



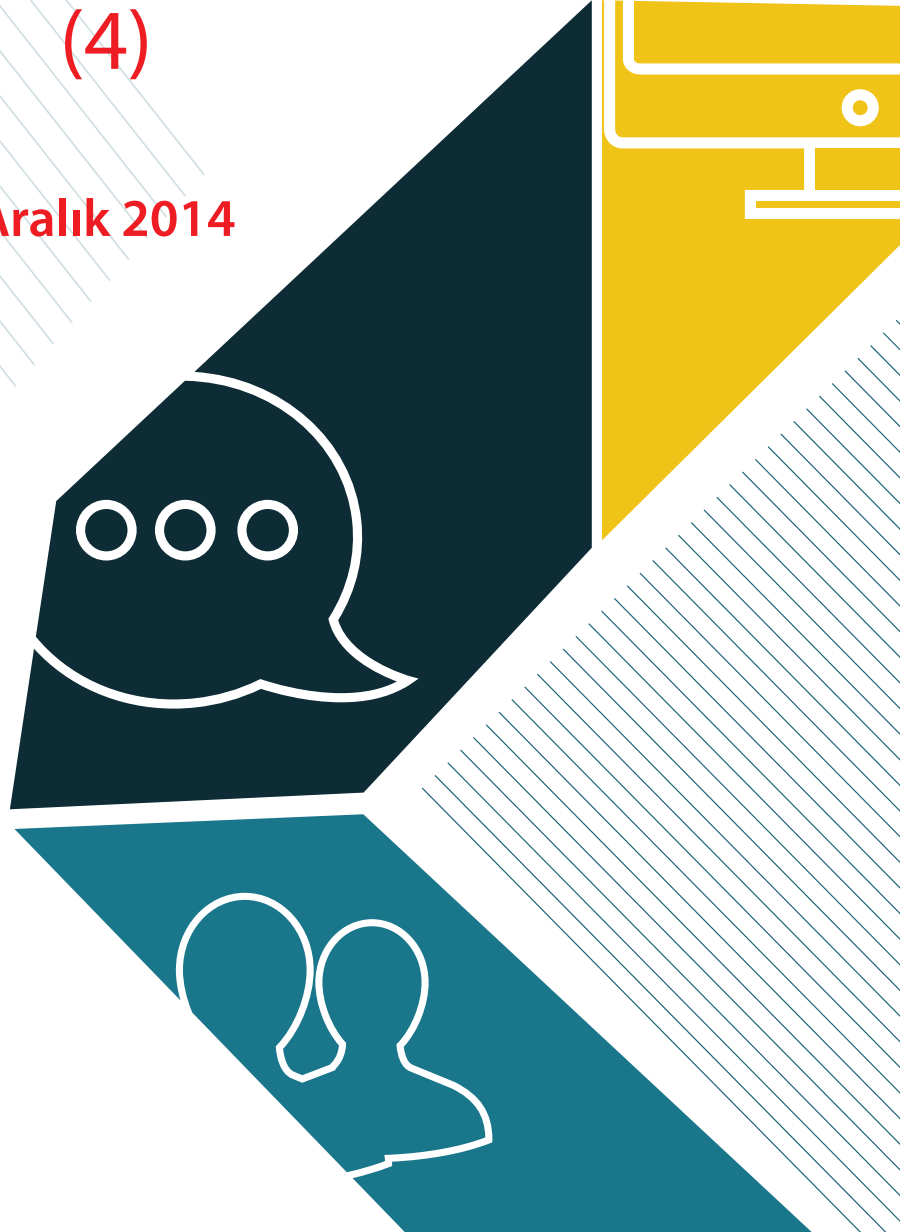
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
1958

# TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

## Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI

(4)

Aralık 2014





Türkiye Millî Pediatri Derneği  
1958



# TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU

### Hazırlayanlar

**Türkiye Milli Pediatri Derneği**

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Prof. Dr. Aysun Bideci

Prof. Dr. Tezer Kutluk

Prof. Dr. Sevcan Bakkalođlu Ezgü

**Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği**

Prof. Dr. Peyami Cinaz

Prof. Dr. Murat Aydın

Doç. Dr. Ayhan Abacı

### Yazarlar

**Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği**

Doç. Dr. Ayhan Abacı

Uz. Dr. Gönül Çatlı

Prof. Dr. Murat Aydın

\* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

## **İÇİNDEKİLER**

1. **NORMAL PUBERTE VE PUBERTAL BOZUKLUKLAR**

**Doç. Dr. Ayhan Abacı**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*

**Uz. Dr. Gönül Çatlı**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Prof. Dr. Murat Aydın**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*

2. **BOY KISALIĞI VE BÜYÜME GERİLİĞİNE YAKLAŞIM**

**Prof. Dr. Murat Aydın**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*

# ÖNSÖZ

## Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği olarak yeni bir etkinlikle karşınızda olmanın mutluluğunu yaşamaktayız. Yandallaşmanın hızla ilerlemesi bir taraftan akademik ve araştırma alanında gelişmeleri tetiklerken bir taraftan da bir pediatristin çocuğa bütünsel yaklaşımının önemini daha da artırmakta ve güçlendirmektedir. Bu nedenle pediatristlerin mezuniyet sonrası sürekli eğitimi çok önemlidir. Diğer taraftan günümüzde giderek artan bilgi yoğunluğunun sonucunda, uzmanların süzgecinden geçmiş, kanıta ve deneyime dayalı, güncel bilgiye ulaşmak bir o kadar önem kazanmaktadır.

Bu çerçevede Derneğimiz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın Yandal Dernekleri ile işbirliği yaparak, sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olabilecek **"Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları"**nın oluşturulmasına karar vermiştir. Yandal Dernekleri ile yapılan toplantılar ve görüşmeler sonucunda belirlenen hastalıklar ve durumlara ait kılavuzlar Yandal Dernekleri tarafından pediatristlere yönelik olarak oluşturulmuştur. Böylece bu kılavuzların Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması hedeflenmiştir.

Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernek adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, bu kılavuzların sizlere yol gösterici olacağı inancındayız.

Sevgilerimizle...



Prof. Dr. Enver Hasanoğlu  
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
Genel Sekreteri



Prof. Dr. Feyza Darendeliler  
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
Başkanı

# NORMAL PUBERTE VE PUBERTAL BOZUKLUKLAR

Doç. Dr. Ayhan Abacı<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Gönül Çatlı<sup>2</sup>, Prof.Dr. Murat Aydın<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

<sup>2</sup> Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>3</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

## Bölüm 1

### Normal pubertal gelişim

#### Öğrenim Hedefleri

1. Erkek ve kız cinsiyette normal pubertal gelişim basamaklarını tanımlayabilme
2. Erkek ve kız cinsiyette normal pubertal bulguları evrelendirebilme ve yorumlayabilme

#### Puberte

**Tanım:** İkincil cinsiyet karakterlerinin geliştiği, cinsel olgunlaşma ve üreme yeteneğinin kazanıldığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir (1). Pubertal dönemde, birincil (gonad ve genital yapılar) ve ikincil (meme gelişimi, pubik kıllanma, ses değişikliği) cinsiyet özellikleri belirginleşir ve gelişir (2).

#### Pubertenin Normal Başlama Zamanı

Pubertenin normal başlama yaşı erkeklerde 9-14 yaş, kızlarda 8-13 yaş aralığındadır (3). Pubertal gelişim süreci ortalama 4,5 yıl (1,5-6 yıl) sürmektedir. Kızlarda pubertal bulgular erkeklere göre iki yıl daha erken başlar (4, 5).

#### Pubertenin Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Pubertal gelişim, hipotaloma-hipofizer gonadal eksenin aktivasyon kazanması ile başlar (1, 6). Pubertenin başlamasındaki bireysel farklılıkların temel kaynağını çevresel ve genetik faktörler oluşturmaktadır (7). Karmaşık ve koordineli nöroendokrin mekanizmalar hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) ekseninin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını sağlar. Bu eksenin tam olgunlaşması ile birlikte, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) *pulsatil* olarak salgılanmaya başlar (1, 2).

#### Pubertenin Evrelendirilmesi

Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Tanner'e göre evre I prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir (4).

#### Kızlarda Pubertenin Gelişim Basamakları

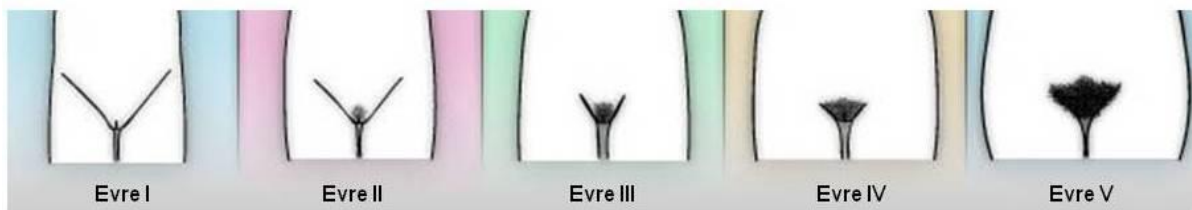
- Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir. Başlangıç aşamasında meme gelişimi asimetrik olabilir (4).
- Sağlıklı kızlarda meme gelişiminin (Evre 2) ve pubik kıllanmanın ortalama başlama yaşı sırasıyla 11,15±1,10 ve 11,69±1,21 yıldır (1, 8).
- Kızlarda cinsel olgunlaşmanın en dramatik bulgusu menstrüasyondur ve 12,2-13,3 yıl arasında başlamaktadır (9).

- Meme gelişimi ortalama 3-4 yılda, genellikle de 14 yaş civarında tamamlanmaktadır (2, 4).
- Türk toplumu için, puberte başlama yaşı kızlarda  $10,1 \pm 1,0$  yıl, pubik kıllanma yaşı  $11,0 \pm 1,0$  yıl, aksiller kıllanma yaşı  $11,6 \pm 1,0$  yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması da  $12,2 \pm 0,9$  yıl olarak saptanmıştır (9). Tanner'e göre meme ve pubik gelişim evreleri **Tablo 1** ve **Resim 1 ve 2'**de görülmektedir (5, 10).
- Pubertal dönemde artan cinsiyet hormonlarının etkisi ile büyüme hızlanmaktadır (7).
- Kızlarda zirve büyüme hızında artış pubertenin erken evresinde (ortalama 11-12 yaşlarında), Tanner sınıflamasına göre Evre 2-3'de ve menarştan bir yıl öncesinde gözlenmektedir. Bu süreç ortalama 2-3 yıl sürmektedir ki, bu süreçte (Evre 3) uzama hızları ortalama  $8,25$  cm/yıl'dır. Kız çocuklarında puberte döneminde ortalama  $27,5-29$  cm boy artışı gözlenir (5,31). Menarş sonrası boy uzaması azalır ve ortalama boy kazancı  $7$  cm'dir. Kızlarda kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (4).

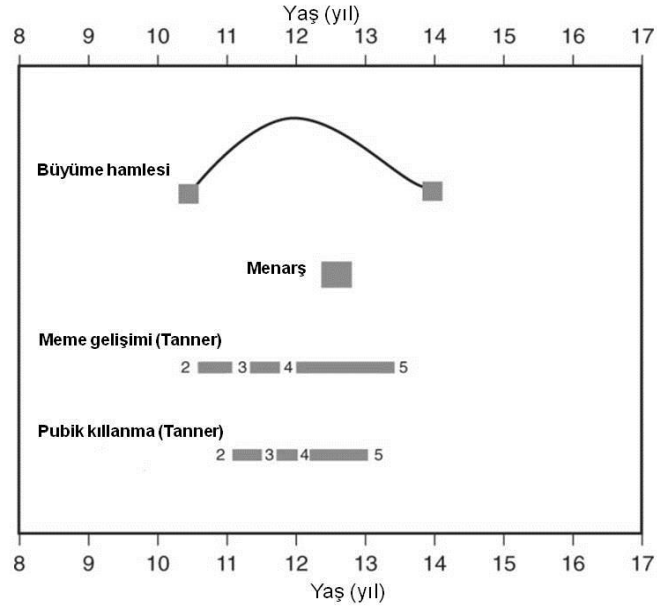
### Kızlarda Pubertal Gelişim Evreleri

**Tablo 1** Kızlarda Tanner'e göre meme gelişim evreleri

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesidir. Sadece meme başı (papilla) gözlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
<b>Evre 2:</b> Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
<b>Evre 3:</b> Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.
<b>Evre 4:</b> Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
<b>Evre 5:</b> Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.



**Resim 1** Kızlarda Tanner'e göre pubik kıllanma gelişim evreleri



**Şekil 1** Kızlarda pubertal gelişim basamakları

### Sağlıklı Erkeklerde Pubertal Gelişim Basamakları

Erkeklerde, pubertenin ilk bulgusu testisin uzun çapının  $\geq 2,5$  cm ya da testis hacminin  $\geq 4$  ml ulaşmasıdır. Pubertenin başlangıç aşamasında testis büyümesi asimetrik olabilir (11). Testis boyutlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem Prader orşidometresidir (**Resim 2**) (1, 2).

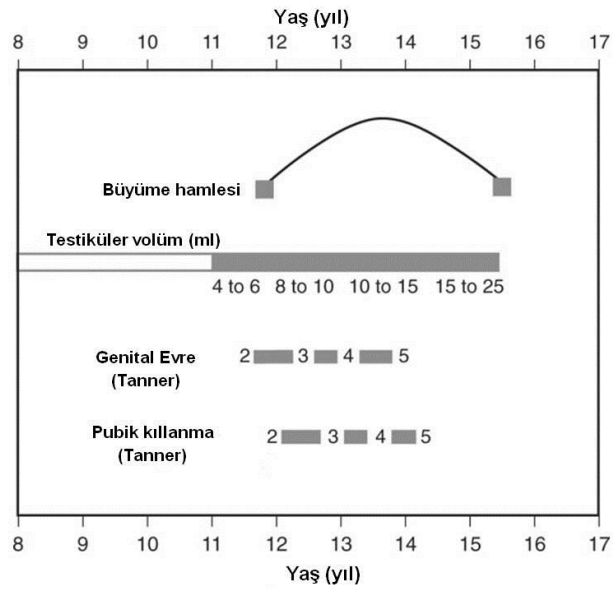


**Resim 2.**Prader orşidometresi

- Erkeklerde testis volümündeki artış ortalama 9,5-13,5 yaş aralığında, ortalama 12 yaş civarında başlamaktadır (6). Pubik kıllanma ise testis hacmindeki artıştan ortalama 18-24 ay sonra, penis gergin boyundaki artış ise 12-18 ay sonra gözlenmektedir (12). Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında gözlenir (13). Bu süreç ortalama 3,5 yıl sürmektedir (2, 4, 11).



