



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NADİR HASTALIKLARDAKİ ENDOKRİN
BOZUKLUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çisen MORGÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Firdevs BAŞ

İSTANBUL

2023



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

**NADİR HASTALIKLARDAKİ ENDOKRİN
BOZUKLUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çisen MORGÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Firdevs BAŞ

İSTANBUL

2023

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık sınavına girmeye karar verdiğim andan itibaren hedefime yerleştirdiğim İstanbul Tıp Fakültesi 'nde tıpta uzmanlık eğitimi yolculuğum süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı 'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Uzman olmak yolundaki yolculuğumda ve tıpta uzmanlık tezi olarak hazırladığım bu çalışmamda hoşgörülü yaklaşımı ile her daim yol göstericim olan, bilgi ve deneyimlerinden sonsuz faydalandığım, aynı zamanda çalışma disiplini ve iletişimini her zaman kendime örnek aldığım çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş 'a,

Çalışmamı yürüttüğüm bu zorlu ve uzun süreçte ne zaman yardıma ihtiyacım olsa beni desteksiz bırakmayan başta Doç. Dr. Melek Yıldız 'a olmak üzere Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı 'nın çok sevdiğim ve saygı duyduğum uzmanlarına ve arşiv görevlisi Bülent Yavuz 'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, her birinden çok şey öğrendiğim tüm uzman abi ve ablalarım, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Çalışmaya başladığım ilk günden bugünlere kadar beraber geldiğimiz eş kıdem arkadaşlarım Leyla, Hülya, Bahar, Hilal ve Fatih 'e, bende her birinin yeri apayrı olan dostlarım Ceren, Ece, Buse, Şeyma, Şebnem, Hümeysra ve Arife 'ye,

Hayatımın en güzel, en mutlu zaman dilimi olması gereken son 1,5 yılımı manevi anlamda en zorlu hale getiren "hayatın tüm cilveleri" karşısında, düştüğüm yerden kalkmam için her daim elini uzatan ve tam da bu sürece denk gelen tez çalışmam boyunca elinden gelen yardımı esirgemeyen kan bağıyla değil ama gönül bağıyla kardeşim Sinem 'e,

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de keyifli ve güvenli bir liman olarak sayısız sığındığım ikinci ailem olan çok sevdiğim enişteme, küçük kız kardeşim ve meslektaşım Elif 'e ve en küçüğümüz olmasına rağmen sevgi dolu kollarıyla bizi kocaman saran Aybars 'a,

Hayat serüvenimin her anına tanıklık edip bana her zaman en doğru yolu göstermeye çalışan, tüm doğru ve yanlışlarımla beni sevgi ve şefkatle kucaklayan, varlıklarıyla tabiri caizse dağ gibi yanımda olan, haklarını ne yapsam ödeyemeyeceğim canım annem ve canım babama,

Veee son olarak da hayatıma beklenmedik bir anda sürprizli bir giriş yaparak bana asla tahmin edemeyeceğim çok özel duygular yaşatan, gözlerimin içini güldüren bu süreçteki en tatlı engelim ve en büyük motivasyon kaynağım canım oğluma,

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Çisen MORGÜL – İSTANBUL 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. NADİR HASTALIKLAR.....	7
2.1.1. Nadir Hastalıkların Tanımı	7
2.1.2. Nadir Hastalıkların Epidemiyolojisi.....	9
2.1.3. Nadir Hastalıkların Nedenleri.....	10
2.1.3.1. Genetik Nedenleri.....	11
2.1.3.2. Diğer Nedenler	12
2.1.4. Nadir Hastalıklardan Korunma, Hastalıkların Teşhisi ve Tedavileri.....	13
2.1.4.1. Korunma	13
2.1.4.2. Teşhisi.....	15
2.1.4.3. Tedavisi.....	16
2.1.5. Bazı Nadir Hastalıklar	18
2.1.5.1. 3M Sendromu.....	18
2.1.5.2. Nörofibromatozis Tip 1	19
2.2. ENDOKRİNOLOJİK DEĞERLENDİRME: BÜYÜME ve ERGENLİK.....	21
2.2.1. Normal Büyüme.....	21
2.2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi.....	22

2.3. ENDOKRİN BOZUKLUKLAR	30
2.3.1. Boy Kısaldığı	30
2.3.2. Osteoporoz.....	32
2.3.3. Obezite.....	36
2.3.4. Diyabet ve İnsülin Direnci.....	37
2.3.5. Tiroid Hastalıkları	39
2.3.5.1. Hipotiroidi.....	39
2.3.5.2. Hipertiroidi ve Etiyolojisi	41
2.3.6. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları.....	42
3. ÇALIŞMANIN AMACI	45
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
4.1. OLGULARIN TANIMLANMASI.....	46
4.2. ANKET ÇALIŞMASI	47
4.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	47
4.4. ETİK KURUL	48
4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
5. BULGULAR	49
6. TARTIŞMA	124
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	140
8. KAYNAKLAR.....	142
9. EKLER.....	156

TABLolar

Tablo 1. ESPE sınıflandırmasına göre boy kısalığının nedenleri	31
Tablo 2. 2-18 Yaş Aralığında Obezite Sınıflandırması	37
Tablo 3. Yetişkinlerde Obezite Sınıflandırması	37
Tablo 4. Hipotiroidi etiyolojisi	40
Tablo 5. Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozukluklara Genel Bakış	50
Tablo 6. 3M Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve bazı klinik özellikleri	57
Tablo 7. Nörofibromatozis Tip 1 tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	58
Tablo 8. Netherton Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ..	60
Tablo 9. Kabuki Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	61
Tablo 10. Joubert Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	63
Tablo 11. Kleidokraniyal Displazi Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	65
Tablo 12. Osteoporoz – Psödoglioma Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	67
Tablo 13. VACTERL tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	69
Tablo 14. Berardinelli Seip Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	70
Tablo 15. Gorham-Stout Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	71
Tablo 16. Gorlin Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	73

Tablo 17. Hallermann Streiff Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	74
Tablo 18. Larsen Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	75
Tablo 19. Robinow Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	76
Tablo 20. Rothmund Thomson Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	77
Tablo 21. Schwartz Jampel Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	78
Tablo 22. Soft Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	79
Tablo 23. Spondiloepifizyal Displazi Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	80
Tablo 24. Trikorinofalangeal Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	81
Tablo 25. Landau-Kleffner Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	82
Tablo 26. Olmsted Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	83
Tablo 27. Alstrom Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	84
Tablo 28. Norrie Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	85
Tablo 29. Pfeiffer Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	86
Tablo 30. Perrault Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	87
Tablo 31. Schimke Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	88
Tablo 32. Frasier Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	89

Tablo 33. Crouzon Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	90
Tablo 34. Warburg Micro Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	91
Tablo 35. De Barsy Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	93
Tablo 36. Galloway Mowatt Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	94
Tablo 37. Crisponi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	95
Tablo 38. Stickler Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	96
Tablo 39. Watson Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	97
Tablo 40. Trikotiyodistrofi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	99
Tablo 41. Axenfeld-Rieger Sendromu Tip 3 tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	100
Tablo 42. Lowe Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	101
Tablo 43. Spondilometafizer Displazi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	102
Tablo 44. Geroderma Osteodisplastika Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	103
Tablo 45. Saethre Chotzen Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	104
Tablo 46. Escobar tip Multiple Pterygium Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	105
Tablo 47. Waardenburg Shah Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	106

Tablo 48. Floating Harbor Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	107
Tablo 49. Larsen Like Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	108
Tablo 50. Fraser Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	109
Tablo 51. Aarskog Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ..	110
Tablo 52. Melnick Needles Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	111
Tablo 53. Camurati Engelmann Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	112
Tablo 54. Pknodizostozis Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	113
Tablo 55. Klippel-Feil Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	114
Tablo 56. Ayme Gripp Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	115
Tablo 57. Spondilokostal Dizostozis Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri.....	116
Tablo 58. Ohtahara Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri .	117
Tablo 59. Spondilo-oküler Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	118
Tablo 60. Hipokondroplazi tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	119
Tablo 61. Marden-Walker Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	120

Tablo 62. Noonan Sendromu Benzeri Bozukluk tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ölçümler	121
Tablo 63. Costella Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ...	122
Tablo 64. Peutz Jeghers Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri	123

ŞEKİLLER

Şekil 1. 0-17 Yaş Türk Kız ve Erkek Çocuklarının Standart Boy ve Ağırlık Persantil Eğrileri	25
Şekil 2. Ortadan Sapma (Standart Sapma, Gauss) Eğrisi	26
Şekil 3. Erkeklerde Testis Gelişmesi ve Pubis Kılınması Evreleri	28
Şekil 4. Kızlarda Meme Gelişmesi Ve Pubis Kılınması Evreleri	29
Şekil 5. Osteoporoz Tanımı	34
Şekil 6. Kuşkulu Genital Yapı ile İlişkili Cinsiyet Gelişim Bozukluklarının Sınıflandırılması	44
Şekil 7. Hasta Seçiminde Akış Şeması	46

KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devleti
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AGA	Gebelik Yaşına Göre Normal Doğum Ağırlıklı
ark.	arkadaşları
BH	Büyüme Hormonu
BHE	Büyüme Hormonu Eksikliği
BHUT	Büyüme Hormonu Uyarı Testi
CDC	Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
CGB	Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EP	Erken Puberte
FDA	Food & Drug Administration
GP	Geçikmiş Puberte
HG	Hipogonadizm
HPO	Human Phenotype Ontology
IOTF	Uluslararası Obezite Çalışma Grubu
IRDIRC	Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu

İD	İnsülin Direnci
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
LGA	Gebelik Yaşına Göre Büyük
Mikro P	Mikropenis
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCHS	Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi
NF 1	Nörofibromatozis tip 1
NIH	Uluslararası Sağlık Enstitüsü- ‘‘National Institute of Health’’
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
ORT	Ortalama
PT	Prematür Telarş
SD	Standart Deviasyon
SDS	Standart Deviasyon Skoru
SGA	Gebelik Yaşına Göre Küçük
T.C	Türkiye Cumhuriyeti
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

NADİR HASTALIKLARDAKİ ENDOKRİN BOZUKLUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Nadir hastalıklar; toplumda görülme sıklığı düşük, kronik, ilerleyici ve çoğunlukla yaşamı tehdit eden hastalıklardır. Bu hastalıklara büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, puberte bozuklukları, obezite, diyabet vb çok çeşitli endokrinolojik bozukluklar eşlik edebilmektedir. Esas hastalıkları nedeni ile ciddi sağlık sorunları olan hastaların endokrinolojik sorunlarının tanınması ve kontrol altına alınması sağlık haline ve yaşam kalitesine olumlu katkı sağlayabilmektedir.

Çalışmanın amacı: Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na nadir hastalığı tanısı ile izlenirken gönderilen hastalarda endokrinolojik bozukluklar ve sıklıklarının belirlenmesi ve bu bozuklukların kontrol altına alınmasının önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine getirilen, endokrin sistem dışı nadir hastalık tanısı konmuş olan, 0-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak, dosya kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Hastaların başvuru ve izlem sırasındaki antropometrik ölçümleri, klinik ve bazı laboratuvar özellikleri incelenmiştir. Eşlik eden endokrinolojik hastalıklar, hastalık bulguları, muayene özellikleri, takip ve tedavi yaklaşımları kaydedilmiştir. Çocuk Endokrinoloji arşivindeki hem takibi devam eden hastaların dosyaları hem de 18 yaşını doldurduğu için İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'na sevki yapılmış, takibi sonlandırılan hastaların dosyaları olmak üzere toplam 763 dosya tarandı. Bu hastalar içinden nadir hastalık tanımına uyan 245 hasta dosyası incelendi. Endokrin sistem ile ilgili nadir hastalığı olan 93 hasta çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 152 hastadan en az 2 poliklinik başvurusu olan 100 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Verilerin analizi için SPSS 23 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 100 vaka 59 farklı nadir hastalığa sahipti. Hastaların %53'ü (n: 53) kız, %47'si (n: 47) erkekti. Hastaların endokrin polikliniğine başvuru

yaşı ortalaması \pm SD /medyan (alt-üst sınır) $6,7\pm 4,61 / 6$ (0,08-17) yıl olarak saptandı. Nadir hastalık ve eşlik eden endokrinolojik bozukluklar açısından incelendiğinde; hastaların çoğunluğunun (%73) boy kısalığı şikâyetiyle başvurduğu görüldü. Endokrin bozukluklar görülme sıklıkları; büyüme hormonu eksikliği %43, osteoporoz % 17, osteopeni % 10, hipotiroidi % 10, insülin direnci % 6, obezite ve cinsiyet gelişim bozukluğu %4 olarak belirlendi. Büyüme hormonu eksikliği belirlenen hastaların çoğunda büyüme hormonu tedavisi ile erişkin boyunda iyileşme saptanmıştı. Hipotiroidi, gecikmiş puberte vb endokrinolojik bozukluklar için tedavi verilmişti. Tüm bu tedavilerin hastalarda olumlu etkileri olduğu gözlenmişti.

Sonuç: Nadir hastalık tanılı vakalar çok disiplinli olarak takip edilmeli, özellikle de çeşitli endokrinolojik bozukluklar açısından aralıklı olarak taranmalıdır. Büyüme ve puberte bozuklukları nadir hastalıklara en sık eşlik eden bozukluklar arasında yer almaktadır. Bu endokrinolojik sorunların tanınması aynı zamanda tedavi ve kontrol edilmesi imkânını da sağlamaktadır. Böylece hastaların sağlık durumu, yaşam kalitesi ve yaşam süresi olumlu yönde etkilenebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Nadir Hastalık, Boy Kısalığı, Diyabet, Hipotiroidi, İnsülin Direnci, Obezite, Osteoporoz, Cinsiyet Gelişim Bozuklukları, Puberte Bozuklukları.

ABSTRACT

EVALUATION OF ENDOCRINE DISORDERS IN RARE DISEASES

Introduction: Rare diseases are chronic, progressive and often life-threatening diseases with low prevalence in society. These diseases can be accompanied by a wide variety of endocrinological disorders, such as growth hormone deficiency, hypothyroidism, puberty disorders, obesity, diabetes, etc. Recognizing and controlling endocrinological problems in patients with serious health problems due to their underlying diseases can make a positive contribution to their health and quality of life.

Purpose of the study: It was aimed to determine endocrinological disorders and their frequencies in patients sent to the Department of Pediatric Endocrinology while being monitored with a diagnosis of rare disease, and to draw attention to the importance of controlling these disorders.

Patients-Methods: Patients between the ages of 0-18, who were brought to the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine and diagnosed with a rare disease outside the endocrine system, were included in the study. The study was conducted retrospectively by examining file records. Anthropometric measurements, clinical and some laboratory characteristics of the patients during admission and follow-up were examined. Accompanying endocrinological diseases, disease findings, examination characteristics, follow-up and treatment approaches were recorded. A total of 763 files were scanned in the Pediatric Endocrinology archive, including the files of patients whose follow-up continues and the files of patients who were referred to the Department of Internal Medicine Endocrinology because they were over 18 years old and whose follow-up was terminated. Among these patients, 245 patient files that met the definition of rare disease were examined. 93 patients with rare diseases related to the endocrine system were not included in the study. Of the remaining 152 patients, 100 children with at least 2 outpatient clinic applications were included in the study. SPSS 23 package program was used to analyze the data.

Results: The 100 cases included in our study had 59 different rare diseases. 53% (n: 53) of the patients were female and 47% (n: 47) were male. The mean age of the patients at presentation to the endocrine clinic was found to be \pm SD / median (lower-upper limit) $6.7 \pm 4.61 / 6$ (0.08-17) years. When examined in terms of rare diseases and accompanying endocrinological disorders; It was observed that the majority of patients (73%) presented with complaints of short stature. Frequency of endocrine disorders; growth hormone deficiency was determined as 43%, osteoporosis as 17%, osteopenia as 10%, hypothyroidism as 10%, insulin resistance as 6%, and obesity and sex development disorder as 4%. In most of the patients with growth hormone deficiency, improvement in adult height was detected with growth hormone treatment. Treatment was given for endocrinological disorders such as hypothyroidism, delayed puberty, etc. All these treatments were observed to have positive effects.

Conclusion: Cases diagnosed with rare diseases should be followed in a multidisciplinary manner and should be screened intermittently, especially for various endocrinological disorders. Growth and puberty disorders are among the most common accompanying disorders. By recognizing these disorders, it is possible to treat and control the disorder. Thus, patients' health status, quality of life and life expectancy can be positively affected.

Key words: Rare Disease, Short Stature, Diabetes, Hypothyroidism, Insulin Resistance, Obesity, Osteoporosis, Disorders of Sex Development, Pubertal Disorders.

1. GİRİŞ

Günümüzde epidemiyolojik dönüşümle beraber birçok yeni hastalık ortaya çıkmıştır. Bu hastalıkların görülme sıklığı ve dağılımı bölgeden bölgeye ve zamana göre farklılıklar göstermektedir. Yapılan tıbbi araştırmalar sonucunda kimi hastalıkların diğerlerine göre daha az sayıda bireyi etkilediği belirlenmiştir. Bununla beraber bu hastalıkların kronik özellikte olması da dikkat çekicidir. Kronik hastalıklar, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından 2003 yılında “Çoğunlukla tamamıyla iyileşmesi mümkün olmayan, süreklilik göstererek yavaş ilerleyen veya ataklarla seyreden, çoğu kez kalıcı sakatlığa yol açan, oluşmasında sosyoekonomik, kişisel ve genetik etkenlerin rol oynadığı ve genellikle bulaşıcı olmayan karakterdeki hastalıklar” olarak tanımlanmıştır (1).

Kronik hastalıkların epidemiyolojisine bakıldığında ise dünyada pek çok kişide bu hastalıklar görülse de, bazı kronik hastalıkların görülme sıklığının az olduğu dikkat çekmektedir. Amerikan Nadir Bozukluklar İçin Ulusal Organizasyonu'nun (NORD) (2011) tanımına göre bu hastalıklar, genel nüfusa kıyasla az sayıda insanda görülen hastalıklar olup Avrupa'da 1/2000 kişide görülen, “nadir hastalıklar” olarak kabul edilmektedir (2).

Nadir hastalıklar, çoğunlukla kronik ve ilerleme özelliği olan ciddi hastalıklardır. Bu yapıdaki çoğu hastalık genetik bozukluklardan kaynaklanmakta olup, yaşam standardını önemli ölçüde etkiler ve fiziksel ile zihinsel yetenekleri zayıflatır. Nadir hastalıkların etkileri farklı olmakla birlikte bu özelliği ile hem tanı alan birey hem aile ve sosyal çevre hem de toplum açısından pek çok güçlüğü beraberinde getirir (3).

Bu özellikteki hastalıklar, farklı ülkeler tarafından görülme sıklığına dair bir eşik değerle sınıflandırılmakta ve sağlık yetimleri (orphan disease) olarak adlandırılmaktadır. Dünya çapında on bin farklı nadir hastalık türünün bulunduğu ve tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişinin bu hastalıklarla mücadele ettiği düşünülmektedir (4).

Nadir hastalıklar hem çocukluk hem de yetişkinlik döneminde görülebilmektedir. Ancak hastalıkların büyük bir çoğunluğu çocukları etkilemekte ve bu hastaların %30'u beş yaşından önce hayatını kaybetmektedir (4).

Bu çalışmada amaç; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na nadir hastalığı tanısı ile izlenirken gönderilen hastalarda endokrinolojik

bozukluklar ve sıklıklarının belirlenmesi ve bu bozuklukların kontrol altına alınmasının önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NADİR HASTALIKLAR

2.1.1. Nadir Hastalıkların Tanımı

Nadir hastalıklar yaşamı tehdit eden, kronik olan, ilerleyici, çoğunlukla sakat bırakan ve dejeneratif hastalıklar olarak ifade edilmektedir. Nadir hastalıklar uzun bir süre görmezden gelinmekle birlikte günümüzde bu hastalıklar tıbbi ve toplumsal açıdan dikkat çekmeye başlamıştır. Araştırmacılar ve sağlık politikaları oluşturucular tarafından üzerinde çalışılması gereken ve giderek önemi artan bir alan haline gelmiştir. Nadir hastalıklar sonucu oluşan bozukluklar, uzun süreli sakatlıklara sebep olması ve yaşam süresini kısaltması ile insani ve sosyal olarak yüksek maliyetler yaratması açısından halk sağlığı üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır (5).

"Nadir hastalık" terimi, herhangi bir toplumda, o toplumun genel nüfusuna göre az sayıda insanda ortaya çıkan, belirli bir sıklığın altında olan rahatsızlıklar olup bu hastalıklara bağlı olarak karşılaşılan sorunları tanımlamak için kullanılır. Bir hastalığın nadir olarak tanımlanabilmesi için sıklığının toplumda düşük olması, yaygın hastalıklara kıyasla çok daha az insanı etkilemesi gerekir. Avrupa ülkelerinde 2000'de 1 ya da daha az sıklıkta görülen, çoğu ilerleyici, metabolik, kronik ve bazıları ölümcül olabilen hastalıklar, nadir hastalık olarak tanımlanmaktadır (6).

Literatürde nadir hastalıklarla ilgili olarak yapılmış pek çok tanım bulunmaktadır. Bu tanımlar ülkeden ülkeye göre farklılık göstermekle birlikte, dünya genelinde kabul görmüş tek bir nadir hastalık tanımı bulunmamaktadır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de Food & Drug Administration (FDA) (2018) nadir hastalığı 200.000'den az kişiyi etkileyen bir durum olarak tanımlarken, Japonya'da ise toplumda 50.000'den daha az kişiyi etkileyen ya da 2500 kişiden 1'ini etkileyen hastalık olarak tanımlanmaktadır (7).

Nadir hastalıkların ortaya çıkardığı zorluklara ilişkin farkındalığın artması ve bu zorlukların üstesinden gelmek için yeni çözüm arayışlarının artmasıyla birlikte, bu zorlukların ve tedavilerin araştırılmasında uluslararası işbirliği önem kazanmaktadır. Bu bağlamda ilk kez 2005 yılında Stockholm'da "Uluslararası Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Konferansı" düzenlenmiştir. Bu konferans ve sonrasında devam eden iş birliği sayesinde Avrupa ve

ABD'deki yetim ilaç tanımları uyumlaştırılmış ve yeni tedaviler üzerine çalışılması için de uygun ortam oluşturulmuştur (8).

Nadir hastalıkların çoğunda (Kondrodizplazi, Rett Sendromu, Neurofibromatosis, Proksimal Spinal Musküler Atrofi/SMA, Osteogenezis İmperfekta) belirtiler doğum sırasında ya da çocukluk döneminde ortaya çıkar ve ilerleyici seyrederek. Bazılarında ise ilk belirtiler (Crohn hastalığı, ALS, Charcot-Marie-Tooth, Kaposi Sarkomu ve Huntington hastalıkları gibi) yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (9).

Nadir hastalıklarla beraber olan fiziksel ve ruhsal bozukluklar insanların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve yaşam sürelerini kısaltmaktadır. Nadir hastalıklar farklı ülkelerde farklı epidemiyolojik görünümlere sahip olsa da tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu sebeple bu hastalığı olan kişiler için tanı, tedavi ve izlemde bir takım zorluklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle doğru ve özgül yaklaşımla nadir hastalıkların ayrı ayrı ele alınması önemlidir (10).

Yaşamı tehdit edebilen, fiziksel ve zihinsel engelliliğe yol açabilen nadir hastalıklarda halk sağlığı yaklaşımının sınırlı bir uygulama alanı bulduğu görülmektedir. Bu durumun temel nedeni hasta sayısının azlığı ve hastaların toplum geneline dağılmış olmasıdır. Diğer bir neden ise bazı hastalıkların altında yatan risk faktörlerini belirlemek ve bu riskleri ortadan kaldırmak için düşünülen yöntemlerin yetersiz olmasıdır. Çünkü bu hastalıklara neden olan altta yatan faktörler doğuştandır veya geri dönüşü yoktur. Ayrıca nadir hastalıkların halk sağlığı profesyonelleri açısından birçok olumsuz yönü bulunmaktadır (11):

- Nadir hastalıkların tanı almasının gecikmesi,
- Hastalık tanımlarının sürveyans için eksik olması,
- Hastalıkların kayıt altına alınması için Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodlarının yetersiz olması,
- Hastalıkların altında yatan moleküler ve fizyolojik sebeplerin bilinmemesi,
- Sağlık hizmetlerinin sınırlı oluşu,
- Kanıta dayalı tedavi ve rehabilitasyon ölçütlerinin olmaması,
- Yeni tedavi ve ilaçlar üzerine yapılan çalışmaların yavaş ilerlemesi,
- Hastalık kayıtları ve veri tabanlarının yetersiz olmasıdır.

Bu hastalıkların yaygınlığının az olması ve farklı coğrafi bölgelerde olması nedeniyle, araştırma merkezleri ile ilgili hastalıklar arasında uyum sağlanmalı ve daha fazla araştırma yapılmasına, daha fazla bilgiye erişilmesine olanak sağlamak için mevcut veriler paylaşılmalıdır. Sınırlı kaynaklar mümkün olduğunca verimli kullanılmalıdır. Özellikle hasta profilleri, biyobankalar ve biyoinformatik analiz yöntemleri omik araştırmalarının temelini oluşturur. Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (IRDIRC), bu hastalıklar alanında araştırma ve yatırım yapan kurum ve araştırmacıların ortak bir hedef etrafında birleşmesini sağlamıştır. Böylece toplamda nadir hastalıklara yönelik 200 yeni tedavi geliştirilmiş ve pek çok nadir hastalığın da teşhisi konmuştur (12).

2.1.2. Nadir Hastalıkların Epidemiyolojisi

Çok az sayıda insana nadir görülen hastalıkların teşhisi konulmaktadır ve bu durum, bu hastalıklara sahip hastaların başa çıkması gereken en önemli sorunlardan biridir. Çoğu zaman, insanların yaşadığı bölgede yapılan sadece bir veya birkaç çalışma vardır ve bunlardan çıkarılan sonuçlar tüm nüfusa genellenemez. Teşhis konulan birey veya ailesi, bu hastalıklar için oluşturulmuş destek gruplarıyla veya bu bozukluklarla uğraşan ailelerin sosyal medya gruplarıyla etkileşime girerek hastalığın nedenleri, semptomları ve potansiyel etkileri hakkında daha fazla bilgi edinebilir. Hastalıktan kaynaklanan fiziksel ve psikolojik bozukluklar nedeniyle, sosyal ağlar aracılığıyla mümkün olan bu ilişkiler, hastaların damgalanmasını da en aza indirir. Her iki konuda da farkındalığı artırmak için bu bağlantılar son derece önemlidir (13). Bu hastalıklara sahip kişilerle ilgili verilere erişim, nadir hastalık tanısı almış kişiler ve bu alanda çalışan araştırmacılar için çok önemli olabilir. Bu nedenle, nadir hastalıklarla ilgili epidemiyolojik çalışmalar, nadir hastalık tanısı konan hastaların kayıtlarından elde edilen veriler kullanılarak yürütülmektedir.

Orphanet, bu hastalıklar hakkında bilgilerin toplanmasını sağlar. Böylece nadir hastalıklara sahip kişilerin teşhisi, bakımı ve tedavisine yardımcı olacak bir kaynak oluşturur (14).

Yaygın olmayan hastalıkların küresel halk sağlığı için önemi nedeniyle, kamu politikalarını bilgilendirmek amacıyla küresel nokta prevalanslarını tahmin etmek için bir çalışma yapılmıştır. Orphanet veritabanının 2018 epidemiyoloji verileri bu araştırmalarda kullanılmak üzere kamunun erişimine açılmıştır. Orphanet veri tabanında 6172 nadir hastalık

tanımlanmıştır ve 5018'inin (%81,3) başlangıç yaşı bilinmektedir. Bunların 600'ü (%11,9) yetişkin, 908'i (%18,2) hem çocuk hem yetişkin ve 3510'u (%69,9) sadece çocukları etkilemiştir. 4440 tanınmış nadir hastalığın (%71,9) genetik temelli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya nokta prevalans değerine sahip 3585 nadir hastalık dâhil edilmiş; nadir kanserler, bulaşıcı hastalıklar ve zehirlenmeler (868), farklı epidemiyolojik rakamlarla açıklanan ve henüz belgelenmemiş olan nadir hastalıklar (1719) dâhil edilmemiştir (15).

Nadir hastalıkların 100.000'de küresel nokta prevalansının tahmini alt ve üst sınırlarının 3.482,3 ve 5.910,3 olduğu ve dünya genelinde 262,9-446,2 milyon, Avrupa Birliği'nde ise 17,8-30,3 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilendiği belirlenmiştir (15).

Nadir hastalıkların kategorileri, bu hastalıklara sahip olan toplam kişi sayısı, altta yatan nedenleri veya kümülatif yaygınlıkları konusunda ülkeler arasında evrensel bir mutabakat olmasa da, bu hastalıkların toplum üzerinde ağır bir yük oluşturduğu kabul edilmektedir. Konjenital hastalıklar, malformasyonlar ve kromozomal anormalliklerin 1-4 yaş arası çocuk ölümlerinin %10,7'sinden, bebek ölümlerinin %20,8'inden ve tüm yenidoğan ölümlerinin %22,2'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Avrupa Nadir Hastalıklar Konferansı'nın 2005 yılında yaptığı bir araştırmaya göre, nadir hastalıkların %25,7'si 5 yaşından önce ölümle sonuçlanabilmekte, %36,8'i yaşam süresini kısaltmakta ve %37,5'i normal bir yaşam beklentisine sahip olmaktadır. Bu analiz 323 nadir hastalığı kapsamaktadır (16).

2.1.3. Nadir Hastalıkların Nedenleri

Çok sayıda faktör nadir hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Raporlara göre, bu hastalıkların çoğunun kromozomal veya moleküler anormalliklerle ilgili genetik nedenleri vardır. Bazı genetik hastalıkların aile yoluyla aktarılabilirdiği iyi bilinmektedir. Buna ek olarak, sadece tanı almış olan hastayı etkileyebilen kalıtsal hastalıklar da olabilir. Enfeksiyonlar, birkaç nadir malignite ve nadir otoimmün hastalıklar kalıtsal olmayan hastalıklara örnektir. Nadir görülen genetik olmayan hastalıklar, klinik tanı, başlangıç kaynakları, etkilenen popülasyonlar, başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti açısından farklılık gösterse de viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, çevresel faktörler ve alerjiler nedeniyle ortaya çıkabilir (17).

Bugün hala nedenleri tam olarak bilinmeyen bazı nadir hastalıklar vardır. Örneğin, uzun yıllardır bilinen ve çeşitli alt tanımları olan nadir bir kemik hastalığı olan Gorham hastalığının bilinen bir nedeni yoktur (18).

Açıklanamayan nadir hastalıkların nedenlerini belirlemek için uzun süreli araştırmalar yapılmıştır. Yeni keşfedilen verilerin etiyojinin açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (19).

2.1.3.1. Genetik Nedenleri

Nadir hastalıkların çoğunun kesin etiyojisi iyi bilinmemektedir. Birçok nadir hastalıkta tek bir genin hastalığa neden olan mutasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar nesilden nesile aktarıldığında diğer aile üyelerine de hastalık teşhisi konulabilir (20).

Tek bir genin birçok varyantının çeşitli özelliklere yol açabileceği ve hastalığın şiddetini değiştirebileceği iyi bilinmektedir. Fanconi anemisi gibi bazı hastalıkların çok sayıda varyasyonu, çeşitli genlerdeki kusurlardan kaynaklanmaktadır. Önceleri tek bir hastalık olarak adlandırılan kas distrofisinin şu anda dokuz ana türü bulunmaktadır. Bu çeşitli türler arasında Duchenne kas distrofisi en iyi bilinendir. Birden fazla gen, bazı durumlarda Williams-Beuren sendromu gibi nadir hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (18).

Genetik alanındaki son gelişmeler, bilinen hastalık genlerinin ve hastalığa neden olan kromozomal kusurların sayısına ek olarak, moleküler kökenleri bilinen hastalık ve bozuklukların sayısını da artırmıştır. 8000'den fazla fenotipi veya genetik nedeni bilindiği ön görülen hastalıkları kategorize eden "Online Mendelian Inheritance in Man" (OMIM) olarak da bilinen "Mendelian Inheritance in Man" (MIM) kataloğu bu durum hakkında bilgi içermektedir. 1990 yılından bu yana, bu rahatsızlıkların 4500'den fazlasının moleküler nedenleri keşfedilmiştir ve 1 Şubat 2016 itibarıyla bilinen 3075 hastalık geni bulunmaktadır. Son yıllardaki bu gelişmelere rağmen, tüm hastalıkların yaklaşık %50'sinin altında yatan neden hala bilinmemektedir. Tanımlanmış moleküler nedenleri olan bozuklukların yaklaşık yarısı otozomal resesif kalıtım modeline, %43'ü otozomal dominant kalıtım modeline ve %6'sı X'e bağlı kalıtım modeline sahiptir (21).

2.1.3.2. Diğer Nedenler

Botulizm, kuduz ve Rocky Mountain benekli ateşi gibi nadir görülen bulaşıcı durumlar da bazı nadir hastalıklara neden olabilir. Antibiyotik kullanımı, Lemierre sendromu gibi son derece nadir görülen enfeksiyon vakalarını ortadan kaldırmıştır. *Chromobacterium violaceum* ve *Balamuthia mandrillaris* gibi bazı enfeksiyonların küresel ölçekte nadir görüldüğü kabul edilmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde, nadir hastalıkların bulaşıcı nedenlerinin yaygınlığı son derece düşüktür; ancak ekonomik olarak az gelişmiş ülkelerde durum böyle değildir. Etkili tedaviler oluşturulmadan önce bazı hastalıklar zengin ülkelerde de yaygındı. ABD gibi zengin ülkelerde tüberküloz için durum böyledir. Etkili tüberküloz önleyici ve tedavi edici müdahalelerin icadından önce, büyük ölçüde ilaca dirençli olan bu hastalık başka hastalıkların ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olmuştur. Bu alandaki araştırmalara göre, genetik değişkenler bulaşıcı ajanlara karşı duyarlılığı artırabilir ya da koruyucu bir etkiye sahip olabilir (18).

Nadir görülen hastalıklarda genetik olmayan çok sayıda değişken kişinin gelişimini doğumdan önce ve sonra olumsuz etkileyebilir. Örneğin toksik maddeler (doğum öncesi alkol kullanımı, doğum öncesi veya sonrası kurşun içeren maddelere maruz kalma, valproat gibi zararlı ilaçların doğum öncesi kullanımı), doğum öncesi kötü beslenme, iyot eksikliği gibi belirli gereksinimlerin karşılanmaması, perinatal asfiksi, prematüre doğum, beyin radyasyonu ve travmatik beyin yaralanmaları olumsuz etkiye sahip olabilir. Hamilelik sırasında toksoplazmoz, kızamıkçık ve sitomegalovirüs gibi maternal enfeksiyonlar da bu duruma örnek gösterilebilir (21).

Kalıtısal faktörlerin nadir hastalık nedenlerinin büyük bir kısmını oluşturduğu, genetik olmayan faktörlerin ise vakaların %20'sini oluşturduğu bilinmektedir. Dünyanın bazı bölgeleri arasında veya çeşitli etnik kökenlere sahip gruplar arasında bazı nadir hastalıkların görülme sıklığı daha yüksek olabilir. Kuzey Avrupa'da son derece nadir görülen talasemi vakaları, Akdeniz bölgesinde daha yaygındır. Benzer şekilde, Aşkenaz Yahudilerinde Tip 1 Gaucher hastalığının görülme sıklığı daha yüksektir (22).

2.1.4.Nadir Hastalıklardan Korunma, Hastalıkların Teşhisi ve Tedavileri

2.1.4.1. Korunma

Nadir hastalıkların doğal seyrine yönelik tek bir tanım bulunmamaktadır. Bu hastalıkların başlamasının hemen öncesindeki süreçten itibaren, presemptomatik evre ve çeşitli klinik uygulamalardan geçerek biteceği noktaya kadar ilerlemesi ya da herhangi bir müdahalede bulunulmaksızın kronik olarak sakat kalmış ya da yaşamını yitiren hastaların olması bu hastalıkların süreçlerini tanımlayabilir. Aslında nadir hastalıkların bu doğal süreçleri esnasında yaşanan durumlara yönelik bazı müdahalelerin ya da süreci değiştirmek için çeşitli faktörlerin uygulanabileceği bilinmektedir. Örneğin çeşitli ilaçlar, kimyasallar gibi toksik maddelere maruz kalma durumlarının azaltılması ya da engellenmesi, beslenme düzenine ek olarak folik asit gibi takviyelerin kullanılması ya da bu hastalıklara sahip olan aile büyüklerinin torunlarına yönelik genetik danışmanlık hizmetlerinin sağlanması, hastalıkların doğurabileceği yan hastalıkları önlemek ve prognozu iyileştirmek amacıyla tarama programlarının geliştirilmesinin sağlanması, hastalıkların mekanizmalarını tedavi edebilecek önleyici uygulamaların geliştirilmesi, hastalık süresi boyunca yaşanabilecek klinik durumlar ve komplikasyonlara karşı hem hastalara hem de ailelere yönelik sosyal destek sunularak yaşam kalitesine katkı sağlanması gibi. Bu uygulamaların hastalıkların doğal seyrine önlem amaçlı uygulanarak hastalıklara dair insidans ya da prevelans gibi bazı epidemiyolojik tahminleri azaltacağı, hastaların engellilik durumunu azaltıp yaşam kalitelerini iyileştireceği, hastalarda beklenen yaşam süresini uzatacağı ve çocuklar üzerindeki kalıtsal riskleri azaltacağı ön görülmektedir (23).

Hastaların hastalık gruplarına göre dağılımında yüksek orana sahip olan konjenital anomalilerin gelişmesini engelleyici önlemler bulunmaktadır. Konjenital anomalilerin doğum öncesinde önlenmesi yani birincil koruma aşamasındaki önlemlerin birçoğunda niceliksel ve niteliksel yönden doğru beslenme ve fiziksel aktivitelerin planlanması ve toksik alışkanlıklardan (alkol, tütün, yasadışı uyuşturucular) uzak durulması gibi sadece sağlıklı yaşam tarzına yönelik öneriler bulunmaktadır. Bu bireysel önerilerin yanı sıra genel nüfusa yönelik bilinen sağlık durumu için korunma önlemleri de bulunmaktadır. Bunlar (24):

Gebeliğin planlanması: Konjenital anomalilerle ilgili en iyi ve en etkili önleyici tedbirdir. Hamileliğin, en uygun ebeveyn yaşlarında planlanmasını sağlar. Hamilelik sürecinin en başından sonuna kadar olan süreçte zararlı maruziyetlerden kaçınılır.

Hamilelik öncesi tıbbi konsültasyon: Sağlıklı bir hamilelik ve doğumun temeli olan, hamile kalmadan önce en iyi tıbbi koşulları sağlamak için hem babanın hem de annenin fiziksel durumunun, bilgilerinin, tutumlarının ve davranışlarının değerlendirilmesidir. Beslenme, kilo, hastalık taramaları, ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve aşular, mesleki ve çevresel tehlikeler, aile öyküsü de değerlendirmelerde yer alabilir.

Tekrarlayan gebelik kaybı veya uzun süren kısırlık durumunda özel tıbbi konsültasyon: Bu sorunları yaşayan bireylere özel araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Toksoplazmaya karşı bağışıklamanın belirlenmesi: Anne herhangi bir protozoaya temas etmemişse bazı basit hijyenik önlemleri almalıdır. Örneğin; kedilerle temastan kaçınmak, bahçede eldiven kullanmak ve az pişmiş et yememek gibi. Bu korunma önlemi özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi sonuçları olan fetal enfeksiyonu engellemektedir.

