TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkut GÜRLEK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVURU BULGULARI VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkut GÜRLEK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof.Dr. ZEYNEP ŞIKLAR

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "İdiyopatik Boy Kısalığı Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 28.04.2023 tarihinde, İ04-247-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Erkut Gürlek
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

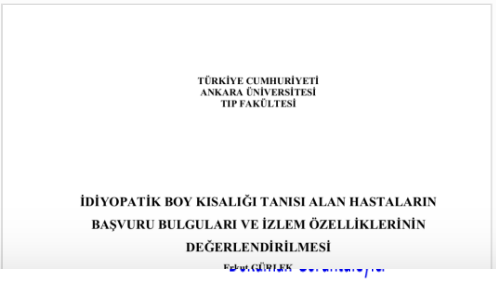
turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Erkut Gürlek
Ödev başlığı:	İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVUR...
Gönderi Başlığı:	İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN BAŞVUR...
Dosya adı:	Tez_s_ablonu-kaynaks_z_ve_o_nso_zsu_z.docx
Dosya boyutu:	3M
Sayfa sayısı:	78
Kelime sayısı:	21,567
Karakter sayısı:	146,266
Gönderim Tarihi:	03-Eyl-2023 06:24ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2156808431


TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN
BAŞVURU BULGULARI VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 03-Eyl-2023 18:25 +03

NUMARA: 2156808431

Kelime Sayısı: 21567

Gönderildi: 1

İDİYOPATİK BOY KISALIĞI TANISI ALAN HASTALARI... Erkut Gürlek tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%10	Internet Sources:	%10
	Yayınlar:	%2
	Öğrenci Ödevleri:	N/A

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Erkut GÜRLEK	**Sınav tarihi:** 06/09/2023
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: İdiyopatik Boy Kısalığı Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Elif ÖZSU

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini ve yardımlarını gördüğüm, AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tayfun Uçar'a,

Tez çalışmam boyunca her zaman yol gösterici olan, emek ve sabrını esirgemeyen, yoğun temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zeynep Şıklar'a,

Asistanlığım süresince serviste, poliklinikte ve sabah eğitimlerinde engin bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Merih Berberoğlu'na, Prof. Dr. Zehra Aycan'a ve Doç. Dr. Elif Özsu'ya,

Hayatımın en doğru kararı olan eşimi benimle tanıştıran Uzman Dr. Ayşegül Ceran başta olmak üzere birlikte çalıştığım, deneyimlerini benimle paylaşan tüm yan dal uzmanlarına,

Hem etik değerleri hem de mesleğindeki bilgisi ile her zaman örnek aldığım, izindeyken bile bana yol gösterici olmaya devam eden Uzman Dr. Sirmen Kızılcan Çetin'e,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan ve asistanlık yıllarımı çok daha güzel kılan, birlikte dertlerimizi paylaşıp eğlenebilmenin yanı sıra bilgilerimizi ve klinik tecrübelerimizi paylaştığımız eş kıdemlerim Büşra'ya, Gülreyhan'a, Ece'ye, Buse'ye, Berkay'a, Aslı'ya, Ayşen'e, İlkay'a, Saniye'ye ve Gülçin'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sorumluluk sahibi tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim canım anneme ve babama,

Zor zamanlarımda her zaman bir telefon uzağında olan abime ve sevgili eşi Sedanur'a,

Enerjisiyle ve bana verdiği güçle hayatımı daha güzelleştiren, tez hazırlık sürecimde en büyük destekçim olan biricik eşim Nihan Nur'a,

İçtenlikle teşekkür ediyorum.

Dr. Erkut Gürlek

Ankara 2023

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
ÖZGÜNLÜK RAPORU ii
KABUL ONAY SAYFASI iii
ÖNSÖZ iv
İÇİNDEKİLER v
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 9
4.1. Normal Büyüme 9
4.2. İntrauterin Büyüme 9
4.3. Doğum Sonrası Büyüme 10
4.4. Büyümenin Değerlendirilmesi 12
4.5. Büyüme Bozuklukları 15
4.6. Boy Kısalığının Psikososyal ve Psikolojik Etkileri 20
4.7. Boy Kısalığı 22
4.8. İdiyopatik Boy Kısalığı 24
4.9. Ailevi ve Yapısal Boy Kısalıkları 26
4.10. Boy Kısalığının Değerlendirilmesi 27
4.11. Boy Kısalığı ve Labaratuvar Değerlendirme 30
4.12. Boy Kısalığında İstenebilecek Görüntüleme Tetkikleri 37
4.13. Boy Kısalığı ve Genetik 39
5. GEREÇ ve YÖNTEM 43
5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem 43
5.2. Etik Kurul Onayı 43
5.3. Araştırmanın Deseni 43
5.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 44
5.5. Çalışmada Dışlama Kriterleri 45
5.6. İstatistiksel Analiz 45
6. BULGULAR 47
6.1. İdiyopatik Boy Kısalığı Tanılı Hastaların Özellikleri 47

6.2. İdiyopatik Boy Kısalığı Tanılı Hastaların Alt Grupların Özellikleri 54
7. TARTIŞMA 62
8. SONUÇ ve ÖNERİLER 75
9. KAYNAKLAR 81
10. EKLER 90
Ek 1. Hasta Takip Formu 90

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACAN : Aggrecan
BH : Büyüme hormonu
BY : Boy yaşı
CGH : Comparative genomic hybridization
CM : Santimetre
CNV : Copy number variation
DBH : Doruk büyüme hızı
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
FGFR : Fibroblast growth factor receptor substrate
GWAS : Genome-wide association studies
ICP : İnfancy-childhood-puberty
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktör
IGFBP : IGF bağlayıcı protein
İTT : İnsülin tolerans testi
KY : Kemik yaşı
MAF : Minör alel frekansı
MR : Magnetik rezonans
NPR : Natriuretic peptide receptor
SD : Standart deviasyon
SDS : Standart deviasyon skoru
SGA : Small for gestational age
SHOX : Short stature homeobox
SNP : Single nucleotide polymorphisms
SRS : Silver Russell Sendromu
TY : Takvim yaşı
UPD : Uniparental dizomi
VKİ : Vücut kitle indeksi
VUS : Variant of uncertain significance
WES : Whole Exome Sequencing

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde boy büyümesi [13, 14] 11
Şekil 4.2. Cinsiyetlere göre uzama hızı normal değerleri eğrileri [15] 15
Şekil 4.3. 0-3 yaş erkek ve kız çocukları boy uzunluğu persantil eğrileri[22] 18
Şekil 4.4. 2-18 yaş erkek ve kız çocukları boy uzunluğu persantil eğrileri [22] 19
Şekil 6.1. İdiyopatik Boy Kısalığı Olguların Dağılımı 54

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. İdiyopatik boy kısalığı olan tüm hastaların genel özellikleri 47
Tablo 6.2. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların antropometrik özellikleri 49
Tablo 6.3. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların ailesel özellikleri 50
Tablo 6.4. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların başvuru laboratuvar değerleri 51
Tablo 6.5. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri 52
Tablo 6.6. Ek minör dismorfik bulgusu olmayanlarla olan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması 53
Tablo 6.7. Grup 1a (Ailesel boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri 55
Tablo 6.8. Grup 1b (Yapısal boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri 56
Tablo 6.9. Grup 1c (Hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri 57
Tablo 6.10. Grup 2 (Diğer idiyopatik boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri 58
Tablo 6.11. Grup 1a (Ailesel boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri 59
Tablo 6.12. Grup 1b (Yapısal boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri 59
Tablo 6.13. Grup 1c (Hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri 60
Tablo 6.14. Grup 2 (Diğer idiyopatik boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri 60
Tablo 6.15. Grup 1 ve Grup 2 olgularının karşılaştırılması 61

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Boy kısalıklarının %15-20'sini patolojik nedenler oluştururken, kısa boylu çocukların yaklaşık %80'i boy kısalığına neden olabilecek durum saptanmadığından idiyopatik boy kısalığı olarak adlandırılır. İdiyopatik boy kısalığı oldukça heterojen bir grubu tanımlamakta olup gözlemsel çalışmaların eksikliği ve genetik alanındaki gelişmelerin sonucunda bu konuda tartışmalar mevcuttur. Çalışmamız ile idiyopatik boy kısalığı ön tanısı alanlarının başvuru anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmesi ve izlem özelliklerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. İdiyopatik boy kısalığı tanı ve izleminde kliniğimizdeki deneyimlerimizi derleyip literatüre katkı sağlamak temel amaçlarımızdan biridir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında idiyopatik boy kısalığı ile izlenen 1-18 yaş olgular çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar özellikleri incelenmiştir. Klinik ve laboratuvar özellikleri dikkate alınarak boy kısalığı yapabilecek tüm patolojik nedenler elenmiştir. Olguların izlemde yıllık büyüme hızları değerlendirilmiştir. Olgular iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı olanlar, Grup 2 diğer idiyopatik boy kısalığı olanlardır. İlk grup ise ailesel (Grup1a), yapısal (Grup1b), hem ailesel hem yapısal (Grup1c); olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İdiyopatik boy kısalığı ile izlenen 197 olgudan 96'sı (%48,7) kız, 101'i (%51,3) erkekti. Olguların ilk başvuru yaş ortalamaları 7.74 (3.38-12.1) yıldı. Olguların başvuru boy SDS'lerinin ortalama değeri -2.40 ((-3) –(-1.8)), vücut ağırlığı SDS'leri ortalama değeri -1.81 ((-2.57)-(-1.05)), vücut kitle indeksleri SDS'leri ortalama değeri -0.5 ((-1.56)-0.56) bulundu. Kemik yaşları 51 (%25.9) olgunun takvim yaşına göre geri, 139 (%73.2) olgunun ise normaldi. Olguların 42 (%21.3) tanesinin hedef boy SDS'sinde -2 SD'den daha fazla sapma mevcuttu. Çalışmaya alınanların genetiğe uyumu değerlerinin ortalaması ise 1.07 (0.23-1.91)'ydi. Yirmi dört (%12.2) olguda minör ek belirleyici bulgu mevcuttu. Ek dismorfik özelliği olan ve olamayan hastaların cinsiyet, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, kulaç boyu değerleri arasında fark saptanmadı. Grup 1 ile Grup 2 olguların başvuru, boy SDS'leri, vücut ağırlığı SDS'leri, VKİ SDS'leri, %VKİ'leri arasında fark saptandı($p<0.05$). Grup 1 (Ailesel ve/veya yapısal olguların) başvuru boy SDS'leri, vücut ağırlığı SDS'leri, VKİ SDS'leri, %VKİ'leri daha düşüktü. Grup 1a (ailesel) olgular 2.35±1.84 yıl, Grup 1b (yapısal) 1.56±1.08 yıl, Grup 1c (ailese ve yapısal) olgular 1.79±1.26 yıl, Grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olgular 1.79±1.26 yıl izlendi. Olguların 195'i (%99) normal uzama hızına sahipken, Grup 2'den 2'si (%1) yetersiz uzama hızı mevcuttu.

Sonuç: İdiyopatik boy kısalığına fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile boy kısalığına neden olan patolojiler dışlanarak tanı konulur. İdiyopatik boy kısalığının ailesel ve/veya yapısal özelliği bulunan olguların diğer idiyopatik boy kısalığı olgularına göre başvuru boy SDS, VKİ, VA SDS ve %VKİ daha düşük saptandı. Olguların büyüme hızı ailesel ve/veya yapısal özellikli olguların hepsinde normalken, diğer idiyopatik boy kısalığının %1'inde yetersizdi.

Ayrıntılı değerlendirmeler ile ailesel ve/veya yapısal özellik gösteren olgularda izlem yeterlidir. Diğer idiyopatik boy kısalığı tanısı konulan olgularda büyüme büyük oranda normal gitmektedir. Belirgin ek muayene bulguları, orantısız boy kısalığı ve laboratuvar testlerinde patolojik değerleri olan olgularda idiyopatik boy kısalığı olasılığı düşüktür ve özgün etiyolojik nedenler aranmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik boy kısalığı, ailesel boy kısalığı, yapısal boy kısalığı

2. ABSTRACT

Aim: While pathologic causes account for 15-20% of short stature, about 80% of short children are considered idiopathic short stature because no condition is found that could cause short stature. Idiopathic short stature describes a very heterogeneous group and is controversial due to the lack of observational studies and developments in the field of genetics. The aim of our study was to determine the clinical and laboratory characteristics of patients with a prediagnosis of idiopathic short stature at the time of presentation and to determine their follow-up characteristics. One of our main goals is to review our clinical experience in the diagnosis and follow-up of idiopathic short stature and to contribute to the literature.

Material and Methods: Patients of 1-18 years of age who were followed up with idiopathic short stature between January 1, 2010 and December 31, 2022 at the Departments of Pediatric Endocrinology Ankara University Faculty of Medicine were included in the study. Patient demographics, physical examination findings, and laboratory characteristics were analyzed. All pathologic causes of short stature were ruled out on the basis of clinical and laboratory features. The annual growth rates of the patients during the follow-up period were evaluated. Patients were divided into two groups. Group 1 included those with familial and/or constitutional short stature, and group 2 included those with other idiopathic short stature. The first group was further classified as familial (group 1a), constitutional (group 1b), and both familial and constitutional (group 1c).

Results: Of 197 patients with idiopathic short stature, 96 (48.7%) were female and 101 (51.3%) were male. The mean age at first presentation was 7.74 (3.38-12.1) years. The mean SDS for height at presentation was -2.40 ((-3)-(-1.8)), the mean SDS for body weight was -1.81 ((-2.57)-(-1.05)), and the mean body mass index was SDS -0.5 ((-1.56)-0.56). Bone age was regressive with respect to calendar age in 51 patients (25.9%) and was normal in 139 patients (73.2%). The 42 (%21.3) of the cases had a deviation of more than -2 SD from the target height SDS. The mean genetic compatibility value of those included in the study was 1.07 (0.23-1.91). Twenty-four (12.2%) patients had minor additional defining findings. There was no difference between patients with and without additional dysmorphic features in terms of gender, height SDS, BMI, BMI SDS, and fathom length. There was a difference in height SDS, body weight SDS, BMI SDS, and % BMI at admission ($p<0.05$) between subjects in Group 1 and Group 2. Group 1 (familial and/or constitutional cases) had lower admission height SDS, body weight SDS, BMI SDS, and % BMI. Group 1a (familial) cases were followed up for 2.35±1.84 years, group 1b (constitutional) for 1.56±1.08 years, group 1c (familial and constitutional) for 1.79±1.26 years and group 2 (other idiopathic short stature) was followed up for 1.79±1.26

years. While 195 (99%) of the patients had a normal growth rate, 2 (1%) of group 2 had an inadequate growth rate.

Conclusions: Idiopathic short stature is diagnosed by excluding the pathologies that cause short stature with physical examination findings, laboratory and imaging methods. Among idipathic short stature cases, those with familial and/or constitutional features were found to have lower admission height SDS, BMI, body weight SDS, and % BMI compared to others. The growth rate was normal in all cases with familial and/or constitutional features, whereas it was inadequate in 1% of other idiopathic short stature cases.

In cases with familial and/or constitutional features, follow-up with detailed evaluation is sufficient. In other cases of idiopathic short stature, growth is largely normal. In patients with significant additional findings, disproportionately short stature, and pathologic values on laboratory tests, idiopathic short stature is unlikely and specific etiologic causes should be sought.

Keywords: Idiopathic short stature, familial short stature, constitutional short stature

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Büyüme çocukluk çağının en önemli özelliklerinden biri olup, genetik olarak programlanmış çok etmenli bir süreçtir. Normal bir büyüme için sağlıklı hücre yapısı, yeterli besin ve uygun ortam, normal genetik yapı, etkin büyüme faktörleri, endokrin ve metabolik ortam gereklidir.

İntrauterin dönemdeki büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)1, IGF-II, insülin), doğumdan sonra beslenme, hormonal faktörler (tiroid hormonları, büyüme hormonu, cinsiyet hormonları) büyümede başlıca etkili olan faktörlerdir. Dinamik bir süreç olan büyümenin özgün fizyolojik özellikleri bulunmaktadır.

Büyümenin çeşitli nedenler ile geri kalması boy kısalığına yol açmaktadır. Boy kısalığı, %3-5'lik bir insidansla yaygın (1) olup çocuk doktorları ve çocuk endokrinoloji doktorlarına en sık başvuru nedenlerinden biridir (2). Boy kısalığı polikiniklere sık bir başvuru nedeni olmanın yanında organik patolojiler nedeniyle de oluşabilen bir sorundur.

Yaşa göre boyun büyüme eğrilerinde 3. persantilin (ortalama boydan 2 standart deviasyon (SD)) altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır. Ortalama boydan 3SD altında olması ciddi boy kısalığı (3);boy kısalığı gelişmeden önce yaşa ve cinse göre yetersiz büyümenin görülmesi ise büyüme geriliği olarak adlandırılır. Bu tanıma göre kısalık tamamen istatistiksel bir durumdur ve direkt olarak patolojik bir durumu belirtmez (4).

Boy kısalığı çocukluk çağında çocuk hekimleri ve çocuk endokrinoloji uzmanlarına danışılan en sık durumdur. Boy kısalığını tarama amacıyla, birçok klinisyen üç büyüme parametresini değerlendirir: A) Toplum referansına kıyasla çocuğun boy durumunu gösteren (SD skoru (SDS) veya persentil), mevcut en iyi referansla karşılaştırıldığında çocuğun boyu; B) çocuğun boy SDS'sinin ebeveyn boyuna dayalı hedef boy SDS ile karşılaştırılması ve C) çocuğun büyüme eğrisi, SD veya persentil çizgilerini geçerek yavaşlamış büyüme (büyüme sapması) açısından önceki büyüme verilerine dayalı olan cm/yıl veya SDS veya delta SDS olarak ifade edilen bir büyüme hızı parametresi (5).

Boy kısalıklarının %15-20'sini patolojik boy kısalıkları oluştururken, kısa boylu çocukların yaklaşık %80'i düşük doğum ağırlığı ve/veya herhangi bir boy kısalığına neden olabilecek durum saptanmaması üzerine idiyopatik boy kısalığı olarak adlandırılır (4). İdiyopatik boy kısalığı, normal varyant boy kısalığı olarak da tanımlanabilen bir sorundur.

Çocuklarda boy kısalığının büyük çoğunluğu, uluslararası kabul görmüş tanıma göre idiyopatik boy kısalığı olarak adlandırılabilir (2).

Literatürde idiyopatik boy kısalığı tanımı hakkında farklı düşünce ve tartışmalar da bulunmaktadır. Bunun nedeni birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen deneysel ve gözlemsel bilgilerin eksikliğidir (6).

İdiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda ailede boy kısalığı öyküsü olabilir ve çocuğun boyu normalin altında olsa bile hedef boyun sınırları içerisindedir (Ailevi idiyopatik boy kısalığı) veya idiyopatik boy kısalığı olan çocukların boyu hedef boydan kısa olabilir (Ailevi olmayan idiyopatik boy kısalığı). İskelet gelişiminde gecikme ve puberte gecikmesi ile birlikte olabilir (2).

İdiyopatik boy kısalığı konsensüs toplantı 2008 yılında yapılmış ve idiyopatik boy kısalığı tanımı şu şekilde kabul edilmiştir: 'İdiyopatik boy kısalığı bilinen sistemik, endokrin, nutrisyonel ve kromozomal bir hastalık olmadan boyun aynı yaş, cinsiyet ve popülasyon grubu için verilen boy ortalamasının -2 SDS'nin altında olmasıdır' (2). İdiyopatik boy kısalığı tanımının kullanılabilmesi için anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile boy kısalığı nedeninin saptanamamış olması gerekir. Hastaların büyüme hormonu eksikliği ve direnci, düşük doğum ağırlığı, yetersiz kalori alımı ve psikiyatrik problemlerinin olmaması gereklidir. İskelet displazileri ve Turner sendromu gibi dismorfik fenotiplere sahip çocuklar idiyopatik boy kısalığı tanımı dışında tutulmalıdırlar. İdiyopatik boy kısalığı tanımı dışında tutulması gereken diğer bir grup çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, juvenil kronik artrit, hipotiroidizm ve Cushing's sendromu gibi açık olarak tanımlanmış hastalıklardır. Bununla birlikte, idiyopatik boy kısalığı, tanımı gereği, stimülasyon testlerine normal büyüme hormonu (BH) yanıtlarına sahiptir, ancak BH- İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor (IGF-I)) eksenindeki diğer değişiklikler dışlanmalıdır. İdiyopatik boy kısalığı tanısı diğer tanımlanabilir durumların dışlanmasına bağlı bir tanımdır, idiyopatik boy kısalığına özgü bir pozitif bulguya dayanmaz (4).

İdiyopatik boy kısalıkları içinde yapısal puberte gecikmesi ve boy kısalığı, kemik yaşı geriliği olan veya olmayan idiyopatik boy kısalığı, ailevi (kalıtsal) boy kısalığı, ailevi olmayan idiyopatik boy kısalığı olan olgular girmektedir**.** Ailevi boy kısalığı olgularında doğum boyu genellikle normal olup 6-18 aydan itibaren büyüme eğrilerinde kolon düşürmeye başlarlar. 2-3 yaş sonrası 3-10th altındadırlar. Takvim yaşı kemik yaşına eşittir ve ağırlık-boy indeksleri

normaldir. Bu olgular pubertede normali yakalayamazlar. Son boyları 3th persantilin altındadır (3).

Yapısal (Konstitüsyonel) boy kısalığında ise yapısal puberte gecikmesi ile birlikte ailede genellikle babada benzer öykü vardır. Erkeklerde sık, kızlarda nadir olan bu durumda çocukların boyu 2-3 yaşa kadar normaldir. Daha sonra giderek persantil düşürürler ve yıllık uzamaları normalin alt sınırında, vücut ağırlık artışı yavaştır (3). Kemik yaşları 2-4 yıl geri olup sıklıkla puberte ile normali (hedef boyu) yakalarlar.

İdiyopatik boy kısalığı oldukça heterojen bir grup boy kısalığını tanımlamaktadır. İdiyopatik boy kısalığı ile izlenen olguların bir kısmında genetik alanındaki gelişmeler sonucunda altta yatan yeni patolojiler saptanmış olup, bu olgular ailesel ya da yapısal özellik göstermemektedir. Aynı zamanda bu olguların bir kısmına minör ek dismorfik özelliklerin eşlik edebildiği görülmüştür.

