



Üçüncü Basamak Bir Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde Boy Kısallığı ile İzlenen Olguların Etiyolojik Açından Değerlendirilmesi

Etiological Evaluation of the Cases with Short Stature in a Tertiary Pediatric Endocrinology Clinic

¹Fatma Özgüç Çömlek¹, ²Beyhan Özkaya Dönmez², ³Hümeyra Yaşar Köstek³,
⁴Emine Dilek⁴, ⁵Diğdem Bezen⁵, ⁶Filiz Tütüncüler Kökenli⁶

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

⁴Atlas Üniversitesi, Medicine Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

⁶Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Boy kısallığı (BK) boy uzunluğunun yaşa ve cinsiyete göre iki standart sapma (SD) altında olmasıdır. Boy kısallığı etiolojisinde en büyük grubu idiyopatik boy kısallığı (İBK) oluşturmasına karşın, patolojik boy kısallıklarının erken tanı ve tedavisi normal erişkin boy potansiyeli kaybını önlemek açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada boy kısallığı tanısıyla izlenen olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde BK tanısıyla izlenen 536 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların izlem dosyalarından tanı yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, antropometrik ve fizik muayene bulguları, birinci ve ileri düzey laboratuvar tetkikleri, tanı ve tedavi bilgileri kaydedildi. Boy SDS'si -2 - (-2,5) SDS arası olanlar hafif BK, $\leq -2,5$ olanlar ağır BK, oturma yüksekliği / boy oranı yaşa göre normal ise orantılı, bozuk ise orantısız BK olarak tanımlandı. Olguda BK hafif, doğum ağırlığı normal, fizik ve laboratuvar incelemeleri ve büyüme hızı normal olup hedef boy ile öngörülen boy uyumlu ise idiyopatik BK, büyüme plağındaki sorunlara bağlı gelişen BK ise primer BK, büyüme plağını dolaylı olarak etkileyen nedenlere bağlı ise sekonder BK olarak tanımlandı.

Bulgular: BK 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. Başvuruda olguların ortalama vücut ağırlığı SDS $2,2 \pm 1,1$ ve ortalama boy SDS $-2,8 \pm 0,8$ idi. İdiyopatik BK gurubu %69,3 (368 olgu) ile en sık görülen BK gurubuydu. İdiyopatik BK gurubun ortalama boy SDS $-2,6 \pm 0,5$ ile patolojik BK gurubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$). İki grup arasında puberte durumu ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,03$, $p = 0,06$, sırasıyla).

Sonuç: Boy kısallığı olgularının çoğu idiyopatik BK olması nedeniyle ileri tetkik yapmadan önce, ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılmalı ve özellikle puberte öncesi hedef boy ve öngörülen boyu benzer olan olgularda yıllık büyüme hızı izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Boy kısallığı, idiyopatik boy kısallığı, etiyojisi, büyüme hormonu eksikliği

ABSTRACT

Aim: Short stature (SS) is a stature below two standard deviations (SD) for age and gender. Although idiopathic short stature (ISS) constitutes the largest group in the etiology of short stature, early diagnosis and treatment of pathological short stature is extremely important to prevent loss of normal adult height potential. In this study, it was aimed to evaluate the cases followed with the diagnosis of short stature in terms of etiology.

Material and Method: We retrospectively evaluated 536 cases with the diagnosis of SS in Trakya University Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic. Diagnostic age, gender, family history, anthropometric and physical examination findings, first and advanced laboratory tests, diagnosis and treatment information were recorded from the follow-up files of the cases. Those with a height SDS between -2 and (-2.5) SDS were defined as mild SS, those with ≤ -2.5 as severe SS, if the sitting height/height ratio was normal for age, it was defined as proportional BC, and if it was abnormal, it was defined as disproportionate SS. In the case, SS was defined as mild, birth weight was normal, physical and laboratory examinations and growth rate were normal, and if the target height was compatible with the predicted height, SS was defined as idiopathic, SS developing due to problems in the growth plate was defined as primary SS, and if it was due to causes that indirectly affected the growth plate, it was defined as secondary SS.