- Türk erkek çocuklarında ortalama puberte başlama yaşı  $11,6 \pm 1,2$  yıl, pubik kıllanma yaşı  $12,3 \pm 0,9$  yıl, aksiller kıllanma yaşı  $13,1 \pm 1,0$  yıl olarak saptanırken, puberte süresi  $4,9 \pm 0,6$  yıl olarak saptanmıştır (14).
- Penis boyu, penisin uzatılarak dorsal kısımdan rijid bir cetvel yardımıyla ölçülmesi ile değerlendirilir.
- Penis gergin boyu prepubertal dönemde ortalama 6,2 cm iken erişkinde ortalama 13,2 cm'e ulaşır (2).
- Erkeklerde pubertal büyüme hamlesi 13-15 yaşları arasında, Tanner'e göre Evre III-V'de gözlenir (**Resim 3**). Bu dönemde yıllık ortalama boy kazancı 9,5 cm/yıldır (2, 4). Pubertal büyüme hamlesi sürecinde 28-31 cm boy kazancı sağlanmaktadır (4).
- Erkeklerde büyüme hamlesi kızlara göre 2 yıl daha geç olur ve 18 yaşına kadar devam eder (8).
- Kemik yaşı erkeklerde 17 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır (31).
- Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri **Resim 4**, **Tablo 2** ve **3**'de özetlenmiştir (10).



**Resim 3** Erkeklerde pubertal gelişim evreleri



**Resim 4** Erkeklerde Tanner'e göre pubertal gelişim evreleri

**Tablo 2** Erkeklerde pubertal gelişim evreleri

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.
<b>Evre 2:</b> Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
<b>Evre 3:</b> Penis de büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
<b>Evre 4:</b> Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
<b>Evre 5:</b> Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.

**Tablo 3** Erkeklerde pubik kıllanma evresi

<b>Evre 1:</b> Puberte öncesi dönemdir. Pubik kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellus) olabilir.
<b>Evre 2:</b> Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirmeye başlar.
<b>Evre 3:</b> Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.
<b>Evre 4:</b> Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve iyice yaygındır. Ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.
<b>Evre 5:</b> Kıllar, erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru yayılım gösterir. Yüz ve göğüs kılları da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

## Sonuç ve Özet

1. Pubertal bulguların erkeklerde 9 yaş, kızlarda ise 8 yaşından sonra başlaması normal olarak kabul edilmektedir. Bu yaştan önce başlaması erken puberte olarak değerlendirilmelidir.
2. Pubertenin ilk bulgusu, kızlarda meme gelişimi, erkeklerde testis volümünün prader orşiodometresi ile >4mL çıkmasıdır.
3. Erkek ve kız olgularda puberte gelişim evreleri Tanner'e göre değerlendirilmektedir.
4. Kızlarda zirve büyüme hızı meme gelişimi Evre 2-3'de, erkeklerde testis volümleri 10-15 ml (Evre 3) ulaştığında gözlenmektedir.
5. Erkeklerde 14 yaş, kızlarda 13 yaş doldurulmasına rağmen pubertenin başlamaması gecikmiş puberte olarak değerlendirilmelidir.

## Bölüm 2

### Erken Puberte (Puberte Prekoks):

#### Öğrenim Hedefleri

1. Erkek ve kız cinsiyette erken pubertal bulguları tanımlayabilme ve patolojik durumlardan ayırt edebilme
2. Erkek ve kız cinsiyette puberte prekoks ile prematür telarş ayırıcı tanısı yapabilme
3. Erken pubertede istenen tetkikleri yorumlayabilme ve gerekli merkezlere yönlendirebilme

#### Tanımlamalar:

**Erken Puberte (puberte prekoks)**, kızlarda 8 yaşından önce meme gelişiminin başlaması (>evre 2) veya 10,5 yaşından önce menarş gözlenmesi, erkeklerde ise Prader orşidometresine göre testis hacminin 9 yaşından önce  $\geq 4$  ml çıkması olarak tanımlanır (1, 3).

**Erkene kaymış puberte**, kızlarda meme gelişiminin 8-9 yaşlarında, erkeklerde testis volümünün 9-10,5 yaşlarında  $\geq 4$  mL çıkması olarak tanımlanmaktadır (1, 3).

**Hızlanmış puberte**, pubertal bulgular başladıktan sonra erkeklerde testis volümünün 6-8 ml (evre 2)'den 8-10 ml'ye ulaşması için geçen sürenin 1,5 yıldan kısa sürmesi (10), kızlarda 10 yaşından önce meme gelişiminin evre 2'den evre 3'e ulaşması olarak tanımlanmaktadır (3).

**İnsidansı:** SEP çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir patoloji olup, genel popülasyonda görülme sıklığı 1:5000-10000'dir. Kızlarda, erkeklere göre daha siktir (3/1-23/1) (1).

**Etyolojik Nedenler:** Erkek olgularda organik patoloji saptanma olasılığı kız olgulara göre daha yüksektir. Genel olarak kız olguların %74'ü (15), erkek olguların %60'ı idiyoPATİKTİR (16). Santral sinir sisteminde en sık saptanan lezyon hipotalamik hamartomdur ve sıklıkla asemptomatiktirler. Hamartomlu olgularda erken puberte sıklıkla 4 yaşından önce bulgu verir ve tuber cinerium bölgesinde lokalizedir. Kontrastlı (godolonium) görüntümede kontrast tutmazlar. Erken puberte, santral (SEP) ve periferik (PEP) erken puberte olarak iki başlıkta değerlendirilebilir. Etyolojik nedenler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

#### Ayırıcı Tanı:

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

**Prematür telarş**, diğer ikincil cinsiyet özellikleri belirmeksizin kız olgularda 8 yaşından önce izole meme gelişiminin gözlenmesidir. Bu olguların büyüme temposu normaldir, kemik yaşları ileri değildir (<2SD), over ve uterus hacimleri prepubertal boyutlardadır, GnRH testine FSH baskın yanıt alınmaktadır. Nedeni tam bilinmemektedir. Normalden hafif yüksek östrojen düzeylerinin, normal düzeydeki östrojene artmış meme hassasiyetinin bir neden olabileceği öne sürülmüştür (1). Prematür telarş olgularının tedavi edilmesine gerek yoktur, uzun dönem izlemde nihai boy üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Olguların %60'ında klinik bulgularda gerileme gözlenirken (17), %14-19'ü SEP'e ilerleme gösterebilmektedir (17-19). Bu nedenle klinik izlem önemlidir.

**Öykü:** Etkilenen çocukların ebeveynlerinde pubertal bulguların başlama zamanı, klinik seyri ve aile öyküsü ile ilgili sorgulama yapılmalıdır. Son 6-12 aylık uzama hızı kayıt edilmelidir. Fizik muayenede, antropometrik ve pubertal bulgular kayıt edilmelidir (1).

**Klinik Bulgular:** Erken pubertenin çocuk üzerinde fiziksel ve psikolojik etkileri vardır. Bu etkiler, ebeveynde anksiyeteye neden olmaktadır (1). Erken pubertede gözlenen klinik bulgular hızlıdır [kemik yaşı hızlı ilerler (kemik yaşı takvim yaşına göre >2SD), meme gelişiminde hızlı evre atlama, büyüme temposunda hızlanma gözlenir]. Fizik muayenede, Tanner'e göre meme gelişiminin evresi, klinik seyri, ilave bulguları (menstruasyon, akne, yağlı cilt, ereksiyon, nokturnal emisyon) kayıt edilmelidir. Santral erken puberte tanısı için tanısal kriterler **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

**Tablo 1** Erken pubertenin olası nedenleri

Varyant	Nedenler
<b>Santral (GnRH bağımlı) erken puberte</b>	
İdiyopatik gerçek erken puberte	Sporadik veya ailesel
Santral sinir sistemi tümörlerine ikincil	Optik gliom, astrositom, kraniofaringiom, epandimom, gliom, medulloblastom, LH salgılayan adenom, pinealoma
Santral sinir sistemi bozukluklarına ikincil	Hipotalamik hamartom, konjenital anomaliler (araknoid veya suprasellar kist, hidrosefali, meningomyelosele, septo-optik displazi, boş sella sendromu)
Adrenal ve gonad kaynaklı cinsiyet steroidlerine uzun süreli maruziyet	Konjenital adrenal hiperplazi McCune Allbright sendromu Ailesel testotoksikozis (LH reseptörünün aktive edici mutasyonu)
Geriye dönüşümlü nedenler	Bası (abse, hidrosefali)
<b>Periferik (GnRH bağımsız) erken puberte</b>	
Tümörlere ikincil	Gonadotropin salgılayan tümörler, koryokarsinom, koryoepitelyoma, teratom, disgerminom, hepatom, hepatoblastoma Adrenal sex steroid tümörler; adenom, karsinom Over tümörleri; granüloza hücreli tümörler, teka hücreli tümörler Testiküler tümörler: leydig hücreli tümörler Konjenital adrenal hiperplazi (erkek) Ailesel testotoksikozis McCune allbright sendromu
Geriye dönüşümlü	Kronik primer hipotiroidizm, ekzojen seks steroid alımı, over kistleri
<b>Normal varyant puberte bozuklukları</b>	
Prematür telarş, prematür pubarş, prematür izole menarş	

**Tablo 2** Santral erken puberte için tanısal kriterler

Klinik
--------

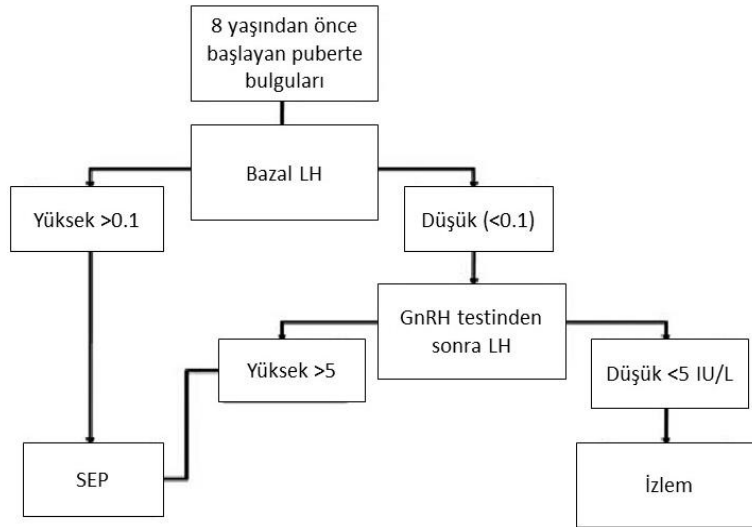
- Erkeklerde 9 yaş, kızlarda 8 yaşından ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi
- Kızlarda meme gelişiminin Tanner'e göre  $\geq$  evre 2 ve uterus uzun eksen çapının artmış ( $\geq 3.6$  cm) olması
- Erkeklerde testis volümünün  $\geq 4$  mL olması
- Kemik yaşının takvim yaşına göre  $>2$  SD ileri olması
- Bazal ve uyarılmış LH düzeylerinin yüksek saptanması (**Şekil 1**)
- Pelvik ultrasonografide over ve uterus volümleri pubertal boyutlarda olması Kemik yaşı takvim yaşına göre  $>2$ SD ilerde olması
- İlave bulgular eşlik ediyor olması (menstruasyon, vajinal akıntı, akne, yağlı cilt, erkeklerde noktürnal emisyon)

#### Biyokimyasal

- Bazal ve uyarılmış LH düzeyinin yüksek saptanması

**Laboratuvar ve tanısal yöntemler:** Erken puberte tanısı için cinsiyet steroidleri (östrojen, testosteron), LH ve FSH bazal tanısal tetkikler olarak öncelikli olarak istenmelidir. Şüpheli olgularda tanıyı doğrulamak için GnRH (gonadotropin uyarıcı hormon) testi ile uyarılmış FSH ve LH düzeylerine bakılmalıdır (1).

Puberte gelişimine neden olacak ikincil nedenlerin ekarte edilmesi amacıyla, tiroit fonksiyon testlerine, pubarşi olanlara konjenital adrenal hiperplazinin ekarte edilmesi amacıyla sabah erken saatte 17-OH progesteron düzeyine bakılmalıdır (1).



**Şekil 1** SEP tanısında laboratuvar olarak tanısal yaklaşım (LH için ölçüm yöntemi kemilüminisans)

#### GnRH (LHRH) testi

Santral ve periferik erken pubertenin ayırıcı tanısında ve/veya prematür telarştan ayırt etmek için kullanılabilir testtir. Bu testte, GnRH IV puşe olarak verildikten sonra 0, 15, 30, 45, 60 ve 90 dakikalarda LH ve FSH düzeylerine bakılarak hipotalamo-hipofizer gonadal aktivasyon değerlendirilmektedir. Gerçek SEP'te LH baskın yanıt alınmaktadır. Her laboratuvar hormon analizlerinde farklı ölçüm metodları kullanılmaktadır. Laboratuvarın kullandığı ölçüm metoduna göre (fluorometrik, kemilüminesans, radyoimmunosay v.s) zirve LH "cut-off" değerleri değişkenlik göstermektedir.

**Kemik Yaşı Tayini:** Kemik yaşı tayini için sol el ve el bileği kullanılmaktadır. Kemik yaşı Greulich-Pyle ve Tanner-Whitehouse metoduna göre değerlendirilmektedir. Kemik yaşı takvim yaşına göre >2SD ileri veya kemik yaşının takvim yaşına oranı >1 ise ilerleyici SEP'in bir bulgusu olarak değerlendirilebilir.

### **Pelvik USG:**

SEP tanısı için pelvik ve abdominal USG ile over, uterus ve adrenal bezin boyutlarının değerlendirilmesi olası patolojiler (adrenal tümör, over tümörü, over kist v.s) açısından önemlidir (1). Uterus uzun eksen çapının >36 mm ve uterus volümünün >1,8 mL olmasının duyarlılık ve özgünlüğünün SEP tanısında %100 olduğu bildirilirken, over volümleri için ise >1,2 ml değerinin alınmasının SEP tanısı için özgünlüğün %95, duyarlılığın %82 olduğu bildirilmiştir (20).

