. Prenatal, Süt çocukluğu, Çocukluk ve Puberte Dönemlerinde Büyüme Hızını Etkileyen Faktörler (3)

Büyüme Fazı	Baskın Faktörler			Hormonal Düzenleyiciler				
	Beslenme	Genetik	BH	IGF-1	IGF-2	İnsülin	TH	Seks hormonları
Prenatal	+++	+	+	+	++	++	+	
Süt Çocukluğu	+++	++	++	++	+	++	++	
Çocukluk	++	+++	++	++	+	+	+++	
Puberte	++	+++	+++	++	+	+	++	+++

BH: Büyüme Hormonu, IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü 1, IGF-2: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2, TH: Tiroid Hormonları, +, ++, +++: Etkinin artan seviyesi



Şekil 2. Tanner Puberte Evrelemesi (3,13,14).



Şekil 3. Erkekler ve Kızlar İçin Uzama Hızı Eğrileri (15)

2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi ve İzlemi

Bir çocuğun sağlık durumunun değerlendirilmesinde en önemli belirteçlerden biri yaşa göre boy ve yaşa göre ağırlık ölçümleridir. Bu ölçümlerde bir patoloji varsa, bunu tanıyabilmek için doğru ölçümlerle oluşturulmuş o toplum için normal büyüme desenlerini bilmek gerekir (4,16).

2.2.1. Antropometrik Ölçümler

Vücut oranlarını bütünüyle değerlendirmek için ağırlık ve boyla birlikte baş, göğüs, bel ve kalça çevresi, oturma yüksekliği ve kulaç uzunluğu da ölçülmelidir.

Boy ölçümü iki yaşın altındaki çocuklarda yatar durumda, iki üç yaş arasındaki çocuklarda yatarak ya da ayakta, üç yaşından büyük çocuklarda ise ayakta ve duvara sabitlenmiş ölçüm çubuğu ile yapılmalıdır. Ölçüm alınırken ayakkabı ve tokalar çıkarılmış, ayaklar topuk hizasından birleşmiş, duvara başı ve topukları tam ve dik bir şekilde yaslayarak karşıya bakar pozisyonunda ölçüm alınmalı ve ölçümler mümkünse aynı kişi tarafından yapılmalıdır. İki yaşın altındaki çocuklarda boy ölçümü bebek ölçüm cetveli (baş-ayak tahtası) adı verilen aletle yapılır. Her iki yöntemde de

güvenilirlik için, ölçüm üç kez tekrar edilmeli, ölçümler arası yanılma payının 3 mm'den az olmalıdır (8,11).

Boy ve kilo ölçümü yaş ve cinsiyete göre hazırlanmış büyüme eğrilerine işaretlenir. İki yaşın altındaki çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan ve değişik etnik kökenleri de içinde barındıran 0-24 ay büyüme eğrileri önerilmektedir. İki yaşın üstünde ise ulusal veya uluslararası eğriler kullanılabilir (16)

Oturma yüksekliği, çocuk sert bir zeminde dik pozisyonda otururken ve baş düz bir şekilde tutulurken ölçülür. Üst / Alt oranının saptanması için simfizis pubis kemiğinin üst kenarı ile topuk mesafesinin ölçümü de kullanılabilir. Üst / Alt oranı doğumda ortalama 1,7; 3 yaşında 1,3 ve 7-10 yaşından sonra kabaca 1'dir. Kulaç boyu puberte öncesi dönemde boydan daha kısadır. Ergenlik süresince boyu yakalar, erişkin erkeklerde boya göre 4-5 cm, kadınlarda 1-2 cm daha uzundur (17).

Büyümenin değerlendirilmesinde zamana karşı tekrarlayan ölçümler daha değerlidir. İlk bir yaşta üç ayda bir, çocuk ve adölesanlarda ise 6-12 ayda bir tekrarlanan boy ve vücut ağırlığı ölçümleri büyümeye ilişkin daha ayrıntılı bilgi verir (11).

2.2.2. Persentil Eğrileri

Büyüme ve gelişme çocuklar için dinamik bir süreçtir. Bunu izlemek, normalini değerlendirebilmek ve patolojik olanı tespit edebilmek için çeşitli büyüme eğrileri oluşturulmuştur. Bir çocuğun yaşitlarına göre yüzdelik sıralamadaki yerini gösteren değere persentil adı verilir. Büyüme eğrileri 3, 10, 25, 50, 75, 90 ve 97. persentillere karşılık gelen 7 eğriden oluşur.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 2000 yılında bir çalışmayı temel olarak büyüme eğrileri geliştirmiştir (18,19). 2006 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk beş yaş için Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dahil 6 farklı ülkeden çeşitli ırk ve etnik grubun boy verilerini içeren ve toplumu daha iyi temsil eden büyüme eğrilerini oluşturmuştur (20). Bu büyüme eğrileri yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık ve yaşa göre vücut kitle indeksini (VKİ) tanımlar. DSÖ büyüme

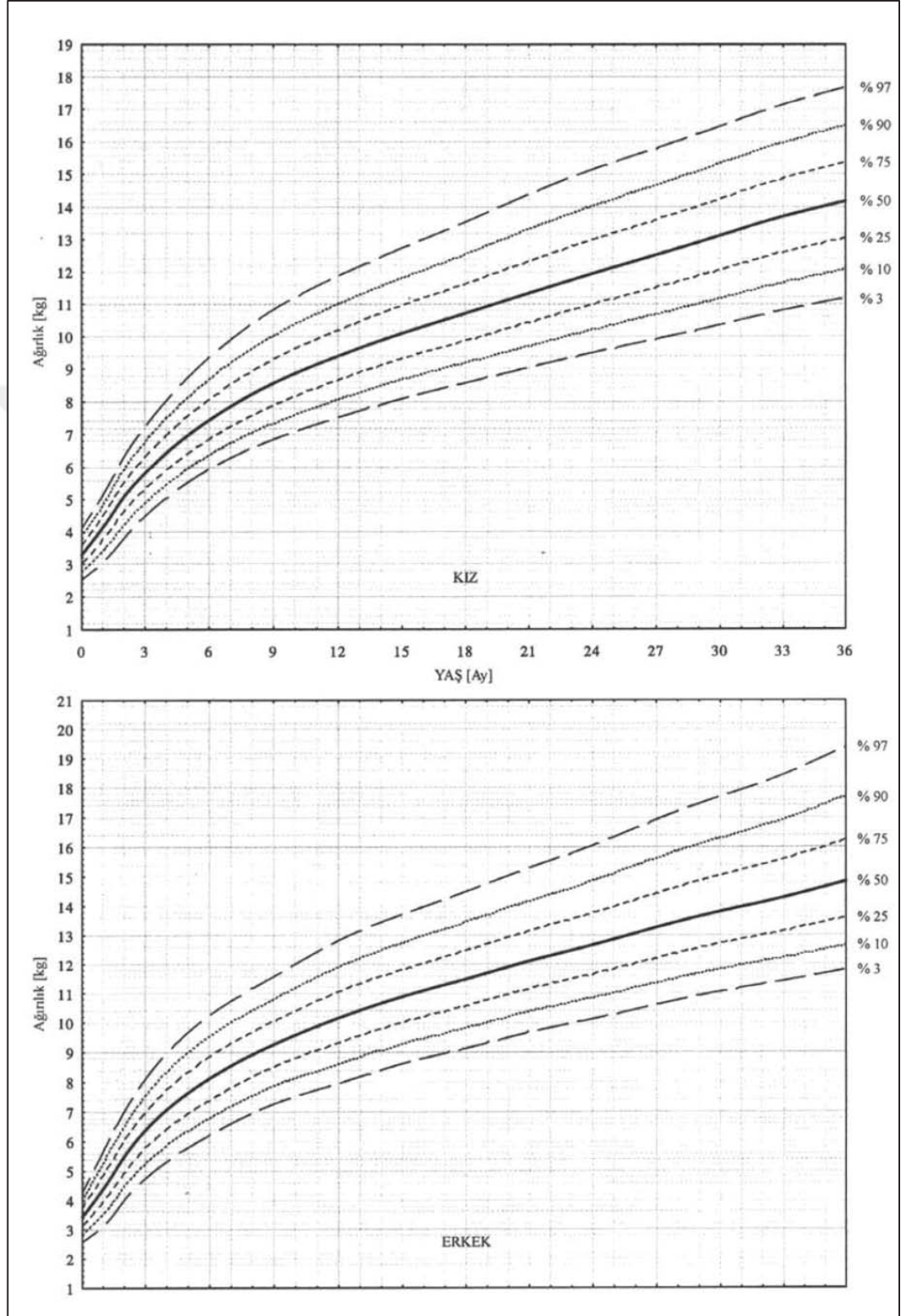
eğrileri, doğumdan itibaren VKİ'yi içerirken, CDC büyüme eğrileri 2 yaşından itibaren VKİ'yi içerir. DSÖ'nün Çocuk Büyüme ve Malnütrisyon Küresel Veritabanı, normal büyümeye sahip çocuk tanımında ortalamanın (50. Persentil) 2 Standart Sapma (SS) altını ve üstünü kullanır (21). Bu sınırlar, CDC eğrilerinde 5. ve 95. persentillere, DSÖ eğrilerinde 2,3. ve 97,7. persentillere karşılık gelir. Ortalamanın 2 SS altındaki çocuklar kısa boylu çocukları (yaşa göre düşük boy) ve /veya yaşa göre düşük ağırlığı olan çocukları belirlemek için kullanılır. Ortalamanın 2 SS üstündeki çocuklar genellikle uzun boylu çocukları belirlemek için kullanılır (8).

Türk çocuklarının büyüme eğrileri ile ilgili ilk çalışma 1917 yılında Nafi Atuf Kansu (22) tarafından yapılmıştır. 1970'li yıllardan sonra Türkiye'nin pek çok bölgesinde o bölgeye özgü büyüme standartlarının belirlenmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde Türk çocuklarının büyüme eğrileri ilk kez 1978 yılında yayımlanmıştır (23). Neyzi ve ark. (16) tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada persentil tabloları oluşturulmuş (**Şekil 4-12**) ve bu veriler 2015 yılında güncellenmiştir (24).

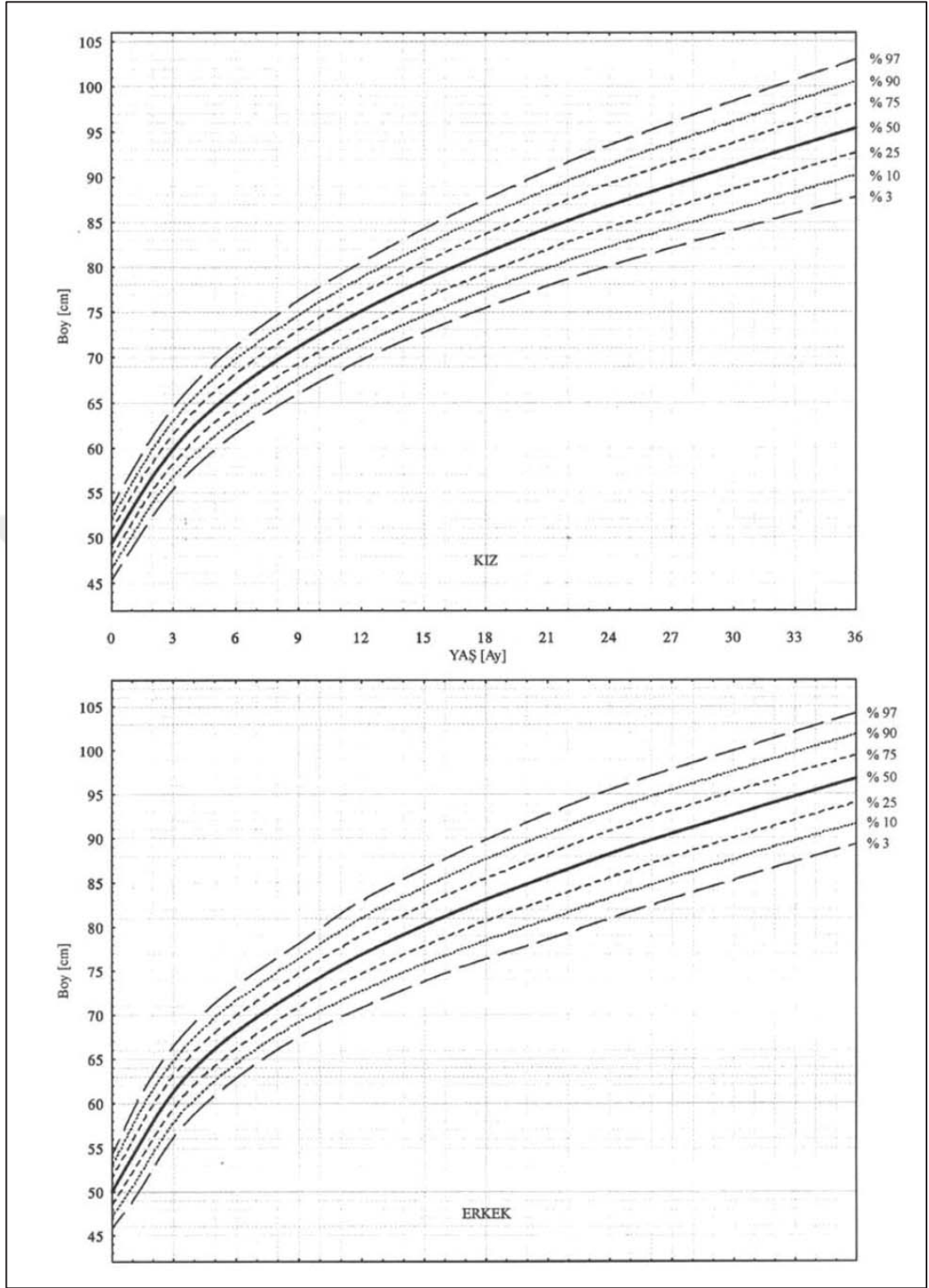
Büyümenin takibi ve izlemde gelişebilecek boy kısalığının erken dönemde tespiti için tekrarlayan ölçümlerin persentil tablolarına işaretlenmesi önemlidir. Akut hastalıklar vücut ağırlığı persentilinde duraksama ve gerilemeye yol açarken, hastalık uzayıp kronikleşirse boy ve baş çevresi persentilleri de etkilenebilir (25).

Büyüme eğrilerini kullanırken ya da ölçümlerin SS'lerini hesaplarken Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından pediatristlerin pratikte kullanımına yönelik geliştirilen ÇEDD-Çözüm sitesi veya mobil uygulaması da kullanılabilir.

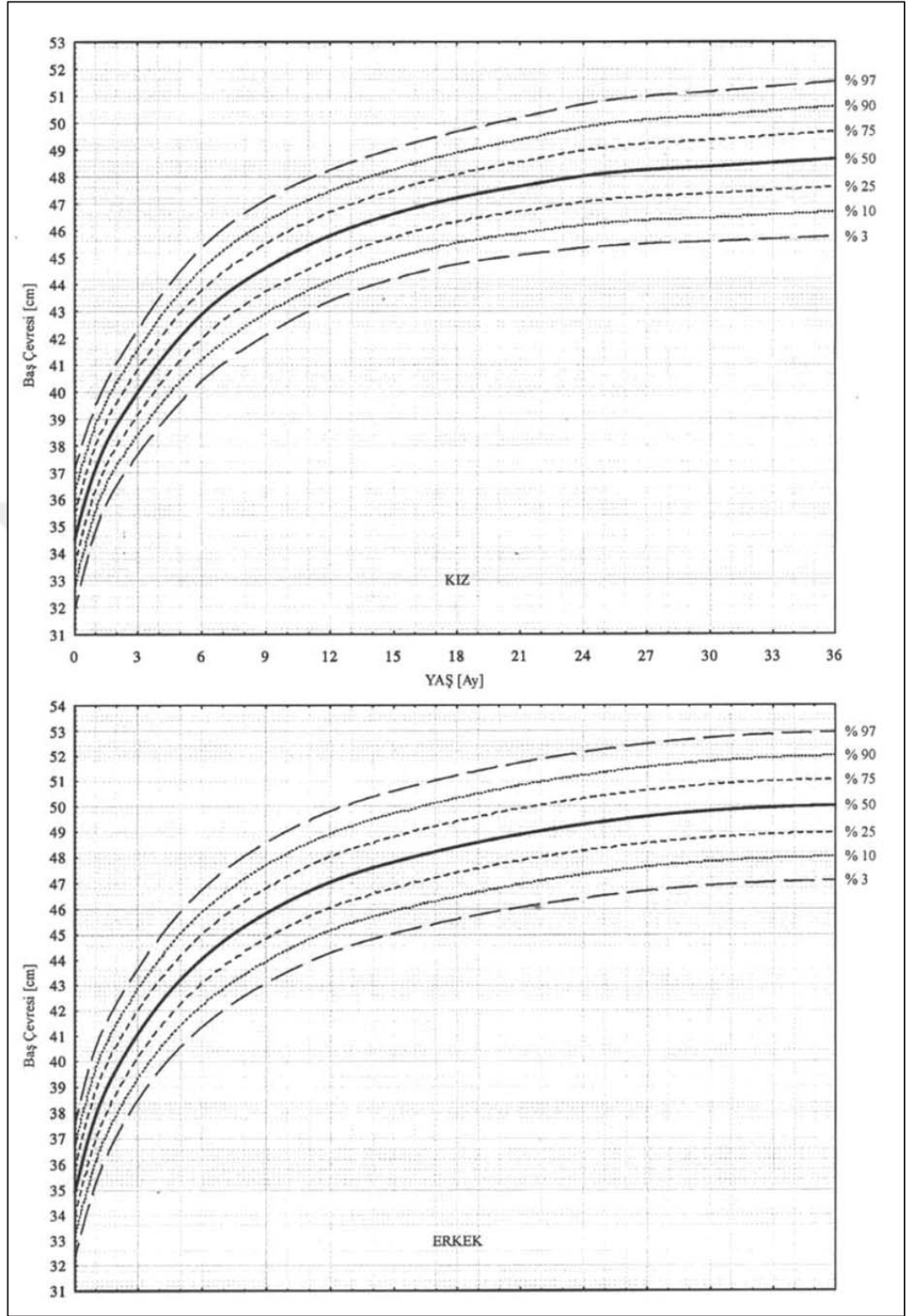
2.1.2.1. 0-18 Yaş Arası Türk Çocuklarının Boy, Vücut Ağırlığı, Baş Çevresi ve VKİ Persentilleri



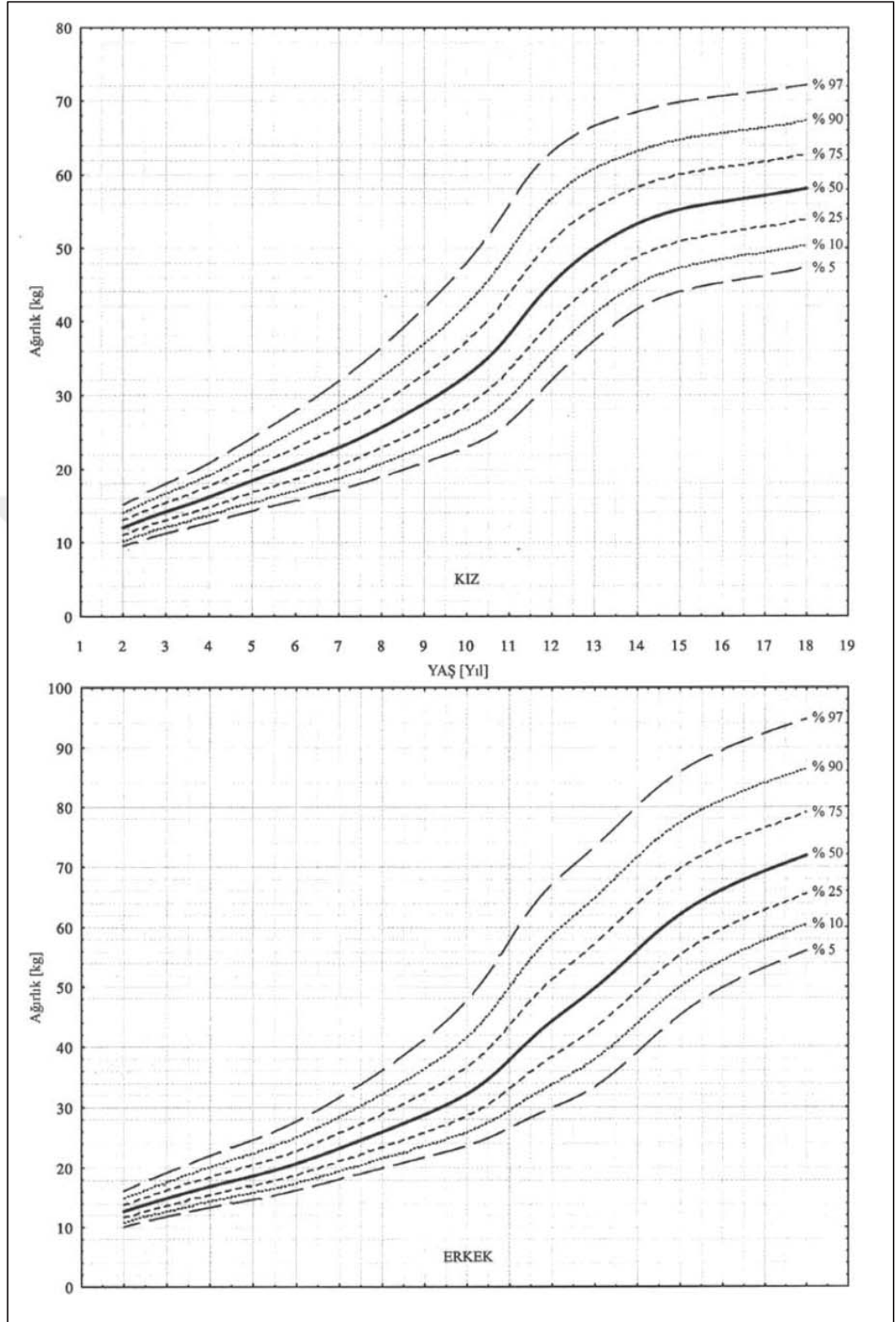
Şekil 4. 0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Vücut Ağırlığı Persentil Eğrileri



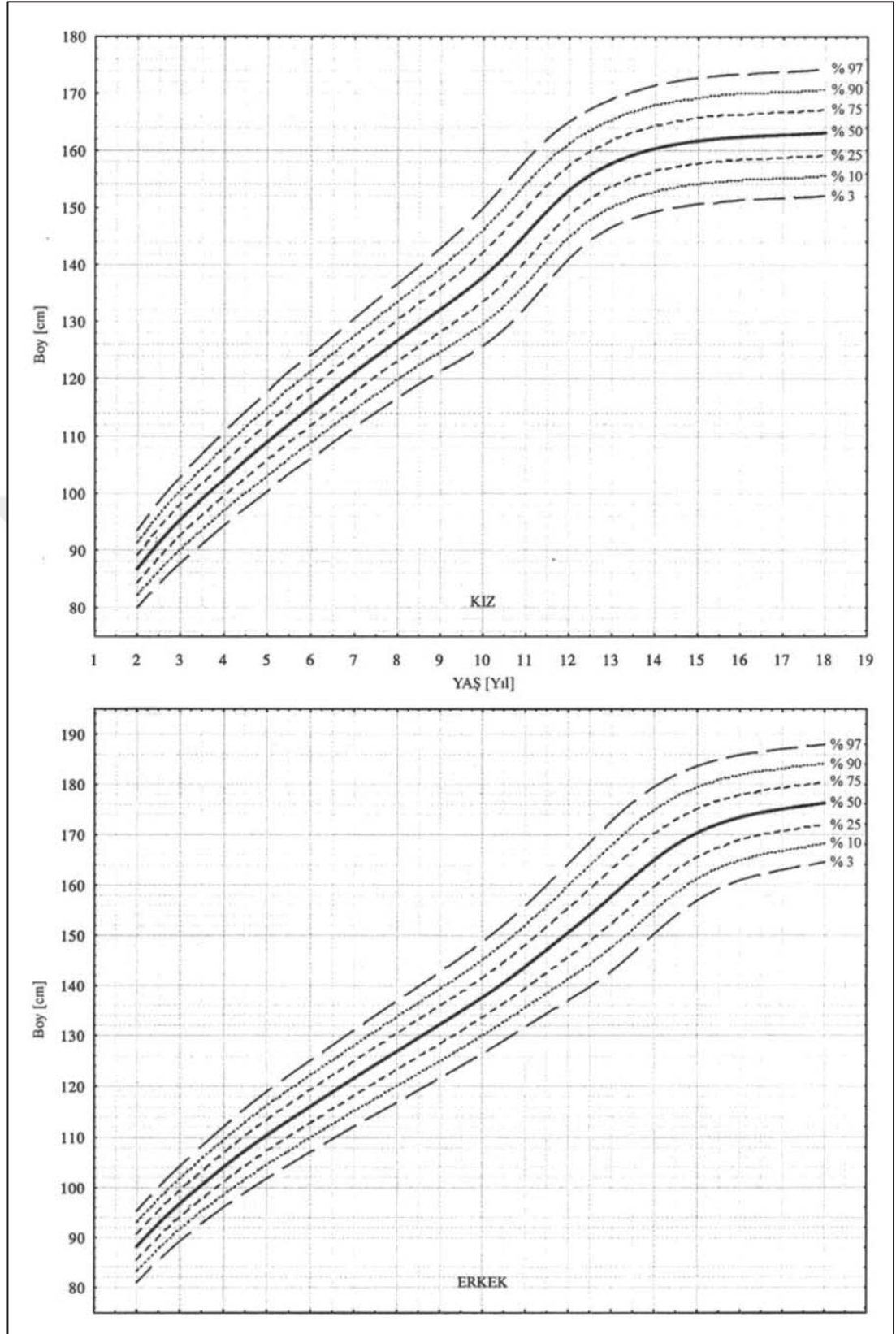
Şekil 5. 0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Boy Uzunluğu Persentil Eğrileri



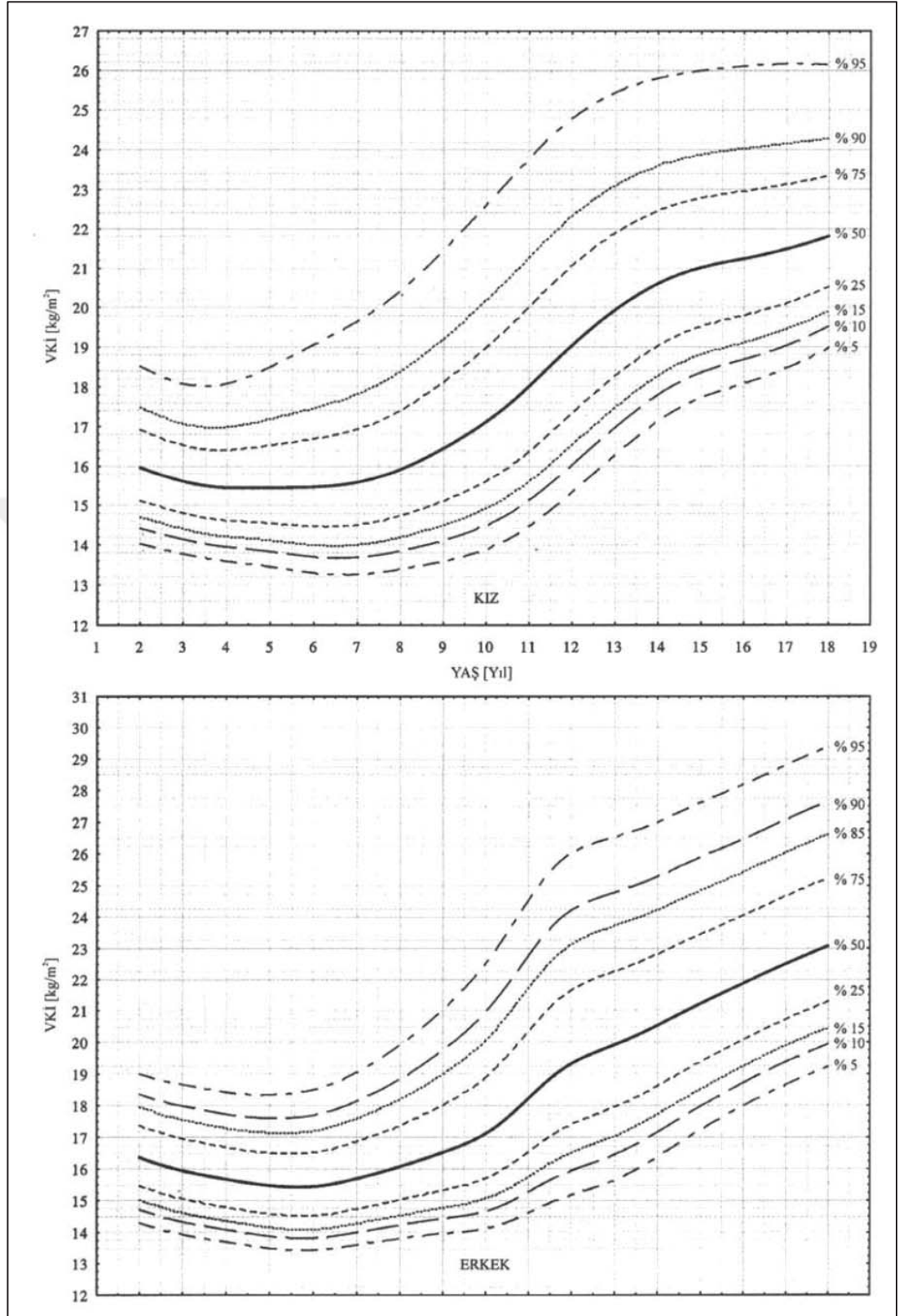
Şekil 6. 0-3 Yaş Erkek ve Kız Çocuklarında Baş Çevresi Persentil Eğrileri



Şekil 7. 2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Vücut Ağırlığı Persentil Eğrileri



Şekil 8. 2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Boy Uzunluğu Persentil Eğrileri



Şekil 9. 2-18 Yaş Erkek ve Kız çocuklarında Vücut Kitle İndeksi Persentil Eğrileri

Boys							Age	Girls						
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	Birth	2.52	2.76	3.01	3.29	3.58	3.84	4.10
4.75	5.26	5.79	6.38	6.99	7.54	8.10	3 months	4.48	4.90	5.33	5.82	6.32	6.78	7.24
6.21	6.79	7.41	8.12	8.85	9.54	10.25	6 months	5.94	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	9 months	6.85	7.34	7.89	8.55	9.29	10.02	10.82
7.96	8.61	9.32	10.16	11.05	11.92	12.82	12 months	7.52	8.06	8.66	9.39	10.20	11.00	11.87
8.61	9.28	10.01	10.89	11.83	12.75	13.72	15 months	8.09	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	18 months	8.57	9.19	9.87	10.71	11.63	12.55	13.54
10.12	10.85	11.66	12.66	13.76	14.86	16.05	2 years	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	2.5 years	10.35	11.17	12.06	13.12	14.25	15.33	16.47
11.81	12.65	13.61	14.83	16.24	17.71	19.39	3 years	11.19	12.09	13.05	14.18	15.37	16.51	17.68
12.6	13.5	14.6	15.9	17.04	18.9	20.6	3.5 years	11.9	12.8	13.9	15.1	16.5	17.8	19.3
13.3	14.3	15.4	16.8	18.5	20.1	22.0	4 years	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	4.5 years	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	5 years	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	5.5 years	14.9	16.2	17.7	19.5	21.6	23.7	26.1
16.2	17.4	18.9	20.7	22.8	25.1	27.7	6 years	15.7	17.0	18.6	20.6	22.9	25.3	27.9
18.1	19.5	21.1	23.2	25.8	28.5	31.6	7 years	17.2	18.7	20.6	22.9	25.7	28.6	31.9
19.9	21.5	23.4	25.9	28.9	32.2	36.1	8 years	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	9 years	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	10 years	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	11 years	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	12 years	32.0	35.8	39.9	45.1	50.9	56.8	63.1
33.4	38.0	43.2	49.8	57.3	64.9	73.3	13 years	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	14 years	41.6	45.0	48.8	53.3	58.3	63.2	68.5
45.3	50.1	55.4	62.1	69.7	77.4	85.9	15 years	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	16 years	45.3	48.5	52.0	56.3	61.0	65.7	70.7
53.2	57.8	62.8	69.2	76.5	84.0	92.4	17 years	46.2	49.4	52.9	57.2	61.8	66.4	71.4
56.1	60.5	65.5	71.8	79.0	86.4	94.7	18 years	47.3	50.5	53.9	58.1	62.2	67.3	72.2

Şekil 10. Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı (kg) İçin Persentil Değerleri

Boys							Age	Girls						
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	Birth	45.3	46.6	47.9	49.4	50.8	52.1	53.4
56.2	57.8	59.5	61.3	63.2	64.8	66.4	3 months	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	6 months	61.6	63.1	64.7	66.4	68.2	69.7	71.3
67.4	69.1	70.9	72.8	74.7	76.4	78.1	9 months	66.0	67.7	69.3	71.2	73.0	74.6	76.3
70.8	72.7	74.7	76.9	79.1	81.1	83.0	12 months	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	15 months	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	18 months	75.5	77.4	79.3	81.5	83.7	85.6	87.6
81.0	83.3	85.6	88.2	90.8	93.2	95.5	2 years	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	2.5 years	84.0	86.3	88.6	91.2	93.8	96.1	98.4
89.3	91.7	94.1	96.8	99.4	101.8	104.2	3 years	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	3.5 years	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	4 years	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	4.5 years	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	5 years	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	5.5 years	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	6 years	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	7 years	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	8 years	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	9 years	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	10 years	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	11 years	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	12 years	141.1	144.9	148.8	153.1	157.4	161.2	165.1
142.8	147.6	152.4	157.7	163.1	167.9	172.6	13 years	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	14 years	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	15 years	150.7	154.2	157.8	161.7	165.7	169.3	172.8
160.9	164.9	168.9	173.4	177.9	181.9	185.9	16 years	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	17 years	151.7	155.2	158.8	162.7	166.7	170.3	173.8
164.5	168.2	172.0	176.2	180.4	184.2	187.9	18 years	152.0	155.6	159.1	163.1	167.1	170.7	174.2

Şekil 11. Türk Çocuklarında Boy Uzunluğu (cm) İçin Persentil Değerleri

Boys							Age	Girls						
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	Birth	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	3 months	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	6 months	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	9 months	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	12 months	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	15 months	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	18 months	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	2 years	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	2.5 years	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	3 years	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	3.5 years	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	4 years	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	4.5 years	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	5 years	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 years	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	6 years	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	7 years	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	8 years	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	9 years	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	10 years	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	11 years	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	12 years	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	13 years	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	14 years	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	15 years	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	16 years	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 years	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	18 years	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

Şekil 12. Türk Çocuklarında Vücut Kitle İndeksi (kg/m²) İçin Persentil Değerleri

2.2.3. Hedef Boy

Boy kısıtlılığı olan çocuklarda hedef boy (HB), uygun klinik yönetime karar vermek için önemlidir. HB, ebeveynlerinin boyları kullanılarak hesaplanır ve bir çocuğun genetik boy potansiyelinin bir tahminidir. Kızlarda HB: (Anne boyu+baba boyu-13)/2, erkeklerde HB: (anne boyu+baba boyu+13)/2 formülü ile hesaplanır (26). Hesaplanan HB değerleri kızlar için $\pm 6,5$ cm erkekler için $\pm 7,5$ cm olarak değişebileceği unutulmamalıdır (17).