İdiyopatik boy kısalıkları son yıllarda giderek daha önem kazanmıştır. Farklı genetik mekanizmaların aydınlatılması ile, aslında idiyopatik boy kısalığı ile tanımlanan olguların bir kısmında özgün genetik sorunlar (Aggrecan (*ACAN*) mutasyonu veya Natriuretic peptide receptor (*NPR*) mutasyonu vb) tanımlanmaya başlanmıştır. Boy kısalığı genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkilediği bir durumdur. Büyümenin düzenlenmesinde epigenetik değişiklikler de rol almaktadır (7), bu yüzden idiyopatik boy kısalığına yaklaşılırken imprinting hastalıkları da düşünülmelidir (8). İdiyopatik boy kısalığının tanımlanmış bir genetik nedeni olabilir ve ayırıcı tanıda farklı genlerin göz önünde bulundurulması gerekebilir (7). Tek gen çalışması, tüm ekson sekans (Whole Exome Sequencing(WES)) çalışması ile idiyopatik boy kısalıklarının %25-40'ına tanı almasına imkan veren çalışmalar vardır (8).

Ancak günümüzde tüm olgulara ayrıntılı genetik analizlerin yapılması olası değildir. Klinik yaklaşımda olgulardaki farklı özelliklerinin (aile öyküsü, doğum ağırlığı, ekstremite oranları, kemik yaşı ileriliği, büyüme özellikleri, puberte temposu, laboratuvar verileri gibi) ortaya konulması idiyopatik olarak tanımlanan boy kısalıklarının etiyolojik olarak daha özgün gruplara ayrılabilmesini sağlayabilecektir. Bu da özgün tedavilerin gerekip gerekmemesi açısından yardımcı olabilecektir.

Bu çalışma ile çocuk endokrinoloji polikliniklerine sık bir başvuru nedeni olan boy kısalığı yakınması olan hastaların, idiyopatik boy kısalığı ön tanısı alanlarının başvuru anındaki klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri belirlenmesi ve izlem özelliklerinin ortaya

çıkarılması amaçlanmıştır. İdiyopatik boy kısalığı tanı ve izleminde kliniğimizdeki deneyimlerimizi derleyip literatüre katkı sağlamak temel amaçlarımızdan biridir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Normal Büyüme

Büyüme; temel olarak genetik, çevresel, sosyoekonomik, gelişimsel, davranışsal, beslenme ile alakalı, metabolik, biyokimyasal ve hormonal faktörler arasındaki, yaşa ve cinsiyete bağlı etkileşimlerin sonucu gelişen karmaşık bir süreçtir. Bu süreç embriyonik dönem, bebeklik, çocukluk, ergenlik ve erken yetişkinlik boyunca sürdürülmektedir[9].

Büyüme ırk, yaşam tarzı, kültürel ve sosyo-ekonomik faktörlerden de etkilendiği gibi[10], sistemik (kronik hastalıklar), endokrinolojik sorunlar ve sendromik/kromozomal anormalliklerin tümü büyümeyi etkileyebilir[11].

4.2. İntrauterin Büyüme

İntrauterin büyüme maternal, fetal, plasental faktörler ve bu faktörlerin karşılıklı etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Embriyonel dönem fertilizasyonla başlar ve 10. gestasyonel haftaya kadar sürer. Hücre hiperplazisi ve organogenezin ön planda olduğu bu dönemde fetüs dış etkilere karşı oldukça hassastır. Bunu takip eden fetal dönem ise gebeliğin 10-40. haftaları arasıdır. Bu dönemde doku ve organların olgunlaşması süreci ile hızlı büyüme gerçekleşmektedir. İntrauterin erken dönemde fetüsün genetik yapısı en önemli belirleyici faktör iken geç dönemde besinsel ve hormonal etkiler ön plana geçmektedir[12].

Fetal büyümeyi etkileyen başlıca maternal faktörler arasında etnik durum, yaş (düşük ya da ileri yaş), vücut yapısı, gebelik öncesi kilo, uterus şekil bozuklukları, kronik ve sistemik hastalıklar, kronik enfeksiyonlar, ilaçlar, beslenme bulunmaktadır. Gebelikte annenin maruz kaldığı olumsuz çevresel etmenlerin (yüksek irtifa, düşük sosyo-ekonomik düzey, radyasyon), annenin zararlı alışkanlıklarının (sigara, alkol, narkotikler), aşırı fiziksel aktivite ve psikososyal stresin fetal büyümeyi etkilediği ve erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olabileceği bilinmektedir[12].

Maternal faktörlerden daha nadir olmakla birlikte fetal faktörler daha ağır büyüme kısıtlılığı, malformasyon ve dismorfik bulgularla ilişkilidir ve uzun dönemde prognozu daha kötüdür. Fetal büyümeyi olumsuz etkileyen fetüse ait başlıca faktörler kromozomal bozukluklar, malformasyonlar (kalp, bağırsak, genito-üriner, iskelet sistemleri), doğumsal metabolizma hastalıkları, intrauterin enfeksiyonlardır[12].

Plasental pek çok faktör de fetal büyümeyi etkilemektedir. Plasentanın yapısal, histolojik, sitogenetik anomalileri, maternal ve fetal perfüzyonun bozulması, substrat transfer bozuklukları, anjiogenez bozuklukları, plasentadan salınan büyüme faktörlerindeki bozukluklar, plasentanın hastalıkları büyümeyi etkilemektedir[12].

Fetal büyüme; hormonlar, nütrisyonel ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi gerçekleşmektedir ve endokrin sistem bu etkileşimlerin düzenlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Fetal büyümenin endokrin düzenlenmesi postnatal büyümenin düzenlenmesinden farklıdır. Postnatal büyüme için gerekli BH, tiroksin ve gonodal steroidler fetal büyümede sınırlı etkiye sahiptirler. Plasental laktojenlerin erken embriyonik büyümeye katkıları vardır ancak fetal büyümedeki rolü sınırlıdır. İnsülin ve IGF sistemi ise fetal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. IGF1 ve IGF2 plasenta tarafından üretilmekte, fetal büyümenin yanı sıra ayrıca uterus ve plasenta büyümesi üzerinde de otokrin-parakrin etkileri bulunmaktadır. Ayrıca IGF1, IGF2 ve IGF reseptörleri fetal dokularda da yaygın olarak eksprese edilmektedirler[12].

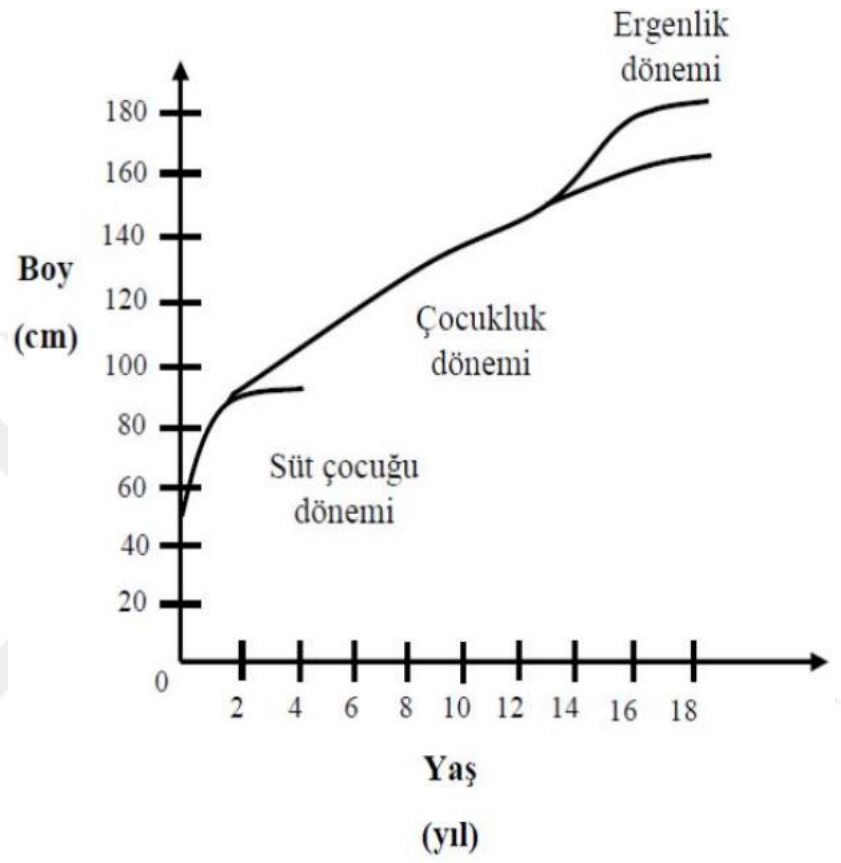
Genomik imprinting fetal büyümede önemlidir. Anne ve babaya ait bazı genler embriyonun gelişmesine farklı şekilde katkıda bulunmaktadırlar. Uniparental dizomi(UPD), homolog gen çiftinin her ikisinin de bir ebeveynden gelmesi durumudur. Fare ve insan çalışmalarında UPD fenotipleri, genomik imprintingin fetal büyümedeki önemini göstermektedir. Paternal dizomiler büyümeyi arttırıcı etki gösterirken, maternal dizomilerin büyümeyi baskılayıcı etkisi olduğu görülmektedir[12].

4.3. Doğum Sonrası Büyüme

Doğum sonrası büyümede genetik faktörler, beslenme, hormonal faktörler, kronik hastalıklar ve psikolojik faktörler etkilidir[12].

Doğum sonrası dönemde “infancy-childhood-puberty” (ICP)(sütçocukluk-çocukluk-puberte) modeline göre büyüme farklı özelliklere sahip, kısmen örtüşen süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 faza ayrılır. Bu ayrım, belirtilen evrelerde büyüme eğrisi eğiminin matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin farklı olmasına dayanmaktadır. İlk 2-3 yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme süreci, ön planda fetal yaşamda etkili olan ve bu etkinin doğumdan sonra da bir süre devam ettiği büyüme etmenleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun bileşik etkisini yansıtır. Bu dönemde büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmen

beslenmedir. İki-üç yaşlarından 9-10 yaşlarına uzanan çocukluk döneminde çevre etmenleri yine bir ölçüde etkili olmakla birlikte, boy büyümesini etkileyen en ağırlıklı etmen BH'dur. Tiroid hormonu ile beraber BH bu dönemde büyümenin temel belirleyicileridir. Sekiz-dokuz yaşlarında BH etkisine cins steroidlerinin etkisi de eklenir ve bir süre sonra cins steroidlerinin etkisi ön plana geçer[12].



Şekil 4.1. Süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde boy büyümesi [13, 14]

Süt çocukluğu döneminde, büyümedeki en hızlı artış ilk aylarda görülür. İlk 6 ayda yaklaşık 16 santimetre (cm) büyür. Büyüme 6. aydan sonra yavaşlar ve boyu 6 ayda 8 cm artar. Böylece çocuk bir yaşına geldiğinde ortalama 25 cm'lik boy kazanır. Bir yaşında eriştiği boy doğum boyunun 1,5 katıdır. Oniki ile 24 ay arasında büyümedeki yavaşlama devam ederek boy uzaması yıllık 10-12 cm'e düşer. Bir buçuk-2 yaştan sonra büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşer ve çocuk hedef boyuna uygun persentil eğrisini yakalar. Çocuk, genetik potansiyeline uygun persentil eğrisine 18 aylıktan sonra yerleşmeye başlar [12].

Çocukluk dönemi 2 yaştan pubertenin başladığı 8-9 yaşlara kadar olan dönemi ifade eder. Bu dönemde büyüme durağandır. Büyüme hızı diğer fazlara göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun dönemdir. İki-4 yaş arası yılda 7 cm boy uzaması gösteren çocuk 4 yaşından puberteye başlayana kadar yılda 5-6 cm uzar. Bu dönemde büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş

hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Yıl içindeki büyüme sürekli aynı tempoda değildir. Büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülebilir. Bu nedenle büyüme hızının saptanması için 12 aylık izlem idealdir[12].

Puberte döneminin en önemli özelliklerinden biri büyümenin hızlanmasıdır. Büyüme hızlanmasının yanısıra kemik gelişiminde de hızlanma başlar. Bu hızlanmaya paralel olarak BH-IGF ekseninde değişiklikler olur. BH-IGF1 ve IGF bağlayıcı protein (IGFBP)-3 puberte döneminde artar. Ergenlikteki büyümeyi BH ile birlikte cins steroidleri sağlar. Cins sterodileri doğrudan büyüme üzerine etkilidir. Tiroid hormonunun normal olması da büyüme için gereklidir. Büyüme östrojen etkisi ile epifizlerin kapanması ile durur. Oksologlar yıllık büyüme hızının 1 cm'in altına düşmesini büyümenin durması olarak kabul ederler[12].

Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının %80'ine ulaşmıştır. Ergenlik döneminde büyüme hızlanmasının en fazla olduğu evreye doruk büyüme hızı (DBH) denir. DBH, kızlarda ergenliğin başlaması yani meme evre 2-3'de, erkeklerde ise ergenliğin ortasında genital evre 3-4'de veya testis volümü 10-15 ml olduğunda gözlenir. DBH kızlarda 7-8 cm/yıl, erkeklerde ise 8-9 cm/yıl düzeyindedir. Kızlarda DBH menarştan 1,3 yıl öncedir ve menarş büyüme hızının azaldığı ve nihai boyun %97,5'in tamamlandığı dönemde olur. Menarş sonrası kız çocuklar ortalama 5-7,5 cm uzar (1-11 cm). Pubertenin sonunda her iki cins boyunun %99'unun tamamlamıştır. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-28 cm uzar ve kızlarda ~16, erkeklerde ~18 yaş civarı hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durur[12].

Ulaşılabilecek nihai boyu ergenliğin başladığı yaş ve ergenliğin başlangıcındaki boy belirler. DBH'nin nihai boya etkisi çok azdır. Biyolojik değişkenliklere bağlı olarak ergenliğe erişme yaşı, büyüme hızlanması ve DBH'nin görüldüğü kronolojik yaş bir çocuktan diğerine farklılık gösterir. Bunun fizyolojik nedeni tam bilinmemekte ancak genetik farklılığın etkili olduğu düşünülmektedir. Ergenlik belirtilerinin değişik yaşlarda ortaya çıkabilmesi sonucu aynı yaştaki çocuklar arasında somatik büyüme durumunda önemli farklılıklara rastlanır. Bu durum erkek çocuklarda daha belirgindir [12]

4.4. Büyümenin Değerlendirilmesi

Standart teknikler kullanılarak doğru boy ve kilo ölçümü, pediatrik tıbbi muayenelerinin temel bir bileşenidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda uzunluk veya boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümü, eşlik eden tedavi edilebilir durumlar veya bilinen genetik sendromlarla potansiyel

olarak ilişkili büyüme değişikliklerinin veya anormalliklerin erken tanımlanmasına olanak tanır[15].

Yenidoğanların ve iki yaşından küçük çocukların doğru bir şekilde ölçülmesi zor olabilir[9].

İki yaş altında yatarak, üç yaş ve üzerinde ayakta durarak ölçüm yapılmalıdır. İki ile üç yaş arasında her iki yöntemle ölçüm yapılabilir. Bu durum çocuğun fiziksel gelişimi ve iş birliği yapmasıyla ilişkilidir. Yatarak ölçüm genellikle ayaktaki ölçümden 1 cm daha uzun çıkar. Yatarak ölçümlerde esnek olmayan bir zemin üzerine monte edilmiş sabit bir baş tutucu ile oynar bir ayak tabanı parçasından oluşan aletler kullanılır (infantometre). Bebeğin başı sabitlenirken dış kulak yolu girişi ve göz aralığının dış kenarının ölçüm tahtasına dik bir konum göstermesi ve bebeğin bacaklarının olabildiğince ekstansiyonda ve ayak bileğinin 90° dorsiflkesiyonda olması önemlidir. Ayakta ölçümlerde duvara sabitlenmiş stadiyometre denilen ölçekli boy ölçerler kullanılmalıdır. Boy ölçerlerde çocuğun başının arka kısmı, üst torakal omurga ile gluteal bölge stadiyometreye değmeli, topuklar bitişik ve ayak uçları ayrık durmalıdır. Boy ölçümleri 0,8 cm'ye varan diürnal farklar gösterdiğinden sabah yapılmalıdır. Sağlıklı bir boy ölçümünde ardışık yapılan ölçümlerdeki fark 0,3 cm'yi aşmaz ve genellikler 3 ölçümün ortalaması alınır[12]. Tüm aparatlar sık sık kontrol edilmeli ve kalibre edilmelidir[9].

Boy artış hızları ölçülürken mümkünse aynı alette yapılmalı ve ölçüm aralıkları 3 aydan az olmamalıdır. Büyüme lineer değil sıçramalar tarzında tarzında gerçekleşir. Bu nedenle kısa aralıklı ölçümlerde yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar alınabilir. Boy artış hızları mevsimsel farklılıklar gösterdiğinden ölçüm aralıkları tercihen 6 ay olmalıdır. Her yaşın boy artış hızı ve standart sapmaları farklıdır. Özellikle pubertal dönemde standart sapmalar geniş bir aralık gösterir. Boy artış hızının normaline dair uluslararası bir uzlaşı olmamasına rağmen yaş ve cinsiyete göre -1 SDS'nin altında 2-3 yıl kadar devam eden büyümeler potansiyel patolojik olarak kabul edilirler[12].

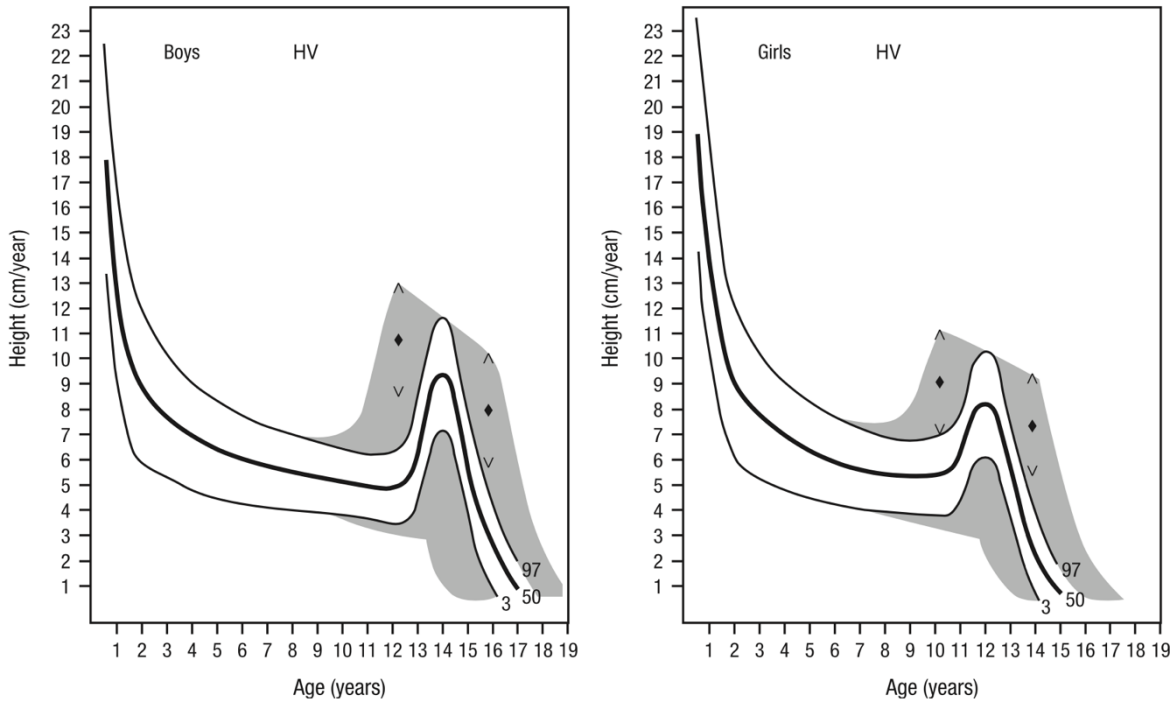
Vücut oranlarının ölçümü bazı büyüme bozukluklarının tanısında önemli bir yer tutar. İnsanda iskeletin büyümesi orantılı değildir. Çocukluk döneminde büyüme çevreden merkeze doğru olup bu dönemdeki büyüme BH kontrolündedir. Pubertede cinsiyet hormonlarının etkisi ile gövde büyümesi ön plana çıkar. Orantısız kısalıkları göstermek için baş çevresi, üst/alt vücut oranı, oturma yüksekliği/boy oranı, kulaç/boy oranı en sık kullanılan parametrelerdir[12]. Oturma yüksekliği, gövde uzunluğunun bir ölçüsünü verir. Başın tepesinden taban oturma yüzeyine olan mesafedir[9].

Boy ölçümleri basit görünse de sıklıkla yanlış yapılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde bile çocuk doktorlarının %10'u ve aile hekimlerinin %40'ı her sağlıklı çocuk ziyaretinde boy ölçümü yapmamakta ve %35'i büyüme ölçümleri yapmamaktadır[10].

Büyüme yetersizliğinin yaygın bir nedeni olan "kronik zayıflama/yetersiz beslenmeyi" belirlemek için vücut ağırlığının eş zamanlı olarak yorumlanması zorunludur. Ağırlık artışındaki değişiklikler, büyüme bozuklukları ile ilişkili durumlarda daha erken ve daha sık görülebilir[10].

Büyüme, çocuklukta genel sağlığın önemli bir göstergesidir. Bu nedenle, Amerikan Pediatri Akademisi gibi kuruluşlar, pediatrik sağlık sürveyansının ayrılmaz bir parçası olarak büyüme eğrileri oluşturulmasını ve çocuğun boyunu ve kilosunu rutin olarak ölçme gereksinimini vurgular. Bu işlem temel ve basittir. Ancak verilerin ölçülmemesi veya yanlış ölçülmesi sıktır ve bu durum büyüme ile doğru analizler yapmayı engeller[16].

Yaşamın ilk 3 yılında, boy üzerine beslenmenin genetik faktörlerden daha etkili olması nedeniyle büyüme yüzdelikleri genetik hedeflerini geçebilir. Ergenlik döneminde, erken olgunlaşan bir çocuk, büyüme atağı ortalamadan daha erken olacağı için daha yüksek bir yüzdelik dilime doğru ilerlerken, geç olgunlaşan bir çocuk, ergenlik döneminde akranları büyüme ataklarına başladıkça daha düşük bir yüzdeliğe geçecektir. Sağlıklı çocuklar sonunda ergenlik öncesi boy yüzdelik dilimlerine geri dönerler. Çocuklar genellikle ebeveynleri ile benzer büyüme modellerine ve ergenlik başlangıcı zamanlarına sahip olduklarından, aile boyları ve ergenlik gelişim öyküsü elde edilmelidir[11].