Her iki partner için HIV/AIDS ve STD (cinsel yolla bulaşan hastalıklar) taraması ve gerekirse tedavi gerçekleştirilmesi: Bu taramalar ile fetüs için riskler en aza inmektedir aksi durumda fetüs zarar görebilir ve zihinsel gerilik, sağırılık ve körlük gibi ciddi gelişimsel engeller görülebilmektedir.

Anne veya baba herhangi bir kronik hastalık tanısı alırsa, bu hastalık ve tedavisi, ebeveyn için bu hastalık sürecini en iyi şekilde yönetecek şekilde değerlendirilmelidir ancak embriyo ve fetüs için risk arttırılmamalıdır.

Bazı aile bireylerinin doğuştan kusurları olduğu bilindiğinde veya anne babanın akraba olduğu durumlarda: Genetik testler uygulanırken aile öyküsüne göre değerlendirmelerin yapıldığı bir genetik merkezden danışmanlık alınması önemlidir.

Bir hekim tarafından doğum öncesi gerekli bakımlar ve düzenli kontrollerin yapılması gerekmektedir ve gebelikle ilgili her türlü insidans, akut hastalıklar veya şüphe yaratan durumlar değerlendirilmelidir.

2.1.4.2. Teşhisi

Nadir hastalıklarda uzmanlaşma, hastalığın kendi içindeki seyri sebebiyle sınırlıdır. Belirli hastalıkların tedavisinde uzmanlaşmış tesislerin veya sağlık personelinin azlığı nedeniyle, hastaların uygun sağlık hizmetini alması çoğu zaman zor olmaktadır. Ayrıca, nadir hastalıklara sahip hasta popülasyonunun az olması nedeniyle sağlık çalışanlarının bu alanda kariyerlerini ilerletmeleri de zordur. Bu olumsuz senaryolara ek olarak, yaşadıkları semptomlar nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvuran kişiler, yanlış teşhis konulması ve yanlış tedavi uygulanması riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Bu durumun bir sonucu olarak hastaların sağlığı tehlikeye girmektedir. Bu olumsuz koşullar nedeniyle, hastaların uygun tedavi hizmetlerini alabilmek için, maddi açıdan zor olsa da, sıklıkla kendi ülkelerinin dışına seyahat ettikleri bilinmektedir (25).

Nadir hastalıkların teşhisi sıklıkla zaman alır. Bunun sonucunda hastaların yaşam süresi beklentileri azalabilir. Prader-Willi sendromu, Crohn hastalığı, Frajil X sendromu, Duchenne kas distrofisi, Marfan sendromu, Tüberoz skleroz, Kistik Fibrozis ve Ehlers-Danlos sendromunu araştırmaya adanmış kuruluşlar ve 17 Avrupa ülkesinden 18.000 hastayı kapsayan bir çalışmada, bu hastalıklara yakalananların %25'inin ilk teşhislerini semptomları gösterdikten 5-30 yıl sonra aldıkları ortaya çıkmıştır. Bu bireylerin %40'ı doğru tanıyı almadan önce birçok tanı almıştır. Vakaların %60'ına ise hiç tanı konulamamıştır. Doğru teşhis konulamayan hastalar, gereksiz ve kaynak israfına neden olan tıbbi prosedürlere tabi tutulmuştur. Bu kişilerin %10'una sorunlarının psikolojik olduğu varsayımıyla terapi hizmeti verilmiştir. Tanı konulan bireylerin %2'si yabancı kliniklerde tedavi görmüştür. Nadir hastalıkların teşhisinin uzun bir süreye yayılmasını önlemek için, bu hastalıklara yönelik merkezlerin gerekli araçlara ve bilgiye sahip olması çok önemlidir (10).

Teşhis testlerine erişimle ilgili sorunlar nedeniyle, moleküler patogeneze sahip olduğu bilinen nadir hastalıklara sahip hastaların büyük çoğunluğu moleküler teşhislerden mahrum kalmaktadır. Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (IRDIRC) bu durumu tersine çevirmek ve moleküler tanı kullanımını yaygınlaştırmak amacıyla hastalık genleri olmayan 3500 fenotip için gen keşfi çalışmaları yürütmektedir. Bu gruba göre, genomik çeşitlilikle ilgili güvenilir sonuçlara varabilmek için çeşitli kaynaklardan veri toplamak çok önemlidir. Çünkü nadir hastalıkların kesin ve güvenilir teşhisi için, hastalık fenotipleriyle

sonuçlanan tüm varyasyonlara ilişkin verileri derleyen ve listeleyen bir genotip-fenotip veri tabanına erişim çok önemlidir. Ayrıca rastgele ortaya çıkan bulguların klinik bir ortamda genomik dizilemenin raporlanmasına yönelik uluslararası çalışmaların olması, bu hastalıklara sahip olanların yüksek verimli ve uygun maliyetli testlere erişimindeki süreyi kısaltacağı öngörülmektedir (26).

Nadir hastalıkların teşhisini kolaylaştırmak ve geliştirmek için The Diagnostics Scientific Committee (DSC) tarafından çok sayıda girişimde bulunulmuştur. Gen keşfini geliştirmek ve kolaylaştırmak için, genotipleme ve fenotipik veri tabanlarını birleştiren bir ağ olan Matchmaker Exchange (MME) oluşturulmuştur. Raporlara göre, doğru teşhis, uygun tedavi ve araştırmacılar tarafından veri toplanmasını sağlamak için hastalıkları standartlaştırılmış isimlendirme kullanarak kodlamak ve sınıflandırmak zorunludur. IRDiRC, Orphanet, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ve Human Phenotype Ontology (HPO) temsilcilerinin yer aldığı bir ortaklık olan International Consortium for Human Phenotype Terminologies (ICHPT), bu olanakları sunan ilk girişimlerden birini gerçekleştirmiştir. Bu hastaların yaşadığı temel anomaliler, ICHPT'nin hazırladığı bir fenotipik özellikler listesi ile tanımlanmaktadır. ICHPT, DECIPHER ve PhenomeCentral dâhil olmak üzere nadir genetik hastalıklarla ilgili veri tabanlarının çoğu da bunu tanımaktadır. Orphanet, hastaların teşhis edilmesindeki zorluklara yanıt olarak, sağlık ve tıbbi bilgi sistemlerinde nadir hastalıklara erişimi kolaylaştırmak için bir hastalık tanımlamaları koleksiyonu olan Orphacodes'u oluşturdu. Bu hastalık isimleri listesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD-11) güncellenmesi için bir rehber görevi görmüş ve Fransa'daki kamu hastanelerinin tıbbi kayıtlarına dâhil edilmiştir (27).

2.1.4.3. Tedavisi

Küresel ölçekte hükümetlerin, ilaç, biyolojik ve tıbbi cihaz üreticilerinin ve bu alanda faaliyet gösteren vakıfların nadir hastalıkların araştırılmasına ve nadir hastalıkların tedavisine yönelik yetim ilaçların üretimine yeterli önemi vermelerine rağmen, çoğu nadir hastalığa yönelik tedavilerin yetersiz olduğu bilinmektedir. Tedavilerin yetersiz kalmasının başlıca nedenleri, bu hastalıklara yönelik araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin maliyetlerinin yüksek olması, kullanılması planlanan bileşenlerin çoğunun ilgili pazara ulaşmasının zor olması, nadir hastalıkların sayılarının ve çeşitlerinin fazla olması, hasta nüfusunun küçük yaşlardaki

insanlardan oluşması ve dünyadaki diğer projelerin ve yasal gerekliliklerin bu alanda yapılması planlanan yatırımlara kıyasla daha elverişli olması olarak belirtilmektedir (13).

Kendilerine özgü doğal geçmişleri nedeniyle bu hastalıklar için hasta başına yeni tedavi hizmetlerinin maliyeti diğer hastalıklara göre önemli ölçüde daha yüksektir. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılan bir ilacın hasta başına yıllık maliyeti 500.000 Kanada Dolarından çok daha fazla olabilmektedir. Bu hastalıklar için yeni geliştirilen tedaviler hastalara sunulduğunda ortaya çıkacak yüksek maliyetler ile düşük fayda ve maliyet oranı değerlendirildiğinde, bu tedavileri finanse etme potansiyeli olanlar için maliyet etkinliğinin ne yazık ki beklenen kriterleri karşılamadığı belirtilmektedir (28).

Nadir hastalıkların tedavileri belirlenirken uygulanacak tedavilerin etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda tedaviler aşağıdaki şekilde planlanmaktadır (18):

İyileştirici Tedavi Yöntemleri: Nadir hastalıklar için iyileştirici tedavi yöntemleri de aynı derecede nadirdir. Aort koarktasyonu gibi bazı nadir anatomik sorunları düzeltmek için ameliyat kullanılabilir ve iyileşme mümkündür. Sürekli tıbbi tedavi gerektiren anatomik kusurlar, ana arterlerin transpozisyonu gibi cerrahi olarak düzeltilebilen sorunlardan farklıdır. Tıbbi uygulamalar başarıyla tamamlandığında, organ nakli bazen paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Diamond-Blackfan anemisi, Wiskott-Aldrich sendromu ve çeşitli maligniteler gibi durumlar için bir tedavi olarak kabul edilmektedir.

Hastalık Değiştirici Tedaviler: Bu alanda kullanılan tedavilerin amacı, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hastanın aldığı zararı azaltmak için altta yatan patolojiyi hedef almaktır. Tedavilerin etkileri tipik olarak geçici olduğu için tekrarlanan tedavi uygulamaları gereklidir. Bu tür tedaviler bazı hastalık semptomlarına yardımcı olabilirken, diğerlerinde o kadar başarılı olmayabilir. Gaucher hastalığı enzim tedavileri karaciğer ve kemiklerdeki semptomlar için yararlı olurken, beyne bağlı semptomlar için etkisizdir.

Semptomlar ve Fonksiyonel Tedaviler: Nadir hastalıkların çoğu, tıpkı diğer yaygın hastalıklar gibi ağrılı ve zor semptomlara sahiptir. Bu semptomlara yönelik tedaviler anemi, enfeksiyonlar (kistik fibrozis veya primer siliyer diskinezinin neden olduğu bronşit veya pnömoni gibi) veya tedaviyle ilgili sorunlara da sebep olabilir veya bunları önleyebilir. Bu bozuklukların semptomlarını azaltmak için ilaç, ameliyat, diyet desteği, psikiyatrik destek,

fizyoterapi yardımı ve tıbbi araçlar dahil olmak üzere çeşitli tedavi teknikleri ve uzmanlıkları kullanılmaktadır.

Gen tedavilerinin gelecekte yaygın olmayan hastalıkların tedavisine ilişkin değerlendirmelerde çok önemli olacağı belirtilmektedir. Bu hastalıklara yönelik gen transferi çalışmalarının yıllarca başarısız olarak nitelendirildiği, bunun da olumsuz sonuçlara yol açtığı ve sonuç olarak gen tedavisine olan inancın azaldığı düşünülmektedir. Ancak bağışıklık yetersizlikleri ve göz hastalıklarının tedavisinde elde edilen başarıların bir sonucu olarak gen terapileri yeniden dikkat çekmeye başlamıştır. Çeşitli gen terapisi denemeleri yapılmış ve bu denemelerin kanser türlerinin yanı sıra hematolojik, immünolojik, oküler ve metabolik sorunların tedavisinde daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (29).

2.1.5. Bazı Nadir Hastalıklar

Literatürde tanımlı çok sayıda nadir hastalık olmasına rağmen, örnek oluşturması için çalışmamızda kullandığımız birkaç nadir hastalığa yer verilmiştir.

2.1.5.1. 3M Sendromu

3M sendromu, doğum öncesi ve sonrası dönemde ağır büyüme geriliği [nihayi boy:120-130 cm (<-5,-6 5D)], karakteristik yüz ve normal zekâ ile karakterize nadir bir hastalıktır. Ek olarak kısa geniş boyun, belirgin trapez, deforme sternum, kısa göğüs, kare omuzlar, kanatlı kürek kemiği, hiperlordoz, beşinci parmak kısalığı, fırlak topuk ve eklemlerde gevşeklik eşlik edebilir. 3M sendrom tanılı erkeklerde hipogonadizm ve daha az sıklıkla hipospadias görülebilir (30).

3M sendromunun tanısı, karakteristik klinik ve radyolojik özellikleri ile konur. Genetik analiz ile CCDC8, CUL7 veya OBSL1 genlerinden birinde bialelik patojenik varyantlar saptanabilmektedir. Moleküler genetik testler tanı klinik olarak kesin değilse veya prenatal tanı isteniyorsa yapılabilir (30). 3M sendromu, otozomal resesif kalıtım gösterir. Olası gebelikte tekrarlama riski %25'tir. Hastalıkla ilişkili mutasyon gösterilmişse aileye prenatal tanı seçeneği sunulabilir (30).

3M sendromlu hastalar büyüme hızına dikkat edilerek 6-12 ayda bir büyümenin ve erkeklerde puberte zamanında gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi için endokrinolojiye

sevk edilebilmektedir. Olguların izleminde temel olan büyümenin izlenmesidir. Büyüme hormonu (BH) tedavisi büyüme hormonu eksikliği (BHE) saptanmış ise kullanılabilir. Büyüme hormonu eksikliği olmayan hastalarda da BH tedavisi denenmektedir. BH tedavisine yanıt genel olarak düşük olarak bildirilmektedir. Ayrıca cerrahi boy uzatma da bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Eklem laksitesi ve artrit gelişimi açısından da takibin gerekli olduğu bildirilmektedir (30).

2.1.5.2. Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1); deri, periferik ve santral sinir sistemi (SSS) yanında kemik, endokrin, gastrointestinal sistem gibi birçok değişik sistemleri etkiler. Otozomal dominant geçişli olup görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir (31, 32). NF 1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesindedir, bu gen nörofibromin olarak adlandırılan tümör supresör bir proteini kodlamaktadır (33). NF 1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden;

- I) Puberte öncesi 5 mm, puberte sonrası 15mm'den büyük 6 veya daha fazla sütü kahve lekesi,
- II) Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme,
- III) İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom,
- IV) Optik yolak gliomu,
- V) Kemik lezyonu,
- VI) En az iki iris hamartomu (Lisch nodülü),
- VII) NF 1 tanısı konulmuş birinci derece akraba olup bu kriterlerden en az ikisinin bir arada olması ile konur (34).

En çok görülen ortak özellikler; sütü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltukaltı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartomatöz değişikliklerdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), NF 1'li hastalarda oluşan lezyonların tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması ve radyasyon etkisinin olmamasından dolayı tercih edilen bir yöntemdir. Erken dönemlerden itibaren NF 1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir (35). NF 1'e erken ergenlik, osteoporoz, hipotiroidi gibi farklı endokrinolojik bozukluklar eşlik edebilmektedir.

Birçok nadir hastalıklara farklı endokrinolojik sorunlar eşlik edebildiği bildirilmektedir. Çalışmamızda farklı nadir hastalıklarda çeşitli endokrinolojik bozukluklar tanımlanmıştır ve tartışma bölümünde bu nadir hastalıklar irdelenmiştir.

2.2. ENDOKRİNOLOJİK DEĞERLENDİRME: BÜYÜME ve ERGENLİK

Nadir hastalıklara farklı endokrinolojik bozukluklar eşlik edebilmektedir. Bu hastaların izleminde büyüme ve ergenlik gelişimi ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Hastaların büyüme-ergenlik ve çeşitli endokrinolojik bozukluklar açısından izlenmesi önem taşımaktadır.

2.2.1. Normal Büyüme

Bir çocuğun sağlığının en önemli işaretlerinden biri, yaşına ve cinsiyetine göre normal bir gelişim eğrisine sahip olmasıdır (36).

İlk iki yıldan sonra, çocuklar tipik olarak ebeveynlerinin boylarına göre belirlenen ailesel hedef boya uygun olarak gelişirler. Nihai boy, hedef boydan önemli ölçüde etkilenir (37).

Pediyatrik endokrin polikliniklerine en sık başvuru nedenlerinden biri boy kısalığıdır. Boy uzunluğunun kronolojik yaş ve cinsiyete uygun persentil eğrilerinde üçüncü persentilin altında olması veya standart sapma skorunun (SDS) -2 olması boy kısalığı olarak adlandırılır. Boy kısalığı tipik olarak normalin bir çeşidi olmasına rağmen, endokrin bir bozukluk veya sistemik bir hastalıktan da kaynaklanabilir (37, 38).

Ortalama boy uzama hızı doğumdan sonraki ilk iki ayda 38 cm/yıl, bir yılda 12 cm/yıl ve ilk yıl boyunca toplam 25 cm/yıldır. Yaşamın ikinci yılında boy uzaması 10 cm/yıldır, ancak üçüncü yılda 7 cm/yıla düşer ki bu da çocukluk ortalamasına eş değerdir (39).

Tiroid hormonu seviyeleri normale, büyüme hormonu çocukluk döneminde birincil büyüme düzenleyicisi olarak görev yapar. Bir çocukta büyüme hormon eksikliği (BHE) varsa, ilk olarak bebeklikte 6 aylıkken fenotipik olarak ortaya çıkar ve 4 yaşından itibaren belirgin boy kısalığı oluşturur (40, 41).

Yaşamın üçüncü yılının sonunda, çocuklarda büyüme yavaşlar. Ergenlikten önce ortalama büyüme hızı 7 cm/yıldan 5-5,5 cm/yıla düşer (40). Büyüme hızındaki bu düşüş ergenlik dönemine kadar sürer.

Ergenlik dönemi, büyümenin yeniden hızlandığı, biyolojik değişimlerin ve olgunlaşmanın tamamlandığı ve çocuğun yetişkinliğe adım attığı dönemdir (36). Bu dönemde

seks steroidlerinin etkileri BH ve IGF-1 ekseninde değişikliklere neden olur ve BH, IGF-1, IGFBP-3 seviyeleri yükselir. Uygun büyüme ve boy uzaması için tiroid hormon düzeylerinin de aynı şekilde normal seviyelerde olması gerekir (39).

2.2.2. Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi, bir bebeğin ve çocuğun sağlığının izlenmesinin en önemli bileşenidir. Gelişimsel bir bozukluk, beslenme sorunu veya bir hastalık normal büyümeden sapmanın nedenleri olabilir (42).

Özellikle yenidoğan döneminin ilk 15 gününde kilo artışı sık sık (haftada en az bir kez) izlenir. Birinci aydan altıncı aya kadar her ay, altıncı aydan iki yaşına kadar her üç ayda bir, iki yaşından altı yaşına kadar her altı ayda bir ve altı yaşından yetişkinliğe kadar yılda bir kez her çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi uygundur. Çocuğun gelişimindeki dalgalanmaların tanımlanabilmesi için, büyüme izlemi en az bir yıl olmalıdır (36).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler şunlardır (43):

- 1- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, ağırlık SDS
- 2- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı, boy SDS
- 3- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- 4- Baş çevresi ve baş çevresi artış hızı
- 5- Vücut bölümlerinin birbirine oranları
- 6- Hedef boy
- 7- Kemik yaşı (KY)
- 8- Ergenliğin Değerlendirilmesi

Vücut Ağırlığı

İki yaşın altındaki çocuklar için maksimum 10 gram (g) hassasiyete sahip tartılar kullanılırken, daha büyük çocuklar için maksimum 100 g hassasiyete sahip tartılar

kullanılmalıdır. Çocuklar iç çamaşırlarıyla tartılmalı, bebekler ise bezsiz ve giysisiz tartılmalıdır. Sağlıklı bir çocuğun yaşamının ilk altı ayında günde 20-30 g kilo alımı görülür. İkinci altı ayda, büyümede hafif bir yavaşlama ile birlikte kilo artışı 15-20 g/gündür. Sağlıklı bir genç 12 ile 24 ay arasında haftada ortalama 50 g alır. Beşinci ayda, çocuğun vücut ağırlığı doğum ağırlığının iki katına, 12. ayda üç katına, 24. ayda dört katına ulaşır (36).

Boy uzunluğu

Boy ölçümleri için standartlaştırılmış boy ölçüm araçlarının kullanılması tavsiye edilir. İki yaşından sonra boy ayakta ölçülür (Harpendan stadiometresi gibi standartlaştırılmış boy ölçme araçları kullanılarak). Boy, iki yaşına kadar özel bir "yatay ölçüm masası" üzerinde sırt üstü yatarak ölçülür. Başın üst kısmından ölçüm yapabilmek için boy ölçüm cihazının baş ile temas düzleminin geniş olması gerekir. İki yaşına kadar, ayakta yapılan boy ölçümlerinin yatarak yapılan boy ölçümlerinden tipik olarak bir cm daha kısa olduğu keşfedilmiştir (44).

Vücut kitle indeksi (VKİ)

Beslenme durumu değerlendirilirken vücut ağırlığı ve boy uzunluğu da dikkate alınmalıdır. Bunun için geleneksel VKİ tabloları ve eğrileri kullanılarak vücut ağırlığı (kg) / boy (m)² hesaplamaları kullanılır. SDS ülkedeki veriler kullanılarak tahmin edilebilir (45).

Baş çevresi ve baş çevresi artış hızı

Baş çevresini belirlemek için sert bir mezura kullanılır. Ölçüm meura ile arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapılır. Doğumdan önceki haftalarda ve doğumu takip eden ilk birkaç ayda baş, vücudun en hızlı büyüyen kısmıdır. Sağlıklı bir çocukta baş büyümesi beyin büyümesine karşılık gelir (36).

Vücut bölümlerinin birbirine oranları

Bu standartlar gövde ve ekstremiteler büyümesinin uyumlu olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Bunlar oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu ve baş-pubik uzunluğudur (46).

Vücut oranları hesaplanırken oturma yüksekliğinin boya oranı ile üst ve alt ekstremitelerin oranları hesaplanır. Büyüme kıkırdaklarının erken kapanması durumunda

ekstremiteler kısa kalır ve oran yükselir. Hipogonadizm ile ekstremiteler uzadığı için oran azalır (47).

Kısa gövdeler spondiler displazi ve skolyozda görülürken, kısa ekstremiteler akondroplazi, hipokondroplazi ve Turner sendromu gibi bozukluklarda görülür (36).

Hedef boy

Anne ve babanın boyu, bir çocuğun büyüme ve gelişmesindeki en önemli unsurlardan biridir. 6-12 aylık olduktan sonra, normal büyüme düzenine sahip bir çocuğun boyu genetik potansiyeli ile uyumlu bir persentile yaklaşır. İki ila üç yaşından sonra, çocuğun boyu ile ebeveynlerinin boyu arasında önemli bir korelasyon olduğu görülür. Sonuç olarak, çocuğun ideal boyunu belirlemek çok önemlidir (48).

Türk toplumunda kız çocukları için hedef boy (anne boyu + baba boyu - 13 cm) /2 formülü kullanılarak hesaplanırken, erkek çocukları için hedef boy (anne boyu + baba boyu + 13 cm) /2 formülü kullanılarak belirlenmektedir (46).

Takvim Yaşı (Desimal Yaş)

Kesin ölçümler yapmak için, her ölçüm gününde çocuğun yaşını gün, ay ve yıl ile aynı şekilde not etmek çok önemlidir. Bir yılın ona bölünmesi ondalık yaş hesaplamasının temelini oluşturur. Gerçekte, yılın her günü için hesaplanan değerler bir tabloda kullanılır. Ondalık yaş, çocuğun muayene edildiği güne ait değer in doğduğu güne ait değerden çıkarılmasıyla hesaplanabilir (46).

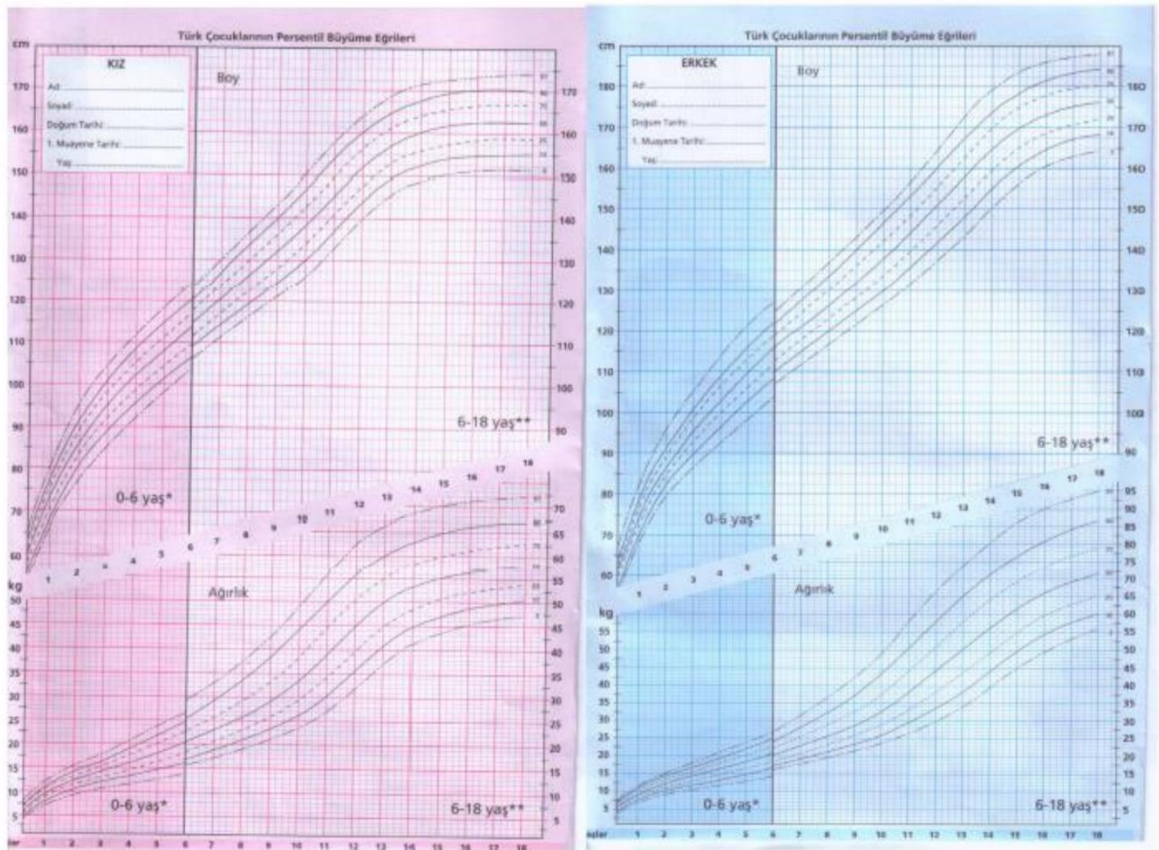
Büyüme Hızı

Boy kısalığının temel bir değerlendirmesidir. Desimal yaş ve en az altı ay arayla alınan ölçümler kullanılarak belirlenir. Desimal yaş farkı ve ölçümler arasındaki boy farkı belirlenir. Büyüme oranı, boy farkının desimal yaş farkına bölünmesiyle hesaplanır. Yıllık büyüme hızı SDS, ortalamadan yaşa ve cinsiyete göre olan sapmaları gösterir. Bebeklik, çocukluk, ergenlik ve intrauterin yaşamın tümü farklı büyüme oranlarına sahiptir (49).

Büyüme Eğrileri

Bir çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki normal çocuklardan elde edilen değerler ile karşılaştırılarak yapılır. Ölçümlerin persentil eğrileri olarak gösterilmesi pediatri de sıklıkla kullanılmaktadır. Yüzdelik değerler, takip yöntemi kullanılarak toplanan ölçümlerden oluşturulur ve hız eğrileri ile zaman eğrileri olarak sunulur (sırasıyla zaman ve yaş için kg veya cm birimlerinde). Her çocuğun büyüme eğrisinin ortalama sabit değerini içeren formüller, standartlaştırılmış persentil eğrileri oluşturmak için kullanılır. Bu normal eğriler incelenen çocuğun ölçümleri ile işaretlenir ve normal aralıkta olup olmadıkları ve hangi persentil grubuna ait oldukları değerlendirilir (50).

Şekil 1 "de 0-17 yaş Türk kız ve erkek çocuklarının standart boy ve ağırlık persentil eğrileri verilmiştir (45).



Şekil 1. 0-17 yaş Türk kız ve erkek çocuklarının standart boy ve ağırlık persentil eğrileri

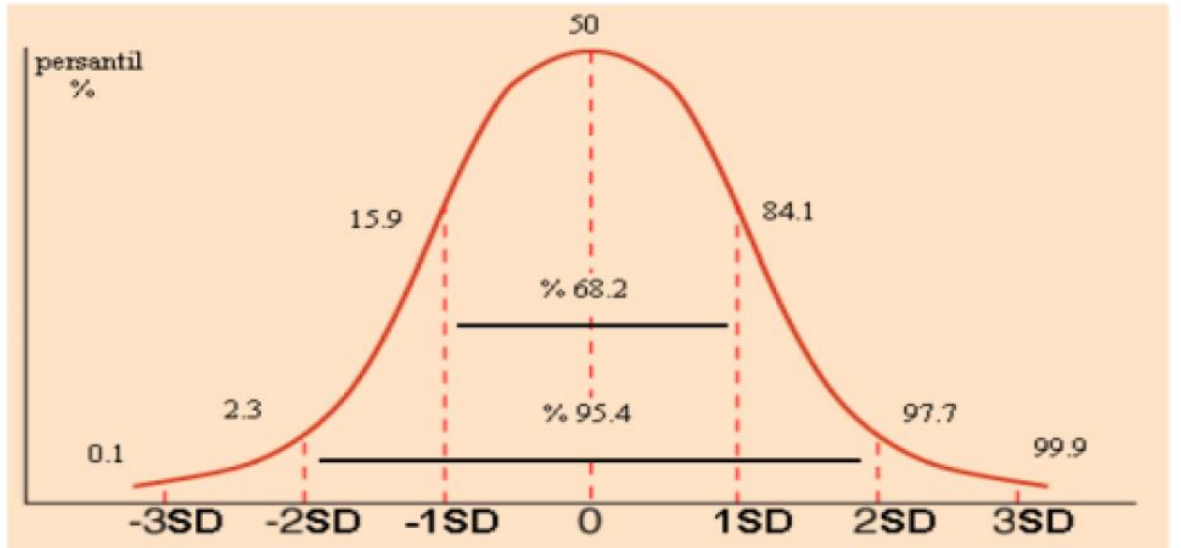
Ortadan Sapma (Standart Deviasyon) Skoru

Birey için ölçülen parametrenin popülasyonun ortalama normal değerlerinden ne kadar farklı olduğunu açıklar. "Z-skoru" terimi, ortalamadan sapma veya standart sapma puanı (SDS) anlamına gelir. Bu yöntemle, vücut ölçülerinin SDS olarak belirlenmesi sayesinde yaş veya cinsiyete bakılmaksızın küçük değişiklikler sergilenebilmekte ve büyüme durumu ifade edilebilmektedir. Özellikle boy uzaması ile ilgili sorunları olan çocukların değerlendirilmesinde en dikkate değer teknik olarak kabul edilir. Aşağıdaki formül bir çocuğun boyuna ait SDS hesaplamak için kullanılabilir (36):

Çocuğun boyu (cm) – yaş ve cinsiyete göre normal ortalama (50. persantil) değeri (cm)

Yaş ve cinsiyete göre normal standart sapma (SDS) (cm)

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. Artı 2 ve – 2 SDS arası değerler (~ 3.-97. persentiller arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edilir (50).



Şekil 2. Ortadan Sapma (Standart Sapma, Gauss) Eğrisi (49)

Kemik yaşı

Kemik olgunluğunun derecesi, gelişimin ne kadarının gerçekleştiğini ve önümüzdeki aylarda ne kadar boy uzaması olacağını tahmin etmek için kullanılabilir. Geleneksel atlaslar (Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası) kullanılarak ilk üç aydaki diz ve ayak kemikleri ile daha büyük çocuklarda sol el ve el bileği direkt radyografisi karşılaştırılarak kemik yaşı değerlendirilir (37, 52).

Ergenliğin Değerlendirilmesi

Kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis hacmi gözlemlenerek ergenlik değerlendirilir. Ayrıca, pubik ve aksiller kılların büyüme aşamaları da önemlidir (50). Günümüzde ergenlik gelişimini değerlendirmek için Tanner-Marshall'ın tanımlayıcı standartları kullanılmaktadır. Şekil 3 ve 4, Tanner'in erkek ve kızlar için evrelerini göstermektedir; evre 1 prepubertal ve evre 5 pubertenin son evresidir. Bir erkek çocuğun testis hacmi 4 ml veya daha fazlasına ulaştığında ergenlik başlar. Erkek çocuklar bunu 9 ila 14 yaşları arasında yaşarlar (36).

Erkeklerde Dış Genital Gelişim Evreleri

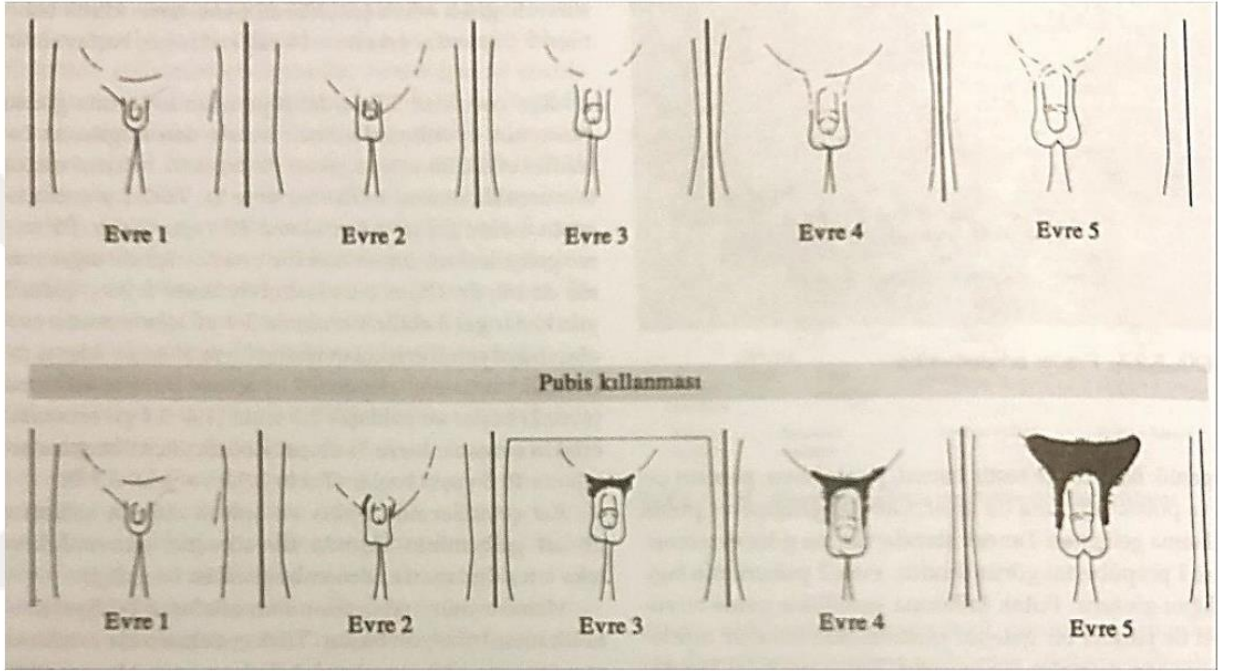
Evre 1: Testis hacmi < 4 ml veya uzun eksen $< 2,5$ cm uzunlukta

Evre 2: Testis hacmi 4 ml-8ml veya uzun eksen 2,5-3,3 cm (erkeklerde 1. ergenlik belirtisi)

Evre 3: Testis hacmi 9-12 ml veya uzun eksen 3,4-4 cm

Evre 4: Testis hacmi 15-20 ml veya uzun eksen 4,1-4,5 cm

Evre 5: Testis hacmi >20 ml veya uzun eksen $>4,5$ cm



Şekil 3. Erkeklerde testis gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri (36)

Kız çocuklarında meme gelişimi ile ergenlik dönemi başlar. Az olguda pubik kıllanma başlayıp, ardından meme gelişimi belirlenebilir (36).

Kızlarda Meme Gelişim Evreleri:

Evre 1: Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.

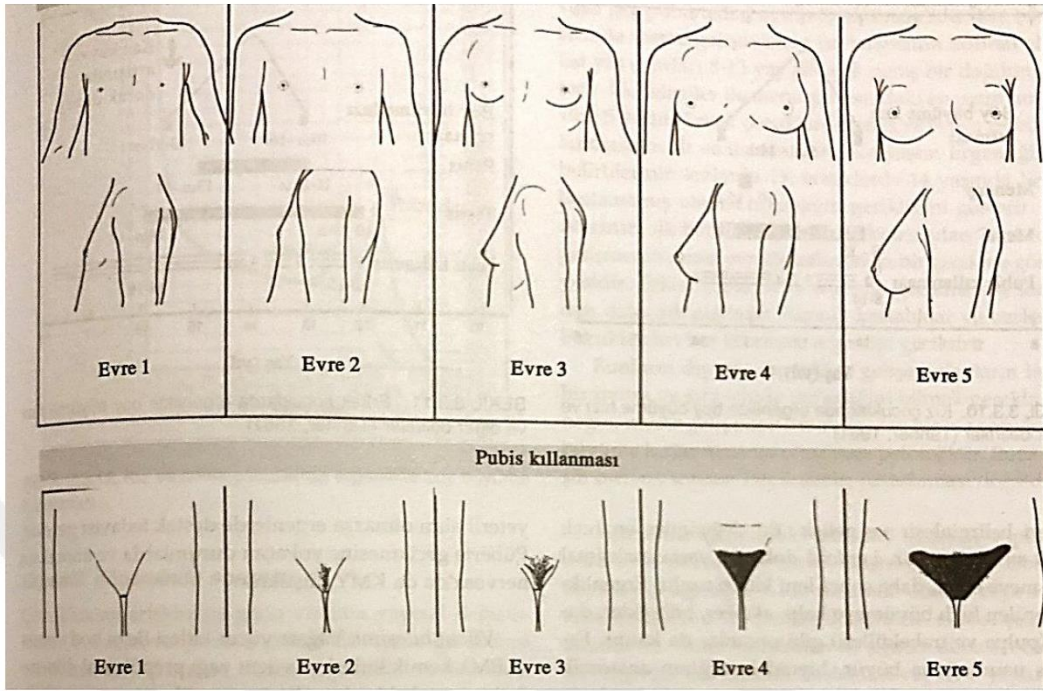
Evre 2: Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler. (kızlarda 1. ergenlik belirtisi)

Evre 3: Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.

Evre 4: Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı oluşur.

Evre 5: Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Kızlarda meme gelişimi 8 yaşından itibaren ve genellikle 13 yaşından önce gözlenir. Kızlarda meme gelişimini ortalama $1,8 \pm 0,6$ yıl sonra menarş izler. Menarş olduğunda çocuk nihai boyunun % 97,5'ine ulaşmıştır.



Şekil 4. Kızlarda meme gelişmesi ve pubis kıllanması evreleri (36)

Pubis Kıllanma Evreleri (Hem Erkek Hem de Kızlarda)

Evre 1: Kıl yok

Evre 2: Tüysü kıllar

Evre 3: Terminal kıllarının yetersiz olması

Evre 4: Kasık bölgesini kaplayan üçgenin tamamını dolduran terminal kıllar

Evre 5: Kasık kıvrımının ötesine uyluğa doğru uzanan terminal kıllar (51)

"Doruk/zirve büyüme hızı" aşaması, bir kişinin ergenlik dönemi boyunca en hızlı büyüdüğü zamandır. En yüksek evreye ergenliğin başlangıcında kızlarda meme 2-3 evrelerinde, erkeklerde ise genital 3-4 evrelerinde ulaşılır. Kızlar için en yüksek büyüme hızı 7-8 cm/yıl, erkekler için ise 8-9 cm/yıldır. Genel olarak, ergenlik döneminde kızlar 16-25 cm büyürken, erkekler 25-28 cm büyür. Ergenlik sona erdiğinde, hem erkekler hem de kızlar yetişkin boylarının %99'una ulaşmış olurlar. Erkekler ve kızlar için büyüme kıvırdıklarının kapanması sırasıyla 18 ve 16 yaşları civarında gerçekleşir (49).