2.2.4. Erişkin Tahmini Boy

Bir çocuktaki iskelet olgunlaşmasının derecesi, o çocuğun boy potansiyelinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. Erişkin tahmini boy; boy ve kemik yaşı parametrelerinin kullanıldığı birtakım hesaplamalar ile öngörülebilir. Boy tahmininin klasik yöntemi Bayley ve Pinneau (27) tarafından geliştirilmiş olup Greulich ve Pyle'in radyografik atlasına göre hastanın kemik yaşı ve güncel boy kullanılarak hesaplanır. Tanımlanmış sendromlar (ör: Turner Sendromu, Noonan Sendromu), iskelet hastalıkları (iskelet displazilerinin belirli türleri) gibi gelişim anormalliği olan hastalıklarda, bu hastalıklara özgü atlasların geliştirilmesi gerekmektedir. Erişkin tahmini boy hesaplamaları kızların nihai boyunu gerçekten biraz daha düşük, erkeklerin nihai boyunu ise sıklıkla gerçekten biraz daha yüksek tahmin etmektedir. Ayrıca SGA doğan çocuklar için tahmini boy hesaplamaları doğruyu yansıtmamaktadır (28).

2.3. Boy Kısallığı

Boy kısallığı, çocuklarda sık karşılaşılan, hem ebeveynler hem de çocuklar için oldukça yaygın bir kaygı nedenidir. Boy kaygısının akademik başarı, liderlik, performans, işe alınma, sportif katılımlar gibi pek çok alanda hayat kalitesini etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (1).

Boy kısallığı normalin bir varyantı olabileceği gibi altta yatan sistemik bir hastalık bulgusu da olabilir. Normalin varyantı boy kısallıkları (yapısal ve ailevi boy kısallığı) pediatri pratiğinde boy kısallığı nedenlerinin çoğunluğunu oluşturmakla birlikte iskelet displazileri, çölyak hastalığı, nutrisyonel bozukluklar, hormon bozuklukları (ör: BH eksikliği, hipotiroidi, Cushing sendromu vb.), sistemik hastalıklar (ör: konjenital kalp hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları vb.) gibi durumlar da boy kısallığına neden olabilir (6).

Boy kısallığı tanısı iki şekilde konulur. İlki tek muayene ölçümünde boyun, o toplum için belirlenmiş yaş ve cinsiyete göre -2 SS ya da 3. persentilin altında ve/veya hedef boya göre 2 SS altında olması, ikincisi ise büyümenin ardışık izlenmesi sırasında büyümede duraklama/gerileme, boyun zaman içinde büyüme eğrisinde iki persentil çizgisi aşağı inmesi ya da büyüme hızının yaşa göre düşük olmasıdır.

Büyüme eğrilerinde 3. persentilin altında olan veya uygun şekilde büyümeyen tüm çocuklar değerlendirilmelidir. Herhangi bir zamanda, yavaşlamış büyüme hızı, büyüme bozukluğunu saptamada tek muayene ölçümünden daha iyi bir göstergedir (1,5).

Boyu -2 SS altında çocukların %20'sinde boy kısalığı patolojik nedenlerden kaynaklanmakta iken boyları 1. persentil ya da -3 SS altında olan çocuklarda bu oran %80'dir. Bu nedenle patolojik boy kısalığının tanımı boyun 1. persentil veya 3 SS'nin altında olmasıdır (29).

Boy kısalığını değerlendirirken kronolojik yaş (takvim yaşı), boy yaşı, kemik yaşı bilinmelidir. Ayrıntılı antropometrik ölçümler yapılmalı, oturma ve kulaç boyu, kol/ön kol oranları belirlenmelidir. Ayrıntılı fizik inceleme ve ergenlik muayenesi gereklidir.

2.4. Boy Kısalığının Etiyolojik Sınıflandırması

Büyüme hormon eksikliğinin (BHE) çeşitli türlerinin tanımı ve boy kısalığının diğer nedenleri Uluslararası Pediatrik Endokrin Tanıları Sınıflandırması'nda (ICPED) verilmektedir.

A. Primer büyüme bozuklukları

A1. Klinik olarak boy kısalığı tanımlanmış sendromlar

- Turner sendromu
- Down Sendromu
- Cornelia de Lange sendromu
- DiGeorge sendromu (velokardiyofasiyal sendrom)
- Noonan sendromu
- Prader-Willi sendromu
- Silver-Russell sendromu
- Von Recklinghaus Hastalığı (Nörofibromatozis tip 1)

A2. Büyümeyi yakalayamayan SGA doğum öyküsü olanlar

- IGF-I eksikliği, IGF direnci
- Bilinen nedenler (prenatal enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol)
- İdiopatik

A3. İskeletin genetik hastalıkları

- Akondroplazi
- Hipokondroplazi
- Diskondrosteoz (Leri-Weill ve SHOX genindeki diğer defektler)
- Osteogenesis imperfekta I–VI
- Mukopolisakaridoz (tip IH, IS, II–VII)
- Mukolipidoz (tip II ve III)

A4. Kusurlu mineralizasyonlu displaziler

B. Sekonder büyüme bozuklukları

B1. Yetersiz besin alımı (malnütrisyon)

B2. Organ sistemlerindeki bozukluklar

- Kardiyak hastalıklar
- Pulmoner hastalıklar, örn. kistik fibrozis
- Karaciğer hastalıkları
- Bağırsak hastalıkları, örn. Crohn hastalığı, malabsorbsiyon sendromları
- Böbrek hastalıkları, örn. Fankoni sendromu, renal asidoz
- Kronik anemi ve onkolojik hastalıklar

B3. Büyüme hormonu eksikliği (sekonder IGF-I eksikliği)

- İdiopatik
- Genetik (HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, GHRHR, GH)
- Serebral veya fasiyal malformasyonlarla ilişkili (septo-optik displazi, boş sella sendromu vb)
- Prenatal enfeksiyonlarla ilişkili (rubella vb.)
- Edinsel (kraniofarengioma, diğer hipofizer tümörler, germinom, hamartom vb.)
- Kafa travması
- Merkezi sinir sistem enfeksiyonları
- Granulomatöz hastalıklar (histiositoz vb.)

B4. Büyüme hormonu-IGF ekseninin diğer bozuklukları (primer IGF-I eksikliği ve direnci)

- Biyoaktif büyüme hormonu
- BH reseptör bozuklukları (BH duyarsızlık sendromu, Laron

sendromu)

- BH sinyal iletim bozuklukları (STAT5B defekti)
- ALS (asid-labil subunit) eksikliği
- IGF1 eksikliği
- IGF direnci (IGF1 reseptör defektleri, postreseptör defektleri)

B5. Diğer endokrin bozukluklar

- Cushing sendromu
- Hipotiroidizm
- Diabetes mellitus (kötü kontrollü)
- Kemik olgunlaşmasında hızlanmanın yol açtığı erişkin kısa boy (erken puberte, konjenital adrenal hiperplazi, ekzojen cins steroidleri, hipertiroidi)

B6. Metabolik hastalıklar

- Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları
- Karbonhidrat metabolizması bozuklukları
- Lipit metabolizması bozuklukları
- Protein metabolizması bozuklukları

B7. Psikososyal nedenler

- Duygusal yoksunluk
- Anoreksiya nervoza
- Depresyon

B8. İyatrojenik nedenler

- Sistemik veya lokal glukokortikoid tedavisi (inhalasyon vb.)
- Diğer ilaçlar
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Diğer tanımlanmış iyatrojenik nedenler

C. İdiyopatik boy kısalığı

C1. Ailesel (idiyopatik) boy kısalığı

- Normal Puberte ile birlikte
- Gecikmiş puberte ile birlikte
- Puberte başlangıcı bilinmeyen

C2. Ailesel olmayan (idiyopatik) boy kısalığı

- Normal Puberte ile birlikte
- Gecikmiş puberte ile birlikte (yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi)
- Puberte başlangıcı bilinmeyen

2.4.1. Primer Büyüme Bozuklukları

2.4.1.1. Klinik Olarak Boy Kısalığı Tanımlanmış Sendromlar

2.4.1.1.1. Turner Sendromu

Turner sendromu, kızlarda kısa boy, gonadal disgenezi ve dismorfik bulgularla karakterize, en yaygın görülen cinsiyet kromozomu anomalisidir. Görülme sıklığı 2000-2500 kız bebekte birdir. (30,31). Hipergonadotropik hipogonadizm, kısırlık, kısa boyluluk haricinde endokrin ve metabolik bozukluklar (Tip 2 Diyabetes Mellitus, vücut yağ kompozisyonundaki değişiklikler vb.), otoimmün (inflamatuvar bağırsak hastalığı, tiroid hastalıkları vb.) ve kardiovasküler hastalıklar (biküspit aorta, aort koarktasyonu, anormal pulmoner ven drenajı, koroner anomaliler, diğer kapak anomalileri vb.) açısından artmış riske sahiptir (32). Turner sendromlu kız çocukları benzer prognoz ve fenotipik özelliklere sahip farklı karyotiplerle karşımıza çıkabilirler. Hepsi X kromozomal materyal eksikliğine sahiptir; 45,X (bir X kromozomunun tam kaybı) ve bunun mozaikleri (örneğin, 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX), p veya q kolunun izokromozomu, halka kromozomları, Y kromozomal materyalin varlığı ve diğer daha karmaşık karyotipleri mevcuttur (32). Bu sendromda hasta fenotipik olarak dişidir fakat gonadlar hipoplazik hatta bazı olgularda fibröz bant (streak gonad) şeklinde olabilir. Yele boyun, ensede düşük saç çizgisi, kubit valgus, ayırık meme başı, yenidoğan döneminde el ve ayak sırtı ödemi sık karşılaşılan fenotipik bulgulardır. Turner sendromu kızlarda önemli bir boy kısalığı nedenidir. Tedavi edilmemiş Turner sendromlu kızların kendi popülasyonlarındaki normal kızlara göre yaklaşık olarak 20 cm daha kısa oldukları bilinmektedir (33). Cinsiyet kromozomları olan X ve Y kromozomlarının PAR1 (Pseudoautosomal region 1) kısmında bulunan SHOX (Short-stature homeobox) geni Turner sendromundaki fenotiple güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (34). SHOX geninin kodladığı protein büyüme plağındaki kondrositlerin proliferasyonunu ve olgunlaşmasını düzenleyen

proteinlerden biridir (35). Bu geninin azalmış ekspresyonu, Turner sendromu ile ilişkili büyüme geriliğini büyük ölçüde açıklamaktadır (36). Ayrıca, skolyoz, mikrognati, yüksek damak, Madelung deformitesi ve azalmış bacak uzunluğu (ancak normal oturuş yüksekliği) gibi bu sendromda sık görülen dismorfik bulgular genellikle SHOX geninde tek allel inaktivasyonuyla ilişkilidir (37). Hastaların büyüme modelleri genel popülasyondan farklılık gösterir. Normal popülasyona göre biraz daha küçük doğarlar. Doğumdan sonra, büyüme hızları 2 yaşına kadar keskin bir şekilde, ardından normal çocuklarda olduğu gibi ergenlik yaşına kadar kademeli olarak azalmaya devam eder (38–40). Sağlıklı çocuklar ergenlik atılımı ile bu farkı yakalarken, Turner sendromlu çocuklarda pubertal atılım olamadığı için uzama hızı ergenlik döneminde dramatik bir şekilde düşer. Ergenlikten sonra, epifiz plaklarının kapanması gecikeceği için büyüme bir süre daha devam eder (33). Turner sendromlu çocukların büyüme takibinde bu sendrom için oluşturulmuş büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Ülkemizde Ranke ve ark. (41) tarafından oluşturulan büyüme eğrileri bu çocukların takibinde kullanılmaktadır. Tedavinin odak noktalarından biri büyümedir. Büyüme genellikle BH, bazen de aromatize edilmeyen bir androjen olan oksandrolon ile sağlanmaktadır. Klinik çalışmalar BH tedavisinin final boyu 7 ile 15 cm arasında arttırdığı görülmüştür (42,43). Bu boy artışları, geç başlanan tedavi, geç tanı, tedaviye uyumsuzluk veya uygun olmayan doz gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir (44).

Turner sendromlu bireylerde hormon replasman tedavisi (östrojen vb.), ergenliği başlatmak, erişkin dönemde feminizasyonu sürdürmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gereklidir. Hormon replasmanı pubertal sıçrama ile büyümenin de ivmelenmesine katkı sağlar (32,45).

2.4.1.1.2. Down Sendromu

Down sendromu, mental retardasyon ile ilişkilendirilen en yaygın kromozomal anomalidir. Dünya genelinde yaklaşık 800 doğumdan birinde görülür (46). Sendromun adı, klinik yönlerini 1866'da ilk tanımlayan Down'dan gelmektedir (47). Trizomi 21 ya ayrılmama yani 47 kromozomun varlığıyla ya da fazladan bir 21. kromozomun başka bir kromozoma translokasyonu ile ortaya çıkar. Klinik özellikler, trizomi 21'in iki nedeni arasında farklılık göstermez (46). Down sendromlu bireylerde genellikle

kısa boy, hipotonisite, atlantoaksial instabilite, serebellar hipoplazi, zeka geriliği ve konjenital kalp defektleri (özellikle atrioventriküler septal defektler) görülür. Ayrıca hipotiroidizm, otoimmün hastalıklar, obstrüktif uyku apnesi, epilepsi, işitme ve görme problemleri, hematolojik bozukluklar (lösemi dahil), tekrarlayan enfeksiyonlar, anksiyete bozuklukları ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı gibi belirli sağlık sorunlarının gelişme olasılığı daha yüksektir (48). Prenatal tanı amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile elde edilen materyalin karyotip analiziyle %99 oranında doğru konulabilir (46). Down sendromlu çocuklarda normal çocuklarla kıyasla gecikmiş lineer büyüme hızı ve artmış kilo fazlalığı dikkat çekmektedir (49). Bu nedenle bu çocukların takibinde Down sendromlu bireyler için oluşturulmuş büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Ülkemizde Down sendromlu çocuklar için 2015 yılında Zemel ve ark. (50) tarafından güncellenen ABD’de yaşayan Down sendromlu çocuklar için geliştirilmiş büyüme eğrileri kullanılmaktadır.

2.4.1.2. Büyümeyi Yakalayamayan SGA Doğum Öyküsü Olanlar

Intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve gestasyonel yaşa göre küçük (small for gestation age, SGA) terimleri literatürde birbirinin yerine sıklıkla kullanılsa da anlam olarak birbirlerinden oldukça farklıdır. SGA, bir bebeğin gestasyonel yaşına göre mevcut doğum ağırlığının 10. persantil çizgisinin ya da o toplumun normaline göre 2 SS altında olmasıdır ve doğum sonrası fizik muayeneye göre belirlenir (51). IUBG ise maternal, utero-plasental veya fetal nedenlerden kaynaklanan, beklenen büyüme potansiyeline göre daha düşük bir fetal büyüme hızını ve az gelişmiş fetusu tanımlayan, prenatal dönem için kullanılan bir terimdir. IUBG, doğum ağırlığı yüzdeliğinden bağımsız, yenidoğanın doğumdaki klinik malnütrisyon bulgularını ve in utero büyüme geriliğini gösteren klinik bir tanımdır, fetus intrauterin büyüme eğrilerinden sapmıştır (52,53). Bu nedenle, normal antropometrik ölçümlere sahip bir bebek bile, doğumda malnütrisyon belirtileri gösteriyorsa ve in utero büyüme hızı azalmışsa (ör: doppler akım anormallikleri), IUBG olarak tanımlanabilir. SGA bir bebekte aynı zamanda IUBG olabilir, ancak IUBG intrauterin kısıtlamayı gösterirken, SGA bebeğin yalnızca genetik potansiyelini yansıtır (54).

Çoğu SGA bebek, büyüme potansiyelinde bozulma olmayan, konstitüsyonel olarak küçük ama sağlıklı bebeklerdir (55). Yaşamın sonraki yıllarında kalıcı boy

kısalığı ve metabolik değişiklikler açısından artmış risk altındadır (56). SGA bebeklerin doğum sonrası tipik büyüme deseni, ilk 2-3 yılda artmış büyüme hızı ile başlar ve daha sonraki çocukluk döneminde istikrarlı bir boy gelişimi ile devam eder. Geçici büyüme inhibisyon döneminden sonra yaşa göre normal sınırların üzerinde en az 1 yıl boyunca büyüme hızında artışın olduğu dönem "catch-up (yakalama) büyümesi" olarak adlandırılır (57). Prematür SGA bebeklerin çoğu, term SGA bebeklere göre daha yavaş ve uzun bir yakalama büyümesi dönemine sahiptir. Prematüre bebeklerin bu arayı tamamen kapatması 4 yıldan uzun sürebilir (57,58). SGA bebeklerin yaklaşık %70-%90'ı hayatın ilk yıllarında yakalama büyümesi gösterse de yetişkinlikte kısa boylu olmaya devam edebilirler (59). İki yaşına kadar büyümeyi yakalayamayan bebekler, boy kısalığı geliştirme açısından artmış riske sahiptir (60).

Yakalama büyümesinde rol oynayan mekanizmaya ilişkin net bir kanıt olmamakla birlikte iki model üzerinde durulmaktadır: nöroendokrin model ve büyüme plağı modeli (61). Nöroendokrin modele göre vücut büyüklüğü, yaşa uygun bir ayar noktasıyla karşılaştırılır. Bir uyumsuzluk tespit edilirse büyüme hızı buna göre ayarlanacaktır. Büyüme plağı modeli ise daha lokal bir mekanizmayı öne sürer. Büyümeyi engelleyen koşullar, büyüme plağındaki kök hücrelerin çoğalmasını baskılar ve bu kök hücrelerin bölünme sayısı beklenenden daha azdır. Büyümeyi engelleyen koşulların ortadan kalkmasıyla bu hücreler, büyüme duraksamasına maruz kalmayan hücrelere göre daha hızlı çoğalmaya başlarlar ve artmış bölünme hızı lokal büyümenin yakalanmasıyla sonuçlanır (57,62). Büyüme plağı modeli, büyüme hızı azalmış fetusların (muhtemelen gerçek IUBG olan fetuslar) doğum sonrası büyümeyi nasıl yakaladığı, normal büyümeye sahip küçük fetusların ise yetişemediği farkını açıklayabilir (63).

Doğumda tanım kriterlerini karşılayan ve 2-4 yaşları arasında yakalama büyümesini gerçekleştiremeyen kısa çocuklar BH tedavisi için aday kabul edilmektedir. BH tedavisi, erken çocuklukta normal boyu yakalayabilmek, çocukluk boyunca normal boy artışını sürdürebilmek ve hedef aralığı içinde yetişkin boy elde edebilmek amacıyla başlatılmaktadır (64,65).

2.4.1.3. İskeletin Genetik Hastalıkları

İskelet displazisi terimi tipik olarak cüceliğe neden olan kemik ve kıkırdak bozukluklarını tanımlamak için kullanılsa da bu bozukluklar grubu oldukça çeşitlidir ve aşırı büyüme sendromlarını da içerir. Çok sayıda genetik mutasyon, büyüme plağının organizasyon ve işlevini bozma yeteneğine sahiptir (66). Tıp literatüründe belgelenmiş 400'den fazla iskelet displazisi bulunmaktadır (67). Yaklaşık 1/5.000 çocukta ortaya çıkacağı tahmin edilmekle birlikte ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (68). Bu hastalıklar nispeten hafiften ölümcül anomalilere kadar değişkenlik gösterebilir (69).

İskelet displazilerinin birçok formu ciddi fakat yaşamla bağdaşan boy kısalığı ile sonuçlanır. Bu hastalar kliniğe orantısız boy kısalığı, skolyoz, kemik kırığı, ekstremitte anomalileri (pes ekinovarus deformitesi, uzun tübüler kemiklerde eğrilik, brakidaktili, polidaktili, oligodaktili, asimetri gibi) veya tekrarlayan eklem dislokasyonları gibi farklı kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurabilirler (70). Bazı durumlarda sorumlu genin iskelet dışındaki dokularda da fonksiyonel rolleri olması nedeniyle diğer organ sistemleri de etkilenebilir (66). Örneğin iskelet displazili hastalarının birçoğunda işitme kaybı mevcuttur, bununla birlikte nörolojik tutulum ve görme sorunları, kalp ve renal anomaliler de eşlik edebilmektedir. Hastalar tüm bu potansiyel komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir (69).

İskelet displazili hastalara yönelik bugünkü şartlarda herhangi bir farmakolojik tedavi mevcut değildir. Bazı mukopolisakkaridozlar için kullanılan enzim tedavileri akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ancak iskelet ve eklem bozukluklarında etkili değildir (71). BH tedavisi özellikle erken dönemde başladığında büyüme hızını arttırabilir ancak akondroplazi veya idiyopatik boy kısalığı vakalarında nihai erişkin boyda önemli bir iyileşme sağlamaz (72,73). Tartışmalı cerrahi prosedürler ekstremiteleri başarılı bir şekilde uzatabilir, ancak ameliyatlar oldukça pahalıdır ve çocukluk yıllarının çoğunun tıbbi bakımla geçmesini gerektirir (69).

Uluslararası İskelet Displazisi Derneği Nozoloji Komitesi her beş yılda bir alanında uzman bir ekip tarafından iskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırmasını yenilemektedir. Uluslararası Nozolojinin 2019 yılında yayımlanan güncel

versiyonunda klinik, radyografik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında sınıflandırılan toplam 437 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 461 genetik iskelet hastalığı tanımlanmıştır (74).

İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması-Nozoloji 2019 revizyonu (74)

1. FGFR3 kondrodisplazi grubu
2. Kollajen Tip 2 grubu
3. Kollajen Tip 11 grubu
4. Sülfasyon bozuklukları grubu
5. Perlecan grubu
6. Aggrekan grubu
7. Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar
8. TRPV4 grubu
9. Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler
10. Multipl epifizyel displazi ve psödoakondroplazi grubu
11. Metafizyel displazi
12. Spondilometafizyel displazi
13. Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler
14. Ağır spondilodisplastik displaziler
15. Akromelik displaziler
16. Akromezomelik displaziler
17. Mesomelik ve rizomesomelik displaziler
18. *Bent bone displazi* grubu
19. Slender kemik displazisi grubu
20. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler
21. Kondrodisplazi punktata grubu
22. Neonatal osteosklerotik displaziler
23. Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar
24. Diğer sklerozan kemik hastalıkları
25. Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu
26. Anormal mineralizasyon grubu
27. İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu)
28. Osteolizis grubu

29. İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu
30. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları
31. Genetik inflamatuvar/romatoid benzeri osteoartropatiler
32. Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar
33. Kraniyosinostozis sendromları
34. Kraniyofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozisler
35. Vertebra ± kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozis
36. Patellar dizostozisler
37. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)
38. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olduğu grup)
39. Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri
40. Ektrodaktili ± diğer bulgular
41. Polidaktili-Sindaktili-Triphalangism grubu
42. Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar

2.4.2. Sekonder büyüme bozuklukları

2.4.2.1. Yetersiz Besin Alımı (Malnütrisyon)

Malnütrisyon, Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği'ne (ASPEN) göre besin gereksinimi ile alımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan, büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilecek kümülatif enerji, protein veya mikro besinlerin eksikliği olarak tanımlanır (75).

Beslenme bozukluğunun üç aydan kısa sürmesi akut, üç aydan daha uzun süreli olması ise kronik malnütrisyon olarak tanımlanır. Akut malnütrisyon patolojik bir sebebe bağlı olarak besin alımında veya günlük beslenme kalitesinde ani bir düşüş ile birliktedir. Kronik malnütrisyon ise kalıcı büyüme-gelişme geriliği ile ilişkilidir. Bu durum özellikle hızlı büyüme ve gelişme dönemi olan ilk iki yaşta ortaya çıkarsa daha belirgin etkilere, yaşam boyu büyüme-gelişme geriliğine ve üretkenliğin azalmasına yol açabilir (76–78)

Dünya genelinde büyüme yetersizliğinin en sık nedeni beslenme içeriğinin kalite veya kalori açısından yetersiz olmasıdır. Çinko, magnezyum, fosfor, esansiyel

aminoasitler büyümeyle ilişkili önemli besinlerdir. Makro ve mikro besinlerin alımının azalmasıyla yaşa göre ağırlık (YGA) gerilemeye başlar, devam etmesi durumunda boya göre ağırlığın (BGA) gerilemesi (zayıflık-wasting) ile sonuçlanır. Malnutrisyonun kronikleşmesi durumunda ise yaşa göre boy (YGB) geriliği (bodurluk, stunting) görülecektir. Toplumda zayıflık akut malnütrisyon, bodurluk ise kronik malnütrisyonun bir sonucudur (79)

Çocuklarda birincil akut malnütrisyon, sosyoekonomik, politik ve çevresel faktörlerin neden olduğu yetersiz gıda arzından kaynaklanır ve en sık düşük ve orta gelirli ülkelerde görülür (80,81). İkincil akut malnütrisyon ise genellikle anormal besin kaybı, emilim kusuru, artan enerji ihtiyacı veya azalan gıda alımından kaynaklanır. Sıklıkla kistik fibrozis, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, çocukluk çağı maligniteleri, konjenital kalp hastalığı, nöromusküler hastalıklar gibi altta yatan, çoğunlukla da kronik hastalıklarda ortaya çıkar. Bu nedenle kronik hastalığa sahip çocuklar malnütrisyon açısından büyük risk altındadır (80,82).

Akut malnütrisyon tanısı antropometrik ölçümlerle konulabilir (79,83). İlk beş yaşa kadar akut malnütrisyonu göstermede BGA, beş yaş ve üstünde ise VKİ kullanılmaktadır.

Akut malnütrisyonla ilgili DSÖ tarafından belirlenen ve günümüzde kullanılan tanımlamalar şu şekildedir (79,84,85):

1. Orta akut malnutrisyon (OAM), BGA Z skoru -2 ile -3 arasında olması veya orta üst kol çap ölçümünün (OÜKÇÖ) 115 ile 125 mm arasında olması olarak tanımlanır.
2. Ağır akut malnutrisyon (AAM) BGA Z skoru -3'ün altında olması veya OÜKÇÖ'nün 115 mm'den kısa olması veya çift taraflı gode bırakan ödem olması, marasmik-kwashiorkor veya bunların hepsi olarak tanımlanır.
3. Global akut malnutrisyon (GAM), OAM ve AAM'nin birlikte olması olarak tanımlanır. Bir topluluğun besinsel ihtiyaç durumunun belirlenmesi, ölçülmesi ve aciliyet durumunun derecelendirilmesinde kullanılmaktadır.

Waterlow'a göre %81-90 aralığı, DSÖ sınıflandırmasında Z skorunun -1 ile -2 olduğu aralığa denk gelir ve her ne kadar Waterlow'da hafif malnütrisyon olarak

tanımlansa da DSÖ'ye göre artık malnütrisyon tanımının dışındadır. Bu nedenle hafif malnütrisyonu olan çocuklar kolaylıkla gözden kaçabilmekte, önlem alınmadığı takdirde malnütrisyon derecesi ilerleyebilmektedir. Z skoru -1 ile -2 aralığında olup, hafif malnütrisyon olarak tanımlanan bu gruptaki hastaların mortalite riski sağlıklı popülasyona göre 2 kat artmıştır. Bu durum özellikle ilk 2 yılda olursa kalıcı büyüme-gelişme geriliği başta olmak üzere birçok morbiditeye neden olabilir. Bu gruptaki hastalarda sadece oral/enteral beslenme desteği verilmesi bile mortalite oranlarını oldukça azaltmaktadır (78,86).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2018) sonuçlarına göre, 5 yaş altındaki çocukların %6'sı bodur (YGB z skoru -2'nin altında), %1,5'i ciddi şekilde bodur olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de çocukların %2'den azı zayıf (BGA z skoru -2'nin altında), %1'den azı ciddi şekilde zayıftır. Düşük kilolu (YGA z skoru -2'nin altında) çocukların oranı, zayıf çocukların oranı ile hemen hemen aynıdır (her ikisi de %2). Beş yaş altındaki çocukların %8'i fazla kiloludur (87).

2.4.2.2. Organ Sistemlerindeki Bozukluklar

Çocukluk çağı kronik hastalıkların birçoğu, gecikmiş ergenlik ve bozulmuş büyüme ile ilişkilidir (88). BH-IGF-1 ekseninin malnütrisyon ve enflamasyon durumlarında baskılandığı gözlemlenmiştir. Bu durum kronik proinflatuar çocukluk hastalıklarında (juvenile idiopatik artrit, İBH, kistik fibrozis vb.) görülen boy kısalığının bir açıklaması olabilir. (89). Kronik hastalığı olan çocuklar artan kalori ihtiyacı, emilim kusuru, değişen besin kullanımı, sıvı kompozisyon durumu, beslenme intoleransı, besin kullanımındaki kısıtlamalar gibi pek çok nedenden ötürü malnütrisyon açısından artmış risk altındadır. Nutrisyon durumunun düzeltilememesi uzun dönemde boy kısalığına neden olabilmektedir (82).

2.4.2.2.1. Kardiyak Hastalıklar

Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda malnütrisyon oranı %15 ile %64 arasında değişmektedir (90–92). Artmış kalori ihtiyacı, duktus bağımlı hastalıklara ikincil gelişen sınırlamalar, vazopressör desteği gereksinimi, yenidoğan döneminde nekrotizan enterokolit riskinin artması, sıvı kısıtlamaları gibi pek çok neden

malnütrisyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca, bu çocuklar sık kusma ve beslenme intoleransı gibi sorunlar yaşar ve oral kaçınma geliştirebilirler (93). Postoperatif dönemde beslenmenin kesilmesi, vokal kord disfonksiyonu ve şilotoraks malnütrisyon riskini arttıran diğer faktörlerdir (90,94,95).

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklar kronik malnütrisyon ve hipoksemik süreçleri nedeniyle artmış büyüme gelişme geriliği ve boy kısalığı riskine sahiptir. Düzeltici cerrahi işlemlerle birlikte bu çocuklar hızlı büyüme dönemi sonrası genellikle yaşitlarını yakalarlar.

2.4.2.2.2. Pulmoner Hastalıklar

Kistik fibrozlu (KF) hastalarda boy kısalığı, kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonu, pankreatik yetmezliğe ikincil gelişen malabsorpsiyon ve inflamasyona bağlı BH-IGF1 eksen anormallikleri, glukokortikoid kullanımı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sık hastane yatışı gibi pek çok faktörden kaynaklanabilir (88). Yapılan bir çalışmada kistik fibröz hastalarının %17'sinde boy 5. persentilin altında saptanmıştır (96).

Birçok kronik hastalık, gecikmiş ergenlik ve bozulmuş büyüme ile ilişkilidir. KF'li çocuklar, özellikle akciğer fonksiyonlarında daha ciddi bozukluğu olanlar, ergenliğin gecikmesine bağlı pik büyüme hızında yavaşlama ve gecikmiş pubertal büyüme atağı yaşayabilirler (97,98). Sonuç olarak, KF hastaları, prepubertal dönemlere kıyasla ergenlik döneminde daha belirgin büyüme bozuklukları sergileyebilir (99). CFTR mutasyon sınıfının büyüme bozukluğu üzerine doğrudan etkisini birçok çalışma göstermeye devam etmektedir (100). Pankreatik lipazların eksikliği, makro besinlerin emilim bozukluğuna neden olur, özellikle yağ malabsorpsiyonundan kaynaklanan yüksek kalorili kayıplar kötü beslenme aracılığıyla kötü büyümeye sebebiyet verir (101). Malnütrisyon ve kronik inflamasyon BH-IGF-1 eksenini baskılayarak boy kısalığına neden olur (89). KF'li çocuk ve yetişkinlerde daha düşük IGF-1 seviyeleri gözlenmiş ve bunlar önceden beslenme yetersizliğiyle ilişkilendirilmiş olsa da hem insan hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda neonatal dönemde bile IGF-1 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (102). İnsan kemiklerinde CFTR'in bulunması, CFTR

mutasyonlarıyla ilişkili intrinsik büyüme bozukluğu olasılığını gündeme getirir çünkü büyüme plaklarındaki lineer büyüme, CFTR tarafından doğrudan veya dolaylı olarak etkilenebilecek çok sayıda hücresel etkileşimi içerir (103). Sistemik glukokortikoid kullanımı, azalmış BH salınımı, azalmış IGF-1 seviyesi ve artmış kondrosit apoptozu ile büyüme plaklarının doğrudan inhibisyonu ile ilişkilidir (104). Astımlı çocuklarda bile, inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroidlerin (IKS) günlük dozları, prepubertal büyüme hızını geçici olarak azalttığı ve ortalama yetişkin boyu kontrol grubuna kıyasla küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı (1,2 cm) azalttığı gösterilmiştir (105). Boy, kilo, BGA veya VKİ gibi büyüme göstergelerinde gerilik olan KF hastalarında artmış solunum komplikasyonları, mortalite ve morbidite riskinde artış mevcuttur (106,107). Kısa boy, KF'nin klinik bir özelliği olarak tanımlansa da normalden düşük büyüme hızı veya ileri derecede boy kısalığı, kısa boyun diğer nedenleri açısından ileri değerlendirmeyi gerektirir. Bunlar arasında çölyak hastalığı, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, BHE ve hipogonadizm bulunur (108–110).

Rekombinant insan büyüme hormonunun (rBH), büyüme üzerindeki etkilerinin yanı sıra akciğer fonksiyonu, kemik sağlığı ve kas kütlesi üzerinde de olumlu etkileri vardır (111). Ancak KF henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bir endikasyon değildir. Oksandrolon ve rekombinant IGF-1 gündemdeki diğer tedavi yöntemleridir ancak kullanım ve faydalarına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma CFTR modülatör tedavilerin de boy üzerine olumlu etkisini göstermiş olup bu alanla ilgili çalışmalar devam etmektedir (112).