Results: The mean age at presentation of 536 cases diagnosed with SS was 10.8 ± 3.3 (1.3-17.7) years, 296 (55.2%) male, 240 (44.8%) female and female/ male ratio: 1:1.2. At admission, the mean body weight SDS of the cases was 2.2 ± 1.1 and the mean height SDS was -2.8 ± 0.8 . The idiopathic BK group was the most common SS group with 69.3% (368 cases). The mean height SDS of the idiopathic SS group was -2.6 ± 0.5 , which was significantly higher than the pathological SS group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the two groups in terms of puberty status and gender ($p = 0.03$, $p = 0.06$, respectively).

Conclusion: Since most of the short stature cases are idiopathic SS, a detailed history and physical examination should be done before further examination, and annual growth rate should be monitored especially in cases with similar prepubertal target height and predicted height.

Keywords: Short stature, idiopathic short stature, etiology, growth hormone deficiency

Corresponding Author: Fatma ÖZGÜÇ ÇÖMLEK

Address: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

E-mail: fatmaozguc@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 01.09.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2023



GİRİŞ

Çocukluk çağında en sık görülen endokrin sorunlardan biri olan boy kısalığı (BK) aynı zamanda üçüncü basamak hizmet sunan Çocuk Endokrinolojisi Polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden birini oluşturur. Boy kısalığı büyüme plağının doğrudan veya dolaylı olarak etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bir sorun olması yanı sıra, çoğu zamanda altta bir neden olmaksızın görülen ve erişkin boyun genetik potansiyele ulaştığı ve idiyo-patik olarak tanımlanan bir durumdan da kaynaklanabilir (1). Çocuklarda doğumdan itibaren erişkin boya ulaşmaya dek büyümenin izlenmesi büyüme duraklamasının erken saptanmasını ve boy kısalığı gelişmesine yol açan kronik sorunların erken tanınip tedavi edilmesini sağlar (2). Tanım olarak BK çocuğun ölçülen güncel boyunun aynı yaş ve cinsiyette sağlık çocuklarla karşılaştırıldığında 3 persentil altında veya -2 standart sapma (SDS) altında olması ayrıca öngörülen erişkin boyunun hedef boyundan kısa kalmasıdır (3). Boy kısalığının büyük çoğunluğu idiyo-patik BK olarak tanımlanan tiptir. İdiyo-patik BK'ında genelde boy hafif kısa (-2- (-2,5) SDS), öykü ve sistemik muayene ile birlikte birinci basamak laboratuvar testleri normal, hedef boy genetik ile uyumlu olup yıllık büyüme hızı (YBH) normaldir (1). İdiyo-patik BK ailevi ve ailevi olmayan şeklinde 2 gruba ayrılır ve bu gruplar puberte gelişimine göre pubertesi normal veya puberte gecikmesi ile birlikte olan şekilde iki alt grup olarak tanımlanır (1). Patolojik BK doğrudan büyüme plağındaki bozukluklara bağlı (primer) gelişebileceği gibi, büyüme plağını dolaylı olarak etkileyerek büyümeyi bozan sorunlara bağlı (sekonder) ortaya çıkabilir. Sekonder büyüme bozuklukları erken tanı alıp tedavi edilmesi durumunda çocuk genetik boy potansiyeline ulaşma şansına sahip olur (4).

Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak hizmet veren bir Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde BK tanısıyla izlenen olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi ve literatür verileri ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Tarih: 21.03.2022, Karar No: 06-02).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde 2011-2020 tarihleri arasında boy kısalığı (BK) tanısıyla izlenen hasta dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Dosyalarında herhangi bir bölümde (anamnez, fizik muayene, tetkik sonuçları vb) eksiklik saptanan hastalar çıkarıldıktan sonra 536 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların izlem dosyalarından tanı yaşı, cinsiyeti, antropometrik ve fizik muayene bulguları, birinci ve ileri düzey laboratuvar tetkikleri, tanı ve tedavi bilgileri kaydedildi.

Çocukların ve ebeveynlerinin boy ölçümleri standart ölçü kurallarına göre ölçüm yapma eğitimi almış tek hemşire tarafından Harpenden stadiometer kullanılarak yapıldı. Ağırlık ölçümleri 100 grama duyarlı terazi kullanılarak yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), hastaların ağırlıklarının boylarının (kg/m²) karesine bölünmesiyle hesaplandı. Boy, kilo ve VKİ SDS puanları Neyzi ve arkadaşları tarafından önerilen Türk standartlarına göre hesaplandı (5).