### **Santral erken pubertede tedavi endikasyonları**

Santral erken pubertede tedavi endikasyonları Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3** Santral erken puberte için GnRH analog tedavi endikasyonları

<b>Tam klinik santral erken puberte (GnRH testine abartılı LH yanıtı)</b>
<b>ve</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Takvim yaşı kızlarda &lt;7 yaş ve erkeklerde &lt;8 yaş</li><li>• Kemik yaşı takvim yaşına göre &gt;2SD ileri</li><li>• Nihai boyun (kemik yaşına göre) &lt;2SD (10 cm) olması veya hedef boydan çok kısa olması veya &lt;150 cm</li><li>• Büyüme potansiyelinin hızla bozulması ve pubertal bulguların hızlı ilerlemesi (ekografik olarak &lt;9 yaşından önce menarş göreceğinin öngörülmesi)</li></ul>
<b>veya</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ağır psikolojik rahatsızlık veya davranışsal sebepler (mental retardasyon, emosyonel immaturite, davranışsal bozukluk)</li></ul>

### **Tedavi:**

#### **Tedavideki temel amaçlar (1):**

1. Pubertal gelişimin baskılanması
2. İkincil cinsiyet özelliklerinin durdurulması ve gerilemesinin sağlanması
3. Erken menarşın ve seksüel aktivitenin önlenmesi
4. İskelet maturasyonunun geciktirilmesi
5. Epifizlerin kapanmasının geciktirilmesi ile final (nihai) boyun korunması
6. Psikososyal ve davranışsal problemlerin önüne geçilmesi
7. Biliniyorsa altta yatan nedenin tedavi edilmesi
8. Psikososyal iyilik durumunun sağlanması

## GnRH Analog Tedavisi

SEP temel tedavisi organik patoloji dışında farmakolojik tedavidir. Organik patolojilerde de temel tedavi nedene yönelik yapılmalıdır. Tedavi kararı, klinik bulgulara, klinik izleme, görüntüleme ve (kemik yaşı, pelvik ultrasonografi) laboratuvar sonuçlarına göre verilmelidir. SEP tedavisinde pubertenin durdurulması amacıyla GnRH analogları kullanılmaktadır (cilt altı, intranazal sprey, kas içi). Günlük veya depo olarak uygulandığı için serumda sabit konsantrasyon oluşturarak, hipofiz bölgesinde GnRH tedavisine bir süre sonra duyarsızlık (hipofizer GnRH reseptörlerinde *downregülasyon*) geliştirmektedir. Hipofizer FSH ve LH salınımı baskılanmaktadır. Medikal tedavide en sık kullanılan GnRH analogları triptorelin ve leuprolid asetattır. Düzenli kullanmak etkinlik açısından önemlidir. Bunların, uzun etkili depo formları cilt-altı tedavisine göre daha etkindir ve hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir(1).

### Tedavi ile beklenen olumlu etkiler

GnRH analog tedavisi ile hipofiz-gonad eksenini üzerindeki baskılayıcı etki ilk 6 ay içinde gözlenmektedir. Bu tedavi ile östradiol ve testosteron düzeyleri prepubertal seviyeye inmekte, pubertal gelişim bulguları durmakta veya gerilemekte, büyüme hızının temposu ve kemik maturasyon hızı yavaşlamaktadır (1).

### Tedavi altında gelişebilecek olası yan etkiler

Tedavi esnasında, aşağıda belirtilen yan etkiler minimumdur ve birçok hasta tarafından tolere edilebilir etkilerdir. Bunlar (1);

- **Vajinal kanama**, İlk GnRH enjeksiyonundan sonra artan LH ve seks steroidlerinin etkisi ile geçici vajinal çekilme kanaması gözlenebilir.
- **Cilt bulguları**, Kas içi enjeksiyon bölgelerinde endürasyon, eritem ve steril abse gelişebilir (%3-13)
- **Menopozal bulgular**, uykusuzluk, duygu-durum değişikliği, bulantı, sıcak basmaları, baş ağrısı gibi bulgulardır ve nadiren gözlenmektedir.
- **Kilo artışı**, GnRH analog tedavisinin kilo artışına neden olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte vücut ağırlığına etkisi olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (23-25).

### Tedavinin izlemi

Aşağıda özetlenmiştir (1).

- Final boya ulaşıncaya kadar belirli aralıklarla vücut ağırlığı, boy, büyüme temposu, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi takip edilmelidir.
- Tedavi etkinliğini değerlendirmek için enjeksiyon öncesi her iki cinsiyette bazal LH (26), erkeklerde total testosteron bakılmalıdır. Erkek olgularda total testosteron tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılırken, kızlarda östradiol kullanılması önerilmemektedir.
- Tedavi başladıktan 6 ay sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek için GnRH uyarı testi ve pelvik USG ile over ve uterus boyutları değerlendirilmelidir (1, 27).
- Klinik izlemede, pubertesi baskılanamayan veya tedavi uyumsuzluğundan şüphelenilen olgularda GnRH uyarı testleri ile zirve LH yanıtı ile hipofiz-gonad aksı değerlendirilmelidir.
- Kemik maturasyonu için yıllık kemik yaşı tayini yapılmalıdır
- GnRH analog tedavisi ile baskılanma sağlanamayan olgularda önce doz artışı, gerekirse 28 günlük sürenin 21 güne düşürülmesi denenebilir.

- **Tedavinin sonlandırılması**

Tedavinin sonlandırılma zamanı tartışmalıdır. Klinik parametreler, kemik yaşı, takvim yaşı ve hedef boya ulaşma potansiyeli tedavi sonlandırılmasında önemli kriterlerdir. Nihai boy kazanımının en iyi olduğu sonlandırma kriteri olarak takvim yaşının kızlarda 11 yıla, kemik yaşının 12-12,5 yıla ulaşmasıdır. Erkek SEP olgularında ise kemik yaşının 13 ulaşması tedavi kesilmesi için bir kriterdir (1).

### **Tedavi sonrası izlem**

Tedavinin kesilmesi ile hipotalamo-hipofizer eksen kısa sürede normale dönmektedir. Tedavinin sonlanmasından birkaç ay sonra GnRH testine pubertal düzeylerde LH yanıt alınmaktadır. GnRH analog tedavisi kesildikten sonra GnRH testine pubertal yanıt alınmaya kadar 6 ay aralarla GnRH testinin yapılması önerilmektedir. Tedavi kesildikten ortalama 12-15 ay sonra kız olgularda sıklıkla menarş gözlenmektedir (1).

### **Sonuç ve Özet**

1. Kızlarda 8 yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerinin belirmesi (meme gelişimi >Evre 2), erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün >4 ml aşması erken puberte olarak tanımlanmaktadır.
2. Erkeklerde SEP'in en sık nedeni organik bir patoloji iken, kızlarda neden sıklıkla idiyopattir.
3. Tedavi etyolojik nedene göre yapılmalıdır.
4. İdiyopatik nedenli olgularda temel tedavi GnRH analog tedavisidir.
5. Bu tedavi kızlarda kemik yaşı 12-12,5 yaşa, erkeklerde kemik yaşı 13 yaşa ulaştığında kesilmektedir.

## **Bölüm 3**

### **Gecikmiş Puberte**

#### **Öğrenme Hedefleri**

1. Gecikmiş pubertenin kız ve erkek cinsiyette tanımlayabilme
2. Klinik bulgular ile belirli tanıları düşünebilme
3. Tetkiklerini planlayabilme

**Tanım:** Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşa ulaşılmasına karşın, ikincil cinsiyet özelliklerinin (kızlarda meme gelişiminin, erkeklerde testis hacimlerinin  $\geq 4\text{mL}$ ) başlamamış olması olarak tanımlanır. Bir ergen kızın 16 yaşını bitirmiş olmasına veya meme gelişiminin (telarş) başlamasından sonra 5 yıl geçmesine rağmen menarşın başlamamış olması da gecikmiş puberte ve primer amenore olarak tanımlanır (2, 5).

**İnsidansı:** Gecikmiş puberte insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yukarıdaki kriterler kullanıldığında sağlıklı adolesanların yaklaşık %2,5'i gecikmiş puberte olgusu olarak değerlendirilmektedir. Puberte gecikmesi erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha sık görülmektedir (28).

**Etyolojik Nedenler:** Puberte gecikmesi, olguların çoğunda altta yatan bir neden olmaksızın normal pubertenin geç başlaması şeklindedir ve yapısal puberte gecikmesi olarak adlandırılır. Bununla birlikte puberte gecikmesi olan tüm olgular pediatrik endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek genetik, hipotalamik, hipofizer, gonadal ve sistemik hastalıklar açısından araştırılmalıdır (5). Gecikmiş puberte pubertal yetersizlik ve pubertal gecikme (hipergonadotropik ve hipogonadotropik hipoadizm) olarak iki başlıkta değerlendirilebilir. Etyolojik nedenler **Tablo 1'de** özetlenmiştir.



**Tablo 1** Gecikmiş puberte ve pubertal yetersizlik nedenleri

**A-Gecikmiş puberte**

1. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi
2. Kronik hastalıklara ikincil
  - a. Anoreksiya nevroza
  - b. Astım
  - c. Santral sinir sistemi bozuklukları (langerhans hücreli histiositoz, konjenital bozukluklar)
  - d. Kollajen doku hastalıkları
  - e. Endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, hipertiroidizm, hiperandrojenizm, hiperkortizolizm, hiperprolaktinemi, tip 1 diyabetes mellitus)
  - f. Gastrointestinal hastalıklar (çöliac hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis, kronik karaciğer hastalığı)
  - g. Hematolojik/onkolojik hastalıklar (radyoterapi ve kemoterapi sonrası ve beta-talasemi)
  - h. Böbrek hastalıkları (kronik böbrek yetersizliği)
  - i. Yoğun egzersiz
  - j. Stress

**B-Pubertal Yetersizlik**

**I. Hipogonadotropik Hipogonadizm**

- a. İdiyopatik
- b. Sendromik nedenler (Kallmann, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedel)
- c. Hipopituitarizm (izole LH ve FSH yetersizliği, panhipopituitarizm (HESX1, LHX3, PROP1 gen mutasyonları), hipofiz hipoplazisi)
- d. Santral sinir sisteminin konjenital anormallikleri
- e. Santral sinir sistemi tümörleri (Langerhans hücreli histiyozis, kraniofarangioma, prolaktinoma v.s)

**II. Hipergonadotropik Hipogonadizm**

- a. Konjenital
  - i. Gonadal disgenezi
  - ii. Androjen reseptör veya sentez kusuru
  - iii. Anorşi veya inmemiş testis
  - iv. Sendromlar (Klinefelter, Turner, Noonan, Alström, Steiner myotonik, v.s)

**III. Hipo/Hipergonadotropik hipogonadizm**

- b. İkincil
  - i. Cerrahi
  - ii. Kemoterapi/Radyoterapi
  - iii. Travma, Tümörler, Enfeksiyonlar
  - iv. Granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz),
  - v. Vazküler malformasyonlar

## Yapısal (konstitusyonel) puberte gecikmesi

Erkeklerdeki puberte gecikmesinin en sık nedenidir. Bu çocuklarda, yaşamın 6. ayından sonra büyüme temposu yavaşlar, 2-3 yaş civarında boy 3p ve/veya 3-10p seviyesine ulaşır. Bu yaştan itibaren boy bu persentilden sapma göstermeden puberteye gireceği yaşa kadar devam eder. Puberteye yaşlarına göre geç girerler, puberteye girmeleri ile üst persentil değerlerine (genetik persentiline) geçiş gösterirler. Kemik yaşı takvim yaşlarından ortalama 2-4 yıl geridir. Kemik yaşları kızlarda 11 yaş, erkeklerde 12 yaşına ulaştığında genellikle pubertal bulguları kendiliğinden başlar ve normal seyrinde ilerler. Pubertal büyüme hamlesi ile genellikle hedef (genetik) boy yakalanır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları tamamen normaldir ve altta yatan sistemik bir hastalık bulgusu yoktur. Gecikmiş puberte öyküsü olan bireylerin varlığı, ince vücut yapısı, adrenarşta gecikmenin eşlik etmesi tanıyı destekler (29). Yapısal puberte gecikmesi olan olgular tedavi edilmeseler dahi takvim yaşları 18 yaşa ulaştığında ikincil cinsiyet özellikleri genellikle kendiliğinden gelişir (30). İzole hipogonadotropik hipogonadizmden ayırt ettirecek kesin bir laboratuvar testi yoktur; genellikle uzun süreli izlemde pubertenin kendiliğinden başladığının görülmesi ile anlaşılır. Pubertal indüksiyona verilen klinik yanıt tanısız süreçte önemli rol oynamaktadır (31).

## Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipotalamustan GnRH veya hipofizden FSH ve LH salınımının olmaması veya azalması sonucu ortaya çıkan kalıcı bir bozukluktur. Yapısal büyüme gecikmesi olgularının aksine izole gonadotropin eksikliği olgularında pubertal büyüme hamlesine kadar boy normaldir (30). Hipotalamo-hipofizer bölgeye uygulanan yüksek doz radyoterapi, tedaviden 6-18 ay sonra başlayan gonadotropin eksikliğine yol açabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (31, 32).

**İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm:** Bilinmeyen bir nedenle gonadotropinlerin salgılanmasında yetersizlik sonucu ortaya çıkar. Büyüme hormonu salgısı normal olduğundan bu olgular puberte yaşına kadar normal boyda olur, puberte gecikmesiyle birlikte kemik maturasyonu da gecikir. Erkek çocuklar yenidoğan döneminde kriptorşidizm ve mikropenis (gergin penis boyu <2,5 cm) ile tanı alabilirler. Kızlarda puberte gecikmesi dışında klinik bulgu yoktur.

**Kallmann sendromu,** anosmi ve/veya hiposmi ile hipogonadotropik hipogonadizm birlikteliği olarak tanımlanır. Erkeklerde kızlara göre 5 kat fazla görülür. Olguların çoğu sporadik olmakla birlikte, X'e bağlı resesif, otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtılan ailesel formlar da mevcuttur. Kallmann sendromundan sorumlu genler *KALI*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* ve *PROK2* genleridir.

**Normosmik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm,** anosmi/hiposmisi olmayan hipogonadotropik hipogonadizm olgularını kapsar. Günümüze kadar tanımlanmış genler bu olguların ancak %30 kadarını açıklamaktadır, bu nedenle henüz tanımlanmamış genlerin varlığı güçlü bir olasılık olarak kabul görmektedir. *KISS1/KISS1R* (GPR54) sistemi, *GNRH1*, *GNRHR*, *TAC3*, *TACR3*, *FSH(β)*, *LH(β)*, *DAX1*, *SF1*, *PC1*, *leptin* ve *leptin reseptör* genlerinin mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili genlerdir (33).