Şekil 4.2. Cinsiyetlere göre uzama hızı normal değerleri eğrileri [15]

Büyüme sürecinde, boy artışı hem sağlıklı olmanın bir göstergesi hem de boy artışında görülebilecek herhangi bir aksaklık hastalıkların hassas bir işaretidir[17]. Herhangi bir büyüme geriliği durumunda (yavaş uzama hızı veya belirgin persentil kaybı) büyüme geriliğinin saptanma zamanı erken tanı ve müdahale sayesinde büyümenin normal fizyolojisine geri döndürülüp döndürülemeyeceğini belirler. Birçok hastalık yavaş uzama hızı ile kendini gösterir. Büyüme geriliğini erken tanımak ve araştırmak, hem büyümeyi yakalamaya hem de altta yatan potansiyel patolojinin keşfedilmesine ve tedavisine olanak tanır[16].

4.5. Büyüme Bozuklukları

Büyümeyi etkileyen faktörler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Yapılan bir çalışmada büyüme plağı içinde rol oynayan faktörlere karşı, vücudun başka bir yerinden büyüme plağına etki eden faktörler kategorisi tercih edilmiştir. Bu kategorizasyon, birincil ve ikincil büyüme bozuklukları olmak üzere iki gruba ayrılır[17].

Birincil büyüme bozukluklarının çoğunluğu, fibroblast growth factor receptor substrate (*FGFR*)3'teki heterozigot bir varyantın neden olduğu akondroplazi gibi büyüme plağı fizyolojisi ile ilişkili genlerin (büyük etkiye sahip) varyantlarının neden olduğu klinik olarak tanımlanmış sendromlar ve iskelet displazilerinden oluşur. Orta düzeyde etkiye sahip daha az nadir varyantların veya küçük etkiye sahip yaygın varyantların da (genom çapında

ilişkilendirme çalışmalarında (Genome-wide association studies (GWAS)) gösterildiği gibi) boy uzunluğu ile ilişkilendirilmiş olması dikkat çekicidir. Pediatrik endokrin tanılarının uluslararası sınıflandırmasında, gebelik yaşına göre küçük doğan (Small for gestational age (SGA)) kısa boylu çocuklar, büyüme plağı dışında bilinen bir faktörün yokluğuna ve dolayısıyla nedenin büyüme plağında bulunabileceği beklentisine göre birincil büyüme bozuklukları altında sınıflandırılır[17].

İkincil büyüme bozuklukları hormonları, beslenmeyi, enflamatuar sitokinleri ve hücre dışı sıvıyı içerir ve doğuştan veya sonradan kazanılmış olabilir. Endokrin büyüme bozuklarının en iyi bilinen örneği BH-IGF-1 eksenindeki bozukluklar olup, diğer hormonal nedenler arasında tiroksin, glukokortikoidler ve seks steroidleri bulunur. Beslenme yetersizliğinin büyümenin duraklamasına neden olduğu bilinmektedir, bunun yanı sıra enflamatuar sitokinlerin konsantrasyonlarının artması (örneğin juvenil artrit veya Crohn hastalığında) veya hücre dışı sıvı-elektrolit bozuklukları (örneğin renal tübüler asidoz) da büyümeyi duraksatabilir.[17] Büyüme plağı kondrojenezini olumsuz etkileyen bir dizi bozukluktan kaynaklanan ikincil büyüme bozuklukları psikososyal sorunları, çölyak hastalığı, böbrek hastalığı gibi kronik durumları ve radyasyon gibi fiziksel faktörleri içerir[18]. İyatrojenik durumlar da ikincil büyüme bozukluğuna yol açabilir[19].

Seri boy ölçümleri, çocukların sağlığının izlenmesinde önemli bir parametredir. Seri ölçümler, çocuğun boy hızının normal aralıkta olup olmadığını veya önceki büyüme eğrisinden (veya yüzdelik eğriden) aşamalı olarak sapıp sapmadığını belirlemeye yardımcı olur. Boy uzama hızı, doğru boy ölçümleri ve en az altı aylık ölçümler arasındaki aralık kullanılarak hesaplanmalıdır (cm/yıl olarak). Ölçümün yapıldığı andaki bu değerin çocuğun büyüme tablosuna işaretlenmesi önemlidir, çünkü diğer boy ölçümlerinden bariz bir farklılık saptanırsa bunun doğrulanması için yeniden ölçüm kolayca yapılabilir[9].

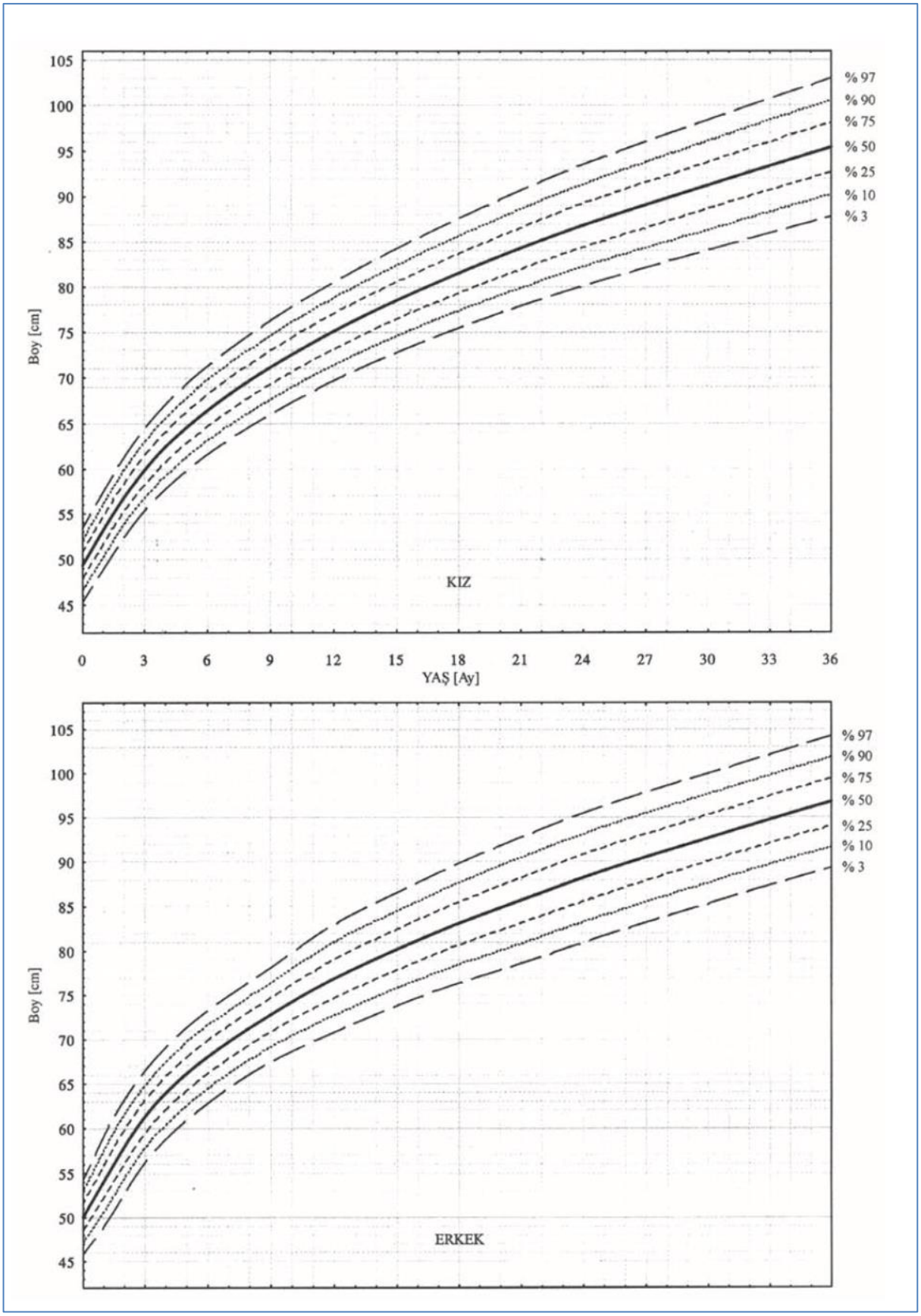
Büyüme çizelgeleri öncelikle tarama (örneğin büyüme bozukluklarını tespit etmek) ve takip (örneğin bireysel büyüme eğrisinin beklenen modeli izleyip izlemediğini saptamak) amacıyla kullanılır. İdeal olarak her ülkenin kendi toplumuna göre kendi büyüme çizelgelerini kullanması önerilir[4].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2006 yılında yayınladığı uluslararası büyüme standart çizelgeleri, optimal koşullarda sağlıklı çocuklar için büyüme standartlarını temsil eder ve <24 aylık çocuklarda büyümeyi takip etmek için tercih edilen araçlar olarak önerilmektedir[15].

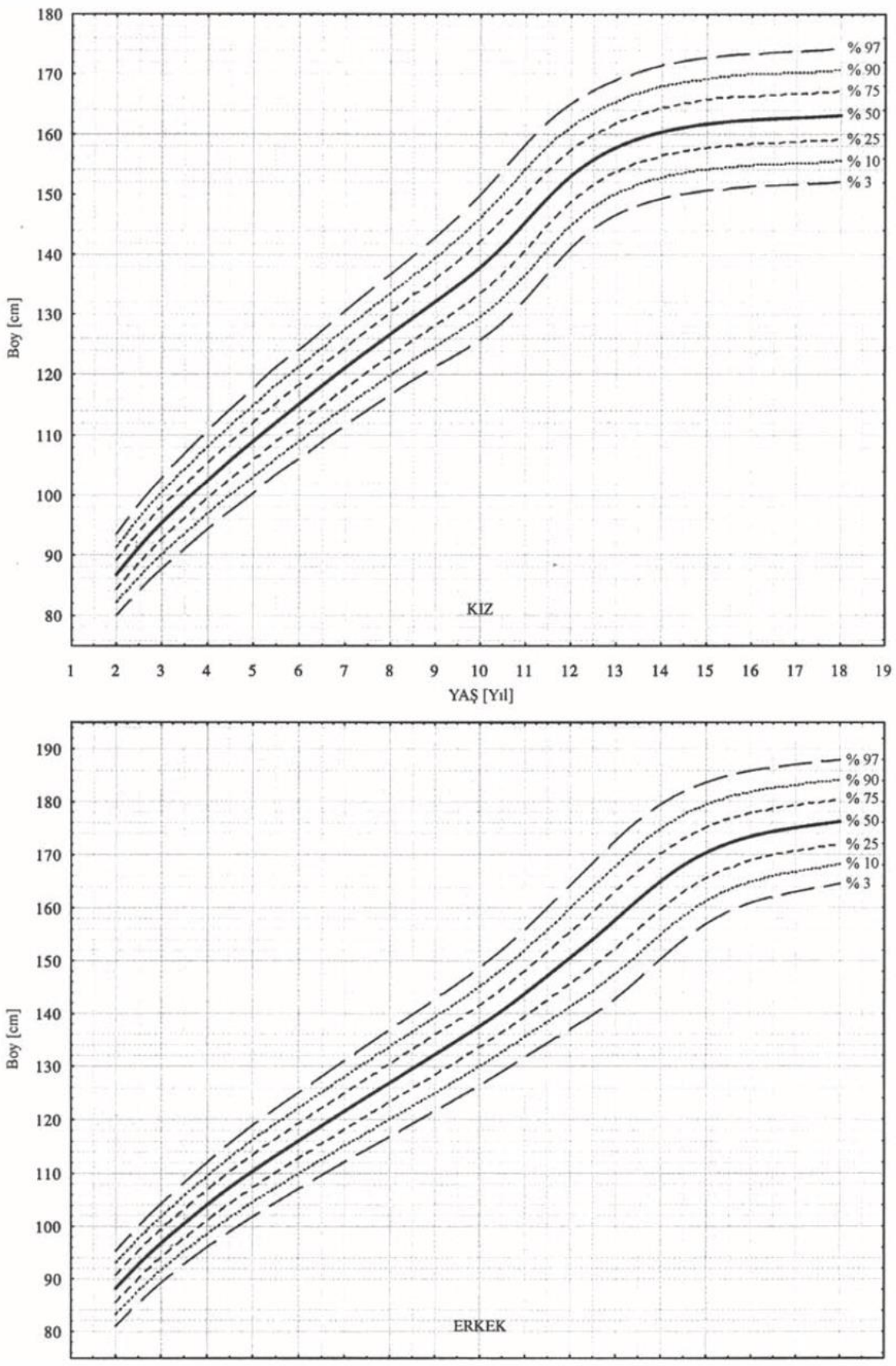
Beş yaşından küçük çocukların değerlendirilmesi için, DSÖ kendi tarafından yayınlanan büyüme eğrilerinin kullanılmasını önermektedir. Daha büyük çocukların değerlendirilmesi için, mümkün olan durumlarda, etnik-özel büyüme tablolarının kullanılması tercih edilir[2].

Türk çocuklarının vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri 2008 senesinde yayınlanmıştır[20]. O tarihten itibaren iki yaş altı çocukların değerlendirilmesinde DSÖ verileri kullanılırken, iki yaş üzeri çocukların değerlendirilmesinde Türk çocuklarının referans değerleri kullanılmaya başlanmıştır.

Teknolojinin hayatımıza girmesiyle birlikte büyüme eğrilerini kullanırken ya da ölçümlerin SDS'lerini hesaplarken Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından pediatrist ve çocuk endokrinolojisi hekimlerinin kullanımına yönelik olarak geliştirilen ÇEDD-Çözüm (https://www.ceddcozum.com) veya mobil uygulaması kullanılabilmektedir[21].



Şekil 4.3. 0-3 yaş erkek ve kız çocukları boy uzunluğu persantil eğrileri[22]



Şekil 4.4. 2-18 yaş erkek ve kız çocukları boy uzunluğu persantil eğrileri [22]

Bir toplumda boy etnik kökenle ilişkili genetik faktörler ve sosyoekonomik koşulların en etkili olduğu çevresel faktörlerden etkilenir[4]. Son 150 yılda batı ülkelerindeki insanların boylarında uzama olduğu yönünde bir gözlem bulunmaktadır. Bu gözlemin öncelikli olarak daha iyi çevresel koşullar (kaliteli ve özellikle protein yönünden bol besin ve daha az enfeksiyon) nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uzun ve kısa bireylerin üreme başarısındaki farklılıklarla da ilişkilendirilebilir[4].

Bir çocuğun bireysel büyüme eğrisinin değerlendirilmesinde, klinisyen temel olarak 3 soruyu yanıtlamayı amaçlar: Uygun büyüme eğrilerine kıyasla çocuğun boyu ne kadar sıra dışı? Biyolojik ebeveynlerinin boyuna kıyasla çocuğun boyu ne kadar sıra dışı? Büyüme grafiğindeki SD puanları (SDS) çizgileri (veya yüzdelikler) ile karşılaştırıldığında, çocuğun önceki yıllardaki büyüme modeli ne kadar sıra dışı olduğuna bakılır[5].

4.6. Boy Kısalığının Psikososyal ve Psikolojik Etkileri

Çocuklukta kısa boy, hem uzun hem de kısa ebeveynler için ortak bir endişe kaynağıdır[10].

Uzun olanın daha iyi olduğu şeklindeki toplumsal görüş ve metalaştırılmış santimetre kavramı kısa boy ile ilgili endişeleri arttırmaktadır. "Heightism" terimi, kısa boylu olmanın başarıyı engellediği ve uzun boylu olmanın bunu kolaylaştırdığı önyargısını ifade eder. Birçok çalışma, daha uzun boylu olmanın özellikle erkekler için sosyal ve finansal başarı belirteçleri ile ilişkili olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar boy ve başarı arasında eğitim düzeyi, gelir ve çalışmaların kendi içindeki metodolojik kusurlar gibi diğer faktörlerin ilişkiyi azalttığını öne sürmektedir[16].

Boyun başarı sonuçlarındaki farkı gerçekten yaratıp yaratmadığı değil, insanların bu etkinin var olduğuna inanıp inanmadıkları akıllara bir soru olarak gelmektedir. Verilerden bağımsız olarak, genel halk ‘’heightism’’ benimsiyor mu? Başka yerlerde gözden geçirilen çeşitli araştırmalar, insanların genç yaştan başlayarak daha uzun boylu bireyleri daha yetenekli ve başarılı olarak algıladıklarını bulmuştur. Korelasyon erkekler için daha güçlü görünmektedir. Bir makalede, daha uzun boylu olmanın daha büyük başarıya yol açtığı algısının iki olası nedenini öne sürmektedir: evrimsel/biyolojik bir içgüdü ve/veya odaklanma yanılsaması (yani, üzerinde yoğunlaşarak boyun başarı üzerindeki etkisine fazla ağırlık vermek). Sebebi ne olursa olsun, ‘’heightism’’ hiç şüphesiz toplumlara, hatta çocukluk döneminde yerleşmiştir. Bir çocuk, "büyük ve güçlü" çocuğu kutlayan ve çocuğu "büyük bir

çocuk" gibi davranmaya teşvik eden yaygın ifadelere dayanarak "büyük" ile olumlu ve "küçük" ile olumsuz bir ilişki kurabilmektedir[16].

Medya ‘’heightism’’i körükleyebilmekle birlikte ayrıca boy kısalığıyla ilgili kaygıyı artırabilir ve ilgili ebeveyni yanlış bilgilendirebilir. ABD'de 2014 yılında yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %59'u interneti sağlık bilgisi kaynağı olarak kullandığını bildirmiştir; Avrupa'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise %55'i bunu bildirmiştir. Bilgi almak için internete bakan çok sayıda insan göz önüne alındığında, yanlış bilgilerin okuyucuyu yanıltması yaygın bir durumdur[16].

Boy kısalığı olan bir çocuk, boyu nedeniyle günlük hayatında zorluk yaşayabilir. Örneğin, yüksek nesnelere ulaşmak, lunapark gezintilerine çıkmak, spor takımlarına katılmak veya arabada değişiklik yapmadan araba kullanmak gibi faaliyetler, kısa boylu bir çocuğun şimdiki ve/veya gelecekteki yaşamında bir sorun haline gelebilir[16].

Geleneksel olarak, boy kısalığının psikolojik, davranışsal ve eğitimsel sorunlara neden olduğu varsayılmıştır. Klinik tabanlı araştırmalar boy kısalığını artan psikososyal stresle (örneğin alay etme, zorbalık ve çocuk yerine konma) ilişkilendirirken, bu artışın hastanın kısa boyunun ciddiyeti ile ilgisi olmadığı ve genel toplumda değişken olduğu da bildirilmektedir. Ayrıca araştırmacılar, artan psikososyal stresin otomatik olarak psikososyal işlevsellikte bozulma anlamına gelmediğini belirtmektedirler. Aslında, birkaç çalışma ve inceleme, toplumlarda kısa boy ile psikososyal alanlardaki genel işlevsellik arasında doğrudan bir bağlantı olmadığı sonucuna varmıştır. Wessex büyüme çalışması gibi diğer çalışmalar, toplumda boy kısalığı ile psikolojik gelişim arasında hafif bir ilişki olduğunu bildirmiştir, ancak ölçülen eksiklikleri boy kısalığıyla doğrudan ilişkilendirememiş olup, sosyal sınıfı psikososyal gelişimin daha iyi bir göstergesi ve muhtemelen bu sonuçları çelişkili olarak bulmuştur[16].

Boy ve psikososyal işlev arasındaki etkileşimi karmaşıklaştıran bir durum, algılanan boydur. Bir çalışmada, algılanan yüksekliğin, gerçek uzunluğa kıyasla psikososyal işlev ve hasta/ebeveyn memnuniyetinin daha güçlü bir göstergesi olduğunu öne sürmüştür[16].

Bir sistematik literatür derlemesi sonuçları, kısa boylu yetişkinlerin ve çocukların, normal uzunluğa sahip olanlara göre yaşam kalitesinin daha kötü olabileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen, bazı çalışmalarda bulguların, aynı boy kısalığı nedeni olan hastalarda yapılan çalışmalarda bile tutarsız olduğu ve kanıt kalitesinin değişken olduğu belirtilmiştir. Literatürden

elde edilen kanıtlar, yetişkinlerde ve herhangi bir nedenle kısa boylu olan çocuklarda ve kısa boylu çocukların bakım verenlerinde artmış yük olabileceğini düşündürmektedir[23].

Boy kısalığına adaptasyonda ve kısa olmanın etkisinde bireyler arası büyük farklılıklar, ebeveyn tutumları ve hakim kültürel görüşler dahil olmak üzere çeşitli risk ve koruyucu faktörlerin bir sonucudur. Stres yaşantıları sık olabilir ama gerçek psikopatoloji nadirdir. Sonuç olarak, hem klinik hem de toplum çalışmaları, kısa boylu bireylerin çoğunun geniş bir normallik aralığında işlev gördüğünü göstermektedir; ancak, -2.5 SDS altındaki kısa çocukların yeterince çalışılmadığına dikkat edilmelidir[2].

Ebeveynlerin çocuklarındaki boy kısalığı kaygısı, aşırı kısa vakalar hariç eğitimli orta sınıf ailelerde daha fazla ve erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir. Zengin ülkelerde, yoksul nüfusta boy kısalığı genelde ihmal edilir ve bu da daha az sevke yol açar [4].

Kısa boy için yönlendirmelerde güçlü bir cinsiyet yanlılığı vardır, kızların erkeklere göre çok daha az yönlendirilme olasılığı vardır ve etnik bir önyargı da mevcut olabilir[19].

4.7. Boy Kısalığı

Kısa boylu olmanın topluluk içinde kolayca fark edildiği göz önüne alındığında, bu durumu genellikle ebeveynler için bir tehlike işareti olarak görür ve sorunun ele alınması için çocuklarını bir klinisyene götürürler[16].

Bir çocuğun mevcut boyunun ötesinde, hasta-aileleri ve klinisyenler genellikle çocuğun yetişkinlikte ulaşacağı boy konusunda endişelenirler. Normal olarak büyüyen çocuklar tipik olarak aynı boy yüzdesini takip eder. Bu nedenle büyüme grafiğinde boy yüzdesini yetişkinliğe kadar takip etmek, beklenen yetişkin boyunu tahmin ettirebilir. Bu teknik, büyüme oranlarındaki değişiklikleri hesaba katmaz. Erken veya hızlı olgunlaşanlar için yetişkin boyu olduğundan fazla tahmin edilecek; yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olan çocuklar için yetişkin boyu olduğundan az tahmin edilecektir [16].

Boy kısalığının tespiti için iki yaklaşım vardır:

1. Tek Nokta Ölçümü: Toplumdaki yaş ve cinsiyete göre -2 SD altındaki boy veya orta ebeveyn boyunun 2 SD'nin altındaki boy olarak tanımlanır.