Boyu yaşa ve cinsiyete göre 3 persentil altında veya -2 standart sapma (SDS) altında olan çocuklar BK olarak tanımlandı. Tüm BK olgularına 1. basamak inceleme olarak; sol el bilek grafisi AP, tam kan sayımı, tam idrar analizi, karaciğer ve böbrek işlevleri, serum elektrolitleri ve kemik paneli (Ca, P, ALP, PTH), serum serbest (s) T4 ve TSH düzeyi, IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri ve doku transglutamidaz IgA ve total IgA düzeyi tetkikleri yapıldı (4).

Ebeveyn boy değerleri mevcut olan hastalar için hedef boy değerleri Tanner yöntemine göre hesaplandı (6). Bu değerlerin SDS'leri Türk standartları (5) kullanılarak hesaplandı. Kemik yaşı tespiti, Greulich Pyle atlası ile çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından sol el-el bilek grafisi kullanılarak yapıldı. Her hasta için tahmin edilen yetişkin boyu, Greulich-Pyle atlası kullanılarak Bayley-Pinneau yöntemi ile hesaplandı (7). Kemik yaşı 7'nin altında olan erkeklerde ve kemik yaşı 6'nın altında olan kadınlarda tahmin edilen yetişkin boyu hesaplanmadı. Tahmin edilen yetişkin boy değerlerinin SDS'si Türk standartlarına göre hesaplandı (4). Çocuklarda orantılı/ orantısız boy kısalığı ayırımı oturma yüksekliği/boy oranı ve kulaç-boy farkı verileri kullanılarak yapıldı (8).

Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresinin SDS'si revize edilmiş Fenton büyüme çizelgesine göre hesaplandı (9). Doğum ağırlığı ve/veya boyu gestasyon yaşına göre -2SD'nin altında olanlar SGA olarak gruplandırıldı.

Boy SDS'si -2 - (-2,5) SDS arası olanlar hafif BK, ≤-2,5 olanlar ağır BK kabul edildi (10). Boy kısalığı sınıflamasında son ESPE sınıflaması ve Neyzi ve ark. (11) önerdiği sınıflama yöntemleri kullanıldı (12). Boy kısalığı idiyo-patik BK, primer BK ve sekonder BK olarak 3 ana gruba ayrıldı. Primer ve sekonder boy kısalıkları patolojik boy kısalıkları olup, bu grupta boy kısalığına yol açan sorun doğrudan büyüme plağı bozukluklarından kaynaklanmış ise primer boy kısalığı, büyüme plağı dışında olan ve büyümeyi dolaylı olarak etkileyen bir sorundan kaynaklanıyor ise sekonder boy kısalığı olarak tanımlandı (4). Primer BK grubunda yer alan sendromların tanısı muayene bulguları ve karyotip analizi ve diğer moleküler yöntemler ile yapıldı. İskelet displazileri tanısı orantısız kısalık, radyolojik bulgular ve genetik analiz sonuçlarına dayanılarak konuldu.

Doğum ağırlığı ve / veya doğum boyu gebelik yaşına göre -2 SDS altında olan, dismorfik bulgusu ve orantısız kısalığı bulunmayan ve 3 yaşına kadar büyüme yakalaması yapamayan olgular idiyo-patik intrauterin büyüme geriliğine bağlı BK olarak tanımlandı.

Sekonder boy kısalığı nedeni olarak endokrin sorunlar açısından serum sT4 düzeyi düşük veya normal olup TSH düzeyi yüksek ise edinsel primer hipotiroidi açısından olgularda tiroid otoantikörleri bakıldı. Serum sT4 düşük, TSH normal veya düşük ise santral hipotiroidi tanısına yönelik olarak hipotalamo-hipofizer bölgeye manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve diğer ön hipofiz hormonları denetlendi.

Sekonder BK olgularında YBH düşük, kemik yaşı geri, 1. basamak laboratuvar incelemelerinde kronik hastalıklara yönelik tetkikleri normal ve ötiroid olanlar serum IGF1 düzeyi düşük veya normal olması durumunda büyüme hormonu (BH) eksikliği açısından 2 farmakolojik (L-dopa, klonidin ya da insülin ile) büyüme hormonu uyarı testi yapılarak değerlendirildi (13,14). İki uyarı testinde doruk BH yanıtının < 10 ng/ml olması durumunda BH eksikliği tanısı konuldu ve hipotalamo - hipofizer bölgenin MR görüntülemesi yapılarak organik nedenler araştırıldı. BH uyarı testlerinde BH yanıtı normal, ancak serum IGF1 düzeyi düşük ise olguya IGF1 jenerasyon testi yapılarak biyoaktif BH eksikliği araştırıldı (15).