## Hipergonadotropik hipogonadizm

Gonad yetersizliğinde, gonadal cins steroidlerinin negatif geri bildirim etkisinin olmamasına bağlı olarak gonadotropinler yüksektir. Kız ve erkek cinsiyette hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri **Tablo 2** ve **3**'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Kızlarda hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri

<b>Kromozomal anormallikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Turner sendromu</li><li>• Karma gonad disgenezisi (45 X/46 XY)</li></ul>
<b>Gonadın gelişimsel anomalileri ve sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Over disgenezisi</li><li>• Perrault sendromu</li><li>• Maximilian sendromu</li><li>• Pober sendromu</li><li>• Quayle-Copeland sendromu</li><li>• Malouf sendromu</li></ul>
<b>Steroid sentez ve etki bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• FSH/LH <math>\beta</math> subunit inaktive edici mutasyonu</li><li>• FSH/LH reseptör inaktive edici mutasyonu</li><li>• Psödohipoparatiroidizm tip IA</li><li>• SF1, STAR, CYP11A2, CYP17, aromataz, 17B2HSD mutasyonu</li><li>• Androjen duyarsızlık sendromu, 5 <math>\alpha</math> redüktaz eksikliği</li></ul>
<b>Over direnci sendromu</b>
<b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün ooforit</li><li>• Radyoterapi</li><li>• Kemoterapi</li><li>• Galaktozemi</li><li>• Travma</li><li>• Polikistik over sendromu</li></ul>

**Tablo 3.** Erkeklerde hipergonadotropik hipogonadizm nedenleri

<b>Kromozomal anormallikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Karma gonad disgenezisi (46 XY/45 X)</li></ul>
<b>Testiküler disgenezi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• SRY, SOX9, SF1, WT1, DMRT1, ATRX genlerinde mutasyonlar</li></ul>
<b>Steroid sentez ve etki bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• LH beta subunit inaktive edici mutasyonu</li><li>• LH reseptör mutasyonu</li><li>• SF1, STAR, CYP11A,</li></ul>
<b>Sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Noonan sendromu</li><li>• Robinow sendromu</li></ul>
<b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vanishing testis</li><li>• Kriptorşidizm</li><li>• Sertoli-cell-only sendromu</li><li>• Testiküler gerileme sendromu</li><li>• Kemoterapi</li><li>• Radyoterapi</li><li>• Orşit</li><li>• Siroz</li><li>• Kronik böbrek yetmezliği</li><li>• Travma</li></ul>

**Kleinfelter sendromu:** Erkek çocuklarda hipergonadotropik hipogonadizmin en sık nedenidir (1/1000). Vakaların 2/3'ünde karyotip 47, XXY iken, mozaik (46 ,XY/47,XXY) veya varyant (48, XXXY; 49 XXXXY) formlar da görülebilir. Puberte öncesinde hastaların üst/alt segment oranları azalmış, testisleri küçüktür. Gelişme geriliği ve davranış problemleri sık görülür. Seminifer tübüller disgenetiktir. Leydig hücre fonksiyonları ve testosteron üretimi puberteyi başlatmak için yeterlidir; bu nedenle genellikle pubertede gecikme olmaz. Puberte başladıktan sonra hyalinizasyona bağlı olarak leydig hücre fonksiyonları da bozulmaktadır. Testisler sert ve küçüktür, testis uzun çapı nadiren 3,5 cm'ye ulaşır, serum gonadotropin düzeyleri yükselir, puberte tamamlanamaz, spermatogenez bozulmuştur. Mozaik olgularda spontan fertilité görülebilir. Bu olgular, çocuk endokrinolojisi merkezlerinde pubertal dönemde gelişen jinekomasti nedeniyle tanı alırlarken, sıklıkla üroloji kliniklerinde infertilite nedeniyle araştırılırken tanı almaktadırlar. Diğer sekonder cinsiyet özellikleri leydig hücre fonksiyonuna bağlı olarak farklı düzeylerde gelişmiştir (34).

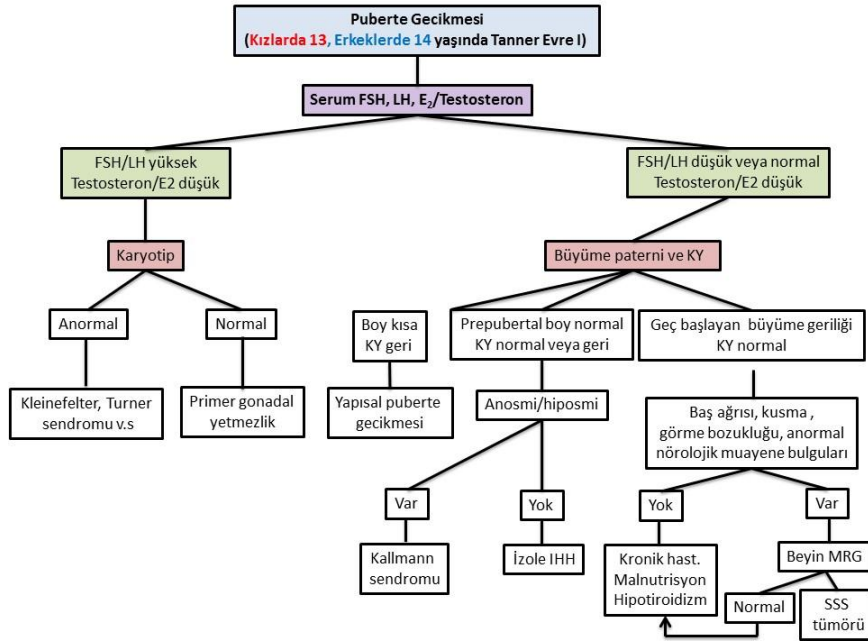
**Turner sendromu:** Kızlarda hipergonadotropik hipogonadizmin en sık nedenidir (1/2500). X kromozomlarından birinin tam veya kısmi kaybı söz konusudur. Yele boyun, düşük ense saç çizgisi, taşıma açısının genişliği (*cubitus valgus*), yüksek damak, meme başlarında ayrıklık ve boy kısalığı temel fenotipik özellikleridir. Prenatal tanı konabildiği gibi, postnatal dönemde el ve ayaklarda ödem, ensede yele boyun ve düşük saç çizgisinin varlığında, prepubertal dönemde boy kısalığı ve/veya fenotipik bulgular varlığında, pubertal dönemde boy kısalığı ve/veya fenotipik bulgularla birlikte puberte gecikmesi söz konusu ise Turner sendromu düşünülmelidir. Kardiyak (aort koarktasyonu, biskupit aort stenozu v.s), renal (atnalı böbrek, çift toplayıcı sistem v.s), iskelet sistemi patolojileri (skolyoz, kifoz v.s), otoimmün hastalıklar (coeliac, diyabet, tirodit v.s) eşlik edebilir. Gonadları germ hücresi içermeyen fibröz dokudan ibaret bant gonad şeklinde olduğundan Turner sendromu olguları infertildir. Boy kısalığı ile başvuran tüm kız olgularda fenotipik bulgular olmasa da Turner sendromu ayırıcı tanıda düşünülmeli ve karyotip analizi yapılmalıdır.

**Öykü:** Puberte gecikmesi nedeniyle başvuran olgularda doğumsal genital anormallik olup olmadığı araştırılmalı, erkeklerde yenidoğan döneminde kriptorşidizm ve mikropenis öyküsü sorgulanmalıdır. Doğum öyküsü, prezentasyon şekli, yenidoğan döneminde hipoglisemi varlığı irdelenmelidir. Beslenme, büyüme, nörolojik bulgular, anosmi, kabakulak, orşit, travma, kemoterapi ve radyoterapi hikayesi ayrıntılı sorgulanmalı, egzersiz yoğunluğu, kronik sistemik hastalıklar, testosteron sentezini bloke eden ilaçların (spironolakton, siproteron, marijuana, heroin ve methadon) kullanımı sorgulanmalı, anoreksiya, blumia ve stres açısından psikolojik değerlendirme yapılmalı, ailede gecikmiş puberte öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir.

**Klinik bulgular:** Tüm hastalarda antropometrik ölçümler ve genital muayene dikkatle yapılmalıdır. Kızlarda Turner sendromu bulgularının araştırılması, meme gelişiminin ve vajinal mukozanın maturasyonunun değerlendirilmesi, adrenal ya da over kaynaklı olabilecek androjenizasyonun belirlenmesi önemlidir. Erkeklerde testislerin yerleşimi, kıvamı, büyüklüğünün değerlendirilmesi, mikropenis ve hipospadiasın araştırılması gerekir. Önikoid vücut yapısı, jinekomasti, küçük ya da sert testisler Kleinfelter sendromunu akla getirmelidir.

**Laboratuvar ve tanısal yöntemler:** Fizik muayene ve öykü ile tanı konulamayan gecikmiş puberte olgularında tanısal araştırmalar gonadotropin (FSH, LH) düzeylerinin değerlendirilmesi ile başlar. Gonadotropin düzeylerinin arttığı olgularda primer gonadal yetersizlik söz konusu iken, gonadotropin düzeyleri normal veya düşük saptanan olgularda hipogonadotropik hipogonadizm veya yapısal puberte gecikmesi düşünülmelidir. **Şekil 2'**de

kız ve erkek çocuklarda gecikmiş pubertenin değerlendirilmesi için tanısal algoritm verilmiştir.



Şekil 2. Kız ve erkek çocuklarda gecikmiş puberte için tanısal algoritm

FSH, folikül uyarıcı hormon; LH, luteinize edici hormon; E<sub>2</sub>, östradiol; KY, kemik yaşı; IHH, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; SSS, santral sinir sistemi

**Bazal tetkikler;** Puberte gecikmesi olan her olguda kronik hastalıklar açısından tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar incelemesi yapılmalıdır.

**Bazal hormonal inceleme;** Gecikmiş pubertesi olan olgularda FSH, LH, total testosteron (erkek), östradiol (kız), prolaktin düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri alınır.

**LHRH testi;** Bazal gonadotropin düzeylerinin normal veya düşük olduğu olgularda hipogonadotropik hipogonadizm ve yapısal puberte gecikmesinin ayırıcı tanısı için GnRH (LHRH) veya GnRH agonistlerine LH yanıtı değerlendirilir. LHRH testine yanıt olarak LH düzeyinin artması yapısal puberte gecikmesi lehine değerlendirilir. Ancak bazı yapısal puberte gecikmesi olgularında da LHRH testine prepubertal yanıt alınabilmektedir. Bu iki durumu ayırt edici bir test değildir. LHRH testine pubertal LH yanıtını takip eden aylar içinde ikincil cinsiyet özellikleri gelişmeye başlar.

**Karyotip analizi;** Sendromik olan olgularda karyotip tayini yapılmalıdır.

**Radyolojik inceleme;**

**Ultrasonografi;** Gecikmiş puberte ile başvuran kız çocuklarda pelvik USG ile over ve uterus boyutlarının değerlendirilmesi önemlidir.

**Kemik yaşı tayini;** Pubertenin başlama zamanı takvim yaşından ziyade kemik yaşı ile ilişkili olduğundan tüm olgulara sol el bilek grafisi çekilerek Greulich-Pyle atlasına göre kemik yaşı tayini yapılmalıdır. Kemik yaşı puberte gecikmesi olan olgularda sıklıkla geridir.

**Santral sinir sistemi görüntülemesi;** Baş ağrısı, kusma, görme bozukluğu, anormal nörolojik muayene bulguları veya diğer hormon eksikliklerinin eşlik ettiği hipogonadotropik

hipogonadizm olgularında santral sinir sisteminde tümör veya konjenital defekt düşünülerek beyin görüntülemesi (manyetik rezonans görüntüleme) yapılmalıdır. Kallmann sendromlu olgularda koku duyusunun değerlendirilmesinde subjektif ve objektif koku testlerinin yanısıra olfaktor bölgenin görüntülenmesi de önemlidir. Osteoporoz açısından kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmelidir.

**Diğer tetkikler;** Seminal sıvının incelenmesi tanıda yardımcı olabilir. Azoospermi veya oligospermi varsa testis biyopsisi bulguları faydalı olabilir.

### **Tedavi:**

**1. Yapısal puberte gecikmesinde tedavi:** Pubertenin normal bir şekilde kendiliğinden gelişeceği hasta ve ailesine anlatılmalıdır. Bu olgularda boy kısalığı ve ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmemesi psikolojik sorunlara yol açabilir. Takvim yaşı >14, kemik yaşı >12 yaş olduğunda 3-6 ay süre ile düşük doz depo testosteron (50-100 mg/ay) ile kısa süreli pubertal indüksiyon denebilir. Bu tedavi ile ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve boy uzamasında hafif bir ivme kazanılması psikososyal stresi ortadan kaldırır (31). Üç aylık tedaviden sonra 3-6 ay ara verilerek pubertede ilerleme olup olmadığına (testis volümünde artış) bakılır; pubertal süreçte ilerleme yoksa pubertal indüksiyon ikinci kez denenebilir. Yapısal puberte gecikmesi düşünülen olgulara sürekli testosteron tedavisi kemik yaşını ilerleterek erişkin boy potansiyelini azaltacağından verilmemelidir.

**2. Kalıcı hipogonadizmde tedavi:** Kalıcı hipogonadizmi olan kız ve erkek çocuklara uygun yaşa geldiklerinde normal pubertal süreci taklit edecek şekilde düşük dozlarda hormon replasman tedavisi başlanarak erişkin dozlara çıkılmalıdır.

**Erkek çocuklarda,** hormon replasman tedavisine takvim yaşı 12-14 yaşlarında başlanır. Tedavide intramüsküler depo testosteron enanthate veya cypionate, testosteron yama, testosteron jel veya oral testosteron undecanoate kullanılabilir.

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkek olgularda testosteron tedavisi ile ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi sağlanabilmekle birlikte, testislerde büyüme ve fertilitate sağlanamaz. Fonksiyonel testisi olan olgularda hCG (insan koryonik gonadotropin) tedavisi testosteroon alternatif olarak kullanılabilir. Bu olgularda fertilitenin sağlanması için GnRH veya gonadotropinlerin replasmanı gerekir.

Hipergonadotropik hipogonadizmi olan olgularda fertilitate genellikle mümkün değildir. XY gonad disgenezisi olgularında ve Y materyali taşıyan Turner sendromlu olgularda gonadoblastom ve germ hücreli tümör riski nedeniyle gonadektomi yapılmalıdır.