2. Seri Büyüme İzleme: Büyümede duraklama, bir büyüme eğrisinde iki majör persentil kaybı olarak tanımlanır[10].

Böylece, boyu 3. yüzdelik dilimin altında olan tüm çocuklar cinsiyete ve topluma özgü büyüme eğrisi altında kalan veya uygun büyüme gösteremeyenlerin değerlendirilmesi gerekir. Herhangi bir zamanda, zayıf bir büyüme hızı, tek noktalı bir ölçüme göre büyüme bozukluğunun daha iyi bir göstergesidir. Büyüme hızı, pubertal büyümenin başlamasından hemen önce en düşük seviyeye düşer[10].

DSÖ'nün "Çocuk Büyümesi ve Yetersiz Beslenme Küresel veri tabanı", normal büyüme gösteren çocukları belirlemek için standart ölçü olarak ortalamanın 2 SD altını ve üstünü kapsayan bir aralık kullanır. Bu sınırlar, birçok eski büyüme çizelgesinde olduğu gibi 5. ve 95. yüzdelik dilimler yerine 2.3. veya 97.7. yüzdelik dilimlere karşılık gelir. Ortalamanın altında >2 SD kesme noktası, kısa boylu çocukları belirlemek için kullanılır[9].

İki yaş ve üzerindeki çocuklar için, aşağıdaki durumlarda büyüme geriliği olasıdır:

-yaşa göre boy eğrisi iki ana boy yüzdelik eğrisi boyunca aşağı doğru sapmıştır (örneğin, 25. yüzdelik dilimin üstünden 10. yüzdelik dilimin altına) veya

-çocuk aşağıdakilerden daha yavaş büyümektedir:

2-4 yaş: Boy hızı yılda 5,5 cm'den az

4-6 yaş: Boy hızı 5 cm/yıl'dan az;

6 yaşından ergenliğe kadar: Boy hızının erkekler için yılda 4 cm'den az veya kızlar için yılda 4,5 cm'den az olması [9].

Patoloji olasılığı, büyüme geriliğinin ciddiyeti ile artar. SDS değeri -2'nin üzerindeyken (üçüncü yüzdelik dilim civarında) büyüme geriliğinin ciddiyeti çok düşüktür (%2'nin altında) ve -2 ile -3 arasında yaklaşık %50'ye ve -3 SDS'nin (yüzde 0,1) ötesinde %80'e yükselir. Bu nedenle, boy SDS'si -3'ün altında olan çocuklarda acil değerlendirme gereklidir. Boy SDS'si -2 ile -3 arasında olan çocuklar 6-12 aylık büyüme hızları açısından takip edilmelidir; büyüme hızı 25. persentilin altında ise, değerlendirme ihtiyacını gösterir. Büyüme bozukluklarını gösteren işaretlerin yokluğunda -2'nin üzerinde bir SDS değeri varsa değerlendirme gerekli değildir.

Edinilmiş büyüme geriliği olan bireyler, yetersiz büyüme hızı ile ortaya çıkabilir ve boy SDS'si -2'nin üzerinde olsa bile değerlendirmeye ihtiyaç duyabilir[24].

4.8. İdiyopatik Boy Kısalığı

İdiyopatik boy kısalığı bir çocuğun ait olduğu topluma göre kısa olup, kapsamlı bir öykü fizik muayene ve ek araştırmalar ile kesin bir nedenin bulunamadığı durumu tanımlamaktadır Daha spesifik olarak çocuklarda büyüme hormonu salınımının yeterli olduğu, düşük doğum ağırlığı olmayan, normal vücut oranlarına sahip, beslenme problemi olmayan, psikiyatrik hastalığı olmayan çocuklar için kullanılabilir[4].

İskelet displazileri ve Turner sendromu gibi dismorfik fenotiplere sahip çocuklar İdiyopatik boy kısalığı tanımı dışında tutulmalıdırlar. İdiyopatik boy kısalığı tanımı dışında tutulması gereken diğer bir grup çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, juvenil kronik artrit, hipotiroidizm ve Cushing’s sendromu gibi açık olarak tanımlanmış hastalıklardır[2].

İdiyopatik boy kısalıklı çocuklar biraz farklı bir yeme davranışı gösterirler ve normal toplum değerleri ile karşılaştırıldığında nispeten düşük vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olabilirler. Ancak bu yeme davranışının idiyopatik boy kısalığı gelişiminde rol oynamadığı düşünülmektedir[4].

İdiyopatik boy kısalığında, standart klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine rağmen, vakaların %50-90'ında patolojik bir tanıya ulaşılamaz[8].

İdiyopatik boy kısalığı tanısı pozitif bulgularla değil, tanımlanabilir diğer hastalıkların dışlanması ile konulur[4].

Boy kısalığına neden olabilecek hastalıkların tanısı için yapılması gereken laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri arasında farklı protokoller vardır. Görünüşte sağlıklı olan kısa boylu çocuklarda patolojik durumların dışlanması maliyet etkinlik ve sağlık ekonomisi tartışmalarına neden olmaktadır [18].

İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların belirgin bir nedeni yoktur, durum çok heterojendir ve ailesel veya ailesel olmayan özellikte olabilir[19].

İdiyopatik boy kısalığı olan çocukların üçte ikisi ila dörtte üçü, çoğu ortalamanın altında olmasına rağmen, yetişkin boyuna normal sınırlar içinde ulaşabilirler[8].

Yetişkin boyu, genetik potansiyel ve somatik büyüme ile biyolojik olgunlaşmayı etkileyen diğer birçok faktörün bir kombinasyonu tarafından belirlenir. Aslında hiçbir yöntem yetişkin boyunu doğru bir şekilde tahmin edemez ve farklı yöntemler arasında tahmin edilen yetişkin boyu (ve aralığı) açısından geniş farklılıklar vardır. Bununla birlikte, biyolojik ailedeki boylar hakkındaki bilgiler, çocuğun kendi büyümesi ve iskelet gelişim düzeyi hakkındaki bilgilerle birleştirilerek bir yetişkin boyu tahmini geliştirilebilir. Sonuçlar, değerlendirme ve tedavi ile ilgili kararları yönlendirmeye yardımcı olur ve ayrıca belirli bir hastada boy kısalığının olası nedenleri hakkında bazı bilgiler sağlar. Çoğu toplumda, aynı nüfus ve cinsiyetten yetişkinler için erkekler için <160 cm ve kadınlar için <150 cm olan tahmin edilen yetişkin boyu 3. yüzdelik dilim, ortalamanın 2 SD'den daha negatif olan boy kısa boy olarak kabul edilir[9].

Çocuğun genetik boy potansiyeline ilişkin bir tahmin, her iki ebeveynin boyuna dayanan ve çocuğun cinsiyetine göre ayarlanan orta ebeveyn boyu hesaplanarak elde edilebilir. Bu tahmin "hedef boy" olarak da bilinir. Mümkün olduğunda, ebeveynlerin boyları kendi beyanları yerine doğrudan ölçülmelidir. Hem kızlar hem de erkekler için, bu hesaplanan değerin (hedef boy) her iki tarafındaki 8,5 cm , beklenen yetişkin boyu için 3 ila 97. yüzdelik dilimleri temsil eder. Bu hesaplamada yetişkin erkek ve kadınlarda ortalama fark 13 cm olmaktadır. Bu nedenle, çocuk ortalama olarak, orta ebeveyn boy persantiline kadar büyür[9].

İki yaşından büyük bir çocuk için öngörülen boy, çocuğun mevcut persantil dilimi boyunca 18 ila 20 yaş arasındaki büyümesinin tahmin edilmesiyle belirlenir. Çocuğun kemik yaşı gecikmiş veya ilerlemişse, tahmini boy kronolojik yaştan ziyade kemik yaşına göre hesaplanmalıdır. Çocuğun öngörülen boyu daha sonra orta ebeveyn (hedef) boyundan hesaplanan aralıkla karşılaştırılır. Çocuğun öngörülen boyu, ebeveynin orta boyuna göre 8,5 cm (2 SD) yakınsa, çocuğun boyu aile için beklenen aralık içindedir. Bu çocuk muhtemelen normal büyümenin bir varyantı olarak kabul edilen ailesel boy kısalığına sahiptir. Öngörülen boy, ebeveynin orta boyundan 8,5 cm'den (2 SD) fazla aşağıdaysa, çocuk ailesi için anormal derecede kısa kabul edilebilir[9].

4.9. Ailevi ve Yapısal Boy Kısalıkları

İdiyopatik boy kısalığı, ailevi boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı tanımlarını içine alır[2].

Ailesel (veya genetik) boy kısalığı, büyüme ile ilişkili genlerin poligenik kalıtımına dayalı olarak ortaya çıkar ve çocuklarda normal bir büyüme varyantını temsil eder. Ailesel boy kısalığı olan çocuklarda boy, persantil eğrisinin alt ucundadır. Hatta 3. persentilin altına düşebilir. Ebeveynlerin boyu genellikle yüzde 10'un altındadır. Ebeveynlerin boyunu ölçmek önemlidir, çünkü boyla ilgili sözlü bildirimler genellikle hatalıdır ve çoğu tipik olarak ölçülen boyu olduğundan fazla tahmin eder. Ailesel boy kısalığı olan çocuklarda hedef boy normaldir, puberte başlangıcı akranlarla benzer düzeydedir ve kemik yaşı kronolojik yaş ile uyumludur. Bu çocuklarda yetişkin boyu genellikle aile öyküsüne dayalı olarak beklenen aralıktadır[15].

Kısa ebeveynlerden doğan bir çocuğun kısa olması beklenir ve bunun tersi de geçerlidir. Buna dayanarak, ailevi boy kısalığını tespit etmek için ebeveyn boylarının ortalaması kullanılır. Ebeveyn boyların ortalaması, erkekler ve kızlar için ayrı ayrı şu şekilde hesaplanır: erkek çocuklar için anne boyu+baba boyu+13/2, kız çocuklar için anne boyu+baba boyu-13/2. Hedef boy aralığı içindeyse (Erkekler için hedef boy aralığı ebeveyn ortalama boyu±10 cm ve kızlar ± ebeveyn ortalama boyun 8,5 cm), muhtemelen bir ailevi boy kısalığıdır ve daha fazla ayrıntılı çalışmaya ihtiyaç duymaz[10].

Yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi, normal büyümenin başka bir yaygın varyasyonunu temsil eder. Bu bireylerin ergenliği yaşıtlarına göre daha geç başlar. Ebeveynlerden birinde veya her ikisinde ve diğer aile üyelerinde genellikle benzer bir geç puberteye girme öyküsü vardır. Doğumda normal boyutta olan yapısal büyüme ve ergenlik gecikmeli çocuklar, yaşamın ilk 3-5 yılında düşük, sonraki çocukluk yıllarında normal boy hızlarına sahiptir. Ergenliğe girene ve ergenlik ilişkili büyüme atağını yaşayana kadar boyları 5. persentilde veya biraz altında olabilir; çoğu durumda büyüme atağı ile normal boyda, ancak bazen ortalama hedef yetişkin boyunun biraz altında olabilirler. Ergenliğin başlangıcı özellikle geç ise, büyüme hızı <4,5-5 cm/yıl'a düşebilir. Yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi olanlar genellikle izleme alınır ancak mutlaka tedavi gerektirmez. Bazı seçilmiş erkek çocuklar, androjen tedavisinden ve bazı seçilmiş kızlar da östrojen tedavisinden yarar görebilir[9].

Yapısal gecikme için iki parametre vardır: Puberte öncesi kemik yaşı, puberte sonrası puberte başlama zamanı ve kemik yaşı kullanılabilir. Uzman görüşü olarak, kemik yaşı tayini

belirlemesindeki sorunlar nedeniyle puberte başlangıcını gecikme kriteri olarak kullanmanın en iyisi olacağına karar verilmiştir[4].

Bir kız çocuğu 13 yaşından sonra Tanner evre 2 aşamasına ulaşmamışsa, erkek çocuk ise 14 yaşından sonra testis hacimleri 4 ml'den düşükse ergenlik gecikmiş kabul edilir. Bununla birlikte kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından önce puberte başlangıcının zamanlaması konusunda kesinlik elde edilemeyeceği kabul edilmelidir. Bu yaşlardan önce gecikmiş kemik yaşı yapısal boy kısalığı için belirleyicidir ancak kemik yaşı gecikmiş bazı çocukların ergenliğe normal yaşta girebileceği ve bunun tersinin de olabileceği klinik olarak gözlemlenmiştir[4].

Kemik yaşı yaklaşık 2 yıl geciken çocuklarda, ortalama yetişkin boyu öngörülen boya yakındır ve kemik yaşı gecikmesi olmayanlarda, büyük ölçüde yetişkin boyu ilk öngörüyü aşmıştır. Ancak kemik yaşı 2 yıldan fazla gecikmişse, yetişkin boyu öngörülen boyun önemli ölçüde altında kalmaktadır[2].

Büyüme hızının artması bekleniyorsa veya yetişkin boyunun tahmin edilen normal aralıkta olması durumunda büyüme geriliği ve boy kısalığı açısından daha az endişelenilmektedir[16].

Vakaların büyük çoğunluğunda, normal büyümenin bu varyantları, genel çocuk doktorları tarafından klinik uygulamalarında tanımlanır ve yönetilebilmektedir[15].

4.10. Boy Kısalığının Değerlendirilmesi

Büyüme geriliğinin değerlendirmesi, patolojiyi atlamadan fizyolojik bir nedeni olan çocuklarda gereksiz incelemelerden kaçınmayı amaçlar[24].

Kısa boylu çocukların çoğu sağlıklıdır. Bununla birlikte, bazılarının ciddi bir hastalığı olabilir ve ayrıntılı bir büyüme değerlendirmesi gerektirir. Bu tür çocukların zamanında tespit edilmesi ve yönetilmesi, yetersiz nihai boya ulaşmalarını önlemek için çok önemlidir[10].

Kısa boy büyüme geriliğinin en belirgin bulgusu olsa da büyüme geriliği anlamına gelmez (tersi de geçerlidir). Bir çocuğun başlangıçtaki boyu (yani genetik potansiyeli) büyüme çizelgelerinde çok uzunsa normal boy ile yavaş büyüme gösterebilir veya sağlıklı varyant ailesel boy kısalığı varsa kısa boy ile normal boy hızı sergileyebilir. [16].

Boy kısalığı nedeniyle sevk edilen çocuklar arasında patolojik olanların yüzdesinin sevk kriterlerine bağlı olarak %1,3 ile %19,8 arasında değiştiği bildirilmiştir. sosyoekonomik koşullara bağlı olan yetersiz beslenmenin neden olduğu büyüme geriliği dışında, patolojik nedenlerinin farklı ülkelerde farklı yaygınlıklara sahip olduğunu gösteren hiçbir gösterge yoktur[19].

Asemptomatik kısa boylu çocuklarda patoloji saptama oranı düşük kalmaktadır. Bir pediatrik endokrin kliniğine boy kısalığı nedeniyle sevk edilen 1373 çocuğun retrospektif bir incelemesinde, fizik muayenesi normal, normal büyüme hızına (>5 cm/yıl) sahip ve herhangi bir tıbbi anormalliği olmayan, boyu üçüncü persantilin altında olan 235 çocuk saptanmıştır. Bu çocukların sadece üçünde yeni teşhis edilmiş bir patoloji saptanmış olup, olguların %99'unda laboratuvar veya radyolojik taramada belirgin bir patolojiye rastlanmamış ve normal boy kısalığı varyantı olarak kabul edilmiştir; Boy kısalığına bağlı patolojisi olan üç kişiden birinde IGF-I direnci ve ikisinde çölyak hastalığı saptanmış ve özellikle diğer nedenler dışlandığında, vakaların %2-8'inde boy kısalığının altında yatan nedenin çölyak hastalığı olabileceği görülmüştür[19].

Kısa boylu bir çocuğun teşhis süreci kapsamlı bir tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik incelemeler yoluyla boy kısalığın nedenini tespit etmeye yöneliktir. Boy kısalığının bilinen herhangi bir etiyolojisine dair hiçbir ipucu bulunamazsa idiyopatik boy kısalığı tanısı konulabilir[4].

Kısa boylu çocukların değerlendirilmesi her zaman aile ve geçmiş tıbbi öykü dahil olmak üzere dikkatli bir tıbbi öykü, fenotipik özellikler, vücut oranları ve pubertal evreleme dahil olmak üzere kapsamlı bir fizik muayene ile başlar. Anne ve babada akrabalık olma olasılığına ve ergenlik zamanına, birinci ve ikinci derece akrabaların boylarına özellikle dikkat edilmelidir[2].

Doğum öyküsü, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve boyu ile doğum öncesi özellikler ve perinatal komplikasyonları içermelidir. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu için kullanılan uyarıcılar, antikonvülsanlar ve antidepresanlar gibi bazı ilaçlar büyümeyi etkileyebilir[11].

Anamnezde yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı sorulmalıdır. Çünkü yardımcı üreme teknikleri metilasyon bozuklukları ile ilişkilidir[5]. *İGF* 2 ekspresyonunun metilasyonla regüle edilmesi boy kısalığı ilişkisi en çok bildirilmiş epigenetik mekanizmadır. Silver Russell Sendromunda (SRS) 11p15 bölgesinin hipometilasyonu *İGF-2* ekspresyonun da

azalmaya neden olur. 11p15.5 bölgesinin hipo ve hipermetilasyon düzenlemeleri o bölgedeki büyümeyle ilgili genlerin ekspresyonunu düzenler[25].

Gebelik ve gelişimsel basamaklar belgelenmeli ve semptomlar doğrudan sorgulanarak ortaya çıkarılmalıdır. Sigara ve alkol gibi annenin yaşam tarzı ve hamilelik sırasındaki çevresel koşullarla ilgili ayrıntıları da içeren dikkatli bir tıbbi öykü alınması şarttır. Doğum sonrası gelişimsel gecikme, beslenme güçlükleri ve davranış sorunları da doğrudan sorgulama yoluyla araştırılması gereken önemli konulardır[17].

Tıbbi öykü, duygusal yoksunluk belirtileri ile çocuğun kaygı ve stres düzeyi ile ebeveyn kaygısı açısından da kontrol edilmelidir [4].

Büyüme geriliğinin genel değerlendirmesi için sonraki adımlar arasında fizik muayene, hastanın büyüme eğrisinin dikkatli bir şekilde incelenmesi ve her bir çocuk için gereken özgün laboratuvar değerlendirmelerin yapılması yer alır. Bireyin tek başına mı yoksa diğer fiziksel veya gelişimsel anormalliklerle (tanımlanmış bir sendromu düşündüren) birlikte mi kısa boylu olduğunu ve boy kısalığının orantılı mı yoksa orantısız mı olduğunu belirlemek çok önemlidir[9].

Fizik muayene büyüme geriliği derecesinin ve orantılı olup olmadığını belirlemek için, kulaç boyu, oturma yüksekliği veya üst-alt segment oranları, vücut kitle indeksi ve 4 yaşın altındaki çocuklar için baş çevresi ölçülmesiyle başlamalıdır. Sendromik bir tanıya işaret edebilecek dismorfik özellikler, kronik hastalık veya endokrinopati belirtileri araştırılmalıdır[2].

Baş çevresi ölçümü spesifik genetik anormalliklere işaret edebileceğinden de önemlidir. Oturma yüksekliği/boy oranı kullanımının daha güvenilir olduğuna inanılır ve mümkün olduğunda üst/alt segment oranına tercih edilir[26].

Kulaç boyu ve boy arasındaki ilişki, kol açıklığı eksi boy, kulaç/boy oranı veya boy için kulaç olarak ifade edilebilir. Çoğu birincil büyüme bozukluğunda, heterozigot *ACAN* mutasyonları dışında, kulaç vücut boyundan daha kısadır[5].

Üst kol ve alt kol uzunluğu (ve üst bacak ile alt bacak) arasındaki oran, hipokondroplazi (kısa üst kollar ve bacaklar, rizomeli) ile Short stature homeobox (*SHOX*) *NPR*-2 haplo yetmezliği (kısa ön kollar ve alt bacaklar, mesomeli) arasındaki ayrım için önemlidir[5].

Üst ve alt vücut segmenti değerlendirmesinin karmaşıklığı ve özel ekipman ihtiyacı nedeniyle, bu ölçümler genellikle uzmanlar tarafından yapılır. Üst segment: alt segment oranı yenidoğanlarda genellikle 1.7'dir ve erişkinlerde giderek 0.92'ye ve düşer[15].

Bebeklerde ve küçük çocuklarda fontaneller ve diş yapısı değerlendirilmelidir[5].

Pubertal değerlendirme, büyümenin yorumlanması için esastır. Kızlarda evre II meme dokusu, bir büyüme atağının başlangıcını ve 20 cm'lik bir büyüme potansiyelini gösterirken, meme evresi IV, yaklaşmakta olan menarşı gösterir. Menarş sonrası büyüme 5-8 cm ile sınırlıdır. Erkeklerde, 4 mL'nin üzerindeki bir testis hacmi, ergenliğin başladığını gösterirken, testis volümünün 10 mL'lik bir hacme ulaşması doruk boy uzamasının başlayabileceğini gösterir. Bu nedenle, meme ve testis gelişiminin dikkate alınması, çocuk için tahmini boy potansiyelinin değerlendirilmesine yardımcı olur[24].

Turner sendromu ve Noonan sendromu dahil olmak üzere belirli büyümeyi bozan genetik sendromlarla ilişkileri göz önüne alındığında, yüz özelliklerinin orantılı olup olmadığının da incelenmesi önemlidir[15].

Özet olarak dismorfik özellikler, metakarpal uzunluk, vücut oranları ve pubertal evrelemeye özel dikkat gösterilerek sistemik hastalık ve endokrin patolojileri arayan tam bir fizik muayene yapılmalıdır[11].

4.11. Boy Kısalığı ve Labaratuvar Değerlendirme

Kısa boy, uzun bir etiyoloji listesine sahiptir; bu nedenle, laboratuvar araştırmaları, kişisel tıbbi ve aile öyküleri ve fizik muayene rehberliğinde genel yönlerden özel olanlara doğru ilerlemelidir. [9].

Laboratuvar testleri boy kısalığı olan tüm hastalara rutin olarak uygulanmak yerine klinik özelliklere göre yönlendirilmelidir. “The Growth Hormone Research Society” konsensüsü asemptomatik kısa çocuklarda altta yatan bir hastalık için rutin laboratuvar taraması yapılmasını önermektedir[26].