Serum IgA düzeyi normal, doku transglutaminaz IgA düzeyi yüksek saptanan olgular çocuk gastroenteroloji uzmanına yönlendirildi. Olgular ince barsak biyopsi sonrası histopatolojik bulgulara dayanılarak çölyak hastalığı (ÇH) tanısı aldı.

Boyu -2- (-2,5) SDS arasında, doğum ağırlığı normal, öykü ve fizik muayene bulgularının yanı sıra 1. basamak tetkikleri normal, boy SDS ve hedef boy SDS arasındaki fark -1,5 SDS'den daha az ve YBH normal olgular idiyopatik BK olarak tanımlandı. İdiyopatik BK grubunda olgu hafif kısa, ebeveynlerden biri veya her ikisinin boyu -2- (-2,5) arasında, ağırlığı normal, KY takvim yaşı ile uyumlu ve öngörülen boy ve hedef boy birbirine yakın ise ailevi BK tanısı aldı. Boy kısalığının yanı sıra ağırlığı da etkilenmiş, pubertesi normal veya gecikmiş, öyküde gecikmiş puberteli ebeveyni olan, KY belirgin geri ancak hedef boy ve öngörülen boyu benzer olan olgu ailevi olmayan (yapısal) BK tanısı aldı (16).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 programı kullanıldı. Kategorik veri setlerine Pearsons ki-kare ve Fisher'in kesinlik testleri uygulandı. Karşılaştırma için Paired t-testi yapıldı ve gruplar arası karşılaştırmalar varyans analizi kullanılarak yapıldı. P değeri <0,05 olduğunda farklılıklar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

BK tanılı 536 olgunun ortalama başvuru yaşı 10,8 ±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. Başvuruda olguların ortalama vücut ağırlığı SDS 2,2 ±1,1 ve ortalama boy SDS -2,8 ±0,8 idi. Olguların 269'u (%50,1) prepubertal, 267'si (%49,9)

pubertaldi. Olguların % 57,1'i (306) ağır BK olup, % 69,3'u (368 olgu; 213 E, 155 K) idiyopatik BK idi. İdiyopatik BK olgularının % 35,2 (185 olgu) ailevi olmayan (yapısal) BK, %34,1 (183 olgu) ailevi BK idi. İdiyopatik BK olgularının yaşlara göre dağılımı değerlendirildiğinde 1-5 yaş arasında 20 olgu (%5,4), 5-10 yaş arasında 83 olgu (%22,6) ve 10-18 yaş arasında 265 (%72) olgu vardı (**Tablo 1**).

Tablo 1 İdiyopatik BK grubunun patolojik BK nedenleri ile karşılaştırılması

	İdiyopatik BK	Patolojik BK	p
Başvuru yaşı, n (%)			
1-5 yaş	20 (5.4)	25 (14.9)	
5-10 yaş	83 (22.6)	47 (28.0)	<0.001
10-18 yaş	265 (72.0)	96 (57.1)	
Cinsiyet			
Erkek	213 (57.9)	83 (49.4)	0.06
Kız	155 (42.1)	85 (50.6)	
Puberte durumu, n (%)			
Prepubertal	173 (47.0)	96 (57.1)	0.03
Pubertal	195 (53.0)	72 (42.9)	
Vücut ağırlığı, SDS			
ortalama±SD	-2.2±0.9	-1.9±1.3	0.01
Boy, SDS			
ortalama±SD	-2.6±0.5	-3.0±1.0	<0.001
Tedavi durumu, n (%)			
Alıyor	5 (1.4)	99 (58.9)	<0.001

Boy kısalığı olgularının % 31,3 (168 olgu) patolojik (primer ve sekonder) BK idi. Yaş dağılımı açısından bakıldığında patolojik BK grubunda 1-5 yaş arasında 25 olgu (%14,9), 5-10 yaş arasında 47 olgu (%28), 10-18 yaş arasında 96 olgu (%57,1) saptandı. **Tablo 2**'de gösterildiği gibi patolojik BK grubunun %11,9 (62 olgu) primer BK, %18,8 (97 olgu) sekonder BK olup, primer BK grubunda en sık nedenler sırasıyla iskelet displazileri % 4, (25 olgu), sendromlar %4,5 (23 olgu ve %2,6 (14 olgu) ile büyümesini yakalayamamış SGA tanılı hastalardı. Sekonder BK grubunda ise en fazla %15,1 (81 olgu) ile büyüme hormonu eksiklikleri saptandı. Sekonder BK nedeni olarak hiçbir olguda kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve tübülöpati saptanmadı.