2.3. ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

2.3.1. Boy Kısaldığı

Bir çocuğun boyu, aynı yaş ve cinsiyetteki insanlar için popülasyonun gelişim eğrileriyle karşılaştırıldığında üçüncü persentilin veya -2 SDS'nin altındaysa kısa boylu olarak kabul edilir (49).

Bir çocuğa boy kısaldığı veya büyüme geriliği tanısı koymak için aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasının mevcut olması gerekir (53):

- Boy uzunluğu 3 persentil/-2 SDS'nin altında olması,
- Yaşa göre persentil kaybı ve düşük büyüme oranı (<25 p veya -0,8 SDS),
- Öngörülen boyunun hedef boy sınırlarının altında kalması (5-10 cm'den daha fazla fark),
- Boy kısaldığına eşlik eden şişmanlık, mikropenis vb. gibi ek bulguların olması,
- Kemik yaşının takvim yaşına göre -2 SDS altında olması,
- Vücut oranlarının bozuk olması,
- Dismorfik özelliklerin varlığı.

Boy kısaldıklarının %50 – 80'ini normalin varyantı olan boy kısaldığı geri kalanını patolojik boy kısaldığı olguları oluşturmaktadır (%50-80) (37).

Boy kısalığının nedenleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. İdiopatik boy kısalığında, çocuğun boyu, topluma göre belirlenmiş standart büyüme eğrilerine göre 3 persantilin veya -2 SDS'nin altında olmakla beraber yıllık boy uzama hızı normal sınırlar içerisindedir. Altta yatan endokrin, metabolik ve diğer boy kısalığı nedenleri saptanmamıştır. Normalin varyantı olarak kabul edilir (54, 55).

Tablo 1. ESPE sınıflandırmasına göre boy kısalığının nedenleri (55)

<p>A Primer büyüme bozuklukları</p>	<p>B3 Büyüme hormonu eksikliği (ikincil IGF-1 eksikliği)</p>
<p>A1 Klinik olarak tanımlanmış sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Turner Sendromu ➤ Cornelia de Lange Sendromu ➤ DiGeorge Sendromu ➤ Down Sendromu ➤ Noonan Sendromu ➤ Prader-Willi-Labhart Sendromu ➤ Von Recklinghausen hastalığı (Nörofibromatozis tip 1) ➤ Silver-Russell Sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ İdiyopatik ➤ Genetik (HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, ➤ GHRHR, GH) ➤ Sendromlarla veya serebral-yüz malformasyonlarıyla ilişkili (ör. septo-optik displazi, boş sella sendromu) ➤ Doğum öncesi enfeksiyonlarla ilişkili; (ör. Kızamıkçık) ➤ Edinilmiş (kraniofarenjiyom, diğer hipofiz tümörleri) ➤ Kafa travması ➤ Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ➤ Granülomatöz hastalıklar (ör. Histiositoz)
<p>A2 Büyüme yakalamasını yapamamış gebelik haftasına göre düşük ağırlıklı olanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IGF-1 eksikliği, IGF direnci ➤ Bilinen bir nedenden ötürü (ör. doğum öncesi enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol) ➤ İdiyopatik 	<p>B4 Büyüme hormonu-IGF eksenindeki diğer bozukluklar (birincil IGF-1 eksikliği ve direnci)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Biyoaktif büyüme hormonu ➤ Büyüme hormonu reseptör anormallikleri (büyüme hormon duyarsızlığı sendromu, Laron sendromu) ➤ GH sinyal iletimindeki anormallikler (ör. STAT5B kusuru) ➤ ALS (aside duyarlı alt birim) eksikliği ➤ IGF-1 eksikliği ➤ IGF direnci (IGF1R kusurları, postreseptör kusurları)
<p>A3 İskelet displazileri</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Akondroplazi ➤ Hipokondroplazi ➤ Diskondrosteoz ➤ Osteogenez imperfekta I–VI ➤ Mukopolisakkaridoz (tip IH, IS, II–VII) ➤ Mukolipidoz (tip II ve III) 	<p>B5 Diğer endokrin bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cushing sendromu ➤ Hipotiroidizm ➤ Donohue Sendromu ➤ Diyabet (kötü kontrol edilen) ➤ Kemik olgunlaşmasının hızlanmasından kaynaklanan kısa yetişkin boyu (Ör. erken ergenlik, hipertroidizm, konjenital adrenal

	hiperplazi, ekzojen östrojenler veya androjenler)
A4 Kusurlu mineralizasyona sahip displaziler	B6 Metabolik bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları ➤ Karbonhidrat metabolizması bozuklukları ➤ Lipid metabolizması bozuklukları ➤ Protein metabolizması bozuklukları
B Sekonder büyüme bozuklukları	B7 Psikososyal <ul style="list-style-type: none"> ➤ Duygusal yoksunluk ➤ Anoreksiya nervoza ➤ Depresyon
B1 Yetersiz besin alımı (Malnütrisyon)	B8 İyatrojenik <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sistemik glukokortikoid tedavisi ➤ Lokal glukokortikoid tedavisi (inhalasyon, bağırsak, diğer) ➤ Diğer ilaçlar ➤ Çocukluk çağı malignitelerinin tedavisi ➤ Tüm vücut ışınlanması ➤ Kemoterapi ➤ Diğer tanımlanmış iatrojenik nedenler
B2 Organ sistemlerindeki bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kardiyak bozukluklar ➤ Akciğer bozuklukları (ör. kistik fibrozis) ➤ Karaciğer bozuklukları ➤ Bağırsak bozuklukları (örn. Crohn hastalığı, emilim bozuklukları) ➤ Kısa bağırsak sendromu ➤ Böbrek bozuklukları (örn. Fanconi sendromu, renal asidoz) ➤ Kronik anemi 	C İdiopatik boy kısalığı <ul style="list-style-type: none"> ➤ C1 Ailesel (idiyopatik) boy kısalığı ➤ C2 Ailesel olmayan (idiyopatik) boy kısalığı

2.3.2. Osteoporoz

Çocukluk çağında osteoporoz nadir bir sorun olmasına rağmen ağrı, kırık ve hareket kısıtlılığı gibi kötü sonuçları olabilir. Çocukluk çağında osteoporoz çoklu kırıklar meydana geldikten sonra veya kronik bir hastalığın değerlendirilmesi sırasında akla gelmektedir. Çocukluk çağındaki osteoporoz hakkındaki farkındalığın artması erişkinlerdeki kadar önemlidir çünkü çocukluk çağında kemik mineral yoğunluğu (KMY)'ndeki azalma erişkin dönemde osteoporoz riskini artırmaktadır. Osteoporoz çocukluk çağında pratik olarak kemik

mineral yoğunluğunun <-2 SDS olması ve patolojik kemik kırığı sayısına dayandırılarak yapılmaktadır (56). Bir çocuk veya gençte bir veya daha fazla vertebral kompresyon kırığı, kemik hastalığı veya ciddi travma olmadan meydana geldiyse osteoporoz kriterini karşılamaktadır. Alternatif olarak osteoporoz düşük KMY (z skoru <-2) ve önemli kemik kırığı (10 yaşa kadar 2 veya daha fazla uzun kemik kırığı ya da 19 yaşından önce 3 veya daha fazla kemik kırığı) birlikteliği olarak tanımlanabilir (57).



Şekil 5. Osteoporoz Tanımı (58)

Osteoporoz tanısında iyi bir öykü almak önemlidir. Osteoporozlu çocuklar, genellikle minimal travmadan sonra meydana gelen kırıklarla veya herhangi bir nedenle çekirilen direk grafide osteopeniden şüphe edilerek teşhis edilmektedirler. Bu vakalar çocuğun boyundan daha az olan bir yükseklikten düşmesi ile oluşan, atravmatik olarak adlandırılan kırıklar nedeniyle başvuru yapabilirler. Çocukluk çağında lineer büyümenin azalması, aktivite ile oluşan ekstremiteler veya sırt ağrısı, zorlu yürüme ve sırtta deformite osteoporozu akla getirmelidir. Osteoporozdan şüphelenilen hastada sekonder osteoporoz nedenleri açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Akriba evliliği, ailede kırık veya osteoporoz öyküsü, bebeğin doğum şekli, nutrisyonel durumu (kafein, yüksek fosfor, sodyum ve protein ağırlıklı diyet, düşük kalsiyum içeren diyet, kalori durumu), sedanter yaşam, sigara-alkol kullanımı, puberte gecikmesi, kronik ilaç kullanımı öyküde sorgulanmalıdır (59).

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)

DEXA farklı enerjisi olan iki foton ışınının yumuşak doku ve kemikten geçerken zayıflamasını tespit eden pediatrik veritabanına sahiptir. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma gösterilebilir (60, 56).

Çocukların yaklaşık yarısı 18 yaşına kadar bir kırık deneyimi yaşar (61). Clark ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir prospektif kohort çalışmada kemik mineral içeriğini belirlemeye yarayan radyolojik bir metodudur. DEXA metoduyla yapılan ölçümler alansal kemik mineral yoğunluğunu vermektedir (aKMY) ve hesaplanan değerin birimi g/cm^2 'dir. Dünyada KMY ölçümü için en sık kullanılan, çocuk ve ergenler için de önerilen bir yöntemdir.

Sağlıklı çocuklarda düşük kemik kütlesi ile fraktür riski karşılaştırılmış, DEXA ile ölçülen aKMY'deki her bir SDS azalma ile fraktür riskinde %89 artış saptanmıştır (62). Uluslararası Klinik Dansitometri topluluğunun (International Society for Clinical Densitometry) yayınladığı 2013 tarihli kılavuzunda kemik dansitometrisinin; 10 yaşına kadar 2 veya daha fazla uzun kemik fraktürü, 19 yaşına kadar ise 3 veya daha fazla uzun kemik fraktürü ya da hafif veya orta derecede travma sonucu tek bir vertebral kompresyon kırığı oluşması durumunda uygulanmasını önermektedir. Kırık hikayesi olan sağlıklı çocukların aksine primer kemik hastalıklarında ve potansiyel olarak kemik sorunu geliştirebilecek olan kişilerde DEXA uygulanmalıdır (63).

DEXA trabeküler ve kortikal kemiği ayıramadığı için entegre KMY hakkında bilgi verir. Çekim hangi bölgeden yapılıyorsa o bölgenin KMY'si hakkında bilgi verir. Trabeküler kemiğin fazla olduğu lomber vertebra ve kalça kırılmaya müsait bölgelerdir. Baş dahil olmadan tüm vücut KMY ölçümü daha çok kortikal kemiği yansıtmaktadır. Metal implantlar, eklem kontraktürü, ağır skolyoz gibi durumlarda bu bölgelerden doğru ölçümler yapılamayacaksa lateral distal femur alternatif bir ölçüm bölgesidir. Ölçüm yapılan bölgede kırık, osteofit ve arteriyal kalsifikasyon bulunması durumunda yanlış olarak yüksek KMY sonuçlarına neden olur (60, 56).

DEXA ile ölçülen KMY değerleri Z ve T skorları ile ifade edilir. Ölçülen kemik kütlelerinin yaş ve cinsiyete göre referans değer ile kıyaslanması ile standart sapma olarak tanımlanması Z skorudur. Kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması ise T skorudur. Post menopozal kadınlarda vertebral KMY T skoru -1 SDS ile -2.5 SDS arasındaki osteopeni ve -2.5 SD'den düşük ise osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda ise ölçülen KMY Z skoru ile değerlendirilir. Z skoru -1 SDS ile -2 SDS arasında ise osteopeni ve -2 SDS'den düşük ise osteoporoz lehine olabilir. Çocuklarda DEXA yöntemi ile elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için hastanın boyu, pubertal evresi, iskelet maturasyonu, ırk ve vücut kompozisyonu yanında ölçüm yapılan kemiğin uzunluğu da dikkate alınmalıdır (59).

2.3.3. Obezite

Obezite; dünya çapında insan sağlığına yönelik en önemli tehditlerden biri haline gelmiştir. Çocukluk çağı obezitesi gelişmiş ülkelerde giderek artan halk sağlığı sorunudur. Terim olarak aşırı yağ anlamına gelmektedir. Vücutta aşırı yağ birikimi sonucu ortaya çıkan enerji metabolizma bozukluğudur. Vücut yağ ölçümü hem maliyetli olması hem de pratik bir uygulama olmaması nedeni ile ağırlık ve boy arasındaki ilişkiye bakılarak (antropometrik değerlendirme) obezite tanısı konulur. Antropometrik yöntem ile vücut kitle indeksidir (VKİ) hesaplanır. Bireyin kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle VKİ saptanır. VKİ ilk olarak 19. yüzyılda Belçikalı matematikçi tarafından tanımlanmıştır. VKİ, epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmış ve basitliği nedeniyle klinik uygulamaya dâhil edilmiştir (64). VKİ iki yaş ve üzeri çocuklar için aşırı kilo ve obezitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (65). VKİ'ne göre obezite tanımı Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS), Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) ve Uluslararası Obezite Çalışma Grubu (IOTF)'ye göre farklılık göstermektedir. 2000 yılında, Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) ve Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından, 2 ila 20 yaş arasındaki çocuklar için VKİ referans standartları yayınlanmıştır (66). **Tablo 2 ve 3'de** gösterilmiştir.

Tablo 2. 2-18 Yaş Aralığında Obezite Sınıflandırması (CDC, IOTF, AAP)(67,68)
(AAP: Amerikan Pediatri Akademisi; IOTF: Uluslararası Obezite Çalışma Grubu)

Zayıf	Yaşa göre VKİ<5p (<-2 SDS)
Normal Kilo	VKİ ≥5p <85p (-2 ile +1 SDS arası)
Kilolu	VKİ ≥85p <95p (+1 ile +2 SDS arası)
Obez	VKİ ≥95p (> +2 SDS)
Ağır Derecede Obez	VKİ ≥%120'si 95p veya VKİ≥35 kg/m ² (hangisi düşükse) ^(60, 61)
(morbid obez)	VKİ ≥%140'si 95p veya VKİ ≥40 kg/m ² (hangisi daha düşükse) ^(60, 61)

Tablo 3. Yetişkinlerde Obezite Sınıflandırması (kg/m²)(67,68)

Zayıf	VKİ<18.5
Normal Kilo	VKİ 18.5-24.9
Kilolu	VKİ 25-29.9
Obez	VKİ ≥30
Ağır Derecede Obez	VKİ ≥35 (sınıf 2 obezite)
(morbid obez)	VKİ ≥40 (sınıf 3 obezite)

2.3.4. Diyabet ve İnsülin Direnci

Tanım ve sınıflama

Diyabet (DM) insülin salınmasında ve etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu olan kronik endokrin bir hastalıktır.

Çocukluk ve ergenlik döneminin sık görülen endokrin ve metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp, etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (69).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association=ADA) diyabet tanı ölçütlerini 2021 yılında yayınladığı klavuzda aşağıdaki gibi belirlemiştir (70).

1. Açlık kan şekeri düzeyinin (en az 8 saat açlıktan sonra) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması

2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saatteki kan şekeri düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)(75 gr glukoz ile yapılan test ile) olması

3. HbA1c (glikolize hemoglobin)'in $\geq 6,5$ olması (Test Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardisation Program) sertifikası olan ve diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT) ile standardize edilmiş bir laboratuvarında çalışılmış olmalıdır.

4. Hiperglisemi ya da hiperglisemik bulguları (poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı, halsizlik) ile birlikte günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekeri düzeyinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mol/l) olması

Tip 2 Diyabet Epidemiyoloji

Çocuklarda Tip 2 DM insidansı son yıllarda çarpıcı bir şekilde artmıştır. ABD'de 2002'de Tip 2 DM insidansı 9/100000/yıl iken 2011'de 12,5/100000/yıl olarak artış göstermiştir. Bazı etnik gruplarda risk daha fazladır. Birleşik Krallıkta Tip 2 DM riski Asyalılar arasında beyaz çocuklara göre 13,5 kat daha fazladır. Diyabet tanısı alan çocukların büyük kısmını hala Tip 1 DM oluşturmakta ise de, Tip 2 DM tanısı alanların oranı artmaktadır ve bazı merkezlerde yeni tanı alanların %50'ye yakınına oluşturmaktadır (71).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci çocuklarda da obezite ve kardiyometabolik risk ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çocukluk çağında insülin direncinin en iyi nasıl değerlendirildiği, hangi klinik bozukluklarda ortaya çıktığı, tedavisi veya önlenip

önlenemeyeceği konusunda birtakım belirsizlikler devam etmektedir (72). İnsülin direnci; dokuların insülin aracılı hücresele etkilere karşı duyarlılığının ve yanıtın azalması olarak tanımlanır. İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkilendirilmesine rağmen obezitesi olan tüm bireylerde insülin direnci saptanmaz. Obez olmayan çocuklarda ve yetişkinlerde de insülin direnci ortaya çıkabilir (72, 73). Çocuklarda insülin direncini saptamak için standartlar belirlenememiştir. Bunun nedeni, insülin duyarlılığını ölçmek için farklı tekniklerin kullanılması, insülin duyarlılığını belirlemede normatif dağılımlar oluşturmak için yeterli kohort büyüklüğünün olmaması ve insülin direnci tanımlarını uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirmek için yeterli çalışmanın olmamasıdır. Akantozis nigrikans, stria gibi klinik özellikler insülin direncine işaret edebilir ancak bunu tanımlayamaz. Açlık insülini, periferik insülin duyarlılığının bireysel değerlendirmesi için optimal bir araç değildir, ancak kompensatuvar hiperinsülinemi ve karaciğer insülin metabolizması hakkında bilgi sağlayabilir (72).

2.3.5. Tiroid Hastalıkları

2.3.5.1. Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği ve nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir durumdur, metabolik süreçlerin yavaşlamasına yol açar. Yenidoğanlarda ve çocuklarda hipotiroidizm büyüme ve gelişmenin belirgin yavaşlaması ile sonuçlanır. Süt çocukluğu döneminde olduğu zaman zekâ geriliğini de içeren kalıcı hasara neden olur. Hipotiroidizmin yetişkin dönemde başlaması, metabolizmada genel bir yavaşlamaya, kalp hızında yavaşlamaya, oksijen tüketiminde azalmaya, özellikle ciltte ve kasta intrasellüler boşlukta glikozaminoglikanların depolanmasına, en ileri ciddi formunda miksödem klinik tablosuna yol açar. Yetişkin dönemde, hipotiroidizme ait semptom ve bulgular tedavi ile ortadan kaybolur (74, 75).

Hipotiroidi etiyolojisi

Hipotiroidi; primer ve santral hipotiroidi olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

Primer hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid bezi kaynaklıdır. TSH düzeyleri yüksek, tiroid hormon düzeyleri (T3 ve T4) düşüktür. Subklinik veya kompanse hipotiroidi döneminde serbest T4 (sT4) düzeyleri başlangıçta normal sınırlara yakın olabilir, ya da normal sınırlar içinde bulunabilir. Hipotiroidizmin % 95'ten fazlasını primer hipotiroidizm oluşturur (76). Primer hipotiroidi nedenleri arasında; iyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroidit, tiroidektomi, bazı ilaçlar, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, rayoaktif iyot (RAI) tedavisi, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar sayılabilir (**Tablo 4**) (77, 78).

Tablo 4. Hipotiroidi etiyolojisi (78)

Primer Hipotiroidi	Santral Hipotiroidi
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik otoimmün tiroidit • İyot eksikliği • Fazla iyot alımı • Tiroid infiltrasyonu/zedelenmesi <ul style="list-style-type: none"> ○ Radyoterapi ○ Radyoaktif iyot tedavisi ○ Tiroidektomi ○ Histiyositozis X ○ Sistinozis • İlaç kullanımı (İyot, amiadaron, lityum, antitiroidler) • Guatrojen diyet • Geç başlangıçlı doğumsal hipotiroidi <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiroid disgenezisi ○ Dishormonogenezis • Generalize tiroid hormon direnci 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotalamik- hipofiz tümörleri • İyatrojenik <ul style="list-style-type: none"> ○ Cerrahi ○ Radyoterapi • İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositoz) • İskemik nekroz • Otoimmün hipofizit • Kafa travması • Santral sinir sistemi enfeksiyonları • İdiyopatik

Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidizm serum TSH seviyesinin orta- hafif düzeyde artması ile birlikte serum tiroid hormon seviyelerinin normal aralıkta olmasıdır (79). Yetişkinlerde subklinik hipotiroidi, vakaların % 1-10'unda görülür. Subklinik hipotiroidili hastaların %80'inin serum TSH'u 10 µIU/L'nin altındadır (80).

Subklinik hipotiroidi'nin en önemli anlamı, klinik hipotiroidizme ilerleme olasılığının yüksek olmasıdır (81). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür ve prevalansı yaşla birlikte artar. Aksine, çocuklarda subklinik hipotiroidi daha az yaygın gibi görünmektedir ve %10'dan az olduğu tahmin edilmektedir. Birkaç pediatrik çalışma, subklinik hipotiroidi'nin iyi huylu ve düzelen bir durum olduğunu, aşikar hipotiroidizme ilerleme riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çocuklarda subklinik hipotiroidinin sadece şiddetli formu için L-T4 tedavisinin faydaları belirgindir, ancak hafif formlar için çok belirsizdir (82).

Subklinik hipotiroidi etiyolojisinde otoimmün tiroditler önemli rol oynamaktadır. Önemli nedenlerden biri de iyotun hem eksikliği hem de fazla alımı ile tiroid sentezinin bozulmasıdır. Yenidoğanların göbek temizliğinde iyot içeren solüsyonların kullanılması sonucunda oluşan subklinik hipotiroidi aşırı iyot maruziyetinin en tipik örneklerindedir (83, 84).

Subklinik hipotiroidinin genelde asemptomatik seyrettiği ileri sürülse de çocuklarda panik atak, depresyon, negativizm, dikkat dağınıklığı gibi semptomlar görülebilmektedir (76).

Sonuçta çocukluk çağı subklinik hipotiroidili olguların tedavisinde halen ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çocukluk çağı subklinik hipotiroidinin tedavi edilmediği takdirde aşikar hipotiroidiye gidebilme olasılığı mevcuttur. Özellikle yaşamın ilk yılında tedavi edilmeyen olgularda aşikar hipotiroidi ve bunun sonucunda da büyüme-gelişme geriliği ve nörokognitif disfonksiyon oluşma olasılığı akılda tutulmalıdır (85).

Santral hipotiroidi

Santral hipotiroidi, TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmiş ise sekonder hipotiroidi, hipotalamusta sentez edilen ve salınan TRH yetersizliğine bağlı ise tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılmaktadır. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi, infiltratif hastalıklar, Sheehan sendromu (kızlarda doğum sonrasında yaşanan aşırı kan kaybı ve bunun sonucunda hipofiz bezine giden kanın azalması), en sık görülen santral hipotiroidi nedenleridir (77).

2.3.5.2. Hipertiroidi ve Etiyolojisi

Hipertiroidi tiroid hormon üretiminin artmasına bağlı veya tiroid bezi hasarını izleyerek daha önce sentezlenip depolanan hormonların serbest kalıp dolaşıma geçmesinden

kaynaklanabilir. Bu ayrım önemlidir, çünkü ilk tanımlanan grupta radyoaktif iyot geri alımı (RAIU) artarken ikinci grupta RAIU normal veya düşüktür.

Hipertiroidinin en sık nedenleri diffüz toksik guatr (Graves hastalığı), toksik multinodüler guatr, toksik nodül (Plummer hastalığı) dır. Bu hastalıkların hepsinde RAIU artmıştır. Radyoaktif iyot uptake artışına yol açan nadir hipertiroidi sebepleri ise TSH üreten adenom ve mol hidatiformdur. Radyoaktif iyot uptake artışına yol açmaksızın hipertiroidiye yol açan sebepler ise subakut tiroidit, tiroid hormonunun yada tiroid dokusu içeren yiyeceklerin fazla miktarda alınması, stroma ovarı ve tiroid hormonu sentezleyen metastatik tiroid kanseridir (77).

2.3.6. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) cinsiyet gelişim basamaklarından birindeki aksaklık sonucu ortaya çıkan; kromozomal, gonadal ya da anatomik yapının birbiriyle uyumsuz olduğu durumlardır. Cinsiyet gelişim bozuklukları; “cinsiyet kromozomuna ait nedenler”, “46,XY CGB” ve “46,XX CGB”, olarak üç ana grupta sınıflandırılmıştır. Cinsiyet gelişim bozukluklarının görülme sıklığı yaklaşık olarak 4500-5500 doğumda bir olarak bildirilmektedir. Ülkemiz gibi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Cinsiyet gelişim bozuklukları, etkilenen olgularda özellikle ilk 2 yılda hormonal bozukluklar, psikososyal farklılıklar, cinsel kimlik gelişim bozukluğu gibi birçok sorunu içinde barındırdığı için yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tıbbi, sosyal ve adli bir acil olarak değerlendirilmelidir. Yenidoğan sağlığı ile ilgilenen hekimlere doğumdan sonra aileler tarafından bebeğin cinsiyeti ve klinik durumu ile ilgili sorular sorulmaktadır. Bu nedenle CGB saptanan bebeklerin yenidoğan döneminde hızlı ve doğru tanısı çok önemlidir. Bazı CGB olguları doğumdan sonra erken dönemde kolaylıkla tanı alabilirken, bazılarında tanı ergenlik dönemine kadar gecikebilmektedir. Özellikle “46,XX CGB” olarak değerlendirilen bireylerde kuşkulu dış genital yapıdan, tamamen erkek görünümüne; “46,XY CGB” olarak değerlendirilen bireylerde ise kuşkulu dış genital yapıdan tamamen dişi görünümüne kadar farklı dış genital yapılar gözlenebilir (86).

Cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgularda doğru tanıya yönelmek için öncelikle hastanın cinsiyet kromozom kompozisyonun ve SRY (Sex-determining region Y) gen varlığının bilinmesi büyük önem taşır. Ayrıca kromozomal cinsiyet tayini yapıldıktan sonra,

belirtilen sınıflandırmaya göre ayırıcı tanı gerçekleştirilmeli ve kesin tanı için ön tanımlar arasındaki sık görülen etiyojilerden başlayarak moleküler analizler yapılmalıdır. Konvansiyonel koromozom analizi normal ve bilinen moleküler genetik nedenlerin çalışılmasına rağmen CGB'li olguların halen %50'sine genetik tanı konulamamaktadır. Genom boyunca olan kopya sayısı değişikliklerinin de CGB'ye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kopya sayısı değişikliklerinin analizi ile etiyojiden sorumlu yeni gen keşifleri olanaklı hale gelmiştir (87).

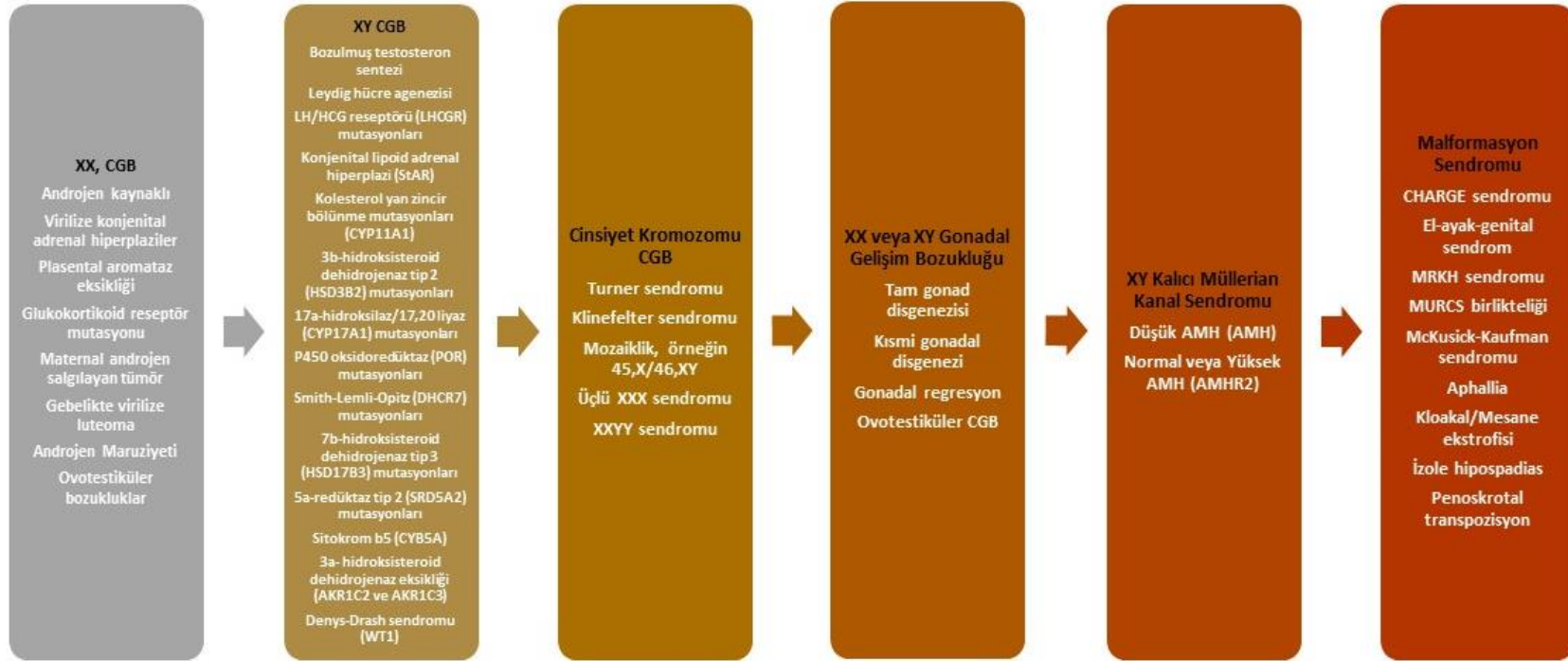
Cinsiyet gelişim bozukluklarına hızlı ve doğru tanı konulması, cinsiyet seçimi ve olgunun yönetimi açısından şu sebeplerle aciliyet göstermektedir; (88).

1. Erken tanı ile en kısa sürede tedavi başlanarak olgunun anormal hormonal maruziyet süresinin en aza indirilmesi sağlanacak, beyin cinsiyeti ve dış genital yapı üzerine olan olumsuz etkiler erken dönemde durdurulabilecektir.

2. Cinsiyet gelişim bozukluğu olgularının önemli bir kısmına hayati tehdit eden adrenal yetmezlik eşlik etmektedir. Özellikle adrenal yetmezliği olan olgular sıklıkla sepsis, gastroenterit, metabolik hastalık gibi diğer tanımlar ile karıştırılmaktadır. Yanlış ve yetersiz tedavi sebebiyle ciddi morbidite ve hatta ölüme neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile adrenal yetmezlik gelişmeden önlenebilecektir.

3. Erken dönemde yapılan yanlışlıklar ve tanı gecikmesi, çocuk ve ailesi için ciddi ve bazen geri dönüşümsüz tıbbi, anatomik ve sosyal sorunlara neden olabilir. Hızlı ve kolay tanı konulması ailenin bu zorlu süreçte ilk baştan itibaren doğru bir şekilde aydınlatılmasını sağlayacak ve ailenin tedaviye uyumunu artıracaktır.

Cinsiyet gelişim bozukluğu tanısında en önemli sorunlardan biri genetik heterojenitenin fazla olmasıdır. Günümüzde CGB olgularına tanı konulması klasik hormonal ve genetik analizler ile oldukça uzun zaman almaktadır. Bunun dışında CGB olgularında tanı koyma süresinin uzun sürmesi, cinsiyetinin erken dönemde belirlenmesi hasta ve ailesi açısından sosyal, psikolojik sorunlara yol açabilir. Cinsiyet gelişim bozukluklarında klasik hormonal ve moleküler tanı yöntemleri maddi açıdan da büyük yük getirmekte ve uzun zaman almaktadır. Kuşku genital yapı ile ilişkili CGB sınıflandırılması **Şekil 6**'da gösterilmiştir (89).



Şekil 6. Kuşuklu genital yapı ile ilişkili cinsiyet gelişim bozukluklarının sınıflandırılması (89)

3. ÇALIŞMANIN AMACI

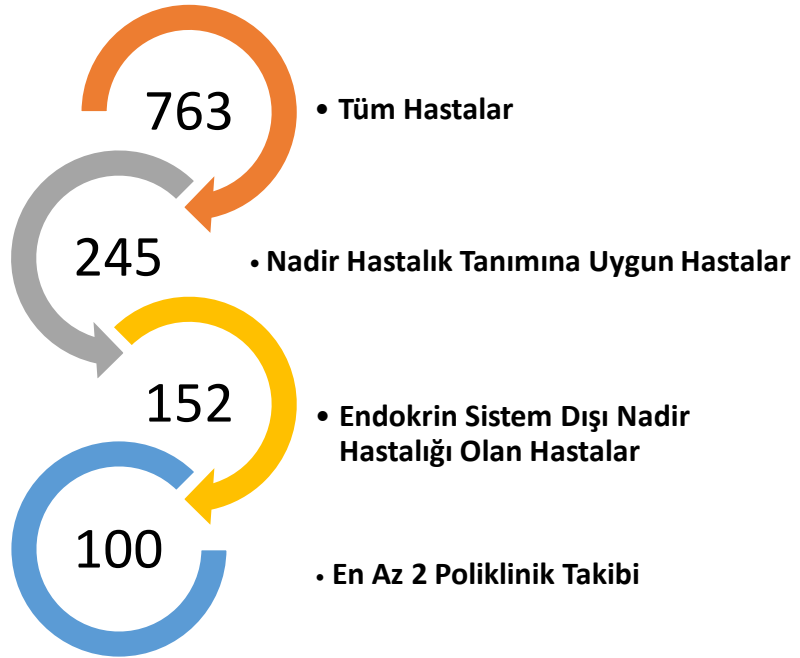
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na nadir hastalığı tanısı ile izlenirken gönderilen hastalarda endokrinolojik bozukluklar ve sıklıklarının belirlenmesi ve bu bozuklukların kontrol altına alınmasının önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği' ne 1 Ocak 1993 – 1 Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran endokrin sistem dışı nadir hastalıklar tanısı ile takibe alınan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır.

4.1. OLGULARIN TANIMLANMASI

Hastaların kayıtlarına Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı arşivinden ulaşıldı. Arşivdeki hem takibi devam eden hastalar hem de 18 yaşını doldurduğu için İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'na sevki yapılmış, takibi sonlandırılan hastalar olmak üzere toplam 763 dosya tarandı. Bu hastalar içinden nadir hastalık tanımına uyan 245 hasta dosyası incelendi. Endokrin sistemi ilgilendiren nadir hastalık tanılı 93 hasta çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 152 hastadan en az 2 poliklinik takibi olan 100 çocuk çalışmaya dâhil edildi.



Şekil 7. Hasta seçiminde akış şeması

4.2. ANKET ÇALIŞMASI

Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formuna imza alındı. Gönüllü Onam Formu **Ek-1**' de verilmiştir.

Bu çalışmaya dâhil edilen 100 hastanın dosyalarından hastaların başvuru şikâyetleri, özgeçmiş ve aile öyküleri, doğum boy ve kiloları dâhil perinatal öyküleri, akraba evliliği olup olmadığı, ailedeki benzer olgu bulunup bulunmadığı öğrenildi. Tüm hastaların polikliniğe geliş ve poliklinikteki son muayene tarihleri belirlenip; bu tarihlere ait muayene, antropometrik ölçümleri, eşlik eden endokrinolojik hastalıkları ve uygulanan tedavileri dosyadan retrospektif olarak ve/veya aile beyanı ile kayıt altına alındı. Hasta takip formu **Ek-2**' de verilmiştir.

4.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların boy, oturma yüksekliği ölçümleri için Harpenden Stadiometresi (Holtain Ltd., Crymych, UK), kilo ölçümleri için hassasiyeti ± 0.1 kg olan elektronik tartı kullanıldı. Vücut kitle endeksi kilo (kg)/[boy (m)]² formülü kullanılarak, anne ve baba boyu ile hedef boy (kızlar için: (anne+baba boyu-13)/2 ve erkekler için: (anne+baba boyu+13)/2) hesaplandı. Baş çevresi ölçümleri için mezura kullanıldı. Doğum ağırlık ve boy SDS'si (90), doğum, ilk muayene ve son muayene tarihlerine ait tüm antropometrik ölçümlerinin SDS'si (z-skoru) ulusal verilere göre (45) web tabanlı "Childmetric" programı kullanılarak (91) hesaplandı.

Anne ve baba boyları bilinen tüm hastalarda hedef boy hesaplandı. Erişkin boya ulaşmış hastalarda (son muayenesinde eski değerlendirmesine göre boy artışı olmayan veya pubertesi tamamlanmış veya kemik yaşı ≥ 18 yaş) erişkin boy ile hedef boyun metrik ve standart sapma skorları farkı (erişkin/son muayenedeki boy SDS - hedef boy SDS) ve hastaların ne kadarının kısa boylu (≤ 2 SDS) olduğu hesaplandı.

VKİ'ye göre SDS'si >2 olan hastalar obez, 1 ve 2 SDS arası olanlar fazla kilolu, 1 ile -2 arasında olanlar normal ağırlıklı olarak gruplandı.

4.4. ETİK KURUL

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi 05.10.2022 tarih 1291924 sayılı yazısı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. Etik kurul kararı **Ek-3'** te verilmiştir.

4.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri; kategorik verilerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 23.0 programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 59 farklı nadir hastalığa sahip, 100 vaka değerlendirilmiştir.

Hastaların %53'ü (n: 53) kız, %47'si (n: 47) erkek idi. Hastaların endokrin polikliniğine başvuru yaşı ortalaması \pm SD /medyan (alt-üst sınır) $6,7 \pm 4,61 / 6$ (0,08-17) yıl olarak saptandı. 3M Sendorumu başvuru yaşı medyanı 5,8 (0,5-16,7), Nörofibromatozis Tip 1 10,85 (6,5-13), Kabuki Sendromu 4,0 (0,39-10,46), Joubert Sendromu 6,0 (0,21-17) yıl olarak saptanmıştır.