2.4.2.2.3. Karaciğer Hastalıkları

Kronik karaciğer hastalıklı çocuklarda malnütrisyon ve büyüme geriliği vakaların yaklaşık %50'sinde karşımıza çıkar (113). Yetersiz beslenme sık komplikasyonlar, artmış hastane yatışları ve ölümle ilişkilidir. Transplantasyon sonrası boy uzamasında duraksama kötü sonuç göstergesidir (114). BH anabolik etkilerinin çoğunu IGF-1 aracılığıyla gerçekleştirir (115). Dolaşımdaki IGF-1'in büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenir (116). IGF-1'in biyoyararlanımı ve biyoaktivitesi, yüksek afiniteli bağlanma proteinleri ailesi (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler=IGFBP'ler) ve asit duyarlı alt birim (ALS) tarafından düzenlenir (117).

Kronik karaciğer hastalığı, dolaşımda yüksek BH ve düşük IGF-1 konsantrasyonları ile karakterize BH direnci ile ilişkilidir (117,118). Dolaşımdaki IGFBP'ler ve ALS'nin konsantrasyonlarında da belirgin anormallikler vardır (119). Karaciğer hastalığı olan çocukların tedavi yönetimi zorlu bir süreçtir. Agresif enteral beslenme büyümeyi iyileştirebilir ancak anabolizmayı desteklemek için ek tedaviler gereklidir. BH, birçok katabolik klinik durumda azot tutulumunu artırmak için kullanılmıştır (120). BH reseptörleri, sirotik karaciğerde azalmış olsa da normal karaciğerdeki ile benzer afinitede BH'yi bağlar (121). Standart BH replasman dozlarının serum IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bazı pediatrik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgu BH tedavisinin çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında potansiyel bir rolü olmadığına işaret etmektedir (122). Bununla birlikte, BH'nin yetişkin siroz hastalarında uygulanması, tedavinin ilk 6 haftası boyunca IGF-1'de sürdürülebilir bir artışa neden olmuştur (123). Bu durum, BH uygulamasının yapıldığı dönemdeki karaciğer hastalığının şiddetindeki farklılıkların ve çocukların daha fazla intrinsik BH gereksiniminin bir sonucu olabilir (120).

2.4.2.2.4. Bağırsak Hastalıkları

Çölyak hastalığı (ÇH), buğday veya ilgili tahıllardan gluten alımına bağlı ortaya çıkan otoimmün bir malabsorbsiyon sendromudur (124). Gluten, ince bağırsakta immün sistemi tetikleyerek inflamasyona yol açar. Yaygın klinik belirtiler arasında ishal, steatore, gaz, kilo kaybı, anemi ve boy kısalığı bulunur. Bilinen tek tedavisi glutensiz katı bir diyetdir (125).

Genellikle yaşça küçük çocuklar klasik emilim bozukluğu bulgularıyla büyük çocuklar ise boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi gibi atipik belirtilerle karşımıza çıkabilirler (126). Aslında, büyüme geriliği, ÇH'nin en yaygın ekstraintestinal klinik semptomu olup, bunun başlıca nedeni gluten enteropatisi ve emilim bozukluğudur (127–129). Hastaya glutensiz diyet başlandıktan sonra boy hızında önemli bir artışla birlikte yakalama büyümesi gözlenir (130). Boydaki yakalama süreci kademelidir ve 2-3 yıl sürebilir; ancak diyetle uyumun zayıf olması, boy açığı, hastalığın şiddeti vb. gibi faktörler nedeniyle büyüme zamanlaması net olarak belirlenemez. Ağırlık için yakalama genellikle daha erken, glutenin kesilmesinden sonraki ilk yıl içinde görülür (125,130). Bazı çocuklar uzun süreli diyet döneminden sonra bile büyüme

yakalamasını yapamayabilir. Bu hastalar diyetle uyum, yetersiz beslenme, hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı vb. açısından değerlendirilmelidir. Sıkı bir diyet sonrası hasta serolojik remisyonda ise diyetle uyumsuzluk ekarte edilmeli ve çocuğun kısa boylu olmasına neden olabilecek diğer nedenler araştırılmalıdır. ÇH'nin otoimmün bir temeli vardır, bu sürecin hipofiz bezindeki somatotrop hücreleri hedef alarak BHE'ye yol açabileceği varsayılabilir (131) Eş zamanlı BHE varlığı ÇH'de büyüme hızını daha da kötü etkiler (125). Önceki çalışmalar, diyetle uyumlu çölyak hastalarında BH tedavisinin etkinliğinin, idiyopatik BHE'li çocuklarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (132).

Büyüme bozukluğu, pediyatrik başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı 'nın (İBH) sık görülen bir bulgusudur. Boy kısalığı Crohn hastalığı (CH) olan çocukların üçte birine ve ülseratif kolit (ÜK) olanların beşte birinde görülür (133). Büyüme bozukluğu, sindirim sistemi semptomlarından daha önce ortaya çıkabilir ve İBH'li çocukların ve ergenlerin yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyebilir (134). Mevcut kanıtlar büyümenin beslenme durumu, kronik inflamasyon, hastalık şiddeti, kortikosteroid tedavisi ve genotip arasındaki karmaşık etkileşim tarafından belirlendiğini öne sürmektedir (135–137). İBH'de, sürekli aktif inflamasyon büyüme bozukluğunun ana nedeni olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, inflamasyonun başarılı bir şekilde bastırılması büyümeyi iyileştirebilir (137). CH olan çocukların yaklaşık %25'inde yetişkin boyda azalma bildirilmiştir (133,138).

2.4.2.2.5. Böbrek Hastalıkları

Son yirmi yılda, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan çocuklarda büyüme başarısızlığının patofizyolojisi ve tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan çocukların yaklaşık %40'ında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında final boyda (3. persantilin altında) bir azalma görülmektedir (139,140). Kısa boy, yaşam kalitesini, özsaygıyı ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkilemekte ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (141,142). KBH'de büyüme yetersizliğinin etiyolojisi çok faktörlüdür. İUBG, malnutrisyon, mineral ve kemik metabolizması bozukluğu, metabolik asidoz, elektrolit dengesizliği, BH ve gonadotropik hormon eksen bozuklukları büyüme geriliğine neden olan faktörler arasındadır (142). Özellikle ileri

evre KBH'de, fonksiyonel IGF-1 eksikliği ile karakterize BH duyarsızlığı gelişmektedir (143). BH duyarsızlığı, rBH'nin suprafizyolojik dozlarının verilmesiyle aşılabılır böylece BH IGF-1 sentezini uyarır, somatomedin biyoaktivitesini normalize eder, lineer büyümeyi artırır ve muhtemelen erişkin boyu iyileştirir (144,145). BH, Avrupa, Kuzey Amerika ve birçok ülkede KBH nedeniyle oluşan büyüme yetersizliğinin tedavisi için onay almıştır.

Renal replasman tedavisi (RRT) almayan prepubertal KBH hastalarında BH tedavisine ilişkin kısa dönem çalışmaları boyda kümülatif bir artışla birlikte, yakalama büyümesinin uzatılmış tedavi periyodu boyunca devam ettiğini göstermiştir. BH tedavi yanıtı, rezidü böbrek fonksiyonu, hedef boy, başlangıç hedef boy-boy farkı ve tedavi süresi ile pozitif, tedavinin başlangıç yaşı ile negatif ilişkilidir (146). BH tedavisine yanıt, diyaliz alan çocuklarda RRT türüne bakılmaksızın önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum, büyük ihtimalle BH duyarsızlığının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (146–148). Bununla birlikte günlük hemodiyalizasyon ile klirensin artırılması tedaviye yanıtı belirgin şekilde iyileştirilebilir (149,150).

Böbrek nakli sonrası azalmış greft fonksiyonu ve idame steroid tedavisinin bir sonucu olarak bu çocuklarda kalıcı büyüme geriliği yaygındır (151). Bir meta-analizde, özellikle steroidin kesilmesinden sonraki ilk yıl içinde, steroid verilmeyen ve prepubertal BH tedavisi başlanan hastaların tedavi başlangıcından 1 yıl sonra, kontrol gruba göre anlamlı derecede daha yüksek büyüme hızına sahip olduğu gösterilmiştir (152). Büyüme yanıtı, 10 yaş altı çocuklarda pubertal çocuklara göre daha iyidir (153). Nakil sonrası steroid kullanımı azaltıldıktan sonra yakalama büyümesi yapması için hastalar en az bir yıl izlenmeli, büyümeyi yakalayamayan pediatrik transplant grubu veya optimal olmayan greft fonksiyonuna sahip (tahmini GFR (eGFR) $<50 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$), yüksek immünolojik risk nedeniyle steroid kesilmesinin mümkün olmadığı hasta grubunda BH tedavisi daha erken düşünülmelidir (142).

2.4.2.2.6. Kronik Anemi ve Onkolojik Hastalıklar

Kronik anemi, dokulara oksijen transportunun bozulması (kronik hipoksemi), kardiovasküler iş yükünün artması, hematopoeze bağlı artmış enerji ihtiyacı gibi sebeplerle büyüme geriliğine neden olabilir. Beta talesemi majör, orak hücreli anemi,

miyelodisplastik sendrom gibi kronik transfüzyon gereksinimi olan hastalarda karaciğer fazla demir için bir depo görevi görür. Karaciğerde demir birikimi ve kronik hipoksemi IGF-1 üretimini azaltarak boy kısalığına neden olur. Tekrarlayan transfüzyonlar sonrası artmış serbest demir yükü endokrin organlara ve kalbe hasar vererek büyüme geriliğini şiddetlendirir (154). Ayrıca, bu hastalarda büyüme hormonu eksikliği, gonadal yetmezlik ve hipotiroidizm daha yaygındır (155).

Onkolojik tedavi gören çocuklarda hastalığın kendisi, sık tekrarlayan hastane yatışı gerektiren ağır enfeksiyonlar, tedavi sırasında karşılaşılan iştahsızlık, yetersiz beslenme, steroid ve sitotoksik ilaç kullanımı, kranial veya kraniospinal ışınlama ve buna bağlı izole ya da diğer hipofizer hormon eksikliklerinin de eşlik ettiği BHE ve hipotiroidi boy kısalığına neden olabilir (156).

2.4.2.3. Büyüme Hormon Eksikliği (Sekonder IGF-1 Eksikliği)

Çocuklarda BHE doğumsal veya edinsel, izole ya da diğer hipofiz hormon eksiklikleriyle birlikte görülebilir (157). BH-IGF-1 ekseni, büyüme bozuklukları ile ilişkili çeşitli patofizyolojik durumları içinde barındıran oldukça karmaşık yolların bir bütünüdür. Bu eksendeki herhangi bir bozukluk boy kısalığı ile karşımıza çıkabilir. Tedavide çoğunlukla rBH kullanılmaktadır (158). Anabolik etkileri nedeniyle rBH'nin, BHE dışı pek çok büyüme bozukluğunda da kullanımı onaylanmış ve faydası gösterilmiştir (121,132,152,153). BH-IGF-1 ekseni genetik, hücresel ve nöroendokrin düzeyde BH salınımının düzenlenmesi, BH sinyal iletimi, IGF'lerin ve bağlayıcı proteinlerinin işlevlerinden sorumludur (157).

Hipofiz bezinin anatomik gelişimi, arka lop ve infundibulumun nöroektoderm, ön lobun ise oral ektoderm kökenli olması nedeniyle karmaşık genetik kontrole sahiptir (159). Rathke cleft kisti, septo-optik displazi (SOD), holoprosensefali ve diğer serebral ya da fasyal malformasyonlar ile ilişkili durumlar konjenital hipopitüitarizme neden olur (160). HESX1 gen defekti SOD'a, LHX3 defekti pitüiter aplaziye neden olarak hipofiz sapı kesilme sendromuna yol açar (160,161). PROP1 ve POU1F1 mutasyonları transkripsiyon faktörlerini etkileyerek BH, TSH ve prolaktin eksikliğine yol açabilir (162). BH genleri (BH1 ve BH2) ve insan koryonik somatomammotropin

genlerini (CSH1, CSH2 ve CSP1) içeren gen kümesi, hormon üretim ve salınımında görevlidir, mutasyonlarında BHE görülür (163).

BH salınımını uyaran peptitler BH salgılatıcı hormon (BHSH) olarak adlandırılır. Somatotrop proliferasyonu ve BH salınımı üzerindeki etkilerini, BHSHR adında G proteinine bağlı reseptör aracılığıyla gösterir. Bu yoldaki gen defektleri insanlarda ciddi BHE'ye neden olduğu gösterilmiştir (164).

Somatostatin, eski adıyla 'somatotropin salınımını inhibe eden faktör (SRIF)', BH salınımını, somatotroplardaki G proteine bağlı somatostatin reseptörü (SSTR) aracılığıyla inhibe eder. Ayrıca somatostatin, hipofizdeki TSH ve prolaktin salgısını da baskılar. IGF-1 ve somatostatin antagonisti BHSH, hipotalamik somatostatin salınımını artırır böylece somatostatin, BHSH'nin uyardığı BH salınımını inhibe eder (165).

Ghrelin, BH salınımını ve enerji homeostazisini düzenleyen, bağırsak hücreleri, pankreas, hipotalamus gibi pek çok dokuda üretilen peptid yapıda bir hormondur. Ghrelin seviyeleri, açlık durumunda yüksek, beslenme sonrası düşüktür. Ghrelin ve leptin, BH ve gonadotropin gibi hipofiz hormonlarının salgısının nöroendokrin düzenlemesinde görevlidir (166).

Prenatal enfeksiyonlar (rubella vb.), edinsel hastalıklar (kraniofarengioma, diğer hipofizer tümörler, germinom, hamartom vb.), kafa travması, merkezi sinir sistem enfeksiyonları, granulomatöz hastalıklar (histiositoz vb.) büyüme hormon eksikliğine yol açabilen diğer nedenlerdir.

Kraniofarengiomalar, milyonda 0.5-2 olgu sayısı ile nadir görülen intrakraniyal tümörlerdir, bunların %30-50'si çocukluk ve ergenlik döneminde belirgin hale gelir (167). Sellar-suprasellar bölgede bulunmalarından dolayı oluşan hipofiz hormon eksiklikleri, görme kayıpları ve çeşitli hipotalamik işlev bozuklukları kraniofarengiomaların hem başvuru hem de tedavi sonrası uzun vadeli takiplerinde yaygın morbite nedenlerindendir (168).

2.4.2.4. Büyüme Hormon-IGF-1 Ekseninin Diğer Bozuklukları (Primer IGF-1 Eksikliği ve Direnci)

2.4.2.4.1. Büyüme Hormon Reseptör Bozuklukları

BH sinyal iletimi; BH reseptörü (BHR), BH bağlayıcı protein (BHBP), BH-BHR etkileşimi ve sonrasındaki hücrel sinyal iletim kaskadını içerir. BH'nin hücre yüzeyindeki reseptörü olan BHR'ye bağlanması, hücrel sinyal iletim kaskadını başlatır. Ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler bölgelerdeki BHR mutasyonları, otozomal resesif (OR) ve BH-duyarlı Laron sendromunu oluşturur (169). Kısa boylu çocuklarda, BH direncinin daha hafif formları, genellikle idiopatik boy kısalığı ile karıştırılabilir (170).

İnsanlarda, BHR'nin ekstrasellüler bölgesi tümör nekrozis faktör alfa dönüştürücü enzim (TACE; ayrıca ADAM17 olarak bilinir) tarafından parçalanır ve BHBP olarak kanda dolaşır (171). BHBP'nin kandaki konsantrasyonunun, BHR ekspresyon durumunu yansıttığı düşünülmektedir. BHBP, dolaşımdaki BH'nin yaklaşık %50'sini bağlar ve BH yarı ömrünü uzatır, bu nedenle tampon olarak görev yapar; ancak fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır (171).

BH-BHR etkileşimini takiben, birkaç hücrel sinyal iletim yolu aktive olur, bunlardan biri de Janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yoludur. JAK (özellikle JAK2) aktivasyonu, STAT proteinlerini (özellikle STAT5b) aktive ederek çeşitli genlerin transkripsiyonunu başlatır; örneğin, IGF-1, IGFBP3, ALS ve IGF-2 (172,173). BH tarafından aktive edilen diğer yollar arasında MAP Kinaz-ERK yolağı da bulunmaktadır. Bu sistemin çalışması büyümenin devam edebilmesi için önemlidir.

BH etkilerini dolaylı olarak BH bağımlı, insülin benzeri ve mitojenik büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2, diğer adıyla somatomedinler) üzerinden gerçekleştirir (174). IGF'lerin hücre proliferasyonunu artırma, doku spesifik hücre fonksiyonlarını uyarma, insüline benzer metabolik etkiler gösterme gibi anti-apoptotik etkileri vardır (175). IGF sistemi iki reseptör tirozin kinaz (IGFR1 (insülin reseptörüne benzer) ve IGFR2) ve yapısal olarak birbirlerine benzeyen altı IGFBP'yi (IGFBP1–IGFBP6) içerir (176). IGFBP'ler, IGF'lere IGFR'lerin bağlanma affinitelerinden daha yüksek bir

afiniteyle bağlanmaktadır. IGFBP'ler, IGF'leri bağlayarak parçalanmalarını önler ve taşınmalarını kolaylaştırır (177). IGF'lerden bağımsız olarak, IGFBP'lerin hücre proliferasyonunu uyarıcı ek etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir (175). Doğum sonrası büyüme için gereken ana bileşenler IGF-1, IGFBP3 ve ALS'dir. Bunlar BH'ye bağımlı üçlü bir komplekstir. Bu kompleks kaskadın tüm unsurları IGF fonksiyonelliğini değiştirebilir ve boy kısalığına neden olabilir (157).

2.4.2.4.2. Biyoinaktif Büyüme Hormonu

BHE'yi düşündüren oksolojik kriterlere sahip hastalarda düşük dolaşım IGF-1 değerleri, yapısal olarak anormal BH molekülünün varlığını, yani biyoinaktif BH'yi düşündürür. Biyoinaktif BH, normal veya hafif artmış BH salınımı, patolojik olarak düşük IGF-1 seviyeleri ve BH replasman tedavisi sonrası hızlı lineer büyüme ile karakterize klinik bir tablodur.

Biyoinaktif BH, patojenik BH1 gen varyantları tarafından kodlanan yapısal olarak anormal, fizyolojik olarak etkisiz, ancak immünreaktif bir BH formudur (178,179). Kusurlu yapısı nedeniyle hem BHBP'lere hem de BHR'lere karşı düşük afiniteye sahiptir. Biyoinaktif BH, reseptörü aktive edemeyince BHR dimerleşemez, dimerize olmayan BHR, JAK2 ve STAT gibi IGF-1 transkripsiyonunu başlatan intrasitoplazmik sinyal yol moleküllerini etkinleştiremez dolayısıyla dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri azalır (180,181). BH direncinin aksine, biyoinaktif BH'ye bağlı boy kısalığı olan çocuklar (Kowarski sendromu olarak da bilinir) normal ya da hafif azalmış serum BH seviyelerine rağmen oldukça düşük IGF-1 düzeylerine sahiptir ve rBH tedavisine olağanüstü bir büyüme yanıtı verirler (182). Birçok nedenle biyoinaktif BH tanısı koymak zordur. Hatta bazı Kowarski sendromlu hastaların daha öncesinde ailevi boy kısalığı, gecikmiş pubertenin eşlik ettiği yapısal boy kısalığı veya idiyopatik boy kısalığı tanısı ile izlendiği bilinmektedir (183).

2.4.2.5. Diğer Endokrin Bozukluklar

2.4.2.5.1. Hipotiroidi

Tiroid hormonları tiroid bezi tarafından üretilen ve salgılanan, büyüme-gelişme, metabolizmanın regülasyonu gibi pek çok önemli fizyolojik olayda aktif rol oynayan

hormonlardır (184). Hipotiroidizm tiroid hormonunun dolaşımında eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Başlangıç zamanına göre (doğumsal veya edinsel), sorumlu endokrin disfonksiyonun seviyesine göre (birincil veya ikincil (santral hipotiroidi)) ve şiddetine göre (klinik veya subklinik) olarak sınıflandırılabilir (185). Kemik gelişimindeki gecikme konjenital hipotiroidisi olan bebeklerin yaklaşık %60'ında radyolojik olarak gösterilebilir ve bu durum tiroid hormonunun intrauterin yaşam sırasında da bir miktar eksik olduğunun göstergesidir. Doğumda klinik belirtiler hafif veya yoktur, ancak birkaç ay sonra belirgin hale gelir. Hastalık, azalmış fiziksel aktivite, artmış uyku periyotları, beslenme güçlükleri, kabızlık, sarılık, miksödematöz yüz, geniş fontaneller, makroglossi, göbek fıtığı, karın şişkinliği ve hipotoni ile karakterizedir. Büyüme ve gelişim geriliği doğumdan sonraki 4-6 ay içinde belirginleşir. Tedavi edilmezse hipotiroidi, zeka geriliğine ve boy kısalığına neden olur (186,187).

Yenidoğan tarama programı sayesinde doğumsal hipotiroidi vakalarının %90'ı yakalanabilmektedir. Oral levotiroksin tedavisi düzenli kullanıldığı takdirde hasta normal gelişim basamaklarına uygun büyüyüp gelişir (187).

2.4.2.5.2. Cushing Sendromu

Cushing sendromu, glukokortikoidlere uzun süreli maruziyet sonucu ortaya çıkan, çocuklarda nadir görülen bir durumdur. Çocukluk çağında en sık eksojen steroid alımına bağlı iyatrojenik Cushing vakaları görülse de nadiren endojen nedenler olan cushing hastalığı (hipofizer ACTH aşırı alınımlı) ya da adrenokortikal lezyonlar cushing sendromuna neden olabilir (188,189). Glukokortikoidler akciğer, otoimmün, dermatolojik, hematolojik ve onkolojik hastalıklar dahil pek çok endokrin dışı hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (190). Cushing sendromunun çocuklarda en sık bulgusu kilo alımı ve büyüme duraklamasıdır (191). Glukokortikoidlerin doğrudan epifiz plakları ve kıkırdak metabolizması üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Genellikle BH, IGF-1 ve IGFBP düzeyleri değişmemektedir. Steroid dozu ne kadar yüksek ve kullanımı ne kadar uzun süreli olursa, hastanın normal büyümeyi yakalaması o kadar zor olacaktır. Bu nedenle BH tedavisi alacak hastalarda mevcut hastalığı nedeniyle steroid kullanımı varsa bunun sınırlandırılması son derece önemlidir (192,193).

İleri kemik yaşına sebep olan puberte prekoks, konjenital adrenal hiperplazi, eksojen seks steroidlerinin alımı, kötü kontrollü diyabetes mellitus boy kısalığının diğer sık bilinen diğer endokrinolojik nedenleridir.

2.4.2.6. Metabolik Hastalıklar

İskelet, yapısal ve metabolik rolleri olan dinamik bir dokudur. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirirken osteoblastlar rezorpsiyon çukurlarını yeni kemikle doldurarak kemik dönüşümünü ve yenilenmesini sağlar. Kemik matriksin yaklaşık %35'i protein (özellikle kollajen), %65'i minerallerden (özellikle kalsiyum ve fosfor hidroksiapatit kristalleri olarak) oluşur ve vücudun en büyük kalsiyum rezervuarıdır (194). Kemikler genetik, beslenme, mekanik yüklenme, hormonal durumlar gibi faktörlerle dinamik bir homeostazis içindedir. İskelet sağlığı için yeterli ve dengeli beslenme gerekir (195). Besin maddeleri, kemik matriks yapısına katılarak ya da hücrel rezorptif veya formatif süreçleri düzenleyen önemli enzimlerle etkileşime girerek etki eder (194).

Protein, yağ ve karbonhidratlar kemik sağlığı üzerindeki etkisini çoğunlukla kalsiyum metabolizması üstünden gösterir. Proteinlerin etkileri, tüketilen protein miktarına (yüksek proteinli veya düşük proteinli diyetler) ve protein kaynağına (hayvansal veya bitkisel) bağlı olarak değişir (196,197). Diyet proteini, organik yapısal matriksin büyük bir bileşenidir, serumdaki IGF-1 konsantrasyonlarını, kalsiyum emilimi ve atılımını düzenler (196,197). Yüksek protein içerikli diyetle beslenen bireylerde hiperkalsiüri gözlemlenmiştir. Yüksek protein içeriği asidik bir ortam yaratır ve kemik minerali çözünerek bu asit yükünü nötralize etmeye çalışır (198). Bu durumun uzun vadede kemik mineral kaybını hızlandırabileceği ve kırık riskini artırabileceği teorize edilmiştir (197). Ancak, bazı çalışmalar, kalsiyum atılımının negatif kalsiyum dengesi ve kemik mineral kaybından ziyade artan kalsiyum emiliminden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (199). Yüksek proteinli diyetler IGF-1 üretimini artırır. Artan IGF-1 kemik mineral içeriğinin zenginleştirilmesine, kırık riskinin azaltılmasına ve kırık onarımına yardımcı olur (196,200).

Yağların kalsiyum emilimini nasıl etkilediği birçok araştırmada incelenmiştir. Özellikle doymamış yağ içeriği yüksek besinlerin tüketildiği durumlarda, yağların

bağırsakta kalsiyum ile kompleks oluşturarak kalsiyum Emilimini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (French, 1942). Ayrıca, NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) verilerini (n=14.850) kullanan bir çalışmada, doymuş yağ alımı ile kalça kemik mineral yoğunluğu (KMD) arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Corwin et al., 2006).

Rafine şeker içeren diyetler de kalsiyum atılımını arttırabilir (201,202). Glukozun osteoklast metabolizması sonucu yıkımından açığa çıkan laktik asit, kemik yüzeylerindeki kalsiyum ve magnezyum tuzlarını çözüp idrarda normalden fazla kalsiyumun atılmasına neden olabilir (203). Yüksek glukoz konsantrasyonunun, in vitro ortamlarda osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu doğrudan inhibe edebileceği bir çalışmada gösterilmiştir (204). İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, serum insülin seviyeleri ile idrar kalsiyum atılımı arasında güçlü, pozitif korelasyon bulunduğunu ve glukoz alımını takiben gelişen insülin pikinde kalsiyum atılımının zirve yaptığını öne sürmektedir (195,205).

Kalsiyum ve fosfor normal kemik gelişimi için gerekli önemli minerallerdir. Raşitizm, kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluğuna ikincil gelişen eklem deformiteleri ve boy kısalığına yol açabilen dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Genellikle uzun kemiklerin büyüme plakları etkilenir, zayıf kemik büyümesine, defektif mineralizasyona, bacakların içe ya da dışa doğru açılması ve çarpık dizler gibi kemik deformitelerine neden olur. Nütrisyonel raşitizm, yeterli D vitamini alımı ile önlenabilir bir hastalıktır (206).

2.4.2.7. Psikososyal Nedenler

Psikososyal cücelik, 1940'larda tanımlanan bir fenomendir. Başlangıçta "yoksunluk cüceliği" (Silver ve Finkelstein), "istismar cüceliği" (Money) veya "annesel yoksunluk sendromu" (Patton ve Gardner) gibi terimlerle adlandırılrsa da "psiko-duygusal kökenli büyüme gecikmesi" veya "psikososyal cücelik" terimi kabul görmüştür (207). Psikososyal cücelik organik bir neden olmadan, psikososyal stres ve davranış bozukluğuna bağlı gelişen ve çevre değiştirildiğinde düzelebilen bir büyüme gecikmesidir. Değişken kardeş sayısına sahip aileler, ebeveyn ayrılıkları, zorlu sosyal bağlamlar ve bazen istismarla ilişkilendirilir ve genellikle prepubertal çocuklar

etkilenir. Sık görülen şikayetler arasında yeme bozuklukları, polidipsi, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları, dışkılama veya idrar kaçırma problemleri bulunur (207,208). Patofizyolojisi tam ve net anlaşılmış değildir. Erken yoksunluk, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks düzenlemesini bozar ve yaşam boyunca stresörlere karşı duyarlılığı arttırabilir. Bozulan HPA aksı sonucu BHE gelişir. Bu durum, çocuğun kendiliğinden veya aile baskısıyla tetiklenen beslenme bozukluğu ile de ilişkilendirilebilir. IGF-1 genellikle hem BHE hem de hipoproteinemi (malnütrisyon) nedeniyle düşüktür. Bu da kemik olgunlaşmasında geçici bir bloğa neden olur (209,210). Çocuğun çevresi değiştirildiğinde, bir dizi patofizyolojik değişiklik gözlemlenir. Birçok durumda, beslenmenin tekrar iyileşmesi, yağ dağılımının değişmesi ve BH salınımının normalleşmesiyle birlikte büyüme artışı görülür. Tedavi erken ve yoğun olduğu taktirde son boy tahmini genellikle iyi ve ebeveynlerin hedef boyuna yakındır. Ne yazık ki, psikolojik sonuçlar sıklıkla kalıcıdır (207,210).

Anoreksiya Nervosa (AN) çocuklarda boy kısalığı sık eşlik eden bir bulgudur. AN, malnütrisyonun doğrudan sonucu veya açlığın endokrin fonksiyonlar üzerindeki dolaylı etkisi yoluyla büyümeyi etkileyebilir. Kısa boyluluk ve vücut imajındaki bozukluklar başlı başına bireyin AN geliştirmeye yatkın olmasını sağlayan psikolojik faktörlerdir. AN hastalarında, gonadal, tiroid ve adrenal fonksiyonları etkileyen hipotalamik anormallikler gösterilmiştir. Ancak, bu hipotalamik eksikliklerin hastalığın bir parçası olup olmadığı veya ilişkili malnütrisyonun bir sonucu olup olmadığı belirsizdir. Kaşeksi ve kötü beslenme hipotalamusa zarar verebilir, psikolojik stres hipotalamik bozukluğa neden olabilir ya da AN'ye primer bir hipotalamik bozukluk eşlik ediyor olabilir. İştahı ve tokluk hissini kontrol eden hipotalamik çekirdekler bu işlevlerinin yanı sıra BH inhibitörü olan somatostatinin üretiminden de sorumludur. Bu çekirdeklerin uyarılması, iştahı baskılayan mediatörlerin salınımına ek olarak büyümeyi potansiyel olarak engelleyen somatostatinin aşırı üretimine de yol açabilir (211).

2.4.2.8. İyatrojenik Nedenler

Çocukluk çağı kanser tedavilerinde endokrin komplikasyonlar tedavi sırasında ve sonrasında sık görülür (212). Metabolik veya endokrin bozukluklar çoğunlukla

sitotoksik ilaçlardan kaynaklanır, bu ilaçlar gelişim ve farklılaşmanın çeşitli evrelerindeki hücre tiplerine doğrudan, geniş bir zarar verebilir (213).

Hem kronik hastalıkların tedavisinde hem de kemoterapi protokollerinde bulunan glukokortikoidler endojen hormon salgısını, glikolipid-protein metabolizmasını ve elektrolit dengesini bozarak endokrin sistem üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Doğrudan epifiz plakları ve kıkırdak metabolizması üzerinden büyümenin duraklamasına etkisi olduğu düşünülmektedir (192,193,213,214).

Radyoterapi (RT), total vücut ve bölgesel ışınlama dahil olmak üzere karmaşık endokrin sorunlara neden olarak BHE insidansını artırır (212,215,216). Sekonder kranial metastatik lezyonları olan veya kranial tutulum riski yüksek olan hastalar için kranial RT önemlidir (217). Ancak, kranial RT merkezi pozisyonda bulunan hipofiz ve hipotalamus gibi intrakraniyal yapılarda yan etkilere ve yavaş büyüme hızına neden olabilir (218). BHE genellikle 24 Gy radyasyon dozu alan hastalarda oluşur, ancak düşük doz (18 Gy) kranial RT veya yüksek doz metotreksat alan hastalarda da görülebilir (213).

2.4.3. İdiopatik Boy Kısaldığı

İdiopatik boy kısaldığı (IBK) tanımı, 35 yıldan uzun bir süre önce, etiyolojisi belirlenemeyen kısa boylu çocuklar için kullanılmıştır. Ancak, IBK kesin bir teşhis değildir (170). Tıptaki gelişmelerle birlikte tanı yöntemlerinin çeşitlenmesi, BH salgılanması ve diğer moleküler mekanizmalarındaki bozuklukların gösterilebilmesi sayesinde IBK tanısı koyulan çocuk sayısı giderek azalmaktadır.

Çocuklarda BHE tanısı 1960'ların sonlarında uyarı testlerinde BH eksikliğinin gösterilebilmesiyle klinik pratiğe girmiş ve BHE olan hastaların tamamen aynı görünüme sahip fakat BH seviyeleri normal (>10 nanogram/mililitre) olan hastalardan ayırımına olanak sağlamıştır (219). rBH'nin üretilmesi 'uzunluğa verilen değer' nedeniyle yetişkin boyu normalize etmek ve aşırı kısaldığı önlemek amacıyla BHE olmayan kısa boylu 'normal' çocuklarda rBH kullanımını gündeme getirmiştir (220,221).

IBK'nin tanımı klinik olarak önemlidir çünkü tetkikleri normal saptanan kısa boylu bir çocuğun bu tanım içine alınması, IBK'nin BH tedavisi için onay aldığı toplumlarda, tedaviye olanak sağlar. IBK, boyun -2 SS altında olması, normal doğum ağırlığı ve boyu, normal nutrisyonel durum, anormal fiziksel bulguların yokluğu, genel tarama ve uyarı testlerinin normal olması, vücut oranlarında bozukluk olmaması ve önemli dismorfik bulguların yokluğunu içeren boy kısalığı olarak tanımlanmaktadır (222). Yukarıdaki IBK tanımının, FDA tarafından rBH tedavisi için onaylanan -2,25 SS altı boy sınırı kriterinden farklı olduğu unutulmamalıdır (223).

IBK, BH tedavisi için evrensel bir kabul almamıştır. Pediatrik Endokrinoloji Derneği Uzlaşma Bildirisi, yapısal (konstitüsyonel) büyüme gecikmesi ve ailevi boy kısalığı gibi normalin varyantı boy kısalığına sahip hastaları özellikle bu gruptan dışlamamıştır (224). Tanım boya odaklanır, büyüme veya büyüme başarısızlığına değil, bu nedenle bu hastalarda BH tedavisinin sadece boy uzatıcı olarak kullanımı eleştirilene açıktır. Ayrıca, boyu nedeni bilinmeyen bir şekilde 75. persentilden 25. persentile gerileyen bir çocuk IBK tanımına uymasa bile endişe verici olabilir (225). Klinik, uygun biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme sonrasında bir neden bulunamazsa, bu tür bir hastalar için idiyopatik büyüme başarısızlığı terimi kullanılabilir (226). IBK tedavisinde rBH yüksek dozda kullanılmalı ve bir yıl sonra büyüme hızında artış görülmezse, tedavi kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir (170).