İdiyopatik BK grubu %69,3 (368 olgu) ile en sık görülen BK grubuydu. İdiyopatik BK grubunu %35,2 (185 olgu) ile ailevi olmayan (yapısal) BK ve %34,1 (183 olgu) ile ailevi BK grubu oluşturdu. İdiyopatik BK grubunun %57,9'u (213 olgu) erkeklerden, %42,1'i (155 olgu) kızlardan oluşuyordu, erkeklerin sayısı fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,06). İdiyopatik BK olgularının %72'sinin (265 olgu) başvuru yaşı 10-18 yaş arasında olup patolojik BK olgularının sadece %57,1'i (96 olgu) bu yaş aralığında başvurmuştu (p<0,001). İki grup arasında puberte durumu ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,03, p=0,06, sırasıyla). İdiyopatik BK grubunun ortalama boy SDS'si -2,6±0,5 ile patolojik BK grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,001).

Tablo 2 Boy kısalığı olgularında altta yatan nedenler ve sıklığı

Etiyolojik Nedenler n (%)	536 (%100)
Primer Boy Kısalığı Nedenleri	62 (%11.9)
Sendromlar	23 (%4.5)
-Turner Sendromu	17 (%3.2)
-Noonan Sendromu	4 (%0.7)
-Prader Willi Sendromu	1 (%0.3)
-Di George Sendromu	1 (%0.3)
İskelet Displazileri	25 (%4.8)
Büyüme Yakalaması Yapamayan SGA	14 (%2.6)
Sekonder Boy kısalığı Nedenleri	97 (%18.8)
Malnutrisyon	3 (%0.6)
Çölyak Hastalığı	7 (%1.8)
Psikososyal Nedenler	4 (%0.8)
Büyüme Hormonu Eksikliği	81 (%15.1)
-BHE (İzole+ÇHHE)	48 (%8.4)
-Biyoinaktif BH	29 (%5.4)
-BH Duyarsızlığı	1 (%0.3)
-Organik Nedenler	3 (%0.6)
Diğer Endokrin Bozukluklar	2 (%0.4)
-Hipotiroidi	2 (%0.4)
İdiyopatik Boy Kısalığı Nedenleri	368 (%69.3)
Ailevi Boy Kısalığı	183 (%34.1)
Ailevi Olmayan Boy Kısalığı	185 (%35.2)

BHE; büyüme hormonu eksikliği, SGA; small for gestasyonel age, BH; büyüme hormonu, ÇHHH; Çoklu hipofiz hormon eksikliği

TARTIŞMA

Çocukluk çağında sağlığın en önemli göstergesi olan büyüme genetik, çevresel, hormonal ve beslenme gibi etmenlerin etkisi altındadır. Özellikle beslenme süt çocukluğu döneminde büyümeyi en çok etkileyen etmen olup, bu dönemin ardından genetik ve hormonların etkisi daha belirgin olur (2). BK altta yatan bir hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi, büyüme hormonu- IGF1 eksenindeki bozukluklara bağlı gelişen izole bir hastalık da olabilir. Bu nedenle boy kısalığının erken tanınması ve altta yatan sorunun tedavisi çocuğun hedef boy potansiyeline ulaşması açısından çok önemlidir (17).

Boy kısalığı etiyolojisine yönelik çalışmalarda en sık neden olarak İBK saptanmıştır (18, 19) Ankara ilinde 385 çocuğun geriye yönelik incelendiği bir çalışmada Demirel ve ark. (20) idiyopatik boy kısalığını %71,1 olarak bildirmişlerdir. Türkiye’de prospektif olarak yapılan 25 çocuk endokrin merkezinden katıldığı bir çalışmada 1658 kısa boylu çocuk değerlendirilmiş ve idiyopatik boy kısalığı %44,1 olarak bildirilmiştir (21). İdiyopatik boy kısalığı oranları, çalışma yöntemlerindeki farklılıklar gibi değişik sebeplerle farklı oranlarda bildirilmiş olsa da tüm çalışmalarda boy kısalığının en sık nedeni olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak BK olgularının en sık nedeni % 69,3 ile idiyopatik BK (% 34,1 ailevi ve % 35,2 ailevi olmayan tip) idi.