**Kız çocuklarda,** östrojen tedavisine takvim yaşı 10-12 yaşlarında başlanır. Tedaviye düşük doz östrojen tedavisiyle başlanarak 6-12 ayda bir doz artırılarak iki yılda erişkin dozuna çıkarılır. En az 1-2 yıllık östrojen tedavisi ile yeterli meme gelişimi sağlandıktan sonra veya dökülme kanamasından sonra progesteron da tedaviye eklenerek siklik tedaviye geçilir. Siklik tedavi ile menstruasyonlar sağlandığı gibi hastalar endometriyum kanserinden de korunabilir.

## Sonuç ve Özet

1. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından sonra ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmemesi gecikmiş puberte olarak tanımlanmaktadır.
2. Puberte gecikmesi olan tüm olgular çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek genetik, hipotalamik, hipofizer, gonadal ve sistemik hastalıklar açısından araştırılmalıdır.
3. Gecikmiş puberte, erkek çocuklarda kızlara göre daha sık görülmekte olup, en sık nedeni yapısal puberte gecikmesidir.
4. Tedavi etyolojik nedene göre yapılır. Yapısal puberte gecikmesi olan erkek çocuklarda psikososyal stresi ortadan kaldırmak için kısa süreli düşük doz testosteron tedavisi verilerek puberte gelişimi izlenebilir.
5. Kalıcı hipogonadizmi olan kızlarda 10-12 yaşlarında, erkeklerde ise 12-14 yaşlarında östrojen ve testosteron tedavisine düşük dozlarda başlanır ve doz kademeli olarak artırılarak ikincil cinsiyet özelliklerinin normal fizyolojiye uygun olarak gelişmesi sağlanır.

## Kaynaklar

1. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
2. PA L. Puberty and Its Disorders. In: F L, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York, USA: Marcel Decker AG; 2003. p. 211-38.
3. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991 Mar;20(1):1-14.
4. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011;32(7):281-92.
5. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty-timing is everything! *J Pediatr Nurs*. 2005;20(2):75-82.
6. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):617-41.
7. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(1):62-8.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
9. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):8-14.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 ;45(239):13-23.

11. Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. In;Pescovitz OH, Eugster EA, Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management, 1 ed: Philadelphia,USA: Lipincott Williams and Wilkins; 2004.p.285-298.
12. Brook CG. Mechanism of puberty. *Horm Res.* 1999;51 Suppl 3:52-4.
13. L G. *Physiology of Puberty.* 17 ed: Philadelphia, Pennsylvania, USA, Saunders, Elsevier Science; 2004.
14. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr.* 2007;166(6):595-600.
15. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:695-701.
16. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:687-93.
17. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(3):180-3.
18. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini MA, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr.* 1995;126(1):11-4.
19. Lee CT, Tung YC, Tsai WY. Premature thelarche in Taiwanese girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(9):879-84.
20. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1995;154(3):182-6.
21. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* 1999;104(4 Pt 1):936-41.
22. Laron Z, Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:805-10.
23. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(5-6):304-11.



24. Yuan JN, Liang L, Cai XD, Li Z, Bai M, Gu CP. [Impact of gonadotropin-releasing hormone analogs on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty: a long-term follow-up study]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(11):896-9.
25. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Jr., Crigler JF, Jr., Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4480-8.
26. Kunz GJ, Sherman TI, Klein KO. Luteinizing hormone (LH) and estradiol suppression and growth in girls with central precocious puberty: is more suppression better? Are pre-injection LH levels useful in monitoring treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1189-98.
27. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4338-42.
28. Rosen DS, Foster C. Delayed puberty. *Pediatr Rev*. 2001;22(9):309-15.
29. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1613-20.
30. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. The physiology of puberty and its disorders. *Pediatr Ann*. 2012;41(4):e1-9.
31. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2002;16(1):139-51.
32. Achermann JC, Weiss J, Lee EJ, Jameson JL. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;20;179(1-2):89-96.
33. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet*. 2009 ;75(1):65-71.
34. McCabe MJ, Bancalari RE, Dattani MT. Diagnosis and evaluation of hypogonadism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;11 Suppl 2:214-29.

## BOY KISALIĞI VE BÜYÜME GERİLİĞİNE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Murat Aydın

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD*

Büyüme döllenme ile başlar epifiz plaklarının kapandığı ergenlik dönemine kadar devam eder. Çocuklar için en önemli sağlık göstergelerinden biri beklenen hızda büyüebilmesidir. Büyümenin uygun izlemi için ilk 6 ayda ayda bir; iki yaşına kadar 2 ayda bir; 6 yaşına kadar 6 ayda bir daha sonra yılda bir kez boyu ölçülmeli ve büyüme kartlarına işaretlenmelidir. Eğer çocuğun büyümesi yaşlarına göre geri kalıyorsa altta yatan bir hastalık olabileceği unutulmamalıdır.

### Normal Büyüme

Fizik inceleme sırasında saptanan boy ve takipteki bir çocuk için yıllık büyüme hızının hesaplanması büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli kriterlerdir. Ölçülen değerler o ülke için hazırlanan standart tablolar baz alınarak çocuğun durumu belirlenir (1).

Anne karnında geçirilen dönemde büyüme en hızlıdır. Gebeliğin 16-24 haftaları arasında büyüme hızı 125 cm/yıl'a ulaşabilir. Doğuma doğru büyüme hızı azalır, vücut ağırlığı artar. Doğumda boy ortalama 50 cm'dir. Büyüme hızı süt çocukluğu döneminde hala yüksek olmakla birlikte giderek azalır ilk yıl büyüme hızı yaklaşık 25 cm'dir. Dördüncü yaştan sonra bir plato çizer, ergenliğin hemen öncesinde en düşük hıza (4,5-5 cm/yıl) düşer. Ergenlikte seks hormonlarının da etkisiyle büyüme sıçraması görülür ve büyüme plaklarının kapanması ile son bulur (Tablo I, Şekil 1). Erkekler ergenliğe 1-2 yıl daha geç girdikleri ve ergenlik süresince kızlara göre 4-5 cm daha fazla boy kazandıkları için son boyları kızlara göre 12-13 cm daha uzundur.

Genellikle ilk 2 yaşa kadar büyüme etnik olarak fazla fark göstermeksizin sürer, iki yaşından sonra o toplum için ortalama değerlere ulaşır ve devam eder.

**Tablo I. Yaşlara göre yıllık büyüme hızları**

0 - 6 Ay	6 -12 Ay	1 - 2 Yaş	2 - 3 Yaş	3 - 4 Yaş	4 yaş- Ergenlik	Ergenlik *
15 - 16 cm	7 - 8 cm	10 - 12 cm	7 - 8 cm	6 - 7 cm	5,5 - 7 cm	20 – 30 cm ♂ 15 – 25 cm ♀

\* Süreç boyunca toplam boy kazanımı

## **Büyüme Etkileyen Faktörler (2-9)**

**Genetik Faktörler:** Anne ve babanın boylarını tayin eden genler çocuklara geçeceği için doğal olarak ebeveynleri kısa olan çocukların da kısa boylu olması beklenir. Ancak genetik faktörlerin tek başına belirleyici olmadıkları unutulmamalıdır. Ülkelerinde Avrupa ortalamasına göre daha kısa olan Japon'lar ortam ve beslenme biçimleri değiştiğinde daha uzun olabilmektedirler (10).

**Beslenme:** Döllenme ile kazanılan genetik boy potansiyelin gerçekleşebilmesi için dengeli ve yeterli beslenme şarttır. İntrauterin dönemden büyüme plaklarının kapandığı ana kadar büyüme yakından etkiler. Bu nedenle her kontrolde çocuğun ağırlığı ölçülmeli ve kartlara işlenmelidir. Boy kısalığının en sık nedeni kronik beslenme yetersizliğidir.

**Hormonal Faktörler:** Anne karnında büyüme etkileyen en önemli hormon insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleridir (IGF-I ve II). İzole tiroid hormon ya da büyüme hormonu eksikliği olan bebekler normal boyda doğarlar. Tiroid hormonu doğumdan itibaren tüm dönemlerde büyüme üzerinde etkindir. Büyüme hormonu da özellikle süt çocukluğundan itibaren büyüme güçlü bir şekilde etkiler. Bu iki hormondan herhangi birinin eksikliği halinde büyüme ciddi şekilde geri kalır. Ergenlikte seks hormonlarının özellikle estrojenin devreye girmesi ile büyüme sıçraması olur. Ancak yine estrojenin ağırlıklı etkisi ile büyüme plakları kapanır ve büyüme sonlanır.

**Kronik Hastalıklar:** Kronik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan metabolitlerin negatif etkisi ve alınan enerjinin büyük bir kısmının bu hastalıkların açtığı sorunlara harcanması nedeni ile büyüme geri kalır. Genellikle bu grupta yer alan hastaların beslenmeleri de yeterli değildir. Çocukluk çağında üst solunum yolları ve üriner sistem enfeksiyonlarının sık geçiriliyor olması da benzer nedenlerle büyüme kötü yönde etkileyebilir.

## **Boy Kısalığı ve Büyüme Geriliklerinin Nedenleri**

### **Normalin Varyantı Boy Kısalıkları**

Boy kısalıklarının önemli bir bölümü normalin varyantıdır. Bu grupta yer alan çocukların büyüme hızları normaldir. Bu nedenle büyüme geriliği değil, boy kısalığı olarak adlandırılırlar. Genellikle hedef boylarına ulaşırlar. Altta yatan patolojik bir neden yoktur (Tablo II).

**Yapısal boy kısalığı:** Büyüme temposunda bir yavaşlama söz konusudur. Anne- baba ve çocuğun hedef boyu normal sınırlardadır. Doğum boyları ve ağırlıkları normaldir. Yaşamın 3-6 aylarında büyüme yavaşlamaya başlar, 2-3 yaşa kadar 3 persentile yaklaşır hatta altına iner. Daha sonraki yaşlarda büyüme hızı persentil eğrilerine paralel seyrederek. Kemik yaşları takvim yaşına göre 2-3 yıl daha geri, boy yaşı ile kemik yaşı birbirine çok yakındır ( $TY > KY = BY$ ). Ölçülen boyları büyüme eğrilerinde kemik yaşına göre işaretlendiğinde hedef boylarına yakın persentilde oldukları görülecektir. Erkeklerde daha sık görülür. Sıklıkla iştahsız, abur-cubur ile beslenen zayıf çocuklardır. Ailede özellikle babada benzer öykü olabilir. Kemik yaşları geri olduğu için ergenlikleri de gecikir. Yaşıtlarının ergenliğe girip uzamalarının hızlandığı dönemde aralarındaki boy farkı iyice artar. Ergenlik bulguları da geciktiği için bu dönemi oldukça sıkıntılı geçirirler. Gecikmiş olsa da ergenlik döneminde normal büyüme sıçramasını yapıp, hedef boylarına ulaşırlar. Bu grupta yer çocuklarda yaşıtlarından kısa kalmaları ve

ergenlik bulgularının gecikmesi psikolojik sorunlara yol açmış, yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemiş ise büyümelerini ve ergenlik gelişimlerini hızlandırmak amacı ile 3-6 ay süreli düşük doz seks steroidleri verilebilir.

**Ailevi boy kısalığı:** Ebeveyn boyları Mendel kurallarına göre geçiş göstermese de anne ve baba boyları çocukların boyunu etkiler. Kısa anne ve babanın çocuklarının kısa olması beklenir. Hedef boyları genellikle 3 persentil civarındadır. Doğum ağırlıkları ve doğum boyları normal sınırlardadır. Süt çocukluğu döneminde kendi boy persentillerine iner ve bu persentile paralel büyüme hızı gösterirler. Kemik yaşları takvim yaşlarına göre normaldir (TY=KY>BY). Ergenliğe yaşları gibi zamanında girer ve büyüme sıçraması gösterirler. Hedef boylarını yakalasalarda son boyları kısadır.

**Ailevi + Yapısal boy kısalığı:** Her iki durumun karışımıdır. Bir başka anlatımla hedef boyları 3 persentil civarında hesaplanan ve birlikte yapısal boy kısalığı olan çocuklardır. Yalnız çocuk için değil ebeveynleri için de çok sıkıntılı bir durumdur. Ergenlikleri geciktiği için bu yaş döneminde sorunlar daha da artmıştır.

### **Patolojik Boy Kısalıkları**

Boyları 3 persentilin altında ve büyüme hızları düşük olan çocukları tanımlar. Patolojik boy kısalıklarını orantılı ve orantısız boy kısalıkları olarak incelemek ayırıcı tanıda kolaylık sağlar.

### **Tablo II: Boy kısalığı ve büyüme geriliği nedenleri**

#### **Patolojik olmayan boy kısalıkları (Normal varyantı) (% 70-80)**

Yapısal (Konstitüsyonel) boy kısalığı

Ailevi (Familyal, Genetik) boy kısalığı

Ailevi + Yapısal boy kısalığı

#### **Patolojik boy kısalıkları (%20-30)**

##### **Orantısız boy kısalıkları**

İskelet displazileri (Akondroplazi...)

Vitamin D dirençli (hipofosfatemik) riketsler

Ekstremitelerin ışınlanması (radyasyon hasarı)

##### **Orantılı boy kısalıkları**

Nutrisyonel büyüme geriliği

İntrauterin büyüme geriliği

Kromozom anomalileri (Down, Turner...)

Dismorfik sendromlar (Seckel, Russel-Silver, Noonan...)

Kronik hastalıklar (Kr.böbrek yetmezliği, Kr.hepatit, Talassemi...)

Sevki yoksunluğu sendromu

Endokrin nedenler (Büyüme hormonu eksikliği, Hipotiroidizm..)

## Büyümenin Değerlendirilmesi

Boy kısalığı ve büyüme geriliği terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Boy kısalığı, o an ölçülen boyun o yaş ve cinsiyet için ortalama boydan uzaklığını ifade eder. Büyüme geriliği ile daha çok büyüme hızının yetersizliği ifade edilmek istenir. Öyle ki boyu 3 percentilin altına inmemiş olsa da büyüme hızı düşük olduğu için percentil kaybeden çocukta büyüme geriliğinden söz edilir.

**Boy kısalığı:** Ölçülen boyun, o yaş ve cinsiyet için 3 percentilin altında olmasıdır. Standart sapma (SS) tabloları kullanılıyorsa ortalamanın -2 SS altı kısa boy olarak adlandırılır (Üç percentil istatistiksel olarak kabaca -2 SS'ye denk gelir). Boy, -3SS altında ise ağır boy kısalığı (cücelik) söz konusudur, çok büyük olasılıkla patolojik bir nedene bağlıdır.

**Büyüme geriliği:** Bir yıl boyunca kazanılan boy uzunluğunun (büyüme hızı) o yaş ve cinsiyet için -1 SS altında saptanması büyüme hızının yetersiz olduğunu gösterir. Büyüme hızlarının yaşlara göre alt sınırları Tablo III'de gösterilmektedir.