Nadir hastalık ve eşlik eden endokrinolojik bozukluklar açısından incelendiğinde; hastaların çoğunluğunun (%73) boy kısalığı şikâyetiyle başvurduğu görülmektedir. Endokrin bozukluklar görülme sıklıkları; büyüme hormonu eksikliği %43, osteoporoz %17, osteopeni %10, hipotroidi %10, prematür telarş %1, adrenal yetersizlik %1, diyabetes mellitus %1, insülin direnci % 6, obezite %4, cinsiyet gelişim bozukluğu %4 olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozukluklara Genel Bakış

No	HASTALIK	n	Kız/Erkek	Endokrinolojiye Başvuru Yaşı (yıl) (Median; alt-üst sınır)	Endokrinolojik İzlem Nedeni n (%)												
					Boy Kısaldığı	Büyüme Hormonu Eksikliği	Primer/Sekonder Hipotiroidi	Otoimmün Tiroidit	Prematür Telarş	KMY L1-L4 Z Skor		Adrenal Yetersizlik	Diyabet/İnsülin Direnci	Obezite	Cinsiyet Gelişim Bozukluğu	Diğer	
										L1-L4 Z Skor <-2 (Osteoporoz)	L1-L4 Z Skor <-1 ve >-2 (Osteopeni)						
1	3M Sendromu	13	5/8	5,8 (0,5-16,7)	13/13 (%100)	3/13 (%23)											
2	Nörofibromatozis Tip 1	5	4/1	10,85 (6,5-13)	1/5 (%20)	1/5 (%20)	1/5 (%20) (S)	1/5 (%20)			1/5 (%20)		1/5 (%20) (İD)	1/5 (%20)			
3	Netherton Sendromu	4	2/2	6,0 (3,5-12)	4/4 (%100)	3/4 (%75)											
4	Kabuki Sendromu	4	3/1	4,0 (0,39-10,46)	2/4 (%50)	2/4 (%50)			1/4 (%25)			1/4 (%25) (2° AY)		1/4 (%25)			1/4 (%25) LF
5	Joubert Sendromu	3	1/2	6,0 (0,21-17)	3/3 (%100)	2/3 (%66,6)	1/3 (%33,3)				1/3 (%33,3)						1/3 (%33,3) ACTH

6	Kleidokraniyal Displazi	3	2/1	4 (1-11,90)	2/3 (%66,6)	3/3 (%100)				2/3 (%66,6)					1/3 (%33,3) EP
7	Osteoporoz – Psödoglioma Sendromu	3	1/2	2,7 (2,5-7)	1/3 (%33,3)	1/3 (%33,3)				3/3 (%100)					
8	VACTERL	3	0/3	6,0 (0,70-8,5)	2/3 (%66)	1/3 (%33,3)									1/3 (%33,3)
9	Berardinelli Seip Sendromu	2	1/1	7,02 (12,5-15,5)								2/2 (%100) İD			
10	Gorham-Stout Sendromu	2	2/0	5,75 (4,5-7)											2/2 KIRIK
11	Gorlin Sendromu	2	1/1	10,7 (7,5-14)	2/2 (%100)	1/2 (%50)	2/2 (%100)				2/2 (%100)				
12	Hallermann Streiff Sendromu	2	1/1	6,65 (0,80-25)	2/2 (%100)	2/2 (%100)	1/2 (%50)				1/2 (%50)				
13	Larsen Sendromu	2	2/0	12,1 (11,74-12,5)	2/2 (%100)	2/2 (%100)				1/2 (%50)					

25	Crouzon Sendromu	1	E	3											1/1 HT
26	De Bary Sendromu	1	K	8,5	1/1					1/1					
27	Escobar tip Multiple Pterygium Sendromu	1	E	5,5					1/1						
28	Floating Harbor Sendromu	1	E	4,40	1/1	1/1									
29	Fraser Sendromu	1	K	0,13				1/1						1/1	
30	Frasier Sendromu	1	E	13,5										1/1	
31	Galloway Mowatt Sendromu	1	K	11	1/1					1/1					
32	Geroderma Osteodisplastika Sendromu	1	E	0,70					1/1						
33	Hipokondroplazi	1	E	4,5	1/1	1/1									
34	Aarskog Sendromu	1	E	0,31	1/1	1/1									
35	Klippel-Feil Sendromu	1	K	12	1/1	1/1				1/1					1/1 PGY
36	Landau-Kleffner Sendromu	1	E	13						1/1					
37	Larsen Like Sendromu	1	K	6,5	1/1	1/1									
38	Lowe Sendromu	1	E	11	1/1	1/1									
39	Marden-Walker Sendromu	1	K	1			1/1 (Konj)								
40	Melnick Needles Sendromu	1	K	8	1/1				1/1						
41	Noonan Sendrom Benzer Bozukluk	1	K	3	1/1	1/1				1/1					

58	Warburg Micro Sendromu	1	K	0,23	1/1											1/1 LMH
59	Watson Sendromu	1	K	12,5	1/1	1/1							1/1 İD			
	TÜM GRUP	100	53 / 47	ORT. ± SD 6,7±4,61* MEDIAN: 6 ALT-ÜST SINIR: 0,08-17 yıl	73	43	10	3	1	17	10	1	1/6 D/İD	4	4	11

*Ort: Ortalama, SD: Standart Deviyasyon, PT:Prematür Telarş, EP: Erken Puberte, GP: Geçikmiş Puberte, DM: Diayabetes Mellitus, İD: İnsülin Direnci Mikro P: Mikropenis, HG: Hipogonadizm, LF: Labial Füzyon, LMH: Labia Minor Hipoplazisi, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon Eksikliği, JM: Jinekomasti, Hipo HG: Hipogonadotropik Hipogonadizm, Hiper HG: Hipergonadotropik Hipogonadizm, HT: Hipertiroidi şüphesi.

3M sendromlu hastaların 5'i kız (%38,5) ve 8'i erkek (%61,5) idi. Çoğunluğunda akraba evliliği vardı (%76,9). Hastaların tamamı zamanında doğmuştu ve değerlendirmeye alınan 13 vakanın 9'u gebelik yaşına göre küçük (SGA) idi. Tüm hastaların 3M tanısı moleküler analiz ile doğrulanmıştı. Hastaların yedisinde CUL7, altısında OBSL1 geninde patojenik heterozigot mutasyon belirlenmişti. Tüm hastalarda (%100) boy kısalığı mevcuttu. Hastaların 3'ünde büyüme hormonu uyarı testlerine (BHUT) yetersiz yanıt saptandı. Büyüme hormonu eksikliği (BHE) olarak değerlendirildi. BHUT'a yeterli zirve yanıt alınan 10 hastadan 9'una ise IGF 1 jenerasyon testi yapıldı ve bu hastaların hepsinde teste yanıt yeterliydi. Bu 9 hastaya biyoaktif BHE tanısı ile büyüme hormonu (BH) tedavisi başlandı. Böylece 13 hastanın 12'sine BH verilmişti. Boy kısalığı olan çocukların BH öncesi boy SDS medianı $-4,6 \pm 1,71$ ($-7,10/-2,05$) idi ve tedavi sonrası nihai boya ulaşan 3 hastada ise nihai boy SDS medianı $-4,6$ ($-6,5/-2,5$) belirlendi. Boy SDS'de belirgin bir düzelme yoktu (Tablo 6).

Tablo 6. 3M Sendromu tanımlı hastaların antropometrik ölçümleri ve bazı klinik özellikleri

		Klinik Özellikler	
		n (%)	
Cinsiyet	Kız	5 (%38,5)	
	Erkek	8 (%61,5)	
Akraba evliliği	Var	10 (%76,9)	
	Yok	3 (%23,1)	
Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 13 (Term)		9 (SGA) 4 (AGA)	
		Ortalama±SD (alt-üst)	
Gebelik haftası		39,1±1,06 (37/40)	
Doğum ağırlığı SDS		-3,13±1,82 (-0,72/-5,40)	
Doğum boyu SDS		3,2±1,44 (-0,6/4,60)	
Anne boy (cm)		158,2±3,7 (153,1/165,5)	
Anne boy SDS		-0,82±0,62 (-1,70/0,41)	
Baba boy (cm)		170,7±7,2 (160/180,2)	
Baba boy SDS		0,87±1,1 (-2,63/0,65)	
Hedef boy (cm)		165,9±9,2 (151,8/175,7)	
Hedef boy SDS		0,55±1,02 (-1,92/1,92)	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Boy Kısaldığı Yaş /n (%)		6,5±4,5 (0,50-16,7) / (13; %100)	
Genetik analiz	CUL7 (n)	7	
	OBSL1 (n)	6	
		Geliş	Son Muayene
		Ortalama±SD (alt-üst)	Ortalama±SD (alt-üst)
Yaş (yıl)		6,0±4,5 (0,50/16,7)	10,4±4,05 (4,5/18)
Ağırlık (kg)		15,0±9,3 (4,5/37,1)	26,06±13,4 (8,5/53,9)
Ağırlık SDS		-3,5±2,3 (-8,2/-0,38)	-2,69±2,03 (-6,70/-0,25)
Boy (cm)		91,9±23,07 (55,5/128,3)	115,9±19,4 (78,2/147,3)
Boy SDS		-4,6±1,71 (-7,10/-2,05)	-4,03±1,4 (-6,52/-2,16)
VKI (kg/m ²)		16,1±2,5 (13/23,1)	17,8±4,1 (13,5/27,5)
VKI (kg/m ²) SDS		-0,48±1,18 (-2,41/1,2)	-0,31±1,3 (-2,52/2)
Oturma yüksekliği (cm)		52,6±10,7 (36/68,1)	62,9±9,2 (43/74)
Oturma yüksekliği SDS		-4,18±1,5 (-6,70/1,98)	-3,8±1,3 (-7,26/-2,34)
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)		0,5±0,4 (0,53/0,66)	0,54±0,01 (0,50/0,57)
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS		1,1±1,5 (-0,5/4,24)	0,31±1,2 (-2,14/2,41)
Baş çevresi (cm)		48,7±4,3 (41,3/55,4)	51,8±2,8 (44,1/55,5)
Baş çevresi SDS		-1,4±1,6 (-4,70/0,70)	-1,2±1,2 (-4,70/0,98)
Puberte evresi (Tanner) n			
1		11	7
2-3		1	3
4-5		1	3

Nörofibromatozis Tip 1 Sendromlu hastaların 4'ü (%80)kız, 1'i (%20) erkek idi. Hastaların 1'inde (%20) akraba evliliği öyküsü var idi. Tüm vakalar (%100) zamanında doğmuş olmakla beraber %80'i gebelik yaşına göre normal doğum ağırlıklı (AGA), %20'si SGA olarak dünyaya gelmişti. Hastaların endokrinolojiye yönlendirilme sebeplerinde ise çeşitlilik mevcuttu. Otoimmün tiroidit (n=1) ve sekonder hipotiroidi (n=1) ile tiroid hormon replasmanı alan, insülin direnci (n=1) ve obezite (n=1) ile diyet ve egzersize yönlendirilen, osteoporoz (n=1) ve boy kısalığı (n=1)ile izlenen ve tetkikleri devam eden hastalar vardı. Tablo 7'de hastaların klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve eşlik eden endokrinolojik bozukluklar özetlenmiştir.

Tablo 7. Nörofibromatozis Tip 1 tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

		Klinik Özellikler
		n (%)
Cinsiyet	Kız	4 (%80)
	Erkek	1 (%20)
Akraba evliliği	Var	1 (%20)
	Yok	4 (%80)
Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı		1 (SGA)
5 (Term)		4(AGA)
		Ortalama±SD (alt-üst)
Gebelik haftası		39,2±0,4 (39/40)
Doğum ağırlığı SDS		0,7±1,7 (-2,74/1,84)
Doğum boyu SDS		0,9±1,1 (-0,32/2,37)
Anne boy (cm)		157,4±8,7 (146,1/166)
Anne boy SDS		0,97±1,4 (-2,90/0,49)
Baba boy (cm)		174,9±12,4 (166,5/195,0)
Baba boy SDS		-0,21±2,0 (-1,57/3,05)
Hedef boy (cm)		162,2±14,8 (149,8/186,5)
Hedef boy SDS		-0,61±1,6 (-2,27/1,67)
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısalığı		6,5/n=1
İnsülin Direnci		9/n=1
Otoimmün Tiroidit		13/ n=1
Sekonder Hipotiroidi		10,85/ n=1
KMY L1-L5 z skoru <-2		12,5/ n=1
Obezite		10/ n=1
		Geliş
Yaş (yıl)		9,8±3,1 (6,5/13)
		Son Muayene
Ağırlık (kg)		16,2±1,3 (14,5/17,86)
Ağırlık SDS		57,94±20,8 (37,5/92,9)
Boy (cm)		-0,24±2,2 (-3,6/2,81)
		-0,5±2,1 (-3,40/2,49)
		136,2±17,2 (108,2/150,1)
		157,8±14,3 (144/182,3)

Boy SDS	-0,32±2,06 (-2/2,86)	-1,0±1,8 (-3,16/1,96)
VKI (kg/m ²)	17,6±3,2 (12,27/20,33)	22,7±4,3 (15,8/27,9)
VKI (kg/m ²) SDS	-0,08±2,3 (-3,90/2,10)	0,16±1,8 (-3,10/1,77)
Oturma yüksekliği (cm)	74,7±8,7 (62,5/83,10)	83,6±6,3 (77,60/93,90)
Oturma yüksekliği SDS	-1,1±0,78 (-1,96/-0,44)	-1,71±1,74 (-3,42/1,08)
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,5±0,02 (0,52/0,58)	0,53±0,01 (0,52/0,55)
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,91±1,6 (-0,85/2,88)	-0,64±1,1 (-2,01/1,02)
Baş çevresi (cm)	53,5±2,8 (51,80/56,90)	55,08±2,2 (0,78/2,93)
Baş çevresi SDS	0,13±1,7 (-1,76/1,63)	-0,7±1,5 (0,78/-2,93)
Puberte evresi (Tanner) n		
	1	2
	2-3	2
	4-5	1
		5

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

Netherton Sendromlu hastaların 2'si kız ve ayrı yumurta ikizi idi (Hasta 1 ve Hasta 2) İkisi ise erkekti. Kızlar geç preterm ve AGA iken, erkek olanlar zamanında doğum ve AGA idi. İkiz kız hastaların anne-babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Hastaların hepsi boy kısalığı nedeni ile getirilmişti. Hasta 1, Hasta 2 ve Hasta 4'de BHUT'a BH cevabı düşük (zirve yanıt < 7ng/ml) ve BHE lehine idi. Bu hastalara BH uygulanmıştı. İkiz kardeş 2 hastada aynı zamanda prolaktin eksikliği mevcuttu. Hastaların 3'ü nihai boya ulaşmıştı. Hasta 1 hedef boyunu geçmişti. Hasta 2 hedef boyuna uygun, Hasta 4 ise hedef boyun biraz altında kalmış idi. Hasta 3'ün izlemine ise devam edilmektedir. Bu hastaya BHUT yapıp, büyüme hormonu yanıtı normal bulunmuştur. Biyoaktif BHE ayırıcı tanısı için IGF-1 jenerasyon testinin ilk doz büyüme hormonu uygulamasında anafaksi geliştiği için test yapılamamıştı (Tablo 8).

Tablo 8. Netherton Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler							
	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3		Hasta 4	
Cinsiyet	K		K		E		E	
Gebelik haftası	36		36		40		39	
Gebelik haftasına göre	Preterm/AGA		Preterm/AGA		Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	1,04		0,6		-0,40		-0,94	
Doğum boyu SDS	0,33		0,9		-		-	
Akraba evliliği	Var (2.derece)		Var (2.derece)		Yok		Yok	
Anne boy (cm)	158,10		158,10		156		157,2	
Anne boy SDS	-0,85		-0,85		-1,21		-1	
Baba boy (cm)	176,30		176,30		173		173,6	
Baba boy SDS	0		0		-0,52		-0,42	
Hedef boy (cm)	160,70		160,70		171		171,9	
Hedef boy SDS	-0,40		-0,40		-0,84		-0,70	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Boy Kısaldığı	6		6		3,5		12	
Genetik Analiz	SPINK5 geninde homozigot ekzon 7'de c581_82delGT mutasyon		SPINK5 geninde homozigot ekzon 7'de c581_82delGT mutasyon					
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	6	18	6	18	3,5	7,5	12	18
Ağırlık (kg)	14,90	57,50	14,10	54,50	12,20	21,40	52,90	87,90
Ağırlık SDS	-2,20	0	-2,69	-0,60	-2,22	-0,69	0,67	1,43
Boy (cm)	101	162,60	101,20	160,50	90,80	108,10	141,3	168
Boy SDS	-2,90	0	-2,92	-0,40	-2,58	-3,30	-1,52	-1,28
VKI (kg/m ²)	14,60	21,70	13,70	21,20	14,90	18,30	26,5	31,10
VKI (kg/m ²) SDS	-0,50	0	-1,25	-0,34	-0,26	-1,15	-1,70	1,97
Oturma yüksekliği (cm)	55,60	83,30	55,50	83,10	50,80	60	73,90	88,30
Oturma yüksekliği SDS	-2,20	-2,10	-2,27	-0,26	-	-3,55	-1,94	-1,33
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,52	0,54	0,52	-	0,56	0,52	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,0	-2,30	0,14	-1,93	-0,56	0,45	0,22	-0,27
Baş çevresi (cm)	50,50	54	50,10	53,40	-	51	52,80	55,40
Baş çevresi SDS	-0,40	-1,60	-0,69	-2,18	-	-0,95	-1,38	-1,50
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	5	1	1	1	5

BHE: Büyüme hormonu eksikliği

Kabuki Sendromu tanısı ile takibe alınan 4 hastadan 3'ü kız, 1'i erkekti. Hasta 1 ve 3 term ve AGA, Hasta 2 preterm ve AGA, Hasta 4 ise term ve SGA olarak doğmuştu. Hastaların birinde 1° kuzen evliliği mevcuttu. Hasta 2 ve Hasta 4 boy kısalığı nedeni ile tetkik edilmiş ve BHE belirlenmişti. BH tedavisi verilmişti. Hasta 4 aynı zamanda obezite ile takip edilmiş, diyet ve egzersiz önerilmişti. Hasta 3 sekonder adrenal yetersizlik ile izlenmiş olup, hidrokortizon tedavisi almıştı. Hasta 2 ise prematür telarş ve labial füzyon ile takibe alınmış ve izlemi devam etmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Kabuki Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler							
	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3		Hasta 4	
Cinsiyet	K		K		K		E	
Gebelik haftası	39		36		39		39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Preterm/AGA		Term/AGA		Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,98		-0,57		-0,93		-5,17	
Doğum boyu SDS	-0,86		-0,33		-		-	
Akraba evliliği	Yok		Yok		Var (1.derece)		Yok	
Anne boy (cm)	154,7		158,4		163		156,6	
Anne boy SDS	-1,43		-0,80		-0,02		-1,11	
Baba boy (cm)	172,5		185,5		175		180	
Baba boy SDS	-0,60		1,51		-0,19		0,62	
Hedef boy (cm)	157,1		165,45		162,5		174,8	
Hedef boy SDS	-1,02		0,40		-0,10		-0,23	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	6		0,39		2		10,5 10,5	
Boy Kısalığı Obezite 2° AY Prematur telarş – Labial füzyon								
Genetik analiz							MLL2 geninde heterozigot c.15o79c>T (p.Arg5o27X)	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	6	14,5	0,39	10	2	12,5	10,46	17,82
Ağırlık (kg)	16,1	35,1	5,10	27,5	15	38	38,60	75,50
Ağırlık SDS	-1,72	-3,6	-2,05	-0,93	1,94	-1,37	0,52	0,40
Boy (cm)	99,80	141,5	60,50	126,3	95	150,3	122,9	153,60
Boy SDS	-3,24	-3,34	-1,13	-1,86	2,37	-0,85	-2,85	-3,60
VKI (kg/m ²)	16,16	17,53	13,93	17,24	16,62	16,82	25,56	32
VKI (kg/m ²) SDS	0,28	-1,60	-1,97	0,03	0,44	-1,12	2,03	2,11
Oturma yüksekliği (cm)	58,7	73,5	-	69,40	53,2	80,1	66	81,10
Oturma yüksekliği SDS	-1,77	-3,98	-	-1,69	-	-1,10	-3,63	-3,91

Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,59	0,52	-	0,55	0,56	0,53	0,54	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	4,22	-1,19	-	0,80	-	0,18	0,40	-0,12
Baş çevresi (cm)	48,1	52,10	38,70	51	47,50	51,10	51,10	54,50
Baş çevresi SDS	-2,10	-2,46	-1,13	-1,26	-0,33	-2,35	-1,81	-2,11
Puberte evresi (Tanner)	1	2	1	1	1	3	1	5

Joubert Sendromu tanısı ile başvuran 3 hastanın 2'si erkek 1'i kız idi. Hastaların hepsi zamanında doğmuştu. Hasta 1 SGA, Hastaa 2 ve 3 AGA idi. İki hastada akraba evliliği mevcuttu. Hastaların hepsinde kranial MRG'de serebellar anomali, Joubert sendromu ile uyumlu olan molar diş görünümü mevcut idi. Hasta 1'in aynı zamanda hepatik fibrozu ve nefronftizisi mevcut idi. Karaciğer yetersizliği nedeni ile 16 yaşında karaciğer nakli yapılmıştı. Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile böbrek transplantasyonu planlanmaktaydı. KMY L1-L4 z skoru -2,8 ve düşüktü. Kırık öyküsü yoktu ve vertebra grafisi normaldi. Hasta 2'nin yenidoğan döneminde hipoglisemisi ve mikropenisi saptanmıştı. Dismorfik bulguları, polidaktili, serebellar anomalisi, psikomotor sosyal geriliği olan çocuğun aynı zamanda çoğul hipofiz hormon eksikliği (büyüme hormonu, TSH, ACTH, gonadotropin eksikliği), hipofiz hipoplazisi saptanmıştı. Büyüme hormonu, tiroid hormonu ve hidrokortizon yerine koyma tedavileri almaktaydı. KMY 8 yaş civarında düşük bulunmuştu (L1-L4 z skoru -3,5; düzeltilmiş z skoru ise -2,5), kırık öyküsü yoktu. Vertebra grafisinde çökme kırığı izlenmedi. Hasta 3'ün hepatik fibrozu ve parankimal böbrek hastalığı da mevcuttu. Ağır boy kısalığı olan bu hastada da BHUT ile BHE belirlenmişti. Hipofiz MRG'si normaldi. Büyüme hormonu tedavisi başlanmıştı ve hedef boyunu yakalamıştı (Tablo 10).

Tablo 10. Joubert Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler					
	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3	
Cinsiyet	K		E		E	
Gebelik haftası	40		40		39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,0		0,40		0,40	
Doğum boyu SDS	0,0		-		-	
Akraba evliliği	Var (2. Derece)		Yok		Var (2. Derece)	
Anne boy (cm)	152,4		162,0		155,50	
Anne boy SDS	-1,80		-0,10		-1,20	
Baba boy (cm)	156,5		192,0		157	
Baba boy SDS	-3,10		2,5		-3,10	
Hedef boy (cm)	147,9		183,5		162,7	
Hedef boy SDS	-2,5		1,10		-2,10	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Mikropenis Boy Kısaliğı Sekonder hipotiroidi ACTH eksikliği KMY z skoru <- 2	17		0 1,5 0 0 8		6	
Genetik analiz (gen /varyant)			RPGRIP1L geni birleşik heterozigot c.2684-3C>G / p.Glu423			
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	17	18	0,21	9,5	6	17
Ağırlık (kg)	37,8	39,1	3,70	19,80	16,2	44,30
Ağırlık SDS	-3,6	-3,70	-2,17	-3	-2,10	-3,40
Boy (cm)	144,6	147,30	51,8	109	101,5	162,5
Boy SDS	-3,0	-2,6	-2,88	-4,6	-3,2	-2
VKI (kg/m ²)	18,0	18	14,1	16,60	15,7	16,7
VKI (kg/m ²) SDS	-1,90	-2,30	-1,60	-0,10	0,10	-2,8
Oturma yüksekliği (cm)	79	79,1	-	64,3	55,8	85,1
Oturma yüksekliği SDS	-3,88	-3,93	-	-2,90	-4,20	-2,39
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,54	-	0,59	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,66	-0,28	-	3,90	-0,87	-0,38
Baş çevresi (cm)	54,9	54,9	38,8	50,2	52	55
Baş çevresi SDS	-0,70	-0,90	-1,19	-2,10	0,1	-1,70
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	1	1	5

Kleidokraniyal Displazi tanılı 3 hastanın 2'si kız ve 1'i erkekti. Hastaların üçü de zamanında ve AGA doğmuştu. Akrafa evliliği yoktu. Hastaların ikisinde kemik mineral yoğunluğu düşük, L1-L4 arası z skoru -2'in altında bulunmuştu. Bu hastalara D vitamini ve kalsiyum tedavisi uygulanmıştı. Hastalar düzenli KMY ölçümleri ile izlenmişti. Hasta 1, Hasta 2 ve Hasta 3 boy kısalığı nedeni ile tetkik edilmişti. Hasta 1'in tetkiklerinde 8,5 yaş civarında BHE belirlenmişti ve 9,5 yaş civarında BH başlanmıştı. Pubertesi 8 yaş 10 ay civarında başlamıştı. Hipofiz MRG'si normal, kraniyal MRG'de 12x10 mm pineal kist belirlenmişti. KMY L1-L4 z skoru -2,1 bulunmuştu. Kırık öyküsü yoktu. Hasta 2'nin boy kısalığı 6,5 yaş civarında farkedilmişti. BHE saptanarak, 9 yaş civarında BH başlandı. KMY L1-L4 z skoru -2,6 bulunmuştu. Hasta 3, 12 yaş civarında başvurmuştu. BHE belirlenerek 15 yaş civarında BH başlanmıştı. KMY düşüklüğü nedeni ile D vitamini ve kalsiyum tedavisi verilmişti (Tablo 11).

Tablo 11. Kleidokraniyal Displazi tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler					
	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3	
Cinsiyet	K		K		E	
Gebelik haftası	39		39		39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,75		-0,28		-0,11	
Doğum boyu SDS	-		-1,38		-	
Akraba evliliği	Yok		Yok		Yok	
Anne boy (cm)	153,1		155,0		151,90	
Anne boy SDS	-1,07		-1,38		-1,91	
Baba boy (cm)	180		160		170	
Baba boy SDS	0,62		-2,63		-1	
Hedef boy (cm)	160		151		167,4	
Hedef boy SDS	-0,52		-2,06		-1,42	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)						
Boy Kısallığı	8,5		6,5		13	
KMY L1-L4 z skoru <-2	6,5		6,5			
Erken puberte	8 yaş 10 ay					
Genetik analiz RUNX2 geni	Heterozigot c.225_242del18					
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	4	11,70	1	13,2	11,90	16,5
Ağırlık (kg)	14,90	62,70	7,89	30,50	35,30	74,60
Ağırlık SDS	-0,65	2	-1,65	-3,48	-1,03	0,63
Boy (cm)	99,8	152,6	72,60	143,8	138,4	162
Boy SDS	-1,37	0,21	-1,31	-2,44	-1,64	-1,87
VKI (kg/m ²)	15,90	26,90	14,90	14,75	18,43	28,4
VKI (kg/m ²) SDS	0,36	2,14	-1,26	-2,68	-0,27	1,62
Oturma yüksekliği (cm)	55,40	82,10	46,60	75,3	73,80	86,20
Oturma yüksekliği SDS	-	0,04	-	-2,67	-1,76	-1,71
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,57	0,73	0,64	0,52	0,53	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	0,54	-	-0,40	1,20	0,13
Baş çevresi (cm)	50	54	44,8	52	52,80	57
Baş çevresi SDS	-0,09	0,50	-1,02	-2,07	-1,26	-0,24
Puberte evresi (Tanner)	1	3	1	3	1	5

Osteoporoz-Psödoglioma Sendromu tanılı 3 hastanın ikisi erkek ve biri kız idi. Hastaların hepsi zamanında ve AGA doğmuştu. Hepsinde 1° kuzen evliliği mevcuttu. Hastaların başvurusu sırasında KMY L1-L4 z skoru -2'nn altında, bilateral görme kaybı mevcut idi. Hasta 1 ve Hasta 2 kardeş idi. Hastalar osteoporoz nedeni ile bifosfonat tedavisi almakta idi. Bifosfanat tedavisine yanıt vardı. Kırıklarda azalma ve KMY'de artış gözlenmişti. Hasta 2'nin 9,5 yaş civarında boy uzamasında duraklama ve boy persantilinde düşme belirlenmişti (Tablo 12).

Tablo 12. Osteoporoz – Psödoglioma Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler					
	Hasta 1*		Hasta 2*		Hasta 3	
Cinsiyet	K		E		E	
Gebelik haftası	39		39		40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,54		0,73		-0,55	
Doğum boyu SDS	-		-		-	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)		Var (1. Derece)		Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	154,1		155,90		154,1	
Anne boy SDS	-1,53		-1,23		-1,53	
Baba boy (cm)	175		168,1		175	
Baba boy SDS	-0,19		-1,31		-0,19	
Hedef boy (cm)	158		168,5		171	
Hedef boy SDS	-0,86		-1,25		-0,84	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	7		2,5		2,7	
KMY L1-L4 z skoru <-2	(-6,4)		(-2,6)		(-2,7)	
Boy kısalığı	9,5					
Genetik analiz LRP5 geni	p.Gln1173*				p.Thr244Met	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	7	12,5	2,5	7,6	2,7	6,7
Ağırlık (kg)	25	46,80	10,4	21	19,3	25,7
Ağırlık SDS	0,50	0,07	-2,5	-0,81	2,16	0,84
Boy (cm)	111,9	140,2	86,5	119,1	96,2	121,4
Boy SDS	-1,9	-2,41	-1,67	-1,10	0,31	0,23
VKI (kg/m ²)	20	23,8	13,9	14,8	20,8	17,4
VKI (kg/m ²) SDS	1,72	1,35	-1,87	-0,77	2,64	1
Oturma yüksekliği (cm)	60,3	74,1	49,1	64	53	66,7
Oturma yüksekliği SDS	-2,5	-2,43	-	-2,07	-	-0,29
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,53	0,57	0,54	0,55	0,55
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,98	-0,1	-	-1,22	-	-0,37
Baş çevresi (cm)	49	49,4	47,1	50,1	47,2	48,2
Baş çevresi SDS	-1,68	-3,50	-1,76	-1,54	-1,75	-2,58
Puberte evresi (Tanner)	1	3	1	1	1	1

*Kardeş, KMY : Kemik mineral yoğunluğu.

VACTERL birlikteliği tanılı üç hastanın hepsi erkekti. İki preterm ve AGA, Hasta 1 ise zamanında ve SGA olarak olarak dünyaya gelmişti. Akraba evliliği yoktu. Hastaların anal atrezisi, özofagus atrezisi ve vertebra anomalisi mevcut idi. Hasta 1 kuşku genital yapı (penil hipospadias, androjen duyarsızlığı evre 2) ile başvurmuştu. Karyotip 46, XY idi. Cinsiyet gelişim bozukluğu etiyojisi için genetik analiz istendi. 5-alfa redüktaz eksikliği dışlandı. Anal atrezi ve özofagus atrezisi için opere edildi ve takibi halen devam etmektedir. Hasta 2 ve Hasta 3 ise boy kısalığı ile başvurmuştu. Hasta 3’de sağ renal agenezi var idi. Hasta 2’ye biyoaktif BHE tanısı konarak, 11,5 yaş civarında BH başlanmıştı. Orta hat defekti vardı ve bu hasta skolyozu nedeni ile de opere edilmişti. Bu hastanın pubertesi 14,5 yaş civarında biraz gecikerek başlamış ve tamamlanmıştı. Hasta 3’te BHE tespit edilip, 7 yaş civarında BH başlanmış olup takibi halen devam etmektedir (Tablo 13).

Tablo 13. VACTERL tanı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler					
	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3	
Cinsiyet	E		E		E	
Gebelik haftası	39		32		36	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Preterm/AGA		Preterm/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-2,90		-1,90		0,58	
Doğum boyu SDS	-		-		-2,77	
Akraba evliliği	Yok		Yok		Yok	
Anne boy (cm)	160,30		162		150,4	
Anne boy SDS	-0,40		-0,20		-2,16	
Baba boy (cm)	175,0		178		180	
Baba boy SDS	-0,10		0,30		0,62	
Hedef boy (cm)	174,10		176,50		171,7	
Hedef boy SDS	-0,30		0		-0,73	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)						
Boy Kısaldığı Cinsiyet Gelişim Bozukluğu	0,70		8,5		6	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	0,70	2	8,5	17,5	6	12,8
Ağırlık (kg)	8,40	12,20	18,30	49,10	13,1	22,7
Ağırlık SDS	-0,50	-0,20	-2,70	-2,80	-3,77	-3,58
Boy (cm)	65,60	82,30	114,70	163,10	97,4	130,7
Boy SDS	-2,10	-1,40	-2,80	-2	-3,9	-3,30
VKI (kg/m ²)	19,50	18	13,90	18,40	13,81	13,29
VKI (kg/m ²) SDS	1,10	1	-1,60	-2	-1,26	-2,85
Oturma yüksekliği (cm)	44,0	48,90	62,10	86,50	53,2	70,1
Oturma yüksekliği SDS	-	-	-2,83	-1,91	-5,54	-3,32
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,67	0,59	0,54	0,53	0,55	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-	0,13	0,02	-1,16	1,03
Baş çevresi (cm)	43,1	47,60	50,50	53,50	49	50,8
Baş çevresi SDS	-1,5	-1,0	-1,60	-2,70	-1,93	-2,89
Puberte evresi (Tanner)	1	1	1	5	1	2

Berardinelli Seip Sendromu tanılı iki hastanın biri kız biri erkekti. İkisi de zamanında ve AGA olarak doğmuştu. Hasta 2’de 1° kuzen evliliği vardı. Hem Hasta 1 hem de Hasta 2’de dismorfik yüz yapısı, azalmış subkutan yağ dokusu, belirgin muskuler yapı, mental-motor retardasyon, hiperlipidemi, insülin direnci vardı ve metformin tedavisi başlanmıştı. Hasta 1, 18 yaşını doldurduğu için erişkinine geçişi yapılmıştı. Hasta 2’nin ise takipleri devam etmektedir (Tablo 14).

Tablo 14. Berardinelli Seip Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	E		K	
Gebelik haftası	40		39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,14		-1,70	
Doğum boyu SDS	0		-	
Akraba evliliği	Yok		Var (1.derece)	
Anne boy (cm)	158		158,5	
Anne boy SDS	0,87		-0,78	
Baba boy (cm)	166,50		172	
Baba boy SDS	-1,57		-0,68	
Hedef boy (cm)	168,70		158,7	
Hedef boy SDS	-1,21		-0,74	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)				
İnsülin Direnci	13,5		1	
	Geliş	Son Muayene	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	13,5	17,5	0,55	6
Ağırlık (kg)	58,10	73,4	5,20	26,40
Ağırlık SDS	0,42	0,30	-3,10	1,47
Boy (cm)	179,6	185	61,5	130,70
Boy SDS	2,27	1,49	-2,20	3,10
VKI (kg/m ²)	18	21,4	13,7	15,40
VKI (kg/m ²) SDS	-0,79	-0,48	-2,46	-0,04
Oturma yüksekliği (cm)	93,90	96,1	-	68,10
Oturma yüksekliği SDS	1,82	0,83	-	-0,50
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,52	-	0,52
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,18	-0,60	-	-2,28
Baş çevresi (cm)	58,60	58,6	41,8	50,80
Baş çevresi SDS	2	0,68	-1,06	-0,24
Puberte evresi (Tanner)	4	5	1	1

Gorham-Stout Sendromu tanılı iki hastada kız cinsiyetti. Hasta 1 preterm ve Hasta 2 zamanında doğum öyküsüne sahipti. İki hastada gebelik haftalarına göre normal doğum ağırlığına sahipti. Hasta 2’de akraba evliliği vardı. İki hastanın da boya göre düzeltilmiş KMY L1-L4 z skorları -1’den büyüktü. Hasta 1 çenede erime ve dişlerde kırılma, Hasta 2 ise sağ humerus kırığı ile başvurmuştu. Hastaların ikisi de anti-osteolitik etkileri sebebiyle bifosfonat tedavisi almıştı (Tablo 15).

Tablo 15. Gorham-Stout Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	K		K	
Gebelik haftası	28		39	
Gebelik haftasına göre	Preterm/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,53		-0,13	
Doğum boyu SDS	-0,49		-	
Akraba evliliği	Yok		Var	
Anne boy (cm)	157,0		155	
Anne boy SDS	-1,0		-1,38	
Baba boy (cm)	182,0		175	
Baba boy SDS	-0,90		-0,19	
Hedef boy (cm)	163,0		158,5	
Hedef boy SDS	0,0		-0,78	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	4,5 Kırık Öyküsü (KMY L1-L4 z skoru)		7 (>-1)	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	4,5	8	7	8
Ağırlık (kg)	19,0	29,20	22,30	21,40
Ağırlık SDS	0,80	0,70	-0,07	-1
Boy (cm)	103,60	128,0	110	110,60
Boy SDS	-0,30	0,20	-1,96	-2,90
VKI (kg/m ²)	17,70	17,80	18,40	17,50
VKI (kg/m ²) SDS	1,40	0,80	1,28	0,73
Oturma yüksekliği (cm)	60,30	67,90	-	59
Oturma yüksekliği SDS	-	-0,82	-	-3
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,58	0,53	-	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-1,73	-	-1,51
Baş çevresi (cm)	-	-	-	-
Baş çevresi SDS	-	-	-	-
Puberte evresi (Tanner)	1	1	1	1

Gorlin Sendromu tanılı vakalardan biri kız diğeri erkekti. Hasta 1 term, Hasta 2 preterm olup her ikisi de AGA idi. Hasta 2’de akraba evliliği mevcuttu. Her iki hasta da medulloblastom sebebiyle opere olmuşlardı. Hasta 2 aynı zamanda bilateral over tümörü ile de opere edilmişti. Hasta 1 ve Hasta 2 başvurusunda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde kompanse hipotiroidi tanısı aldı. Hasta 1 için KMY L1-L4 z skoru -1,5, Hasta 2 için -2,3 ancak boya göre düzeltilmiş L1-L4 z skoru +3,3 saptandı. Hasta 1 yaklaşık 12 yaşında iken yıllık büyüme hızı düşük olması üzerine BHUT yapıldı ve BHE belirlendi ancak ailenin tedaviyi reddetmesi nedeniyle BH verilemedi. Hasta 2 ise başvurusunda 14 yaşında olup kemik yaşı 18 olduğu için boy kısalığı açısından tetkik ve tedavi edilemedi. Böylece her iki hastanın da nihai boyu kısa kaldı. Hastaların ikisi de L-tiroksin tedavisi, D vitamini ve kalsiyum desteği ile izlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Gorlin Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	E		K	
Gebelik haftası	39		35	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Preterm/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	1,2		1,10	
Doğum boyu SDS	-1,10		0,45	
Akraba evliliği	Yok		Var	
Anne boy (cm)	151,8		152,0	
Anne boy SDS	-1,9		-1,80	
Baba boy (cm)	165,4		170,0	
Baba boy SDS	-1,70		-1,0	
Hedef boy (cm)	165,1		154,50	
Hedef boy SDS	-1,80		-1,40	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)				
	Hipotiroidi	7,5	14	
	Boy Kısallığı	12	14	
	KMY L1-L5 z skoru <-1 ve >-2	7,5	14	
		Geliş-Son Muayene	Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	7,5	18	14	18
Ağırlık (kg)	18,5	48,3	32,40	37
Ağırlık SDS	-1,70	-2,90	-4,0	-4,20
Boy (cm)	108,9	147,6	128,0	130,40
Boy SDS	-2,8	-4,50	-5,50	-5,50
VKI (kg/m ²)	15,6	22,1	19,70	21,70
VKI (kg/m ²) SDS	-0,1	-0,20	-0,30	0
Oturma yüksekliği (cm)	58,4	74	69,50	70,20
Oturma yüksekliği SDS	-4,12	-7,20	-4,83	-8,0
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,50	0,54	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-1,37	-1,40	0,18	-0,15
Baş çevresi (cm)	49,1	50,80	51,50	51,50
Baş çevresi SDS	-2,1	-4,5	-2,8	-3,70
Puberte evresi (Tanner)	1	5	3	5

Hallermann Streiff Sendromu tanılı hastalardan biri kız diğeri erkekti. İki hasta da term ve AGA olup Hasta 1'in anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hastaların ikisinde de anormal yüz görünümü ve ağır boy kısallığı vardı. Yıllık büyüme hızındaki düşüklük ve IGF 1 ile IGF-BP3 değerlerinin -2 SD'nin altında olması, BHUT'a yetersiz yanıt alınması sonucu BHE olan iki hastaya da BH başlanmıştı ancak hastalar hedef boylarına ulaşamamışlardı. Hasta 1'de KMY L1-L4 z skoru -3,9 iken boya göre düzeltilmiş değer +3,63, Hasta 2'de KMY L1-L4 z skoru -3,9 iken boya göre düzeltilmiş değer -1,8 saptanmıştır. Hasta 2 osteopeni tanısıyla D vitamini ve kalsiyum desteği almıştı. Hasta 1 ise sekonder hipotiroidi ile L-tiroksin hormon tedavisi almıştı (Tablo 17).