Bunlar arasında tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, kreatinin, elektrolitler, bikarbonat, kalsiyum, fosfat, alkalin fosfataz, albümin, TSH ve serbest T4 ve IGF-I seviyeleri yer alır. Çölyak hastalığı taraması da önerilir. Açıklanamayan boy kısalığı olan tüm kızlara ve

genital anomalileri olan kısa erkeklere karyotip yapılmalıdır. Kemik yaşı röntgeni alınmalı ve incelenmelidir. Bu, çocuğun kalan büyüme potansiyelinin bir göstergesidir ve ayırıcı tanıda yardımcı olur. Anormal vücut oranlarına sahip veya boy SDS'si orta-ebeveyn boyu SDS'nin önemli ölçüde altında olan hastalar gibi iskelet displazisi şüphesi olan hastalar için radyolojik olarak iskelet incelemesi yapılmalı ve grafiler mümkünse kemik bozuklukları uzmanı tarafından okunmalıdır[2].

Birinci basamak laboratuvar testi içinde tam kan ve sedimantasyon bulunmaktadır. Bu testlerle anemi, infeksiyon veya inflamasyon dışlanmaya çalışılır[4]. Eritrosit sedimantasyon hızı veya C-reaktif protein seviyesi ve kapsamlı metabolik panel ile birlikte tam kan sayımı içeren rutin laboratuvar analizi, büyüme geriliği olan birçok hastanın erken taramasının temel bir bileşenidir[15].Mevcut litaratür talasemi, orak hücre anemi ve büyüme geriliği arasında güçlü bir ilişki göstermektedir[4].

Cushing sendromu için özel araştırmalar ise sadece fizik muayenede şüphe duyulması halinde taranmalıdır[4].

Ciddi sistemik hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı) ve potansiyel olarak tedavi edilebilir nedenleri (hipotiroidizm, çölyak hastalığı ve renal tübüler asidoz) belirlemeye öncelik verilmelidir[24].

Kalsiyum metabolizması bozuklukları (raşitizm, hipofosfatazi, hipofosfatemik raşitizm, psödohipoparatiroidizm) izole büyüme geriliği ile ortaya çıkabilir[24].

Böbrek hastalıkları, kalsiyum/fosfat bozuklukları ve malabsorpsiyon için rutin taramanın asemptomatik çocuklarda yararlı olup olmadığı belirsizdir. Buna rağmen boy kısalığı olan çocuklarda kılavuzların çoğu elektrolit, albümin ve kreatin bakılmasını önermektedir. Bu, bazı böbrek hastalıklarının aslında kısa boy ile ilişkili olduğunu ve diğer klinik semptomlar hala yokken tanı sırasında büyüme geriliğinin mevcut olabileceğini gösteren literatürle uyumludur[4].

Renal asidoz gibi böbrek hastalıklarını taramak için basit ve ucuz bir test olan asit-baz dengesi ölçümü, kılavuzları olan ülkelerin yalnızca %32'sinde önerilmiştir. Distal renal tübüler asidozlu birkaç hastanın ilk ve ana semptom olarak gelişme geriliği gösterdiğine dair çok sayıda rapor vardır. Bununla birlikte, 2-3 yaşından sonra bu tanı pek olası değildir, bu nedenle bu testi yalnızca bebeklerin ve küçük çocukların değerlendirilmesine dahil edilmesini önerilmiştir[4].

Sokol ve arkadaşları kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğinin sık olması sonucuna varmasına rağmen, bir çalışmada otuz yılı aşkın deneyimlerine rağmen karaciğer fonksiyon testlerinin bir karaciğer bozukluğu ortaya koyduğu asemptomatik kısa boylu bir çocuğa rastlanmamıştır. Bu nedenle, boy kısalığı taramasında bu paramatrelerin rutin teşhis çalışmalarının dışında bırakılmasını önermişlerdir[4].

VKİ SDS, tarama testleri normal olan çocukların değerlendirilmesine rehberlik eder. VKİ SDS'nin -1'in altında olması beslenme kaynaklı bir nedene işaret eder ve 10 yaşından sonra IgA ve fekal kalprotektin (inflamatuar bağırsak hastalığını tanımlamak için) çalışılması gerekliliğini gösterir[24].

Daha önce bahsedildiği gibi, sistematik bir incelemede, boy kısalığı olan ve gastrointestinal semptomu olmayan çocukların %2-8'inde altta yatan neden çölyak hastalığı olabileceğinden, boy kısalığı olan çocukların çölyak için değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Boy kısalığının diğer nedenleri hariç tutulursa risk %19-59'a çıkar. Şu anda, anti-doku transglutamaz antikorları veya anti-endomysium antikorları ile tarama, risk altındaki hastaları belirlemenin en iyi yoludur. Bu testlerin sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanması için, çölyak hastalarının %7-10'unda IgA eksikliği olduğundan, toplam IgA'yı ölçerek bunun dışlaması gerekir. Anti-doku transglutamaz ve anti-endomysium antikorları iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahip olmalarına rağmen, çölyak kesin tanısı için altın standart hala intestinal biyopsidir[4].

İkincil bir büyüme bozukluğu şüphesi varsa, ancak tüm testler negatifse, anti-endomysium veya anti-doku glutaminaz antikorları negatif olsa bile, çölyak hastalığını ekarte etmek için bir bağırsak biyopsisi düşünülebilir[4].

Açıklanamayan boy kısalığı olan kızlarda Turner sendromunu dışlamak için bir karyotip analizi düşünülmelidir. Turner sendromlu kızlarda tipik olarak yele boyun, düşük arka saç çizgisi, kısa metakarplar, displastik tırnaklar, yüksek damak ve pitozis gibi fiziksel bulgular bulunurken, boy kısalığının tek majör bulgu olabileceğini dikkate almak gerekir[11].

Boy SDS ile hedef boy SDS arasındaki fark Turner sendromu için düşük boy SDS'den daha iyi bir öngörü olduğundan ve Turner sendromlu kızların boyları normal aralıkta olabileceğinden, boy SDS <–2 ve hedef boy SDS'nin >1,6 SD altında ise kızlarda Turner sendromu için genetik test önerilmektedir. Klinik Turner şüphesi yüksek olan bir kızda DNA

dizi analizi veya karyotip normal bir sonuç verirse, tercihen başka bir dokuda (örn. bukkal yayma veya idrar örneği) FISH Y/X yapılabilir[5].

Böyle bir şüphenin olmadığı kızlarda, bir tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms (SNP)) dizisi daha iyi bir tanısal verime sahiptir, çünkü kopya sayısı varyantlarını (mikrodelesyonlar ve mikroduplikasyonlar) ve çoğu UPD'yi saptayabilirken, Turner sendromunu saptama duyarlılığı geleneksel karyotipleme ile eşdeğerdir[26].

Turner sendromunun özelliklerini taşımayan kızlarda karyotip verimi düşüktür. Karyotip, bu nedenle BH testinden önce diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra düşünülebilir[24].

Karyotipleme, Turner sendromunu tespit etmek için standart genetik teknik olmasına ve Turner sendromu hakkındaki son uzlaşıda hala tavsiye edilmesine rağmen, aşağıdaki nedenlerden dolayı dizi analizi (SNP-dizisi veya mikrodizi tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Comparative genomic hybridization (CGH)) dizisi) tercih edilebilmektedir. Bunun nedenleri: (1) Hemen hemen tüm Turner sendromu varyantları için benzer sensitivite; (2) büyüme ile ilgili diğer kromozomal konumlardaki diğer kromozomal anormallikleri (örn., XY/X) ve kopya sayısı değişiklik (copy number variation (CNV))'leri (mikrodelesyonlar ve -duplikasyonlar) teşhis etme olasılığı; (3) eğer bir SNP dizisi kullanılırsa, uniparental izodizomi formlarının çoğunun da tespit edilebilmesi; ve (4) daha düşük maliyet ve uygulama kolaylığıdır. Bu nedenle, izole büyüme geriliği olan kızlarda karyotipleme kullanılarak yapılan yüksek "test edilmesi gereken sayı" (≈40) CNV'leri ve UPD'leri tespit edebilen SNP dizileri kullanılarak önemli ölçüde azaltılabilir. Bununla birlikte, dizi analizinin, belirsiz öneme sahip bir CNV'nin veya "duyarlı lokuslarının" tanımlanması gibi hasta ve ebeveynlerin daha fazla test edilmesine yol açabilecek dezavantajları da vardır[5].

Kılavuzları olan ülkelerin %50'sinde, kısa boy için tanısal çalışmalarda Turner sendromu için bir tarama olarak FSH önerilmektedir, ancak diğerleri bunun yararlı bir tarama parametresi olmadığına inanmaktadır. FSH yüksek olsun veya olmasın açıklanamayan boy kısalığı olan her kız çocuğunda Turner sendromu tanısının düşünülmesi gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada, ilk laboratuvar taramasında anormallik saptanmayan her kısa boylu kıza kromozom analizi yapılması önerilmiştir. İlişkili genital anormallikleri olan kısa boylu erkeklerde bir karyotip gerçekleştirilebilir, ancak genital anomalileri olmayan kısa boylu erkeklerde de bir XY/X karyotipiyle karşılaşılabileceği bilinmelidir[4].

Renal fonksiyon, karaciğer fonksiyon, tiroid hormon seviyeleri, karyotipleme ve iskelet dismorfizmi gibi çoklu faktörler için laboratuvar değerlendirmeleri mevcutken, spesifik tanısal sorular olmadan yapılan laboratuar testleri uygun maliyetli değildir. Sonuç olarak, ayrım gözetmeyen testlerin, kısa boylu hastaların değerlendirilmesinde klinik becerilerin yerini alması mümkün değildir[19].

Klasik olarak büyüme hormonu eksikliği olan tipik bir çocukta artmış gövdesel yağ dokusu, büyük bir kalvaryum (frontal çıkıntı) ile immatür yüz görünümü, az gelişmiş bir burun köprüsü ve diş çıkışında gecikme vardır. Büyüme hızındaki bozulma ile büyüme hormon eksikliği şiddeti arasında pozitif bir ilişki vardır. Hafif büyüme hormonu yetersizliği ile idiyopatik boy kısalığını ayırt etmek daha zordur[11].

Büyüme hormonu salgılanması pulsatil olduğundan, tek bir büyüme hormonu örneği genellikle düşük olur ve teşhis için yararlı olmaz. Büyüme hormon eksikliği, serum seviyesi gün boyunca nispeten stabil olduğundan, büyüme hormonuna bağımlı majör peptid olan IGF-1 ölçümü yardımcıdır. Bununla birlikte, 6 yaşından küçük sağlıklı çocuklarda ve büyüme hormon eksikliği olanlarda IGF-1 konsantrasyonlarında önemli bir örtüşme vardır. IGF-1 seviyeleri cinsiyete ve etnik kökene göre değişir. Yetersiz beslenme, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve gecikmiş ergenlikte azalabilir. IGF-1'in başlıca serum taşıyıcı proteini olan IGFBP-3 de büyüme hormonuna bağımlıdır ancak beslenmeden daha az etkilenir. Küçük çocuklarda IGF-1 için normal aralıklar düşük olduğundan, IGFBP-3, 3 yaşından küçük çocuklar için daha bilgilendirici olabilir[11].

İdiyopatik boy kısalığı tanısı koymak için büyüme hormon eksikliği dışlanmalıdır. Bu, hem klinik hem de biyokimyasal değerlendirmeyi gerektirir, çünkü tek bir test büyüme hormon eksikliği tanımlayamaz. Öyküsü ve fizik muayenesi uyumlu, büyüme hızı düşük olan veya IGF-I düzeyi düşük olan her hastaya büyüme hormon testi yapılmalıdır. Uzmanların çoğu, kısa boylu, normal boy hızına sahip, kemik yaşı gecikmesi olmayan ve plazma IGF-I düzeyi yaşa göre ortalamanın üzerinde olan bir hastanın büyüme hormon uyarı testi gerektirmediği konusunda hemfikirdir. Bir grup, IGF-I konsantrasyonundan bağımsız olarak BH testi yapılmasını tavsiye etmektedir. Kullanılacak BH uyarı testlerinin seçimi, tıpkı seks steroidleriyle hazırlama kararı gibi, büyük ölçüde ülkeye bağlıdır. BH eksikliği için klinik kriterleri olan bir çocukta, tanıyı desteklemek için geleneksel olarak 10 ng/ml'den düşük bir pik büyüme hormon konsantrasyonu kullanılmıştır. Buna karşılık, değerlendirmenin bir parçası olarak IGF-I düzeylerinin elde edilmesi şiddetle tavsiye edilir. IGFBP-3 ölçümleri, düşük

IGFBP-3 düzeylerinin büyüme hormon eksikliği tanısında yardımcı olmaktadır. BH ve IGF-I değerlerinde ve bunların yorumlanmasında şu anda mevcut olan ticari kitler ve kurum içi metodlar arasında geniş bir değişkenlik olduğu kabul edilmektedir. [2].

Yaşa göre ortalama veya normal aralığın üst yarısında bir plazma IGF-I (ve/veya IGFBP-3) ve/veya kemik yaşı gecikmesinin hafif olması ve/veya BH eksikliğinin klinik özelliklerinin olmaması durumlarında BH eksikliği pek olası değildir ve bu durumda daha fazla test gerekli olmayacaktır. Öte yandan, yaşa göre düşük bir serum IGF-I (<2 SDS), nispeten yüksek bir BH eksikliğinin olasılığını gösterir ve bu daha sonra bir BH uyarı testi ile doğrulanmalıdır. Alt normal aralıkta (2 ile 0 SDS arasında) bir serum IGF-I düzeyi, BH eksikliği için yeterli klinik endikasyonların varlığında, BH uyarı testi yapılması için yeterli bir sebeptir[4].

IGF-I ölçümü, yaş, cinsiyet ve ergenlik durumuna dayalı aralıklar ile güvenilir referans verileri olan bir test kullanılarak yapılmalıdır. Malnütrisyon veya yetersiz beslenme, kronik hastalık ve karaciğer hastalığı gibi metodolojik faktörler ve hasta koşulları dahil olmak üzere birçok faktör test sonuçlarındaki değişkenliğe katkıda bulunur[26].

BH eksikliğini teşhis etmek için patoloji sınırı, ideal olarak büyük, normal boyuttaki bir kontrol popülasyonundan elde edilen verilere dayanmalıdır, ancak ne yazık ki bu tür veriler neredeyse yoktur. Ek olarak, BH salgılanmasına yönelik uyarıların etkinlikleri farklılık gösterdiğinden, her test için patoloji sınırı ayrı ayarlanması gerektiği belirtilmiştir [4].

BH eksikliğinin tanısı koymak için eşik değerler 2,5 ng/mL ile 10 ng/mL arasında değişmiştir ve hassasiyet arttıkça özgüllük azalmaktadır. Şu anda yaygın olarak kullanılan eşik değer, immünoradyometrik tahlile göre 10 ng/mL'dir[11].

BH uyarı testleri için önemli bir sorun, performansın değerlendirilebileceği bir "altın standart" olmamasıdır ve bu nedenle duyarlılığı ve özgüllüğü resmi olarak tanımlamak çok zordur[4].

İnsülin tolerans testi (ITT), BH salgılanması için güçlü bir uyarıcı olduğuna inanıldığı için birçok merkezde kullanılmıştır. Ancak bazı merkezler, hipoglisemi ile ilişkili riskler nedeniyle İTT kullanmamaktadır[4].

Diğer tüm testlerin de olumsuz etkileri olabilir ancak deneyimli merkezlerde çok az sorunla karşılaşılır. Klonidin testi hipotansiyon ve uyku hali oluşturabilir; arginin testi mide

bulantısı, kusma, baş ağrısı ve çok nadiren hipoglisemiye neden olabilir; tek başına veya propranolol ile kombinasyon halinde glukagon testi bulantı, kusma, enjeksiyona karşı lokal reaksiyonlar ve hipoglisemi ile ilişkilendirilebilir. Propranolol ile kombinasyon halinde L-dopa da hipoglisemiye neden olabilir. Egzersiz testinin herhangi bir yan etkisi yoktur, ancak pozitif prediktif değeri diğer testlerden daha düşüktür. Yine de birçok merkez bu testi BH eksikliği için ilk tarama olarak kullanmaktadır[4].

BH uyarı testleri, diğer hormon eksikliklerinin (hipotiroidizm ve hipogonadizm) yeterli şekilde yerine konmasından sonra açlık durumunda yapılmalıdır. BH uyarı testlerinde BH salgılatıcıları kullanılmıştır. Ancak birinin diğerinden daha iyi olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. Şu anda kullanımda olan uyarı testleri arasında insülin tolerans testi ve glukagon, arginin, klonidin, L-dopa ve GH salgılatan peptit-2 (GHRP2) yer alır. BH eksikliğini teşhis etmek için iki uyarı testine de yanıt olmaması gerekir, bu da yanlış pozitif sonuçları tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte sınırlar. Ancak şüphe indeksi yüksekse tek bir test yeterli olabilir. Bir testte yeterli bir BH yanıtı, çoğu durumda BH eksikliğini dışlar. Bununla birlikte, BH eksikliği zamanla gelişebilir ve bu nedenle, kranial ışınlama öyküsü, optik sinir hipoplazisi, travmatik beyin hasarı veya belirli genetik sorunları olan hastalarda daha sonraki bir zamanda yeniden test yapılması düşünülebilir[26].

BH pik yanıtı obez kişilerde ve yapısal puberte gecikmesi olan ergenlerde azalmıştır[11].

BH uyarı testlerinin, monoklonal antikor testinin ve daha yeni standartların ortaya çıkmasıyla birlikte, daha eski immünolojik tabanlı testler kullanılarak elde edilenlerden yaklaşık %40 daha düşük BH ölçümleri ürettiğine dikkat etmek önemlidir. Bu nedenle, yanlış-pozitif sonuçları en aza indirmek için BH eksikliği için eşik değerler uygun şekilde azaltılmalıdır (normal BH sekresyonuna sahip bir çocuğu yetersiz olarak yanlış sınıflandırmamak için)[26].

Literatürdeki çözülmemiş sorunlardan biri uyarı testleri öncesi seks steroid hazırlama kullanımıdır. Ancak bir çalışmada yanlış pozitif sonuçların sayısını sınırlamak için prepubertal kız çocuklarda 8 yaş, erkek çocuklarda 10 yaştan itibaren hazırlamanın gerekli olduğu savunulmaktadır[5].

BH-IGF1 ekseni yalnızca büyüme yetersizliğinin diğer nedenleri dışlandıktan sonra değerlendirilir[24].

4.12. Boy Kısalığında İstenebilecek Görüntüleme Tetkikleri

Kemik yaşının belirlenmesi için sol el ve bilek röntgeninin çekilmesi yaygın bir uygulamadır. Kemik yaşı gecikmesinin derecesi klinisyene her bir çocukta en olası olabilecek hastalık gruplarını analiz etmede yol gösterebilir ve tahmini yetişkin boyunu hesaplamak için kullanılır. İdiyopatik boy kısalığı olan birçok çocukta olduğu gibi ikincil büyüme bozukluklarında da kemik yaşı genellikle gecikir. Aksine, birincil büyüme bozuklukları altında sınıflandırılan çoğu bozuklukta (örn. sendromlar, iskelet displazisi, vb.) kemik yaşı gecikmesi daha azdır. Kemik yaşı gecikmesinin olmaması, BH eksikliğini hemen hemen dışlayabilir. El bilek grafisinin dikkatli bir şekilde incelenmesi, özellikle 6-8 yaşından sonra SHOX testi istenmesine neden olabilir ve kısa metakarplar fark edilirse, psödohipoparatiroidizm için test yapılması düşünülmelidir[4].

Kemik yaşı iki yöntemle tahmin edilebilir; ilki, Greulich Pyle Atlas tarafından sağlanan standart yaştaki kemik yaşı radyografileri ile karşılaştırılmasıdır. İkincisi, Tanner Whitehouse yöntemi olarak bilinen el ve bilek kemiklerinin ayrı ayrı puanlanmasıdır. Kemik yaşı 2 SD'den az veya kronolojik yaştan <2 yıl olduğunda, gecikmiş kabul edilir. Bunun anlamı, ailesel boy kısalığında kemik yaşının takvim yaşı (TY) ile eşleşmesidir; boy yaşı (BY) hem kemik yaşı hem de kronolojik yaştan küçüktür (BY <KY = TY). Tersine, patolojik boy kısalığında KY, boy yaşına kıyasla ciddi şekilde gecikir ve takvim yaşından daha fazla gecikir (KY<BY<TY). Takvim yaşından 2 yıl veya daha fazla kemik yaşı gecikmesi anormaldir[10].

Yapısal boy kısalığında, boy ve kemik yaşı benzer oranda gecikmiştir ve her ikisi de kronolojik yaştan daha geridedir (BY = KY < TY)[10].

Kemik yaşı geri olan kısa boylu bir çocuk, kemik yaşının takvim yaşına uygun olduğu kısa boylu bir çocuğa göre, nihai boya ulaşmak için daha iyi bir prognoza sahiptir. Erkeklerde 17 yaş ve kadınlarda 15 yaş kemik yaşı için tam olgunlaşma anlamına gelir, yani artık boy uzaması mümkün değildir[10].

Kemik yaşı değerlendirmesinde yeni geliştirilen otomatik yöntemler bazı ülkelerde klinik kullanım için mevcuttur, bu da yorumlamada daha fazla tutarlılık fırsatı sunar. Ancak bunların kullanımı iskelet displazisinin radyolojik belirtilerinin gözden kaçırma riskini artırabilir. Ek olarak, daha büyük kemik yaşı standartları tüm çocuklar için geçerli olmayabilir. Örneğin, Greulich ve Pyle standartları (1950'de yayınlanmıştır) Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan ve ağırlıklı olarak Kuzey Avrupa soyundan gelen beyaz çocuklardan elde edilmiştir. Çeşitli

etnik kökenler için kemik yaşı değerlendirmesi ve tahmin modelleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[26].

Kemik yaşı, obezitesi olan (kemik yaşının tipik olarak ileri) çocuklarda ve kemik yaşı değerlendirmesinin daha az güvenilir olduğu çok küçük çocuklarda (<2 yaş) daha az yararlıdır[26].

Çalışmalar kemik yaşı hesaplamada, Greulich ve Pyle yöntemilerini kullananlar arasında 0,55 ila 0,82 yıllık standart hatalar göstermiştir[11].

Orantılı boy kısalığı olan, öykü ve fizik muayenesi normal olan çocuklarda el bilek grafisi dışında ayrıntılı iskelet grafilerinin çekilmesi gerekli değildir İskelet incelemesi birinci basamak değerlendirmede gerekli değildir, ancak orantısız boy kısalığı olanlar da dahil olmak üzere iskelet displazisini düşündüren fenotipi olan bazı bireylerde endike olabilir [4]].