IBK'nin bileşenleri, normal veya gecikmiş kemik yaşına sahip ailevi boy kısalığı ve normal veya gecikmiş kemik yaşına sahip ailevi olmayan boy kısalığı (AOBK) olarak ikiye ayrılır (222,223). Ailevi boy kısalığı ve AOBK için önerilen tanımlar, çocukların boy SDS'si ile HB SDS'si arasındaki korelasyon dikkate alınarak belirlenir (227). Ailevi boy kısalığı'nda çocuk topluma göre kısa fakat hedef boya uygundur, boy $SDS=HB\ SDS\pm1,6$ 'dır. AOBK'de ise çocuk hem topluma hem de hedef boya göre geri kalmıştır, boy $SDS<HB\ SDS-1,6$ 'dır. Bu tanımların temeli, sağlıklı çocukların %95'inin boy $SDS=HB\ SDS\pm1,6$ aralığında olduğu gerçeğine dayanmaktadır (170). AOBK grubundaki çocuklarda ergenlik bilinmiyor, normal zamanına uygun veya gecikmiş olabilir. Ergenliği gecikmiş olan grup yapısal boy kısalığı ve puberte gecikmesi (YBKPG) olarak adlandırılır. YBKPG olan çocukların kemik yaşı takvim yaşından ortalama 2 yıl geridir. Eğer kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından sonra puberte

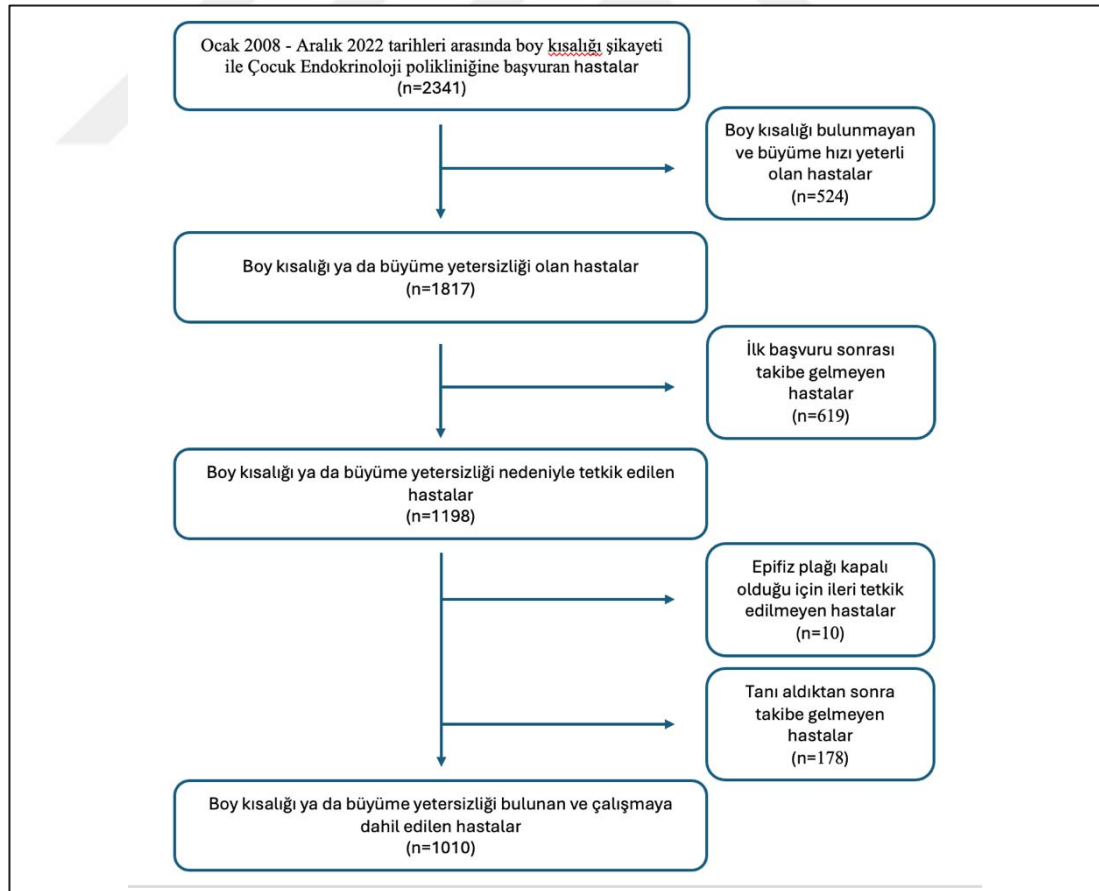
gecikmesiyle birlikte boy kısalığı varsa YBKPG tanımlanabilir (228). Endokrin polikliniğine boy kısalığı ile başvuran, YBKPG düşünölen çoğu çocuğun en az bir ebeveyninde benzer bir şekilde puberte gecikmesiyle birlikte olan boy kısalığı öyküsünün mevcut olduğunu belirtmek önemlidir (170)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2008 - Aralık 2022 tarihleri arasında boy kısalığı şikayeti ile başvuran 2341 çocuk değerlendirildi. Bunların 524'ünde boy kısalığı yoktu ve büyüme hızı yeterliydi, 619'u ilk başvuru sonrası, 178'i tanı aldıktan sonra takibe gelmedi, 10'unun başvuruda epifiz plakları kapalı olması nedeniyle ileri tetkik edilmedi. Çalışmaya 1010 çocuk dahil edildi. Hasta kayıtlarına Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dosya Arşivi aracılığıyla ulaşıldı.



Şekil 13. Çalışmaya Dahil Edilen ve Çalışmadan Dışlanan Hastaları Gösteren Akış Şeması

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (05.01.2024 tarih ve 874334 sayılı belge) sonrasında başlandı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

- Çalışma sırasında 0-20 yaş arasında olmak
- Kaydedilen boy uzunluğunun -2 SDS altında olması
- Boy uzunluğu -2 SDS altında olmayan hastalar için yıllık uzama hızlarının yaşına göre yetersiz olması

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- Çalışma sırasında 20 yaşından büyük olmak
- Kaydedilen boy uzunluğunun -2 SDS üstünde olması
- Boyu -2 SDS altında olmayan hastalar için yıllık uzama hızının yeterli olması
- Boy kısalığının saptandığı ilk başvuru sonrası tanı ve takip amaçlı kontrol muayeneye başvurulmaması

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından, doğum tarihi, başvuru tarihi, takvim ve kemik yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum prezentasyonu, doğumda hipoksi varlığı, ailenin ifade ettiği beslenme bozukluğu ve malnütrisyon durumu, akrabalık bilgisi, başvuru ve izlemindeki antropometrik ölçümleri (boy vücut ağırlığı, VKİ ölçümleri ve SDS değerleri), anne ve baba boy ölçümleri, anne-baba boy ortalaması (hedef boy), yıllık uzama hızı, fizik muayene ve puberte bulguları, kronik hastalık bilgileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, klinik ve laboratuvar tanıları, BH tedavi yan etkileri, tedavi kesilme ya da başlanmama nedenleri kaydedildi.

Dosya verileri taranırken büyüme hormon kullanımına aktif olarak hala devam eden hastaların büyüme başarısı, uzama hızları gibi parametreler kullanılırken son muayene boyu esas alındı.

Hastaların antropometrik ölçümleri Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı hemşiresi tarafından standart ölçüm teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Boy ilk 2 yaşta sırt üstü yatar pozisyonda baş kısmı sabit ayak kısmı hareketli özel bir ölçüm çubuğu yardımıyla, 2 yaş üzerinde ise stadiyometre ile ölçülmüştür. Vücut ağırlığı iki yaşından küçük çocuklarda 10 grama duyarlı standart elektronik bebek tartısıyla (Beurer marka), iki yaşından büyük çocuklarda ise 100 grama duyarlı standart elektronik tartı (Charder marka) ile ölçülmüştür.

Hedef boy, 1970 yılında Tanner tarafından tanımlanan düzeltilmiş ebeveyn boyu yöntemi (Tanner yöntemi) ile ebeveynlerin ortalama boylarına erkekler için 6,5 cm eklenerek, kızlar için 6,5 cm çıkartılarak hesaplandı (26,28).

Hedefe uyum başvuru anındaki boy SDS ve HB SDS farkı ile hesaplanmış olup bu değerin $\pm 1,5$ SDS aralığı dışında olması durumunda hedefe uyumsuz olarak kabul edildi.

Hastaların boy, ağırlık, VKİ, anne ve baba boy, hedef boy, IGF-1 SDS değerleri ve hesaplamaları Neyzi ve ark. (24) verileri baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplandı (229).

Hastaların doğum haftalarına göre ağırlık persentilleri Türk Neonatoloji Derneği mobil uygulaması kullanılarak hesaplandı (230). Doğum ağırlığı 10. persentil altında olanlar SGA, 10-90. persentil arası gebelik yaşına göre uygun (appropriate for gestational age, AGA), 90. persentil üstünde olanlar ise gebelik yaşına göre büyük (large for gestational age, LGA) olarak sınıflandırıldı (231).

Hastaların malnütrisyon sınıflandırması DSÖ ve Waterlow sınıflandırması temel alınarak yapıldı. DSÖ'ye göre orta akut malnutrisyon (OAM), BGA Z skoru -2 ile -3 arasında olması veya orta üst kol çap ölçümünün (OÜKÇÖ) 115 ile 125 mm arasında olması olarak tanımlanır. Ağır akut malnutrisyon (AAM) BGA Z skoru -3'ün altında olması veya OÜKÇÖ'nün 115 mm'den kısa olması veya çift taraflı gode bırakan ödem olması, marasmik-kwashiorkor veya bunların hepsi olarak tanımlanır. Waterlow sınıflandırmasında boya göre ağırlığın %90'ın üzerinde olduğu durumlar normal, %81-

90 aralığı hafif, %70-80 aralığı orta, %70'in altı ise ağır akut malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır. Waterlow'a göre %81-90 aralığı, DSÖ sınıflandırmasında Z skorunun -1 ile -2 olduğu aralığa denk gelir ve her ne kadar Waterlow'da hafif malnütrisyon olarak tanımlansa da DSÖ'ye göre artık malnütrisyon tanımının dışındadır (78,232).

Puberte evrelemesi Tanner evrelemesine göre yapıldı. Kızlarda meme gelişimi Tanner II ve üzeri, erkeklerde ise testis volumü 4 cc ve üzerindeki hastalar pubertal olarak kabul edildi (13,14).

Hastaların kemik yaşları Greulich Pyle yöntemi ile sol el-el bilek grafisi değerlendirilerek yapıldı (27).

BHU testleri, klonidin ve L-dopa testleri ile yapıldı. Klonidin testinde aç karnına, sabah, 0,15 mg/m² (maks: 150 mcg) klonidin oral yolla verildi. 0, 30, 60, 90, 120.dk BH düzeyleri için kan örnekleri alındı. L-dopa testinde 8 mg/kg (maks: 250 mg) L-dopa oral yolla verildi. 0, 30, 60, 90, 120.dk BH düzeyleri için kan örnekleri alındı. İki testin maksimum BH değerleri 5 ng/ml'nin altında olduğunda tam BHE olarak kabul edilmiştir; eğer iki testteki maksimum BH değerleri 10 ng/ml'nin altında olup, en az bir testte 5 ng/ml'nin üzerinde ise kısmi BHE olarak değerlendirildi (233).

BH başlanacak hastalara hipotalamo-pituiter bölgeye özel kraniyal görüntüleme çalışmaları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak gerçekleştirildi.

BHE bulunan hastalarda tedaviye yetersiz cevap tedavinin ilk 6-12 ayında büyüme hızı <2cm/yıl, büyüme hızı SDS<-1 veya boy SDS değişimi <0,3/yıl (ağır BHE'de boy SDS değişimi <0,4/yıl, kısmi BHE, Turner sendromu ve SGA'da boy SDS değişimi <0,3/yıl) kriterlerinden birinin olması şeklinde tanımlandı (234).

Çalışmamıza dahil edilen ve boy kısalığı şikayeti olan hastalar Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin (*European Society For Paediatric Endocrinology– ESPE*) 2009 yılında yayınladığı sınıflamaya göre sınıflandırıldı (235).

İskelet displazi tanısı ve sınıflandırması Uluslararası Nozolojinin 2019 yılında yayımlanan güncel versiyonu temel alınarak yapılmıştır (74).

3.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel türdeki verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım gösterdiği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar arası t-testi uygulanmıştır. Aynı hastalardan elde edilen iki ölçüm arasındaki farkı bulmak için ise bağımlı gruplar arası t-testi kullanılmıştır. Nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ki-Kare analizi yapılmıştır. Üç veya daha fazla kategorili değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırmasında varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2008 - Aralık 2022 tarihleri arasında boy kısalığı şikayeti ile başvuran 1010 hasta oluşturmuştur.

4.1. Hastaların Başvuru Bilgilerine Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 1010 hastanın 15 yıl içindeki yıllık hasta başvuru sayısının değişken olduğu, 2021 yılında diğer yıllarla karşılaştırıldığında hasta başvuru sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. COVID-19 pandemisinin etkisi olarak 2021 yılında sokağa çıkma yasaklarının sona ermesiyle birlikte hasta başvuru sayısının artışı dikkat çekmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Yıllara Göre Başvuran Hasta Sayısı

Yıl, n (%)	Toplam (n=1010)
2008	46 (%4.6)
2009	89 (%8.8)
2010	88 (%8.7)
2011	70 (%6.9)
2012	56 (%5.5)
2013	90 (%8.9)
2014	62 (%6.1)
2015	62 (%6.1)
2016	41 (%4.1)
2017	75 (%7.4)
2018	58 (%5.7)
2019	63 (%6.2)
2020	60 (%5.9)
2021	81 (%8.0)
2022	69 (%6.8)

4.1.1. Hastaların Başvuru Anında Bilinen Sistemik Hastalıklarına Göre Değerlendirilmesi

Hastalarımız genel pediatri ve diğer pediatri bilim dalları polikliniklerinin yönlendirmesi veya kendi imkanları ile boy kısalığı şikayeti ile Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvurmuştur. Bir kısım hastanın ise Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı takibinde olduğu ve izleminde boy kısalığı geliştiği görülmüştür (n=49, %4,8). Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalına başvuran çocukların başvuru anında bilinen sistemik hastalıklarının oranları **Tablo 3.**'de verilmiştir. Başvuru anında %52,4 (n=529) hastada bilinen bir hastalık bulunmamaktaydı. En yüksek oranla iskeletin genetik hastalıkları (%5,2, n=53) ve takiben BH-IGF-1 eksenini dışındaki diğer endokrinolojik sistem hastalıkları (%4,8, n=49) eşlik etmekteydi.

Tablo 3. Başvuru Öyküsünde Bilinen Hastalıklar

Başvuru Öyküsünde Bilinen Sistemik Hastalıklar, n (%)	Toplam (n=1010)
Bilinen Hastalık Yok	529 (%52.4)
İskeletin Genetik Hastalıkları	53 (%5.2)
Klinik Olarak Boy Kısalığı ile İlişkili Sendromlar (Turner Sendromu Dışındakiler)	36 (%3.6)
<i>Turner Sendromu</i>	43 (%4.3)
Endokrinolojik Hastalıklar (BH-IGF-1ekseni dışındakiler)	49 (%4.8)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	41 (%4.1)
Solunum Sistemi Hastalıkları (Kistik Fibrozis Dışındakiler)	25 (%2.5)
<i>Kistik Fibrozis</i>	6 (%0.6)
Renal Hastalıklar (Kronik Böbrek Hastalığı Dışındakiler)	27 (%2.7)
<i>Kronik Böbrek Hastalığı</i>	33 (%3.3)
Kardiyovasküler Hastalıklar	9 (%0.9)
İmmünolojik Hastalıklar	13 (%1.3)
Hematolojik Hastalıklar	17 (%1.7)
Onkolojik Hastalıklar	24 (%2.4)
Romatolojik Hastalıklar	42 (%4.2)
Nörolojik Hastalıklar	28 (%2.8)
Metabolik Hastalıklar	16 (%1.6)
Kısa Boy ile İlişkisi Gösterilememiş Sendromik Hastalıklar	10 (%1.0)
Psikiyatrik Hastalıklar	8 (%0.8)
Ortopedik Hastalıklar	1 (%0.1)

4.2. Boy Kısallığının Tanısal Dağılımının İncelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen ve boy kısallığı şikayeti olan hastalar ileri tetkik ve incelemelerin sonucunda Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin (*European Society For Paediatric Endocrinology– ESPE*) 2009 yılında yayınladığı sınıflamaya göre sınıflandırıldı (235).

Klinik tanıları içinde en büyük grubu (n=708, %70,2) sekonder büyüme bozukluklarının oluşturduğu, onu primer büyüme bozuklukları grubunun (n=198, %19,5) ve idiopatik boy kısallığı grubunun (n=104 hasta, %10,3) takip ettiği saptandı (Tablo 4).

Sekonder büyüme bozuklukları içinde sık idiopatik BHE (%33,3), ikinci sıklıkta biyoinaktif büyüme hormonu (%19,5) görüldü. Primer büyüme bozuklukları içinde en sık boy kısallığı tanımlanmış sendromlar (Turner sendromu, Silver Russel sendromu vb) (%7,8) görülmekteydi. Boy kısallığına eşlik eden en sık organ sistemi hastalığı grubunun böbrek hastalıkları (%3,7) olduğu görüldü (Tablo 4).

İskelet displazisi tanıları 53 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalardan 6'sında 3M sendromu, 4'ünde akondroplazi, 4'ünde PAPSS2 tipi spondiloepimetafizyal displazi, 3'ünde osteogenezis imperfecta, 2'sinde hipokondroplazi, 2'inde Aarskog Sendromu, 2'sinde ACAN gen mutasyonu ilişkili iskelet displazisi, 2'sinde Pankreas disfonksiyonu ve siklik nötroopeninin eşlik ettiği metafizyal displazi (Shwachman-Bodian-Diamond sendromu), 2'sinde spondiloepifizyal displazi, 2'sinde Robinow sendromu, 2'sinde mikrosefali osteodisplastik primordial dwarfizm tip I (MOPD1), 2'sinde multipl kıkırdaksı ekzositos, 2'sinde sınıflandırılmamış iskelet displazisi bulunmaktaydı. Diğer 18 hastanın tanıları şu şekilde sıralanmaktadır; Schmid tipi metafizyal displazi, Schwartz-Jampel sendromu, Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation (SPENCDI), multipl epifizyal displazi, spondilometafizyal displazi, brakiolmi ve spondiloepimetafizyal displazi tip 4, Peters-plus sendrom, Artrogripozis, kıkırdak-saç hipoplazisi, Schimke immünoosseöz displazi, osteopetrozis, COL2A1 mutasyonu ilişkili iskelet displazisi, akromezomelik displazi, akromezomelik displazi (Maroteaux tipi), Kondroektodermal displazi (Ellis van Creveld sendromu), rizomezomelik displazi, MOPD tip 2, Pakistan tipi spondiloepimetafizyal displazi.

Tablo 4. Büyüme Bozukluğuna Neden Olan Hastalıkların Tanısal Dağılımı

Büyüme Bozukluğuna Neden Olan Hastalıkların Tanısal Dağılımı, n (%)		Toplam (n=1010)
Primer büyüme bozuklukları	<i>İskelet Displazileri</i>	53 (%5.2)
	<i>Boy Kısaldığı Tanımlanmış Sendromlar (Turner Sendromu (n=43, %42,6) ve diğer sendromlar)</i>	79 (%7.8)
	<i>SGA*</i>	66 (%6.5)
	<i>Kardiyak hastalıklar</i>	3 (%0.3)
Organ sistemi hastalıkları	<i>Pulmoner hastalıklar (Kronik akciğer hastalığı, Kistik Fibrozis)</i>	11 (%1.1)
	<i>Bağırsak hastalıkları (malabsorbsiyon, Crohn)</i>	20 (%2.0)
	<i>Renal hastalıklar (renal asidoz, Fanconi sendromu)</i>	37 (%3.7)
	<i>Kronik anemi</i>	9 (%0.9)
	<i>Metabolik hastalıklar</i>	12 (%1.2)
	<i>Nütrisyonel Boy Kısaldığı**</i>	14 (%1.4)
	<i>Kraniofarengioma</i>	8 (%0.8)
	<i>Kafa travması</i>	1 (%0.1)
	<i>Serebral ve fasyal malformasyonlarla ilişkili hastalıklar (septooptik displazi, empty sella, parsiyel empty sella)</i>	12 (%1.2)
	<i>İdiopatik BHE</i>	336 (%33.3)
Sekonder büyüme bozuklukları	<i>Büyüme hormon eksikliğine neden olabilen hastalıklar</i>	
	<i>IGF-1 eksikliği ve direnci</i>	
	<i>Büyüme Hormon Direnci</i>	197 (%19.5)
	<i>Diğer endokrin bozukluklar</i>	
	<i>Hipotiroidi</i>	4 (%0.4)
	<i>Cushing sendromu</i>	9 (%0.9)
	<i>Psikososyal boy kısaldığı</i>	1 (%0.1)
	<i>Psikososyal boy kısaldığı</i>	4 (%0.4)
	<i>Steroid kullanımı</i>	17 (%1.7)
	<i>Kemoterapi</i>	2 (%0.2)
İdiopatik boy kısaldığı	<i>Kemoradyoterapi</i>	11 (%1.1)
	<i>Puberte başlangıcı normal ya da bilinmeyen ailevi olmayan idiyopatik boy kısaldığı</i>	65 (%6.4)
	<i>Ailevi olmayan idiyopatik boy kısaldığı</i>	
	<i>Yapısal boy kısaldığı ve puberte gecikmesi</i>	25 (%2.7)
	<i>Yapısal boy kısaldığı ve puberte gecikmesi ve nütrisyonel boy kısaldığı</i>	2 (%0.2)
	<i>Ailevi idiyopatik boy kısaldığı</i>	12 (%1.2)

* SGA bu tabloda primer büyüme bozukluğu nedeni olarak kabul edilmiştir. Büyüme bozukluğunun diğer ana nedenleri olan kronik hastalıklar, iskelet displazileri, boy kısaldığı ile ilişkili sendromlar hariç tutulmuştur.

** Nütrisyonel boy kısaldığı tanımı bu tabloda boy kısaldığına neden olabilecek primer nedenlerin tamamı dışlandığında sadece beslenme bozukluğu bulunan ve beslenme düzenlemesi ile izlenen hastalar için kullanılmıştır. Tüm hastalardaki malnütrisyon durumu aşağıdaki tablolarda gösterilecektir.

4.3. BHU Testi Yapılan Hastaların ve Tanısal Dağılımlarının İncelenmesi

Büyüme hormon uyarı testleri 889 hastaya (%88) yapılmış olup en sık kısmi BHE (%36), ikinci sıklıkta biyoaktif BHE (%30,7) görülmüştür (Tablo 5). 121 (%12) olguya kliniğimizde BHU yapılmamıştır.

Tablo 5. BHU Testi Sonuçlarının Dağılımı

Tanımlar, n (%)	Toplam (n=889)
Tam BHE	194 (%21,9)
Kısmi BHE	319 (%36)
Biyoaktif BH	272 (%30,7)
BH direnci	7 (%0,8)
BH-IGF1 ekseni ile ilgili bir patoloji bulunmayan	97 (%10,6)

BHU testleri yapılan hastaların tanısal dağılımları incelendiğinde, tam BHE olan 194 hastanın 124'ünde (%64), kısmi BHE bulunan 319 hastanın 232'sinde (%72,7) büyüme hormon eksikliğine neden olabilen hastalıklar bulunmaktaydı. Hastalıklar temel alınarak incelendiğinde iskelet displazilerinin 15'inde (%28,3) biyoaktif BH, SGA'ların (büyüme bozukluğunun primer nedeni SGA olan hastalar, n=66) 20'sinde (%30,3) biyoaktif BH görüldü. Tüm SGA hastaların (n=91) 16'sında tam BHE, 24'ünde kısmi BHE, 29'unda biyoaktif BH, 1'inde BH direnci bulunmaktaydı. Boy kısalığı tanımlanmış sendromların 27'sinde (%34,2) tam BHE bulunmaktaydı (Tablo 6). Boy kısalığı tanımlanmış sendromları olan 79 hastanın 43'ü Turner sendromu olup bu hastaların 38'ine BHU testi yapılmış, 5'ine yapılmamıştır. Turner sendromlu hastaların 16'sında (%37,2) tam BHE, 14'ünde (%32,5) kısmi BHE, 6'sında (%14) biyoaktif BH bulunmakta olup 2'sinde (%5) BH-IGF1 ekseni ile ilgili bir patoloji saptanmamıştır.

Tablo 6. BHU Testi Yapılan Hastaların Tanısal Dağılımı

	Tam BHE (n=194)	Kısmi BHE (n=319)	Biyoaktif BHE (n=272)	BH direnci (n=7)	BH-IGF1 ekseni ile ilgili patoloji bulunmayan (n=97)	Test yapılmayan (n=121)
Boy Kısaldığının Etiyolojik Nedenleri, n (%)						
İskelet Displazileri, (n=53)	11 (%5.7)	13 (%4.1)	15 (%5.5)	0 (%0.0)	6 (%6.2)	8 (%6.6)
Boy Kısaldığı Tanımlanmış Sendromlar, (n=79)	27 (%13.9)	23 (%7.2)	13 (%4.8)	1 (%14.3)	6 (%6.2)	9 (%7.4)
SGA, (n=66)	11 (%5.7)	18 (%5.6)	20 (%7.3)	0 (%0.0)	8 (%8.2)	9 (%7.4)
Sistemik hastalıklar, (n=80)	11 (%5.7)	20 (%6.3)	20 (%7.3)	1 (%14.3)	10 (%10.3)	18 (%14.9)
Metabolik hastalıklar, (n=12)	0 (%0.0)	5 (%1.6)	2 (%0.7)	0 (%0.0)	2 (%2.1)	3 (%2.5)
Malnütrisyonu bağlı boy kısalığı, (n=14)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	5 (%5.1)	9 (%7.4)
Büyüme hormon eksikliğine neden olabilen hastalıklar, (n=357)	124 (%64)	232 (%72.7)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%1)	0 (%0.0)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoaktif BH ve BH direnci), (n=201)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	197 (%72.4)	4 (%57.1)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Diğer endokrin bozukluklar, (n=10)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	4 (%4.1)	6 (%5)
Psikososyal boy kısalığı, (n=4)	0 (%0.0)	1 (%0.3)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%2)	1 (%0.8)
İyatrojenik boy kısalığı nedenleri, (n=30)	10 (%5.2)	7 (%2.2)	5 (%1.8)	1 (%14.3)	4 (%4.1)	3 (%2.5)
Ailevi İBK, (n=12)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	5 (%4.1)	7 (%5.8)
Ailevi olmayan İBK, (n=92)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	44 (%45.3)	48 (%39.7)

4.4. Çalışma Grubunun Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Boy kısalığı şüphesiyle başvuran 1010 hastanın Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde yapılan ilk değerlendirmesinde 889 hastanın (%88) boyunun -2 SDS altında olduğu, bu hastalardan 343'ünün (%34) boyunun -3 SDS altında olduğu görülmüştür. Diğer 121 hastada (%12) ise boy kısalığı olmadığı fakat yıllık uzama hızının yetersiz olduğu görülmüştür.

Başvuru yaşı yenidoğan dönemi ile 17,7 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama $9,5 \pm 4,04$ (min:0,3, maks:17,7) yıl olarak görüldü. Hastaların %42,6'sı (n=430) kız ve %57,4'ü (n=580) erkek idi. Ortalama başvuru yaşı kızlarda $9,1 \pm 3,57$ yıl, erkeklerde $9,8 \pm 4,32$ yıl olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$). Başvuru anında kemik yaşı ortalaması $7,9 \pm 3,99$ (min: 0,3, maks: 17) yaş, kemik yaşı ve takvim yaşı farkı $2 \pm 1,43$ (min: -2,9, maks: 8,1) idi.

Anne-baba arasındaki akrabalık bilgisi verilerine 976 (%96,6) hastada ulaşılmıştır. Bu hastaların 214'ünde (n=214/976, %24,3) anne-baba arasında akrabalık saptanmıştır.

4.4.1. Natal Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olgular (n=1010) Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri baz alınarak gebelik haftasına ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılmıştır (236,237). Doğum ağırlığı ve gebelik haftası bilgisine göre 809 hasta (%80) değerlendirildiğinde, olgulardan 91'inin (%11,4) gebelik yaşına göre küçük (SGA, *small for gestational age*), 710'unun (%87,6) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre normal (AGA: *appropriate for gestational age*), olgulardan 8'inin (%1) gebelik yaşına göre büyük (LGA: *large for gestational age*) olduğu görülmüştür (Tablo 7). SGA doğum öyküsü olan 91 hastanın 66'sında SGA durumu primer büyüme bozukluğu nedeni olarak kabul edilmiştir. Diğer 6 hastada iskelet displazisi, 14 hastada boy kısalığı ile ilişkili sendromik hastalıklar (4'ü Turner Sendromu), 4 hastada kronik sistemik hastalık, 1 hastada orta hat defektine bağlı BHE primer büyüme bozukluğu nedeni olarak kabul edilmiştir.

Tablo 7. Boy Kısallığı Olan Hastaların Doğum Haftası ve Doğum Ağırlığına Göre Dağılımı

	Gestasyon Haftası			
	<32 GH (n=30)	32-36 GH+6 gün (n=70)	37-41 GH+6 gün (n=693)	42 < GH+6 gün (n=1)
Doğum Ağırlığı, n (%)				
<1000	12 (%40.0)	2 (%2.9)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
1000-1500	11 (%36.7)	12 (%17.1)	6 (%0.9)	0 (%0.0)
1400-2500	5 (%16.7)	48 (%68.6)	100 (%14.4)	0 (%0.0)
2500-4000	2 (%6.7)	8 (%11.4)	576 (%83.1)	1 (%100.0)
4000<	0 (%0.0)	0 (%0.0)	11 (%1.6)	0 (%0.0)

4.4.2. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 1010 hastanın yapılan ilk değerlendirme sırasında 889’unda (%88) boy kısallığı saptandığı (boy SDS<-2), 121’inin (%12) boy ölçümlerinin boy kısallığı ile uyumlu olmadığı fakat yıllık uzama hızının yetersiz olduğu görülmüştür. İlk başvuru sırasında yapılan değerlendirmede boy kısallığı şikayeti ile başvuran 1010 hastanın boy standart sapma skoru (SDS) ortalaması -2,8±0,98 (min: -9,8, maks: 0,8 arasında) olarak hesaplandı. Hastaların boyu 52 cm-158,6 cm (ortalama 119,1±21,96) arasında değişiyordu. İlk başvuru sırasında yapılan değerlendirmede vücut ağırlığı ortalaması 25,6±11,87 kg, vücut ağırlığı SDS -2±1,35 (min: -10,9, maks: 4,3) olarak bildirilmiştir. Vücut ağırlığına göre hastaların %18,4’ünün (n=186) SDS değeri -3’ün altında, %32,1’i (n=324) -2 ve -3 SDS arasında, %30,9’unun (n=312) ise -2 SDS üzerinde olduğu görüldü. alışıma dahil edilen 1010 olgunun vücut kitle indekslerine (VKİ) bakıldığında ortalama VKİ’nin 17±3,31, VKİ SDS ise -0,5±1,34 olduğu görülmüştür. DSÖ verilerine göre (238) değerlendirildiğinde hastaların %76,7’sinin (n=774) beslenme durumunun “zayıf” olduğu görüldü (Tablo 8). VKİ SDS’si -2 altında olan toplamda 120 hasta bulunmakta olup bu hastaların tamamının VKİ 18,5’in altındadır.

Tablo 8. Boy Kısallığı Olan Hastaların VKİ’ye Göre Dağılımı

Beslenme Durumu	VKİ	n	%
Zayıf	<18,5	774	%76,7
Normal	18,5-24,9	204	%20,1
Pre-obez	25,0-29,9	24	%2,4
Obez	30,0 ve üzeri	8	%0,8

4.4.3. Anne ve Baba Boylarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 1010 hastanın 933'ünün (%92,3) anne boy ölçümü verisine, 927'sinin (%91,7) baba boy ölçümü verisine ulaşılmış, anne boyu ortalaması 156,5 (min: 140, maks: 180) cm, baba boyu ortalaması 169 (min: 147, maks: 191) cm saptanmıştır. Anne-baba boy verilerine ulaşılabilen çocukların %76,4'ünün anne, %80,9'unun baba boylarının normal olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Hastalardan 343'ünün (%34) boy ölçümünün -3 SDS'nin altında olduğu ve ağır boy kısıklıklarının (ABK) olduğu görülmüştür. ABK olan hastaların (n=343) dosyalarından 308'inde (%89,2) anne boyu ölçüm verisine, 304'ünde (%88,6) baba boyu ölçüm verisine ulaşılmıştır. ABK olan çocukların annelerinde ABK olma oranı %3,6, babalarının ABK olma oranı ise %6,9 olarak saptanmıştır (Tablo 9). Bu hastaların, annelerinde ABK olması ile aralarında anlamlı ilişki yok iken (p=0,308), babalarında ABK olması ile aralarında anlamlı ilişki görülmüştür (p=0,0022).

Tablo 9. Boy Kısıklığı Olan Hastaların Anne ve Baba Boylarına Göre Dağılımı

	Boy SDS			p-değeri
	-3 ve altı (n=343)	-3 ve -2 arası (n=546)	-2 üzeri (n=121)	
Anne Boy SDS, n (%)				0.3086 ¹
-3 ve altı	11 (%3.6)	23 (%4.4)	3 (%2.8)	
-3 ve -2 arası	69 (%22.4)	99 (%19.1)	15 (%13.9)	
-2 üzeri	228 (%74.0)	395 (%76.4)	90 (%83.3)	
Bilinmiyor	35	29	13	
Baba Boy SDS, n (%)				0.0022 ¹
-3 ve altı	21 (%6.9)	24 (%4.7)	1 (%0.9)	
-3 ve -2 arası	52 (%17.1)	73 (%14.2)	6 (%5.5)	
-2 üzeri	231 (%76.0)	417 (%81.1)	102 (%93.6)	
Bilinmiyor	39	32	12	

¹Ki-kare p-değeri;

4.4.4. Hedef Boy Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 1010 hastanın %91'inin (n=924) dosya bilgilerinden hedef boy değerine ulaşıldı. Hedef boy SDS değeri ortalaması $-1,1 \pm 0,87$ (min: -4,1, maks: 2,5) saptandı. 924 hastanın 781'inin (%84,5) hedef boy SDS değeri -2 ve üzerinde, 128'inin (%13,9) -2 ile -3 arasında, 15'inin (%1,6) -3 SDS altındaydı. Hedef boy SDS değeri -2 altında olan hastalar incelendiğinde %35,7'sini Biyoineaktif BH ve IGF-1 direnci olan olguların, %26,6'sını ise idiopatik BHE olan olguların oluşturduğu görüldü. Hedef boy SDS -2'nin üstünde olan hastaların ise %35,1'ini idiopatik BHE, %17,3'ünü ise biyoineaktif BH ve IGF-1 direnci olan olgular oluşturmaktaydı (Tablo 10).