**Tablo III.** Yaşlara göre yetersiz yıllık büyüme hızları

1 - 2 Yaş	2 - 3 Yaş	3 - 4 Yaş	4 - Ergenlik	Ergenlik
<10 cm	<8 cm	<7 cm	<4,5 cm	<6 cm

## Öykü

Ailenin çocuğun büyümesi ile ilgili gözlemleri ve değerlendirmeleri dikkatle dinlenmelidir. Büyümesi yavaşladığı bir dönemden söz ediliyorsa o dönemde başka ne gibi sağlık sorunların olduğu sorulmalıdır. Ailenin sosyo-ekonomik durumu, olası ise evdeki huzur ortamı öğrenilmelidir. Ailede kısa boylu ve/veya ergenliğe geç giren üyelerin varlığı araştırılmalıdır.

Kısa boy yakınması ile getirilen hastanın ayırıcı tanısında boy kısalığının fark edildiği yaş önemlidir. Eğer bebekliğinden itibaren yaşlılarından küçük ise gebelik sırasında annenin beslenme durumu, ağırlık kazanımı, geçirdiği enfeksiyonlar, radyasyon öyküsü; gebelik süresi; doğum şekli, doğum sırasında hipoksi bulguları, doğum ağırlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Düşük doğum ağırlığı ile doğan (Small for Gestational Age=SGA) çocukların bir bölümü yakalama büyümesi (catch up growth) yapamaz ve yaşlılarından boy ve ağırlık olarak hep geride kalır.

Ayırıcı tanı için öncelikle sık karşılaşılan hastalıklar sorgulanmalıdır. Beslenme intrauterin dönemden itibaren büyüme üzerine çok etkilidir. Öyküde anne sütü aldığı süre, ek gıdalara geçiş yaşı, iştah durumu, bir günde tükettiği besin miktarı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Toplumumuzda çölyak hastalığının sık olduğu göz önünde tutularak, karın ağrısı, karında gaz ve ishal atakları olup olmadığı öğrenilmelidir. Hipotiroidi için soğuk intoleransı, kabızlık, cilt kuruluğu, hipoaktivite, uykuya eğilim araştırılmalıdır. Bilinen bir hastalığı, sık enfeksiyon geçirmesi, sürekli kullandığı ilaçlar sorulmalıdır. Hipofiz bezinde kitle nadirdir, yine de öyküde görme alan kaybı, çok su içmesi, baş ağrısı olup olmadığı not edilmelidir. Alınan öyküye göre ön plana çıkan hastalık ile ilgili daha ayrıntılı öykü alınabilir.

## **Fizik İnceleme**

Bütün çocuklar özenli bir sistemik fizik incelemeyi hak eder. Boy kısalığı ile gelen çocuklarda sendromik hastalıkları düşündürecek dismorfik bulgulara ayrıca dikkat edilmelidir. Kısa boylu kızlarda Turner sendromu olasılığı her zaman düşünülmeli ve ptosis, yele boyun, kubitus valgus ve kısa 4.-5. metakarpal kemikler gibi fiziksel işaretler dikkatle araştırılmalıdır.

## **Andropometrik Ölçümler**

Vücut oranlarının değerlendirilmesi için boy ve ağırlığı ile birlikte baş çevresi, göğüs çevresi, bel ve kalça çevresi ile oturma yüksekliği ve kulaç uzunluğu mutlaka ölçülmelidir.

Boy ölçümünden önce çocuk mutlaka ayakkabılarını çıkarmalıdır. İki yaşın üzerindeki çocuklar ayakta, dik pozisyonda, topuklar birbirine ve arka platforma bitişik, baş dik ve karşıya düz bakacak şekilde olmalı, gövde sağa ya da sola eğik olmamalıdır. Topuklar, kalça, omuzun arka yüzü ve başın arkası platforma değmelidir. Ölçülen boy mümkünse milimetrik olarak not edilmelidir. İki yaşın altındaki çocukların boyları yatar pozisyonda, dizleri tam ekstansiyonda ve gövdeleri düzgün postürde iken ölçülmelidir (Şekil 2)(11).

Oturma yüksekliği (üst) çocuk sert bir zeminde dik pozisyonda otururken ve baş düzgün bir şekilde tutulurken ölçülür. Üst / Alt oranının saptanması için simfizis pubis kemiğinin üst kenarı ile topuk mesafesinin ölçümü (Alt) de kullanılabilir. Andropometrik ölçümlerin alınması tanı için oldukça önemli veri elde edilmesini sağlar. Üst / Alt oranı doğumda 1,7; 3 yaşında 1,3 ve 7-10 yaşından sonra kabaca 1'dir (Şekil 3).

Kulaç boyu ergenlik öncesi dönemde boydan daha kısadır. Ergenlik süresince boyu yakalar, erişkin erkeklerde boya göre 4-5 cm, kadınlarda 1-2 cm daha uzundur.

Ölçülen boy büyüme kartlarına işaretlenerek çocuğun hangi persentilde yer aldığı bulunur (1). Eğer standart sapma tablosu kullanılıyorsa, standart sapma skorunu aşağıdaki formüle göre basitçe hesaplanabilir.

$$\text{Boy Standart Sapma Skoru (BSSS)} = \frac{\text{Ölçülen Boy} - \text{Ortalama Boy (o yaş ve cinsiyet için)}}{\text{Standart Sapma}}$$

### **Erişkin boyun öngörülmesi:**

Boy kısalıklarını izlerken akla gelen ilk soru çocuğun erişkin boyunun ne kadar olacağı ile ilgilidir. Eldeki verilerle erişkin boyunun öngörülmesi; anne ve baba boyu, kemik yaşı parametrelerinin kullanıldığı elbette ki hata payı içeren bazı hesaplamalar ile bulunabilir.

Hedef boyu hesaplamak için anne ve baba boyu da aynı şekilde özenle ölçülmelidir. Sözel değerlere itibar edilmemelidir. Tecrübeler genellikle annelerin babaları uzun, babaların anneleri kısa her ikisinin de kendilerini olduğundan daha uzun olarak tanımladıklarını göstermektedir.

$$\text{Hedef Boy (♀)} = \frac{(\text{Anne boyu} + \text{Baba Boyu}) - 13}{2} \quad \text{Hedef Boy (♂)} = \frac{(\text{Anne boyu} + \text{Baba Boyu}) + 13}{2}$$

Bütün erkek ya da kız kardeşler aynı boyda değildir. Hesaplanan hedef boy (HB) değerlerinin kızlar için  $\pm 6,5$  cm erkekler için  $\pm 7,5$  cm olarak değişebileceği hatırd tutulmalıdır.

$$\text{Hedef Boy Standart Sapma Skoru (HBSSS)} = \frac{\text{Hedef Boy} - \text{Ortalama Erişkin Boyu (o)}}{\text{Standart Sapma}}$$

BSSS ve HBSSS için farklı formüller de geliştirilmiştir.

**Genetik Uyum** = Boy Standart Sapma Skoru (BSSS) - Hedef Boy Standart Sapma Skoru (HBSSS)

Hesaplanan değer  $\pm 1$  aralığında olması normal kabul edilir. Genetik uyumun  $< -1$ 'in altında olması halinde çocuğun hedef boyu göre dahi kısa kalacağı öngörülmesi, altta yatabilecek sorun aranmalıdır.

**Tahmini boy:** Ölçülen boy ve **kemik yaşının** birlikte değerlendirilmesi ile hesaplanan, çocuğun ileride ulaşabileceği öngörülen boydur. Bu amaçla genellikle Bayley-Pinneau tabloları kullanılır. Ancak küçük yaşlarda çok güvenilir değildir, kemik yaşı 10 yılın üzerinde olanlarda daha doğru sonuç verir (12).

### **Tanı İçin İstenecek Tetkikler**

Laboratuvar tetkikleri hastanın öykü ve fizik inceleme bulgularına göre yapılandırılmalıdır. Bununla birlikte hastaların büyük bir grubu normalin varyantı olduğu için bazı tetkiklerin ilk aşamada alınması ayırıcı tanı için yararlı olacaktır.

- . Kansayımı: Anemi, enfeksiyon gibi hastalıkları gösterebilir.
- . İdrar tetkiki: Üriner sistem hastalıkları hakkında kabaca bilgi verir.
- . El-Bilek Grafisi: Kemik yaşı tayini için gereklidir.

Kemik yaşına göre öngörüler yapılabilir.  
TY>KY=BY : Yapısal boy kısalığı  
TY=KY>BY: Ailevi boy kısalığı  
TY>KY>BY: Büyüme hormonu eksikliği  
TY>BY>KY: Hipotiroidi

İlk değerlendirme ile birlikte kronik hastalıkları taramak amacı ile BUN, Kreatinin; AST, ALT; ST4,TSH; Anti-Gliadin Antikorları bakılabilir. Öykü ve fizik inceleme bulguları bir hastalığı çağırıştırıyorsa tetkikler ona göre artırılabilir. Örneğin ergenlik dönemindeki kızlarda FSH ve östrojen ölçümleri Turner sendromu tanısı için yol gösterici olabilir.

Büyüme hormonu eksikliği düşünülüyorsa serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ölçülebilir. Malnütrisyon ve kronik hastalık durumlarında da IGF-1 düzeylerinin düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Büyüme hormonu gün içinde sabit salınmadığı için bazal değerin ölçülmesinin yararı yoktur. Büyüme hormonu eksikliği tanısı için mutlaka büyüme hormonu uyarı testi yapılması gerekir.

### **Hangi Çocuklar Endokrinoloji Bölümüne Yönlendirilmeli?**

Boyları 3-10 persentil arasında olup takiplerinde persentil kaybı göstermeyen ve kemik yaşlarına göre boy persentilleri hedef boy persentiline yakın olan çocuklar ileri tetkik için sevk edilmemelidir.

Daha önce belirtildiği gibi boy kısalıklarının büyük bir bölümü normalin varyantıdır. Boyu 3 persentilin (ya da -2SS) altında olan çocuklar, başka bir patolojik neden saptanmamış ise en az 6 ay süre ile takip edilmeli ve yine aynı şartlarda boy ölçümü yapılarak büyüme hızları değerlendirilmelidir. Büyüme hızları normal sınırlarda olan, hedef boyu persentilerinden fazla uzaklaşmayan çocuklar polikliniklerde izlenebilir.

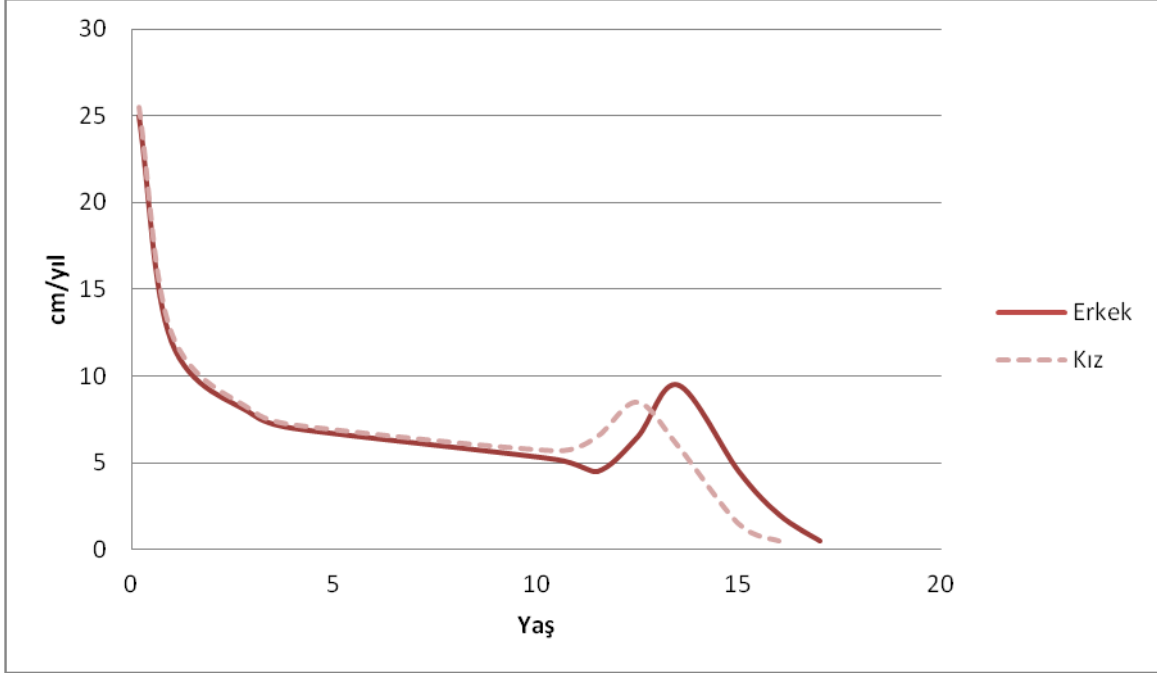
Hedef boyları 3 persentilin altında olan çocuklar dikkatlice araştırılmalıdır. Hedef boyları düşük hesaplanan çocukların anne ve babalarında boy kısalığına neden olan bir hastalığın olabileceği ve çocuğa geçerek büyümesini etkileyebileceği gözden kaçırılmamalıdır. Ergenliği erkence başladığı için yaşlarına göre uzun olan, ancak kemik yaşı ileri olduğu için tahmini boyları hedef boylarının altında kalan çocuklar da kısa boylu çocuklar gibi yakından izlenmeli ve gerekirse sevk edilmelidir.

Yıllık büyüme hızları beklenenin altında seyreden ya da boyları -3SD altında olan tüm çocuklar ile SGA doğum öyküsü, kronik hastalığı, sendromik hastalığı olan ya da kuvvetli olarak ayırıcı tanıda bu hastalıklar düşünülen çocuklar endokrinoloji bölümüne sevk edilmelidir.