Tablo 17. Hallermann Streiff Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	E		K	
Gebelik haftası	40		39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,90		-1,90	
Doğum boyu SDS	0,0		-0,20	
Akraba evliliği	Var (1.derece)		Yok	
Anne boy (cm)	155,70		155	
Anne boy SDS	-1,20		-1,30	
Baba boy (cm)	174,10		179	
Baba boy SDS	-0,30		0,40	
Hedef boy (cm)	171,40		160,50	
Hedef boy SDS	-0,70		-0,40	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	Hipotiroidi Boy Kısaldığı KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2		0,80 6 12,5 12,5	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	0,80	17,50	12,5	15,50
Ağırlık (kg)	4,20	37,50	17,50	28,50
Ağırlık SDS	-5,70	-4,70	-5,80	-5,90
Boy (cm)	60,0	141,20	104,80	121,20
Boy SDS	-4,60	-5,20	-8,10	-7
VKI (kg/m ²)	11,60	18,80	15,90	19,40
VKI (kg/m ²) SDS	-4,50	-1,60	-1,50	-0,80
Oturma yüksekliği (cm)	40,60	77,70	60,10	65,20
Oturma yüksekliği SDS	-	5,0	-4,50	-6,10
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,67	0,55	0,56	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	1,53	2,70	-0,13
Baş çevresi (cm)	40,1	49,20	46	45,60
Baş çevresi SDS	-4	-5,50	-5,90	-7,80
Puberte evresi (Tanner)	1	5	3	4

Larsen Sendromu tanılı iki hasta kız cinsiyetti ve zamanında doğmuşlardı. Hasta 1 SGA, Hasta 2 ise AGA idi. İkisinde de 1° kuzen evliliği mevcuttu. İki hastada da anormal yüz görünümü ve boy kısaldığı vardı. Hasta 2’de KMY L1-L4 z skoru <-2 olup bifosfonat tedavisi verilmişti ve Ortopedi Ana Bilim Dalı tarafından skolyoz sebebiyle opere edilmişti. Hastaların ikisinde de ağır boy kısaldığı vardı. BHUT’a yetersiz yanıt vermişlerdi. Hastalar BHE tanısı ile BH almıştı, fakat hedef boylarına ulaşamamışlardı (Tablo 18).

Tablo 18. Larsen Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	K		K	
Gebelik haftası	39		39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,20		-1,29	
Doğum boyu SDS	-1,80		-	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)		Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	156,5		155	
Anne boy SDS	-1,10		-1,38	
Baba boy (cm)	172		160	
Baba boy SDS	-0,60		-2,63	
Hedef boy (cm)	157,70		151	
Hedef boy SDS	-0,90		-2,06	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	12,5		12	
Boy Kısaldığı KMY L1-L5 z skoru <-2	12,5		12	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	12,5	14	11,74	17
Ağırlık (kg)	20,90	28,30	22,1	30
Ağırlık SDS	-5	-5	-3,61	-5,77
Boy (cm)	117,70	124,80	114,6	124,9
Boy SDS	-6,20	-6	-5,59	-6,46
VKI (kg/m ²)	15	18,10	16,83	19,23
VKI (kg/m ²) SDS	-2,10	-1,10	-0,78	-1,18
Oturma yüksekliği (cm)	61,10	63,60	58,3	60,90
Oturma yüksekliği SDS	-4,40	-5,90	-5,41	-13,0
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,51	0,51	0,49
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,66	-1,74	-2,19	-4,14
Baş çevresi (cm)	49,20	49,20	52	53,6
Baş çevresi SDS	-3,70	-4,50	-1,31	-1,80
Puberte evresi (Tanner)	1	4	1	5

Robinow Sendromu tanılı hastaların biri kız diğeri erkekti. İki hasta da zamanında doğmuştu. Hasta 1 gebelik yaşına göre büyük (LGA), Hasta 2 SGA idi ve Hasta 1'in anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta 1 ve Hasta 2 boy kısaldığı ile başvurmuş olup takibinde yıllık büyüme hızlarının düşük seyretmesi ve BHUT'a yetersiz yanıtları ile BHE tanısı almışlardı. İki hastaya da BH verilmişti. Hasta 1'in nihai boyu kısa kalmıştı, Hasta 2'nin izlemi devam etmekle birlikte mevcut boyu -2,41 SDS idi. Hasta 1'in muayenesinde aynı

zamanda mikropenis de vardı ve penis boyunu büyütme yönelik hastaya testosteron tedavisi verilmişti (Tablo 19).

Tablo 19. Robinow Sendromu tanıli hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	E		K	
Gebelik haftası	42		39	
Gebelik haftasına göre	Term/LGA		Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	4,3		-2,66	
Doğum boyu SDS	-4,38		-3,0	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)		Yok	
Anne boy (cm)	159,5		157	
Anne boy SDS	-0,60		-1,04	
Baba boy (cm)	165,2		163	
Baba boy SDS	-1,70		-2,14	
Hedef boy (cm)	169		166,5	
Hedef boy SDS	-1,19		-1,57	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)				
	Mikropenis	1		
	Boy Kısaldığı	6	4	
Genetik analiz			WNT5A geninde heterozigot c.257A>G mutasyonu	
		Geliş-Son Muayene	Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	1	18	4	14,40
Ağırlık (kg)	7,1	47,1	10,8	41
Ağırlık SDS	-2,20	-3,20	-3,73	-1,97
Boy (cm)	61	147,6	87,30	149,1
Boy SDS	-4,30	-4,5	-3,92	-2,41
VKI (kg/m ²)	19,19	21,6	14,17	18,40
VKI (kg/m ²) SDS	1	-0,50	-1,23	-0,87
Oturma yüksekliği (cm)	40	81,8	52,5	79,5
Oturma yüksekliği SDS	-	-3,60	-	-1,96
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,65	0,55	0,60	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	1,89	-	0,85
Baş çevresi (cm)	45	53,2	46,2	52
Baş çevresi SDS	-0,70	-2,90	-3,20	-2,79
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	4

Rothmund Thomson Sendromu tanıli hastalardan biri kız diğeri erkekti. İki hastada zamanında doğmuştu ve anne babaları arasında akraba evliliği vardı. Hasta 1 AGA, Hasta 2 SGA idi. Hastaların ikisinde de başvuru anında boy kısaldığı mevcuttu. Hasta 1'in izleminde yıllık büyüme hızı iyi seyretti ve boyu tedrici olarak uzadı. Nihai boyu -1,40 SDS'ye ulaşmış ancak hedef boyunun altında kalmıştı. Hastalar tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi

ve tiroid otoantikörleri ile değerlendirildiğinde Hasta 1 otoimmün tiroidit, Hasta 2 ise primer hipotiroidi tanısı almıştı. Hasta 2'ye yıllık büyüme hızı ile IGF 1 ve IGF-BP3'de düşüklük olması üzerine yapılan BHUT yapıldı ve BHE saptandı. Hastaya BH başlanması planlandı. Her iki hasta da L-tiroksin hormon tedavisi almıştı (Tablo 20).

Tablo 20. Rothmund Thomson Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler				
	Hasta 1		Hasta 2		
Cinsiyet	K		E		
Gebelik haftası	41		39		
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/SGA		
Doğum ağırlığı SDS	-1,72		-3,2		
Doğum boyu SDS	-		-		
Akraba evliliği	Var		Var		
Anne boy (cm)	164,3		163,3		
Anne boy SDS	0,2		0		
Baba boy (cm)	178		181,5		
Baba boy SDS	0,29		0,80		
Hedef boy (cm)	164,6		178,9		
Hedef boy SDS	0,26		0,40		
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)					
	Boy Kısaldığı	7	13,5		
	Otoimmün Tiroidit	7			
	Primer Hipotiroidi		13,5		
		Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	7	18	13,5	14,5	
Ağırlık (kg)	20,6	39,2	25,9	28,7	
Ağırlık SDS	-1,20	-3,70	-3,5	-4,40	
Boy (cm)	104,6	155	135,5	141,10	
Boy SDS	-3,98	-1,40	-3,4	-3,80	
VKI (kg/m ²)	18,80	16,3	14,1	14,40	
VKI (kg/m ²) SDS	1,30	-3,80	-2,70	-3,20	
Oturma yüksekliği (cm)	54,5	81,4	73,1	75,90	
Oturma yüksekliği SDS	-3,87	-2,95	-2,97	-3,20	
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,52	0,54	0,54	
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-2,51	-1,29	1,19	0,80	
Baş çevresi (cm)	48,1	54,9	-	51,80	
Baş çevresi SDS	-2,30	-0,90	-	-3,10	
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	1	

Schwartz Jampel Sendromu tanılı iki hastadan biri kız diğeri erkekti. Hastaların ikisi de zamanında doğmuştu. Hasta 1 SGA, Hasta 2 ise AGA idi. Hastaların anne babaları arasında akraba evliliği mevcuttu. İki hasta da polikliniğe boy kısaldığı ile başvurmuştu. Hasta 1'in boyu

-2 SDS altında, yıllık büyüme hızı düşük saptanmıştı. BHUT normal saptanan hastaya IGF1 jenerasyon testi yapılmıştı. Biyoaktif BHE tanısı alan hasta BH ile hedef boyunu yakalamıştı. Hasta 2 ise düzensiz poliklinik başvuruları sebebi ile BH alamamış ve nihai boyu kısa kalmıştı (Tablo 21).

Tablo 21. Schwartz Jampel Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Klinik Özellikler			
	K		E	
Gebelik haftası	39		39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,5		-1,84	
Doğum boyu SDS	-		-	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)		Var (2. Derece)	
Anne boy (cm)	155,0		155,30	
Anne boy SDS	-1,38		-1,33	
Baba boy (cm)	164,0		165,0	
Baba boy SDS	-1,98		-1,82	
Hedef boy (cm)	153,0		166,60	
Hedef boy SDS	-1,72		-1,55	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)				
Boy Kısaldığı	8		5,5	
	Geliş	Son Muayene	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8	17,5	5,50	18
Ağırlık (kg)	17	44,2	13,30	46,4
Ağırlık SDS	-2,79	-2,40	-3,0	-3,45
Boy (cm)	112,70	154,2	94,60	157,6
Boy SDS	-2,77	-1,49	-4,0	-3,0
VKI (kg/m ²)	13,30	18,5	15	18,6
VKI (kg/m ²) SDS	-1,60	-1,75	-0,22	-1,95
Oturma yüksekliği (cm)	60,80	77,2	53,40	81,30
Oturma yüksekliği SDS	-2,65	-4,70	-	-3,83
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,50	0,56	0,52
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,64	-3,20	-	-0,78
Baş çevresi (cm)	51,30	54,0	50,20	57,80
Baş çevresi SDS	-0,41	-1,60	-1,0	0,07
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	5

Soft Sendromu tanılı iki hastanın biri kız diğeri erkekti. Hasta 1 zamanında doğmuşken Hasta 2 preterm ve her iki hasta da SGA idi. Hasta 1'in anne babası arasında 1° kuzen evliliği

vardı. Hastaların ikisi de polikliniğe boy kısalığı ile başvurdu. Boyları -2 SDS altında, yıllık büyüme hızları düşük idi. BHUT'a yetersiz yanıt ile BHE tanısı alan hastalara BH verildi. Hastaların BH'a yanıtı yetersizdi. İki hasta da sekonder hipotiroidi ile L-tiroksin hormon tedavisi ve insülin direnci ile metformin tedavisi aldı (Tablo 22).

Tablo 22. Soft Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	K		E	
Gebelik haftası	39		35	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Preterm/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-6,10		-3,0	
Doğum boyu SDS	-5,20		-2,50	
Akraba evliliği	Var (1.derece)		Yok	
Anne boy (cm)	162,10		159,80	
Anne boy SDS	-0,10		-0,50	
Baba boy (cm)	172,40		185,50	
Baba boy SDS	-0,60		1,50	
Hedef boy (cm)	160,70		179,10	
Hedef boy SDS	-0,40		0,40	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)				
	Sekonder Hipotiroidi		8	
	Boy Kısalığı		2,5	
	İnsülin Direnci		6	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	1,5	15	2,5	9,5
Ağırlık (kg)	4,5	30,30	11,3	28,70
Ağırlık SDS	-6,30	-5,10	-1,80	-0,40
Boy (cm)	59,80	116,70	77,10	118,20
Boy SDS	-6,30	-7,10	-4,30	-3,0
VKI (kg/m²)	12,50	22,20	19,0	20,50
VKI (kg/m²) SDS	-3,50	0,50	1,70	1,20
Oturma yüksekliği (cm)	46	66,90	48	63,70
Oturma yüksekliği SDS	-	-6,5	-	-3,35
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,76	0,57	0,62	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	2,15	-	-0,10
Baş çevresi (cm)	43,1	49,50	49,50	49,90
Baş çevresi SDS	-2,8	-4,40	-2,30	-2,30
Puberte evresi (Tanner)	1	5	1	1

Spondiloepifizyal Displazi Sendromu tanılı iki hastadan biri kız diğeri erkekti. Hastaların ikisi de zamanında doğmuştu ve aralarında akraba evliliği yoktu. Hasta 1 SGA, Hasta

2 AGA idi. İki hastanın da başvuru anında boyları -2 SDS altındaydı. Yıllık büyüme hızları düşük seyretti, BHUT'a yetersiz yanıt ile BHE tanısı kondu. İki hastaya da BH başlandı. Hasta 1 tedaviden görece fayda görmüştü. Nihai boyu -2 SDS'ye yükselmiş ancak hedef boyunu yakalayamamıştı. Hasta 2 ise COVID-19 pandemisi sürecinde kontrollerine gelmemiş ve tedavisi aksadığından nihai boyu oldukça kısa kalmıştı (Tablo 23).

Tablo 23. Spondiloepifizyal Displazi Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	K		E	
Gebelik haftası	38		40	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-2,90		-0,40	
Doğum boyu SDS	-3,17		-1,37	
Akraba evliliği	Yok		Yok	
Anne boy (cm)	165,6		161	
Anne boy SDS	0,43		-0,36	
Baba boy (cm)	165		180	
Baba boy SDS	-1,82		0,62	
Hedef boy (cm)	158,8		177	
Hedef boy SDS	-0,73		0,13	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı				
Yaşı (yıl)	1,5		1,64	
Boy Kısıtlılığı	1,5		1,64	
	Geliş	Son Muayene	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	1,5	7	1,64	13,18
Ağırlık (kg)	8,9	19,4	8	37,1
Ağırlık SDS	-1,66	-1,17	-3,28	-1,53
Boy (cm)	70	111,6	72	118,1
Boy SDS	-3,83	-2,05	-3,42	-5,20
VKI (kg/m ²)	18,16	15,58	15,43	26,6
VKI (kg/m ²) SDS	1,10	-0,04	-0,94	1,65
Oturma yüksekliği (cm)	46,2	61,10	-	62,9
Oturma yüksekliği SDS	-	-2,25	-	-5,0
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,66	0,55	-	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,20	-	0,66
Baş çevresi (cm)	44,20	50,10	48	54,3
Baş çevresi SDS	-2,35	-0,94	-0,46	-0,69
Puberte evresi (Tanner)	1	1	1	1

Trikorinofalangeal Sendromu tanılı iki hastanın biri kız diğeri erkekti. İkisi de zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hasta 2'nin anne babası arasında 2° kuzen evliliği mevcuttu.

Hastaların ikisi de polikliniğe boy kısalığı ile başvurmuştu. Hasta 1 başvuru muayenesinde Tanner evre 5 idi ve sol el bilek grafisinde epifiz plakları kapandığı için tetkik ve tedavi edilemedi. Hasta 2'nin boyu -2 SDS altındaydı. Yıllık büyüme hızı düşük seyretti. BHUT'a yetersiz yanıt ile BHE tanısı alan hastaya BH başlandı. İzlemi devam eden hastanın mevcut boyu hedef boy SDS'sini yakalamıştı (Tablo 24).

Tablo 24. Trikorinofalangeal Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler			
	Hasta 1		Hasta 2	
Cinsiyet	K		E	
Gebelik haftası	39		39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,30		-0,77	
Doğum boyu SDS	-		-	
Akraba evliliği	-		Var (2.derece)	
Anne boy (cm)	164		154,5	
Anne boy SDS	0,10		-1,46	
Baba boy (cm)	171		160	
Baba boy SDS	-0,80		-2,63	
Hedef boy (cm)	161		163,70	
Hedef boy SDS	-0,30		-2,02	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	Boy Kısalığı		4,5	
	14,5		4,5	
	Geliş-Son Muayene		Geliş-Son Muayene	
Yaş (yıl)	14,5	15,5	4,5	12,5
Ağırlık (kg)	35,1	35,9	12,90	39,10
Ağırlık SDS	-3,60	-3,8	-2,75	-0,88
Boy (cm)	129,4	134,5	99,4	143,2
Boy SDS	-5,4	-4,7	-2,08	-1,46
VKI (kg/m ²)	20,9	19,8	13,06	19,07
VKI (kg/m ²) SDS	0	-0,60	-2,18	-0,17
Oturma yüksekliği (cm)	74,6	72,7	55	76,20
Oturma yüksekliği SDS	-3,6	-4,18	-	0,75
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,57	0,54	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	2,57	0	-	-1,49
Baş çevresi (cm)	51	51	51,10	54,10
Baş çevresi SDS	-3,30	-3,6	-0,26	-0,58
Puberte evresi (Tanner)	5	5	1	1

Landau-Kleffner Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta polikliniğe küçük penis şikayeti ile başvurmuş, ancak muayenesinde aşırı ağırlıklı (VKİ: 1,77) olan hastanın buna bağlı gömük penisi olduğu görülmüştü. Hasta diyetisyene yönlendirilmiş ve egzersiz önerilmişti. Takiplerinde KMY L1-L4 z skoru -1,9 olan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği başlandı (Tablo 25).

Tablo 25. Landau-Kleffner Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term /AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,66	
Doğum boyu SDS	1,05	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	161	
Anne boy SDS	-0,36	
Baba boy (cm)	162	
Baba boy SDS	-2,22	
Hedef boy (cm)	168	
Hedef boy SDS	-1,30	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 z skor <-1 ve >-2	14	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	13	18
Ağırlık (kg)	65	67
Ağırlık SDS	1,39	-0,48
Boy (cm)	155	175
Boy SDS	-0,15	-0,18
VKI (kg/m ²)	27,06	21,80
VKI (kg/m ²) SDS	1,77	-0,43
Oturma yüksekliği (cm)	75,30	85
Oturma yüksekliği SDS	-1,93	-2,39
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,49	0,49
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-2,29	-1,91
Baş çevresi (cm)	-	55,5
Baş çevresi SDS	-	-1,45
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Olmsted Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta boy kısalığı ile polikliniğe başvurmuştu. Muayenesinde hem boyu hem de tartısı -2 SDS altında idi. IGF 1 ve IGF-BP3 değerleri normalin altında olup BHUT'a yanıtı yeterli olan hastaya IGF 1 jenerasyon testi yapılması, nutrisyonel değerlendirme açısından laboratuvar tetkikleri (vitaminler, tiroid fonksiyon testleri, çölyak otoantiklorları gibi) planlandı. Hastanın takibi devam etmektedir (Tablo 26).

Tablo 26. Olmsted Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,24	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Var(1. Derece)	
Anne boy (cm)	154	
Anne boy SDS	-1,55	
Baba boy (cm)	168,5	
Baba boy SDS	-1,25	
Hedef boy (cm)	168	
Hedef boy SDS	-1,37	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	12,5	
	Boy Kısalığı	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	12,5	13
Ağırlık (kg)	18,5	19,6
Ağırlık SDS	-4,45	-4,30
Boy (cm)	125	128
Boy SDS	-3,80	-3,80
VKI (kg/m ²)	11,8	11,9
VKI (kg/m ²) SDS	-3,80	-3,80
Oturma yüksekliği (cm)	61,5	65,6
Oturma yüksekliği SDS	-6,60	-4,30
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,49	0,51
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-2,0	-0,48
Baş çevresi (cm)	-	-
Baş çevresi SDS	-	-
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Alstrom Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği vardı. Hasta retinitis pigmentosa, sinirsel tipte işitme kaybı ve boy persantilinde kayıp ile endokrin polikliniğe yönlendirilmişti. BHUT'a yetersiz yanıt sonucu BHE tanısı almış ve BH başlanmıştı. Hiperinsülinemisi de olan hasta diyetisyene yönlendirilmiş ve egzersiz önerilmişti (Tablo 27).

Tablo 27. Alstrom Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-2,49	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Var	
Anne boy (cm)	153,5	
Anne boy SDS	-1,63	
Baba boy (cm)	173	
Baba boy SDS	-0,53	
Hedef boy (cm)	170	
Hedef boy SDS	-1,05	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	13	
	Boy Kısıtlılığı	
Genetik analiz		
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	12,5	17
Ağırlık (kg)	48,1	64,4
Ağırlık SDS	0,12	-0,50
Boy (cm)	144,3	163,1
Boy SDS	-1,28	-1,80
VKI (kg/m ²)	23,1	24,2
VKI (kg/m ²) SDS	0,90	0,50
Oturma yüksekliği (cm)	73,5	82,8
Oturma yüksekliği SDS	-2,24	-1,16
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,51	0,51
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,71	-1,16
Baş çevresi (cm)	52	53,2
Baş çevresi SDS	-1,90	-2,80
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Norrie Hastalığı tanıli kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği vardı. Hastada KMY L1-L4 z skoru <-2 ve kemik kırık öyküsü olması üzerine osteoporoz ile izleme alınmış ve bifosfonat tedavisi verilmişti. Tedavi ile KMY (boya göre düzeltilmemiş haliyle) -5'ten -0,6'ya gerilemişti ve yeni gelişen kırık öyküsü yoktu (Tablo 28).

Tablo 28. Norrie Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,72	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Var	
Anne boy (cm)	155,1	
Anne boy SDS	-1,36	
Baba boy (cm)	163,6	
Baba boy SDS	-2,04	
Hedef boy (cm)	166	
Hedef boy SDS	-1,68	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
KMY L1-L4 z skor <-2	8	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8	13
Ağırlık (kg)	15,50	38,3
Ağırlık SDS	-3,20	-1,5
Boy (cm)	112,6	134
Boy SDS	-2,5	-3,70
VKI (kg/m ²)	12,2	21,3
VKI (kg/m ²) SDS	-2,7	-0,5
Oturma yüksekliği (cm)	60,5	71,5
Oturma yüksekliği SDS	-2,58	-3,17
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-1,0	0,25
Baş çevresi (cm)	47	50,2
Baş çevresi SDS	-3,2	-3,10
Puberte evresi (Tanner)	1	3

Pfeiffer Sendromu tanıli erkek hasta evde zamanında doğmuştu ve anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta çift taraflı inmemiş testis ile endokrin polikliniğine başvurmuştu. Muayanesinde skrotumu hipoplazik olan testisleri ele gelmeyen hastanın skrotal, pelvik ultasonografilerinde ve pelvik MRG'de testisleri görülemedi. HCG uyarı testine testesteron

yanıtı alınamadı. LH ve FSH değerleri yüksek, AMH ve İnhibin B düzeyleri düşük idi. Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı tarafından eksplorasyon ile atrofik testisler tespit edildi. Primer gonadal yetmezlik, geç testiküler regresyon tanısı alan hastaya yaklaşık 14 yaşında testesteron replasman tedavisi başlandı. Başvurusunda eş zamanlı boy kısalığı da mevcuttu. Ancak IGF 1 ve IGF-BP3 değerleri normal, BHUT de normal olan hasta yıllık büyüme hızı ile takip edildi (Tablo 29).

Tablo 29. Pfeiffer Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	37	
Gebelik haftasına göre	Term/-	
Doğum ağırlığı SDS	-	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Var (1.derece)	
Anne boy (cm)	149,6	
Anne boy SDS	-2,30	
Baba boy (cm)	179,7	
Baba boy SDS	0,57	
Hedef boy (cm)	171	
Hedef boy SDS	-0,82	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısalığı	7	
Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (Geç testiküler regresyon)	7	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	7	15,5
Ağırlık (kg)	12,2	30,3
Ağırlık SDS	-5,09	-4,9
Boy (cm)	102,1	152,6
Boy SDS	-3,46	-2,80
VKI (kg/m ²)	11,7	13
VKI (kg/m ²) SDS	-3,80	-4,90
Oturma yüksekliği (cm)	56,1	81
Oturma yüksekliği SDS	-2,53	-3,20
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,58	-0,05
Baş çevresi (cm)	44,2	47
Baş çevresi SDS	-5	-6,60
Puberte evresi (Tanner)	1	4

Perrault Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta polikliniğe boy kısalığı ile başvurmuştu. Muayenesinde boyu -2 SDS altında olan, takibinde yıllık büyüme hızı düşük saptanan hastaya BHUT yapılmıştı, yanıt yetersiz bulunmuştu. Hasta BHE tanısı ile BH almıştı. Tedaviye kısmi yanıtı olan hastanın nihai boyu -2 SDS altında kalmıştı (Tablo 30).

Tablo 30. Perrault Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-5,20	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	159,8	
Anne boy SDS	-0,56	
Baba boy (cm)	161,4	
Baba boy SDS	-2,40	
Hedef boy (cm)	154,1	
Hedef boy SDS	-1,53	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
	Boy Kısalığı	8,5
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8,5	15,5
Ağırlık (kg)	16,5	44,6
Ağırlık SDS	-3,20	-1,80
Boy (cm)	107,8	145
Boy SDS	-3,90	-2,90
VKI (kg/m ²)	14,2	21,2
VKI (kg/m ²) SDS	-1,10	0
Oturma yüksekliği (cm)	60	76,3
Oturma yüksekliği SDS	-3,5	-4,5
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	1,54	-0,24
Baş çevresi (cm)	47,1	-
Baş çevresi SDS	-3,4	-
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Schimke sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta endokrin polikliniğine obezitesi nedeniyle başvurmuştu.

İnsülin direnci ve hepatosteatozu yoktu. Hastaya diyet ve egzersiz önerildi. Tiroid fonksiyon testleri primer hipotiroidi ile uyumluydu. Tiroid otoantikorları negatif, tiroid ultrasonografisinde özellik yoktu. L-tiroksin hormon replasman tedavisi verilmişti. Hastanın pubertesi 12,5 yaşında başlayıp (testis volümleri 4cc) takibinde 17,5 yaşına kadar yavaş ilerlemişti. 18 yaş civarında pubertesi tam olarak duraklayan hastaya hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konuldu ve testosteron yerine koyma tedavisi başlandı (Tablo 31).

Tablo 31. Schimke Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,65	
Doğum boyu SDS	0,86	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	162,9	
Anne boy SDS	0	
Baba boy (cm)	175	
Baba boy SDS	-0,10	
Hedef boy (cm)	175,4	
Hedef boy SDS	-0,10	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
	Obezite	6
	Primer Hipotiroidi	6
	Puberte duraklaması	18
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	6	18
Ağırlık (kg)	36	110
Ağırlık SDS	3,90	2,80
Boy (cm)	120,1	177
Boy SDS	2	0,10
VKI (kg/m ²)	24,9	35,1
VKI (kg/m ²) SDS	3,7	2,5
Oturma yüksekliği (cm)	69,6	-
Oturma yüksekliği SDS	1,41	-
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,57	-
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	1,86	-
Baş çevresi (cm)	49,8	52
Baş çevresi SDS	-1,2	-3,70
Puberte evresi (Tanner)	1	4

Frasier Sendromu tanıli erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğine kuşkulu genital yapı ile başvurmuştu. Muayenesinde bilateral inmemiş testis ve hipospadiası mevcut olan hasta 46 XY CGB nedeniyle tetkik edilmişti. Gonadal disgenezisi mevcuttu. WT1 gen mutasyonu saptanan hastaya Frasier Sendromu tanısı kondu. İlerleyen dönemde yapılan testis biyopsisi bilateral gonadoblastom ile uyumlu geldi ve hastaya bilateral gonadektomi yapılmıştı. Erkek olarak yetiştirilen hastaya dış genital düzeltme operasyonları uygulanmıştı ve primer gonadal yetersizlik nedeniyle 15 yaşında testesteron replasman tedavisi başlanmıştı (Tablo 32).

Tablo 32. Frasier Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,53	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	166	
Anne boy SDS	0,40	
Baba boy (cm)	185	
Baba boy SDS	1,40	
Hedef boy (cm)	182	
Hedef boy SDS	0,90	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Cinsiyet gelişim bozukluğu	13,5	
Genetik analiz	WT1 geninde heterozigot c.1432+4C>T	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	13,5	16,5
Ağırlık (kg)	46,40	58,3
Ağırlık SDS	0,60	0,40
Boy (cm)	162	174,80
Boy SDS	0,10	1,70
VKI (kg/m ²)	17,60	19
VKI (kg/m ²) SDS	0,90	-0,30
Oturma yüksekliği (cm)	87,30	92,50
Oturma yüksekliği SDS	0,37	0,09
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	1,17	0,05
Baş çevresi (cm)	55	55
Baş çevresi SDS	-0,30	-0,30
Puberte evresi	1	2 (Biyokimyasal)

Crouzon Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta ekzoftalmus sebebiyle hipertiroidi ön tanısı ile poliklinik izlemine yönlendirilmişti. Ancak bakılan tiroid fonksiyon testleri ile takibinde hipertiroidisi olmadığı sendroma ait dismorfik bir görünüm olarak proptozisi olduğu saptanmıştı. Puberte gelişimi ve boyu yaşı ile uyumlu seyretmişti (Tablo 33).

Tablo 33. Crouzon Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	37	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,24	
Doğum boyu SDS	0,10	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	163,4	
Anne boy SDS	0	
Baba boy (cm)	171	
Baba boy SDS	-0,80	
Hedef boy (cm)	173,70	
Hedef boy SDS	-0,40	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	3	
Hipertiroidi şüphesi	3	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	3	8
Ağırlık (kg)	12,20	20,70
Ağırlık SDS	-1,70	-0,90
Boy (cm)	94	121,70
Boy SDS	-0,90	-0,80
VKI (kg/m ²)	13,80	13,90
VKI (kg/m ²) SDS	-1,50	-1,40
Oturma yüksekliği (cm)	52,50	64,50
Oturma yüksekliği SDS	-	-2
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-1,80
Baş çevresi (cm)	47,3	50,30
Baş çevresi SDS	-1,9	-1,50
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Warburg Micro Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne babası arasında 2° kuzen evliliği vardı. Hasta dismorfik yüz görünümü, bilateral katarakt,

bilateral pes ekinovarus sebebiyle yenidoğan döneminde Genetik Ana Bilim Dalı'na yönlendirilmişti. Yapılan tüm ekzon analizinde saptanan mutasyona göre Warburg Micro Sendromu otozomal resesif kalıtım modeli ile uyumlu bulunmuş ve endokrin poliklinik izlemine girmişti. Muayenesinde sakral kılınma artışı, ekstremitelerde tonus artışı, hipoplastik labia minoralar saptanmıştı. Sendromu gereği boy kısalığı, osteoporoz, hipogonadizm açısından takip ve tetkik edilmeye başlandı. Başvuru sırasında ve izleminde boy SDS'si hedef boyunun altındaydı. Başvurusunda hedef boy ve boy SDS arasındaki fark 1,2 iken takibi sırasında 1,5 SDS'ye çıkmıştı (Tablo 34).

Tablo 34. Warburg Micro Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,0	
Doğum boyu SDS	0,70	
Akraba evliliği	Var(2.derece)	
Anne boy (cm)	170	
Anne boy SDS	1,10	
Baba boy (cm)	192	
Baba boy SDS	2,5	
Hedef boy (cm)	174,5	
Hedef boy SDS	1,90	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Labia minörlerde hipoplazi	0,23	
Boy Kısaldığı	0,23	
Genetik analiz	RAB3GAP1 geninde homozigot c.1662_1663delinsTT(p.Gln555X)	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	0,23	2
Ağırlık (kg)	5,50	9,30
Ağırlık SDS	-0,20	-2,10
Boy (cm)	61	89,30
Boy SDS	0,70	0,40
VKI (kg/m ²)	14,70	11,60
VKI (kg/m ²) SDS	-0,90	-4,30
Oturma yüksekliği (cm)	-	51,10
Oturma yüksekliği SDS	-	-
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	-	0,57
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-
Baş çevresi (cm)	40	44,80
Baş çevresi SDS	-0,20	-2,20
Puberte evresi (Tanner)	1	1

De Barsy Sendromu taanılı kız hasta preterm doğmuştu ve SGA idi. Anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin poliklinik izlemine büyüme gelişme geriliği ile yönlendirilmişti. Ağır boy kısaldığı olan hastanın yıllık büyüme hızı düşük olup IGF1 ve IGF-BP3 değerleri normaldi. BHUT'a ise yeterli yanıt alınmıştı ve BH başlanmadı. Başvurusunda bakılan KMY L1-L4 z skoru boya göre düzeltilmiş değeri -1,68 olan ve grafilelerinde fraktür

olmayıp vertebra korpuslarında osteopeni lehine dansite kaybı olan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği verilmişti (Tablo 35).

Tablo 35. De Barsy Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	34	
Gebelik haftasına göre	Preterm/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,80	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	151,20	
Anne boy SDS	-2,0	
Baba boy (cm)	158,0	
Baba boy SDS	-2,90	
Hedef boy (cm)	148,10	
Hedef boy SDS	-2,50	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	8,5	
KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2	8,5	
Boy Kısaldığı	8,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8,5	18
Ağırlık (kg)	12,70	26,20
Ağırlık SDS	-5,20	-7,70
Boy (cm)	101,20	129,30
Boy SDS	-5,0	-5,70
VKI (kg/m ²)	12,30	15,60
VKI (kg/m ²) SDS	-2,60	-4,40
Oturma yüksekliği (cm)	53,60	66
Oturma yüksekliği SDS	-4,0	-10,0
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,51
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-1,17	-2,50
Baş çevresi (cm)	45,6	49,50
Baş çevresi SDS	-4,4	-5,20
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Galloway Mowatt Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta polikliniğe atrofik labia majör, vajinal atrezi ve boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Vajinal atrezisi olan hasta hematokolpos ve hidrosalpenks nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı tarafından opere edilmişti. Takibinde GnRH analogu ve kombine oral kontraseptif tedavisi verilmiş ve pubertesi izlenmişti. Boya

göre düzeltilmiş KMY L1-L4 z skoru -1,6 olan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği verildi. Boyu kısa olan hastanın IGF 1 ve IGF-BP3 değerleri normal olup BHUT'a yanıtı yeterli idi. Büyümesi tamamlanan hastanın nihai boyu hedef boyuna yaklaşmıştı (Tablo 36).

Tablo 36. Galloway Mowatt Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-4,10	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	152,10	
Anne boy SDS	-1,80	
Baba boy (cm)	161,90	
Baba boy SDS	-2,30	
Hedef boy (cm)	150,50	
Hedef boy SDS	-2,10	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısaldığı	11	
KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2	11	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	11	18
Ağırlık (kg)	22	46,30
Ağırlık SDS	-2,90	-2,10
Boy (cm)	123,80	147,0
Boy SDS	-3,20	-2,70
VKI (kg/m ²)	14,30	21,40
VKI (kg/m ²) SDS	-1,70	-0,10
Oturma yüksekliği (cm)	64,60	76,30
Oturma yüksekliği SDS	-3,78	-5,10
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,52
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,55	-1,80
Baş çevresi (cm)	49,8	53,10
Baş çevresi SDS	-2,40	-2,40
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Crisponi Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta poliklinik izlemine boy kısaldığı ile yönlendirilmişti. Başvurusunda boyu -2,26 SDS olan hastaya BHUT yapıldı. BHUT yanıtı yeterli olan hastaya yapılan IGF 1 jenerasyon testine de yeterli yanıt vermişti. Hastanın yıllık büyüme hızı normaldi.

Aynı zamanda literatürde Crisponi Sendromu ve boy kısalığı olan hastalarda BH etkinliğine dair bir kanıt bulunamadığı için hastaya BH başlanamamıştı. Ailevi boy kısalığı da bulunan hastanın nihai boyu hedef boyuna yakındı (Tablo 37).

Tablo 37. Crisponi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,15	
Doğum boyu SDS	-1,38	
Akraba evliliği	Var	
Anne boy (cm)	146,1	
Anne boy SDS	-2,9	
Baba boy (cm)	160	
Baba boy SDS	-2,63	
Hedef boy (cm)	146,5	
Hedef boy SDS	-2,82	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Boy kısalığı	8,7	
Genetik analiz	CRLF1 geninde ekzon 5'te homozigot c.713dupC(p.Pro239Alafs,rs768727082)	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8,7	17,3
Ağırlık (kg)	17,7	33,7
Ağırlık SDS	-2,84	-4,8
Boy (cm)	117,7	145,1
Boy SDS	-2,26	-3,03
VKI (kg/m ²)	12,78	16
VKI (kg/m ²) SDS	-2,23	-3,8
Oturma yüksekliği (cm)	63	77,5
Oturma yüksekliği SDS	-2,38	-4,16
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,45	-0,54
Baş çevresi (cm)	48,2	49,9
Baş çevresi SDS	-2,7	-4,8
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Stickler Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğinde büyüme gelişmesinin takibi, pubertesinin yaşına uygun ilerlemesi, kemik mineral yoğunluğu ve mevcut artropatileri

nedeniyle kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesi amacıyla izleniyordu. Artropatileri sebebiyle Ortopedi Ana Bilim Dalı tarafından da takipli olan hasta düzeltme operasyonları geçirdi. KMY L1-L4 z skoru -1,2 olan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği verildi (Tablo 38).

Tablo 38. Stickler Sendromu tanılı hastaların antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,90	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	149,80	
Anne boy SDS	-2,20	
Baba boy (cm)	168,0	
Baba boy SDS	-1,30	
Hedef boy (cm)	165,40	
Hedef boy SDS	-1,70	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 Z skoru <-1 ve >-2	4,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	4,5	7,5
Ağırlık (kg)	17,20	24,80
Ağırlık SDS	-0,10	0,30
Boy (cm)	101,50	113,90
Boy SDS	-1,20	-1,80
VKI (kg/m ²)	16,70	19,10
VKI (kg/m ²) SDS	0,70	1,50
Oturma yüksekliği (cm)	59,80	69,90
Oturma yüksekliği SDS	-	0,30
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,59	0,61
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	4,67
Baş çevresi (cm)	52,3	52,80
Baş çevresi SDS	0,6	0,40
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Watson Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin poliklinik izlemine boy kısalığı ile başvurmuştu. Tetkiklerinde yıllık büyüme hızı düşüktü ve BHUT'a yanıtı yetersizdi. Hastaya BHE tanısı kondu ve BH başlanması planlandı, ancak aile onam vermediği için tedavi verilemedi. Hastanın

nihai boyu kısa kaldı. Aynı zamanda insülin rezistansı olan hastaya metformin tedavisi verildi (Tablo 39).