Tablo 10. Hedef Boy SDS Değerlerinin Boy Kısaldığının Etiyolojik Nedenlerine Göre Dağılımı

	Hedef boy SDS	
	-2 altı (n=143)	-2 ve üzeri (n=781)
Boy Kısaldığının Etiyolojik Nedenleri, n (%)		
İskelet Displazileri	9 (%6.3)	38 (%4.9)
Boy Kısaldığı Tanımlanmış Sendromlar	6 (%4.2)	60 (%7.7)
SGA	13 (%9.1)	50 (%6.4)
Sistemik hastalıklar	7 (%4.9)	65 (%8.3)
Metabolik hastalıklar	1 (%0.7)	11 (%1.4)
Nutrisyonel boy kısaldığı	1 (%0.7)	11 (%1.4)
Kraniofarengioma	0 (%0.0)	4 (%0.5)
Kafa travması	0 (%0.0)	1 (%0.1)
Serebral ve fasyal malformasyon hastalıkları	0 (%0.0)	11 (%1.4)
İdiopatik BHE	38 (%26.6)	274 (%35.1)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoineaktif BH ve BH direnci)	51 (%35.7)	135 (%17.3)
Diğer endokrin bozukluklar	2 (%1.4)	7 (%0.9)
Psikososyal boy kısaldığı	0 (%0.0)	5 (%0.6)
İyatrojenik boy kısaldığı nedenleri	2 (%1.4)	23 (%2.9)
Ailevi İBK	12 (%8.4)	0 (%0.0)
Ailevi olmayan İBK	1 (%0.7)	86 (%11.0)

Hedef boy SDS'leri incelendiğinde Hedef boy SDS değeri -3 altında olan 15 hastanın 7'sinin (%46,7) boy SDS'sinin de -3 altında olduğu, 7'sinin (%46,7) -2 ve -3 SDS arasında olduğu görüldü. Hedef boy SDS değeri -2 ve -3 arasında olan hasta grubunda ise boy SDS'si -3 altında olan hasta oranı azaldığı (%43,8) dikkat çekmektedir. Hedef boy SDS değeri -2 üzerinde olan hastalar incelendiğinde

%55,8'inin başvuru anında boy SDS değerlerinin -2 ve -3 arasında olduğu, %13,3'ünün ise -2 üzerinde olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,0005) (Tablo 11).

Tablo 11. Boy Kısıklığı Olan Hastaların Hedef Boy SDS'lerine Göre Dağılımı

	Hedef Boy SDS			p-değeri
	-3 ve altı (n=15)	-2 ve -3 arası (n=128)	-2 üzeri (n=781)	
Boy SDS, n (%)				0.0005 ¹
-3 ve altı	7 (%46.7)	56 (%43.8)	241 (%30.9)	
-2 ve -3 arası	7 (%46.7)	70 (%54.7)	436 (%55.8)	
-2 üzeri	1 (%6.7)	2 (%1.6)	104 (%13.3)	

¹Ki-Kare p-değeri;

4.4.5. Hastaların Hedefe Uyum Değerlendirilmesi

Değerlendirilen 924 hastanın ortalama hedefe uyumları $-1,7 \pm 1,24$ (min: -9,2, maks: 1,9) hesaplandı. Bu hastalardan 498'inin (%53,9) hedefe uyumsuz, 426'sının (%46,1) hedefe uyumlu olduğu görüldü. Hedefe uyumsuz hastaların 161'i (%32,3) idiopatik BHE, 80'i (%16,1) IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH) iken hedefe uyumlu hastaların ise 151'i (%35,4) idiopatik BHE, 106'sı (%24,9) IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH) idi. İdiopatik BHE hastalarının 161'i (%51,6)'sı hedefe uyumsuz saptanırken biyoinaktif BH'li hastaların 106'sı (%56,9) hedefe uyumlu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Boy Kısıklığı Olan Hastaların Hedefe Uyum Durumlarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	Hedefe Uyum Durumu	
	Hedefe uyumsuz (n=498)	Hedefe uyumlu (n=426)
Boy Kısıklığının Etiyolojik Nedenleri, n (%)		
İskelet Displazileri	38 (%7.6)	9 (%2.1)
Boy Kısıklığı Tanımlanmış Sendromlar	50 (%10.0)	16 (%3.8)
SGA	38 (%7.6)	25 (%5.9)
Sistemik hastalıklar	48 (%9.6)	24 (%5.6)
Metabolik hastalıklar	9 (%1.8)	3 (%0.7)
Nutrisyonel boy kısıklığı	4 (%0.8)	8 (%1.9)
Kraniofarengioma	1 (%0.2)	3 (%0.7)
Kafa travması	0 (%0.0)	1 (%0.2)

Tablo 12 (devam). Boy Kısallığı Olan Hastaların Hedefe Uyum Durumlarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	Hedefe Uyum Durumu	
	Hedefe uyumsuz (n=498)	Hedefe uyumlu (n=426)
Serebral ve fasyal malformasyon hastalıkları	10 (%2.0)	1 (%0.2)
İdiopatik BHE	161 (%32.3)	151 (%35.4)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH ve BH direnci)	80 (%16.1)	106 (%24.9)
Diğer endokrin bozukluklar	3 (%0.6)	6 (%1.4)
Psikososyal boy kısallığı	3 (%0.6)	2 (%0.5)
İyatrojenik boy kısallığı nedenleri	15 (%3.0)	10 (%2.3)
Ailevi İBK	1 (%0.2)	11 (%2.6)
Ailevi olmayan İBK	37 (%7.4)	50 (%11.7)

4.5. Fizik Muayene Bulguları, Laboratuvar Değerleri ve Radyolojik Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Boy kısallığı şikayeti ile başvuran hastalardan kızların 429'unun (%99,7), erkeklerin ise 564'ünün (%97,2) pubertal muayene verisine ulaşılmıştır. Tüm hastaların %35,3'ü pubertal, %63'ü prepubertal idi. Kızların %69,5'i, erkeklerin ise %59,9'u başvuru anında prepubertal idi.

Her iki cinsiyette de prepubertal başvuru belirgindir. Kız çocuklarının prepubertal dönemde daha sık başvurması dikkat çekti (p=0,0019) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Cinsiyete ve Puberte Durumlarına Göre Dağılımı

	Cinsiyet		p-değeri
	Kız (n=430)	Erkek (n=580)	
Puberte durumu, n (%)			0.0019 ¹
Pubertal	131 (%30.5)	226 (%40.1)	
Pre-pubertal	298 (%69.5)	338 (%59.9)	
Bilinmiyor	1	16	

İskelet displazisi bulunan 53 hastanın dosyalarından 33'ünün iskelet sistemi muayene bilgisine ulaşılmıştır. Bu hastalardan 5'inde skolyoz, 3'ünde pectus carinatum, 1'inde genu varum, 1'inde pectus excavatum bulunmaktaydı. Diğer 23

hastanın fizik muayenesinde skolyoz olmadığı belirtilmiş fakat diğer iskelet bulguları açısından ek bir açıklama bulunamamıştır.

İskelet displazili hastalar hariç 640 (%63,4) hastanın iskelet sistem muayenesi belirtilmiştir. Bu hastaların 12'sinde (%1,9) başvuru anında skolyoz mevcuttu. Skolyoz ve kifoz iki hastada, skolyoz ve pectus carinatum bir hastada birlikte görülmüştür. Skolyoz haricinde diğer iskelet sistem anomalileri 26 hastada belirtilmiş olup en sık eşlik eden bulgu cubitus valgustu (n=9, %1,4) (Tablo 14).

Tablo 14. İskelet Displazisi Tanısı Bulunmayan Hastalarda İskelet Sistem Deformitelerinin Sıklığı

İskelet sistemi deformitesi, n (%)	Toplam (n=640)
Skolyoz	9 (%1,4)
Genu Varum	2 (%0,4)
Cubitus Valgus	9 (%1,4)
O-bain	1 (%0,1)
X-bain	2 (%0,4)
Pectus Carinatum	6 (%1)
Pectus Excavatum	1 (%0,1)
Lomber Lordoz	1 (%0,1)
Kifoz	1 (%0,1)
Skolyoz ve Kifoz	2 (%0,4)
Skolyoz ve Pectus Carinatum	1 (%0,1)
İskelet sistemi deformitesi yok	605 (%94,5)

964 hastaya çölyak hastalığı açısından tarama yapılmış olup 16 hastada (%1,7) çölyak hastalığı bulundu. Bu hastalardan 7'sinin sadece vücut ağırlığı -2 SDS altında, 3'ünün ise hem vücut ağırlığı hem de VKİ -2 SDS altındaydı.

956 hastanın hemoglobin değeri kaydedilmiş olup hemoglobin ortalaması 12,4±1,16 idi. Bu hastalardan 3 ay-2 yaş aralığında olan 33 hastanın 3'ünde (%9), 2-6 yaş aralığında olan 184 hastanın 59'unda (%32), 6-12 yaş aralığında olan 433 hastanın 68'inde (%15,7), >12 yaş 306 hastanın 51'inde (%16,6) anemi görülmüştür. En fazla 2-6 yaş arasında anemi görülmesi dikkat çekmektedir.

997 hastanın tiroid fonksiyon testi sonucuna ulaşıldı, 69 hastada (%6,8) hipotiroidi saptandı. Tiroid fonksiyon bozukluğu nedenli tiroid ultrason yapılan 65

hastanın bez morfolojisi sıklıkla normal (%50,8) olmakla birlikte, en sık görülen bulgu heterojenite ve tiroid bezi boyutlarına azalma (%33,8) olmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Boy Kısıklığı Olan Hastaların Tiroid Ultrason Bulgularının Sıklığı

Tiroid Ultrason, n (%)	Toplam (n=1010)
Normal	33 (%50.8)
Heterojenite, boyutlarda azalma	22 (%33.8)
Nodül (kistik, kolloid, solid)	10 (%15.4)
Tiroid USG yapılmayan hasta sayısı	945

Boy kısalığı olan ve BH tedavisi başlanması planlanan 778 (%77) hastaya hipofiz görüntülemesi yapılmış, 647'sinin (%83,2) hipofiz MRG'si normal sonuçlanmıştır. Hipofiz MRG raporunda patolojik bulgu olarak en sık hipofiz hipoplazisi (%7,7), ikinci sıklıkta hipofiz adenomu (%3,5) görülmektedir. Üç hastanın hipofiz MRG sonucu boş sella olarak, on üç hastanın ise parsiyel boş sella olarak raporlanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Büyüme Hormon Eksikliği Olan ve/veya BH başlanması Planlanan Hastaların Hipofiz MRG Bulgularının Sıklığı

Hipofiz MRG, n (%)	Toplam (n=778)
Normal	647 (%83.2)
Hipofiz hipoplazisi	60 (%7.7)
Hipofiz adenomu	27 (%3.5)
Parsiyel boş sella	13 (%1.7)
Boş sella	3 (%0.4)
Pars intermedia kisti	10 (%1.3)
Ektopik nörohipofiz	6 (%0.8)
Rathke kleft kisti	4 (%0.5)
Opere/rezidü kraniyofarengioma	7 (%0.9)
Hipofiz bez boyutunda artış	1 (%0.1)

Turner sendromu tanısı ya da şüphesi olan ve/veya fizik inceleme sırasında üfürüm duyulan toplamda 101 (%10) olguya kardiyolojik değerlendirme yapılmış, 60 (%59,4) olgunun ekokardiyografi raporunun normal sonuçlandığı görülmüştür (Tablo 17). Ekokardiyografide (EKO) patoloji saptanan 41 olgunun raporları incelendiğinde en sık karşılaşılan bulgu biküspit aorta idi (%17). Biküspit aorta saptanan 7 hastanın 5'i Turner sendromuydu. Turner sendromu olan 43 hastanın 26'sının EKO sonucuna

ulaşılabildi. Bunların 11'ine kardiyak patolojik bulgu mevcuttu. Turner sendromuna en sık eşlik eden kardiyak anomali biküspit aorta (5 hasta, %45) olarak görüldü.

Tablo 17. Turner Sendromu Olan ve/veya Fizik İncelemesinde Üfürüm Duyulan Hastaların EKO Bulgularının Sıklığı

Ekokardiyografi sonuçları, n (%)	Toplam (n=41)
Atriyal septal defekt (ASD)	5 (%12,2)
Ventriküler septal defekt (VSD)	3 (%7,3)
Mitral yetmezlik	4 (%9,8)
Triküspit yetmezliği	2 (%4,9)
Aort darlığı	4 (%9,8)
Mitral valv prolapsusu (MVP)	2 (%4,9)
Pulmoner hipertansiyon (PHT)	2 (%4,9)
Patent foramen ovale (PFO)	4 (%9,8)
Biküspit aorta	7 (%17)
Aort koarktasyonu	1 (%2,4)
Pulmoner darlık	2 (%4,9)
Patent duktus arteriozus (PDA)	1 (%2,4)
Sağ arkus aorta	2 (%4,9)
Memranöz septum anevrizması ve subaortik ridge	1 (%2,4)
Triküspit kapak hipoplazik geniş VSD	1 (%2,4)

Başvuru anında patolojik boy kısalığı olan ya da genetik bir hastalık şüphesiyle 280 (%27,7) hastaya karyotip analizi yapılmış, bunlardan %83,2'sinde karyotip bozukluğu saptanmamıştır. Karyotip bozukluğu olan 47 hasta arasında en sık mozaik Turner Sendromu (%55,3), ikinci en sık klasik Turner Sendromu (%38,3) görülmüştür. İki hastada Down sendromu (%4,3), bir hasada triple X sendromu (%2,1) saptanmıştır.

Hasta dosyalarından 805 hastanın bazal IGF-1 değerine ulaşıldı. Bazal IGF-1 SDS değerleri $-1 \pm 1,39$ SDS arasındaydı. IGF-1 SDS değeri -2 altında olan 147 hastanın tanısız dağılımı incelendiğinde %39,4'ünün İdiopatik BHE, %14,9'unun Biyoinaktif BH olduğu görülmüştür. Bazal IGF-1 SDS değeri -3 altında olan 36 hastada vaka sayısı nedeni en sık idiyopatik BHE görülse de (%33,3) ikinci sırada boy kısalığı tanımlanmış sendromlar (%19,4) dikkat çekmiştir (Tablo 18).

Turner Sendromlu 43 hastanın 26'sının bazal IGF-1 değerine ulaşıldı. Bu hastalardan 1'inde bazal IGF-1 SDS değeri -2 ve -3 arasında olup 25 hastada bazal

IGF-1 SDS -2 üzerindedir (Bu hastalar **Tablo 18**'de boy kısalığı tanımlanmış sendromlar içerisinde dahil edilmiştir).

Tablo 18. Boy kısalığı Olan Hastaların Bazal IGF-1 Değerlerinin Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	Bazal IGF-1 SDS		
	-3 ve altı (n=36)	-3 -2 arası (n=111)	-2 üzeri (n=658)
Boy Kısalığının Etiyolojik Nedenleri, n (%)			
İskelet Displazileri (n=37/53)	2 (%5.6)	4 (%3.6)	31 (%4.7)
Boy Kısalığı Tanımlanmış Sendromlar (n=56/79)	7 (%19.4)	7 (%6.3)	42 (%6.4)
SGA (n=56/66)	4 (%11.1)	10 (%9.0)	42 (%6.4)
Sistemik hastalıklar (n=66/80)	3 (%8.3)	8 (%7.2)	55 (%8.4)
Metabolik hastalıklar (n=10/12)	1 (%2.8)	1 (%0.9)	8 (%1.2)
Nutrisyonel boy kısalığı (n=10/14)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	10 (%1.5)
Kraniofarengioma (n=4/8)	2 (%5.6)	0 (%0.0)	2 (%0.3)
Serebral ve fasyal malformasyon hastalıkları (n=11/12)	3 (%8.3)	1 (%0.9)	7 (%1.1)
İdiopatik BHE (n=264/336)	12 (%33.3)	46 (%41.4)	206 (%31.3)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH ve BH direnci) (n=193/201)	1 (%2.8)	21 (%18.9)	171 (%26.0)
Diğer endokrin bozukluklar (n=6/10)	0 (%0.0)	1 (%0.9)	5 (%0.8)
Psikososyal boy kısalığı (n=4/4)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	4 (%0.6)
İyatrojenik boy kısalığı nedenleri (n=23/30)	1 (%2.8)	3 (%2.7)	19 (%2.9)
Ailevi İBK (n=6/12)	0 (%0.0)	1 (%0.9)	5 (%0.8)
Ailevi olmayan İBK (n=59/92)	0 (%0.0)	8 (%7.2)	51 (%7.8)

4.6. Hastaların Malnütrisyon Durumunun Değerlendirilmesi

DSÖ tarafından belirlenen malnütrisyon sınıflandırmasına göre başvuran hastaların %9'unda (n=91) başvuru anında orta derecede malnütrisyon, %2,9'unda (n=29) ağır malnütrisyon saptandı. Waterlow'a göre 237 hastada (%23,5) hafif malnütrisyon bulunmaktaydı (Tablo 19) (84).

Tablo 19. Boy Kısallığı ile Başvuran Tüm Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelendirmesi ve Dağılımı

Malnütrisyon Derecesi	VKİ (SDS)	n	%
Malnütrisyon yok	>-1	653	%64,7
Hafif malnütrisyon	-1 ve -2 arası	237	%23,5
Orta malnütrisyon	-2 ve -3 arası	91	%9,0
Ağır malnütrisyon	-3 ve altı	29	%2,9

Hasta dosyalarından 493 hastanın beslenme bilgisine ulaşıldı. Bu hastalardan 214'ünde (%43,4) muayeneye getiren ebeveyn tarafından beslenme bozukluğu varlığı ifade edilmekteydi. Ailelerine göre beslenme bozukluğu olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldığında malnütrisyon derecesi dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Ailesine göre beslenme bozukluğu olan 214 hastanın %55,6'sında malnütrisyon bulunmamakta, sıklıkla hafif malnütrisyon (%24,8) görülmektedir. Ailelerine göre beslenme bozukluğu olmayan 279 çocuğun ise %16,1'inin hafif malnütre olduğu görülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Beslenme Durumu Bilgisine Göre Dağılımı

Malnütrisyon Derecesi, n (%)	Aileye Göre Beslenme Bozukluğu Varlığı		p-değeri
	Var (n=214)	Yok (n=279)	
			<.0001 ¹
Malnütrisyon yok	119 (%55.6)	221 (%79.2)	
Hafif malnütre	53 (%24.8)	45 (%16.1)	
Orta malnütre	27 (%12.6)	12 (%4.3)	
Ağır malnütre	15 (%7.0)	1 (%0.4)	

¹Ki-kare p-değeri;

Malnütrisyon derecelerinin yaşlara göre dağılımı incelendiğinde tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde malnütrisyonu bulunan hastalarda hafif malnütrisyon, orta ve ağır malnütrisyonundan daha sık görüldü. Orta malnütrisyon (%47,2) ve ağır malnütrisyon (%48,2) 12-18 yaş arasında daha sık gözlemlenmekte iken hafif malnütrisyon (%48,9) 6-12 yaş aralığında daha sık gözlemlenmesi anlamlı bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 21). Erkek çocuklarında malnütrisyon kız çocuklarına göre daha fazla görüldü. Özellikle ağır malnütrisyonu bulunan 29 hastanın %75,8'inin erkek cinsiyette olduğu saptandı ($p=0,0030$) (Tablo 21). Çalışmamızda hastaların IGF1 SDS

ortalamaları sırasıyla malnütre olmayan olgularda $-0,8 \pm 1,39$, hafif malnütre olgularda $-0,8 \pm 1,48$, orta malnütre olgularda $-1,3 \pm 1,02$, ağır malnütre olgularda ise $-1,3 \pm 1,24$ olarak hesaplandı. IGF1 SDS ortalamaları malnütrisyonu olmayan hastalarda hafif malnütrisyonu olan hastalarla benzer bulundu, orta ve ağır malnütrisyonu bulunan hastalarda IGF1 SDS ortalaması birbirleriyle benzer bulundu. Orta ve ağır malnutrisyonlu olgularda hafif malnütre gruba oranla serum IGF1 düzeyleri düşük bulundu ($p=0,0014$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Yaş, Cinsiyet ve Bazal IGF-1 SDS Değerlerine Göre Dağılımı

	Malnutrisyon Derecesi				p-değeri
	Malnütrisyon yok (n=653)	Hafif malnütrisyon (n=237)	Orta malnütrisyon (n=91)	Ağır malnütrisyon (n=29)	
Yaş, n (%)					$<0.0001^1$
0-6 yaş	181 (%78.4)	29 (%12.6)	11 (%4.8)	10 (%4.3)	
6-12 yaş	293 (%65.0)	116 (%25.7)	37 (%8.2)	5 (%1.1)	
12-18 yaş	179 (%54.6)	92 (%28.0)	43 (%13.1)	14 (%4.3)	
Cinsiyet, n (%)					0.0030^1
Kız	303 (%70.5)	91 (%21.2)	29 (%6.7)	7 (%1.6)	
Erkek	350 (%60.3)	146 (%25.2)	62 (%10.7)	22 (%3.8)	
Bazal IGF-1 SDS					0.0014^2
Mean (SD)	-0.8 (1.39)	-0.8 (1.48)	-1.3 (1.02)	-1.3 (1.24)	
Median (Range)	-0.9 (-5.0, 5.9)	-1.0 (-4.4, 12.0)	-1.4 (-4.3, 0.9)	-1.5 (-3.1, 1.2)	

¹Ki-kare p-değeri; ²ANOVA analizi

Malnütrisyon derecelerinin hastalıklara göre dağılımı incelendiğinde ağır malnütre olan 29 hastanın 6'sının (%20,6) SGA, 6'sının İdiopatik BHE (%20,6) olduğu görüldü. Özellikle SGA hastaların %48,5'inde malnütrisyon (hafif, orta, ağır) belirlendi (Tablo 22). Turner Sendromlu 43 hastanın 2'sinde hafif malnütrisyon saptanmış olup 41 hastada malnütrisyon bulunmamaktaydı.

Tablo 22. Hastaların VKİ SDS'sine Göre Malnütrisyon Derecelerinin Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	Malnütrisyon Derecesi			
	Akut Malnütrisyon yok (n=653)	Hafif malnütre (n=237)	Orta malnütre (n=91)	Ağır malnütre (n=29)
Boy Kısaliğının Etiyolojik Nedenleri, n (%)				
İskelet Displazileri	46 (%86.8)	6 (%11.3)	0 (%0.0)	1 (%1.9)
Boy Kısaliğı Tanımlanmış Sendromlar	59 (%74.7)	11 (%13.9)	5 (%6.3)	4 (%5.1)
SGA	34 (%50.8)	20 (%30.8)	6 (%9.2)	6 (%9.2)
Sistemik hastalıklar	52 (%65.0)	18 (%22.5)	6 (%7.5)	4 (%5.0)
Metabolik hastalıklar	9 (%75.0)	3 (%25.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Malnütrisyonu bağlı boy kısaliğı	0 (%0)	3 (%21.4)	8 (%57.2)	3 (%21.4)
Kraniofarenjioma	7 (%87.5)	1 (%12.5)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Kafa travması	1 (%100.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Serebral ve fasyal malformasyon hastalıkları	9 (%75.0)	2 (%16.7)	1 (%8.3)	0 (%0.0)
İdiopatik BHE	220 (%65.5)	82 (%24.4)	28 (%8.3)	6 (%1.8)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH ve BH direnci)	109 (%54.2)	59 (%29.4)	30 (%14.9)	3 (%1.5)
Diğer endokrin bozukluklar	8 (%80.0)	2 (%20.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)
Psikososyal boy kısaliğı	3 (%60.0)	1 (%20.0)	0 (%0.0)	1 (%20.0)
İyatrojenik boy kısaliğı nedenleri	23 (%76.7)	6 (%20.0)	0 (%0.0)	1 (%3.3)
Ailevi İBK	9 (%75.0)	2 (%16.7)	0 (%0.0)	1 (%8.3)
Ailevi olmayan İBK (<i>Yapısal boy kısaliğı ve puberte gecikmesiyle birlikte</i>)	12 (%44.4)	9 (%33.3)	6 (%22.2)	0 (%0.0)
Ailevi olmayan İBK (<i>Puberte başlangıcı normal ya da bilinmeyen birlikte</i>)	51 (%78.4)	13 (%20)	1 (%1.6)	0 (%0.0)

4.7. Büyüme Hormonu Başlanan Hastaların İncelenmesi

Boy kısaliğı şikayeti ile başvuran 1010 hastanın 889'una büyüme hormon uyarı testi (BHU) yapıldı. 97 hastanın uyarı testlerinde BH-IGF1 eksenini ile ilgili bir patoloji saptanmadı. BHU testlerinde tam BHE saptanan 194 olgunun 160'ına (%82,4), kısmi BHE saptanan 319 olgunun 251'ine (%78,7), biyoinaktif BH saptanan 272 olgunun 235'ine (%86,4) BH tedavisi başlandı (n=646). BH direnci saptanan 7 olguya tedavi başlanmadı. **Tablo 6.**'da BHU test sonuçlarının Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin boy kısaliğı tanı sınıflandırmasına göre dağılımı anlatılmıştır. Burada bahsi geçen BHU testlerinde tam BHE, kısmi BHE ve biyoinaktif BH saptanan

hastaların BH tedavi kullanım sıklığıdır. 9 hastaya BHU testi yapılmadan BH tedavisine başlandı. Bu hastaların 2'sinde iskelet displazisi, 3'ünde Turner sendromu, 1 hastada SGA, 3 hastada KBH mevcuttu.

Toplamda 655 (%64,8) hastaya BH tedavisi başlandı, 355 (%35,2) hasta tedavisiz izlendi. Hastaların 187'sinin (%28,5) tedavisine aktif olarak halen devam edilmektedir.

İskelet displazili hastaların 26'sına BH tedavisi başlanmıştır. Bu hastalardan 6'sında tam BHE, 5'inde kısmi BHE, 13'ünde biyoinaktif BH bulunmaktaydı. 2'sine BHU testi yapılmadan BH tedavisi başlanmıştır. BH başlanan hastaların tanıları şu şekildedir; osteogenezis imperfecta (n=2), MOPD tip 1 (n=2), akondroplazi (n=4), ACAN mutasyonu ilişkili iskelet displazisi (n=1), brakiolmi ve spondiloepimetafizyel displazi tip 4 (n=1), 3-M sendromu (n=6), akromezomelik displazi (n=1), sınıflandırılmamış iskelet displazisi (n=2), Peters-plus sendromu (n=1), Aarskog sendromu (n=1), COL2A1 mutasyonu ilişkili iskelet displazisi (n=1), akromezomelik displazi (maroteaux tipi) (n=1), Kondroektodermal displazi (Ellis van Creveld sendromu) (n=1), spondiloepifizyal displazi (n=1), Shwachman-Diamond sendromu (n=1). BHU testi yapılmayan fakat BH tedavisi başlanan 2 hastanın da tanısı akondroplazi idi.

Turner Sendromlu 43 hastanın 33'üne BH tedavisi başlanmış, 8'i tedavisiz izlenmiştir. 2 hastaya tedavi başlanması planlanmış fakat hasta takibe gelmemiştir. BH başlanan hastaların Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin boy kısalığı tanı sınıflandırmasına göre dağılımı Tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23. BH Tedavisi Başlanan ve Başlanmayan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	BH tedavisi başlanan ve başlanmayan hastaların dağılımı	
	Başlanan (n=655)	Başlanmayan (n=355)
Boy Kısaldığının Etiyolojik Nedenleri, n (%)		
İskelet Displazileri	26 (%4.0)	27 (%7.6)
Boy Kısaldığı Tanımlanmış Sendromlar	52 (%7.9)	27 (%7.6)
SGA	42 (%6.4)	23 (%6.5)
Sistemik hastalıklar	41 (%6.3)	39 (%11.0)
Metabolik hastalıklar	3 (%0.5)	9 (%2.5)
Malnütrisyon	0 (%0.0)	14 (%3.9)
Kraniofarengioma	6 (%0.9)	2 (%0.6)
Kafa travması	1 (%0.2)	0 (%0.0)
Serebral ve fasyal malformasyon hastalıkları	11 (%1.7)	1 (%0.3)
İdiopatik BHE	283 (%43.2)	53 (%14.9)
IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoinaktif BH ve BH direnci)	175 (%26.7)	26 (%7.3)
Diğer endokrin bozukluklar	0 (%0.0)	10 (%2.8)
Psikososyal boy kısaldığı	2 (%0.3)	3 (%0.8)
İyatrojenik boy kısaldığı nedenleri	13 (%2.0)	17 (%4.8)
Ailevi İBK	0 (%0.0)	12 (%3.4)
Ailevi olmayan İBK	0 (%0.0)	92 (%25.9)

BH tedavisi başlanan hastaların 271'i (%41,4) kız, 384'ü (%58,6) erkekti. Pubertal durumu bilinenler içerisinde kızların 85'i (%31,3) pubertal, 185'i (%68,2) prepubertal; erkeklerin ise 143'ü (%37,2) pubertal, 228'i (%59,3) ise prepubertaldi. BH tedavisi başlangıcında yaş ortalaması $10,88 \pm 3,47$, kemik yaşı ortalaması $9,18 \pm 3,54$, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı $2,1 \pm 1,37$ idi. Tedavinin başında boy SDS ortalaması $-2,83 \pm 0,98$, hedefe uyum ortalaması $-1,69 \pm 1,24$ iken tedavi sonunda takvim yaşı ve kemik yaşı farkı $1,1 \pm 1,32$, boy SDS $-1,98 \pm 1,03$, hedefe uyum $-0,74 \pm 1,23$ idi. BH tedavisi verilen hastaların 1. yıl ve başlangıç boy SDS farkı 0.5 ± 0.45 , tedavi sonu ve tedavi başlangıcı boy SDS farkı ise $1,1 \pm 0.80$ idi. Toplam BH kullanım süresi $2,9 \pm 1,92$ idi.

Tablo 24. BH Başlanan Hastaların, Başlangıç, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Dağılımı

	Başvuru Verileri		BH Tedavisi Başlangıç Verileri		BH Tedavisi 1. Yıl Verileri		BH Tedavisi Son Başvuru Verileri	
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss
Takvim Yaşı	9.50	4.04	10.88	3.47	11.87	3.48	14.21	2.95
Kemik Yaşı	7.85	3.99	9.18	3.54	10.36	3.55	13.59	2.67
Takvim Yaşı- Kemik Yaşı	2,1	1,37	2,1	1,48	1,8	1,4	1,1	1,32
Boy	119.11	21.96	125.78	19.09	133.84	19.40	148.00	16.85
Boy SDS	-2.83	0.98	-3.01	0.92	-2.50	0.94	-1.98	1.03
Ağırlık	25.64	11.87	29.19	12.39	33.83	13.92	43.93	14.15
Ağırlık SDS	-1.99	1.35	-2.08	1.30	-1.83	1.29	-1.52	1.31
VKİ	17.04	3.31	17.58	3.78	18.05	3.82	19.56	3.97
VKİ SDS	-0.50	1.34	-0.53	1.31	-0.59	1.34	-0.57	1.37
Hedefe Uyum	-1.69	1.24	-1.83	1.16	-1.29	1.12	-0.74	1.23

Aşağıdaki tabloda BH tedavi başlangıcı, 1.yıl ve son muayene verileri arasındaki farklar karşılaştırılmış olup boy SDS, ağırlık SDS ve hedefe uyum değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış görüldü ($p<0,0001$). VKİ SDS için ilk yıl anlamlı bir düşüş görüldü de ($p=0,0197$) tedavi sonunda VKİ SDS’de de artış görülmüş fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,9192$) (Tablo 25).

Tablo 25. BH Başlanan Hastaların, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırması

	BH Tedavisi Başlangıç - BH Tedavisi 1 Yıl				BH Tedavisi Başlangıç - BH Tedavisi Son			
	Ort	Ss	t	p	Ort	Ss	t	p
Kemik Yaşı	-1.393	1.255	-15.22	<.0001	-4.424	2.688	-20.22	<.0001
Boy SDS	-0.512	0.456	-28.56	<.0001	-1.068	0.793	-30.57	<.0001
Ağırlık SDS	-0.247	0.704	-8.93	<.0001	-0.619	1.010	-13.90	<.0001
VKİ SDS	0.068	0.742	2.34	0.0197	-0.004	0.895	-0.10	0.9192
Hedefe Uyum	-0.527	0.455	-27.54	<.0001	-1.079	0.784	-25.56	<.0001

4.8. Büyüme Hormon Başlanan ve Final Boya Ulaşan Hastaların İncelenmesi

BH tedavisi başlanan 655 hastanın 276’sı izleminde final boya ulaştı ve tedavisi sonlandırıldı. Final boya ulaşan hastaların analizinde tedaviye başlama yaşı ortalama $12,9\pm2,28$ (min:6, maks:18,5), kemik yaşı $10,9\pm2,62$, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı

2,1±1,55, tedavi başlangıcında boy SDS -3±0,78, vücut ağırlığı SDS -2.1±1.24, VKİ SDS -0.6±1.32 idi. Tedavi sonlandırılırken takvim yaşı ortalaması 16.1±1.38, kemik yaşı ortalaması 15.1±1.11, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı 0,7±1,28, boy SDS ortalaması -1.88±0.96, vücut ağırlığı SDS -1.5±1.32 ortalaması, VKİ SDS ortalaması -0.6±1.45 idi.

Final boya ulaşan hastaların 189'u (%69,2) tedaviye ilk 6-12 ayda yeterli cevap vermişti. Bu hastaların başlangıçtaki hedefe uyum ortalaması -1.7±1.10 iken tedavinin 1.yılındaki hedefe uyum ortalaması -1.2±1.07, tedavi sonlanmada hedefe uyumları ise -0,6±1,14 idi. Hastaların BH kullanma süresi ortalama 3,2±1,65 yıl idi. BH tedavisinin 1. yılında, BH tedavisinin 1.yılı ve başlangıç boy SDS farkı 0.5±0.48 iken tedavi sonunda bu fark 1.1±0.75 idi. Final boya ulaşan ve ulaşmayan hastaların tedavi süresi boyunca antropometrik ölçümlerinin karşılaştırması **Tablo 26.**'da gösterildi.