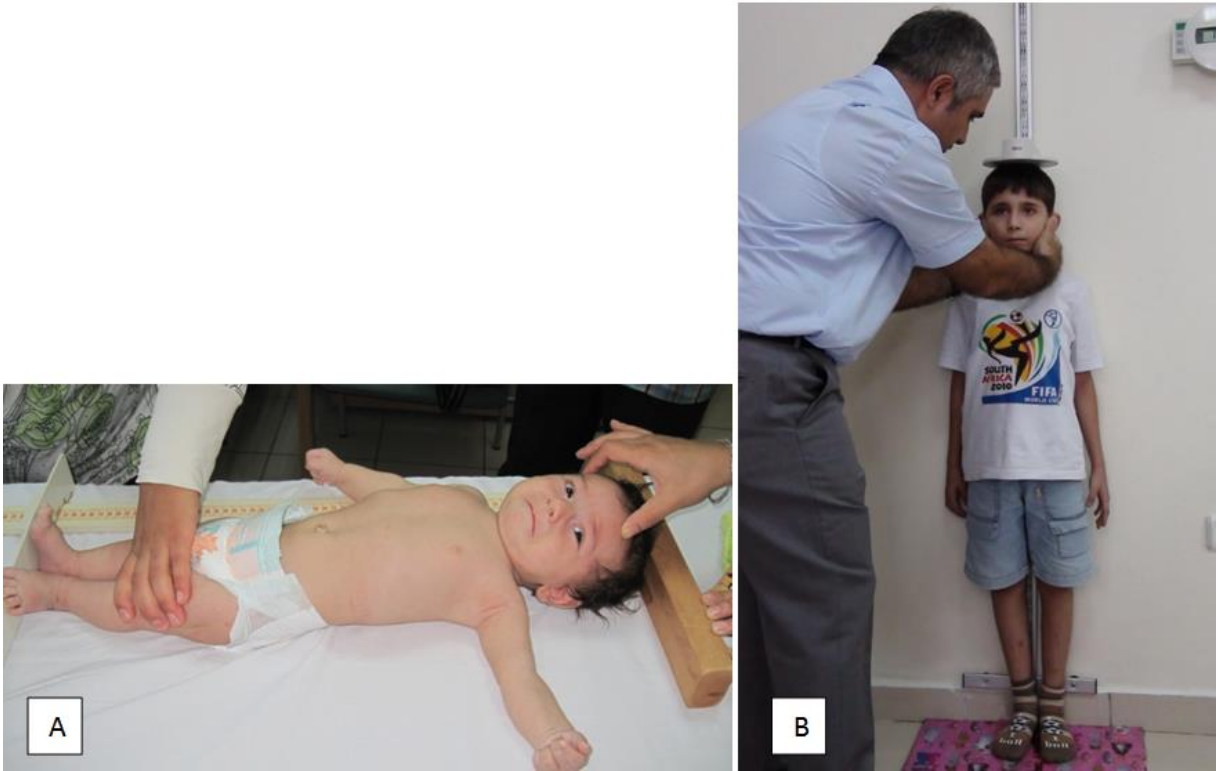


## Kaynaklar

1. 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 Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14
2. Bundak R, Olcay N. Normal büyüme. In Cinaz P,Darendeliler F,Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Abacı A, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri,2014:21-30.
3. Günöz H. Büyüme bozuklukları. In Cinaz P,Darendeliler F,Akıncı A, Özkan B, DüNDAR B, Abacı A, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri,2014:31-76.
4. Bilginturan AN. *Pediyatrik Endokrinoloji*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2014;22-102
5. Rosenfeld RG, Disorders of growth hormone/insulin like growth factor secretion and action. In Sperling MA (ed) *Pediatric Endocrinology*, Philadelphia,Saunders Elsevier, 2008;254-334
6. Rosenfeld RL. Essentials of growth diagnosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:743-58
7. Stephanie Sisley, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr* 2013;163:1045-1051
- 8.Grote F, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama S, Van Dommelen P,Van Buuren S, Dekker F, et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; An evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr* 2008;8:21(1-9)
9. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 4210-4217
10. Greulich WW. A comparison of the physical growth and development of American-born and native Japanese children. *American Journal of Physical Anthropology* 1957;15:489-515
11. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014 (5,S1);164:S1-S4
12. Gerulich WW, Pyle SI (eds). *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*.1983



Şekil 1. Kızlarda ve erkeklerde yaşa göre büyüme hızı eğrisi

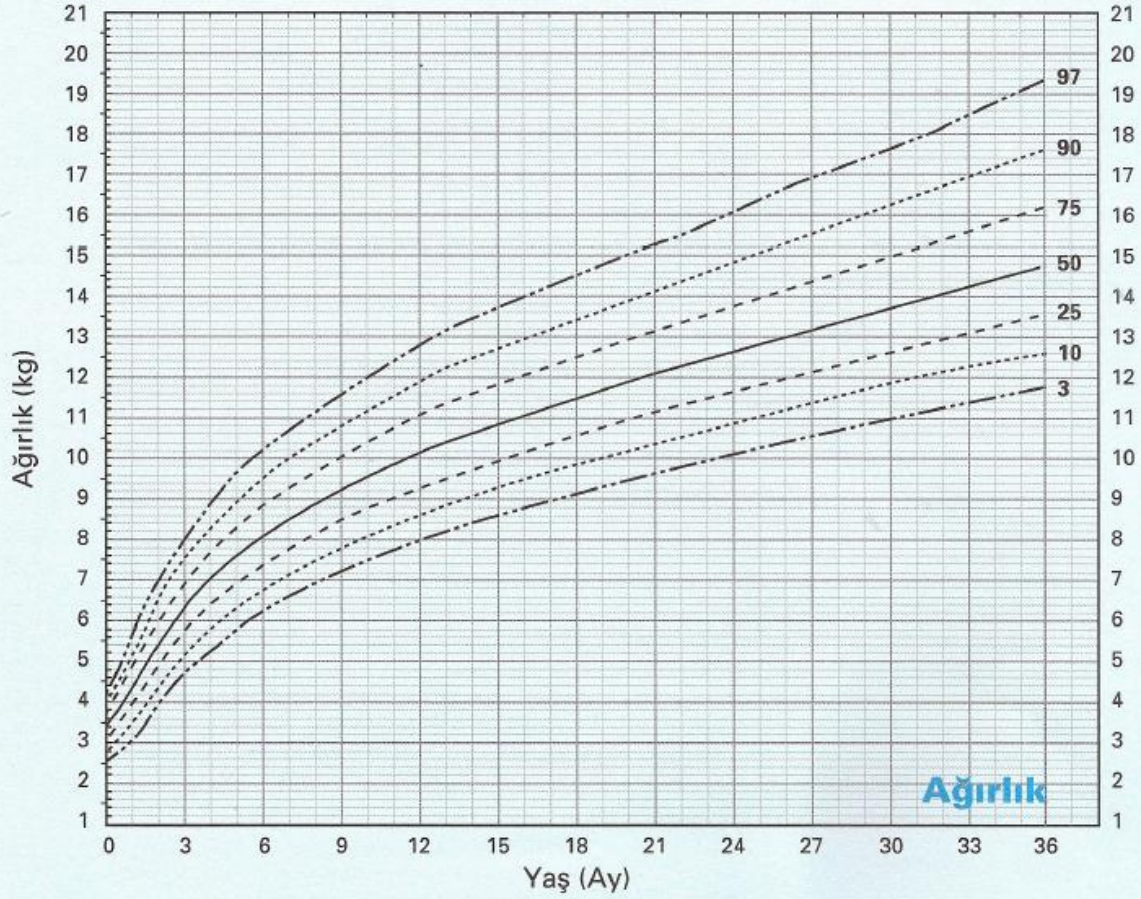
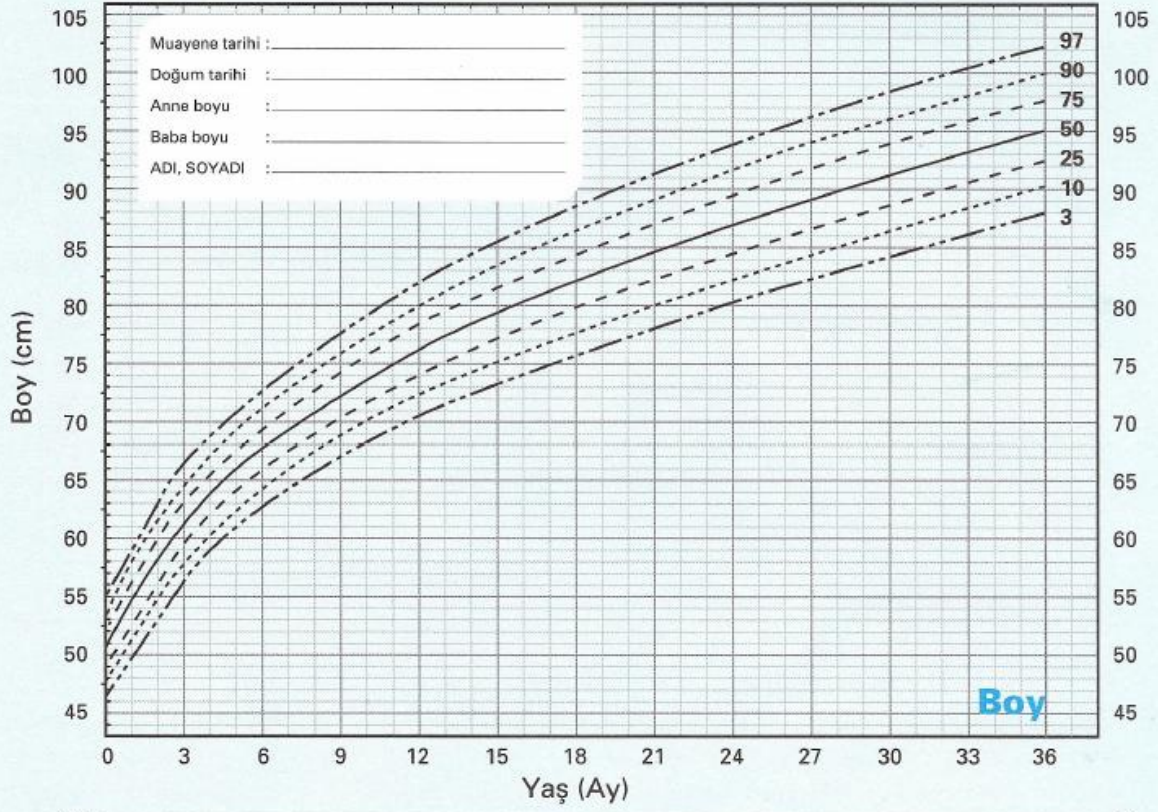


Şekil 2. İki yaş altı (A) ve üzerindeki (B) çocukların boy ölçümü

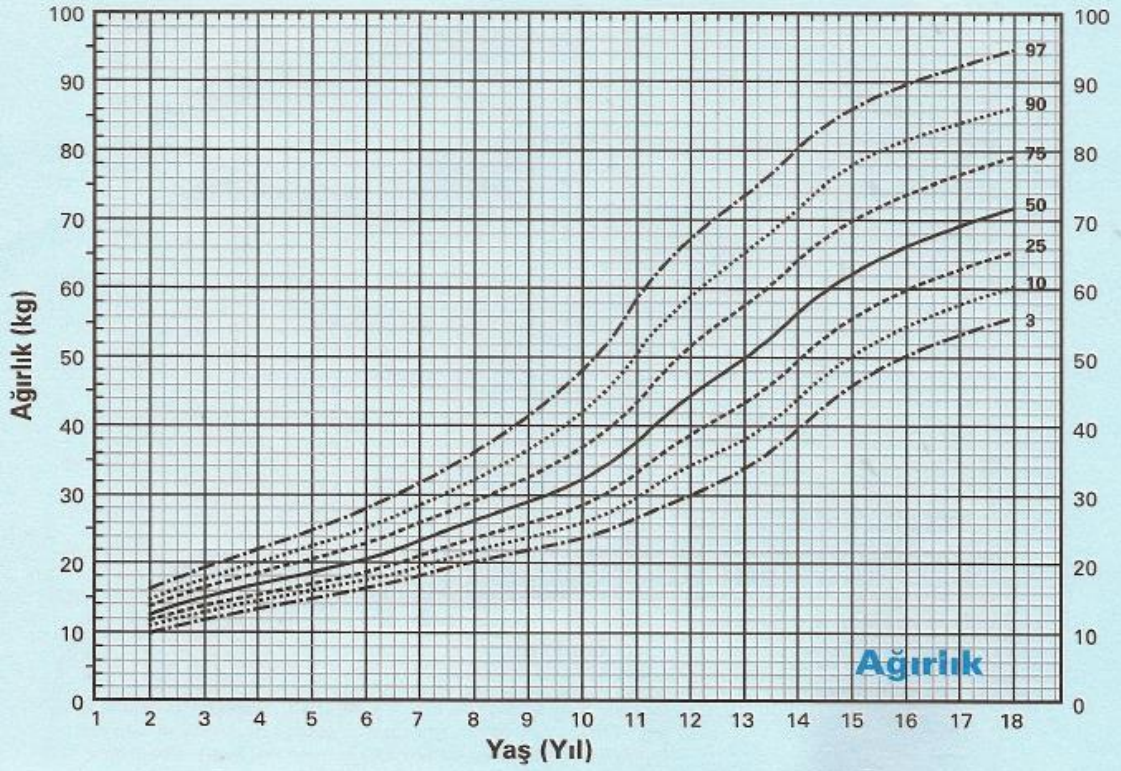
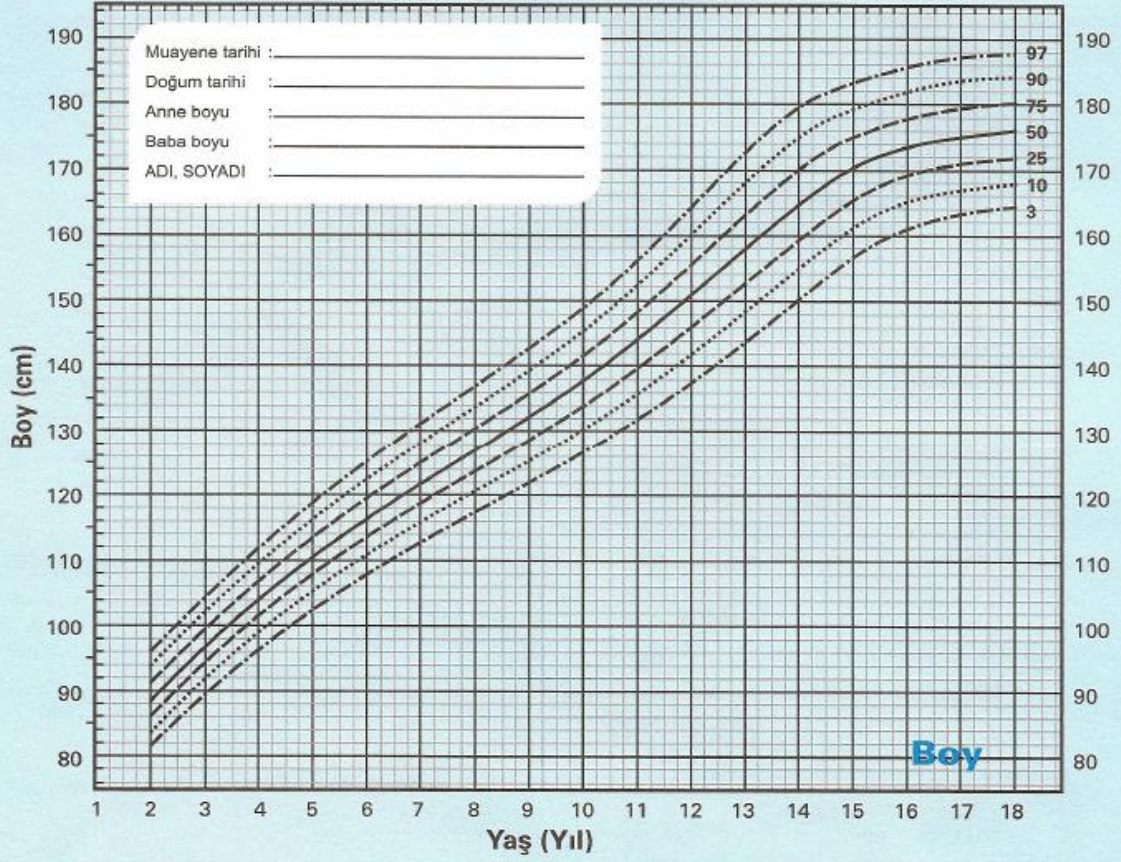