Büyüme plağında yer alan kondrosit hücresi, ekstrasellüler matriks proteinleri ve hücre içi sinyalizasyon mekanizmalarında oluşan herhangi bir bozukluk büyümeyi doğrudan etkileyerek boy kısalığına yol açar ve primer boy kısalığı veya primer büyüme bozukluğu olarak adlandırılır (18). Bu grup içinde sendromlar, kromozom anomalileri, intrauterin büyüme geriliği ve iskelet displazileri yer alır (22). Primer BK için kesin tedavi olmamakla birlikte bu grupta yer alan hastalıkların erken tanınması ve büyüme hormonu kullanılması erişkin boy potansiyelinin artmasını sağlar. Primer BK olgularında özellikle Turner sendromu gibi kromozom anomalileri, Noonan sendromu ve Prader Willi sendromu gibi tek gen hastalıkları veya idiyopatik intrauterin büyüme geriliğinin tanınması bu olguların BH tedavisinden daha uzun süre yararlanmalarını ve erişkin boy potansiyelinin artmasını sağlar. Esen ve ark.(23) “kısa boylu olma” şikayeti ile başvurmuş 1241 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada %2,9 (28 olgu) sendromik hastalıklar, %0,7 (7 olgu) iskelet displazisi, %2 (19 olgu) IUGR olduğunu bildirmişlerdir. Uçkun ve ark. (10) ağır boy kısalığı olan 320 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada olguların %13,1’ini (42 olgu) sendromlar, %12,8’ini (41 olgu) iskelet displazileri ve %3,75’ini (12 olgu) SGA vakalar olarak rapor etmişlerdir. İlk çalışmada boy kısalığı şikayeti ile başvurmuş tüm çocuklar çalışmaya alınmışken, ikinci çalışmada ağır boy kısalığı olanların çalışmaya alınması iki çalışma arasındaki farklı sonuçların sebebi olabilir. Biz çalışmamıza iki çalışmadan da farklı olarak boy kısalığı tanısı kesinleşmiş, hem ağır ve hem hafif BK’lı tüm vakalar dahil edildi, bu nedenle primer BK nedenleri arasında %4,5 sendromlar, %4,8 iskelet displazileri, % 2,6 SGA olgu ile farklı oranlar saptadık.

Büyüme plağı dışında ortaya çıkan sorunlar büyüme plağını dolaylı olarak etkileyerek büyümeyi olumsuz etkiler ve büyüme bozukluğuna ve boy kısalığına neden olur. Bu duruma sekonder büyüme bozuklukları veya sekonder boy kısalığı denir (22). Sekonder BK nedenleri kronik inflamatuvar hastalıklar, beslenme bozuklukları, malabsorbsiyon, psikosozyal sorunlar ve endokrin bozukluklardır (18,22). Sekonder BK yapan neden saptanır ve tedavi edilirse BK olan çocuk hızla büyüme yakalaması yaparak erişkin boy potansiyeline ulaşabilir (24). Sekonder BK yapan nedenlerin erken tanınması ve tedavisi çocuklarda büyümenin izlenmesi ile mümkün olur (25). Çalışmamızda sekonder BK sıklığı % 18,8 (97 olgu) idi, %15,5 (84 olgu) endokrin patolojiler nedeniyle gelişmişti. Sekonder boy kısalığı nedenleri arasında en sık neden endokrin sorunlar olup, bu grup içinde BH eksikliği birinci sırada yer almaktadır. Çalışmamızda sekonder BK tanısı ile izlenen olguların %15.1’i BH eksikliği tanısı almıştır. Edinsel hipotiroidi etiyolojik nedenler arasında yalnızca %0,4 (2 olgu) idi. Edinsel hipotiroidi görülme sıklığı daha fazla olmasına karşın, büyümede duraklama ve boy kısalığı oluşumuna neden olması için daha uzun süre geçmesi gerektiğinden, olgularda boy kısalığı dışında hipotiroidi bulgularının erken ortaya çıkması daha erken tanı ve tedaviyi mümkün kılmaktadır.

Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi aslında , endokrin hastalıkları boy kısallığının nadir nedenleri arasındadır. Farklı çalışmalarda %5- %35 arasında geniş bir aralıkta değişen oranlar bildirilmiştir (26,27,28). Ayrıca olgularımızda BHE endokrinolojik nedenlerin %59.2'sini, boy kısallığı olan çocuk ve ergenlerin %8.4 'ünü oluşturmaktaydı. Bu bulgular, Lashari ve ark. (27) çalışmalarına benzerdi. Boy kısallığı olan çocuklarda BHE prevalansı belirgin şekilde değişkenlik göstermekte ve %2,8 ile %69 arasında değişmektedir (28, 29). Ancak bu çalışmaların çoğu, endokrin bozukluklarının sıklıkla takip edildiği endokrin polikliniklerinde yürütülmüştür. Yüksek oranların tespit edilmesinde bu durum dikkate alınmalıdır.

Çölyak hastalığı sekonder BK nedenlerinden biri olup, boy kısallığı etiolojisine yönelik yapılan 1. basamak tetkiklerde mutlaka araştırılması önerilir (30). Çölyak hastalığı büyük çocuklarda gastrointestinal sistem bulguları olmadan yalnızca boy kısallığı ile bulgu verebilir (31). Bir çalışmada çölyak hastaları arasında BK sıklığı %54,9 saptanmıştır (30). Boy kısallığı etiolojilerinin değerlendirildiği ülkemizden yapılmış çalışmalarda %2,6- %4,9 gibi oranlar bildirilmiştir (10,23). Çalışmamızda sekonder BK nedenleri arasında literatüre uyumlu olarak %1,8 oranı ile ikinci sırada çölyak hastalığı saptanmıştır. Boy kısallığı olan çocuklarda ağırlık normal bile olsa çölyak hastalığı araştırılması gerekmektedir. Sekonder BK grubunda kronik hastalıklar arasında kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği ve tübülöpati gibi sorunlara bağlı BK sıklığı oldukça az görülür (10,23). Bununla birlikte BK olan çocukların tümünde serum elektrolitleri, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeylerinin bakılması önerilmektedir (32). Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı kronik karaciğer hastalığı veya tübülöpatiyeye bağlı sekonder BK tanısı alan olgu yoktu. Bu bulguya dayanarak BK olgularında 1. basamak tetkiklerinde özellikle hastanın ayrıntılı öykü ve fizik muayenesinde kronik hastalığı düşündürecek bulgu yoksa ve ağırlığı normal ise 1. basamak tetkiklerde serum elektrolit, kemik paneli, karaciğer ve böbrek işlevlerine yönelik testlerin istenmesi gerekli olmayabilir. Bu varsayımı desteklemek açısından daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

İlk 3 yaşta görülen BK nedenleri daha çok, malnütrisyon, ve Çölyak hastalığı gibi nedenlerle beslenme durumunun olumsuz etkilenmesi, nutrisyon yetersizliklerine bağlı raşitizm ve SGA doğum gibi sekonder sebepler olabilir bununla birlikte özellikle ağır boy kısallıklarında kemik displazileri gibi primer BK nedenleri de akılda tutulmalıdır (10). Bizim çalışmamızda %8,3 ile sadece 45 hasta 1-5 yaş arasındaydı. Bunların %17,7 (8olgu) orantısız BK idi.

Song ve ark. (18) yaptıkları çalışmada ailesel boy kısallığı grubunun ortalama başvuru yaşının patolojik boy kısallığı etioloji grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Uçkun ve ark. (10) yaptığı başvuru sırasındaki yaş gruplarının dağılımının analizi, orantısız boy kısallığı (iskelet displazileri, ışınlama, raşitizm) ve bü-

yümeği yakalayamayan SGA vakalarının 5 yaşın altında ortaya çıktığını ortaya koydu. Öte yandan, endokrin bozukluklar 5 yaşından sonra, kronik hastalık, yetersiz beslenme ve idiyopatik boy kısallığı vakalarının 10 yaşından sonra ortaya çıktığını gösterdiler. Bütün bu çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımıza benzer şekilde idiyopatik boy kısallığı grubunun ortalama başvuru yaşının diğer etioloji gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