Herhangi bir intrakraniyal patoloji belirtisi veya herhangi bir orta hat defekti olmayan kısa boylu bir çocukta, beyin MR taraması yapmak için yeterli endikasyon yoktur. Bununla birlikte, yardımcı değerlendirme ve BH-IGF testi sonucu BH eksikliğini düşündürüyorsa, BH eksikliği ile ilişkili olabilecek olası kafa içi anormallikleri araştırmak için bir MR taraması (tercihen kontrastlı) yapılmalıdır. Hipotalamus-hipofiz anatomisinin iyi tanımlanabilmesi için orta hattan ince bitişik dilimler yapılmalıdır. Ön hipofizin boyutu, hipofiz sapının varlığı/yokluğu/inceliğini ve arka hipofiz parlak noktasının konumu tanımlanmalıdır. Optik sinirler, korpus kallosum ve septum pellucidum gibi yapıların değerlendirilmesi gerekli olabilir ve tümörün tanımlanması hayati önem taşır; özellikle bir germinoma veya histiyositoz, yalnızca izole hipofiz sapı kalınlaşması olarak ortaya çıkabilir[4].

Hipofiz bezi boyutu ergenlik döneminde önemli ölçüde arttığından, ergenlik bağlamında yorumlanmalıdır. Küçük bir hipofiz bezinin bulunması BH eksikliği tanısını koymak için tek başına yeterli değildir, ancak hipofiz fonksiyonunun daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini gösterebilir. BH eksiliği teşhisini en çok destekleyen MR bulguları arasında ön hipofiz bezinin yokluğu (boş sella), ektopik bir arka hipofiz bezi ve hipofiz sapı ve/veya hipofiz bezinin hipoplazisi yer alır[26].

4.13. Boy Kısalığı ve Genetik

Kısalık, genetik, epigenetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenen çok faktörlü bir durumdur[7].

Erken ikiz ve evlat edinme çalışmaları, yetişkin boyunun %80-90 oranında kalıtsal olduğunu göstermektedir[8].

Genetik araştırma, boy kısalığının etiyolojisini belirlemek için potansiyel bir araç olarak ortaya çıkmıştır[27].

Belirgin derecede kısa olan (boy SD skoru <-3) idiyopatik boy kısalığı olan çocuklarda kesin tanıya ulaşmak için daha ayrıntılı genetik araştırmanın göz önünde bulunması gerektiği düşünülmektedir[8].

Genetik varyantların boy üzerinde çeşitli etkileri vardır. Yaygın varyantların bireysel olarak boy üzerinde minimal bir etkisi vardır, ancak bir arada bulunmaları durumunda büyüme üzerinde büyük bir etkisi vardır[7].

Boy uzunluğunun yüksek derecede kalıtsallığa sahip olduğu bilinmektedir (>%80). Binlerce yaygın tek nükleotid polimorfizmi (minör alel frekansı (MAF) ≥ %5) boy değişkenliği üzerinde düşük bireysel etkiye sahipken (1-2 mm'den az), bazı nadir varyantlar (MAF <%1) boy üzerinde daha yüksek bireysel etkiyle (yaklaşık 20 mm) ilişkilendirilmiştir. Bu durum, boy kısalığının karmaşık bir kalıtıma sahip olduğunu ve yetişkin boyunun öncelikle yaygın ve nadir varyantların etkilerinin toplamı tarafından belirlendiğini göstermektedir[27].

Asemptomatik kısa kızlarda, rutin laboratuvar taramasında herhangi bir anormallik bulunmadıysa, kromozomal analiz gereklidir. Turner sendromlu bazı kız çocuklarında çok az klinik anormallik olabilir. Asemptomatik kısa erkek çocukta, X/XY karyotipini saptamak için kromozomal analiz yapılması da önerilmiştir. Bununla birlikte, bu tür testlerin veriminin yüksek maliyetleri garanti edip etmediği hala belirsizdir ve yalnızca genital anormallikler varsa karyotip istenmesi düşünebilir[4].

Fiziksel muayenede tanınabilen dismorfik özellikler varsa, ilk planda bir klinik genetikçinin görüşü alınabilir. Kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayenedeki bulgulara

dayanarak, örneğin Turner sendromu, Noonan sendromu, 22q11 sendromu, SHOX, mikst gonadal disgenezi (X/XY), vb. için spesifik genetik testler başlatılabilir[4].

Diğer koşullar dışlandıktan sonra, idiyopatik boy kısalığı olan bir çocuğun yönetiminde en büyük zorluk, genetik test yapılıp yapılmayacağına karar vermektir. Aslında, çoğu vakanın spesifik bir teşhisi olmamasına rağmen, deneklerin yüksek bir yüzdesinde genetik bir neden düşünülebilir. Ancak günümüzde boy kısalığını idiyopatik olarak tanımlamak için en iyi genetik çalışmanın ne olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur[7].

Klinik belirtiler ve semptomlar genellikle belirli bir genetik kusuru düşündürmediğinden, idiyopatik boy kısalığı tanısı alan çocuklarının yönetimindeki en büyük zorluklardan biri, genetik test gerektiren vakaların belirlenmesidir. Moleküler teşhis, potansiyel olarak tedavi kararlarını yönlendirebileceği, özel bir yönetimi destekleyebileceği ve yeterli genetik danışmanlık sunabileceği için önemlidir[7].

Son on yılda, kişinin boyunu etkileyen altta yatan genetik faktörler hakkında bilgiler çok artmıştır. GWAS çalışmaları binlerce genin bir bireyin boyunu belirlemede rol oynadığını öğretmiştir. Günümüzde, daha ılımlı etkilere sahip genetik varyantlara sahip birçok birey saptanmaktadır. Bu kişiler önceden idiyopatik boy kısalığı veya hafif bir iskelet displazisi olarak sınıflandırılmaktaydı[28].

GWAS çalışmalarının yanı sıra ekzom ve genom dizileme de dahil olmak üzere genom çapında yaklaşımlar, hastalıkların genetik nedenlerini belirleme yeteneğimizi geliştiren güçlü yeni yaklaşımlardır [29].

Kapsamlı bir aile öyküsü ve soy ağacının çizilmesi, özellikle birincil büyüme bozukluğu olasılığını değerlendirmek için öykünün önemli bileşenleridir. Akraba evliliği resesif hastalık riskini artırırken, etkilenmiş bir ebeveyn, otozomal dominant bir durumun olasılığını artırır. Erken başlangıçlı artrit veya diskopatiden etkilenen yetişkin aile üyelerinin olup olmadığının sorulması heterozigot bir ACAN mutasyonu olasılığını belirleyebilir[5].

Ebeveynlerden biri veya her ikisi de kısaysa, vücut oranlarına ve dismorfik özelliklerine dikkat gösterilmelidir. Aile öyküsü, ikincil bir büyüme bozukluğu olasılığı hakkında da önemli bilgiler sunabilir. Kısa boylu akrabaların varlığı (büyüme hormonu eksikliğinin genetik formları), önceki hormonal tedavi, psikososyal sorunlar ve otoimmün bozukluklar (ailevi

hastalıklar, juvenil hipotiroidizm ve çölyak hastalığı) gibi sorunlar tanıya yardımcı bilgiler verir.[5].

İkincil büyüme bozukluklarının listesi son on yılda neredeyse hiç değişmemişken, yeni genetik tekniklerin kullanımının yaygınlaşması ile, özellikle dizi analizi SNP-dizisi veya CGH-dizisi, WES-dizisi hafif, küçük ve hatta klinik olmayan ek klinik özelliklerle ortaya çıkabilen birincil büyüme bozukluklarının sayısı, önemli ölçüde artmıştır.)[5].

Çocuklarda normal büyüme, yalnızca normal bir BH–IGF-I ekseni değil, aynı zamanda normal bir epifiz büyüme plağı gerektirir. Son araştırmalar, BH–IGF-I sisteminden bağımsız birçok faktörün, parakrin sinyaller, hücre dışı matris ve kondrositlerin hücre içi mekanizmaları dahil olmak üzere büyüme plağını düzenlediğini göstermiştir. Bu ilgili genlerin fenotipik spektrumları mevcuttur. Homozigot mutasyonlar kritik genlerin fonksiyonlarını bozarsa, hastalar genellikle iskelet displazisi ile ortaya çıkar ve kolayca tanınır. Bununla birlikte, genler daha az kritikse ve işlevleri heterozigot mutasyonlarla bozulmuşsa, hastalar sendromik özellikler olmadan idiyopatik boy kısalığı ile başvurabilirler[30].

Genetik teşhisin iyileştirilmesi, hastalığa özgü yönetim ve danışmanlığa izin vererek hastaya doğrudan fayda sağlayabilir. Ek olarak, büyüme bozukluklarına neden olan yeni genetik nedenlerin belirlenmesi, yeni terapötik hedefleri ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, uzun vadede, doğrudan büyüme geriliğinin altta yatan patojenik mekanizmalarını hedef alan yeni tedavi yaklaşımlarına yol açabilir[29].

Genetik testler herhangi bir anormallik göstermiyorsa, SRS ve Temple sendromu dahil olmak üzere metilasyon bozukluklarını belirlemek için (özellikle SGA çocukları için) bir metilasyon analizi istenebilir. SGA olarak doğan kısa boylu çocuklarda ve yardımcı üreme tekniklerini takiben doğan kısa boylu çocuklarda, fenotipe bağlı olarak ilk tanısal değerlendirmede metilasyon çalışmaları istenebilir. Daha da önemlisi, metilasyon analizine ilişkin bulgular, SNP dizisi, tüm genom veya ekzom dizilimi gibi diğer spesifik olmayan moleküler teknolojiler tarafından tanımlanamayabilir[26].

İdiyopatik boy kısalığı bir çocuğa yaklaşırken imprinting bozuklukları da dikkate alınmalıdır. Yaygın varyasyonlar, insanlarda ebeveyn imprinting yoluyla insan büyümesini etkileyebilir[7].

Boy kısalığı olan bir çocukta doğru etiyolojiyi belirleme zorluğu üç temel disipline odaklanmaktadır; (i) klinik beceriler, (ii) kanıta dayalı endokrin değerlendirme ve (iii) genetik test ve verileri yorumlama. Endokrin değerlendirmelerin, normatif verilerden hafif sapmalar ve fizyolojik olmayan dinamik testler temelinde verilen kararlarla daha az kesin olduğu düşünülmektedir. Genetik incelemeler, fizyolojik mekanizmaları açıklığa kavuşturabilecek doğru nedensel bulgulara ulaşma umudu vermektedir. Bu üç disiplin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğunda yararlıdır [17].

Büyümenin değerlendirmesinde, genetik testlere öncelik veren bir değişiklik önerilmiştir. Ancak bir çalışmaya göre göre, genetik testler boy kısalığı değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır ve klinik ve endokrin değerlendirmeye eşit statü verilmelidir[17].

Düşen maliyetler nedeniyle, yeni nesil sıralama, açıklanamayan boy kısalığı olan çocukların değerlendirilmesinde giderek daha yararlı bir rol oynayacaktır. Etkilenen aile üyeleri olmayan, normal biyokimyası olan ve dismorfik özellikleri olmayan kısa boylu çocuklarda tanısal verim muhtemelen düşük olacaktır, ancak boy kısalığının daha fazla genetik nedeni tanımlandıkça zaman içinde iyileşecektir. Kopya sayısı varyant analizi, hedeflenen tek gen dizilimi ve yeni nesil dizilimi kullanarak, idiyopatik boy kısalığı ve -3'ün altında SD skoru olan çocukların %25-40'ına daha spesifik bir tanı konulabileceği tahmin edilmektedir[8].

Çoklu gen dizileme yaklaşımı, idiyopatik boy kısalığı olan her altı çocuktan birinde boy kısalığının genetik etiyolojisini belirleyebilir ve idiyopatik terimini klinik sınıflandırmadan çıkarabilir[27].

Genetik bilgiye olanak sağlayan teknolojik gelişmeler son derece hızlı bir şekilde ilerlerken, genetik testler büyüme bozukluklarının rutin değerlendirmesinde yaygınlaşacak ve spesifik tanılara ulaşmak ve tedaviyi yönlendirmek için faydalı olacaktır[8].

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında idiyopatik boy kısalığı ile izlenen 1-18 yaş olan çocuk ve adolesanlar çalışmaya alınmıştır. Hasta verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Araştırma kesitsel, tanımlayıcı bir araştırmadır.

5.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için 28 Nisan 2023 tarih ve karar numarası: İ04-247-23 ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

5.3. Araştırmanın Deseni

Kesitsel, tanımlayıcı, geriye dönük veri değerlendirmesine dayanan bir çalışmadır

Hastaların demografik bilgileri, (doğum tarihi, ilk başvuru takvim yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, perinatal hipoksi öyküsü, neonatal hipoglisemi öyküsü, 1 yaşındaki ağırlığı, ilk 2 yıl beslenme öyküsü, geçirilen hastalıklar, geçirilen travmalar, geçirilen cerrahi işlemler, kafa ve spinal ışınlama varlığı, kronik ilaç kullanımı ve süresi), soygeçmiş özellikleri (anne ve baba boyları, anne menarş yaşı, baba ilk sakal tıraşı zamanı, anne baba arasındaki akrabalık varlığı, ailede kısa boylu birey varlığı, hedef boy, hedef boy SDS, yapısal puberte gecikme öyküsü, ailesel boy kısalığı, yapısal boy kısalık öyküsü, kardeş sayısı), antropometrik özellikleri (Boy, Boy SDS, Vücut ağırlığı, Vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, Oturma boyu, kulaç boyu, baş çevresi, baş çevresi SDS, %VKİ, puberte, üst/alt segment oranı, puberte, ek dismorfik sorunları), laboratuvar verileri (Hemogram, kreatin, üre, BUN, sodyum, potasyum, kan şekeri, fosfor, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, total protein, albümin, ferritin, tiroid stimulan hormon, serbest T4, Ig A, doku transglutamaz A, IGF, IGFBP3, BH uyarı testi, idrar dansitesi), kemik yaşı, varsa diğer radyolojik görüntülemeleri(kranial MR, hipofiz MR) ve genetik sonuçları incelenmiştir.

Olguların yıllık büyüme hızları, boy SDS'leri, VKİ, VKİ SDS'leri, vücut ağırlıkları, büyüme hızları, pubertal progresyonu, ek sorun gelişip gelişmediği gibi izlem bulguları incelenmiştir.

İki yaşından küçük çocuklar için boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS değerleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen web tabanlı ÇEDD ÇÖZÜM hesaplama programında DSÖ verileri kullanılmıştır (21, 31).

İki yaşından büyük çocuklar için boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS değerleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen kapsamlı bir sistem olan ÇEDD ÇÖZÜM hesaplama programında Neyzi verileri kullanılmıştır (21, 32).

VKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m²) hesaplanmıştır. VKİ 5 ile 85th persantil arası normal kabul edilmiştir. Beşinci persantil altına zayıf, 85-95th arası kilolu, 95th üzeri ise obez olarak sınıflandırılmıştır (33).

Baş çevresi ve baş çevresi SDS değerleri için değerleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen kapsamlı bir sistem olan ÇEDD ÇÖZÜM hesaplama programında Neyzi verileri kullanılmıştır (21, 32).

Olgular iki ana gruba ve ilk grup ise 3 alt gruba ayrılmıştır. Grup 1 ailesel ve/veya yapısal boy kısalığına sahip olgulardan oluşturulmuş olup, 3 alt gruba ayrılmıştır: İlk alt grup, ailesel boy kısalığı yani ailede kısa boy öyküsü olan (annede, babada, her ikisinde ya da birinci derece akrabalarda), hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları normal, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse puberte giriş zamanları normal olan olguları içermekteydi (Grup 1a). İkinci alt grup, yapısal boy kısalığı yani ailede puberteye geç girme öyküsü olan, kemik yaşları geri, hedef boy SDS'leri -2'den büyük, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse giriş zamanları gecikmiş olguları içermekteydi (Grup 1b). Üçüncü alt grup hem ailesel hem yapısal boy kısalığı; yani ailede kısa boy öyküsü olan, hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları geri, ailede yapısal puberte gecikme durumu görülen ve büyüme hızları normal kabul edilen olguları içermektedir (Grup 1c). Grup 2 ise ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı özelliği göstermeyen diğer olguları içermekteydi (3).

5.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Cinsiyet: Erkek ve kız
2. Tanı yaşları 1-18 yaş aralığında olmak

3. 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2022 seneleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Endokrin polikliniklerine başvurup idiyopatik boy kısalığı tanısı ile en az 6 ay takip edilmiş olmak
4. 31 Aralık 2022 tarihine kadar boy SDS'si -2 ve altında saptanması
5. BH-IGF1 Ekseni ile ilgili bir hastalık olmaması
6. İskelet displazi olmaması
7. Kromozomal anomali olmaması
8. Kronik sistemik hastalık (çölyak vd…) olmaması
9. Hipotiroidi olmaması
10. Büyümeyi etkileyecek kronik ilaç kullanımı olmaması

5.5. Çalışmada Dışlama Kriterleri

1. <1 yaş ve 18 yaş üzerinde olmak
2. Boy SDS'si -2'nin üzerinde olması
3. SGA olması
4. Büyümeyi etkileyecek ilaç (sistemik steroid, kemoterapi, biyolojik ajan vb.) kullanımı olması
5. Kronik sistemik hastalık;
    - Beslenme yetersizliği
    - BH eksikliği ya da direnci
    - Turner sendromu ya da iskelet displazileri gibi genetik hastalıklar
    - Çölyak, inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal sistem patolojileri
    - Juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritamatozus gibi romatolojik hastalıklar
    - Hipotiroidizm, Cushing sendromu gibi diğer endokrin hastalıklar
    - Diğer kronik sistematik hastalıkların olması

6. Psikiyatrik hastalık olması

5.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır.

Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Normal dağılıma uyan verilerde t testi (Bağımsız gruplarda t test), normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. İdiyopatik Boy Kısalığı Tanılı Hastaların Özellikleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında idiyopatik boy kısalığı tanısı ile en az 6 ay izlenen 0-18 yaş olan çocuk ve adolesanlar çalışmaya alındı. Veriler hasta dosyalarından elde edildi. Belirtilen tarihler arasında izlenilen toplam 197 olgu çalışmaya alındı. Altı aydan daha az izlemi olan 371 olgu çalışmaya alınmadı. On sekiz yaşından büyük olgular, boy SDS'si >-2 olan olgular, SGA doğum öyküsü olan olgular, kronik sistemik hastalık olan olgular (beslenme yetersizliği, BH eksikliği, hipotiroidi ve Cushing sendromu gibi tanımlanabilir endokrinolojik hastalıklar, Çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointesinal sistem hastalıkları, juvenil idiyopatik artrit gibi bağ dokusu hastalıkları, Turner sendromu ve iskelet displazileri gibi genetik hastalıklar) ve psikiyatrik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 6.1. İdiyopatik boy kısalığı olan tüm hastaların genel özellikleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Takvim yaşı (yıl) (n=197)	7.74±4.36	6.83 (1.1-17.25)
	n	%
Cinsiyet		
Kız çocuk	96	48,7
Erkek çocuk	101	51,3
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Doğum kilosu (kg) (n=186)	3.01±0.52	3 (0.77-4.13)
Doğum haftası (n=194)	38.84±2.43	40 (25.3-42.0)
	n	%
Doğum şekli (n=181)		
C/S	89	49.2
NSVY	92	50.8
Bir yaşındaki VA (n:191)		
Normal	191	100
Ebeveynler Arasında Akrabalık (n=195)		
Yok	144	73.8
Var	51	26.2

İdiyopatik boy kısalığı ile izlenen 197 olgudan 96'sı (%48,7) kız, 101'i (%51,3) erkekti. Çocuk endokrin polikliniklerine ilk başvuru takvim yaş ortalamaları 7.74 (3.38-12.1) yıl olup, olguların ortalama doğum kilosu 3.01 (2.49-3.53) kg, ortalama doğum haftası 38.84 (36.41-41.27) hafta olarak bulundu. Çalışmaya alınanların 25 tanesinde (%12.6) preterm, 172'sinde (%87.4) term doğum öyküsü vardı. Olguların 89 (%49.2) tanesi sezaryan doğum ile, 92 (%50.8) tanesi normal doğum ile dünyaya gelmişti. Perinatal hipoksi ve neonatal hipoglisemi öyküsü hiçbir vakada bulunmamakyaydı. Tümünde birinci yaştaki vücut ağırlıkları normaldi. Yüz yetmiş üç (%87.9) olgunun hastalık öyküsü yokken, 24 (%12.1) olguda geçirilmiş hastalık öyküsü olduğu bulundu. Bu hastalıklar akut piyelonefrit, astım, akut bronşiolit, epilepsi, febril konvüzyon, gastrik ülsere bağlı gastrointestisnal sistem kanaması, hidronefroz, pnömoni, vezükoüretral reflü, ve demir eksikliğiydi. Yüz doksan beş (%99) olguda kronik ilaç kullanım öyküsü saptanmamışken, iki (%1) olguda kronik ilaç kullanımı saptandı. İlaç kullanan hastaların ilaçları ise; astım nedeniyle 3 aydır montelukast, rezidü kardiyak operasyon sonrası 11,9 senedir 3 haftada bir deposilin profilaksisi kullanımıydı. Olguların 51'inde (%26.2) akrabalık öyküsü mevcutken, 144 (%73.8) olguda akrabalık öyküsü yoktu. Akrabalık öyküsü bulunan olguların 25 (%49) tanesinde birinci derece kuzen evliliği, 7 (%13.7) tanesinde ikinci derece kuzen evliliği, 19'unda (%37.3) üçüncü derece kuzen evliliği saptandı. Olguların 192'sinde (%97.5) travma öyküsü saptanmamışken, 5 (%2.5) olguda travma öyküsü saptandı. Bu travmalar parmak sıkışması, koltuktan düşme, yanık, sert yere çarpma ve kendi yüksekliğinden düşme idi. Yüz yetmiş sekiz (%90.4) olguda geçirilmiş cerrahi öyküsü saptanmamışken, 19'unda (%9.6) cerrahi işlem öyküsü saptandı. Bu cerrahi operasyonlar adenoidektomi, hipospadias, inguinal herni, kardiyak kateterizasyon, tonsillektomi, urakal kist, orşiopeksi, parmak ampütasyonu, patent ductus arteriozus kapama, radius fraktürü ve subüreterik enjeksiyondan oluşmaktaydı. Olguların hiçbirinde radyoterapi öyküsü saptanmadı.