Şekil 3. Oturma yüksekliği ölçümü

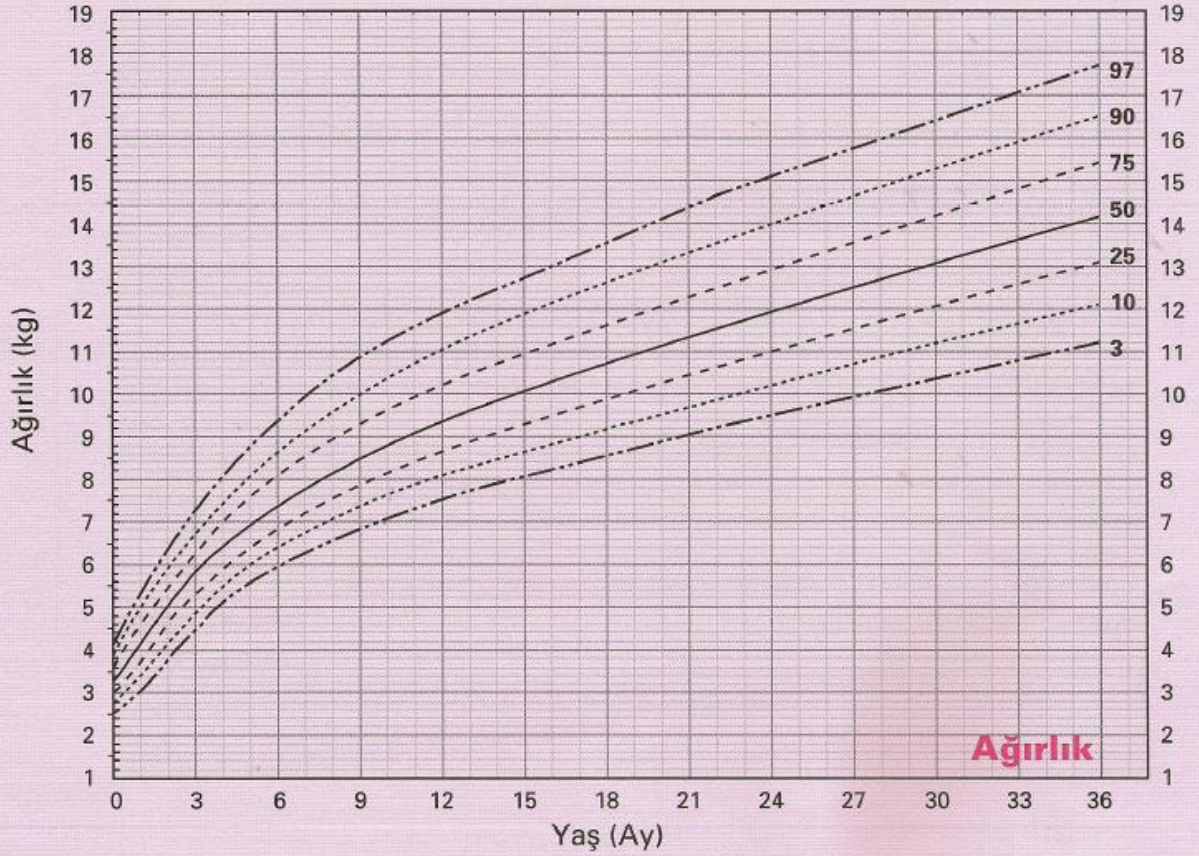
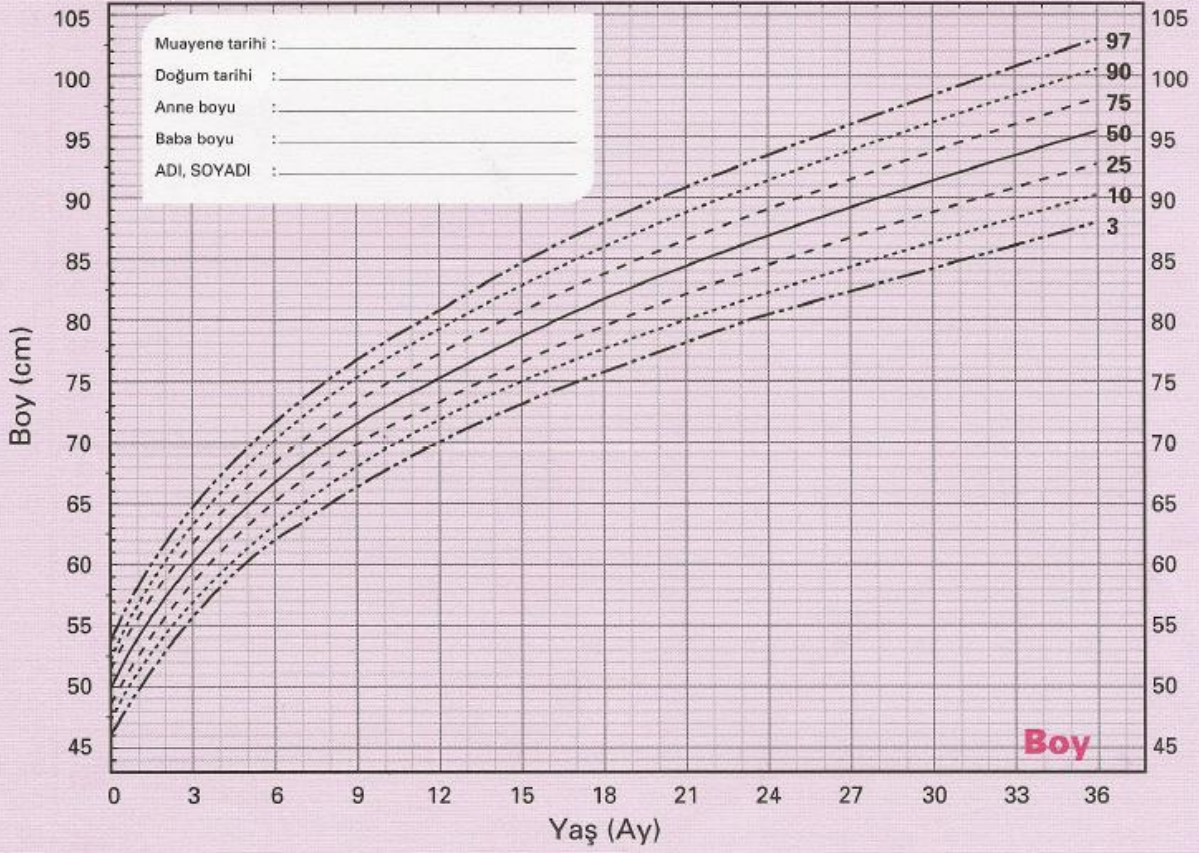
# ERKEK ÇOCUK



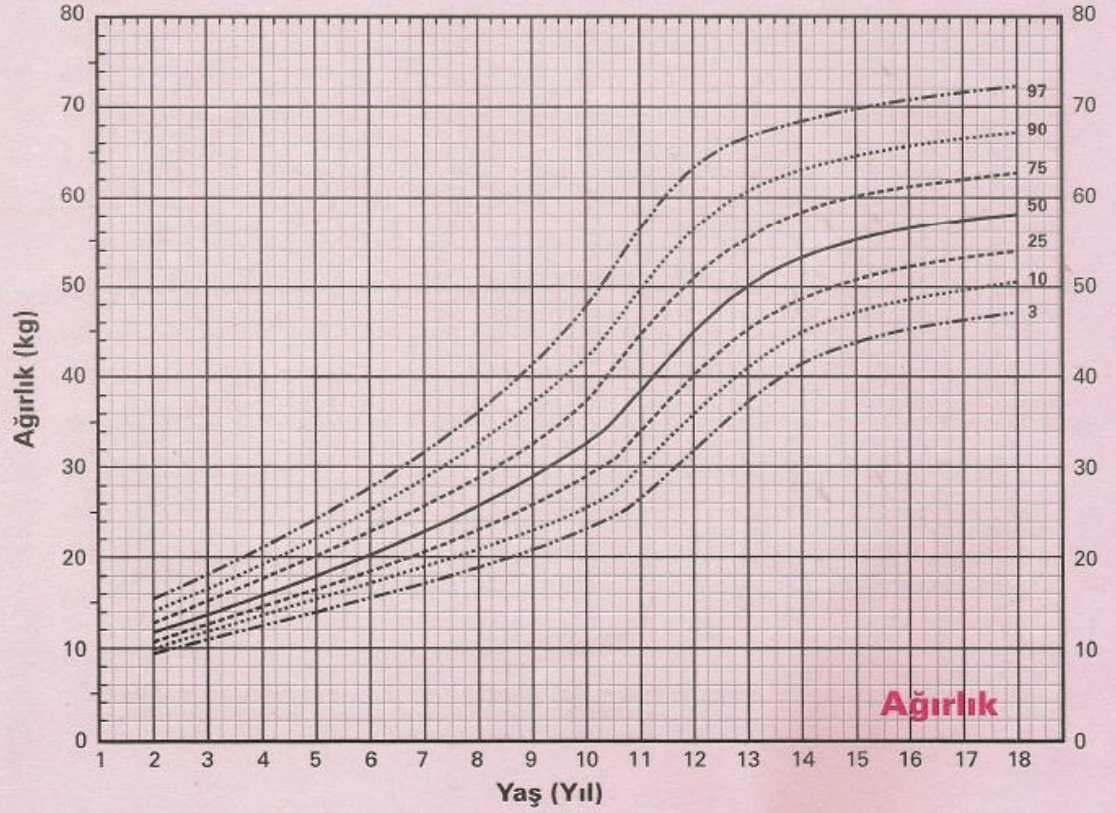
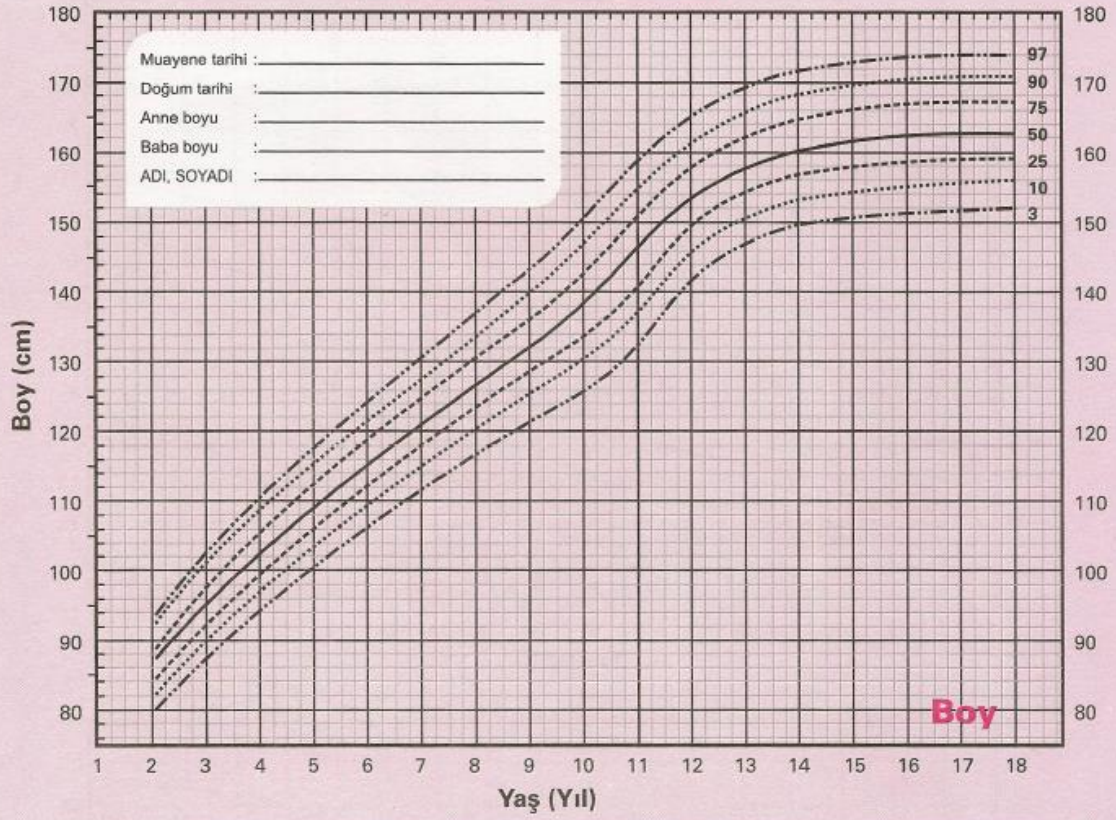
## 2-18 YAŞ ERKEK ÇOCUK



# KIZ ÇOCUK



## 2-18 YAŞ KIZ ÇOCUK





Türkiye Millî Pediatri Derneği  
1958



## **TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ**

Cinnah Caddesi 35/6 Çankaya-Ankara

Tel: 0312 438 19 34 Faks: 0312 438 19 35

Web: [www.millipediatri.org.tr](http://www.millipediatri.org.tr)

## **ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET DERNEĞİ**

Nevbahar Mah. Ahmet Hikmet Sokak Yayla Apt.

No: 21 Fındıkzade-İstanbul

Web: [www.cocukendokrindiyabet.org](http://www.cocukendokrindiyabet.org)