SONUÇ

BK olgularının büyük çoğunluğu, idiyopatik BK grubunda yer almakla birlikte, patolojik BK grubunda primer BK nedeni olarak en sık sendromlar ve kromozom anomalileri, sekonder BK nedeni ise BH eksikliği ve çölyak hastalığı saptanmıştır. Özellikle erken tanı ve tedavi bazı primer BK olgularının BH tedavisi ile erişkin boy potansiyelinin artmasını, sekonder BK olgularının ise erişkin potansiyeline ulaşmasını sağlayabilir. Ayrıca BK olgularında istenecek birinci basamak incelemelerin yeniden gözden geçirilerek yapılandırılmasına yönelik geniş serili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Tarih: 21.03.2022, Karar No: 06-02).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110.
2. Lipman TH, Hench K, Logan JD, DiFazio DA, Hale PM, Singer-Grannick C. Assessment of growth by primary health care providers. *J Pediatr Health Care.* 2000;14:166-71
3. Rani D, Shrestha R, Kanchan T, Krishan K. Short Stature. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32310491.
4. Chiarelli F, Primavera M, Mastromauro C. Evaluation and management of a child with short stature. *Minerva Pediatr.* 2020 Dec;72(6):452-61.
5. Neyzi O, Gunoz H, Furman A. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2008;51:1-14.

6. Tanner JM, Goldstein H, Whitwhouse RH. Standards for children's height at age 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child.* 1970;45:755-62.
7. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the GreulichPyle hand standart. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
8. Bundak R, Bas F, Furman A, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 861-9.
9. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and metaanalysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
10. Uçkun U, Bas F, Poyrazoglu S, Şükür M, Darendeliler F, Bundak R. Üçüncü basamak bir pediatrik endokrinoloji merkezinde izlenen ağır boy kısalığı olgularının etiyolojik değerlendirmesi. *Çocuk Derg* 2019;19:63-76.
11. Neyzi O, Bundak R, Darendeliler F, Günöz H. Büyüme Gelişme ve Bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri Cilt 1*, 4th ed, Istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010:89-149.
12. Jan M Wit. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3): 212-4.
13. Tillmann V , Buckler JM, Kibirige MS, et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*1997;82:531-5
14. Hindmarsh PC, Cole TJ. Evidence-based growth hormone therapy prediction models. *J Pediatr Endocrinol Metab*2000;13:1359-64
15. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1024-7.
16. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1787-96.
17. Vyas V, Menon RK. Management of Short Stature: Use of Growth Hormone in GH-Deficient and non-GH-Deficient Conditions. *Indian J Pediatr.* 2021;88(12):1203-8.
18. Song KC, Jin SL, Kwon AR, et al. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20:34-9.
19. Papadimitriou A, Douros K, Papadimitriou DT, Kleantous K, Karapanou O, Fretzayas A. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. *J Paediatr Child Health.* 2012;48:263-7.
20. Demirel D, Bideci A, Çamurdan MO, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:39-43.
21. Darcan S, Arslanoglu I, Isguven P et al. Etiological and auxological profile of short stature in pediatric endocrine clinics in the year of 2005: an attempt for a more accurate classification of short stature. *Horm Res Paediatr* 2007;68:162.
22. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth hormone research society international perspective. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 1-14.
23. Esen İ, Yalçın EM, Ökdemir D. Bir Çocuk Endokrinoloji Ünitesinde Boy Kısalığı olan Çocukların Etiyolojik Dağılımı. *Firat Med J* 2020; 25(3):147-51
24. Golden MH. Is complete catch-up possible for stunted malnourished children? *Eur J Clin Nutr.* 1994;48 Suppl 1:S58-70.
25. Scherdel P, Salaün JF, Robberecht-Riquet MN, et al. European Confederation of Primary Care Paediatricians Research Group; Chalumeau M. Growth monitoring: a survey of current practices of primary care paediatricians in Europe. *PLoS One.* 2013;8(8):e70871.
26. Al-Jurayyan NNA, Mohamed SH, Al Otaibi HM, et al. Short stature in children: pattern and frequency in a pediatric clinic, Riyadh, Saudi Arabia. *Sudan J Paediatr* 2012;12:79-83.
27. Lashari SK, Korejo HB and Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci* 2014;30:858-61.
28. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35.
29. Zayed AA, Mustafa Ali MK, Al-Ani MA, et al. The prevalence of isolated growth hormone deficiency among children of short stature in Jordan and its relationship with consanguinity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:876-82.
30. Muhammad A , Arif N, Wajid KK, et al. Short Stature and Celiac Disease in Children (5 to 16 Years) Presenting at a Tertiary Care Hospital in Peshawar. *Cureus.* 2022;14(6):e26099.
31. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):561-71.
32. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W. On behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(4):223-40.