Tablo 6.2. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların antropometrik özellikleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Takvim yaşı (yıl) (n=195)	7.74±4.36	6.83 (1.1-17.25)
Boy	111.99±24.51	109.5 (66.6-159)
Boy SDS	-2.40±0.60	-2.38 (-3.79) -(2.80)
VA	21.77±11.45	17.7 (9.8-70.1)
VA SDS	-1.81±0.76	-1.80 (-2.81-(0.44)
VKİ	16.25±2.31	15.71 (12.76-27.73)
VKİ SDS	-0.50±1.06	-0.48 (-2.27)-(1.87)
% Vücut ağırlığı	93.44±12.12	94.38 (74.7-132.12)
Kulaç boyu (n=151)	111.71±24.16	109.5 (66-161)
Üst/Alt segment (n=130)	1.22±0.18	1.19 (0.86-1.5)
Kemik yaşı (n=190)	6.47±4.24	5.25 (0.75-15.5)
	n	%
Puberte (n=196)		
Prepubertal	141	71.9
Pubertal	55	28.1

Olguların başvuru boylarının ortalama değeri 111.99 (87.48-136.5) cm, boy SDS'lerinin ortalama değeri -2.40 ((-3) –(-1.8)), vücut ağırlıkları ortalama değeri 21.77 (10.32-30.82) kg, vücut ağırlığı SDS'leri ortalama değeri -1.81 ((-2.57)-(-1.05)), vücut kitle indeksleri ortalama değeri 16.25 (13.94-18.56), vücut kitle indeks SDS'leri ortalama değeri -0.5 (-1.56)-(0.56), yüzde vücut ağırlıkları ortalama değeri 93.44 (81.32-105.56), kulaç boylarının ortalama değeri 111.71 (-87.55-135.87) cm, üst/alt segmentlerin ortalama oranı 1.22 (1.04-1,4) bulundu. Kemik yaşları ortalama değeri 6.47 (2.23-10.71) yıl bulunurken, 51 (%25.9) olgunun kemik yaşı takvim yaşına göre geri, 139 (%73.2) olgunun kemik yaşları ise normaldi. Olguların başvuru fizik muayenelerinde 141 (%71.9) tanesinin prepubertal, 55'inin (%28.1) ise pubertal olduğu saptandı.

Tablo 6.3. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların ailesel özellikleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Anne boy (cm) (n=196)	154.62±6.25	155 (138-169)
Baba boy (n=196)	167.84±6.28	168 (150-187)
Hedef boy SDS (tüm olgular)	-1.39±0.80	-1.45 (-3.71)-(0.94)
Hedef boy SDS (erkek olgular)	-1.32±0.79	
Hedef boy SDS (kız olgular)	-1.47±0.79	
	n	%
1.derece akrabada boy kısalığı (n=194)		
Yok	135	69.6
Var	59	30.4
Kardeşte boy kısalığı (n=24)		
Yok	11	45.8
Var	13	54.2

Olguların anne boy ortalaması 154.62 (148.37-160.87) cm olarak bulundu. Yüz altmış yedi olgunun anne menarş yaşı bilgisine ulaşılabilmiş olup, yirmi beş (%14.9) annenin menarş yaşının gecikmiş olduğu saptandı. Olguların baba boy ortalaması 167.84 (161.56-174.12) cm olarak bulundu. Seksen beş olgunun baba ilk sakal tıraş yaşı bilgisine ulaşılabilmiş olup, bunların 11 (%12.9) 'inde tıraş yaşında gecikme saptandı. Olguların hedef boy SDS ortalamaları -1.39 (-2.19-(-0.59)) bulundu. Erkek olguların hedef boy SDS ortalamaları -1.32 ((-2.11)-(-0.53)), kız olguların hedef boy SDS ortamaları ((-2.26)-(-0.68)) saptandı. Olguların 42 (%21.3) tanesinin hedef boy SDS'sinde -2SD'den dafa fazla sapma bulundu. Çalışmaya alınanların genetiğe uyumu değerlerinin ortalaması ise 1.07 (0.23-1.91)'ydi. Annede boy kısalığı olguların 146 (%74.5) tanesinde saptanmamışken, 50'sinde (%25.5) saptandı. Babada boy kısalığı olguların 159'unda (%81.1) saptanmamışken, 37'sinde (%18.9) saptandı. Olguların 185 (%94.4) tanesinde hem anne hem baba boyunda kısalık saptanmamışken, 11 (%5.6) tanesinde saptanmıştı. Olguların 135 (%69.9) tanesinde 1.derece akrabalarında boy kısalığı saptanmamış olup, 59'unda (%30,4) saptanmıştır. On bir (%45.8) olgunun kardeşlerinde boy kısalığı saptanmazken, 13 (%54.2) olguda saptanmıştı.

Tablo 6.4. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların başvuru laboratuvar değerleri

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Maks)
Hemoglobin (g/dl)	12.75±1.15	12.8 (8.6-15.4)
MCV (fL)	79.71±5.88	80.4 (56.5-93.8)
RDW (%)	13.62±1.78	13.2 (11.0-25.7)
BUN (mg/dl)	11.10±3.34	11 (5-26)
Kreatinin (mg/dl)	0.36±0.11	0.35 (0.18-0.68)
Üre (mg/dl)	23.46±6.57	24 (11-51)
Sodyum (mmol/L)	138.76±1.79	139 (134-144)
Potasyum (mmol/L)	4.37±0.33	4.4 (3.5-5.3)
AKŞ (mg/dl)	83.71±9.37	83 (57-112)
Fosfor (mg/dl)	4.98±0.53	4.99 (3.40-6.20)
Kalsiyum (mg/dl)	9.83±0.39	9.8 (8.6-11.1)
AST (U/L)	31.09±9.03	30 (6-65)
ALT (U/L)	17.40±9.57	16 (5-113)
ALP (U/L)	216.11±85.16	204 (51-758)
Total protein (g/L)	7.01±0.46	7.1 (5.8-8.0)
Albümin (g/L)	4.46±0.31	4.5 (3.6-5.2)
Ferritin (ng/mL)	28.24±21.33	24.3 (1.5-154)
İdrar dansitometre (n=159)	1018.78±79.09	1019 (1002-1035)
TSH (µU/mL)	2.51±1.13	2.31 (0.79-7.14)
T4 (pmol/L)	13.39±3.01	12.88 (8.14-24.90)
Ferritin (n=162)	28,5±21.24	24.85(1.5-154)

Çalışmaya alınanların 189 (%95.5) tanesinde hemogramda patoloji saptanmazken, 9'unda (%4.5) anemi saptandı. Böbrek fonsiyon testleri, elektrolitler, kalsiyum metabolizması, karaciğer transaminazları, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar dansitesi değerlerinde anormallik saptanmadı. Olguların 34 (%21) tanesinde demir eksikliği mevcutken 128 (%79.0) tanesinde demir eksikliği saptanmadı. Hiçbirinde tiroid ve çölyak hastalığı bulunmamaktaydı.

Tablo 6.5. İdiyopatik boy kısalığı olan hastaların IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri

	n	%
IGF-1 (n=166)		
Düşük	47	28.3
Normal	117	70.5
Yüksek	2	1.2
IGFBP-3 (n=142)		
Düşük	44	31.0
Normal	86	60.6
Yüksek	12	8.4

Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri hastanemizin kullandığı kitin değerlendirmesine göre düşük, normal ve yüksek diye sınıflandırıldı. IGF-1 değerleri, 47 (%28.3) olguda düşük, 117 (%70.5) olguda normal, 2 (%1.2) olguda yüksek olarak saptandı. IGFBP-3 değerleri 44 (%31) olguda düşük, 86 (%60.6) olguda normal, 12 olguda (%8.4) yüksek olarak saptandı. BH uyarı testi 66 (%33.5) olguya uygulanmış olup, 34 (%55) olgunun ilk, 17 (%25.7) olgunun ikinci BH uyarı testinde normal BH yanıtı saptanmıştı. . Otuz iki (%45) olgunun BH uyarı testine pik BH yanıtı 10 ng/ml'nin altında saptanmış olup olguların izlemde boy uzamaları normal olması nedeniyle ikinci uyarı testine gerek görülmemişti.

Belirgin sendromik özellikleri olan olgular çalışma dışı bırakılmıştı. Ancak minör ek belirleyici bulguları olanlar belirlendi. Olguların 173 (%87.8) tanesinde minör ek belirleyici bulgu saptanmazken, 24 (%12.2) olguda mevcuttu. Bunlar burun kökü basıklığı, burun kökü geniş genişliği, cafe au lait, cubitus valgus, dar göğüs, düşük saç ense çizgisi, epikantus, gaga burun, hipertelorizm, hipotelorizm, kepçe kulak, kısa boyun, klinodaktili, kubbe damak, uzun filtrum, Madelung deformitesi, meme başı ayrıklığı, mikrosefali, pansistolik üfürüm, pektus ekscavatum, sakral gamze, el parmaklarında deformite, üçgen yüz, yele boyun, yüksek damaktı.

Olguların 29'unda (%14.9) karyotip analizi istenmiş olup, 24 (%82.8) tanesi 46, XX, 5 (%17,2) olgu 46, XY olarak saptanmıştı. On bir (%5.6) olguya çeşitli nedenlerle kranial MR görüntülemesi yapılmış olup, patoloji saptanmamıştı.

Tablo 6.6. Ek minör dismorfik bulgusu olmayanlarla olan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Minör dismorfik bulgu YOK		Minör dismorfik bulgu VAR		p
	n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet					
Kız çocuk	85	48.3	11	52.4	0.723
Erkek çocuk	91	51.7	10	47.6	
Yapısal Puberte gecikme öyküsü					
Yok	128	74.0	14	66.7	0.474
Var	45	26.0	7	33.3	
Annede boy kısalığı					
Yok	133	76.0	13	61.9	0.161
Var	42	24.0	8	38.1	
Babada boy kısalığı					
Yok	142	81.1	17	81.0	1.000
Var	33	18.9	4	19.0	
1.derece akrabada boy kısalığı					
Yok	116	67.1	19	90.5	0.028
Var	57	32.9	2	9.5	
Anne ve baba da boy kısalığı					
Yok	165	94.3	20	95.2	1.000
Var	10	5.7	1	4.8	

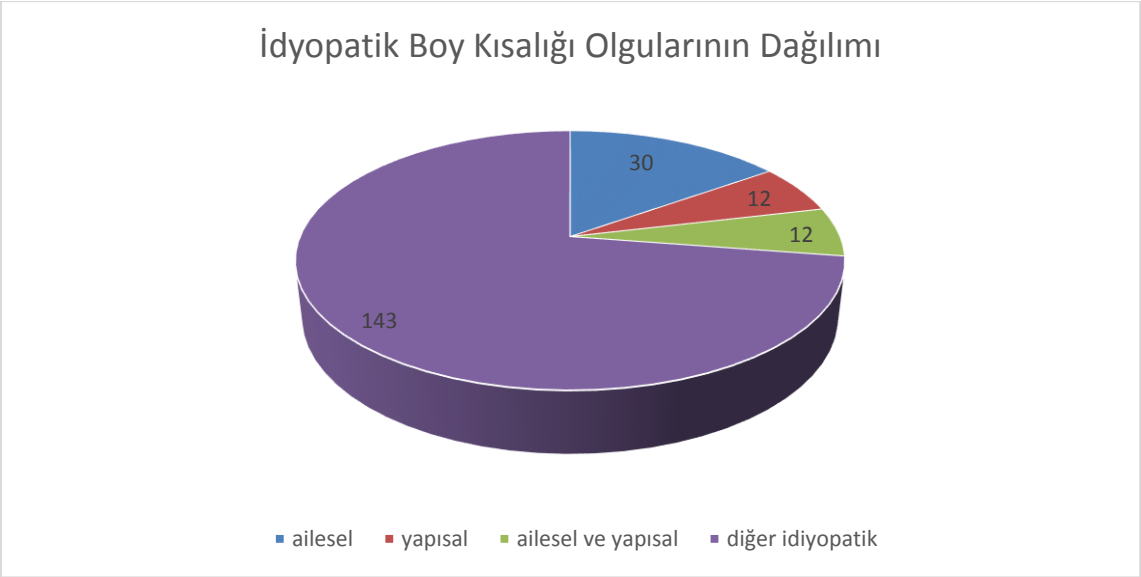
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	**Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)**	
BOY SDS	-2.45±0.32 -2.38(-3.64-(-2.00))	-2.51±0.38 -2.46(-3,79-(-2,02))	0,350
VKİ	16.25±2.28 16.69 (11.64-27.73)	16.21±2.61 15.79 (13.25-23.23)	0.814
VKİ SDS	-0.48±1.03 -0.45 (-4.38)- (1.86)	-0.64±1.27 -1.01 (-2.77)- (1.87)	0.340
% Vücut ağırlığı	93.82±11.60 95 (60.41-130.0)	90.24±15.86 86.9 (60.26-132.12)	0.119
Kulaç boyu	111.22±24.59 109 (66-161)	115.07±21.20 118 (77-148)	0.584
Üst/Alt segment	1.23±0.18 1.20 (0.86-2.0)	1.19±0.11 1.19 (1.01-1.45)	0.609
Oturma Boyu	61.67±11.00 58.5 (40-110)	63.84±8.63 66.5 (50-78.3)	0.369

U:Mann Whitney U testi

χ^2 : Ki-kare Test/Fisher's Exact test

Ek minör dismorfik özelliği olan ve olamayan hastaların cinsiyet, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, kulaç boyu değerleri arasında fark saptanmadı.

İdiyopatik boy kısalığı olgularımızın 30'u (%15.3) ailesel, 12'si (%6) yapısal, 12'si (%6) hem ailesel hem yapısal ve143'ü (%72,7) diğer idiyopatik boy kısalığıydı.



Şekil 6.1. İdiyopatik Boy Kısalığı Olguların Dağılımı

Tüm olguların en az 6 aylık olmak üzere ortalama 1.9 (0.5-3.32) yıl izlemi mevcuttu.

6.2. İdiyopatik Boy Kısalığı Tanılı Hastaların Alt Grupların Özellikleri

İdiyopatik Boy Kısalığı olguları 2 ana alt grupta ele alınmıştı. Grup 1 ailesel ve/veya yapısal özellikler içeren boy kısalıklarını kapsamaktaydı. Grup 1a , ailesel boy kısalığı yani ailede kısa boy öyküsü olan (annede, babada, her ikisinde ya da birinci derece akrabalarda), hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları normal, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse puberte giriş zamanları normal olan olguları içermekteydi. Grup 1b, yapısal boy kısalığı yani ailede puberteye geç girme öyküsü olan, kemik yaşları geri, hedef boy SDS'leri -2'den büyük, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse giriş zamanları gecikmiş olguları içeriyor. Grup 1c ise hem ailesel hem yapısal boy kısalığı yani ailede kısa boy öyküsü olan, hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları geri, ailede yapısal puberte gecikme durumu görülen ve büyüme hızları normal kabul edilen olguları içeriyor. Grup 2 ise ailesel, yapısal ve hem ailesel hem de yapısal boy kısalığı özelliği göstermeyen olguları içermektedir (3).

Tablo 6.7. Grup 1a (Ailesel boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri

	n: 30
	Ort ± SS
Takvim yaşı (yıl)	8.00±4.51
Doğum ağırlığı (kg)	2.94±0.53
Anne boy (cm)	147.76±5.53
Baba boy (cm)	162.55±5.93
Hedef boy SDS	-2.42±0.38
Boy (cm)	113.01±26.12
Boy SDS	-2.47±0.28
Vücut ağırlığı (kg)	22.04±10.77
Vücut ağırlığı SDS	-1.84±0.65
VKİ	16.18±1.59
VKİ SDS	-0.54±1.00
%VKİ	92.57±10.59
Üst/Alt segment	1.23±0.18
Kemik yaşı (yıl)	7.54±4.55

Grup 1a (ailesel boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 8 (3.49-12.51) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 113.01 (86.89-139.13) cm, boy SDS ortalaması -2.47 (-2.75-(-2.19)), VKİ ortalaması 16.18 (14.59-17.77), VKİ SDS ortalama -0.54 ((-1.54)-0.56) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 147.76 (142.23-153.29) cm, baba boy ortalaması 162.55 (156.62-168.48) cm, hedef boy SDS ortalaması -2.42 (-2.8-(-2.04)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 7.54 (2.99-12.09) yıl olarak bulundu. Vakaların 23'u (%77.7) prepubertal iken 7'si (%22.3) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.8. Grup 1b (Yapısal boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri

	n: 12
	Ort ± SS
Takvim yaşı (yıl)	11.03±4.48
Doğum ağırlığı (kg)	3.36±0.48
Anne boy (cm)	157.03±5.38
Baba boy (cm)	170.38±4.96
Hedef boy SDS	-0.99±0.57
Boy (cm)	112.41±22.66
Boy SDS	-2.52±0.33
Vücut ağırlığı (kg)	28.07±11.02
Vücut ağırlığı SDS	-2.45±0.96
VKİ	16.00±1.50
VKİ SDS	-1.29±1.09
%VKİ	86.75±10.51
Üst/Alt segment	1.13±0.1
Kemik yaşı (yıl)	8.51±4.32

Grup 1b (yapısal boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 11.03 (6.55-15.51) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 112.41 (89.75-135.07) cm, boy SDS ortalaması -2.52 (-2.85-(-2.19)), VKİ ortalaması 16.00 (14.5-17.5), VKİ SDS ortalaması -1.29 ((-2.38)-(-0.20) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 157.03 (151.65-162.41) cm, baba boy ortalaması 170.38 (165.42-175.34) cm, hedef boy SDS ortalaması -0.99 (-1.56-(-0,42)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 8.51 (4.19-12.83) yıl olarak bulundu. Vakaların 6'sı (%50) prepubertal iken 6'sı (%50) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.9. Grup 1c (Hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri

	n: 12
	Ort ± SS
Takvim yaşı (yıl)	6.85±2.7
Doğum ağırlığı (kg)	2.9±0.34
Anne boy (cm)	148.25±4.03
Baba boy (cm)	158.84±5.44
Hedef boy SDS	-2.67±0.44
Boy (cm)	107.21±14.02
Boy SDS	-2.69±0.54
Vücut ağırlığı (kg)	17.26±5.33
Vücut ağırlığı SDS	-2.19±0.96
VKİ	14.73±1.36
VKİ SDS	-0.95±1.06
%VKİ	90.02±10.62
Üst/Alt segment	1.18±0.09
Kemik yaşı (yıl)	4.04±2.65

Grup 1c (hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 6.85 (4.51-9.55) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 107.21 (93.19-121.23) cm, boy SDS ortalaması -2.69 (-3.23-(-2.15)), VKİ ortalaması 14.73 (13.37-16.09), VKİ SDS ortalaması -0.95 ((-2.1)-0.11) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 148.25 (144.22-152.28) cm, baba boy ortalaması 158.84 (153.4-164.28) cm, hedef boy SDS ortalaması -2.67 (-3.11-(-2,23)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 4.04 (1.39-6.69) yıl olarak bulundu. Vakaların 11'i (%92) prepubertal iken 1'i (%8) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.10. Grup 2 (Diğer idiyopatik boy kısalığı) olgularının başvuru özellikleri

	n: 143
	Ort ± SS
Takvim yaşı (yıl)	7.49±4.42
Doğum ağırlığı (kg)	3,01±0.53
Anne boy (cm)	156.41±5.21
Baba boy (cm)	169.52±5.19
Hedef boy SDS	-1.11±0.6
Boy (cm)	110.7±24.6
Boy SDS	-2.43±0.32
Vücut ağırlığı (kg)	21.69±11.91
Vücut ağırlığı SDS	-1.71±0.72
VKİ	16.42±2.51
VKİ SDS	-0.38±1.04
%VKİ	94.47±12.52
Üst/Alt segment	1.23±0.17
Kemik yaşı (yıl)	6.26±4.17

Grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru takvim yaş ortalaması 7.49 (3.07-11.91) yıl, boylarının ortalaması 110.7 (86.1-135.3) cm, boy SDS ortalaması -2.43 (-2.75-(-2.11)), VKİ ortalaması 16.42 (13.91-18.93), VKİ SDS ortalaması -0.38 ((-1.42)-0.66) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 156.41 (151.2-161.62) cm, baba boy ortalaması 169.52 (164.33-174.71) cm, hedef boy SDS ortalaması -1.11 (-1.71-(-0,51)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 6.26 (2.09-10.43) yıldı. Yüzbir olgu (%70) prepubertal, 41'i (%28) pubertal saptanmışken bir olgunun puberte değerine ulaşılamamıştır.

Tablo 6.11. Grup 1a (Ailesel boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri

	n: 30
	Ort ± SS
Son Yaş	10.36±4.38
İzlem süresi (yıl)	2.35±1.84
Son boy SDS	-2.12±0.55
VKİ	16.66±2.27
VKİ SDS	-0.91±1.23
Son kontrol ΔBoy SDS	0.35±0.5

Grup 1a (ailesel boy kısalığı) ile takip edilen olguların son kontrol yaş ortalaması 10.36 (5.98-14.74) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 2.35 (0.51-4.19) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.12 (-2.67-(-1.57), son kontrol VKİ ortalaması 16.66 (14.39-18.93), son kontrol VKİ SDS ortalaması -0.91 ((-2.14)-0.32), son kontrol Δboy SDS ortalaması ise 0.35 (-0.15-0.85) bulundu. Vakaların 13'ü (%43) prepubertal iken 17'si (%57) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.12. Grup 1b (Yapısal boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri

	n: 12
	Ort ± SS
Son Yaş	12.6±4.0
İzlem süresi (yıl)	1.56±1.08
Son boy SDS	-2.16±0.48
VKİ	16.37±1.69
VKİ SDS	-1.48±1.09
Son kontrol ΔBoy SDS	0.36±0.58

Grup 1b (yapısal boy kısalığı) ile takip edilen olguların son kontrol yaş ortalaması 12.6 (8.6-16.6) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 1.56 (0.48-2.64) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.16 (-2.64-(-1.68), son kontrol VKİ ortalaması16.37 (14.68-18.06), son kontrol VKİ SDS ortalaması -1.48 ((-2.57)-(-0.39)), son kontrol delta boy SDS ortalaması ise 0.36 (-0.22-0.94) bulundu. Vakaların 4'ü (%33) prepubertal iken 8'i (%66) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.13. Grup 1c (Hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri

	n: 12
	Ort ± SS
Son Yaş	9.41±3.32
İzlem süresi (yıl)	2.56±1.81
Son boy SDS	-2.25±0.60
VKİ	15.23±1.78
VKİ SDS	-1.17±1.12
Son kontrol ΔBoy SDS	0.44±0.29

Grup 1c'deki (hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olguların son kontrol yaş ortalaması 9.41 (6.09-12.73) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 2.56 (0.75-4.37) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.25 (-2.85-(-1.65), son kontrol VKİ ortalaması 15.23 (13.45-17.01), son kontrol VKİ SDS ortalaması -1.17 ((-2.29)-(-0.05)), delta boy SDS ortalaması ise 0.44 (0.15-0.73) olan olguların 8'i (%67) prepubertal iken 4'ü (%33) pubertal saptanmıştır.