Tablo 26. Final Boya Ulaşan ve Ulaşmayan Hastaların Tedavi Başlangıç, 1. Yıl ve Tedavi Sonu Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	BH Tedavisi Başlangıç					BH Tedavisi 1. Yıl					BH Tedavisi Son							
	Final Boya ulaşanlar					Final Boya ulaşanlar					Final Boya ulaşanlar							
	Evet		Hayır		t	p	Evet		Hayır		t	p	Evet		Hayır		t	p
	Ort	Ss	Ort	Ss			Ort	Ss	Ort	Ss			Ort	Ss	Ort	Ss		
Takvim Yaşı	12.9	2.28	9.42	3.46	14.45	<.0001	13.89	2.24	10.39	3.48	14.56	<.0001	16.10	1.38	12.41	2.91	18.23	<.0001
Kemik Yaşı	10.9	2.62	7.87	3.61	8.43	<.0001	12.20	2.27	8.71	3.68	10.83	<.0001	15.12	1.11	11.73	2.83	13.81	<.0001
Boy	136.02	12.25	118.32	19.73	13.17	<.0001	144.33	12.77	126.16	19.84	13.27	<.0001	157.29	9.11	139.16	17.75	14.47	<.0001
Boy SDS	-3.00	0.78	-3.02	1.01	0.18	0.8610	-2.47	0.86	-2.53	1.00	0.76	0.4500	-1.88	0.96	-2.07	1.08	2.10	0.0358
Ağırlık	35.23	11.27	24.79	11.27	11.70	<.0001	40.78	12.53	28.74	12.64	12.02	<.0001	51.61	10.79	36.62	13.06	14.16	<.0001
Ağırlık SDS	-2.1	1.24	-2.10	1.35	0.39	0.6947	-1.85	1.27	-1.82	1.31	-0.34	0.7361	-1.51	1.32	-1.51	1.31	0.16	0.8752
VKİ	18.56	3.96	16.87	3.47	5.81	<.0001	19.14	3.95	17.26	3.52	6.39	<.0001	20.69	3.95	18.48	3.69	6.55	<.0001
VKİ SDS	-0.60	1.32	-0.47	1.30	-1.17	0.2432	-0.66	1.37	-0.53	1.31	-1.22	0.2222	-0.62	1.45	-0.53	1.29	-0.72	0.4708
Hedefe Uyum	-1.77	1.05	-1.88	1.23	1.09	0.2759	-1.24	1.07	-1.32	1.15	0.85	0.3960	-0.64	1.14	-0.92	1.37	2.04	0.0416

4.9. Büyüme Hormon Tedavi Yan Etkileri, Tedavi Sonlandırma veya Başlanmama Nedenlerinin İncelenmesi

BHU testlerinde tam ya da kısmi BHE, biyoinaktif BHE saptanan fakat tedavisiz izlenen 139 hastanın 106'sının BH başlanmama nedenlerine dosyalarından ulaşıldı. BH başlanmama nedenleri arasında en sık ailenin tedavi isteksizliği (n=21, %19,8), ikinci sıklıkta ise hastaların tanı sonrası takibe gelmemesi (n=19, %17,9) olduğu görüldü. BH başlanmama nedenlerin dağılımı **Tablo 27.**'de incelenmiştir.

Tablo 27. BHU Testlerinde Tam BHE, Kısmi BHE ya da Biyoinaktif BH Saptanan ve BH Başlanmayan Hastaların Tedavi Başlanmama Nedenlerinin Sıklığı

Büyüme Hormonu Başlanmama Nedeni, n (%)	Toplam (n=106)
Ailenin isteği	21 (%19.8)
Hipofiz adenomu	2 (%1.9)
Mevcut hastalığı nedenli artmış malignite riski	14 (%13.2)
Bozulmuş glukoz toleransı	1 (%0.9)
Hasta takibe gelmedi	19 (%17.9)
Büyüme hızı yeterli	15 (%14.2)
Büyüme hızı yeterli (puberte ile)	1 (%0.9)
Epifiz kapalı	3 (%2.8)
İlaç raporu ile ilgili problemler	3 (%2.8)
Steroid kullanımı	3 (%2.8)
İntrakranial kitle	1 (%0.9)
Pandemi	5 (%4.7)
Skolyoz	2 (%1.9)
İzlemde başlanması planlandı	15 (%14.2)
Perthes Hastalığı	1 (%0.9)

Tedavi başlanan 655 hastanın izleminde 72'sinde (%11) hipotiroidi, 3'ünde adrenal yetmezlik (%0,5), 240'ında (%36,6) insulün direnci, 113'ünde (%17,2) IGF-1 yüksekliği, 104 hastada (%15,9) hiperglisemi gelişti. 37 (%5,8) hastada BH tedavi sırasında kemik patolojisi gelişti. Bunlardan en sık görüleni skolyoz idi (n=34, %5,2). 36 hastada yukarıdaki bulgular haricinde aşağıdaki tabloda belirtilen nadir yan etkiler gelişmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. BH Başlanan Hastalarda Tedavinin Nadir Yan Etkilerinin Sıklığı

Nadir Yan Etkiler, n (%)	Toplam (n=655)
Yok	619 (%94.5)
Hiperlipidemi	1 (%0.2)
CK yüksekliği	6 (%0.9)
Obezite	3 (%0.5)
Hipertansiyon	1 (%0.2)
Baş ağrısı	3 (%0.5)
Kemik ağrısı	4 (%0.6)
İlaç döküntüsü	3 (%0.5)
KBH evresinde ilerleme ya da kreatinin artışı	3 (%0.5)
Enjeksiyon alanında selülit, tromboz, venöz yetmezlik gibi problemler	3 (%0.5)
Kemik kırığı	1 (%0.2)
Her iki kolda kasılma	1 (%0.2)
Displastik nevüs	1 (%0.2)
Memede kitle oluşumu	1 (%0.2)
Çift görme	1 (%0.2)
Tip1 DM gelişimi	2 (%0.4)
İlaca bağlı pitriazis roze	1 (%0.2)
Var olan intrakranial kitle boyutunda artışa bağlı nörolojik semptom	1 (%0.2)

BH tedavisi kesilen 468 hastanın tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde 166 (%35,5) hastada epifiz plakları kapanmak üzere olduğu ve büyüme hızı yavaşladığı için, ikinci sıklıkta ise hastaların takibe devam etmediği için (n=121, %25,8) BH tedavinin kesildiği görüldü. BH kesilme nedenleri Tablo 29’da incelenmiştir.

Tablo 29. BH Başlanan Hastalarda Tedavi Kesilme Nedenlerinin Sıklığı

Büyüme Hormon Tedavisi Kesilme Nedenleri n (%)	Toplam (n=468)
Hastanın/Ailenin isteği	37 (%7.9)
Hasta takibe devam etmemesi	121 (%25.8)
Tedavi uyumsuzluğu	19 (%4.0)
Epifiz plakları kapandı ya da kapanmak üzere, büyüme hızının yetersiz olması	166 (%35,5)
Tedavi altında büyüme hızının yetersiz olması	56 (%11.9)
İlaç raporu yenilenmesindeki aksaklıklar	15 (%3.3)
Pandemi nedeni takibe devam edilememesi	26 (%5.7)
Obezite, hızlı kilo alımı	4 (%0.8)

Tablo 29 (devam). BH Başlanan Hastalarda Tedavi Kesilme Nedenlerinin Sıklığı

Büyüme Hormon Tedavisi Kesilme Nedenleri n (%)	Toplam (n=468)
CK artışı	1 (%0.2)
Hiperglisemi	5 (%1.0)
Skolyoz/pectus excavatum/pectus carinatum belirginleşmesi	5 (%1.0)
İlaç döküntüsü	1 (%0.2)
Tip 1 DM gelişimi	2 (%0.4)
Kemik kırık öyküsü	1 (%0.2)
Tedavi sonrası tüberoskleroz tanısı	1 (%0.2)
Tedavi sonrası serebellar hemanjioblastom tanısı	2 (%0.4)
Tedavi sonrası intrakranial kitlede progresyon ve bası semptomları	1 (%0.2)
Uygulama alanında venöz tromboz/venöz yetersizlik	2 (%0.4)
Tedavi sonrası displastik nevüs oluşumu	1 (%0.2)
Renal transplantasyon planı	1 (%0.2)
Yürüyüş bozukluğu, ortopedik engel	1 (%0.2)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na 15 yıllık bir süreçte “boy kısalığı” şikayeti ile yönlendirilen hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve bu çocukların klinik özellikleri tanımlanmıştır. Türkiye ve yakın coğrafyasında Çocuk Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı ile başvuran hastaların etiyolojik dağılımlarının, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği çalışma sayısı azdır.

Çalışmamızda hastaların başvuru yaşları, kemik yaşları, natal ve postnatal özellikleri, dismorfik vücut bulgularını da içerecek şekilde fizik bakı, ergenlik ve beslenme durumları, anne-baba arasındaki akrabalık bilgisi, anne ve baba boy ölçümleri, hastaların klinik ve laboratuvar tanımlarının dağılımı, BH başlanma durumu ve tedavi süresindeki izlemi, ilaç yan etkileri, ilaç kesilme nedenleri incelenmiştir.

Boy uzaması çocukluk çağında sağlıklı büyümenin temel göstergelerinden biridir. Bundan dolayı büyümenin değerlendirilmesi, boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların erken fark edilmesi, olası patolojik nedenlerin erken tespitini sağlar ve uygun tedavilerinin sağlanması açısından önem taşır (4).

Boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların klinik belirti, bulgu ve tanımlarının belirlenmesi, o bölgedeki hastalıkların sıklığı hakkında fikir edinilmesine ve sağlık hizmetlerinin planlanmasına yardımcı olacaktır. Genetik, doğum öncesi, sırası ve sonrası ile ilgili ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir. Bu nedenle etiyolojik faktörlerin dağılımı ülkeler arasında ve aynı ülkede bölgeler arasında dahil değişkenlik gösterebilir (1,239).

Çalışmanın bulguları, 2008-2022 yılları arasında boy kısalığı şikayeti ile başvuran hasta sayısının değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle 2021 yılında başvuru sayısında gözlemlenen artış, COVID-19 pandemisinin sağlık

sistemleri üzerindeki etkilerini göstermektedir. Pandemi sırasında uygulanan sokağa çıkma yasakları ve sonrasındaki normalleşme süreci, ailelerin çocuklarının sağlık sorunlarını ele alma istekliliğini artırmış olabilir. Bu durum, sağlık hizmetlerine erişimdeki gecikmeleri telafi etme çabasının bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Cheng ve ark. (240) yaptığı bir sistematik derlemede özellikle İtalyan çalışmalarının sonuçlarında karantinadan önce, sırasında ve sonrasında çocuk acil servis ve polikliniklerine başvuran pediatrik hasta sayısında bir düşüş olduğunu göstermiş ve karantina döneminde en keskin düşüşü ortaya koymuştur.

Çalışmamızda boy kısalığı şüphesiyle bilim dalımıza yönlendirilmiş ya da bölümümüzde boy kısalığı haricinde bir tanı ile izlenmekte iken boy kısalığı ya da büyümede duraklama saptanmış hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların başvuru anamnezlerinde daha önceden bilinen hastalıkları sorgulandığında %52.4'ünde bilinen bir sistemik hastalık bulunmaması çarpıcıdır. Bu hastalar çocuk genel poliklinikten yönlendirilmiş ya da direkt endokrin polikliniğine boy kısalığı şikayeti ile başvurmuştur. Bu durum, boy kısalığı yakınması olan çocukların büyük bir kısmının bu sorunun altında yatan başka bir kronik sağlık problemi olmadan veya olduğunu bilmeden boy kısalığı yaşadığını göstermektedir. İskeletin genetik hastalıkları (%5.2) ve endokrinolojik hastalıkların yüksek oranı (%4.8) gösteriyor ki boy kısalığı etiyolojisinde genetik faktörler önemli bir rol oynamaktadır. İskelet displazileri ayrı ayrı incelendiklerinde nadir bir hastalık grubu olarak bilinse de bütünüyle değerlendirildiklerinde insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmiştir (68,70). Ülkemiz gibi akraba evliliği sıklığının yüksek olduğu ülkelerde iskeletin genetik hastalıklarının görülme sıklığının kaynaklarda bildirilenden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (241). TNSA'nın 2018 verilerine göre Türkiye'de akraba evliliği oranı %23,5'tir (87). TNSA verileriyle uyumlu olarak anne-baba arasındaki akrabalık bilgisi verilerine 976 (%96,6) hastada ulaşılmıştır. Bu hastaların 214'ünde (n=214/976, %24,3) anne-baba arasında akrabalık saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen ve boy kısalığı şikayeti olan olgular ileri tetkik ve incelemelerin sonucunda Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin (*European Society For Paediatric Endocrinology– ESPE*) 2009 yılında yayınladığı sınıflamaya göre sınıflandırılmıştır (235).

Klinik tanılar içinde en büyük grubu (n=708, %70,2) sekonder büyüme bozukluklarının oluşturduğu, onu primer büyüme bozuklukları grubunun (n=198, %19,5) ve idiyopatik boy kısalığı grubunun (n=104 hasta, %10,3) takip ettiği görülmüştür. BHE neden olan hastalıklar sekonder büyüme bozuklukları içerisinde değerlendirilmiş olup tüm hastalar içinde oranı %35,4'dir (n=357). Bu oran boy kısalığına neden olabilen tüm hastalıklar incelendiğinde en geniş grubu oluşturmaktadır. BHE'ye neden olabilecek hastalıkları takiben ikinci sıklıkta gözlenen hastalık grubu biyoinaktif BH'nin de içinde bulunduğu IGF-1 eksikliği ve direncidir (%19,9, n=201).

Ailevi boy kısalığı ve konstitüsyonel boy kısalıklarını içeren normalin varyantı boy kısalıkları endokrin kliniklerinde sık tanımlanan etiyolojik nedenlerdendir. Marmara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada boy kısalığı saptanan çocuklarda normalin varyantı boy kısalığı (%33,0) en yüksek oranda saptarken, bunların yaklaşık olarak yarısı ailevi boy kısalığı diğer yarısında ise yapısal boy kısalığı görülmüş. Aynı çalışmada patolojik boy kısalıkları içinde ise en fazla sendromik boy kısalığı (%18,5), ikinci sırada endokrin hastalıklara bağlı boy kısalığı (%13,8) olduğu bildirilmiştir (242). Ankara'da yapılan bir çalışmada, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 385 hastada boy kısalığı nedenleri araştırılmış, normalin varyantı olanların oranı %71, patolojik kısalıklar %29 olarak saptanmıştır (243). Bu çalışmada normalin varyantı boy kısalığı grubunda yapısal boy kısalığı %34,6, ailevi boy kısalığı %25, ailevi ve yapısal boy kısalığı %10,2, idiyopatik boy kısalığı %1,3 oranında yer almıştır. Patolojik boy kısalığı nedenleri arasında azalan sıklıkla; büyüme hormonu eksikliği (%9,6), çölyak hastalığı (%6,5), genetik sendromlar (%3,9), kronik hastalık (%3,6), malnütrisyon (%1,8), iskelet displazisi %1,3), hipotiroidi (%1), intrauterin gelişme geriliği (%0,8) ve psikososyal kısalık (%0,6) saptanmıştır (243). Chen ve ark. (244) 2019 yılında yaptığı bir çalışmada boy kısalığı ile başvuran 86 çocukta en sık idiyopatik boy kısalığı (IBK, %41) ve büyüme hormonu eksikliği (BHE, %29) ve takiben genetik hastalıklar (%14) saptanmıştır.

SGA bebeklerin yaklaşık %70-%90'ı hayatın ilk yıllarında yakalama büyümesi gösterse de yetişkinlikte kısa boylu olmaya devam edebilirler (59). SGA'ların yaklaşık %10'u 2 yaşına kadar büyümeyi yakalayamaz (245). İki yaşına kadar büyümeyi yakalayamayan bebekler, boy kısalığı geliştirme açısından artmış riske sahiptir (60).

Boy kısalığı şikayeti olan 1010 hastanın 812'sinin (%80,4) gebelik haftası bilgisi mevcut olup bu hastaların 102'sinde preterm doğum öyküsü bulunmaktaydı. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası bilgisi olan 809 hasta (%80) değerlendirildiğinde, olgulardan 91'inin (%11,4) gebelik yaşına göre küçük (SGA, *small for gestational age*) öyküsü olduğu görüldü. Bu hastalardan 6'sında iskelet displazisi, 14'ünde boy kısalığı tanımlanmış sendromlar (Turner vb.), 4'ünde kronik sistemik hastalıklar, 1'inde orta hat defektine bağlı BHE mevcuttu. Bu hastalar haricindeki 66 (%6,5) hastada boy kısalığına neden olabilecek başka bir hastalık veya durum olmadığı için bu gruptaki olguların boy kısalığı nedeni SGA doğum öyküsü ve sonrasında yakalama büyümesi yapamamaları olarak düşünülmüştür. Esen ve arkadaşlarının (246) yaptığı 959 hastayı içeren çalışmada IUBG ve SGA hastalar birlikte değerlendirilmiş olup bu oran %2 (n=19) saptanmıştır. Özcan ve arkadaşlarının (242) yaptığı çalışmada SGA oranı %5,9 olarak saptanmıştır. Japonya'da 2015 yılında yayımlanan bir kohort çalışmasında 2006-2008 yılları arasında Kobe şehrinde doğan yaklaşık 32154 hasta değerlendirilmiş ve SGA prevalansı %3,5 saptanmıştır. Bu SGA bebeklerin 3 yıllık izlemlerinde tahmini boy kısalığı gelişme prevalansı ise %0,06 olarak hesaplanmıştır (247). Primer büyüme bozukluğu nedeni olarak SGA doğum öyküsü kabul edilen hastaların 29'unda (%43,9) tam ve kısmi BHE, 20'sinde (%30,3) biyoaktif BHE saptanmıştır. BH tedavisi, yaşamlarının ilk 2 yılında büyüme yakalama göstermeyen SGA doğumlu çocuklar için onaylanmıştır; tedavinin ertelenmiş başlangıcı, kendi başına büyüme yakalayan tüm bu çocukları gereksiz yere tedavi etmekten kaçınmak amacıyla tasarlanmıştır. BH tedavisi, yetişkin boyunu artırmaktadır; bir çalışmada 1.1–2 SD'lik bir artış bildirilmiştir (248,249).

Kısa boyu olan çocukları değerlendirirken, büyüme şeklini belirlemek ve büyümeyi etkileyen kronik tıbbi durumların dışlamak için en az 6 ay izlemek gerekir. Bu izlem sonrası BHE düşünülüyorsa büyüme hormonu uyarı testleri (BHU) yapılabilir. BHU testi sonucunda BHE tanısı konulabilir fakat BHU testi sonuçları her zaman klinik ile uyumlu sonuçlanmayabilir (250). BSGPE (British Society for Growth and Pediatric Endocrinology) üyeleri tarafından BHE tanısı konan ve tedavi edilen çocuklar verilerine dayanarak, 2001 yılında Belçika'daki çocukluk BHE prevalansını 1/5600 olarak tahmin edilmiştir. Büyüme hormon eksikliğinin kökeni, hastaların %41'inde idiyopatik, %20'sinde doğumsal ve %35'inde edinilmiş olarak sınıflandırılmıştır. (251).

National Cooperative Growth Study of Genentech (NCGS), Kabi Pharmacia International Growth Study (KIGS), Australian Pediatric Endocrine Group Database (OZGROW) ve International Cooperative Growth Study in Japan (ICGS) verileriyle 1997-1998 tarihleri arasında yapılan yaklaşık 100.000 hastadan oluşan bir çalışmada BH kullanan hastaların yaklaşık %35-40'ını izole BH eksikliği, %10- 15'ini Turner sendromu ve %10-14'lük kısmını çoklu hipofiz hormon yetersizliği olan hastaların oluşturduğu görülmüştür (252). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da izole büyüme hormon eksikliği BH kullanan hastaların çoğunluğunu oluşturduğu görülmüştür (253,254)

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada BH başlanan 118 hasta değerlendirilmiş ve tanılarına göre sınıflandırıldığında en büyük grubu 78 hasta ile (%66.3) izole BHE tanısı olanlar oluşturduğu görüldü (255)

Çalışmamızda büyüme hormon uyarı testleri 889 hastaya (%88) yapılmış olup en sık kısmi ve tam BHE sahip hastalar (%57,9, n=513) görülmüş olup ikinci sıklıkta biyoinaktif BHE (%30,7) saptanmıştır. BHE olan hastaların literatürle uyumlu bir şekilde çoğunluğu oluşturduğu görülmüştür (251).

Literatürde, boy kısalığı şikayeti ile başvuran çocukların genellikle 5-10 yaş aralığında yoğunlaştığı bildirilmiştir. Demirel ve ark.(243) 2005 yılında yaptığı bir çalışmada hastaların %47,3'nün 6-12 yaş arasında, %41,5'inin ise 12 yaşın üstünde başvurduğu görülmüştür. Esen ve arkadaşlarının (246) yaptığı 1241 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada hastaların 684'ü erkek (%55,1), 557'si (%44,9) kız olarak bildirilmiştir. Başvuru yaşı için medyan 11,2 yıl (aralık: 0,2-18,0), kız çocukların başvuru yaşının [medyan 10,8 yıl (aralık: 0,3-18,0)] ve erkek çocukların başvuru yaşından [medyan 11,5 yıl (aralık: 0,2-18,0)] istatistiksel olarak daha düşük olduğu ($p=0,007$) gösterilmiştir. Şen ve arkadaşlarının (256) 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, boy kısalığı ile başvuran 485 hastanın 203'ü kız (%41,8), 282'si (%58,1) erkekti. Ortalama başvuru yaşı erkeklerde $10,4 \pm 3,79$, kızlarda $10,4 \pm 3,7$ yıl idi. Trakya bölgesinde 2023 yılında Çömlek ve arkadaşlarının (257) yaptığı çalışmada boy kısalığı tanılı 536 olgunun ortalama başvuru yaşı $10,8 \pm 3,3$ (1,3-17,7) yıl olup, 296'sı (%55,2) erkek, 240'ı (%44,8) kız ve kız/erkek oranı: 1:1,2 idi. Schweizer ve arkadaşları (258), 2000-2001 yıllarında Baden-Württemberg ve Bavyera (Almanya) bölgelerinde

gerçekleştirilen bir endokrin bozuklukları üzerine epidemiyolojik bir çalışmayı, erkeklerde insidansın, kızlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürlerde gösterildiği gibi boy kısalığı ile başvuran hastaların %42,6'sı (n=430) kız ve %57,4'ü (n=580) erkek idi. Polikliniğimize başvuru yaşı 0,3 ile 17,7 yıl arasında değişirken, ortalama $9,5 \pm 4,04$ yıl olarak belirlenmiştir. Ortalama başvuru yaşı kızlarda $9,1 \pm 3,57$ yıl, erkeklerde $9,8 \pm 4,32$ yıl olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$). Kızların daha erken başvurusu puberte yaşı ile de ilişkilendirilebilir. Erkeklerin daha geç bir yaşta başvuruyor olması, erkek çocuklarının büyüme ile ilgili sorunlarının gözden kaçmasını kolaylaştırabilir tedaviye başlamayı geciktirebilir.

Bölümümüze boy kısalığı şüphesi ile yönlendirilen 961 hasta ve bölümümüzde takip edilmekte olup izleminde boy kısalığı gelişen 49 hastanın (n=1010) polikliniğimizde yapılan değerlendirmesinde 889'unun (%88) boyunun -2 SDS'nin altında olduğu, 121'inde (%12) ise boy kısalığı olmadığı fakat yıllık uzama hızının yetersiz olduğu görüldü. 1010 hastanın boy standart sapma skoru (SDS) ortalaması $-2,8 \pm 0,98$ (min: -9,8, maks: 0,8 arasında) olarak hesaplandı. Hastaların boyu 52 cm-158,6 cm (ortalama $119,1 \pm 21,96$) arasında değişiyordu. Türkiye genelinde 2016 yılında ilkokul 2. sınıf öğrencileri arasında yaşa göre boy uzunluğu < -2 SDS sıklığı bölgeler arasında %0,2-5,8 arasında değiştiği tespit edilmiştir (259). Esen ve arkadaşlarının (246) yaptığı çalışmada başvuru boy SDS ortalamasının $-2,78 \pm 0,75$, vücut ağırlığı SDS ortalamasının $-2,30 \pm 1,15$, VKİ SDS ortalamasının ise $-0,87 \pm 1,36$ olduğu bulunmuştur.

Kliniğimizdeki hastalardan 343'ünün (%34) boy ölçümünün -3 SDS'nin altında olduğu ve ağır boy kısalıklarının (ABK) olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı nedeni ile başvuran 200 olgunun %36'sında ağır boy kısalığı saptanmıştır (260).

2018 TNSA verilerine göre Türkiye'de çocukların %2'den daha azı zayıftır (87). Esen ve ark. (246) çalışmasında boy kısalığı bulunan hastaların vücut ağırlığı SDS ortalamaları $-2,30 \pm 1,15$, VKİ SDS ortalamaları ise $-0,87 \pm 1,36$ bulunmuş olup hastalarının %27,3'ünde (n=262) VKİ'nin -2 SDS'nin altında olduğu görülmüş olup

bu grup malnütre olarak nitelendirilmiştir. Çalışmamızda vücut ağırlığı ortalaması $25,6 \pm 11,87$ kg, vücut ağırlığı SDS $-2 \pm 1,35$ (min: -10,9, maks: 4,3) bulundu. Vücut ağırlığına göre hastaların %18,4'ünün (n=186) SDS değeri -3'ün altında, %32,1'i (n=324) -2 ve -3 SDS arasında, %30,9'unun (n=312) ise -2 SDS üzerinde olduğu görüldü. Ortalama VKİ $17 \pm 3,31$, VKİ SDS ise $-0,5 \pm 1,34$ olarak belirlendi. DSÖ verilerine göre (238) değerlendirildiğinde hastaların %76,7'sinin (n=774) “zayıf” olduğu görüldü ve VKİ SDS'nin -2'nin altında olan hasta oranının %11,9 (n=120) olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen çocukların %92,3'ü için anne boyu verilerine, %91,7'si için baba boyu verilerine ulaşıldı. Anne boyu ortalaması 156,5 cm (min: 140, maks: 180 cm) şeklinde, baba boyu ortalaması ise 169 cm (min: 147, maks: 191 cm) olarak belirlendi. Ebeveyn boy uzunluğunun belirlenebilmesi, çocukların büyüme potansiyelini değerlendirmek açısından önemli bir gösterge sunmaktadır.

Literatürde, ebeveynlerin boy uzunluklarının çocukların boy gelişimi üzerindeki etkisi sıkça ele alınmaktadır (6,261–263). Çalışmamızda, %76,4'lük oranla anne ve %80,9'luk oranla baba boylarının normal olduğu görülmüştür.

Ebeveynlerde boy kısalığı (<-2 SDS) oranı Özcan ve ark. çalışmasında % 47,1 olarak bulunmuş, annelerin %7,4'ünde, babaların %7,2'sinde ağır boy kısalığı olduğu bildirilmiştir (242). Bizim çalışmamızda ağır boy kısalığı (ABK) olan çocukların annelerinde ABK olma oranı %3,6, babalarında ise %6,9 olarak bulundu. Bu bulgular, çocuklardaki ciddi büyüme geriliğinin anne ve baba tarafından getirilen genetik yatkınlık ile ilişkisini göstermektedir (263). Ancak, baba boyu standart sapma skoru ile çocukların boy kısalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunması ($p=0,0022$), paternal boyun çocukların büyümesinde daha belirgin bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (264). Bu durum, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birleştiği karmaşık etkileşimleri düşünmeyi gerektirir. Önceki çalışmalar, paternal boyun çocukların boy gelişimindeki rolünün belirgin olduğunu vurgulamış ve bunu genetik aktarımın bir sonucu olarak değerlendirmiştir. 2003 yılında Giacobbi ve ark. (264) yaptığı bir çalışmada ailevi boy kısalığı bulunan çocukların babalarının boyları, annelerinin boylarına göre daha sık -2 SD'nin altında (%64'e karşı %35) olduğu ve ilk değerlendirmedeki baba ve çocuk boyları arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir

($p < 0.05$). Hindistan'da 2022 yılında yapılan bir çalışmada anne boyunun çocuk boyuna etkisinin daha güçlü olduğu, boy etki eden etmenler arasında baba boyu ve refahın 2.sırada olduğu bulunmuştur (262). Bir başka çalışmada ise anne ve baba boylarının fetal büyüme ile ilişkisi incelenmiş, ebeveyn boyu, fetal baş çevresi ve femur uzunluğu ile pozitif bir ilişki göstermiştir. Paternal boy ile olan ilişkiler, maternal boy ile olan ilişkilere göre gebeliğin erken dönemlerinde (17-29 hafta) daha belirgin olarak saptanmıştır (265). 299.353 çocuğu içeren bir kesitsel çalışmada maternal beslenme durumu (boy ve VKİ) ve yetersiz hanehalkı sosyoekonomik koşulları (hanehalkı refahı ve annenin eğitimi), çocukların antropometrik yetersizlikleri ile en güçlü şekilde ilişkilendirken babaların beslenme durumu da çocukların antropometrik durumu ile ilişkili olduğu görülmüş olup paternal antropometrinin büyük ölçüde incelenmediği de belirtilmiştir (266). Japonya'da yapılan bir çalışmada ebeveynleri kısa boylu, düşük eğitim ve gelir gruplarında olan çocukların boy kısalığı açısından yüksek risk taşıdığını ve bu çocukların büyüme ve gelişiminin daha yakından takip edilmesi gerektiğini vurgulanmıştır (267).

Ebeveynlerin ortalama boyunun tanımı 1886 yılına kadar uzanır; o zamanlar Galton, bu değişkenin ebeveynlerden çocuklara boy iletimini en iyi şekilde temsil ettiğini savunmuştur (268). Günümüzde, ebeveynlerin ortalama boyu hala erişkin boyunun en güçlü tahmin edicisi olarak kabul edilmektedir ve bunu doğum ağırlığı ve çeşitli sosyo-ekonomik faktörler takip etmektedir (269). Çalışmamızda hedef boy SDS değeri ortalaması $-1,1 \pm 0,87$ saptandı. 924 hastanın 781'inin (%84,5) hedef boy SDS değeri -2 ve üzerinde, 128'inin (%13,9) -2 ile -3 arasında, 15'inin (%1,6) -3 SDS altındaydı. Hedef boy SDS değeri -2 altında olan hastalar incelendiğinde %35,7'sini Biyoaktif BH ve IGF-1 direnci olan olgularının, %26,6'sını ise idiopatik BHE olan olguların oluşturduğu görüldü. Hedef boy SDS -2'nin üstünde olan hastaların ise %35,1'ini idiopatik BHE, %17,3'ünü ise biyoaktif BH ve IGF-1 direnci olan olgular oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hedef boy SDS -2'den -3'e doğru azaldıkça hastaların boy SDS'lerinin -3 altında olma oranının arttığı görülmüş olup bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır. Hastalarımızın ortalama hedefe uyumları $-1,7 \pm 1,24$ hesaplandı. Bu hastalardan %53,9'u hedefe uyumsuz, %46,1'i hedefe uyumlu olduğu görüldü. Hedefe uyumsuz hastaların 161'i (%32,3) idiopatik BHE, 80'i (%16,1) IGF-1 eksikliği ve direnci (Biyoaktif BH ve BH direnci) iken hedefe uyumlu hastaların ise 151'i (%35,4) idiopatik BHE, 106'sı (%24,9) IGF-1 eksikliği ve

direnci (Biyoinaktif BH) idi. İdiopatik BHE hastalarının 161'i (%51,6)'sı hedefe uyumsuz saptanırken biyoinaktif BH'li hastaların 106'sı (%56,9) hedefe uyumlu saptandı. Özellikle primer boy kısalığı nedenlerinin (İskelet displazileri, SGA, Turner sendromu vb) ve kronik sistemik hastalık nedeni boy kısalığı olan hastalarda hedefe uyumsuz oldukları görüldü.

Alaçakır ve ark. (260) idiopatik boy kısalıklı hastalarda yaptığı çalışmada hedef boy standart sapma skoru -0.91 ± 0.95 ve boyun genetik potansiyellerine uyumu -2.00 ± 1.51 olarak saptanmıştır. Uçkun ve ark (270) ciddi boy kısalıklarını (boy SDS<-3) değerlendirdikleri 500 hastalık bir çalışmada ortalama hedef boy standart sapma (SD) değerleri ile etioloji grupları arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada bizim bulgularımızı da destekleyecek şekilde patolojik boy kısalığı ve BHE olan olguların diğer olgularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede hedefe uyumlarının kötü olduğu gösterilmiştir (270).

Çalışmamızda tüm hastaların %35,3'ü pubertal, %63'ü prepubertal idi. Her iki cinsiyette de prepubertal başvuru belirgindi. Kız çocuklarının prepubertal dönemde daha sık başvurusu dikkat çekti ($p=0,0019$). Kızların %69,5'i, erkeklerin ise %59,9'u başvuru anında Tanner evrelemesine göre prepubertal idi. Kılıç ve ark. (255) yaptıkları bir çalışmada BH tedavisi başlanan 87 hastanın %62'sini prepubertal, %38'i pubertal saptanmıştır. Kurnaz ve ark. (271) yaptığı bir çalışmada ise idiopatik BHE'li hastalarda 162 hastanın %31,5'u prepubertal, %68,5 pubertal saptanmıştır. Demiral ve ark. (272) çalışmasında ise hastaların %47,4 pubertal, %57,6'sı prepubertal saptanmıştır.

Adölesan idiyopatik skolyoz, omurganın 10 derece veya daha fazla lateral eğriliği (Cobb açısı) ile karakterize bir durum olup sıklıkla 10 ila 18 yaş arasındaki ergenleri etkileyen ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ergenlerin yaklaşık %1 ila %3'ünde görülmekte olan bir bulgudur (273). Genetik faktörlerin ve iskelet displazilerinin skolyoz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir; ancak kalıtım desenleri değişkenlik gösterir ve belirli bir genetik geçiş modu tanımlanmamıştır (274). Kore'de yapılan kesitsel bir çalışmada 1.134.890 okul çocuğuna skolyoz taraması yapılmış, skolyoz prevalansı %3,26 bulunmuştur (275). Bizim çalışmamızda

skolyoz muayenesi belirtilen 673 hastanın (%66,6) 17'sinde (%2,6) başvuru anında skolyoz mevcut olup bu hastaların 5'inde (%29,4) iskelet displazisi bulunmaktaydı.

Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan tarama programlarını başlatan ilk çalışmalar, yaklaşık 1:3000–1:4000 doğum insidansı bildirmiştir, ancak son on yılda görünür insidans neredeyse iki katına çıkarak yaklaşık 1:2000 doğuma ulaşmıştır (276). Kronik lenfositik tiroidit, çocuklar ve ergenler arasında en yaygın tiroid bozukluğu olarak kabul edilir ve toksik olmayan guatrın ana nedeni olarak tanınmaktadır. 11 ile 18 yaş arasındaki bir Amerikan popülasyonunda, her yıl taranan 1,000 ergen arasında beş yeni vaka tespit edilmiştir (277). Subklinik hipotiroidizm, yetişkinlerde %1-10 ve çocuklarda yaklaşık %2 prevalansa sahip yaygın bir bozukluktur; çocukluk ve ergenlik dönemi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar ise oldukça azdır (278). Hipotiroidizm, gelişmiş ülkelerde kısa boy vakalarının yaklaşık %8-10'unu oluştururken, gelişmekte olan dünya bölgelerinde bu oran %25-30'a çıkarak önemli bir sorun haline gelmektedir (279,280). Çalışmamızda 997 hastanın tiroid fonksiyon testi sonucuna ulaşıldı, 69 hastada (%6,8) hipotiroidi saptandı. Tiroid fonksiyon bozukluğu nedenli tiroid ultrason yapılan 65 hastanın bez morfolojisi sıklıkla normal (%50,8) olmakla birlikte, en sık görülen bulgu heterojenite ve tiroid bezi boyutlarına azalma (%33,8) oldu.

İzole BHE, Turner sendromu, çoklu hipofiz hormon eksikliği ve idiopatik boy kısalığı bulunan 57 hastanın kraniyal görüntülemelerinin analiz edildiği bir çalışmada en sık hipofiz hipoplazisi olmak üzere %64,9 olguda anormal sonuç saptanmıştır (281). Özen ve ark. (282) yaptığı bir çalışmada kronik hastalığı, malnütrisiyonu, dismorfik bulgusu, SGA veya preterm doğum öyküsü olmayan ve BH tedavisi henüz başlanmamış idiopatik olarak nitelendirilen boy kısalığı olgularının %34,6'sına kraniyal görüntüleme yapılmış ve hastaların çoğunluğunda (%77,7) normal olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmaya dahil edilen hastaların %30'una sellar görüntüleme yapılmış ve %87,5'i normal sonuçlanmış olup patolojik bulgular içinde en sık hipofiz boyutunda azalma rapor edilmiştir. Çalışmamızda BHE olan ve /veya BH tedavisi başlanması planlanan 778 (%77) hastaya hipofiz görüntülemesi yapıldı, 647'sinin (%83,2) hipofiz MRG'si normal sonuçlandı. Hipofiz MRG raporunda patolojik bulgu olarak en sık hipofiz hipoplazisi (%7,7), ikinci sıklıkta hipofiz adenomu (%3,5)

görüldü. Üç hastanın hipofiz MRG sonucu boş sella olarak, on üç hastanın ise parsiyel boş sella olarak raporlandı.

1982-2005 yıllarını kapsayan kesitel bir çalışmada 57.027 canlı doğumdan 662'sinde (1000'de 11,6) konjenital kalp anomalileri saptanmış, bunlar arasında en sık VSD (%56) saptanmıştır (283). Konjenital kalp anomalili hastalarda hipoksemiye ve malnütrisyona bağlı boy kısalığı bildirilse de boy kısalığı olan hastalarda konjenital kalp anomalilerinin sıklığı ile ilgili bir çalışma güncel taramalarda bulunamamıştır (93). Turner sendromu olan hastalar, doğumsal kalp kusurları (örneğin, aort koarktasyonu, biküspit aort kapak) riski taşırlar ve ayrıca progresif aort kökü dilatasyonu ya da disseksiyonu yaşayabilirler. Bu hastaların üçte biri kardiyak malformasyon mevcut olup %75'inde aort koarktasyonu veya biküspit aort kapak bulunmaktadır (284). Bizim çalışmamızda Turner sendromu tanısı ya da şüphesi olan veya fizik inceleme sırasında üfürüm duyulan toplamda 101 (%10) olguya kardiyolojik değerlendirme yapılmış, 60 (%59,4) olgunun ekokardiyografi raporunun normal sonuçlandığı görülmüştür. Ekokardiyografi anormalliği bulunan 41 olgu incelendiğinde en sık karşılaşılan bulgu biküspit aorta idi (%17). Biküspit aorta saptanan 7 hastanın 5'i Turner sendromuydu. Turner sendromu olan 43 hastanın 26'sının EKO sonucuna ulaşılabilirdi. Bunların 11'ine kardiyak patolojik bulgu mevcuttu. Turner sendromuna en sık eşlik eden kardiyak anomali biküspit aorta (5 hasta, %45) olarak görüldü.

Boy kısalığının genetik nedenleri oldukça değişkendir. Etiyolojide çeşitli kromozom hastalıkları veya tek gen hastalıkları yer alabilir. Turner sendromu ve Noonan sendromu gibi genetik hastalıklar boy kısalığının sendromik nedenleri arasında yer alır. Turner sendromu, en yaygın görülen cinsiyet kromozomu anomalisi olup 2000-2500 kız bebekte bir görülmektedir (30,31). Boy kısalığı olan hastaların özelliklerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %25,9'una sitogenetik inceleme yapılmış ve inceleme yapılan grubun %17,5'inde Turner sendromu bildirilmiştir (242). Demirel ve ark. (243) yaptığı çalışmada boy kısalığı bulunan hastalarda Turner sendromu sıklığı %3,1 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda başvuru anında patolojik boy kısalığı olan ya da genetik bir hastalık şüphesiyle 280 (%27,7) hastaya karyotip analizi yapılmış, bunlardan %83,2'sinde karyotip bozukluğu saptanmamıştır. Karyotip bozukluğu olan 47 hasta arasında en sık mozaik Turner Sendromu (%55,3),

ikinci en sık klasik Turner Sendromu (%38,3) görülmüştür. İki hastada Down sendromu (%4,3), bir hasada triple X sendromu (%2,1) saptanmıştır. Tüm hastalar içinde ise Turner sendromu oranı %4,3 olarak bulunmuştur.

IGF-1 düzeylerinin BH bağımlı olduğu literatürlerde belirtilmektedir ve seviyeleri BH ilişkilidir (285). Literatürde idiyopatik boy kısalığı vakalarının yaklaşık %25-50'sinde IGF-I değerlerinin -2 SDS'den düşük olduğu belirtilmiştir (285–287). Hua ve ark. (288) yaptığı bir çalışmada serum IGF-1 düzeyleri, gastrin ve BHBP seviyelerinin boy kısalığı bulunan çocuklardaki boy uzunluğu ile arasındaki güçlü pozitif korelasyonu göstermiştir. Kılıç ve ark. (255) BH başlanan hastalarda başlangıç IGF-1 SDS ortalaması -2.10 ± 0.51 saptamıştır. Çalışmamızda bazal IGF-1 SDS değerleri $-1 \pm 1,39$ SDS arasındaydı. IGF-1 SDS değeri -2 altında olan 147 hastanın tanısız dağılımı incelendiğinde %39,4'ünün idiyopatik BHE, %14,9'unun biyoinaktif BH olduğu görüldü. Bazal IGF-1 SDS değeri -3 altında olan 36 olguda en sık idiyopatik BHE (%33,3) ikinci sırada boy kısalığı tanımlanmış sendromlar (%19,4) görüldü.

Ülkemizde yapılan okul çağı çocuklarında çölyak hastalığı sıklığının araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada 20190 öğrencinin 489'unda (%2,4) çölyak antikorlarının pozitifliği saptanmış olup, biyopsi ile tanısı doğrulanarak çölyak hastalığı teşhisini alan hastaların sıklığı %1.06 saptanmıştır (289). Esen ve ark. (246) yaptığı çalışmada 959 hasta içinde malnütrisyon oranı %27,3 (n=262) saptanmış olup bu hastaların 25'inde çölyak hastalığı bulunmaktaydı. Çalışmamızda 964 hasta çölyak hastalığı açısından tarandı. 16 hastada (%1,7) çölyak hastalığı bulundu. Bu hastalardan 7'sinin sadece vücut ağırlığı -2 SDS altında, 3'ünün ise hem vücut ağırlığı hem de VKİ -2 SDS altındaydı.

TNSA 2018 verilerine göre Türkiye'de 5 yaş altı çocukların %6'sı bodur (boya göre ağırlık -2 SDS altında), %1,5'i ise ciddi şekilde bodurdur. Bu kronik malnütrisyon göstergelerinden birisidir. Türkiye'deki çocukların %2'den azı zayıf (boya göre ağırlık -2 SDS altında), %1'den azı ciddi şekilde zayıftır (87). İstanbul'da yapılan bir çalışmada boy kısalığı olan çocuklarda VKİ'nin -2 SDS altında olma oranı %1,2 olup kız çocuklarının VKİ SDS'i erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (242). Soylu Üstkoyuncu ve ark. (290) malnütrisyonu olan çocuk hastaları değerlendirmek ve malnütrisyonu olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansını tespit etmek için yaptığı

bir çalışmada hastaların % 27.5'inde kronik malnütrisyon saptamış olup bu hastalarının çoğunluğunu kız çocuklarının (%59,2) oluşturduğunu göstermişlerdi. Çalışmamızda DSÖ tarafından belirlenen malnütrisyon sınıflandırmasına göre başvuran hastaların %9'unda (n=91) başvuru anında orta derecede malnütrisyon, %2,9'unda (n=29) ağır malnütrisyon saptandı. Waterlow'a göre 237 hastada (%23,5) hafif malnütrisyon bulunmaktaydı. Çalışmamızda erkek çocuklarında malnütrisyon kız çocuklarına göre daha fazla görülmektedir. Özellikle ağır malnütrisyonu bulunan 29 hastanın %75,8'inin erkek cinsiyette olduğu saptandı (p=0,0030).

Çalışmamızda malnütrisyon derecelerinin yaşlara göre dağılımı incelendiğinde tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde malnütrisyonu bulunan hastalarda hafif malnütrisyon, orta ve ağır malnütrisyonundan daha sık görüldü. Orta malnütrisyon (%47,2) ve ağır malnütrisyon (%48,2) 12-18 yaş arasında daha sık gözlemlenmekte iken hafif malnütrisyon (%48,9) 6-12 yaş aralığında daha sık gözlemlendi ve bu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,001). Ergenlik dönemindeki hormonal değişiklikler ve beslenme alışkanlıklarındaki dalgalanmalar, bu grup için büyüme ve gelişim üzerinde kalıcı etkilere neden olabilir. Ailelerin sosyoekonomik düzeyleri, okul ortamları ve arkadaş grupları bu yaş gruplarındaki malnütrisyon oranlarındaki değişikliklerden sorumlu tutulabilir. Malnütrisyonun erken tanınması ve yönetimi, çocukların büyüme ve gelişim süreçleri açısından kritik bir rol oynamaktadır. İleriki çalışmalar, farklı yaş gruplarındaki malnütrisyon oranlarını ve etiyolojik faktörleri karşılaştırarak, toplum sağlığına yönelik daha etkili stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Protein-kalori yetersizliği olan çocuklarla yapılan çalışmalar, olgularda yüksek BH, düşük IGF1 seviyelerini ve olası BH direncini göstermiştir. Beslenmenin iyileşmesi sonrasında bu seviyelerin normalleştiği bildirilmiştir (291). Çalışmamızda olguların IGF1 SDS ortalamaları sırasıyla malnütre olmayan olgularda $-0,8 \pm 1,39$, hafif malnütre olgularda $-0,8 \pm 1,48$, orta malnütre olgularda $-1,3 \pm 1,02$, ağır malnütre olgularda ise $-1,3 \pm 1,24$ olarak hesaplandı. IGF1 SDS ortalamaları malnütrisyonu olmayan hastalarda hafif malnütrisyonu olan hastalarla benzer bulundu, orta ve ağır malnütrisyonu bulunan hastalarda IGF1 SDS ortalaması birbirleriyle benzer bulundu. Orta ve ağır malnütrisyonlu olgularda hafif malnütre gruba oranla serum IGF1 düzeyleri düşük bulundu (p=0,0014).

Malnütrisyon derecelerinin hastalıklara göre dağılımı incelendiğinde ağır malnütre olan 29 hastanın 6'sının (%20,6) SGA, 6'sının İdiopatik BHE (%20,6) olduğu görülmüştür. Özellikle SGA'nın primer büyüme bozukluğu nedeni olduğu hastaların %48,5'inde (n=32) malnütrisyon (hafif, orta, ağır) bulunması dikkat çekmektedir.

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet poliklinikleri boy kısalığı konusunda referans merkezler olması sebebiyle bu açıdan değerlendirilen çocuklarda BHE tanısı sık gözlenmektedir. Literatürde bu çalışmalar incelendiğinde BHE olan çocukların cinsiyet dağılımında erkek çocukların daha fazla olduğu görülmüştür ((254,255)). KIGS (Pfizer International Growth Database) çalışmasının Türkiye kolunda 1989-2004 tarihleri arasında toplamda 1008 hastanın verileri toplandığı çalışmada erkek cinsiyet sıklığı %65 olarak saptanmıştır (253). Yine aynı çalışmada vakalarının %81,5'ini idiyopatik BHE oluşturmakta olup BH başlanma yaşı 11.3 (5.4/15.1) yıl, boy SDS -3.1 (-5.2/-1.9), boy-hedef boy farkı (SDS) -1.7 (-4.0/0.1) bulunmuştur. Kılıç ve ark. (255) çalışmalarında BH tedavi başlangıç yaşı 11.5 yıl (1.5-17.1), TY-KY farkı 1.97 ± 1.16 olan 70'i erkek (%59,3) 118 hasta değerlendirmiş olup hastalar tanılarına göre sınıflandırıldığında en büyük grubu 78 hasta ile (%66.3) idiyopatik BHE tanısı olanlar oluşturmakta idi. Demiral ve ark. (272) çalışmasında 1. Yıl delta boy SDS erkeklerde 0.35 ± 0.4 , ve kızlarda 0.5 ± 0.46 bulunmuştur. Tedavi süresince toplam delta boy SDS ise erkeklerde 1.28 ± 1.05 , kızlarda 1.29 ± 0.78 olarak bildirilmiştir. Darendeliler ve ark. (292) 2011 yılında yapmış olduğu 2,327 hastanın (%61,1 erkek) verilerini içeren bir başka çalışmada 1,619 hasta izole GHD (%72,1), 554 hasta ise multiple hipofiz hormon eksikliği tanısı almıştır. Bu çalışmada hastaların başlangıç yaşı ortalama 9.2, başlangıç boy SDS ortalama -3 iken 1. Yıl boy SDS ortalaması -2,3, delta boy SDS 0.7 idi. Yine aynı çalışmada tedavi bitiminde hasta yaş ortalaması 17 yıl, boy SDS ortalaması -1,4, delta boy SDS ise 1,6 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda toplamda 655 (%64,8) hastaya BH tedavisi başlandı, 355 (%35,2) hasta tedavisiz izlendi. BH tedavisi başlanan hastaların çoğunluğunu %43.2'lik bir yüzdeyle idiyopatik BHE oluşturmaktaydı. Hastalarımızın %41,4'ü kız, %58,6'sı erkekti. Tedavi başlangıcında yaş ortalaması $10,88 \pm 3,47$, kemik yaşı ortalaması $9,18 \pm 3,54$, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı $2,1 \pm 1,37$ idi. Çalışmamızda hastaların BH tedavisinin başında boy SDS ortalaması $-2,83 \pm 0,98$, hedefe uyum ortalaması -

1,69±1,24 iken tedavi sonunda boy SDS -1,98±1,03, hedefe uyum -0,74±1,23 ve tedavi sonu takvim yaşı ve kemik yaşı farkı 1,1±1,32 idi. Toplam BH kullanım süresi 2,9±1,92 idi. BH tedavisi verilen hastaların 1. yıl ve tedavi başlangıcı boy SDS farkı ortalaması 0.5±0.45, tedavi sonu ve tedavi başlangıcı boy SDS farkı ortalaması ise 1,1±0.80 idi. Olguların BH tedavi başlangıcı, 1.yıl ve son muayene verileri arasında boy SDS, ağırlık SDS ve hedefe uyum değerlerinde literatürle benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ($p<0,0001$). Yine literatürle uyumlu bir şekilde çalışma grubumuzun çoğunluğunu idiopatik BHE oluşturmakta ve erkek cinsiyet vakalarımızda öne çıkmaktadır. BH tedavisine verilen yanıt özellikle 1. yılda belirgindir (253,255).

Kısa boylu çocuklar için BH tedavisine başlandığında, yalnızca hedef boyu değil, aynı zamanda normal erişkin boya (genellikle popülasyon ortalamasının üzerinde) ulaşma beklentisi vardır fakat ne yazık ki, bu beklenti sonuçlarla örtüşmemektedir (252).

BH tedavisi başlanan hastaların %42,1'i (n=276) izleminde final boya ulaştı ve tedavisi sonlandırıldı. Final boya ulaşan hastaların analizinde tedaviye başlama yaşı ortalama 12,9±2,28 (min:6, maks:18,5), kemik yaşı 10,9±2,62, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı 2,1±1,55, tedavi başlangıcında boy SDS -3±0,78, vücut ağırlığı SDS -2.1±1.24, VKİ SDS -0.6±1.32 idi. Tedavi sonlandırılırken takvim yaşı ortalaması 16.1±1.38, kemik yaşı ortalaması 15.1±1.11, takvim yaşı ve kemik yaşı farkı 0,7±1,28, boy SDS ortalaması -1.88±0.96, vücut ağırlığı SDS -1.5±1.32 ortalaması, VKİ SDS ortalaması -0.6±1.45 idi. Final boya ulaşan hastaların 189'u (%69,2) tedaviye ilk 6-12 ayda yeterli cevap verdi. Bu hastaların başlangıçtaki hedefe uyum ortalaması -1.7±1.10 iken tedavinin 1.yılındaki hedefe uyum ortalaması -1.2±1.07, tedavi sonlanmada hedefe uyumları ise -0,6±1,14 idi. Hastaların BH kullanma süresi ortalama 3,2±1,65 yıl idi. BH tedavisinin 1. yılında, BH tedavisinin 1.yılı ve başlangıç boy SDS farkı 0.5±0.48 iken tedavi sonunda bu fark 1.1±0.75 idi.

Önceki çalışmalarda da bildirildiği üzere BH tedavisinin başlangıcındaki boy ve genetik boy potansiyeli (hedef boy), erişkin boyu belirleyen etmenler arasında önemli bir yere sahiptir. Yine bu çalışmalarda BH tedavisinin daha genç yaşta başlatılmasının, ergenlik öncesi dönemde büyümeyi en yüksek seviyeye çıkarmak ve böylece

hastaların ergenliğin başlangıcında genetik potansiyele uygun bir boya ulaşabilmeleri açısından önemini vurgulamaktadır (292). Demiral ve ark. (272) çalışmasında ise BH tedavi süresi prepubertal grupta daha uzun olmasına rağmen, iki grup arasında final boy SDS ve delta boy SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Büyüme hormonu alan her çocuğun dikkatli bir şekilde izlenmesi zorunludur. BH kullanımı ile ilişkili çeşitli bozukluklar bildirilmiştir; bunlar arasında idiyopatik intrakranyal hipertansiyon (psödotümör serebri), epifiz kayması ve karpal tünel sendromu sıralanabilir (252). Hastalarımızdan birine Perthes hastalığı nedeniyle BH başlanamamış olup BH başlanan hastalardan 4'ünde (%0,6) kemik ağrısı, 1'inde (%0,2) kemik kırığı görülmüştür.

BH tedavisinde bilinen risk faktörleri olmayan çocuklarda, lösemi veya beyin tümörlerinde artan mitogenez riski bulunmamaktadır (293). İncelememizde 14 hastada mevcut hastalığı nedeniyle artmış malignite riski, 2 hastada hipofiz adenomu, 1 hastada intrakranial kitle bulunması nedeniyle BH tedavisi başlanmadı. Tedavi altındaki hastalardan 1'inde tüberoskleroz, 1'inde serebellar hemajioblastom saptanmış, 1'inde ise intrakranial kitleye bağlı nörolojik semptom görülmüş ve tedavi sonlandırılmıştır.

BH ile tedavi edilen çocuklar arasında en yaygın tedavi ile ilişkilendirilen şikâyet baş ağrılarıdır ve genellikle zararsız olarak kabul edilmektedir (294). Bizim çalışmamızda 3 hastada (%0,5) baş ağrısı, 1 hastada çift görme bildirilmiştir.

BH kullanan hastalar mevcut skolyozun kötüleşmesi açısından yüksek bir risk altındadır (293). Tedavi başlanan hastalar arasında daha önceki muayenelerinde skolyoz belirtilmeyen 34 hastamızda (%5,2) tedavi sonrası skolyoz rapor edilmiş olup 2'sine skolyoz nedeniyle BH hiç başlanmamış, 5 hastada ise skolyozun da içinde bulunduğu diğer iskelet sistem deformiteleri belirginleştiği için BH tedavisi sonlandırılmıştır. Bu durumların, rBH'nin gerçek yan etkileri mi yoksa rBH tarafından uyarılan hızlı büyüme ile ilişkili bir durum olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

İnsülin direnci ve glukoz intoleransı bozuklukları, rBH tedavisi alan çocuklarda (özellikle yatkınlık gösteren durumları olanlarda) gelişebilir; ancak genel klinik önemi

düşük görünmektedir. Rekombinant BH tedavisi alan 23333 çocuk ve ergenin izlendiği uluslararası izleme programında, 18 yeni tip 2 diyabet vakası vakasını saptamıştır (295). Bu kontrol grupları ile karşılaştırıldığında beklenenin üzerinde olmakla birlikte, etkilenen hasta sayısı düşüktür. Tip 1 diyabet insidansı, rBH tedavisi ile artmamaktadır. Bizim çalışmamızda %36,6'sında insulin direnci %15,9'unda hiperglisemi gelişse de sadece 2 hastada tip 1 DM gelişmiştir.

BHE'li çocuklarda uzun süreli BH tedavisi sırasında tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin mevcut olduğunu doğrulamaktadır. Bu değişikliklerin, BH'nin tiroid hormonlarının periferik metabolizması üzerindeki etkisinden kaynaklandığı ve geçici olarak ortaya çıktığı, BH tedavisinin ikinci yılında kaybolduğu görünmektedir (296). Hastalarımızın %11'inde tedavi esnasında hipotiroidi görülmüştür.

Tedavi başlanan hastaların izleminde, %17,2'sinde (104/655) IGF-1 yüksekliği gelişti. Kılıç ve ark. (255) çalışmasında IGF-1 yüksekliği görülme oranı %1.7 (11/632) olarak bildirilmiştir.

Tedavisiz izlenen 139 hastanın 106'sının BH başlanmama nedenlerine dosyalarından ulaşıldı. BH başlanmama nedenleri arasında en sık ailenin tedavi isteksizliği (n=21, %19,8), ikinci sıklıkta ise hastaların tanı sonrası takibe gelmemesi (n=19, %17,9) olduğu görüldü.

BH tedavisi kesilen 468 hastanın tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde 166 (%35,5) hastada epifiz plakları kapanmak üzere olduğu ve büyüme hızı yavaşladığı için, ikinci sıklıkta ise hastaların takibe devam etmediği için (n=121, %25,8) BH tedavinin kesildiği görüldü.

BH tedavisinin kısa boylu çocuklar için faydalı olduğu düşünülmesinin bir nedeni, boyun daha iyi psikososyal sonuçlarla ilişkilendirildiğine olan inançtır. Ancak, kısa boyun çocuklarda psikososyal yükler oluşturduğuna veya BH'nin daha iyi psikolojik sonuçlar sağladığına dair çok az kanıt vardır. Bu psikolojik faydanın kanıt eksikliği nedeniyle, Pediatrik Endokrinoloji Derneği, ciddi BH veya insülin benzeri büyüme faktörü-I eksikliği olan çocuklar için BH kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmasına rağmen, idiyopatik kısa boy veya "kısmi" izole idiyopatik BH eksikliği

olan çocukların tedavi yönetiminde korumacı bir yaklaşım benimsenmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu iki endikasyon için Pediatrik Endokrinoloji Derneği, "Hastalar ve ebeveynleri/vasileri, BH tedavisine hiç başlamamanın da bir seçenek olduğunu bilgilendirilmelidir." demektedir (297).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada geniş bir endokrinolojik hasta topluluğunda boy kısalığı nedenleri araştırıldı ve sekonder büyüme bozuklukları (%70,2) en sık neden olarak bulundu. Sekonder büyüme bozuklukları içinde en sık idiopatik BHE (%33,3), ikinci sıklıkta biyoinaktif büyüme hormonu (%19,5) saptandı. Primer büyüme bozuklukları %19,4 oranında görüldü. Bu grupta bulunan boy kısalığı tanımlanmış sendromlar (Turner sendromu, Silver Russel sendromu vb) %7,8, primer büyüme bozukluğu nedeni olarak SGA öyküsü kabul edilen olgular %6,5, iskelet displazileri %5,2 oranında bulundu. İdiopatik boy kısalığına sahip hastalar %10,3 oranında görülmekte olup tanı alanındaki gelişmelerle beraber idiopatik grubun gittikçe azalıyor olması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda akraba evliliği oranı literatür verileriyle benzer şekilde %24,3 saptandı. Bu durum bizlere ülkemiz gibi akraba evliliği sıklığının yüksek olduğu ülkelerde genetik hastalıklardan kaynaklı boy kısalığının görülme sıklığının kaynaklarda bildirilenden çok daha yüksek olduğu hatırlatmalıdır.

Kronik hastalığı olan çocuklarda antropometrik ölçümlerin düzenli aralıklarla yapılması gerektiği, bu çocukların özellikle malnütrisyonla yatkınlığı olabileceği ve bu iki durumun birlikte boy kısalığı etiolojisinde rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Özellikle SGA ve IUBG öyküsü olan olgular doğum sonrası ilk 4 yıl boyunca yakından izlenmeli, bu sürede yakalama büyümesi göstermeyen hastalarda boy kısalığı geliştirme riskinin yüksek olacağı ve erken dönemde BH tedavisi başlanabileceği akılda tutulmalıdır.

Boy kısalığının incelendiği diğer çalışmalarda da özellikle erkek cinsiyetteki baskınlık dikkat çekmektedir. Çalışmamızdaki vakaların %42,6'sı (n=430) kız ve %57,4'ü (n=580) erkek idi. Bu durum boy kısalığının erkeklerde daha sık görüldüğünü gösterse de toplumda kız çocuklarındaki kısa boy algısının 'normal' olduğu kabulünden de kaynaklı olabileceği düşünülebilir. Bu hastaları gözden kaçırmamak

için sağlam çocuk poliklinik takipleri düzenli yapılmalı, her çocuğun büyüme seyri boyunca belirli aralıklarla antropometrik ölçümleri yapılmalıdır. Bu kontrol tüm çocuklarda boy kısalığının erken teşhisine katkıda bulunacağı gibi BH başlanması gereken durumlarda prepubertal dönemde uzama daha hızlı olacağı için tedavi başarısını arttırma yönünde de katkı sağlayacaktır.

Hastaların genetik boy potansiyellerinin final boy ile ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle boy kısalığı yakınmasıyla başvuran her hastanın anne ve babasının da antropometrik ölçümleri ayrıntılı yapılmalıdır. Literatürde de belirtildiği gibi anne ve babaları kısa olan çocuklarda boy kısalığı görülme sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda ABK olan çocukların annelerinde ABK olma oranı %3,6, babalarının ABK olma oranı ise %6,9 olarak saptandı. Özellikle babalarında ABK bulunan hastalarda ABK görülme sıklığı, annelerinde ABK olan hastalardan anlamlı daha yüksek bulundu.

Boy kısalığı şikayeti olan hastaların fizik muayenelerinde mutlaka puberte durumu değerlendirilmeli, iskelet anomalileri not edilmelidir. Çalışmamızda hastaların %35,3'ü pubertal, %63'ü prepubertal idi. Kızların %69,5'i, erkeklerin ise %59,9'u başvuru anında Tanner evrelemesine göre prepubertal idi. Her iki cinsiyette de prepubertal başvuru belirgindi. Fizik bakıda iskelet displazili hastalarda ve iskelet displazisi bulunmayan hastalarda en sık iskelet sistem deformitesi skolyoz olarak bulundu.

Laboratuar incelemelerinde hipotiroidi ve çölyak hastalığı açısından inceleme mutlaka yapılmalı, gerekli görülen durumlarda BHU testi planlanmalıdır. Hastanemizde boy kısalığı yakınması ile başvuran olgularının %1,7'sinde çölyak hastalığı bulundu. Olguların %6,8'inde tiroid hormon bozukluğu saptandı. Büyüme hormonu uyarı testleri 889 (%88) hastaya yapıldı. Tam BHE olguların %21,9'unda, kısmi BHE %36'sında, biyoinaktif BH %30,7'sinde, BH direnci %0,8'inde saptandı. %10,6 olguda BH-IGF1 ekseni ile ilgili bir patoloji bulunmadı.

Malnütrisyon ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. DSÖ malnütrisyon sınıflandırmasında orta ve ağır malnütrisyonu tanımlamaktadır. VKİ -1 ile -2 SDS arasında kalan hastalar Waterlow'a göre hafif malnütredir. Çalışmamızda olduların %9'unda (n=91) başvuru anında orta derecede

malnütrisyon, %2,9'unda (n=29) ağır malnütrisyon saptandı. Waterlow'a göre 237 hastada (%23,5) hafif malnütrisyon bulunmaktaydı. Poliklinik pratiklerimizde hafif malnütre hastalar yakından izlenmeli. Bu hastaların orta ve ağır malnütre sınıfına kolayca kayabileceği ve hatta hafif malnütrisyon durumunda bile büyümede duraklama gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Tüm hastaların beslenme durumları kaydedilmelidir.

BHU testlerinde tam BHE saptanan 194 olgunun 160'ına (%82,4), kısmi BHE saptanan 319 olgunun 251'ine (%78,7), biyoinaktif BH saptanan 272 olgunun 235'ine (%86,4) BH tedavisi başlandı (n=646). 9 hastaya BHU testi yapılmadan BH tedavisine başlandı. Bu hastaların 2'sinde iskelet displazisi, 3'ünde Turner sendromu, 1 hastada SGA, 3 hastada KBH mevcuttu. Toplamda 655 (%64,8) hastaya BH tedavisi başlandı, 355 (%35,2) hasta tedavisiz izlendi. Hastaların 187'sinin (%28,5) tedavisine aktif olarak halen devam edilmektedir.

BH tedavisi başlanan hastalarda delta boy SDS'nin en yüksek olduğu ve tedavi yanıtının en iyi olduğu dönem ilk bir yıldır. Yine benzer şekilde bu dönem doz ayarı yapılabilmesi için yakından IGF-1 takibi yapmayı gerektirir. Tedavinin ilk yılında hastalar hem uzamalarının değerlendirilmesi hem de doz ayarı yapılabilmesi için daha sık aralıklarla kontrole çağırılmalıdır. Her muayenede hasta mutlaka puberte durumu ve kemik deformiteleri açısından değerlendirilmelidir. Belirli aralıklarda TFT, kan şekeri, insülin direnci, elektrolit ve IGF-1 kontrolü yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Yadav S, Dabas A. Approach to Short Stature. Vol. 82, Indian Journal of Pediatrics. 2015.
2. Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung CY. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. Eur J Clin Nutr. 1994 Feb;48 Suppl 1:S25-43; discussion S43-4.
3. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101265.
4. Nejedly N. Normal and Abnormal Growth in the Pediatric Patient. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2020 Mar;50(3):100771.
5. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. Vol. 33, Current Opinion in Pediatrics. 2021.
6. Patel R, Bajpai A. Evaluation of Short Stature in Children and Adolescents. Vol. 88, Indian Journal of Pediatrics. 2021.
7. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. The Lancet. 2004 Jun;363(9425):1977-87.
8. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. J Pediatr. 2014 May;164(5):S1-S14.e6.
9. Touwslager RN, Gielen M, Mulder AL, Gerver WJ, Zimmermann LJ, Fowler T, et al. Changes in genetic and environmental effects on growth during infancy. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6):1568-74.
10. MURRAY PG, CLAYTON PE. Endocrine Control of Growth. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2013 May 23;163(2):76-85.
11. Nazlı Gönç E, Alev Özön Z, Alikışifoğlu A, Kandemir Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısall yaklaşım.
12. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. Am J Clin Nutr. 2000 Aug;72(2):521S-528S.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969 Jun 1;44(235):291-303.
14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. Vol. 45, Archives of Disease in Childhood. 1970.
15. Cooke DW, Divall SA, Radovick S. Normal and Aberrant Growth. Williams Textbook of Endocrinology, Twelfth Edition. 2011 Jan 1;935-1053.
16. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Vol. 51, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008.

17. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu, Aralık 2014.
18. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* [Internet]. 2000 Jun 8 [cited 2024 Mar 31];(314):1–27. Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm>
19. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002 May;(246):1–190.
20. World Health Organization. WHO Child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age Methods and development [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>
21. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0–59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Sep 10;59(RR-9):1–15.
22. Kansu NA. Şakirdlerimizin nemâ-yı bedenîsi. In: Muallim. 1917. p. 348–52.
23. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme-gelişme normları. 1 İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 1978;41(74):3–22.
24. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Dec 3;7(4):280–93.
25. Ünal Z, Asilkan O, Canbazoglu E. Sağlık Alanında Mobil Uygulama Örneği: Çocuklardaki Gelişimin Büyüme Eğrilerine Göre Değerlendirilmesi [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/358426790>
26. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for Children's Height at Ages 2–9 Years Allowing for Height of Parents. *Arch Dis Child*. 1970 Dec 1;45(244):755–62.
27. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the greulich-pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952 Apr;40(4):423–41.
28. 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 Jan 1;50(1):14–26.
29. Darendeliler F. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği, Uzman Görüşleri. 2019 [cited 2024 Mar 31]. Boy Kısallıkları. Available from: https://www.cocukendokrindiyabet.org/uzman_gorusleri/66
30. Steiner M, Saenger P. Turner Syndrome. *Adv Pediatr*. 2022 Aug;69(1):177–202.
31. Aly J, Kruszka P. Novel insights in Turner syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2022 Aug;34(4):447–60.
32. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct 18;15(10):601–14.
33. Ranke MB, Grauer ML. Adult Height in Turner Syndrome: Results of a Multinational Survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90–4.

34. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004 Sep 16;351(12):1227–38.
35. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev*. 2016 Aug 1;37(4):417–48.
36. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):54–63.
37. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol Syndromol*. 2016;7(1):3–11.
38. Saenger P. Turner's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1996 Dec 5;335(23):1749–54.
39. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1983 Dec;141(2):81–8.
40. Bernasconi S, Larizza D, Benso L, Volta C, Vannelli S, Milani S, et al. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr*. 1994 Mar 14;83(3):292–8.
41. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous Growth in Turner's Syndrome. *Acta Paediatr*. 1988 Mar 21;77(s343):22–30.
42. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, et al. Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment in Three Dosages and Low Dose Estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar 1;88(3):1119–25.
43. Li P, Cheng F, Xiu L. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in Turner syndrome: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018 Apr;7(4):573–83.
44. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3):G1–70.
45. Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 12;13.
46. Bull MJ. Down Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 11;382(24):2344–52.
47. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard*. 1995 Feb;33(1):54–6.
48. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9.
49. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988 Jan;81(1):102–10.
50. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015 Nov 1;136(5):e1204–11.
51. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967 Aug;71(2):159–63.

52. Rosenberg A. The IUGR Newborn. *Semin Perinatol*. 2008 Jun;32(3):219–24.
53. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013 Feb 3;26(3):222–5.
54. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):403–23.
55. Ananth C V., Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10):653–8.
56. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar 1;92(3):804–10.
57. Wit JM, Boersma B. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Dec;15 Suppl 5:1229–41.
58. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr*. 2016;59(1):1.
59. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in Full- Term Small-for-Gestational-Age Infants: From Birth to Final Height. *Pediatr Res*. 1995 Nov;38(5):733–9.
60. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural Growth in Children Born SGA with and without Catch Up Growth. *Horm Res Paediatr*. 2003;59(1):129–129.
61. Gafni RI, Baron J. Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatric Nephrology*. 2000 Jun 16;14(7):616–9.
62. Boersma B, Wit JM. Catch-up Growth. *Endocr Rev*. 1997 Oct 1;18(5):646–61.
63. Hendrix MLE, van Kuijk SMJ, El Bahaey SE, Gerver WJM, Feron FJM, Kuin ME, et al. 'Postnatal growth during the first five years of life in SGA and AGA neonates with reduced fetal growth.' *Early Hum Dev*. 2020 Dec;151:105199.
64. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):379.
65. Rapaport R, Lee PA, Ross JL, Saenger P, Ostrow V, Piccoli G. Three years of growth hormone therapy in children born small for gestational age: results from the ANSWER Program. *Endocr Connect*. 2018 Oct;7(10):1096–104.
66. Geister KA, Camper SA. Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015 Aug 24;16(1):199–227.
67. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May 15;155(5):943–68.
68. Kurt-Sukur ED, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: A five-years retrospective analysis. *Am J Med Genet A*. 2015 Sep 30;167(9):2065–74.
69. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genetics in Medicine*. 2010 Jun;12(6):327–41.

70. Şimşek Kiper PÖ, Alanay Y. İskelet displazilerinde genel değerlendirme. TOTBID Dergisi. 2016;15(4):247–78.
71. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2014 Feb;111(2):63–72.
72. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. The Lancet. 2007 Jul;370(9582):162–72.
73. Allen DB, Cuttler L. Short Stature in Childhood — Challenges and Choices. New England Journal of Medicine. 2013 Mar 28;368(13):1220–8.
74. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019 Dec 21;179(12):2393–419.
75. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2013 Jul 25;37(4):460–81.
76. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Nutrition in Clinical Practice. 2015 Feb 24;30(1):147–61.
77. White J V., Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2012 May 24;36(3):275–83.
78. Beşer ÖF, Çullu Çokuğraş F. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji Ve Beslenme Derneği, Çocuklarda Malnütrisyon Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://pedgastro.org/doc/rehber/Cocuklarda_malnutrisyon_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
79. Koletzko B. Pediatric Nutrition in Practice. Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, Cooper P, Makrides M, Uauy R, et al., editors. Vol. 113. S. Karger AG; 2015. 139–146 p.
80. Grover Z, Ee LC. Protein Energy Malnutrition. Pediatr Clin North Am. 2009 Oct;56(5):1055–68.
81. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. The Lancet. 2013 Aug;382(9890):427–51.
82. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in Children With Chronic Disease. Nutrition in Clinical Practice. 2019 Jun 8;34(3):349–58.
83. de Onis M, Wijnhoven TMA, Onyango AW. Worldwide practices in child growth monitoring. J Pediatr. 2004 Apr;144(4):461–5.
84. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO 1995 Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1–452.
85. Ashworth A, Khanum S, Jackson A, Schofield C. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. World Health Organization. World Health Organization; 2003.
86. Child Malnutrition Estimates Key findings of the 2020 Joint Child Malnutrition Estimates UNICEF regions [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition/>
87. Hacettepe Üniversitesi. Nüfus Etütleri Enstitüsü, Turkey. Sağlık Bakanlığı. 2018 Türkiye nüfus ve sağlık araştırması. 2019. 139–146 p.

88. Le TN, Anabtawi A, Putman MS, Tangpricha V, Stalvey MS. Growth failure and treatment in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019 Oct;18:S82–7.
89. Wong SC, Dobie R, Altowati MA, Werther GA, Farquharson C, Ahmed SF. Growth and the Growth Hormone-Insulin Like Growth Factor 1 Axis in Children With Chronic Inflammation: Current Evidence, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *Endocr Rev*. 2016 Feb 1;37(1):62–110.
90. Toole BJ, Toole LE, Kyle UG, Cabrera AG, Orellana RA, Coss-Bu JA. Perioperative Nutritional Support and Malnutrition in Infants and Children with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 2014 Jan;9(1):15–25.
91. Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton JB, Thambo JB, Enaud R, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Apr 23;70(4):528–31.
92. Cameron JW. Malnutrition in Hospitalized Children With Congenital Heart Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 Oct 1;149(10):1098.
93. Justice L, Buckley JR, Floh A, Horsley M, Alten J, Anand V, et al. Nutrition Considerations in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit Patient. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018 May 25;9(3):333–43.
94. Kelleher DK, Laussen P, Teixeira-Pinto A, Duggan C. Growth and correlates of nutritional status among infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after stage 1 Norwood procedure. *Nutrition*. 2006 Mar;22(3):237–44.
95. Anderson JB, Beekman RH, Border WL, Kalkwarf HJ, Khoury PR, Uzark K, et al. Lower weight-for-age z score adversely affects hospital length of stay after the bidirectional Glenn procedure in 100 infants with a single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):397–404.e1.
96. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, Dreimane D, Dyson M, Morse M, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 May 31;62(5):560–6.
97. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: A longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Mar 30;44(3):209–15.
98. Byard PJ. The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol*. 1994 Jan 9;21(3):229–40.
99. Haeusler G, Frisch H, Waldhör T, Götz M. Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age. *Eur J Pediatr*. 1994 Mar;153(3):158–63.
100. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report to the center directors. Bethesda: MD; 2017. p. 2018. In.
101. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early Decline of Pancreatic Function in Cystic Fibrosis Patients with Class 1 or 2 CFTR Mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):199–201.

102. Boguszewski MCS, Kamoi TO, Bento Radominski R, Boguszewski CL, Rosberg S, Filho NAR, et al. Insulin-Like Growth Factor-1, Leptin, Body Composition, and Clinical Status Interactions in Children with Cystic Fibrosis. *Horm Res Paediatr*. 2007;67(5):250–6.
103. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax*. 2007 Feb 27;62(7):650–1.
104. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 May 5;9(5):265–76.
105. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *New England Journal of Medicine*. 2012 Sep 6;367(10):904–12.
106. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a Prognostic Factor in Cystic Fibrosis Survival. *J Am Diet Assoc*. 2001 Apr;101(4):438–42.
107. Kraemer R, Rüdeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative Underweight in Cystic Fibrosis and its Prognostic Value. *Acta Paediatr*. 1978 Jan 21;67(1):33–7.
108. Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, et al. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):1081-1088.e1.
109. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal Changes in Growth Parameters Are Correlated With Changes in Pulmonary Function in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2003 Sep 1;112(3):588–92.
110. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):624–30.
111. Stalvey MS, Anbar RD, Konstan MW, Jacobs JR, Bakker B, Lippe B, et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Mar 8;47(3):252–63.
112. Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, et al. Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor. *Pediatrics*. 2017 Feb 1;139(2).
113. Goulet OJ, de Ville de Goyet J, Otte JB, Ricour C. Preoperative nutritional evaluation and support for liver transplantation in children. *Transplant Proc*. 1987 Aug;19(4):3249–55.
114. Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, Patrick MK, Javorsky G, Frangoulis E, et al. Survival, growth and quality of life in children after orthotopic liver transplantation: A 5 year experience. *J Paediatr Child Health*. 1991 Dec 10;27(6):380–5.
115. Mathews LS, Hammer RE, Behringer RR, D'ercole AJ, Bell GI, Brinster RL, et al. Growth Enhancement of Transgenic Mice Expressing Human Insulin-Like Growth Factor I*. *Endocrinology*. 1988 Dec;123(6):2827–33.
116. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional Regulation of the Insulin-Like Growth Factors*. *Endocr Rev*. 1994 Feb;15(1):80–101.

117. Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology*. 1995 Mar;21(3):680–8.
118. Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):160–8.
119. Holt RI, Baker AJ, Jones JS, Miell JP. The insulin-like growth factor and binding protein axis in children with end-stage liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 1998 Feb;2(1):76–84.
120. Holt RIG, Jones JS, Baker AJ, Buchanan CR, Miell JP. The Effect of Short Stature, Portal Hypertension, and Cholestasis on Growth Hormone Resistance in Children with Liver Disease ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3277–82.
121. Shen XY, Holt RIG, Miell JP, Justice S, Portmann B, Postel-Vinay MC, et al. Cirrhotic Liver Expresses Low Levels of the Full-Length and Truncated Growth Hormone Receptors ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2532–8.
122. Bucuvalas JC, Horn JA, Slusher J, Alfaro MP, Chernausek SD. Growth Hormone Insensitivity in Children with Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1996 Aug;23(2):135–40.
123. Donaghy A, Ross R, Wicks C, Hughes S, Holly J, Gimson A, et al. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: A pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1617–22.
124. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jan 17;346(3):180–8.
125. Walia R, Singh A, Aggarwal A, Thapa B, Guptasarma ML, Bhansali A, et al. Look Beyond Gluten in Short Stature with Celiac Disease – A Prospective, Interventional Study. *Indian J Pediatr*. 2021 Jun 23;88(6):550–4.
126. van Rijn JCW. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 2004 Sep 1;89(9):882–3.
127. Troncone R, Kosova R. Short Stature and Catch-up Growth in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec;51(S3).
128. Queiroz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004 Jan;37(1):55–60.
129. Bhadada SK, Bhansali A, RaviKumar P, Kochhar R, Nain CK, Dutta P, et al. Changing Scenario in Aetiological Profile of Short Stature in India-Growing Importance of Celiac Disease: A Study from Tertiary Care Centre. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2011 Jan 30;78(1):41–4.
130. Bosio L, Barera G, Mistura L, Sassi G, Bianchi C. Growth Acceleration and Final Height After Treatment for Delayed Diagnosis of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 Oct;11(3):324–9.

131. Iughetti L, De Bellis A, Predieri B, Bizzarro A, De Simone M, Balli F, et al. Growth hormone impaired secretion and antipituitary antibodies in patients with coeliac disease and poor catch-up growth after a long gluten-free diet period: a causal association? *Eur J Pediatr*. 2006 Dec 3;165(12):897–903.
132. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Farinelli E, Mastrangelo C, Messini B, et al. Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Celiac Disease and Growth Hormone Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):433–7.
133. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Oct;16(10):1669–77.
134. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Feb;18(2):165–73.
135. Rinawi F, Assa A, Almagor T, Ziv-Baran T, Shamir R. Prevalence and Predictors of Growth Impairment and Short Stature in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2020;101(6):674–82.
136. De Greef E, Hoffman I, Smets F, Van Biervliet S, Bontems P, Hauser B, et al. Paediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Aug;63(2):253–8.
137. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):681–91.
138. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical Features Affecting Final Adult Height in Patients With Pediatric-Onset Crohn's Disease. *Pediatrics*. 2006 Jul 1;118(1):124–9.
139. Franke D, Winkel S, Gellermann J, Querfeld U, Pape L, Ehrich JHH, et al. Growth and maturation improvement in children on renal replacement therapy over the past 20 years. *Pediatric Nephrology*. 2013 Oct 25;28(10):2043–51.
140. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, et al. Adult Height in Patients with Advanced CKD Requiring Renal Replacement Therapy during Childhood. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Jan;9(1):92–9.
141. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Oct;36(4):811–9.
142. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Sep 13;15(9):577–89.
143. Tünshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2005 Mar 4;20(3):279–89.
144. Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatric Nephrology*. 2016 Sep 14;31(9):1421–35.
145. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of Growth Hormone Treatment on the Adult Height of Children with Chronic Renal Failure. *New England Journal of Medicine*. 2000 Sep 28;343(13):923–30.

146. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, Nissel R, Tönshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 Oct;9(10):1899–907.
147. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Lilien M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatric Nephrology*. 2000 Jun 16;14(7):701–6.
148. Wühl E, Haffner D, Nissel R, Schaefer F, Mehls O. Short dialyzed children respond less to growth hormone than patients prior to dialysis. *Pediatric Nephrology*. 1996 Jun;10(3):294–8.
149. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloszczyk A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Mar 1;25(3):867–73.
150. Fischbach M, Fothergill H, Seuge L, Zaloszczyk A. Dialysis Strategies to Improve Growth in Children With Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2011 Jan;21(1):43–6.
151. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatric Nephrology*. 2010 Apr 16;25(4):739–46.
152. Wu Y, Cheng W, Yang X dong, Xiang B. Growth hormone improves growth in pediatric renal transplant recipients—a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Nephrology*. 2013 Jan 4;28(1):129–33.
153. Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatric Nephrology*. 2005 Mar 29;20(3):404–8.
154. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdula MAJ, Riaz LM, Ghori FF, et al. Statural Growth and Prevalence of Endocrinopathies in Relation to Liver Iron Content (LIC) in Adult Patients with Beta Thalassemia Major (BTM) and Sickle Cell Disease (SCD). *Acta Biomed*. 2018 Feb 16;89(2-S):33–40.
155. Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghadam E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -thalassemia Major Patients. *Ann Glob Health*. 2021 Jun 8;87(1):48.
156. Felicetti F, Fortunati N, Arvat E, Brignardello E. GH deficiency in adult survivors of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;30(6):795–804.
157. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone — past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May 16;14(5):285–300.
158. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Mar 8;22(1):101–8.
159. Davis SW, Ellsworth BS, Pérez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, et al. Pituitary Gland Development and Disease. In 2013. p. 1–47.

160. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: The role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):115–24.
161. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):457–65.
162. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998 Feb;18(2):147–9.
163. Barsh GS, Seeburg PH, Gelinas RE. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic Acids Res.* 1983;11(12):3939–58.
164. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet.* 1996 Jan;12(1):88–90.
165. Thorner MO, Vance ML, Hartman ML, Holl RW, Evans WS, Veldhuis JD, et al. Physiological role of somatostatin on growth hormone regulation in humans. *Metabolism.* 1990 Sep;39(9):40–2.
166. Steyn FJ, Tolle V, Chen C, Epelbaum J. Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion. In: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 2016. p. 687–735.
167. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, Kristensen LØ, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol.* 2011 Sep 19;104(3):755–63.
168. Cohen M, Guger S, Hamilton J. Long Term Sequelae of Pediatric Craniopharyngioma ? Literature Review and 20 Years of Experience. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2.
169. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1989 Oct;86(20):8083–7.
170. Savage MO, Storr HL. GH Resistance Is a Component of Idiopathic Short Stature: Implications for rhGH Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 10;12.
171. Baumann G. Growth hormone binding protein. The soluble growth hormone receptor. *Minerva Endocrinol.* 2002 Dec;27(4):265–76.
172. Waters MJ, Rowlinson SW, Clarkson RW, Chen CM, Lobie PE, Norstedt G, et al. Signal Transduction by the Growth Hormone Receptor. *Exp Biol Med.* 1994 Jul 1;206(3):216–20.
173. Kopchick JJ, Andry JM. Growth Hormone (GH), GH Receptor, and Signal Transduction. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep;71(1–2):293–314.
174. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem.* 1978 Apr 25;253(8):2769–76.
175. Firth SM, Baxter RC. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev.* 2002 Dec 1;23(6):824–54.

176. Zapf J, Waldvogel M, Froesch ER. Binding of nonsuppressible insulinlike activity to human serum. *Arch Biochem Biophys*. 1975 Jun;168(2):638–45.
177. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts AT. Molecular and Cellular Aspects of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor. *Endocr Rev*. 1995 Apr;16(2):143–63.
178. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *Growth Hormone & IGF Research*. 1999 Jun;9:37–41.
179. Pagani S, Meazza C, Laarej K, Cantoni F, Bozzola M. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J Endocrinol Invest*. 2011 May 20;34(5):366–9.
180. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE, Gregory JW, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat*. 2003 Apr;21(4):424–40.
181. Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eblé A, Bidlingmaier M, et al. Short Stature Caused by a Biologically Inactive Mutant Growth Hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May 1;90(5):2493–9.
182. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth Failure With Normal Serum RIA-GH And Low Somatomedin Activity: Somatomedin Restoration And Growth Acceleration After Exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978 Aug;47(2):461–6.
183. Karaoglan M. Short Stature due to Bioinactive Growth Hormone (Kowarski Syndrome). *Endocrine Practice*. 2023 Nov;29(11):902–11.
184. Andıran N, Buluş AD. Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Family Medicine - Special Topics*. 2015;6(5):48–53.
185. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet*. 2004 Mar;363(9411):793–803.
186. Rastogi M V, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 10;5(1):17.
187. Guerri G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Agostini F, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed*. 2019 Sep 30;90(10-S):83–6.
188. Tatsi C, Stratakis CA. Pediatric Cushing Syndrome; an Overview. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Dec;17(2):100–9.
189. Tabarin A, Assié G, Barat P, Bonnet F, Bonneville JF, Borson-Chazot F, et al. Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Apr;83(2):119–41.
190. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Dec;41(4):793–803.
191. Navarro Moreno C, Delestienne A, Marbaix E, Aydin S, Hörtnagel K, Lechner S, et al. Familial Forms of Cushing Syndrome in Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease Presenting with Short Stature and Insidious Symptoms: A Clinical Series. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(6):423–33.

192. Mosier HD. Failure of Catch-up Growth After Cushing's Syndrome in Childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1972 Aug 1;124(2):251.
193. Lee PA, Weldon V V., Migeon CJ. Short stature as the only clinical sign of Cushing's syndrome. *J Pediatr.* 1975 Jan;86(1):89–91.
194. Gaffney-Stomberg E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Mar 23;188(1):26–34.
195. Lorincz C, Manske SL, Zernicke R. Bone Health: Part 1, Nutrition. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach.* 2009 May 1;1(3):253–60.
196. Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1567S-1570S.
197. Bonjour JP. Dietary Protein: An Essential Nutrient For Bone Health. *J Am Coll Nutr.* 2005 Dec;24(sup6):526S-536S.
198. Bengoa J, Sitrin M, Wood R, Rosenberg I. Amino acid-induced hypercalciuria in patients on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1983 Aug;38(2):264–9.
199. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 1998 Oct;68(4):859–65.
200. Cooper C, Atkinson EJ, Hensrud DD, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Dietary protein intake and bone mass in women. *Calcif Tissue Int.* 1996 May;58(5):320–5.
201. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *Journal of Clinical Investigation.* 1975 Apr 1;55(4):845–55.
202. Lemann J, Lennon EJ, Piering WR, Prien EL, Ricanati ES. Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J Lab Clin Med.* 1970 Apr;75(4):578–85.
203. Ericsson Y, Angmar-Månsson B, Flores M. Urinary mineral ion loss after sugar ingestion. *Bone Miner.* 1990 Jun;9(3):233–7.
204. Terada M, Inaba M, Yano Y, Hasuma T, Nishizawa Y, Morii H, et al. Growth-Inhibitory Effect of a High Glucose Concentration on Osteoblast-like Cells. *Bone.* 1998 Jan;22(1):17–23.
205. Holl MG, Allen LH. Sucrose Ingestion, Insulin Response and Mineral Metabolism in Humans. *J Nutr.* 1987 Jul;117(7):1229–33.
206. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep.* 2020 Jul;5(7):980–90.
207. Mariani A, Chabies S, Jeandel C, Rodière M. Le nanisme psychosocial, une réalité toujours d'actualité – à propos d'un cas. *Archives de Pédiatrie.* 2010 May;17(5):486–90.
208. Gohlke BC, Khadilkar VV, Skuse D, Stanhope R. Recognition of Children with Psychosocial Short Stature: A Spectrum of Presentation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1998 Jan;11(4).
209. Khadilkar V V, Frazer FL, Skuse DH, Stanhope R. Metaphyseal growth arrest lines in psychosocial short stature. *Arch Dis Child.* 1998 Sep 1;79(3):260–2.

210. Stanhope R, Gohlke B. The Aetiology of Growth Failure in Psychosocial Short Stature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003 Jan;16(3).
211. Nussbaum M, Baird D, Sonnenblick M, Cowan K, Shenker IR. Short stature in anorexia nervosa patients. *Journal of Adolescent Health Care*. 1985 Nov;6(6):453–5.
212. Zhang D, Gu M. Metabolic/endocrine disorders in survivors of childhood-onset and cranial radiotherapy- treated ALL/NHL: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023 Oct 4;21(1):91.
213. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002 Dec;16(4):225–43.
214. Moritani K, Tauchi H, Ochi F, Yonezawa S, Takemoto K, Eguchi-Ishimae M, et al. Prolonged adrenal insufficiency after high-dose glucocorticoid in infants with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Aug 18;35(5–6):355–61.
215. Christopher E. Dandoy, Stella M. Davies, Kwang Woo Ahn, Yizeng He, Anders E. Kolb, John Levine, et al. Comparison of total body irradiation versus non-total body irradiation containing regimens for de novo acute myeloid leukemia in children. *Haematologica*. 2020 Jun 18;106(7):1839–45.
216. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician*. 2014 May 1;89(9):731–8.
217. Kelly MJ, Trikalinos TA, Dahabreh IJ, Gianferante M, Parsons SK. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014 Oct 22;89(10):992–7.
218. Sathyapalan T, Dixit S. Radiotherapy-induced hypopituitarism: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 May 10;12(5):669–83.
219. Frasier SD, Hilburn JM, Matthews NL. The serum growth-hormone response to hypoglycemia in dwarfism. *J Pediatr*. 1967 Nov;71(5):625–38.
220. Underwood LE. Report of the Conference on Uses and Possible Abuses of Biosynthetic Human Growth Hormone. *New England Journal of Medicine*. 1984 Aug 30;311(9):606–8.
221. Rudman D, Kutner MH, Blackston RD, Cushman RA, Bain RP, Patterson JH. Children with Normal-Variant Short Stature: Treatment with Human Growth Hormone for Six Months. *New England Journal of Medicine*. 1981 Jul 16;305(3):123–31.
222. Ranke MB. Towards a Consensus on the Definition of Idiopathic Short Stature. *Horm Res*. 1996;45(2):64–6.
223. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone & IGF Research*. 2008 Apr;18(2):89–110.
224. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):415–21.
225. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: ‘idiopathic’ only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect*. 2021 Mar;10(3):R125–38.

226. Yau M, Lu J, Rapaport R. Idiopathic Short Stature and Growth Failure of Unknown Etiology. 2000.
227. Hermanussen M, Cole TJ. The Calculation of Target Height Reconsidered. *Horm Res Paediatr.* 2003;59(4):180–3.
228. Darendeliler F, Kucukemre Aydin B, Bas F. Idiopathic Short Stature. Tuberculin Skin Test in Children. 2013 Mar 13;11(4):147–50.
229. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği [Internet]. 2016 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.ceddcocuk.com>
230. TND Mobil Uygulama [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://tndmobil.com/guesthome>
231. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159–63.
232. Ağın H, Arslanköylü AE, Aşlıoğlu Yener N, Anıl AB, Dursun O, Kendirli T, et al. Nutrition in Pediatric Intensive Care Units. *Turkish Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine.* 2023 Mar 9;10(1):66–83.
233. Thomas M, Massa G, Maes M, Beckers D, Craen M, François I, et al. Growth Hormone (GH) Secretion in Patients with Childhood-Onset GH Deficiency: Retesting after One Year of Therapy and at Final Height. *Horm Res Paediatr.* 2003;59(1):7–15.
234. Darcan Ş, Darendeliler FF, Evliyaoğlu SO, Çetinkaya S. Boy Kısallığı ve Büyüme Hormonu Tedavisi Uzlaşıları. 2024.
235. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2009;72(4):206–17.
236. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017 Dec;35(48):6492–500.
237. Preterm Birth [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
238. A healthy lifestyle - WHO recommendations [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
239. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Aug;33(4):458–63.
240. Cheng CW, Huang YB, Chao HY, Ng CJ, Chen SY. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pediatric Emergency Medicine: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 17;58(8).
241. Tarihi G, Esen İ, Demirel F, Tepe D, Demir B. Bir Çocuk Endokrinolojisi Ünitesine Başvuran Çocukların Klinik Özellikleri Characteristics of Patients Who Referred to A Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic. Vol. 5, *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis.* 2011.
242. Özcan S. Boy Kısallığı Olan Hastalarda Özellikler ve Etiyolojik Dağılım. [İstanbul]: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi; 2015.

243. Demirel F, Bideci A, Arga M, Cinaz P, Çamurdan MO. Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. *Turk Pediatri Ars.* 2005;40(1):39–43.
244. Chen WW, Liu HX, Liu J, Yang LL, Liu M, Ma HJ. [Etiology and genetic diagnosis of short stature in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019 Apr;21(4):381–6.
245. Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003 Jun 1;111(6):1253–61.
246. Esen İ, Yalçın EM, Ökdemir D. Bir Çocuk Endokrinoloji Ünitesinde Boy Kısalığı olan Çocukların Etiyolojik Dağılımı. Vol. 25, *Firat Med J.* 2020.
247. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, Koda T, Kurokawa D, Yamana K, et al. Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatrics International.* 2016 May 19;58(5):372–6.
248. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr.* 2022 Aug;69(1):203–17.
249. Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJPCM, Mulder JC, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):4096–105.
250. Yau M, Rapaport R. Growth Hormone Stimulation Testing: To Test or Not to Test? That Is One of the Questions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:902364.
251. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986–2001. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jul 1;67–72.
252. Guyda HJ. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4307–16.
253. Darendeliler FF, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Bundak R. Büyüme hormonu eksikliği etiyolojisi, demografik veriler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Türkiye verileri. KIGS (Pfizer Uluslar Arası Büyüme Veri Tabanı) analiz sonuçları. *Çocuk Dergisi.* 2004;4(3):141–8.
254. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun 1;91(6):2047–54.
255. Kılıç S, Esen İ. Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocukların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 2020 Oct 19;1–7.
256. Şen Y, Bozdağ Ş. Pediatrik Endokrinoloji Ünitesine Başvuran Hastaların Etiyolojik Dağılımı. *FÜSABİL Dergileri.* 2008;22(2):53–8.
257. Özgüç Çömlek F, Özkaya Dönmez B, Yaşar Köstek H, Dilek E, Bezen D, Tütüncüler F. Üçüncü Basamak Bir Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde Boy Kısalığı ile İzlenen Olguların Etiyolojik Açından Değerlendirilmesi. *Pediatric Practice and Research.* 2023 Oct 15;11(3):136–41.

258. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Ehehalt S, Rössner L, Dorn T, et al. Prevalence and Incidence of Endocrine Disorders in Children: Results of a Survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000–2001. *Klin Padiatr.* 2010 Mar 10;222(02):67–72.
259. Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencilerde) Şişmanlık Araştırması COSI-TUR 2016. 2017;
260. Alaçakır N, Öçal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Bilir P. Anthropometric And Diagnostical Characteristics Of Short Stature Cases Without Chronic Systemic Disease Admitted To Endocrinology Polyclinic. *Türkiye Çocuk Hast Dergisi.* 2009;3(4):23–3.
261. Garza C, Borghi E, Onyango AW, de Onis M. Parental height and child growth from birth to 2 years in the <scp>WHO M</scp> ulticentre <scp>G</scp> rowth <scp>R</scp> eference <scp>S</scp> tudy. *Matern Child Nutr.* 2013 Sep 18;9(S2):58–68.
262. Gupta A, Cleland J, Sekher T V. Effects of parental stature on child stunting in India. *J Biosoc Sci.* 2022 Jul 19;54(4):605–16.
263. Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child.* 1999 Sep 1;81(3):257–60.
264. Giacobbi V, Trivin C, Lawson-Body E, Fonseca M, Souberbielle JC, Brauner R. Extremely Short Stature: Influence of Each Parent's Height on Clinical-Biological Features. *Horm Res Paediatr.* 2003;60(6):272–6.
265. Wills AK, Chinchwadkar MC, Joglekar C V., Natekar AS, Yajnik CS, Fall CHD, et al. Maternal and paternal height and BMI and patterns of fetal growth: The Pune Maternal Nutrition Study. *Early Hum Dev.* 2010 Sep;86(9):535–40.
266. Li Z, Kim R, Vollmer S, Subramanian S V. Factors Associated With Child Stunting, Wasting, and Underweight in 35 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 22;3(4):e203386.
267. Huang S, Chen Z, Chen R, Zhang Z, Sun J, Chen H. Analysis of risk factors and construction of a prediction model for short stature in children. *Front Pediatr.* 2022 Dec 6;10.
268. Galton F. Regression Towards Mediocrity in Hereditary Stature. *The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland.* 1886;15:246.
269. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2000 May 28;59(2):317–24.
270. Uçkun U, Bas F, Poyrazoglu S, Şükür M, Darendeliler F, Bundak R. Evaluation of the etiology of severe short stature in children at a tertiary pediatric endocrinology centre. *The Journal of Child.* 2019;
271. Kurnaz E, Çetinkaya S, Ayca Z. Near final height in patients with idiopathic growth hormone deficiency: A single-centre experience. *J Paediatr Child Health.* 2018 Nov 28;54(11):1221–6.
272. Demiral M, Unal E, Baysal B, Baran RT, Demirbilek H, Özbek MN. Evaluation of the Final Adult Height and Its Determinants in Patients with Growth Hormone Deficiency: A Single-centre Experience from the South-Eastern Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Sep 1;12(3):295–302.

273. Kuznia AL, Hernandez AK, Lee LU. Adolescent Idiopathic Scoliosis: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2020;101(1):19–23.
274. P. Horne J, Flannery R, usman S. Adolescent Idiopathic Scoliosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2014;89(3):193–8.
275. Suh SW, Modi HN, Yang JH, Hong JY. Idiopathic scoliosis in Korean schoolchildren: a prospective screening study of over 1 million children. *European Spine Journal*. 2011 Jul 28;20(7):1087–94.
276. Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatric Drugs*. 2017 Aug 22;19(4):291–301.
277. Setian N. Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov;83(5):S209–16.
278. Shriram M, Sridhar M. Subclinical hypothyroidism in children. *Indian Pediatrics*. 2014;51:889–95.
279. Ranke MB, Schwarze CP, Mohnike K, von Mühlendahl KE, Keller E, Willgerodt H, et al. Catch-Up Growth after Childhood-Onset Substitution in Primary Hypothyroidism: Is It a Guide towards Optimal Growth Hormone Treatment in Idiopathic Growth Hormone Deficiency? *Horm Res Paediatr*. 1998;50(5):264–70.
280. Gutch M, Kumar S, Razi S, Gupta A, Kumar S, Gupta K, et al. Prevalence of short stature in juvenile hypothyroidism and the impact of treatment on various skeletal manifestation and growth velocity in a tertiary care center. *CHRISMED Journal of Health and Research*. 2015;2(3):251.
281. Barros L, Ribeiro C, Bastos M, Rodrigues D, Moura C, Geraldes E, et al. [Cranio cerebral imaging in children with short stature]. *Acta Med Port*. 1997 May;10(5):361–5.
282. Önal Özen İ. İdiyopatik Boy Kısaklıklarının Etiyolojik Değerlendirmesi. 2020.
283. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects—chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*. 2007 Aug 23;96(8):1142–5.
284. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):405–10.
285. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I Generation Test Revisited: A Marker of GH Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5176–83.
286. Hall, Gill, Foster, Pennells, Tillmann, Jones, et al. Relationship between serum and urinary insulin-like growth factor-I through childhood and adolescence: their use in the assessment of disordered growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 May 24;50(5):611–8.
287. Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr*. 1995 Aug;127(2):244–50.
288. Hua C, Yu D. Correlation Study between Levels of Gastrin, Serum IGF-1, and GHBP and Growth and Development in Children with Short Stature Based on Big Data Analysis. *Dis Markers*. 2022 Aug 25;2022:1–6.
289. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, Baştürk B, Eğritaş Ö, Ensari A, et al. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Ars*. 2011 Dec 15;46(4):323–30.

290. Soylu Üstkoyuncu P, Sevinç E, Eren E, Altuner Torun Y. Tek Bir Merkezde Çocuklarda Malnütrisyon Değerlendirilmesi ve Malnütre Hastalarda Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Abant Tıp Dergisi. 2021 Aug 31;10(2):219–25.
291. Fazeli PK, Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition. Journal of Endocrinology. 2014 Mar;220(3):R57–65.
292. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to Growth Hormone Treatment in Isolated Growth Hormone Deficiency versus Multiple Pituitary Hormone Deficiency. Horm Res Paediatr. 2011;76(Suppl. 1):42–6.
293. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. J Clin Endocrinol Metab. 1996 May;81(5):1704–10.
294. Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O, Bistrizter T, Zuckerman-Levin N, de Vries L, et al. Treatment with Recombinant Human Growth Hormone during Childhood is Associated with Increased Intraocular Pressure. J Pediatr. 2012 Dec;161(6):1116-1119.e1.
295. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. The Lancet. 2000 Feb;355(9204):610–3.
296. Seminara S, Stagi S, Candura L, Scrivano M, Lenzi L, Nanni L, et al. Changes of Thyroid Function During Long-term hGH Therapy in GHD Children. A Possible Relationship with Catch-up Growth? Hormone and Metabolic Research. 2005 Dec;37(12):751–6.
297. Murano MC, Feldt MM, Lantos JD. Parental Concerns on Short Stature: A 15-Year Follow-Up. J Pediatr. 2020 May;220:237–40.