Tablo 39. Watson Sendromu tanımlı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,10	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	150,20	
Anne boy SDS	-2,20	
Baba boy (cm)	178	
Baba boy SDS	0,20	
Hedef boy (cm)	157,60	
Hedef boy SDS	-0,90	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
	Boy Kısalığı	12,5
	İnsülin Direnci	12,5
Genetik analiz	NF1 geninde c.2775delG heterozigot mutasyon	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	12,5	17
Ağırlık (kg)	29,20	42,10
Ağırlık SDS	-3,20	-2,60
Boy (cm)	131,20	144,80
Boy SDS	-4,10	-3,0
VKI (kg/m ²)	16,90	20,0
VKI (kg/m ²) SDS	-1,10	-0,70
Oturma yüksekliği (cm)	70,10	77,80
Oturma yüksekliği SDS	-3,39	-4,49
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,27	-0,25
Baş çevresi (cm)	51,20	51,20
Baş çevresi SDS	-2,4	-3,60
Puberte evresi (Tanner)	2	5

Trikotiyodistrofi Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Anne ve babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Aynı tanıda kardeş öyküsü olan hasta Genetik Ana Bilim Dalı tarafından boy kısalığı ve puberte gecikmesi ile endokrin poliklinik izlemine yönlendirilmişti. Başvuru sırasında 13,5 yaşında olan hastanın boyu -4,2 SDS, puberte muayenesi T1/1A3P3 ve mens görmüyordu. Kemik yaşı 7 yaş 10 ay- 8 yaş 10 ay ile uyumluydu. LH:0,50 mIU/L, FSH:7,03 mIU/L, östrodiol <5 pg/ml idi. IGF1 ve IGF-BP3 değerleri normaldi. Pelvik US'de overler ve uterus prepubertaldi. KMY L1-L4 z skoru (boya göre düzeltilmiş hali) -1,3 idi. Hastanın takibinin 5. ayında FSH: 19 mIU/L olması sebebiyle hipergonadotropik hipogonadizm tanısı kondu. Hastaya yaklaşık 14 yaşında östrojen tedavisi (yama) başlandı. İlave olarak D vitamini ve kalsiyum desteği verildi. Kırılma kanaması olduktan sonra tedavisine progesteron eklendi. İzleminde nihai boyu -1,70 SDS ile hedef boyunu geçti ve pubertesi tamamlandı. Hastanın cins steroidi replasman tedavisine devam edilmektedir (Tablo 40).

Tablo 40. Trikotiyodistrofi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,90	
Doğum boyu SDS	0,20	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	148,10	
Anne boy SDS	-2,50	
Baba boy (cm)	160,0	
Baba boy SDS	-2,60	
Hedef boy (cm)	147,50	
Hedef boy SDS	-2,60	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısaldığı	13,5	
KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2	13,5	
Hipergonadotropik Hipogonadizm	14	
Genetik analiz	MPLKIP geninde homozigot mutasyon	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	13,5	17
Ağırlık (kg)	28,20	38,9
Ağırlık SDS	-4,10	-3,30
Boy (cm)	133,30	152,4
Boy SDS	-4,20	-1,70
VKI (kg/m ²)	15,80	16,70
VKI (kg/m ²) SDS	-2,0	-2,90
Oturma yüksekliği (cm)	71,10	80,0
Oturma yüksekliği SDS	-3,81	-3,54
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,21	-1,33
Baş çevresi (cm)	51,10	51,20
Baş çevresi SDS	-2,70	-3,60
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Axenfeld-Rieger Sendromu Tip 3 tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta poliklinik izlemine boy kısalığı sebebiyle yönlendirilmişti. Ancak gelişinde 15 yaşındaydı, pubertesi tamamlanmıştı ve düzenli mens görmekteydi. Kemik yaşı da 18 yaş ile uyumlu olan hasta boy kısalığına yönelik tıbbi tedavi alamamıştı (Tablo 41).

Tablo 41. Axenfeld-Rieger Sendromu Tip 3 tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term	
Doğum ağırlığı SDS	-	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	149,1	
Anne boy SDS	-2,30	
Baba boy (cm)	170,6	
Baba boy SDS	-0,90	
Hedef boy (cm)	153,30	
Hedef boy SDS	-1,60	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	15	
Boy Kısaldığı	15	
Genetik analiz	PITX2 geninde ekzon 5'te heterozigot c.286_287delAA mutasyonu	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	15	15,50
Ağırlık (kg)	41,80	45,40
Ağırlık SDS	-2,30	-1,60
Boy (cm)	145,4	145,9
Boy SDS	-2,70	-2,70
VKI (kg/m ²)	19,70	21,3
VKI (kg/m ²) SDS	-0,50	-0,10
Oturma yüksekliği (cm)	78,5	78,50
Oturma yüksekliği SDS	-2,57	-2,59
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,01	-0,12
Baş çevresi (cm)	50,80	50,80
Baş çevresi SDS	-3,5	-3,5
Puberte evresi (Tanner)	4	5

Lowe Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta boy kısaldığı ile polikliniğe yönlendirilmişti. Başvurusunda ağır boy kısaldığı olan hasta BHUT'a yetersiz yanıt nedeniyle BHE olarak değerlendirildi. BH ile büyüme hızı artan hastanın izlemi halen devam etmektedir (Tablo 42).

Tablo 42. Lowe Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

		Klinik Özellikler	
Cinsiyet		E	
Gebelik haftası		40	
Gebelik haftasına göre		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS		1,70	
Doğum boyu SDS		1,40	
Akraba evliliği		Yok	
Anne boy (cm)		162,4	
Anne boy SDS		-0,10	
Baba boy (cm)		176	
Baba boy SDS		0	
Hedef boy (cm)		175,7	
Hedef boy SDS		0	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	Boy Kısallığı	11	
Genetik analiz		OCRL1 geninde ekzon18'de IVS18+1G>T(c.1932+1G>T) hemizigot mutasyon	
		Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)		11	13,5
Ağırlık (kg)		30,30	45,3
Ağırlık SDS		-1,10	-0,80
Boy (cm)		108,1	125,3
Boy SDS		-5,50	-4,7
VKI (kg/m²)		25,9	28,80
VKI (kg/m²) SDS		1,80	2
Oturma yüksekliği (cm)		59,1	65,90
Oturma yüksekliği SDS		-5,40	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)		0,55	-4,60
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS		2,4	0,38
Baş çevresi (cm)		50,3	50,50
Baş çevresi SDS		-2,5	-3,40
Puberte evresi (Tanner)		2	2

Spondilometafizer Displazi Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta polikliniğe boy kısallığı ile yönlendirilmişti. Hızlı ilerleyen fizyolojik pubertesi olan hastaya GnRH analogu başlandı ve pubertesi duraklatılarak boy uzamasına zaman tanındı. Büyümesi tamamlanan hastanın ağır boy kısallığı olması sebebiyle boy uzatma operasyonu için Ortopedi Ana Bilim Dalı'na yönlendirildi (Tablo 43).

Tablo 43. Spondilometafizer Displazi Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,61	
Doğum boyu SDS	0,86	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	150,1	
Anne boy SDS	-2,10	
Baba boy (cm)	170	
Baba boy SDS	-1	
Hedef boy (cm)	153,5	
Hedef boy SDS	-1,63	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	10	
Boy kısalığı	10	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	10	14
Ağırlık (kg)	22,6	34,3
Ağırlık SDS	-2	-3,38
Boy (cm)	118,1	132
Boy SDS	-3,14	-4,76
VKI (kg/m ²)	16,2	19,7
VKI (kg/m ²) SDS	-0,42	-0,36
Oturma yüksekliği (cm)	57,9	65,9
Oturma yüksekliği SDS	-4,28	-5,40
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,49	0,50
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-5,19	-2,24
Baş çevresi (cm)	51,5	52
Baş çevresi SDS	-0,94	-2,39
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Geroderma Osteodisplastika Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği vardı. Antenatal gelişme geriliği olan, dismorfik yüz görünümü ile doğan hasta Genetik Ana Bilim Dalı'na yönlendirilmişti. Tüm ekzon analizinde saptanan mutasyonla Geroderma Osteodisplastika Sendromu tanısı konmuştu. İlk kez 5. ayında dirsekte kırığı olan hasta endokrin polikliniği izlemine yönlendirilmişti. İzleminde yaklaşık 1,5 yaşında klavikula kırığı olan ve KMY L1-L4 z skoru -4,5 saptanan hastaya osteoporoz tanısı kondu. Bifosfonat tedavisi başlandı (Tablo 44).

Tablo 44. Geroderma Osteodisplastika Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	37	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,70	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Var (Uzak Akrabalık)	
Anne boy (cm)	163,2	
Anne boy SDS	0	
Baba boy (cm)	175	
Baba boy SDS	-0,10	
Hedef boy (cm)	175,6	
Hedef boy SDS	-0,1	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 z skoru <-2	0,70	
Genetik analiz	PYCRL geni Ekzon 6'da c.G797A (p.R266Q) homozigot mutasyon	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	0,70	3
Ağırlık (kg)	6,8	16,6
Ağırlık SDS	-1,6	1,1
Boy (cm)	63,8	95,5
Boy SDS	-2,4	-0,2
VKI (kg/m ²)	16,7	18,2
VKI (kg/m ²) SDS	-0,10	1,7
Oturma yüksekliği (cm)	42	54,5
Oturma yüksekliği SDS	-	-
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,66	0,57
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-
Baş çevresi (cm)	41,1	46,8
Baş çevresi SDS	-2,3	-1,4
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Saethre Chotzen Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen hasta olası hipotalamohipofizer yetmezlikler açısından izlenmesi için endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Yaklaşık 13 yaşında yıllık büyüme hızında düşüklük olması sonucu yapılan BHUT'a yetersiz yanıt veren hastaya BHE tanısı konuldu. BH verilmesi planlanan hastanın ailesi tedaviye onay vermedi. On yaşında iken telarşi başlayan hastanın pubertesinin

ilerlememesi sebebiyle tetkik edildi. Yaklaşık 14 yaşında hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konularak östradiol yama tedavisi başlandı. Takibinde sekonder cins karakterlerinde ilerleme oldu. Obezitesi de gelişen hastaya HbA1c ve açlık insülin düzeyi yüksekliği nedeniyle 17 yaşında OGTT yapıldı. Test sonucu insülin direncine bağlı tip 2 diyabet ile uyumluydu. Hastaya insülin direncini düzeltmek için metformin tedavisi başlandı, diyetisyene yönlendirildi ve egzersiz önerildi (Tablo 45).

Tablo 45. Saethre Chotzen Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-4,10	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	153,9	
Anne boy SDS	-1,50	
Baba boy (cm)	145,4	
Baba boy SDS	-0,10	
Hedef boy (cm)	158,1	
Hedef boy SDS	-0,80	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısallığı	13	
Hipogonadotropik Hipogonadizm	14	
Tip 2 DM	17	
Obezite	17	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	1	17,5
Ağırlık (kg)	5,6	62,3
Ağırlık SDS	-4	0,60
Boy (cm)	61,7	147
Boy SDS	-4,70	-2,70
VKI (kg/m ²)	14,70	28,8
VKI (kg/m ²) SDS	-1,40	2,30
Oturma yüksekliği (cm)	32,20	78,5
Oturma yüksekliği SDS	-	-4,19
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	0,54
Baş çevresi (cm)	44	53,1
Baş çevresi SDS	-1,40	-2,20
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Escobar tip Multiple Pterygium Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği vardı. Doğumdan itibaren çoklu kemik kırıkları nedeniyle osteoporoz tanısı konarak bifosfonat tedavisi başlanan hasta takibine devam edilmesi için tarafımıza yönlendirilmişti. Başvuru sırasında 4. doz bifosfonat tedavisi öncesi KMY L1-L4 z skoru -3,8 olup tedavisine devam edilmişti. Takibi sırasında KMY’de düzelme ve kemik kırık sayısında belirgin azalma görülmüştü. (Tablo 46).

Tablo 46. Escobar tip Multiple Pterygium Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	1,3	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Var	
Anne boy (cm)	156,7	
Anne boy SDS	-1	
Baba boy (cm)	166,9	
Baba boy SDS	-1,50	
Hedef boy (cm)	168,3	
Hedef boy SDS	-1,2	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 z skoru <-2	5,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	5,5	13
Ağırlık (kg)	14,7	67
Ağırlık SDS	-2,20	1,4
Boy (cm)	100,6	150
Boy SDS	-2,6	-1
VKI (kg/m ²)	14,5	29,7
VKI (kg/m ²) SDS	-0,6	2,20
Oturma yüksekliği (cm)	55,1	82,5
Oturma yüksekliği SDS	-	-0,32
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,55
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	1,95
Baş çevresi (cm)	50,50	54,1
Baş çevresi SDS	-0,80	-0,7
Puberte evresi (Tanner)	1	2

Waardenburg Shah Sendromu tanılı kız hasta preterm doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta poliklinikte boy kısalığı ile tetkik edilmiş ve

BHUT'a kısmi yanıt ile parsiyel BHE tanısı almıştı. Yaklaşık 8,5 yaşında BH başlanan hastanın 1 yıllık izleminde boy uzaması yetersiz olduğu için tedavisi kesilmişti. Hastanın nihai boyu çok kısa kalmıştı (Tablo 47).

Tablo 47. Waardenburg Shah Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	35	
Gebelik haftasına göre	Preterm/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,40	
Doğum boyu SDS	0,60	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	162,5	
Anne boy SDS	-0,10	
Baba boy (cm)	162	
Baba boy SDS	-2,30	
Hedef boy (cm)	155,7	
Hedef boy SDS	-1,20	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	3,5	
Boy Kısalığı	3,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	3,5	16,5
Ağırlık (kg)	8,90	47,70
Ağırlık SDS	-4,30	-1,50
Boy (cm)	81	130,40
Boy SDS	-4,30	-5,50
VKI (kg/m²)	13,50	28
VKI (kg/m²) SDS	-1,70	2,10
Oturma yüksekliği (cm)	43,10	69,50
Oturma yüksekliği SDS	-	-4,84
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,66
Baş çevresi (cm)	-	48,90
Baş çevresi SDS	-	-5,40
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Floating Harbor Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğinde boy kısalığı ile takip edildi. Yıllık büyüme hızı düşük olan, BHUT'a yeterli yanıtı olmayan hastaya BHE tanısı konuldu ve BH başlandı. Hastanın tedaviye yanıtı iyi olup izlemi devam etmektedir (Tablo 48).

Tablo 48. Floating Harbor Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	38	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,27	
Doğum boyu SDS	-0,05	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	154,6	
Anne boy SDS	-1,45	
Baba boy (cm)	179,80	
Baba boy SDS	0,58	
Hedef boy (cm)	173,70	
Hedef boy SDS	-0,41	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	4,4	
Boy Kısaldığı	4,4	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	4,4	12,3
Ağırlık (kg)	10,2	25
Ağırlık SDS	-4,69	-2,90
Boy (cm)	87,1	136,1
Boy SDS	-4,49	-2,20
VKI (kg/m ²)	13,4	13,5
VKI (kg/m ²) SDS	-1,84	-2,60
Oturma yüksekliği (cm)	51,10	72,3
Oturma yüksekliği SDS	-	-2,42
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,58	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	0,84
Baş çevresi (cm)	48,7	52
Baş çevresi SDS	-1,77	-1,92
Puberte evresi (Tanner)	1	3

Larsen Like Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği vardı. Hasta boy kısaldığı ile endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Başvurusunda boyu -4,5 SDS olan hastanın yıllık büyüme hızı düşük ve BHUT'a yanıt yetersiz idi. BHE tanısı alan hastaya 5,5 yıl süreyle BH verildi ancak tedaviye iyi yanıt alınmadı (Tablo 49).

Tablo 49. Larsen Like Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	38	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,90	
Doğum boyu SDS	-0,50	
Akraba evliliği	Var	
Anne boy (cm)	156,1	
Anne boy SDS	-1,10	
Baba boy (cm)	177,9	
Baba boy SDS	0,2	
Hedef boy (cm)	160,5	
Hedef boy SDS	-0,40	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	6,5	
Boy Kısaldığı	6,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	6,5	14,50
Ağırlık (kg)	12,20	28,70
Ağırlık SDS	-4,10	-5,30
Boy (cm)	95,50	128
Boy SDS	-4,50	-5,60
VKI (kg/m ²)	13,30	17,50
VKI (kg/m ²) SDS	-1,50	-1,60
Oturma yüksekliği (cm)	52,10	69,50
Oturma yüksekliği SDS	-3,98	-5,17
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,40	0,19
Baş çevresi (cm)	46,2	48,40
Baş çevresi SDS	-3,5	-5,20
Puberte evresi (Tanner)	2	5

Fraser Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta postnatal dismorfik yüz görünümü, el parmaklarında sindaktili ve fleksiyon kontraktürü, kuşkulu genital yapı ile Genetik Ana Bilim Dalı'na yönlendirilmişti. FRAS1 geninde homozigot mutasyon saptanarak Fraser sendromu tanısı konmuştu. Hastanın endokrin polikliniğinde yapılan dış genital muayenesinde tek ürogenital sinüs, büyük klitoris (Prader evre 3) mevcuttu. Gonadlar palpe edilmiyordu, T1/1A1Pl idi. Umbilikal hernisi vardı. Karyotip analizi 46,XX şeklinde sonuçlandı. Pelvik USG'de uterus ve overler görülememiş, sağ inguinal kanalda over olabileceği düşünülen kistik

bir lezyon gözlenmişti. 17 OH progesteron ve androstenedion değerleri normaldi. Tetkikleri sonucu kuşkulu genital yapıya sebep olabilecek hormonal bozukluk saptanmamıştı. Bu durumun sendromuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştü. Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı tarafından sistoskopi, inguinal herni onarımı, vajinal rekonstrüksiyon uygulandı. Takibinde 10 yaşında tiroid antikörleri yüksek bulunan hastaya otoimmün tiroidit tanısı konmuş ve L-tiroksin hormon replasman tedavisi başlanmıştı (Tablo 50).

Tablo 50. Fraser Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,60	
Doğum boyu SDS	-1,08	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	171,5	
Anne boy SDS	1,40	
Baba boy (cm)	176	
Baba boy SDS	-0,03	
Hedef boy (cm)	167,2	
Hedef boy SDS	0,71	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Cinsiyet gelişim bozukluğu	0	
Otoimmün tiroidit	10	
Genetik analiz	FRAS1 geninde homozigot c.4129+1G>A mutasyonu	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	0,13	10
Ağırlık (kg)	3,80	29
Ağırlık SDS	-1,36	-0,94
Boy (cm)	54,50	139
Boy SDS	-0,29	-0,30
VKI (kg/m²)	12,79	15
VKI (kg/m²) SDS	-1,77	-1,13
Oturma yüksekliği (cm)	-	75
Oturma yüksekliği SDS	-	-0,03
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	-	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,63
Baş çevresi (cm)	35,60	52,70
Baş çevresi SDS	-2	-0,27
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Aarskog Sendromu tanılı erkek hasta preterm doğmuştu ve SGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta endokrin polikliniğinde boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Takibinde yıllık büyüme hızı düşük olan, BHUT'a kısmi yanıtı olan hastaya parsiyel BHE tanısı konuldu. BH tedavisi devam eden hastanın boyu hedef boy SDS'sini yakalamıştı (Tablo 51).

Tablo 51. Aarskog Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	30	
Gebelik haftasına göre	Preterm/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,95	
Doğum boyu SDS	-2,41	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	151,50	
Anne boy SDS	-1,98	
Baba boy (cm)	162,6	
Baba boy SDS	-2,21	
Hedef boy (cm)	163,50	
Hedef boy SDS	-2,05	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	4	
	Boy Kısalığı	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	0,31	11,90
Ağırlık (kg)	2,60	32,70
Ağırlık SDS	-0,50	-1,38
Boy (cm)	42,30	137,1
Boy SDS	-7,60	-1,79
VKI (kg/m ²)	14,50	17,40
VKI (kg/m ²) SDS	-1,67	-0,63
Oturma yüksekliği (cm)	30	77
Oturma yüksekliği SDS	-	-1,57
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,70	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	1,71
Baş çevresi (cm)	34,60	53,20
Baş çevresi SDS	-5,24	-0,97
Puberte evresi (Tanner)	1	2

Melnick Needles Sendromu tanılı kız hasta preterm doğmuştu ve anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğine boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Ağır boy

kısalığı olan hastanın tiroid hormon düzeyleri ve BHUT'a büyüme hormonu yanıtı normal olarak saptandı. KMY L1-L4 z skoru -4,4 olan hastaya bifosfonat tedavisi başlanmıştı. Yaklaşık 2,5 yıl takibi yapılabildiği (Tablo 52).

Tablo 52. Melnick Needles Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	28	
Gebelik haftasına göre	Preterm	
Doğum ağırlığı SDS	-	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	156,5	
Anne boy SDS	-1,12	
Baba boy (cm)	158,1	
Baba boy SDS	-2,93	
Hedef boy (cm)	157,8	
Hedef boy SDS	-2,09	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısalığı	8	
KMY L1-L4 z skor <-2	8	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	8	10,50
Ağırlık (kg)	17,50	21,10
Ağırlık SDS	-2,59	-2,66
Boy (cm)	112,30	121,90
Boy SDS	-2,84	-2,92
VKI (kg/m ²)	13,80	14,20
VKI (kg/m ²) SDS	-1,28	-1,60
Oturma yüksekliği (cm)	55	59,10
Oturma yüksekliği SDS	-3,86	-4
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,49	0,48
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-5,70	-3,65
Baş çevresi (cm)	50,80	52
Baş çevresi SDS	-0,75	-0,74
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Camurati Engelmann Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve LGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta boy kısalığı ve osteoporoz nedeniyle yönlendirilmişti. Sendromu sebebiyle analjeziklere yanıtız kemik ağrıları olan hastaya uzun

dönem steroid tedavisi verilmişti. Steroid tedavisine sekonder geliştiği düşünölen osteoporozu mevcuttu. KMY L1-L4 z skoru <-2 saptanan hastaya bifosfonat tedavisi başlanmıştı. Takibinde 10 kür bifosfonat tedavisi ardından boya göre düzeltilmiş KMY z skoru +5,4 saptanan hastanın tedavisi kesilmiş ve düzenli KMY ölçümleri ile izlemi yapılmıştı. Aynı zamanda büyüme hızı sıfıra yakın olan hastada BHUT'a kısmi yanıt olması ile parsiyel BHE saptanmıştı ve BH verilmişti. Yaklaşık 1,5 yıllık tedaviye yanıtız olduğu görölen hastada BH kesilmişti (Tablo 53).

Tablo 53. Camurati Engelmann Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/LGA	
Doğum ağırlığı SDS	3,40	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	162,40	
Anne boy SDS	-0,12	
Baba boy (cm)	174,0	
Baba boy SDS	-0,36	
Hedef boy (cm)	174,70	
Hedef boy SDS	-0,24	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Boy Kısallığı	13	
KMY L1-L4 z skor <-2	5,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	5,50	18
Ağırlık (kg)	19,50	36,80
Ağırlık SDS	-0,05	-5,50
Boy (cm)	110,90	153,60
Boy SDS	-0,54	-3,60
VKI (kg/m²)	15,80	15,60
VKI (kg/m²) SDS	0,30	-4,10
Oturma yüksekliği (cm)	60,60	79,80
Oturma yüksekliği SDS	-	-4,46
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,52
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,60
Baş çevresi (cm)	51,80	53,70
Baş çevresi SDS	0,07	-2,60
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Piknodizostozis Sendromu tanıli kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta polikliniğe boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Boyu -2,8 SDS olan, IGF 1 ve IGF BP3 değerleri alt sınırdaki hastaya BHUT yapılmış ve yeterli yanıt görülmemişti. Ardından IGF 1 jenerasyon testi yapılan hastada bu teste de yeterli yanıt alınması ile biyoaktif BHE tanısı ile BH başlandı, ancak tedaviye yeterli yanıt alınmadı (Tablo 54).

Tablo 54. Piknodizostozis Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

		Klinik Özellikler	
Cinsiyet		K	
Gebelik haftası		40	
Gebelik haftasına göre		Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS		0,07	
Doğum boyu SDS		0,63	
Akraba evliliği		Yok	
Anne boy (cm)		163	
Anne boy SDS		-0,02	
Baba boy (cm)		174	
Baba boy SDS		-0,36	
Hedef boy (cm)		162	
Hedef boy SDS		-0,19	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		6,5	
Boy Kısalığı		6,5	
Genetik analiz		CTSK geni ekzon 2'de homozigot c.20T>C(p.Leu7Pro) mutasyonu	
		Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)		6,5	13
Ağırlık (kg)		20,60	46,9
Ağırlık SDS		-0,55	-0,57
Boy (cm)		106,1	136,5
Boy SDS		-2,80	-3,68
VKI (kg/m ²)		18,3	25,17
VKI (kg/m ²) SDS		1,24	1,56
Oturma yüksekliği (cm)		61,1	75,40
Oturma yüksekliği SDS		-2,18	1,42
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)		0,57	0,55
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS		2,41	-2,25
Baş çevresi (cm)		51,2	52,80
Baş çevresi SDS		-0,10	-1,50
Puberte evresi (Tanner)		1	1

Klippel-Feil Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğine boy kısalığı, aşırı kilolu olma ve mikropenis ile yönlendirilmişti. Başvurusunda boyu -2,03 SDS olan, IGF 1 ve IGF-BP3'ü düşük olan hastaya BHUT'a yetersiz yanıt vermesi sonucu BHE tanısı kondu. Hastaya BH başlandı. Aşırı kilolu (VKİ 1,47) olan hasta diyetisyene yönlendirildi ve egzersiz önerildi. Boya göre düzeltilmiş KMY L1-L4 z skoru -1,6 olan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği verildi. Gecikmiş pubertesi ve mikropenisi olan hasta tetkikleri sonucu parsiyel primer gonadal yetmezlik olarak düşünüldü ve 16,5 yaş civarı testesteron hormon replasman tedavisi başlandı (Tablo 55).

Tablo 55. Klippel-Feil Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,68	
Doğum boyu SDS	-1,10	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	164,40	
Anne boy SDS	0,22	
Baba boy (cm)	181	
Baba boy SDS	0,78	
Hedef boy (cm)	179,2	
Hedef boy SDS	0,49	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
Primer gonadal yetmezlik	14	
Boy Kısalığı	12,5	
KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2	12,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	12,5	18
Ağırlık (kg)	48,8	74,10
Ağırlık SDS	0,18	0,23
Boy (cm)	138,7	157,3
Boy SDS	-2,03	-3,06
VKI (kg/m ²)	25,30	29,90
VKI (kg/m ²) SDS	1,47	1,74
Oturma yüksekliği (cm)	74,30	84,40
Oturma yüksekliği SDS	-2,01	0,44
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,54	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,98	-2,64
Baş çevresi (cm)	51,4	53,50
Baş çevresi SDS	-2,39	-2,80
Puberte evresi (Tanner)	1	2

Ayme Gripp Sendromu tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta epilepsi nedeniyle Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takipli olup, konjenital katarakt nedeniyle de operasyon öyküsü mevcuttu. Takiplerinde büyüme gelişme geriliği olması üzerine endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Gelişinde boyu -3,63 SDS, IGF 1 ve IGF-BP3 değerleri düşük idi. Yıllık büyüme hızı da düşük seyreden hastaya yapılan BHUT'a yanıt yetersizdi. Hastaya BHE tanısı ile BH başlandı. Tedaviye iyi yanıt veren hastanın nihai boyu -1,90 SDS' ye ulaştı (Tablo 56).

Tablo 56. Ayme Gripp Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Demografik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,41	
Doğum boyu SDS	-0,28	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	156,1	
Anne boy SDS	-1,19	
Baba boy (cm)	174,2	
Baba boy SDS	-0,32	
Hedef boy (cm)	171,65	
Hedef boy SDS	-0,74	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	15,5	
Boy Kısaldığı	15,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	15,58	18
Ağırlık (kg)	30,70	43
Ağırlık SDS	-4,91	-4,5
Boy (cm)	147,3	164,3
Boy SDS	-3,63	-1,90
VKI (kg/m²)	14,15	15,90
VKI (kg/m²) SDS	-3,96	-3,78
Oturma yüksekliği (cm)	78,5	88,10
Oturma yüksekliği SDS	-3,88	-1,39
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,18	0,41
Baş çevresi (cm)	54,20	54,20
Baş çevresi SDS	-1,85	-2,32
Puberte evresi (Tanner)	2	5

Spondilokostal Dizostozis Sendromu tanılı erkek hasta preterm doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. KMY L1-L4 z skoru -2,7 olan ancak vertebra grafilerinde kırık saptanmayan hasta D vitamini ve kalsiyum desteği ile takip edilmişti (Tablo 57).

Tablo 57. Spondilokostal Dizostozis Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	36	
Gebelik haftasına göre	Preterm/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,08	
Doğum boyu SDS	-3,11	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	152,90	
Anne boy SDS	-1,74	
Baba boy (cm)	175	
Baba boy SDS	-0,19	
Hedef boy (cm)	170,40	
Hedef boy SDS	-0,93	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 z skoru <-2	5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	0,41	11
Ağırlık (kg)	6,30	32,70
Ağırlık SDS	-1,20	-0,64
Boy (cm)	55,90	133,80
Boy SDS	-3,49	-1,43
VKI (kg/m ²)	20,10	18,20
VKI (kg/m ²) SDS	1,69	0,08
Oturma yüksekliği (cm)	37	71,80
Oturma yüksekliği SDS	-	-1,51
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,66	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	1,12
Baş çevresi (cm)	39,90	51,10
Baş çevresi SDS	-2,14	-1,94
Puberte evresi (tanner)	1	1

Ohtahara Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Epilepsi nedeniyle Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takibi yapılan hastanın yataktan kaldırılırken tibia kırığı olması üzerine bakılan kemik mineral

yoğunluğu L1-L4 z skoru -2,5 saptanmış ve endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Hastaya osteoporoz ile bifosfonat tedavisi verildi (Tablo 58).

Tablo 58. Ohtahara Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	0,46	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	158,0	
Anne boy SDS	-0,87	
Baba boy (cm)	178,0	
Baba boy SDS	0,29	
Hedef boy (cm)	161,5	
Hedef boy SDS	-0,27	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) KMY L1-L4 z skoru <-2	6	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	6	16
Ağırlık (kg)	19,5	44
Ağırlık SDS	-0,37	-2,10
Boy (cm)	119	161,70
Boy SDS	0,82	-0,13
VKI (kg/m ²)	13,7	16,80
VKI (kg/m ²) SDS	-1,25	-2,58
Oturma yüksekliği (cm)	-	87,30
Oturma yüksekliği SDS	-	-0,12
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	-	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,01
Baş çevresi (cm)	45,50	47,90
Baş çevresi SDS	-3,90	-6,10
Puberte evresi (Tanner)	1	5

Spondilo-oküler Sendromu tanılı kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Yedi yaşında iken düşme sonucu sol bacağı kırması sebebiyle Ortopedi Ana Bilim Dalı'na başvuran hastanın osteopenisi saptanmış ve endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Tetkiklerinde multipl vertebral kompresyon fraktürleri olan, KMY L1-L4 z skoru <-2 olan hastaya osteoporoz tanısı kondu ve bifosfonat tedavisi

başlandı. Eş zamanlı boy kısalığı olan hastanın IGF1 ve IGF-BP3 değerleri alt sınırdadır. IGF 1 jenerasyon testi ile biyoaktif BHE tanısı aldı ve BH başlandı (Tablo 59).

Tablo 59. Spondilo-oküler Sendromu tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,24	
Doğum boyu SDS	-0,86	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	153,5	
Anne boy SDS	-1,63	
Baba boy (cm)	158,3	
Baba boy SDS	-2,90	
Hedef boy (cm)	149,4	
Hedef boy SDS	-2,30	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
	KMY L1-L4 z skoru <-2	7,5
	Boy Kısalığı	7,5
Genetik analiz	XYTL2 geni ekzon 3'te homozigot c.710T>G(p.M237R, Met237Arg) mutasyonu	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	7,5	14
Ağırlık (kg)	14,40	29,4
Ağırlık SDS	-3,46	-4,70
Boy (cm)	105,7	139,1
Boy SDS	-3,43	-3,60
VKI (kg/m ²)	12,90	15,2
VKI (kg/m ²) SDS	-2	-2,90
Oturma yüksekliği (cm)	55,1	73,80
Oturma yüksekliği SDS	-3,62	-3,48
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,52	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-2	-0,57
Baş çevresi (cm)	48,80	49,90
Baş çevresi SDS	-1,90	-4
Puberte evresi (Tanner)	1	4

Hipokondroplazi tanılı erkek hasta zamanında doğmuştu ve SGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta polikliniğe boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Gelişinde ağır boy kısalığı olan, yıllık büyüme hızı düşük olan hastaya BHUT yapıldı. Hastanın kranial MR'ı normal sonuçlandı. Uyarı testlerine yeterli yanıt olmayan hasta BHE tanısı aldı ve BH başlandı. Ancak hastada tedaviye iyi yanıt alınmadı (Tablo 60).

Tablo 60. Hipokondroplazi tanılı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Demografik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	39	
Gebelik haftasına göre	Term/SGA	
Doğum ağırlığı SDS	-3,93	
Doğum boyu SDS	-3,86	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	155,6	
Anne boy SDS	-1,28	
Baba boy (cm)	165	
Baba boy SDS	-1,82	
Hedef boy (cm)	166,8	
Hedef boy SDS	-1,52	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	4,5	
	Boy Kısalığı	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	4,5	15,2
Ağırlık (kg)	9,70	30
Ağırlık SDS	-5,30	-4,70
Boy (cm)	77,3	132,1
Boy SDS	-6,80	-5,60
VKI (kg/m ²)	16,2	17,19
VKI (kg/m ²) SDS	0,44	-1,76
Oturma yüksekliği (cm)	47	72,20
Oturma yüksekliği SDS	-	-5,71
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,62	0,55
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	0,97
Baş çevresi (cm)	50,10	51,50
Baş çevresi SDS	-0,89	-3,51
Puberte evresi (Tanner)	1	4

Marden-Walker Sendromu tanıli kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta endokrine konjenital sekonder hipotirodi tanısı ile yönlendirilmişti. 5 yıllık izlemi sonucunda tiroid fonksiyon testleri normal bulununca L-tiroksin tedavisi kesilmiş ve geçici hipotirodi olarak değerlendirilmişti (Tablo 61).

Tablo 61. Marden-Walker Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	38	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-1,55	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	164	
Anne boy SDS	0,15	
Baba boy (cm)	168	
Baba boy SDS	-1,33	
Hedef boy (cm)	159,5	
Hedef boy SDS	-0,61	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl) Konjenital Hipotirodi	0	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	1	10
Ağırlık (kg)	8,68	48,1
Ağırlık SDS	-0,49	1,64
Boy (cm)	65	140,1
Boy SDS	-3,26	0
VKI (kg/m ²)	20,50	25,4
VKI (kg/m ²) SDS	2,19	1,97
Oturma yüksekliği (cm)	46	75,5
Oturma yüksekliği SDS	-	-0,38
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,71	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	-0,08
Baş çevresi (cm)	45,1	53,6
Baş çevresi SDS	-0,32	0,36
Puberte evresi (Tanner)	1	3

Noonan Sendromu Benzeri Bozukluk tanıli kız hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hastanın boya göre düzeltilmiş KMY L1-L4 z skoru -1,6 idi ve kırık öyküsü yoktu. Hastaya osteopeni için D vitamini ve kalsiyum desteği başlandı. Boyu -2,34 SDS olan hasta BHUT'a yetersiz yanıt vererek BHE tanısı aldı. Hasta

aynı zamanda lupus ile Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda takipliydi. Literatürde BH tedavisinin lupus aktivasyonuna sebep olabileceği şeklinde vaka bildirileri olması sebebiyle BH verilemedi (Tablo 62).

Tablo 62. Noonan Sendromu Benzeri Bozukluk tanımlı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri ölçümler

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	37	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,22	
Doğum boyu SDS	0	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	164,2	
Anne boy SDS	0,19	
Baba boy (cm)	157,2	
Baba boy SDS	-3,08	
Hedef boy (cm)	154,2	
Hedef boy SDS	-1,52	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	3	
Boy Kısıklığı KMY L1-L4 z skoru <-1 ve >-2	3	
Genetik analiz	SHOC2 geni ekzon 2'de heterozigot c.4A>G (p.S2G) varyantı	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	3	12
Ağırlık (kg)	11,9	22,7
Ağırlık SDS	-1,31	-3,70
Boy (cm)	85,4	117,8
Boy SDS	-2,34	-5,40
VKI (kg/m ²)	16,32	16,3
VKI (kg/m ²) SDS	0,54	-1,09
Oturma yüksekliği (cm)	-	63,60
Oturma yüksekliği SDS	-	-4,10
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	-	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-	0,91
Baş çevresi (cm)	-	52
Baş çevresi SDS	-	-1,42
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Costella Sendromu tanıli kız hasta preterm doğmuştu ve LGA idi. Hastanın anne babası arasında akraba evliliği yoktu. Hasta endokrin polikliniğine boy kısalığı ile yönlendirilmişti. Boy kısalığı etiyojisi ve BH başlanması açısından hastanın tetkikleri devam etmektedir (Tablo 63).

Tablo 63. Costella Sendromu tanıli hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	K	
Gebelik haftası	34	
Gebelik haftasına göre	Preterm/LGA	
Doğum ağırlığı SDS	3,60	
Doğum boyu SDS	-	
Akraba evliliği	Yok	
Anne boy (cm)	154,7	
Anne boy SDS	-1,43	
Baba boy (cm)	175,50	
Baba boy SDS	-0,11	
Hedef boy (cm)	158,6	
Hedef boy SDS	-0,77	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)	7	
Boy Kısalığı	7	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	7	8
Ağırlık (kg)	14,1	16,80
Ağırlık SDS	-3,30	-2,70
Boy (cm)	93,60	100,30
Boy SDS	-5,40	-4,90
VKI (kg/m ²)	16,09	16,70
VKI (kg/m ²) SDS	0,27	0,39
Oturma yüksekliği (cm)	51,10	53,80
Oturma yüksekliği SDS	-4,50	-4,19
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,55	0,54
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	-0,37	-1,19
Baş çevresi (cm)	49,20	49,40
Baş çevresi SDS	-1,51	-1,60
Puberte evresi (Tanner)	1	1

Peutz Jeghers Sendromu tanıli erkek hasta zamanında doğmuştu ve AGA idi. Hastanın anne babası arasında 1° kuzen evliliği vardı. Hasta 9,5 yaş civarında sertoli hücreli tümör ve jinekomasti nedeniyle endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Sertoli hücreli tümörü nedeniyle aromataz fazlalığı düşünülerek aromataz inhibitörü olan anastrozol tedavisi başlanmıştı. Kemik

yaşı ileriydi. Başvuru sırasında KMY L1-L4 z skoru -2,7 olan ancak kırık öyküsü olmayan hastaya D vitamini ve kalsiyum desteği verildi. 10,5 yaş civarında santral erken puberte geliştiği için GnRH analogu başlanmıştı ve 12 yaşına kadar devam edilmişti. Hasta anastrozol tedavisine halen devam etmektedir (Tablo 64).

Tablo 64. Peutz Jeghers Sendromu tanımlı hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik özellikleri

	Klinik Özellikler	
Cinsiyet	E	
Gebelik haftası	40	
Gebelik haftasına göre	Term/AGA	
Doğum ağırlığı SDS	-0,69	
Doğum boyu SDS	0,28	
Akraba evliliği	Var (1. Derece)	
Anne boy (cm)	153,8	
Anne boy SDS	-1,58	
Baba boy (cm)	174	
Baba boy SDS	-0,36	
Hedef boy (cm)	170,4	
Hedef boy SDS	-0,94	
Endokrin Bozukluklar ve Tanı Yaşı (yıl)		
KMY L1-L4 z skor <-2	9,5	
Jinekomasti	9,5	
	Geliş	Son Muayene
Yaş (yıl)	9,5	15,2
Ağırlık (kg)	26,3	52,20
Ağırlık SDS	-0,93	-1,14
Boy (cm)	130	161,8
Boy SDS	-0,89	-1,31
VKI (kg/m ²)	15,56	19,94
VKI (kg/m ²) SDS	-0,65	-0,51
Oturma yüksekliği (cm)	69,1	86
Oturma yüksekliği SDS	-1,53	-1,43
Oturma yüksekliği /boy oranı (%)	0,53	0,53
Oturma yüksekliği /boy oranı SDS	0,80	0,09
Baş çevresi (cm)	52,8	54
Baş çevresi SDS	-0,33	-1,85
Puberte evresi (Tanner)	2	4

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda nadir hastalıklara eşlik eden çeşitli endokrin bozukluklar belirlenmiştir, 59 farklı nadir hastalık ile değerlendirilen 100 hastanın 73'ünde (%73) boy kısalığı mevcuttu. Bu hastaların da 43'ünde BHE saptandı. Diğer hastalık yüzdeleri ise osteoporoz %17, osteopeni %10, hipotroidi %10, adrenal yetersizlik %1, diyabetes mellitus %1, insülin direnci %6, obezite %4 ve cinsiyet gelişim bozukluğu %4 olarak belirlenmiştir.

3M sendromu ağır büyüme geriliği, tipik yüz özellikleri, normal zekâ ve bazı iskelet sistemi bulguları ile karakterize, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir hastalık grubudur (92). 3M sendromu etiyolojisinde şimdiye kadar CUL7, OBSL1 veya CCDC8 genlerinde fonksiyon kaybı ile karakterize mutasyonlar bildirilmiştir (92). Uzun ince kemikler, uzun vertebra gövdeleri, kare çene, küçük üçgen yüz, kısa toraks, transvers göğüs ve kanatlı skapula gibi iskelet deformiteleri 3M sendromunun tipik bulguları arasında yer alır (92). Çalışmamızda 13 3M sendromu tanılı vaka değerlendirilmiştir. Hepsisi boy kısalığı nedeni ile başvurmuştur. Çalışmamıza katılan 3M sendromlu 13 hastanın 10'unda akraba evliliği mevcuttur. Türkiye akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle literatürde nadir görüldüğü bildirilen ve çoğu otozomal resesif kalıtım gösteren hastalıkların sık görüldüğü bir ülkedir. Ülkemizde şimdiye kadar 3M sendromu prevalansı ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmasa da yüksek akraba evliliği oranına sahip olmasıyla otozomal resesif kalıtım gösteren 3M sendromunun literatürde bildirilen sıklığının üzerinde bir sıklıkta görülebileceği öngörülebilmektedir. 3M sendromunun en çarpıcı özelliği ise ciddi büyüme geriliği olup prenatal başlangıçlı orantılı boy kısalığı olmasıdır. Tipik olarak SGA olarak doğan 3M sendromlu hastaların doğumdaki antropometrik ölçüm ortalamaları; boy 41cm (40-46 cm), vücut ağırlığı 2200 g (2000-3050 g) ve baş çevresi 36 cm (32-37 cm) olarak bildirilmiştir (93). Doğum ağırlığı ve/veya boyu ortalamasının iki veya daha fazla SDS altında olan 3M sendromunda, SGA'lı çocukların %90'ında izlenen "büyüme yakalaması" izlenmez (94). Literatürde bildirilen vakalara göre, hastalar ortalamasının 4 ile 6 SD altında bir boya ulaşmıştır (95). Bizim çalışmamızda da 3M sendromu ile incelenen 13 hastadan 12'sinde SGA saptanmıştır ve tamamında da boy kısalığı mevcuttur. Çalışmamızda değerlendirilen 3M sendromu tanılı hastaların hepsine BHUT yapılmıştır ve 3 hastada BHE belirlenmiştir. BH yanıtı normal olan 10 hastadan 9'una IGF1 jenerasyon testi yapılmış ve IGF1 yanıtı alınmıştır. Böylece 12 hastaya BH tedavisi başlanmıştır. Bazı vakalarda kısmi yanıt alınmasına karşın, çoğunda büyüme yanıtı düşük

bulunmuştur. Hastaların tamamında nihai boy -2 SDS altında kalmış ve hiç biri hedef boya ulaşamamıştır. Meazza ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, ağır büyüme hormon eksikliği (BH piki <5 ng/ml) olan 3M sendromlu bir erkek çocuk 18 aylıktan itibaren BH ile tedavi edilip, 18 yaşına kadar izlenmiştir. Tedaviye erken başlanmasına ve hastanın iyi uyumuna rağmen, tedavinin ilk iki yılı dışında büyüme hızı her zaman çok düşük seyretmiş ve nihai boyu 132 cm'ye (-6,42 SDS) ulaşabilmiştir. Hastanın BH tedavisine yetersiz yanıt vermesi, CUL7 genindeki mutasyonun varlığına bağlı olabilir ve bu mutasyon büyüme hormonunun büyüme üzerindeki etkilerini güçlü bir şekilde etkileyebilir. Aslında, CUL7 mutasyonu olan olguların OBSL1 veya CCDC8 mutasyonu olanlardan önemli ölçüde daha kısa olduğu bildirilmiştir (96). 3M sendromlu hastalarda büyüme hormon aksı ve BH tedavisine yanıtı değerlendiren birçok çalışma vardır (97,98). Van der Wal ve ark. (94), 3M sendromlu altı hastayı sundukları bir çalışmada, hastaların beşi BH durumu açısından test edilmiştir ve BH tedavisi uygulanmıştır. Tüm hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre normal IGF1 düzeyleri ve uyarı testlerine normal veya normale yakın BH yanıtı vardır. Beş hastanın hem kronolojik yaşı hem de kemik yaşı ileridir. Bu nedenle kısa süreli tedavi gören bu hastalarda BH tedavisi altında büyüme yanıtının yetersiz olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalardan ikisi daha erken yaşta ve daha uzun süreli BH tedavisi almaya başlamış ve 1 SDS artış göstererek nihai boya ulaşmışlardır. Deeb ve ark. (97), CUL7 mutasyonuna sahip 7 yaşında bir erkek çocuğunu sundukları başka bir çalışmada BHE yoktu. Fakat 3 yıl boyunca yüksek dozda BH tedavisi verilmişti. Bu hastanın boy SDS'si -5,3'den -3,9'ye yükselmişti. Keskin ve ark. (98), boy kısalığı nedeniyle standart dozda BH tedavisi uygulanan OBSL1 mutasyonu olan 16 aylık bir kız çocuğunu bildirmiştir. Tedavinin ilk 6 ayında büyüme hızında belirgin bir hızlanma gözlenmiştir. Ancak BH yanıtı hakkında uzun vadeli veri yoktur. Simsek Kiper ve ark. (99), BH aksı için test edilen dokuz 3M sendromu hastasının sekizinde uyarı testlerine BH yanıtı normaldi. Düşük yanıt veren tek hasta OBSL1 mutasyonu taşıyan hastalardı. Tüm bu veriler, 3M sendromundaki ağır boy kısalığının BHE'nin bir sonucu değil, BH direncinin bir sonucu olduğuna dair daha fazla kanıt sunmaktadır. Bildirilen vakalardaki IGF1 seviyeleri genellikle normal aralıkta olduğundan, IGF1 reseptörü veya alt yolaktaki sistemde bir bozukluk olabilir. Tedaviye erken yaşta başlanıp uzun süreli tedavi uygulandığında BH tedavisi kısmen etkili gibi görülmektedir. Ancak veri yetersizliği, 3M sendromlu hastalarda BH tedavisinin etkinliği hakkında bir sonuca varmamızı engellemektedir. 3M sendromu otozomal resesif kalıtım şekline sahip olduğundan, ailesel genetik tanı danışmanlığı erken tanı için önemlidir. Sendromik

özellikleri olan hastaları yakından takip etmek ve dismorfik özellikler belirginleştikçe genetik analizler yapmak önemlidir (100).

Nörofibromatozis tip 1, çoklu sütlü kahve lekeleri, intertriginöz çillenme, çoklu kutanöz nörofibromlar, öğrenme güçlüğü veya davranış sorunları ile karakterize multisistem bir hastalıktır. NF 1'in dünya çapında görülme sıklığı 2.500'de 1 ila 3.000 kişide 1 olup otozomal dominant kalıtım gösterir. NF 1'li kişilerin yaklaşık yarısında pleksiform nörofibromlar bulunur. Daha az yaygın ancak potansiyel olarak daha ciddi belirtiler arasında optik sinir ve diğer merkezi sinir sistemi gliomları, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, skolyoz, tibial displazi, vaskülopati ve gastrointestinal, endokrin veya pulmoner hastalıklar yer alır. NF 1, artmış kırık riski ve yüksek sıklıkta osteopeni ve osteoporoz ile ilişkili nörokütanöz bir iskelet sendromudur. Jeneralize osteopeni, NF 1 hastalarında beklenenden daha yaygındır ve kırıklar beklenenden daha sık ortaya çıkar (100). NF 1'li yetişkinlerde osteoporoz genel popülasyona göre daha sık ve daha genç yaşta gelişir (101). NF 1'li bireylerin boyları ortalamının altında, baş çevresi ise yaşa göre ortalamının üzerinde olma eğilimindedir (102). Çalışmamızda yer alan 4 NF 1 tanılı hastada çeşitli endokrinolojik bozukluklar saptanmıştır. Otoimmün tiroidit (n=1) ve sekonder hipotiroidi (n=1), insülin direnci ve obezite (n=1) osteoporoz (n=1) ve boy kısalığı (n=1) belirlenmiştir. Hastaların takip ve tedavi etmektedir.

Netherton sendromu SPINK5 genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif kalıtılan bir nadir hastalık grubudur. Aşırı kuru, pullu, koyulaşmış ve kalınlaşmış cilt, ciltte kızarıklık, anormal kıl gövdesine sahip kırılğan saçlar (bambu kılı), alerjik reaksiyon geliştirmeye yatkınlık (atopik dermatit), hipereozinofili, yüksek Ig E ölçümü gibi bulgularla kendini gösterebilir (102). Bizim çalışmamızda incelenen 4 hasta iktiyozis, eritrodermi ile hastaneye başvuruları sonrası Netherton sendromu tanısı almıştı ve izlemlerinde boy kısalığı ortaya çıkması üzerine endokrin polikliniğine gönderilmişti. Hastalara BHUT yapılmış, 3'ünde BHE belirlenmişti. BHE tanısı konan hastalara BH tedavisi verilmişti ve hepsinde yeterli yanıt alınmıştı. Aydın ve ark. 2013 yılında yaptığı bir çalışmada; boy kısalığı olan 3 Netherton sendromu tanılı hastada BHE belirlemiştir ve bu hastalara BH tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda hem cilt lezyonlarında iyileşme hem de boy uzamasında artış gözlenmiştir. Bu çalışmada Netherton sendromunda LEKT1 eksikliğine bağlı proteoliz artışı ile hipofiz bezinde BH'nın etkisi zayıf olan küçük parçalara

ayrıldığı, ekzojen BH tedavisine yanıt alınmasının da bu görüşü desteklediği bildirilmiştir (103).

Kabuki sendromu MLL2 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant kalıtılan nadir görülen bir sendromdur. Hafif-orta zeka geriliği, anormal yüz görünümü, büyüme gelişme geriliği, konjenital kalp defektleri ile karakterizedir (104). Çalışmamızda değerlendirilen 4 hastanın hepsinde sendrom ile uyumlu anormal yüz görünümü, zeka geriliği, konjenital kalp defektleri mevcuttu. Boy kısalığı nedeni ile 2 hastada BHE belirlenmişti ve BH almıştı. Bu hastalardan birinin başvuru yaşı geç idi, BH'na yanıtı yetersizdi ve nihai boyu kısa kalmıştı. Diğer hastanın başvurusu erken olmasına karşın kısmi yanıtı ile nihai boyu hedef boyunun biraz altında kalmıştı. Bir vaka prematür telarş ve labial füzyon, bir vaka ise adrenal yetersizlik nedeni ile takip edilmekteydi. Gabrielli ve ark. 2001'de BHE belirlenen Kabuki sendromlu bir hastaya BH vermiş ve uzun dönem izlemiştir. Hastanın öngörülen erişkin boyu tedavi öncesi -2.9 SDS iken tedavi sonrası ulaştığı boy -2.04 SDS idi (104). Ito ve ark. 2012'de Kabuki sendromunda hipotalamo-hipofizer bozuklukları araştırmışlardır. On hastanın 6'sında BHE, 2'sinde santral erken puberte ve santral diyabet insipid, 1'inde BHE ve santral diyabet insipid, 1'inde ACTH eksikliği gibi çok çeşitli endokrinolojik bozukluklar eşlik edebileceğini bildirmişlerdir. BHE bulunan 2 hastada da prematür telarş ortaya çıkmış, ama erken puberte gelişmemişti. Hastaların yalnızca 3'ünde MRG bulgularında anormallik vardı. En sık rastlanılan bozukluk, BHE olup, çoğu rekombinant büyüme hormonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmişti (105).

Joubert sendromu anormal yüz görünümü, serebellar vermiş ve beyin sapı anomalileri, kranial görüntülemelerde molar diş görüntüsü, zeka ve gelişim geriliği, hipotoni, anormal göz hareketleri ile karakterize nadir bir hastalık grubu olup çoğunlukla otozoma resesif kalıtılır (106). Stephan ve ark. Joubert sendromu tanılı 2 hastanın birinde beyin MRG'de hipofiz sapının bulunmadığı, ektopik arka hipofiz ve hipofiz hipoplazisi saptandığını bildirilmiştir. Bu vakada BHE ve hipotiroidi belirlenmiş, BH ve tiroid hormon tedavileri verilmiş ve tedaviye iyi yanıt alınmıştı. Bu hastanın 22 aylık iken yapılan ilk antropometrik değerlendirmesinde boyu 3 persantil altında iken, 5 yaşında 50. persantile ulaşmıştı (106). Bizim çalışmamızda incelenen 3 hastanın hepsinde boy kısalığı mevcuttu. Bir hastada çoğul hipofiz hormon eksikliği (büyüme hormonu, TSH, ACTH, gonadotropin eksikliği), hipofiz hipoplazisi saptanmıştı. Büyüme hormonu, tiroid hormonu ve hidrokortizon yerine koyma tedavileri almaktaydı. Bir hastada ise

yalnızca BHE belirlenmişti ve BH verilmişti. Bu iki hastanın BH'na yanıtı vardı. İki hastada KMY düşük bulunmuştu, kırık öyküsü yoktu, vertebra grafisi normal idi.

Kleidokranial displazi sütürların geç kapanması, hipoplastik veya aplastik klavikular, diş anomalileri ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir iskelet displazisidir. Takaki ve ark. tarafından 5 yaşında, BHE tanısı konulan bir hasta bildirilmiştir. BH tedavisi ile boy uzamasında artış gözlenmişti. On üç ay tedavi sonunda boy SDS'si -3,2 SDS'den -2,4 SDS'ye yükselmiş (107). Bir ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 11 aileden 14 kleidokranial displazi tanılı hasta endokrinolojik bozukluklar açısından incelenmiştir. Toplam 14 hastanın 8'inde (%57,1) osteoporoz, 3'ünde (%21,4) osteopeni ve 4'ünde (%28,6) boy kısalığı belirlenmiştir. Dört hastadan 3'üne de BHE tanısı konulmuştu (108). Bizim çalışmamızda Kleidokranial displazi tanılı 3 hastanın hepsinde boy kısalığı vardı ve tetkiklerinde BHE tanısı konmuştu. İkisinde osteoporoz (KMY <-2 SDS) belirlenmişti. Hastalardan birinin başvuru yaşı geç idi. Hepsine BH verilmişti ve BH tedavisine yanıt vardı.

Osteoporoz – Psödoglioma (OPPG) sendromu, doğuştan veya erken başlangıçlı körlük, ağır ve erken başlangıçlı osteoporoz, iskelet yapısında kırılabilirlik bazen de öğrenme güçlüğü ile karakterizedir. OPPG sendromunda doğuştan veya erken başlangıçlı göz bulguları, vitreoretinal dokunun dejenerasyonu, mikroftalmi, falsiform katlanmalar, retinal ayrılma ve fitizis bulbi gibi farklı problemleri içermektedir. 2001 yılında düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5'i (LRP5) kodlayan gendeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonların bu hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Hastalık insidansının ABD'de 1/2.000.000 olduğu tahmin edilmektedir (109). Papadopoulos ve ark. OPPG'li 10 hasta ile yaptıkları bir çalışmadaki tüm hastalarda doğuştan körlük vardı ve 7'sinde kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmuştu. Hastalardan 4'üne bifosfonat tedavisi verilmişti ve kemik ağrılarında azalma ve KMY'de iyileşme sağlanmıştı (109). Bizim çalışmamızda da OPPG tanılı 3 hastaya osteoporoz nedeni ile bifosfonat tedavisi verilmişti, tedaviye yanıt vardı, kırık sayısında azalma ve KMY'de düzelme gözlenmişti. Hastalardan birinde 9,5 yaş civarında boy kısalığı belirlenmişti.

VACTERL birlikteliği vertebral kusurlar, anal atrezi, kardiyak malformasyonlar, trakea-özafageal fistül, renal anomaliler ve ekstremitte anomalilerinden en az 3 tanesinin birlikte olması olarak tanımlanır. Etyoloji ile ilgili bazı ipuçları olmasına rağmen nedeni tam olarak bilinmemektedir. Vakaların yaklaşık %90'ı sporadik olarak görülür (110). Oral ve ark. (110)

VACTERL birlikteliği olan 28 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, 15 (%57) hastada VACTERL dışı anomaliler vardı ve bunlardan en sık görüleni ise kuşku genital yapıydı. Goldberg ve ark. (111) konjenital vertebra anomalisi olan çocuklarda büyüme paternini inceledikleri bir araştırmada büyümenin sonunda konjenital vertebra anomalisi olan hastaların boyunun ortalamasının altında kaldığı, ayrıca ebeveynleri ve kardeşlerine göre daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu durumun kızlarda ve ilişkili anomalilerin varlığında, özellikle de VACTERL birlikteliğinde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda incelenen VACTERL birlikteliği olan 3 hastadan birinde CGB, 2'sinde ise boy kısalığı belirlenmişti. CGB'nin de eşlik ettiği hastanın tetkiklerinde CGB nedeni hormonal ve bazı genetik testler ile bulunamamıştı. Boy kısalığı olan hastaların birinde BHUT'a BH yanıtı düşük bulunmuştu. Diğer hastada ise BH yanıtı normal idi, IGF1 jenerasyon testine yanıt alınarak biyoaktif BHE tanısı konmuştu. Her iki hastaya da BH başlanmıştı ve tedaviye yanıt mevcuttu.

Gorham-Stout sendromu (kaybolan kemik hastalığı), kemik matriksinin yıkımı ve vasküler yapıların proliferasyonu ile karakterize, kemiğin yıkımı ve Emilimiyle sonuçlanan, etiyojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Hastalık geniş bir kemik yelpazesinde etkisini göstermekle birlikte vaka bildirimlerinin çoğunda çene-yüz bölgesi ve üst ekstremitelerde kemik kaybı bildirilmektedir. İlk olarak röntgende yamalı osteoporoza benzeyen değişiklikleri ortaya çıkar. Daha sonraki aşamada, üst ve alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde kemik kütlesi kaybı ve konsantrik büzülme ile kemik deformitesi gözlenir. Sonunda kemiğin neredeyse tamamen erimesi meydana gelir ve bu da "kaybolan kemik" hastalığının ortaya çıkmasına neden olur. Sendromun tedavi yönetiminde ön planda, antiosteolitik aktiviteleri sebebiyle bifosfonatlar kullanılmaktadır (112). Heffez ve ark. osteolizin artan sayıda uyarılmış osteoklasttan kaynaklandığı ve bifosfonatlar veya kalsitonin ile antirezorptif tedaviye hastalığın erken evresinde başlanmasının, ilerleyici osteolitik değişikliklerin tedavisinde dramatik bir iyileşmeye yol açabileceği sonucuna varmıştır (113). Zheng ve ark. Gorham Stout sendromu tanısı alan bir hastaya bifosfanatları içeren oral tedavi uygulamışlardır. Tedaviye yanıt alınmıştır (114). Bizim çalışmamızda Gorham Stout sendromu tanılı 2 hastadan biri çene kırığı ile diğeri humerus kırığı ile başvurmuştu ve bifosfonat tedavisi almışlardı. Hastaların izlemleri halen devam etmekte idi.

Nevoid bazal hücreli karsinom (BCC) sendromu olarak da bilinen Gorlin-Goltz sendromu, çok sayıda nevoid bazal hücreli karsinom, çene kistleri ve bifid kaburgalardan

oluşan nadir otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Çoklu odontojenik keratokistler, çoklu bazal hücreli karsinomlar, iskelet, diş, oftalmik ve nörolojik anormallikler, falks serebrinin intrakraniyal ektopik kalsifikasyonları ve yüz dismorfizmi ile karakterizedir. Gorlin-Goltz sendromunun görülme sıklığının genel popülasyonda ortalama olarak 50.000 ila 150.000'de 1 olduğu rapor edilmiştir (115). Schlaht ve ark. Gorlin sendromu tanılı 5'i çocuk, 100'ü erişkin toplam 105 hastayı değerlendirmişlerdi. Erişkin hastalarda hipotiroidi sıklığı %13, osteoporoz sıklığı ise %6 olarak bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda Gorlin sendromu ile incelenen 2 hastada da boy kısalığı mevcuttu. Her iki hastada medulloblastom, hastalardan birinde ise bilateral over kanseri tespit edilmiş ve ameliyat edilmişlerdi. Hastalardan birinin başvurusu 14 yaş ve çok geç idi. Diğer hastanın tetkiklerinde BHE belirlenmişti. Her iki hastada da aynı zamanda kompanse hipotiroidi ve osteopeni mevcut idi.

Okülo-mandibulo-dissefali olarak da bilinen Hallermann Streiff sendromu (HSS) (OMIM 234100) nadir görülen ve esas olarak baş boyun bölgesindeki multiple konjenital anomaliler ile tanı alan bir sendromdur. Genellikle sporadik olarak ortaya çıkan bu sendrom, kuşa benzer yüz görünümü, mandibula ve maksilla hipoplazisi, göz ve diş anomalileri, deri atrofisi ve ufak vücut yapısı ile karakterizedir. Vakaların 1/3'nün prematüre ve/veya doğum kilosunun düşük olduğu ve 2/3'de postnatal gelişme geriliği olduğu bildirilmiştir. Etkilenen olguların %50-65'inde orantılı boy kısalığı mevcuttur. Nadiren iskelet sistemi anomalileri de bildirilmiştir. İnce kalvarium ve wormian kemikler, sütürlerin ossifikasyonunda gecikme, ince ve zayıf kaburga, uzun kemiklerin metafizinde genişleme HSS'li hastalarda görülen iskelet anomalileridir. Literatürde intrauterin ve postnatal spontan fraktürlerin görüldüğü olgular bildirilmiştir. Bu olgular tipik yüz görünümü ve göz bulguları ile osteogenezis imperfektadan ayrılmaktadır. Hastalarda mental gelişim genellikle normaldir. Hipogenitalya, kriptorşidizm, hipospadias, klitoral büyüme, büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliği, konjenital kalp hastalıkları sendroma nadir olarak eşlik eden klinik özelliklerdir (117). J-W Hou tarafından Hallermann Streiff sendromu tanısı konan 2 aylık bir kız hastada BHE ve hipotiroidi bildirilmiştir (118). Bizim çalışmamızda Hallermann Streiff sendromu tanılı 2 hastamızda çok ağır boy kısalığı mevcuttu. Bu hastalarda BHE belirlenmişti. Hastalardan birinde ek olarak sekonder hipotiroidi, diğerinde ise osteopeni mevcut idi.

Robinow sendromu boy kısalığının çok nadir görülen bir nedenidir. İlk kez 1969 yılında Meinhard Robinow tarafından tanımlanmıştır. Dünyada günümüze kadar yaklaşık 200 vaka

bildirilmiştir. Bu sendrom boy kısalığı, kafa ve yüz anormallikleri, dış genital anormallikler ve vertebral segmentasyon defektleriyle ilişkili nadir görülen bir hastalıktır. Sıklık yaklaşık 500.000'de 1 olarak bildirilmektedir. Daha hafif seyirli otozomal dominant form ve ağır seyirli otozomal resesif form olarak iki farklı şekilde kalıtılır. Hem dominant hem de resesif formlarda ortak olan özellikler, karakteristik yüz özellikleri, diş eti hipertrofisi, orodental anormallikler ve hipoplastik genital yapıdır. Bu hastalardan BHE olanlarda BH tedavisinin boy uzamasını artırdığı bildirilmektedir. Mikropenisi düzeltmek ve testis hacmini arttırmak için insan koryonik gonadotropin tedavisi verilen vakalar bulunmaktadır (119). Castells ve ark. tarafından Robinow sendromu tanımlanan hastalardaki boy kısalığının BHE ile ilişkili olduğu ve BH tedavisinin bu çocuklarda boy uzamasını sağlayabileceği bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda Robinow sendromu tanımlanan 1 kız, 1 erkek, 2 hastada da boy kısalığı mevcuttu. İki hastada da BHE belirlenmiş ve BH tedavisi verilmişti. Bu hastalardan birinin tedaviye yanıtı yetersiz, diğer hastanın ise boy SDS'inde belirgin düzelme vardı. Erkek hastanın mikropenisi mevcuttu.

Schwartz Jampel sendromu (SJS), miyotoni, blefarospazm ve buruşmuş çene gibi ayırt edici yüz özellikleri, kısa boy ve iskelet displazisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir nöromusküler hastalıktır. Arya ve ark. tarafından SJS tanımlanan 6 hastanın 3'ünde boy kısalığı ve diğerlerinde de çeşitli iskelet anomalileri bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda SJS tanımlanan 2 hastada da boy kısalığı mevcut olup, hastalardan birinde BH piki normal olmasına karşın IGF1 jenerasyon testinde IGF1 yanıtı alınması nedeni ile biyoaktif BHE tanısı konmuş ve BH tedavisi başlanmıştı. Bu hasta hedef boyuna ulaşmıştı. Diğer hastanın ise düzensiz takibe gelmesi nedeniyle tetkikleri tamamlanamamıştı. Tedavi alamamış ve boyu kısa kalmıştı.

SOFT sendromu (kısa boy, onikodisplazi, yüz dismorfizmi ve hipotrikoz), çok ağır boy kısalığı ile karakterize, nihai boyu 112 ile 127 cm ($Z = -9,0$ ile $-6,0$) arasında değişen nadir bir genetik hastalıktır. Yüz dismorfizmi, sivri çeneli üçgen bir yüz, frontal çıkıntılı göreceli makrosefali, frontal kellik ve orta yüz hipoplazisini içerir. Sendrom otozomal resesif olarak kalıtılır ve POC1A genindeki mutasyonların neden olduğu bulunmuştur. Ko ve ark. tarafından ağır boy kısalığı olan bir vaka bildirilmiştir. Bu vakaya uzun süreli BH tedavisi verilmiş ancak 5,3 yıl sonunda yetersiz boy uzaması nedeni ile tedavi kesilmiştir Aynı çalışmada günümüze kadar literatürde bildirilen ve hepsinde ağır boy kısalığı bulunan 19 hastanın da klinik özelliklerine değinilmiştir (122). Çalışmamızda Soft sendromu tanısı ile takip edilen 2 hastada

ağır boy kısalığı mevcuttu. BHE saptanarak, 2 vakaya da BH tedavisi başlanmıştır. Ancak BH tedavisine yanıt yetersizdi. Aynı zamanda her 2 hasta sekonder hipotiroidi nedeni ile L-tiroksin hormon tedavisi ve insülin direnci nedeni ile metformin tedavisi almakta ve takiplerine devam edilmekte idi.

Trikorinofalangeal sendrom (TRPS), kendine özgü kraniofasiyal ve iskelet anormallikleri ile karakterize, nadir görülen otozomal dominant bir malformasyon sendromudur. Levy-Shraga ve ark. tarafından TRPS tip1 tanılı ve BHE olan bir erkek hastaya BH tedavisi başlanmış ve tedavi sonunda boyunun -3,6 SDS'den -1,7 SDS'ye ulaştığı saptanmıştır. Aynı çalışmada literatürde tanımlanmış TRPS'li boyu -2 SDS altında olan ve BHE saptanıp büyüme hormon tedavisi başlanan 6 hastanın da tedavi sonu verileri verilmiştir (123). Bizim çalışmamızda da incelenen iki TRPS hastası boy kısalığı ile büyüme hormon tedavisi almıştır. Biri tedaviye 14,5 yaşında başladığı için boy SDS'sinde artma görülmezken, diğerinin boyu -2,08 SDS'den -1,46 SDS'ye yükselmiş ve izlemi devam etmektedir.

Alström sendromu, koni-çubuk retina distrofisi, işitme kaybı, çocuklukta trunkal obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet, yetişkinlikte kısa boy, kardiyomiyopati ve ilerleyici pulmoner, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Genel popülasyonda milyonda birden az prevalansa sahip olduğu düşünülen otozomal resesif kalıtılan nadir genetik bir hastalıktır. Ergenlik öncesinde çocuklar genellikle hızlı büyüme ve kemik yaşının 1-3 yıl ilerlemesiyle birlikte 50. persantilin üzerindedir. Bununla birlikte, çocuk büyüdükçe büyüme hızı azalır ve büyüme tamamlandığında çoğu hastada nihai boy kısa kalır (124). Tai ve ark. tarafından Alström sendromu tanılı 15 yaşında, bir erkek çocukta büyüme hormon eksikliği, insülin direnci ve obezite saptanmıştır. Bu çalışmada büyüme hormon tedavisinin boy uzaması yanında, lipid düzeyleri ve insülin direnci üzerine olumlu metabolik etkilerine de dikkat çekilmiştir (125). Bizim çalışmamızda da hastamız takibi içinde yıllık büyüme hızındaki azalma nedeni ile değerlendirilmiş ve BHE saptanmıştır. Hiperinsülinemisi de mevcuttu. Büyüme hormon tedavisi verilmişti. Tedaviye yanıt vermiş, boy uzamasında düzelme olmuştu. BH tedavisinin glukoz metabolizması üzerine de olumlu etkileri gözlenmişti.

Perrault sendromu, hem erkeklerde hem de kadınlarda sensörinöral sağırılık ve kadınlarda gonad disgenezisi ile karakterize bir hastalıktır. Agrawala ve ark. tarafından Perrault

sendromu tanıli bir kız çocukta BHE'ne bağlı boy kısalığı gösterilmiştir (126). Bizim alışmamızda 8,5 yaşında ve Perrault sendromu tanıli kız hasta boy kısalığı nedeni ile başvurmuştu. Tetkiklerinde BHE belirlenip, BH tedavisi başlanmıştı. BH tedavisi ile boy SDS'sinde artış olmuştu.

Frasier sendromu (FS), Wilms tümörü 1 (WT1) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, gonadal disgenezi ve ilerleyici nefropati ile karakterize, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Erkeklerde (46 XY karyotipli CGB) gonadal disgenezi, gonadoblastom riskinde artış vardır. FS'li hastalarda çocukluk çağının erken dönemlerinde proteinüri saptanır. Proteinüri giderek kötüleşir ve bu hastalarda son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olasılığı yüksektir (127). Bizim alışmamızda Frasier sendromu tanıli hasta, kuşkulu genitalya nedeni ile getirilmişti. Takibinde testis biyopsisinde gonadoblastom saptanarak, gonadektomi uygulanmıştı.

De Barsy sendromu (DBS) ilk kez 1967'de karakteristik erken yaşlanma görünümü (progeroid özellikleri), yüz dismorfizmi ve kutis laxa tip III (elastik olmayan cilt) ile birlikte otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Diğer önemli bulguları arasında oküler anormallikler (kornea bulanıklığı), kas-iskelet sistemi anormallikleri, büyüme geriliği ve zihinsel engellilik yer alır. Lin ve ark. tarafından De Barsy sendromu tanısı konulan, SGA olan bir hastada 3 yaşında iken osteoporoz saptanmıştır. Bu hastanın 6 yaşındaki değerlendirmesinde ise boy ve kilosu 3. persantil altında saptanmıştır (128). Bizim alışmamızda De Barsy sendromu tanıli ve 8,5 yaş civarında başvuran hastamızda da boy kısalığı ve osteopeni mevcuttu. Kırık yks yoktu. Boy kısalığı etiyolojisi için yapılan tetkiklerinde BHUT'a BH yanıtı normaldi.

Geroderma osteodysplastikum (GO) tipik progeroid yüz görünümü, kırık, gevşek cilt, eklem gevşekliği, değişken derecelerde osteopeni ile birlikte iskelet anormallikleri, sık görülen kırıklar, skolyoz, uzun kemiklerin eğilmesi, vertebral kollaps ve aşırı esneyebilen parmaklarla kendini gösteren nadir görülen otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (129). Nanda ve ark. tarafından (130) Geroderma osteodysplastika hastaların hepsinde intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ve osteoporoz saptanmıştır. Bizim alışmamızda Geroderma osteodysplastikalı hastamızda başvuru sırasında boy kısalığı ve kırık öyküsü nedeni ile yapılan tetkiklerine osteoporoz saptanmıştı. Bifosfonat tedavisi ile KMY de düzelme oldu, takibinde kırık ortaya

çıkmadı. İzlem sırasında büyüme hızında artış ve boy SDS'sinde düzelme olmuştu. Noordam ve ark. tarafından otozomal resesif geçişli kutis laksa tip 2 tanılı 4 hasta değerlendirilmiştir. GO ile örtüşse de hiçbir vakada progeroid özellik görülmemiştir ve klinik izlem boyunca tüm çocuklarda genel bir klinik iyileşme gözlenmiştir. On iki aylık bifosfonat tedavisinin ardından üç vakada kemik yoğunluğunun tamamen düzeldiği, kız hastalardan birinde ergenlik döneminde kendiliğinden iyileşme belirlendiği bildirilmiştir. (131).

Fraser sendromu kriptofalmi, kutanöz sindaktili, larinks ve genitoüriner sistem malformasyonları, kraniyofasiyal dismorfizm, orofasiyal yarık, zeka geriliği ve kas-iskelet sistemi anomalileri ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Slavotinek ve ark. (132) Fraser sendromu tanılı 117 hasta değerlendirmiştir. Hastaların 20'sinde (%17,1) kuşkulu genital yapı belirlemiştir. Kızlarda en sık görülen genital anormallik kliteromegali idi. (21/57, %36,8). Bikornuat uterus, uterus hipoplazisi, vajinal agenezi ve sineşi veya labia hipoplazisi kız hastaların %8'inden fazlasında mevcuttu. Erkeklerde kriptorşidizm (17/54, %31,5), mikropenis, fimosis, hipospadias ve skrotal hipoplazi mevcuttu (132). Bizim çalışmamızda Fraser sendromu tanılı ve moleküler analiz ile tanısı kanıtlanan hastanın kuşkulu genital yapısı mevcuttu. Karyotipi 46,XX, pelvik USG'de uterus ve overler görülemedi. Sağ inguinal kanalda over olabileceği düşünülen kistik bir lezyon gözlenmişti. Tetkiklerinde kuşkulu genital yapıya sebep olabilecek hormonal bozukluk saptanmamıştır. Bu durumun sendromuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştü.

Melnick-Needles sendromu, tipik yüz görünümü (ekzoftalmi, dolgun yanaklar, mikrognati ve dişlerin dizilişi), uzun kemiklerin metafizlerinde genişleme, alt ekstremitelerde S benzeri eğrilik, kaburgalarda düzensiz daralma, kafatası tabanında skleroz ile karakterize X'e bağlı dominant kalıtılan bir kemik displazisidir. Akın ve ark. tarafından boy kısalığı nedeni ile başvuran 6 yaşındaki kız hastaya klinik ve radyolojik bulgular ile Melnick Needles sendromu tanısı konmuştur. BHUT'a yanıt düşük bulunmuş ve BHE saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Melnick-Needles sendromu tanılı kız hastada da boy kısalığı ve osteoporoz mevcut idi. Hasta osteoporoz nedeniyle bifosfonat tedavisi almıştı. Tetkiklerinde BHE belirlenmemiştir. İzlem süresi kısa idi, takipten çıkmıştı.

Camurati-Engelmann hastalığı (CED) veya ilerleyici diyafiz displazisi, nadir görülen otozomal dominant sklerozan kemik displazisidir. Esas olarak kafatası ve uzun tübüler

kemiklerin diafizleri etkilenir. Klinik olarak hastalarda kemik ağrısı, kolay yorulma, kas kütlesinde azalma ve alt ekstremitelerin proksimal kısımlarında yürüme bozukluklarına yol açan güçsüzlük şikayetleri vardır (134). Li ve ark. CED tanılı 16 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaların 4'ünde boy kısalığı, 5'inde osteoporoz saptamıştı. Osteoporozu olan 5 hastadan 4'ü steroid tedavisi de almamıştı (135). Bizim çalışmamızda CED tanılı, steroid tedavisi de alan erkek hastanın boy kısalığı ve osteoporozu mevcut idi. Osteoporozu için bifosfonat tedavisi almıştı. Parsiyel BHE de belirlenen hasta 1,5 yıl BH tedavisi almıştı, ancak BH tedavisine yanıt yetersiz bulunmuş ve tedavisi kesilmişti.

Piknodizostoz, kısa ekstremiteli kısa boy, tipik yüz görünümü (dışbükey burun sırtı ve geniş mandibular açılı küçük çene), artan kemik kırılabilirliğiyle birlikte osteoskleroz, distal falankların akroosteolizi, kranyal sütürlerin gecikmiş kapanması ve klavikula displazisi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır (136). Hastaların neredeyse tamamında boy kısalığı bildirilmiştir. Tipik olarak erken çocukluk döneminde büyüme hızının azalmasıyla birlikte boy kısalığı gelişir, ancak %30'unda intrauterin büyüme kısıtlılığı olduğu bildirilmektedir. Ekstremiteler genellikle gövdeyle karşılaştırıldığında orantısız derecede kısadır; rizo, mezo ve akromeli vardır. Yetişkin boyları genellikle erkeklerde <150 cm (ortalamanın -2,9 SD altında) ve kızlarda 130-134 cm'dir (-4,1 SD altında) (137). Piknodizostoz tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde BHE ve hepsinde IGF-1 seviyelerinde düşüklük mevcuttur. BH tedavisinin yetişkin boyunda artış ve vücut oranlarının normale yaklaşmasını sağladığı gösterilmiştir (138). Bizim çalışmamızda ise piknodizostoz tanılı hastamızda zirve BH yanıtı normal, IGF1 jenerasyon testinde IGF1 yanıtı yeterli bulunca biyoaktif BHE tanısı konmuştu. BH tedavisi verilmiş ancak cevap alınmamıştı.

Mazzanti sendromu olarak da bilinen gevşek anajen saçlı Noonan benzeri sendrom (NS/LAH), Noonan sendromuna benzeyen kraniyofasiyal özellikler, kalp defektleri, bilişsel eksiklikler ve davranışsal sorunlar, genellikle BHE ile ilişkili büyüme azalması, koyu pigmentli cilt, ektodermal anomalilerin kombinasyonu ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir rasopatidir. Vakaların büyük çoğunluğunda SHOC2 geninde mutasyon gösterilmiştir (139). Mazzanti ve ark. tarafından ciddi boy kısalığı ve BHE ile birlikte moleküler olarak doğrulanmış NS/LAH (Mazzanti sendromu) tanısı olan 7 çocuk hasta bildirilmiştir. Uzun süreli büyüme hormon tedavisi ile tüm hastalarda boy SDS'sinde düzelme gösterilmiştir. Fakat izole BHE olan hastalardaki karakteristik yakalama büyümesini gösterememişlerdir. (140). Bizim

çalışmamızda NS/LAH tanılı hastamızda BHE'ne bağlı boy kısalığı mevcut idi. Lupus tanısı ile de takip ve tedavi edilen hastaya BH tedavisi verilememiştir. Erişkin boyu kısa kalmıştır.

Costello sendromu (CS), tipik fasyal dismorfizm, kalp defektleri, ağır boy kısalığı, beslenme güçlükleri, gelişimsel gecikmeler, gelişme geriliği ve artan tümör oluşumu riski ile karakterize nadir RASopatilerden biridir. Prevalansı 1/300.000 olan CS'da, vakaların en az %85'inde HRAS'ta heterozigot aktive edici mutasyonlar gösterilmiştir (141). Blachowska ve ark. (142) Costella sendromu tanılı bir vakada boy kısalığı sebebiyle BH tedavisi alan bir hastayı 4 yıl izlemiştir. Tedavi başında hastanın boyu -4,92 SDS iken büyüme hormonu ile 4 yıllık izlem sonunda boyu -1,61 SDS ulaşmış ve tedaviden yararlanmıştır. Bizim çalışmamızda da Costella sendromu ile incelediğimiz hastada boy kısalığı mevcut olup, BHE tanısı ve BH verilmesi açısından tetkikleri devam etmektedir.

Norveç'te, 1970 yılında Aarskog, aynı ailenin iki neslinden yedi erkekte kısa boy ile yüz, el, ayak ve cinsel organlardaki belirli anomalileri ilişkilendiren bir sendromu tanımlamıştır. Scott ise 1971'de benzer bir vakayı daha bildirilmiştir. Daha sonralar bu durumun X'e bağlı taşınan, FGD1 genindeki mutasyonların yol açtığı gösterilmiş ve Aarskog-Scott sendromu adı verilmiştir. Erkeklerde tüm klinik belirtiler görülürken, kız taşıyıcılarda, özellikle yüz ve ellerde olmak üzere bozukluğun yalnızca küçük belirtileri görülebilmektedir. Sendromun genel popülasyonda yaklaşık milyonda 1 oranında bir sıklıkta ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (143). Darendeliler ve ark. yaptıkları bir çalışmada 21 Aarskog-Scott sendromu tanılı kısa boylu hastalara BH tedavisi vermişlerdir. BH tedavisi öncesi tüm hastalarda boy -2 SDS (median -2,8 SDS) iken, 2 hasta dışında tüm hastalar BH tedavisine iyi yanıt vermiş ve boy SDS'sinde 1,2'lik bir ortalama artış sağlanmıştır (144). Bizim çalışmamızda Aarskog sendromu tanılı hastamızda parsiyel BHE saptanmış olup, BH tedavisi verilmiştir. Tedaviye yanıtı iyi olmuş ve hedef boy SDS'sini yakalamıştır.

Hipokondroplazi (HCH), kısa boy, tıknaz yapı, orantısız olarak kısa kollar ve bacaklar, geniş, kısa eller ve ayaklar, hafif eklem gevşekliği ve makrosefali ile karakterize edilen bir iskelet displazisidir. FGFR3 genindeki heterozigot mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant kalıtılan nadir görülen bir hastalıktır. Doğum ağırlığı ve doğum boyu genellikle normal aralıktadır ve ekstremiteler ile gövde arasındaki orantısızlık genellikle hafiftir ve bebeklik döneminde kolayca gözden kaçabilir. Tipik olarak bu çocuklar, hekime küçük yaşta

veya erken okul çağında, boy kısalığına yol açan büyüme hızının azalmasıyla götürülür. Bazı araştırmacılar pubertal büyüme atağının olmadığını bildirmişlerdir. Boyları genellikle çocukluk döneminde ortalamanın 2 ile 3 SD altındadır ve yetişkin boyları erkekler için 138-165 cm, kızlar için ise 128-151 cm arasında değişir (144). Massart ve ark. kısa boylu HCH'li hastalarda BH tedavisi sonrası ulaştıkları nihai boylarının sonuçlarını derledikleri bir çalışmada hastaların özellikle pubertal büyüme atağı sırasında BH ile tedavi edildiklerinde büyüme hızında ve nihai boylarında iyileşme olduğunu göstermişlerdir (145). Pinto ve ark. (146) yaptığı bir başka çalışmada hipokondroplazi tanılı 19 çocuk (11/19'unda FGFR3 patojenik varyantları doğrulanmış, ortalama yaş 9,0 [3,0 SD] yıl) üç yıllık bir süre boyunca insan rekombinant BH ile tedavi edilmiştir. Ortalama boy SDS'leri , hipokondroplazi tanılı ve tedavi edilmemiş 40 hastadan oluşan retrospektif bir kohorta kıyaslandığında $1,32 \pm 1,05$ SDS artmıştır (146). Bizim çalışmamızda HCH tanılı erkek hastamızda boy kısalığı nedeni BHUT yapılmıştı. BHE saptanmıştı. BH tedavisi almış ve boy SDS'sinde artış olmakla beraber mevcut boyu -2 SDS altında kalmıştır.

Floating-Harbor sendromu (FHS), yüz dismorfizmi ile kısa boy, ağır kemik yaşı geriliği, iskelet anormallikleri, konuşma ve dil sorunları ve zihinsel engellerle karakterize olup SRCAP geninde heterozigot muatasyonlarla giden otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Son ve ark. yaptığı bir çalışmada FHS tanılı boy kısalığı olan 8 yaşında bir kız çocuğunda 55 ay BH tedavisinden sonra boy SDS'si -3,33'ten -2,70 SDS'ye yükselmiş ve büyüme hızı 6,2 cm/yıl olmuştu. Ergenlik başlangıcı ve ilerlemesi hızlanmamış ancak ergenlikten sonra kemik yaşı hızla ilerlemişti (147). Bizim çalışmamızda FHS ile incelediğimiz vakamızda ağır boy kısalığı mevcuttu. BHE belirlenerek, BH tedavisi verilmişti. Boy SDS'Si -4,49 iken -2,2'ya yükselmiş, belirgin yanıt vermişti.

Aymé-Gripp sendromu klasik olarak bilateral erken katarakt, sensörinöral işitme kaybı ve karakteristik yüz özelliklerinin nörogelişimsel anormalliklerle birlikte olduğu nadir bir hastalık olarak tanımlanır. Yüz özellikleri genellikle "Down sendromu benzeri"dir ve brakisefali, düz yüz görünümü, kısa burun, uzun filtrum, dar ağız ve alçak yerleşimli ve dışa dönük kulakları vardır. İşitme kaybı sıklıkla doğuştandır. Diğer özellikler arasında ise doğum sonrası boy kısalığı, konvülsiyon geçirme, beyin görüntülemesinde spesifik olmayan anormallikler, iskelet anormalliklerive eklem kısıtlılıkları yer almaktadır.. MAF genindeki heterozigot mutasyonların hastalığa yol açtığı, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır

(148). Niceta ve ark. 4 Ayme Gripp sendromu tanıılı hastanın klinik özelliklerini daha önce bildirilen 15 Ayme Gripp sendromu tanıılı hastanın klinik özellikleri ile karşılaştırmışlardır ve tüm vakalarda boy kısalığı mevcuttur (149). Bizim çalışmamızda Ayme Gripp sendromu tanıılı hastada boy kısalığı mevcuttu. BHE tanısı konarak, BH tedavisi başlanmıştır. Tedaviye yanıt iyi olmuş ve boy SDS'si -3,63'den -1,90'a ulaşmıştır.

Berardinelli-Seip sendromu konjenital jeneralize lipodistrofi olup doğumdan itibaren veya hemen sonrasında ortaya çıkan, yağ dokusunun çok azaldığı ve kas yapısının daha belirgin olduğu nadir bir hastalıktır. Genel toplumda görülme sıklığı yaklaşık 10 milyonda 1'dir. Otozomal resesif geçişli olan bu sendromun 4 farklı tipi vardır. Tipler etkilenen genlere ve klinik özelliklere göre sınıflanmıştır. Tip 1'de AGPAT2, tip 2'de BSCL2, tip 3'de CAV1 ve tip 4'de PTRF genlerinde hastalığa yol açan mutasyonlar gösterilmiştir. Bu hastaların hepsinde leptin eksikliği bulunmaktadır. Bu sendromun temel bulguları arasında ağır insülin direnci ve hiperlipidemi yer alır. Vakaların yarıya yakınında ergenlik döneminde tip 2 diyabet gelişebilmektedir. Leptin tedavisinden bu hastalar iyi yararlanabilmekte, hiperlipidemi ve insülin direnci düzeltilebilmektedir (150). Bizim çalışmamızda da Berardinelli Seip sendromu tanıılı iki hastanın da dismorfik yüz yapısı, azalmış subkutan yağ dokusu, belirgin muskuler yapı, mental-motor retardasyon, hiperlipidemi, insülin direnci vardı ve metformin tedavisi başlanmıştır. Hastalardan birinin takibi devam etmektedir.

Çalışmamızdaki nadir hastalıkların çoğunda literatürde bildirildiği şekilde eşlik eden çeşitli endokrinolojik bozukluklar belirlenmişti (14).

Larsen sendromu, Rothmund Thomson sendromu, spondiloepifizyal displazi, Olmsted sendromu, Warburg Micro sendromu, Crisponi sendromu, Watson sendromu, trikotiyodistrofi, Axenfeld Rieger sendromu, Lowe sendromu, spondilometafizyal displazi, Klippel Feil sendromu, spondilo-oküler sendromu, Saethre Chotzen sendromu tanıılı hastalarımızda boy kısalığı mevcuttu.

Norrie hastalığı, Larsen sendromu, spondilo-oküler sendrom, Escobar tip multipl ptergium sendromu tanıılı hastalarımızda osteoporoz mevcuttu ve bifosfonat tedavisi verilmişti.

Trikotiyodistrofi ve Klippel Feil sendromu tanıılı iki hastamızda primer gonadal yetersizlik saptanmış ve cins steroidi replasman tedavisi verilmişti. Saethre Chotzen sendromu

tanılı hastamıza boy kısalığı yanında gonadotropin eksikliği, obezite ve tip 2 diyabet tanısı konmuştu.

Çalışmamızda, 59 farklı nadir hastalık tanısı ile izlenen 100 hastada belirlenen çeşitli endokrinolojik bozuklukların takip ve tedavileri bildirilmiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ✓ Çalışmamızda 59 farklı nadir hastalığa sahip, 100 vaka değerlendirilmiştir
- ✓ Hastaların %53'ü (n: 53) kız, %47'si (n: 47) erkek, kız-erkek oranı benzerdi.
- ✓ Hastaların endokrin polikliğine başvuru yaşı ortalaması \pm SD /medyan (alt-üst sınır) $6,7 \pm 4,61 / 6$ (0,08-17) yıl olarak saptandı.
- ✓ 3M Sendorumu başvuru yaşı medyanı 5,8 (0,5-16,7) idi. Hastaların hepsi zamanında doğmuştu ve %69,2'si SGA idi. Hepsinde ağır boy kısalığı mevcut idi. Hastaların çoğunluğunda (%76,9) akraba evliliği vardı. 13 hastanın 12'sine BHE tanısı konarak BH tedavisi verildi. Hastaların tamamında tedaviye yanıt yetersizdi ve nihai boyları hedef boylarının oldukça altında kaldı.
- ✓ Nörofibromatozis Tip 1 başvuru yaşı medyanı 10,85 (6,5-13) idi. Tüm vakalar (%100) zamanında doğmuştu ve %80 AGA, %20 SGA idi. Hastaların endokrine yönlendirilme sebeplerinde çeşitlilik mevcuttu. Otoimmün tiroidit (n=1), sekonder hipotiroidi (n=1), insülin direnci (n=1), obezite (n=1), osteoporoz (n=1) ve boy kısalığı (n=1) ile izlenen hastalar vardı.
- ✓ Kabuki Sendromu başvuru yaşı medyanı 4,0 (0,39-10,46) idi. Hastaların %75', zamanında %25'i erken doğmuştu. Hastaların %50'sinde boy kısalığı mevcuttu ve BHE tanısı almıştı. Bunun yanında obezite, sekonder adrenal yetersizlik ve prematür telarş da takip sebepleri arasındaydı.
- ✓ Nadir hastalık ve eşlik eden endokrinolojik bozukluklar açısından incelendiğinde; hastaların çoğunluğunun büyüme geriliği (%73) ve puberte bozuklukları (%9) nedeniyle takip ve tedavi edildikleri görüldü.
- ✓ Endokrin bozukluklar görülme sıklıkları; büyüme hormonu eksikliği %43, osteoporoz %17, osteopeni %10, hipotroidi %10, insülin direnci %6, obezite ve cinsiyet gelişim bozukluğu %4 olarak belirlendi.
- ✓ Nadir hastalık tanılı hastaların takibinde büyüme ve puberte gelişimi takip edilmelidir.
- ✓ Nadir hastalıklarda endokrinolojik bozukluklar aranmalı ve aralıklı taranmalıdır.

Öneriler

Nadir hastalık tanılı hastalar çok disiplinli olarak takip edilmelidir. Bu hastalar nadir hastalığı izleminde gelişebilecek çeşitli endokrinolojik bozukluklara erken tanı konması açısından aralıklı olarak taranmalıdır. Büyüme ve puberte bozuklukları en sık eşlik eden bozukluklar arasında yer almaktadır. Bu bozuklukların tanınması ile gelişen endokrin sorunların tedavi ve kontrol edilmesi imkânı olabilmektedir. Böylece hastaların sağlık durumunu iyileştirmek, yaşam kalitesi ve yaşam süresini artırmak mümkün olabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC). Aboutchronicdisease. 2003.
2. Amerikan Nadir Bozukluklar İçin Ulusal Organizasyon (NORD). Rare diseases. 2011.
3. SHİRE. Rare disease impact report: insights from patients and the medical community. California: 2013.
4. López-Bastida J, Oliva-Moreno J, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur J Health Econ.* 2016;17 Suppl 1:1-5.
5. Mazzucato M, Dalla Pozza L. V, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, 2014; 9(1), 1-12.
6. EURORDIS. About rare diseases. 2018.
7. Julkowska D, Austin C.P, Cutillo C.M, Gancberg D, Hager C, Halftermeyer J, Jonker A.H, Lau L. P. L, Norstedt I, Rath A, Schuster R, Simelyte E, van Weely S. The importance of international collaboration for rare diseases research: A European perspective. *Gene Therapy.* 2017; 24(9), 562-71.
8. Schieppati A, Henter J. I, Daina, E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*, 2008; 371(9629), 2039-41.
9. Orphanet, About rare diseases. 2012.
10. DüNDAR M, Karabulut, S.Y. Türkiye'de nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar; medikal ve sosyal problemler. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2010; 32(3), 195-200.
11. Valdez R, Ouyang, L, Bolen J. Public health and rare diseases: oxymoron no more. *Preventing Chronic Disease*, 2016; 13.

12. Lochmüller H, Badowska DM, Thompson R, et al. RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: collaborative European initiative for rare diseases. *European Journal of Human Genetics*. 2018;26(6):778-85.
13. Groft SC, Posada de la Paz M. Rare Diseases: Joining Mainstream Research and Treatment Based on Reliable Epidemiological Data. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:3-21.
14. Orphanet, Search for a rare disease.
15. Wakap SN, Lambert D, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*. 2019;28(2):165-73.
16. Ferreira C. R. The burden of rare diseases. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, 2019; 179(6), 885-92.
17. Faurisson F, Kole A. The voice of 12,000 patients: experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
18. Field M. J, Boat, T. F. Profile of rare diseases. In *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. National Academies Press (US), 2010.
19. GARD. FAQs about rare diseases. 2021.
20. NIH, What causes rare diseases? 2020.
21. Kvarnung M, Nordgren A. Intellectual disability & rare disorders: a diagnostic challenge. *Rare Diseases Epidemiology: Update And Overview*, 2017; 39-54.
22. Gülhan İ. Nadir hastalıklar ve avrupa birliği sağlık politikasında derinleşme: Avrupa Referans Ağları. *Calisma Ve Toplum*, 2018; 58(3).
23. Paz M. P, Villaverde-Hueso, A, Alonso, V, János, S, Zurriaga, Ó, Pollán, M, Abaitua-Borda, I. Rare diseases epidemiology research. *Rare Diseases Epidemiology*, 2010; 17-39.

24. Bermejo E, Martínez-Frías, M. L. Prevention, diagnosis and services. rare diseases epidemiology, 2010; 55-75.
25. Pak D. M. Nadir hastalıklarda sosyal hizmetin rolü. Sağlık ve Toplum, 2017; 27(3), 3-13.
26. Cutillo C. M, Austin, C. P, Groft, S. C. A global approach to rare diseases research and orphan products development: the international rare diseases research consortium (IRDIRC). In Rare Diseases Epidemiology: Update And Overview. 2017; 349-69.
27. Boycott K. M, Lau, L. P, Cutillo, C. M, Austin, C. P. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. EMBO Molecular Medicine, 2019; 11(5).
28. Coyle D, Bell CM, Clarke JTR, et al. Application of Operations Research to Funding Decisions for Treatments with Rare Disease. In: International Series in Management Science/Operations Research; 2013:281-94.
29. Fernández–Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a turning point in Rare Disease research, Diagnosis and treatment. Current Medicinal Chemistry. 2018;25(3):404-32.
30. Irving M, Holder-Espinasse M. Three M Syndrome. 2002.
31. Carman K.B, Yarar C, Ekici A, et al. Nörofibromatozis tip 1: 49 olgunu değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Med J 2017; 57: 157-60.
32. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A review of NF1, NF2 and Schwannomatosis. J Pediatr Genet 2016; 5: 98–104.
33. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type1 - mutations in NF1gene as a cause of disease. Dev Period Med 2014; 18: 297–306.
34. Saltık S, Dönmezer B, Yüksel E, Çakı S, Ergüven M. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 94- 101.

35. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, e al. A prospective 10 year follow up study of patients wit neurofibromatosis type 1. Arch Dis Child 1998; 78: 408–12.
36. Darendeliler F, Bundak R, Neyzi O, Günöz H. Büyüme-Gelişme ve Bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F. Eds. Pediatri (5. baskı). Nobel tıp kitabevleri, 2020; 89–149.
37. Bundak R. Boy Kısalığı. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2008; 2(2): 58–64.
38. Demirel F, Bideci A, Çamurdan M.O, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etiolojik etmenler. Türk Pediatr. Arşivi. 2005; 40:39–43.
39. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kutoğlu S ed. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji yayınları 1, Ankara, 2003; 43-62, 66-131.
40. Clayton PE, Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. In Brook CGD and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology, 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001; 95–114.
41. Karlberg J, Engström I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. Acta Paediatr Scand. 1987; 76(3):478-88.
42. Brook CGD, Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CG and Hindmarsh PC eds. Clinical Pediatric Endocrinology, 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 115–123.
43. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg. 2008; 51:1–14.
44. Abalı ZY, Darendeliler F. Büyüme bozuklukları. Yurdakök M ed. Yurdakök Pediatri, Güneş Tıp kitabevleri 2017; 3905-32.
45. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Bas F. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015; 7(4):280-93.

46. Neyzi O, Bundak R. Normal Büyüme, Cinaz P ve ark, Ed. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; 39–61.
47. Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Saka N et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(7):861-9.
48. Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım. *Türkiye Klin. J Pediatr Sci* 2006; 2(10):1–6.
49. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years [published correction appears in *Acta Paediatr*. 2007 Feb;96(2):324]. *Acta Paediatr*. 2006; 95(12):1635-41.
50. Karlberg J, Kwan CW, Gellander L, Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment. *Horm Res*. 2003; 60(Suppl 1):27-35.
51. Emmanuel M, Brooke R, Bokor. Tanner Stages. Last Update: December 11, 2022.
52. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, second edition. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
53. Günöz H, Cinaz P. Büyüme Bozuklukları, Ed. Çocuk Endokrinolojisi Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; 43–88.
54. 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.
55. Wit JM, Ranke M, Kelnar CJH: ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res* 2007; 68(suppl 2):1–120.
56. Darcan Ş, Dizdärer C, Gökşen D. Çocukluk çağında osteoporoz. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B.N, Abacı A, Akçay T editors. Çocuk Endokrinolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; 617-31.

57. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2014; 2(6): 454-460.
58. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;105(5):e2088-e2097.
59. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences* 2006; 2(10): 32-39.
60. Estrada A, Ramnitz MS, Gafni RI. Bone densitometry in children and adolescents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2014; 26(5): 339-46.
61. Jones IE, Williams SM, Dow N, Goulding A. How many children remain fracture-free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporosis International* 2002; 13(12): 990-95.
62. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *Journal of bone and mineral research* 2006; 21(9): 1489-95.
63. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998; 6 Suppl 2:51s-209s.
64. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-9.
65. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-14.
66. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000; 314:1-27.

67. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120 Suppl 4:S164-92.
68. Wang Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(5):1129-36.
69. Vurallı D, Kandemir N. Çocuk ve adölesanlarda diabetes mellitus. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E (Editörler) Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021; 1308-581.
70. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44(1):15-33.
71. Svoren BM, Nicholas, J. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (Eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016; 2760-83.
72. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(12):5189-98.
73. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997; 100(5):1166-73.
74. FS, G. The thyroid gland. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw Hill, New York, 2004; 215-47.
75. Devdhar, M, Y.H. Ousman, and K.D. Burman, Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007; 36(3): 595-615.
76. Ergür, A.T, T.Y, A.E, M.E, B.E.E, S.T, Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012; 4(1): 21-4.
77. Sağlam, F.V, Ç, B, Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 2012.

78. Özata, M, Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım,. Epsilon Yayınevi, İstanbul, 2005.
79. Kuiper M.W, E.J.v.d. Gaag, Subclinical hypothyroidism in children can normalize after changes in dietary intake. *Food and Nutrition Sciences*, 2012; p. 411- 16.
80. Aijaz, N. J, Flaherty, E. M, Preston, T, Bracken, S. S, Lane, A. H. and Wilson, T. A, Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: Lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord*, 2006; 6: p. 2.
81. Biondi B, D.S. Cooper, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 2008; 29(1): p. 76-131.
82. Salerno, M, Capalbo, D, Cerbone, M, De Luca, F. Subclinical hypothyroidism in childhood- current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 2016; 12(12): p. 734-46.
83. Azam HD, Hayat Z, Fida Z, Khan I, Subclinical hypothyroidism in patients with non specific symptoms. *J Med Sci*, 2010; 191-93.
84. Kim Y.A, Y.J. Park, Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014; 29(1): p. 20-9.
85. Papi G, Uberti ED, Betterle C: Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007; 14(3): p. 197-208.
86. Witchel SF. Disorders Of Sex Development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 48:90.
87. Croft B, Ohnesorg T, Sinclair AH. The Role of Copy Number Variants in Disorders of Sex Development. *Sexual Development*. 2018; 12(1–3):19–29.
88. Massanyi EZ, Dicarlo HN, Migeon CJ, Gearhart JP. Review and management of 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Urol*. 2013; 9(3):368–79.
89. S.F. Witchel. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 48.

90. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, oban D, Gokoğlu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4:132–9.
91. Demir K, zen S, Konakı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: EDD özüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:182–84.
92. Clayton PE, Hanson D, Magee L, Murray PG, Saunders E, Abu-Amero SN, Moore GE, Black GC. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(3):335-42.
93. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 201; 25(1):143-51.
94. Van der Wal G, Otten BJ, Brunner HG, van der Burgt I. 3-M syndrome: description of six new patients with review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2001; 10:241–252.
95. Hanson D, Murray P, Sud A, et al. The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1. *American Journal of Human Genetics*. 2009;84(6):801-06.
96. Meazza C, Lausch E, Pagani S, et al. 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18 year follow-up of a patient. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013;39(1).
97. Deeb A, Afandi O, Attia S, Fatih AE. 3-M syndrome: a novel CUL7 mutation associated with respiratory distress and a good response to GH therapy. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2015; 2015.
98. Keskin M, ahin N, Kurnaz E, et al. A Rare Cause of Short Stature: 3M Syndrome in a Patient with Novel Mutation in OBSL1 Gene. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(1):91-4.
99. imşek-Kiper PÖ, Taşkıran EZ, Koşuku C, et al. Further expanding the mutational spectrum and investigation of genotype–phenotype correlation in 3M syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2019;179(7):1157-72.

100. Rodari G, Scuvera G, Ulivieri FM, et al. Progressive bone impairment with age and pubertal development in neurofibromatosis type I. *Archives of Osteoporosis*. 2018;13(1).
101. Filopanti M, Verga U, Ulivieri FM, et al. Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Metabolism in Patients Affected with Type 1 Neurofibromatosis (NF1). *Calcified Tissue International*. 2018;104(2):207-13.
102. Zessis NR, Gao F, Vadlamudi G, Gutmann DH, Hollander AS. Height Growth Impairment in Children With Neurofibromatosis Type 1 Is Characterized by Decreased Pubertal Growth Velocity in Both Sexes. *J Child Neurol*. 2018; Oct;33(12):762-66.
103. Aydın BK, Baş F, Tamay Z, et al. Netherton Syndrome Associated with Growth Hormone Deficiency. *Pediatric Dermatology*. 2013;31(1):90-4.
104. Gabrielli O, Bruni S, Bruschi B, Carloni I, Coppa GV. Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement. *Clinical Dysmorphology*. 2002;11(1):71-2.
105. Ito N, Ihara K, Tsutsumi Y, Miyake N, Matsumoto N, Hara T. Hypothalamic pituitary complications in Kabuki syndrome. *Pituitary*. 2012;16(2):133-38.
106. Stephen J, Vilboux T, Mian L, et al. Mutations in KIAA0753 cause Joubert syndrome associated with growth hormone deficiency. *Human Genetics*. 2017;136(4):399-408.
107. Takaki N, Mori J, Matsuo S, Osamura T, Michigami T. Cleidocranial dysplasia with growth hormone deficiency: a case report. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1).
108. Bir FD, Dinçkan N, Güven Y, et al. Cleidocranial dysplasia: Clinical, endocrinologic and molecular findings in 15 patients from 11 families. *European Journal of Medical Genetics*. 2017;60(3):163-68.
109. Papadopoulos IN, Bountouvi E, Attilakos A, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *European Journal of Pediatrics*. 2018;178(3):323-29.

110. Oral A, Caner İ, Yiğiter M, et al. Clinical characteristics of neonates With VACTERL association. *Pediatrics International*. 2012;54(3):361-4.
111. Goldberg CJ, Fallon MC, Moore DP, Fogarty EE, Dowling F. Growth Patterns in Children with Congenital Vertebral Anomaly. *Spine*. 2002;27(11):1191-1201.
112. Nikolaou VS. Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome): A review of a rare entity. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(5):694.
113. Heffez LB, Doku HC, Carter BL, Feeney JE. Perspectives on massive osteolysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1983;55(4):331-43.
114. Zheng M, Yang M, Qiu J, et al. Gorham-Stout syndrome presenting in a 5-year-old girl with a successful bisphosphonate therapeutic effect. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;4(3):449-51.
115. Joshi P, Deshmukh V, Golgire S. Gorlin-Goltz syndrome. *Dental Research Journal*. 2012;9(1):100.
116. Schlaht KM, Sas DJ, Davis DM, Hand JL. An investigation of metabolic disturbances, including urinary stone disease, hypothyroidism, and osteoporosis in basal cell nevus syndrome. *Pediatric Dermatology*. 2022;39(5):713-17.
117. Özkale Y, Cengiz N, Derbent M. Hallermann Streiff Syndrome: a case report. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. Published online June 11, 2014.
118. Jw H. Hallermann-Streiff syndrome associated with small cerebellum, endocrinopathy and increased chromosomal breakage. *Acta Paediatrica*. 2007;92(7):869-71.
119. Slavotinek A, Tiftt CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39(9):623-33.
120. Castells S, Chakurkar A, Qazi QH, Bastian W. Robinow Syndrome with Growth Hormone Deficiency: Treatment with Growth Hormone. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1999;12(4).

121. Arya R, Sharma S, Gupta N, Kumar S, Kabra M, Gulati S. Schwartz Jampel syndrome in children. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20(2):313-17.
122. Ko JM, Jung S, Seo J, et al. SOFT syndrome caused by compound heterozygous mutations of POC1A and its skeletal manifestation. *Journal of Human Genetics*. 2016;61(6):561-4.
123. Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Wientroub S, Ovadia D, Zeitlin L. The effect of growth hormone treatment in a child with tricho-rhino-phalangeal syndrome: A case report and review of the literature. *European Journal of Medical Genetics*. 2020;63(4):103830.
124. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alstrom Syndrome: Genetics and clinical overview. *Current Genomics*. 2011;12(3):225-35.
125. Tai TS, Lin S, Sheu WH. Metabolic effects of growth hormone therapy in an Alström syndrome patient. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;60(6):297-301.
126. Agrawala RK, Choudhury AK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Perrault syndrome with growth hormone deficiency: a rare autosomal recessive disorder. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(9-10).
127. Shao Q, Xie X, Geng J, Yang X, Li W, Zhang Y. Frasier Syndrome: A 15-Year-Old Phenotypically Female Adolescent Presenting with Delayed Puberty and Nephropathy. *Children (Basel)*. 2023;10(3):577.
128. Srimoghana K, Dodda S, Sk A, Tango T, Dixit A, Sahu S. De Barsy syndrome: a case report of a rare genetic disorder. *Cureus*. Published online January 2, 2023.
129. Alotaibi M, Aldhubaiban D, Alasmari A, Alotaibi L. A case of Geroderma osteodysplasticum Syndrome: unique clinical findings. *Global Medical Genetics*. Published online December 17, 2021.
130. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, et al. Geroderma Osteodysplastica/Wrinkly Skin Syndrome: Report of three patients and brief review of the literature. *Pediatric Dermatology*. 2008;25(1):66-71.

131. Noordam C, Funke S, Knoers NVAM, et al. Decreased bone density and treatment in patients with autosomal recessive cutis laxa. *Acta Paediatrica*. 2009;98(3):490-4.
132. Slavotinek A, Tiffit CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39(9):623-33.
133. Akın L, Adal E, Akın MA, Kurtoğlu S. Melnick-Needles Syndrome Associated with Growth Hormone Deficiency: A Case Report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2009;1(5):248-51.
134. Van Hul W, Boudin E, Vanhoenacker F, Mortier G. Camurati–Engelmann Disease. *Calcified Tissue International*. 2019;104(5):554-60.
135. Li Q, Zhao Z, Wu B, et al. Alteration of Bone Density, Microarchitecture, and Strength in Patients with Camurati–Engelmann Disease: Assessed by HR-pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021;37(1):78-86.
136. LeBlanc S. Pycnodysostosis. *GeneReviews® - NCBI Bookshelf*. 2023.
137. Bizaoui V, Michot C, Baujat G, et al. Pycnodysostosis: Natural history and management guidelines from 27 French cases and a literature review. *Clinical Genetics*. 2019;96(4):309-16.
138. Rothenbühler A, Piquard C, Gueorguieva I, Lahlou N, Linglart A, Bougnères P. Near normalization of adult height and body proportions by growth hormone in pycnodysostosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2827-31.
139. Garavelli L, Cordeddu V, Errico S, et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: A second case with neuroblastoma. *American Journal of Medical Genetics*. 2015;167(8):1902-7.
140. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, et al. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *American Journal of Medical Genetics*. 2013;161(11):2756-61.

141. Çetin SK, Şıklar Z, Özsu E, et al. Recombinant GH treatment in a case of Costello syndrome with a 5-year follow-up. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2020;29(4):195-9.
142. Blachowska E, Petriczko E, Horodnicka-Józwa A, et al. Recombinant growth hormone therapy in a girl with Costello syndrome: a 4-year observation. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42(1).
143. Ahmed A, Mufeed A, Ramachampambathu AK, Hasoon U. Identifying Aarskog syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Published online January 1, 2016.
144. Darendeliler F, Larsson P, Neyzi O, et al. Growth hormone treatment in Aarskog syndrome: Analysis of the KIGS (Pharmacia International Growth Database) data. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003;16(8).
145. Massart F, Miccoli M, Baggiani A, Bertelloni S. Height outcome of short children with hypochondroplasia after recombinant human growth hormone treatment: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(17):1965-73.
146. Pinto G, Cormier-Daire V, Merrer ML, et al. Efficacy and Safety of Growth Hormone Treatment in Children with Hypochondroplasia: Comparison with an Historical Cohort. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82(6):355-63.
147. Son HW, Lee JE, Oh SH, Keum C, Chung WY. Effects of long-term growth hormone therapy in a girl with Floating-Harbor syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. Published online June 30, 2020.
148. Amudhavalli SM. Aymé-Gripp Syndrome. *GeneReviews® - NCBI Bookshelf*. Published February 6, 2020.
149. Niceta M, Barbuti D, Gupta N, et al. Skeletal abnormalities are common features in Aymé-Gripp syndrome. *Clinical Genetics*. 2019;97(2):362-9.
150. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in children. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022;95(4):305-20.

9. EKLER

EK-1: Katılımcı Onam Formu

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran hastaları "Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı Yürüten Merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Firdevs Baş

I. Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler

"Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler, yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanıgın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Nadir hastalıklar, toplumdaki genel popülasyonda görülme sıklığı bakımından seyrek olan hastalıklardır.

Esas olarak endokrin dışı sistemden kaynaklanan nadir hastalıklara bazı hormonal bozukluklar eşlik edebilir. Bu bozuklukların saptanması ile tedavi ve takip edilmesi mümkün olabilecektir. Bu çalışmada nadir hastalıklardan biri ile tanı almış olan hastaların bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları üzerinden incelenerek uzun dönem büyüme-puberte ve endokrin sorunların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırma geriye yönelik olduğundan size herhangi bir işlem uygulanmayacak, sadece dosyanızdaki bilgiler kullanılacaktır. Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

II. Bölüm: Katılımcının Beyanı

Dr. Firdevs Baş tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı) “Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi” konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya **gönüllü** olarak katılmak üzere davet edildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşulu ile araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **gönüllü** olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

III. Bölüm: Gönüllünün Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

EK-2: Hasta Takip Formu

1) DEMOGRAFİK BİLGİLER

HASTA ADI SOYADI:

DOSYA NO:

DOĞUM TARİHİ:

BAŞVURU YAŞI:

CİNSİYETİ:

NADİR HASTALIK TANI YAŞI:

2) ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ:

DOĞUM BİLGİSİ (gebelik öyküsü, gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, vb)

BİLİNEREN DİĞER HASTALIK ÖYKÜSÜ:

SÜREKLİ KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR

3) SOYGEÇMİŞ BİLGİLERİ:

AKRABA EVLİLİĞİ:

Ailenin sosyokültürel ekonomik durumu:

Ailenin büyüme-puberte özellikleri (anne-baba boyu, ergenlik durumu, vb):

AİLEDE HASTALIK ÖYKÜSÜ:

4) NADİR HASTALIK TANI ZAMANI:

GENETİK ANALİZ RAPORU (var ise)

NADİR HASTALIK TANI BAŞVURU NEDENİ:

ENKORİNE BAŞVURU NEDENİ:

BAŞVURU SIRASINDAKİ BULGU, TEDAVİ ve LABORATUVAR BULGULARI

EŞLİK EDEN DİĞER ENDOKRİN HASTALIKLAR:

	Geliş	Puberte Öncesi	Puberte Başı	PuberteZir vesi	Puberte Sonu	Son muayene
Tarih /Yaş						
FİZİK MUAYENE						
Ağırlık						
Boy						
VKi						
Baş Çevresi						
Oturma Yük.						
Kulaç						
Puberte evresi (tanner)						
Kan basıncı						
Sistem bulguları						
Diğer (dismorfik bulgu, vb)						
Ferriman G Skoru (kızlar için)						

Kemik yaşı						
LABORATUVAR						
Biyokimya						
Kan Şekeri						
Üre						
Kreatinin						
ALT						
AST						
Na						
K						
Ca						
P						
ALP						
Kolesterol						
Trigliserid						
LDL						
HDL						
VLDL						
	Geliş	Puberte Öncesi	Puberte Başı	PuberteZir vesi	Puberte Sonu	Son Muayene

Tarih /Yaş						
Hormonlar						
17 OH-Progesteron						
AS						
DHEA-S						
Angl-PRA						
Aldoteron						
Kortizol						
DOC						
Progesteron						
Testosteron						
Estradiol						
LH						
FSH						
ACTH						
OGTT(varsa) 0.dak KŞ / İnsülin						
30.dak KŞ / İnsülin						
60.dak KŞ / İnsülin						
90.dak KŞ / İnsülin						

120.dak KŞ / İnsülin						
HOMA-IR G/i						
	Geliş	Puberte Öncesi	Puberte Başı	PuberteZir vesi	Puberte Sonu	Son Muayene
Tarih /Yaş						
Görüntüleme						
Batın-adrenal USG						
Skrotum USG						
Pelvik USG						
Diğer						
KMY DEXA ile						
Tot.KMY (gr/cm²/z skoru)						

L1-L4 BMD (gr/cm ² / z skoru)						
KMY diğer						

ENDOKRİN SORUNLAR

Endokrin Sorun	Ortaya Çıkış Zamanı (tarih/yaş)	Endokrin Poliklinik Muayenesi (ölçümler dahil)	Mevcut Tedavi	Endokrin Sorunun Tedavisi	Düzelme Zamanı (tarih/yaş)
Hipotroidi					
BHE					
Hiperkalsemi					
Diğer					

EK-3: Etik Kurul Kararı

Tarih ve Sayı: 05.10.2022-1291924



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :E-29624016-050.99-1291924
Konu :Prof. Dr. Firdevs BAŞ hk.

Sayın Prof. Dr. Firdevs BAŞ
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 15/09/2022 gün ve 1221592 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığımı üstlendiğiniz ve Dr. Çişen Morgül YILMAZ' ın yürüteceği 2022/1577 dosya numaralı "Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 23/09/2022 tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSLTDCE65P Pin Kodu :65362

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbul.tip.istanbul.edu.tr>

Keş Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ

Dahili : 31346



Tarih ve Sayı: 11.10.2022-1291929

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itifetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Firdevs BAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Tarih ve Sayı: 11.10.2022-1291929

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Nadir Hastalıklardaki Endokrin Bozuklukların Değerlendirilmesi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.09.2022	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:17	Tarih: 23/09/2022		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Firdevs BAŞ' in sorumluluğunda ve Dr. Çișen Morgül YILMAZ' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza		
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	e-imza
Prof. Dr. Fatma Aytül UYAR	Fizyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	e-imza

Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 4 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.
"Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır"

EK-4: Özgeçmiş**Adı Soyadı:** Çisen MORGÜL**Doğum Tarihi:** 14.06.1992**Medeni Durum:** Bekâr**Çalışılan Pozisyon:** Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD**Telefon:** 05375443176**E-mail:** cisen.m@gmail.com**Eğitim Bilgileri:**

İlköğretim: Bahariye İlköğretim Okulu (1998 – 2006)

Lise: Özel Gaye Fen Lisesi (2006– 2010)

Tıp Fakültesi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010 – 2016)

Uzmanlık: Tıpta Uzmanlık Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp

Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. (2018 –2023)

Yabancı Dil: İngilizce**Ulusal ve Uluslararası Kongreler, Toplantılar ve Sertifikalar**

- 5. Genç Pediatristler Kongresi (29.11.2019-01.12.2019)
- Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu, 25 – 27 Şubat 2019 (sertifika)
- Neonatal Resüsitasyon Programı, 12– 14 Ağustos 2020 (sertifika)
- 41. Pediatri Günleri, 7-10 Nisan 2019 (sertifika)
- 43. Pediatri Günleri, 30 Mayıs – 02 Haziran 2021
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, 15-16 Mart 2022 (sertifika)