Tablo 6.14. Grup 2 (Diğer idiyopatik boy kısalığı) olgularının son başvuru özellikleri

	n: 143
	Ort ± SS
Son Yaş	9.28±4.23
İzlem süresi (yıl)	1.79±1.26
Son boy SDS	-2.09±0.46
VKİ	16.58±2.76
VKİ SDS	-0.59±1.02
Son kontrol ΔBoy SDS	0.34±0.44

Grup 2'de yer alan olguların son kontrol yaş ortalaması 9.28 (5.05-13.51) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 1.79 (0.53-3,05) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.09 (-2.55-(-1.63), son kontrol VKİ ortalaması 16.58 (13.82-19,34 , son kontrol VKİ SDS ortalaması -0.59 ((-1.61)-0.43), son kontrol delta boy SDS ortalaması ise 0.34 (-0.1-0.78) bulundu. Olguların 84'ü (%58.3) prepubertal, 56'sı (%39.1) pubertal saptanmışken üç olgunun puberte değerine ulaşılamamıştır.

Tablo 6.15. Grup 1 ve Grup 2 olgularının karşılaştırılması

	Grup 1 olguları	Grup 2 olguları	p
	Ort±SS		
Takvim yaşı (yıl)	8.42±4.44	7.49±4.42	0.097
VKİ SDS	-0.84±1.06	-0.38±1.04	**0.006**
Boy SDS	-2.53±0.37	-2.43±0.32	**0.024**
Vücut Ağırlığı SDS	-2.07±0.83	-1.71±0.72	**0.016**
%VKİ	90.71±10.75	94.47±12.52	**0.025**
Kemik yaşı (yıl)	6.95±4.38	6.26±4.17	0.16

Grup 1'deki (ailesel ve/veya yapısal) olguların başvuru VKİ SDS'leri grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru VKİ SDS'lerinden daha düşüktü ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$).

Grup 1'deki (ailesel ve/veya yapısal) olguların başvuru boy SDS'leri grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru boy SDS'lerinden daha düşüktü ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$).

Grup 1'deki (ailesel ve/veya yapısal) olguların başvuru vücut ağırlığı SDS'leri grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru başvuru vücut ağırlığı SDS'lerinden daha düşüktü ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$).

Grup 1'deki olguların başvuru %VKİ'leri Grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru başvuru %VKİ'erinden daha düşüktü ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.05$).

7. TARTIŞMA

İdiyopatik boy kısalığı; sistemik, endokrin, beslenme veya kromozomal anormalliklerin kanıtı olmaksızın, bir bireyin boyunun benzer yaş, cinsiyet ve nüfus grubu için karşılık gelen ortalama boyun 2 SD puanından (SDS) daha fazla altında olması durumu olarak tanımlanır (2).

Ailevi boy kısalığı; boyu benzer yaş, cinsiyet ve nüfus grubu için karşılık gelen ortalama boyun 2 SD puanından (SDS) daha fazla altında olan, büyüme hızı normal olan, kemik yaşı kronolojik yaşı ile uyumlu, puberteye girme zamanları yaşıtları ile benzer ve ailesinde boy kısalığı olan olguları içerir (15).Yapısal boy kısalığı; normal doğum boyuna sahip, 3-5 yaşlarında büyüme hızı yavaşlayıp boyu benzer yaş, cinsiyet ve nüfus grubu için karşılık gelen ortalama boyun 2 SD puanından (SDS) daha fazla altında olan, kemik yaşı geriliği eşlik eden, puberte başlama zamanları gecikip pubertede boy uzama atağı ile hedef boyunu yakalayan, ailede geç uzama öyküsü olan olguları içerir (15).

İdiyopatik boy kısalığı ifadesi 1985 senesinde kullanılmaya başlanmış olup, aradan geçen dekadlara, moleküler gelişmelere ve konu üzerindeki tartışmalara rağmen tanı etiketi olarak kullanılmaya devam etmektedir (17).

Bu tanı üzerindeki en ön plandaki tartışma, ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı olgularının idiyopatik boy kısalığı tanımına dahil edilip edilmemesi noktasındaki görüş ayrılıklarıdır (34).

Hem ailesel boy kısalığı hem yapısal boy kısalığında genetik etkilerin bir sonucu olarak boy kısalığı ortaya çıkmakla birlikte etiyolojideki spesifik genler tanımlanamamıştır (35). Spesifik genler bilinmediğinden ailesel ve yapısal boy kısalığının kavramsal olarak idiyopatik boy kısalığı altında kabul edilebileceği görüşünü savunanlar mevcuttur (16). Bu görüşten hareket eden çeşitli çalışmalar idiyopatik boy kısalığının alt grupları olarak normal veya gecikmiş kemik yaşına sahip ailesel boy kısalığı ve normal veya gecikmiş kemik yaşına sahip ailesel olmayan boy kısalığı şeklinde sınıflandırmalar kullanmıştır (2, 4, 7, 36).

Büyüme geriliği sınıflandırmasında ise idiyopatik boy kısalığı altında; 1) Hedef boyuna uygun olan büyüme ve puberte gecikmesi olan, 2) gecikmiş puberte ve kemik yaşı geriliği ile birlikte olan, 3) normal zamanda puberte ve kemik yaşı ile birlikte olan, 4) ailevi özellik taşıyan ve 5) ailevi özellik taşımayan olmak üzere beş alt gruba ayrılmıştır (3).

Çalışmamızdaki 197 hastanın %48.7'si (n=96) kız ve %51.3'ü (n=101) erkek idi. İrem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1992 – 2015 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, idiyopatik boy kısalığı tanısıyla takip edilen 78 hastanın %43.6'sı (n=34) kız ve %56.4'ü (n=44) erkek olarak bulunmuştur (37). İki çalışmada cinsiyet oranlarının birbirine benzer bulunduğu görülmektedir. Literatürde sadece idiyopatik boy kısalığını içeren çalışmalar az olup, sıklıkla olarak tüm boy kısalığı nedenleri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Sibel ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2015 senesinde "Boy Kısalığı Olan Hastalarda Özellikler Ve Etiyolojik Dağılım" isimli tez çalışmasında vakaların %45.6'sı (n=693) kız ve %54.4'ü erkek (38); 2018 senesinde Ece ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %44.8'i (n=557) kız, %55.2'si (n=684) erkek saptanmıştır. Literatür boy kısalığı nedeniyle başvuran olguların cinsiyetleri açısından incelendiğinde 2011 senesinde yapılan bir çalışmada kız çocuklarda boy kısalığının daha az araştırıldığı ifade edilmektedir (39). Bu sonuçlar yıllar ilerledikçe kız çocuklarında kısa boyun araştırılma yaygınlığının arttığı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet oranlarının birbirine yakın bulunması, boy kısalığının kız ve erkek çocuklarda eşit araştırılması gerektiğini öneren tıbbi literatürle uyumludur (26).

Literatüre baktığımız zaman sadece idiyopatik boy kısalığını inceleyen az sayıda çalışma görülmüştür. Çalışmalar genellikle tüm boy kısalığı etiyolojik nedenlerine yönelik yapılmıştır. İncelediğimiz olgularda başvuru yaşı 1.1 yıl ile 17.25 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 7.74±4.36 yıl olarak saptanmıştır. İdiyopatik boy kısalığı ile ilgili İrem ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise başvuru yaşı 2,16 yıl ile 15,33 yıl arasında ve ortalaması 9,13±3,35 yıl bulunmuştur (37). Ece ve arkadaşlarının yapmış olduğu "Boy Kısalığı Yakınması ile Değerlendirilen Çocukların Klinik Özellikleri" isimli tez çalışmasında ise başvuru yaşı 5,1 yıl ile 14,7 yıl arasında değişmekle birlikte ortalaması 9,9±4,8 yıl bulunmuştur(40). Esen ve arkadaşlarının 2011 yılında bir çocuk endokrinoloji kliniğinde yaptığı çalışmada boy kısalığı yakınması ile başvuran çocukların başvuru yaşı 4,4 yıl ile 13,1 yıl arasında ve ortalamaları 8,7±4,4 yaş olarak bulunmuştur (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 senesinde yapılan çocuk endokrin polikliniklerine boy kısalığı nedeniyle yönlendirilen hastaların etiyolojileri ve takiplerini içeren bir çalışmada ise başvuru yaşı 4 yıl ile 13,2 yıl arasında ve ortalama 8.6 ± 4.6 yıl olarak bulunmuştur (42).

Gebelik haftaları, araştırmamızda 25.3 ile 42 hafta arasında değişmekte olup ortalama 38.84±2.43 hafta idi. İrem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise gebelik haftaları 37 ile 40

hafta aralığında değişmekle birlikte ortalama 38.46±0.93 hafta saptanmış olup prematüre doğumlar dahil edilmemişti (37).

Çalışmamızda doğum ağırlıkları ortalama 3010±520 gr idi. İrem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, bizim olgularımızdan farklı olarak prematüre doğumlar dahil edilmediği için doğum ağırlıkları 2600 ile 3650 gr arasında değişmekte ve ortalama 3204.17±300.05 gr saptanmıştır (37).

Olgularımızın doğum şekilleri analizinde %49.2'si (n=89) sezaryan, %50.8'i (n=92) normal vajinal yol şeklinde bulunmuştur. Bu oran yayınlanan en son Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 2014 yılında %51, 2015 ve 2016 yıllarında %53 olarak bildirilen sezaryen doğum oranı verileriyle benzerlik göstermektedir (43).

Çalışmamızdaki olguların %26.2'sinin (n=51) ebeveynleri arasında akrabalık mevcutken, %73.8'inde (n=144) akrabalık yoktu. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2022 senesindeki akraba evliliği oranı ise %3.9 olarak yayınlanmıştır (44). İstanbul'da yapılan 2013 senesinde "Boy Kısalıklarında Ailesel Faktörlerin Rolü" isimli tez çalışmasında ise akraba evliliği oranı çalışmamızla benzer şekilde %25 saptanmıştır (45). Yine İstanbul'da 2015 senesinde yapılan "Boy Kısalığı Olan Hastalarda Özellikler ve Etyolojik Dağlılım" isimli tez çalışmasında akraba evliliği oranı %40 bulunmuş olup bu oran Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırma'nın akraba evliliği ile ilgili veri sonuçlarına göre daha yüksek bulunmuş olup boy kısalığı etiyolojinde akraba evliliğinin etken olduğunu düşündürmektedir (38). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Grup 1'deki olgularımızda akrabalık oranı %29 iken, grup 2 olgularımızın akrabalık oranı %24'tur. Her iki gruptaki akrabalık oranının toplumdaki akrabalık evliliğine göre yüksek çıkması idiyopatik boy kısalığında etiyolojisinde kalıtsal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm olguların 1.yaş vücut ağırlıkları normaldi. İlk iki yıl beslenmenin boy uzamasına en etkili faktör olması (12) düşünülecek olursa, bu dönemdeki beslenme yetersizliğinin dışlanması amacıyla, çalışmamıza alım kriterini oluşturmaktaydı.

Olgularımızın %87.9'unda (n=173) özgeçmişlerinde hastalık öyküsü yokken, %12.1'inde (n=24) hastalık öyküsü mevcuttu. Bu hastalıklar akut piyelonefrit, astım, akut bronşiolit, epilepsi, febril konvüzyon, gastrik ülsere bağlı gastrointestisnal sistem kanaması, hidronefroz, pnömoni, vezükoüretral reflü, ve demir eksikliğiydi. Bu hastalıkların kronik olmaması, halen

devam etmemesi ve hipotalamohipofizer aksı etkilememesi nedeniyle olgular çalışma grubumuz içinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan olgularımızın %99'unda (n=195) kronik ilaç kullanım öyküsü yokken %1'inde (n=2) kronik ilaç kullanım öyküsü mevcuttur. İlaç kullanan hastaların ilaçları ise; astım nedeniyle 3 aydır montelukast, rezidü kardiyak operasyon sonrası 11.9 senedir 3 haftada bir deposilin profilaksisi kullanımıydı. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için kullanılan uyarıcılar, antikonvülsanlar ve antidepresanlar gibi bazı ilaçların büyümeyi etkileyebileceğini öneren çalışmalar mevcuttur (46). Çalışmaya boy kısalığına katkısı olabilecek ilaç kullanımı alan olgular çalışma dışı bırakılmıştı.

Olgularımızın %97.5'inde (n=192) travma öyküsü yokken, %2.5'inde (n=5) travma öyküsü saptanmıştır. Bu travmalar parmak sıkışması, koltuktan düşme, yanık, sert yere çarpma ve kendi yüksekliğinden düşme idi. Bu vakalar özellikle hipotalamo-hipofizer sistemi veya iskelet büyümesini etkileyebilecek özellikte olmadığından çalışmadan çıkarılmamıştır.

Olgularımızın %90.4'ünde (n=178) olguda geçirilmiş cerrahi öyküsü saptanmamışken, %9.6'ında (n=19) cerrahi işlem öyküsü saptandı. Bu cerrahi operasyonlar adenoidektomi, hipospadias onarımı, inguinal herni operasyonu, kardiyak kateterizasyon, tonsillektomi, urakal kist rezeksiyonu, orşiopeksi, parmak ampütasyonu, patent duktus arteriozus kapama, radius fraktür operasyonu ve subüreterik enjeksiyondan oluşmaktaydı. Bu operasyonların hipotalomo-hipofizer aksı etkilemeyeceği ve boy kısalığına neden olmayacağı düşünülmüştür.

Biz de çalışmamızda idiyopatik boy kısalığının tanımında olduğu gibi boy ortalama boy SDS değerini (-2.40±0.60) -2 ile -3 SDS arasında ve vücut oranlarını orantılı bulduk (ortalama 1.22±0.18). Olgularımızı seçerken vücut orantısızlığı olanları almayarak iskelet displazilerini dışlamaya çalıştık. Ancak son zamanlarda, vücut oranlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin önemi ve idiyopatik boy kısalığı ile izlenen hastalarda iskelet displazisi tanısını dikkate alma ihtiyacı vurgulanmış olup idiyopatik boy kısalığı hastalarında %22'ye varan oranlarda iskelet displazisi belirtileri bulunduğuna ve bir ebeveyn de etkilendiğinde bu oran %33'e ulaşmakta olduğuna dair yayınlar mevcuttur (8). Bu bilgiler ışığında yine de çalışmaya aldığımız olgularda hafif derece/silik iskelet displazilerine neden olan sorunlar dışlanamayabilir.

Çalışmamızdaki olgularımızın %21.3'ünde (n=42) ailesel boy kısalığı öyküsü olması nedeniyle beklenildiği üzere anne ve baba boy ortalamalarının toplum verilerine göre alt

sınır/normal alt sınırda olduğu görülmüştür (Anne boy ortalama 154.62±6.25 cm, baba boy ortalama 167.84±6.28cm).

Çalışmamızda tüm olguların sistemik muayene bulguları normaldi. Orantısızlık yoktu ve belirgin sendromik özellikleri olan olgular dışlanmıştı. Ancak minör ek dismorfik bulguları olanlar dahil edildi. Olguların %87.8'sinde (n=173) minör ek belirleyici bulgu saptanmazken, %12.2'inde (n=24) mevcuttu. Bunlar her biri farklı olgularda olmak üzere; burun kökü basıklığı, burun kökü geniş genişliği, cafe au lait, cubitus valgus, dar göğüs, düşük saç ense çizgisi, epikantus, gaga burun, hipertelorizm, hipotelorizm, kepçe kulak, kısa boyun, klinodaktili, kubbe damak, uzun filtrum, Madelung deformitesi, meme başı ayrıklığı, mikrosefali, pansistolik üfürüm, pektus ekscavatum, sakral gamze, el parmaklarında deformite, üçgen yüz, yele boyun, yüksek damaktı. İrem ve arkadaşlarının 2020 senesinde yapmış olduğu ''İdiyopatik Boy Kısalıklarının Etiyolojik Değerlendirmesi'' isimli tez çalışmasında ise 78 hastanın başvuru anındaki fizik muayenelerinde %19,2'sinde (n=15) dismorfik özellikler saptanmıştır. Bu dismorfik özellikler; hipoplazik ala nazaller, kısa filtrum, düşük kulak, tubuler burun, küçük ve sivri çene, kubitus valgus, sağ aksesuar meme, ayrık meme başı, kısa boyun, yele boyun, cafe-au-lait, pektus karinatum, frontal bossing , dirsekte hiperekstansiyon, hipertelorizm, epikantus, uzun filtrum , retrognati, mikrognati , brakidaktili ve uzun kirpiklerdi (37). Boy kısalığına eşlik eden sendromları tanımak için iyi bir dismorfoloji bilmek önemlidir. Bizim hastalarımızda major dismorfik özellik olmaması bizi tanımlanmış sendromlardan uzaklaştırmıştır. Minor dismorfik bulgular toplumda normal varyantı olarak bulunmaktadır. Ama takipte gelişebilecek ek bulgular açısından da klinisyen dikkatli olmalıdır. Avrupa kılavuzları dismorfik bulguları olan olgularda tek tek genlerin dizi analizinin yapılmasının maliyet açısından fazla olacağını göz önüne alarak bu hastalarda ilk microarray (çoğu hastanın temelinde delesyon- duplikasyon var), eğer microarray'de patoloji saptanmaz ise de WES yapılmasını önermiştir (47). Bizim hastalarımızda bu kılavuzlar ışığında major bulgu olmaması nedeniyle izlemde detaylı genetik analiz yapılmamıştır. Retrospektif olması nedeniyle genetik açıdan bu hastalara yorum yapamıyoruz. Ancak idiyopatik kısalığın altındaki nedenlere yönelik yapılacak prospektif bir çalışma anne ve baba segregasyon analizi ile normal varyant durumun etiyolojisini aydınlatmak için çok yararlı olacaktır.

Asemptomatik kısa boylu çocuklarda patoloji saptama oranı düşük kalmaktadır. Bizim çalışmamızda vakalarımızın hepsi asemoptomatik olmakla birlikte fizik muayenlerinde bazı olgularımızdaki ek dismorfik bulgular dışında majör patolojileri yoktu. Olgularımızın %99'ü (n=197) normal büyüme hızına sahipken grup 2'de (ailesel ve/veya yapısal olmayan) iki adet

yetersiz uzaması olan vakamız vardı. Literatüre baktığımız zaman bir pediatrik endokrin kliniğine boy kısalığı nedeniyle sevk edilen 1373 çocuğun retrospektif bir incelemesinde, fizik muayenesi normal, normal büyüme hızına (>5 cm/yıl) sahip ve herhangi bir tıbbi anormalliği olmayan, boyu üçüncü persantilin altında olan 235 çocuk saptanmıştır. Bu çocukların sadece üçünde yeni teşhis edilmiş bir patoloji saptanmış olup, olguların %99'unda laboratuvar veya radyolojik taramada belirgin bir patolojiye rastlanmamış ve normal boy kısalığı varyantı olarak kabul edilmiştir (19).

İdyopatik boy kısalığı bir dışlama tanısıdır ve boy kısalığına neden olabilecek patolojilere yönelik alınan tetkiklerin normal olması beklenir. Bizim çalışma grubuna aldığımız olguların tümünde endokrin ve kronik sistemik hastalıklar (çölyak, juvenil idiyopatik artrit vb) kromozomal anomaliler ve iskelet displazisine yönelik yapılan tetkiklerin normal olması hedeflenmiş ve bu nedenler dışlanmıştır**.** Dışlamaya yönelik laboratuvar tetkiki olarak; hemogram, kreatin, üre, BUN, soydum, potasyum, kan şekeri, fosfor, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, total protein, albümin, ferritin, tiroid stimulan hormon, serbest T4, Ig A, doku transglutaminaz A, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilmiş; gerekli vakalarda BH uyarı testi yapılmıştır. Radyoloji tetkiki olarak sol el bilek grafisi, bazı vakalara kranial ve hipofiz MR, seçili bazı vakalara ise genetik olarak kromozom analizi yapılmıştır. Ancak idiyopatik boy kısalığı etiyolojisi için istenecek laboratuvar tetkikleri konusunda da çeşitli görüş ayrılıkları mevcuttur. Tüm dünyada büyüme geriliği ve boy kısalığı benzer tablolarla karşımıza çıksa da ulusal kılavuzlar arasında farklar bulunmaktadır. Tanı koyma ve değerlendirme aşamasında öncelikli uygulanabilecek testler ile ilgili kesin kriterler belirlenememiştir. Her ülke veya merkez kendi kriterlerine göre laboratuvar testleri istemekte veya görüntüleme yöntemlerine başvurmaktadır (48). Bhadada ve ark. çalışmalarında boy kısalığı ile ilgili etiyolojik sebepleri değerlendirirken ayrıntılı öykü almış ve fizik muayene yapmışlardır. Bunlar ile tanı koyamadıkları hastalara ek tetkikler planlanmış; kemik yaşı, tam kan sayımı, idrar ve dışkı tahlilleri, biyokimyasal testler (kan şekeri, kanda üre, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, Ca, P, ALP, idrar pH), serum TSH ve T4, hipofiz görüntülemesi istenmiştir. Bu testlerle de tanıya gidilemediğinde bazal ve uyarılmış BH, FSH, karyotip analizi istenmiş ve malabsorbsiyon ve renal tübüler asidozu araştırmak için ileri testlere gerek görülmüştür. Çalışma sonunda büyüme hızı takibinin, büyümenin takibi ve değerlendirmesinde en duyarlı ve ucuz bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (49).

Oostdijk ve ark. yaptıkları bir çalışmada kanıta dayalı kılavuzların %80 duyarlı olduğunu %2 yanlış pozitiflik oranı olduğunu görmüşlerdir. Ayrıntılı bir öykü ve kapsamlı fizik muayene ile tanıya gidilebileceğini, ancak klinik bulgu yoksa kemik yaşı grafisi ile beraber laboratuvar testlerinin de istenip değerlendirme yapılabileceğini ifade etmişlerdir (50).

Yapılmış çalışmalarda boy kısalığı olan çocuğa yaklaşımda; sol el bilek grafisinin yararlı olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur (50). Sol el bilek grafisi ile kemik yaşı değerlendirilip yetişkin boy için öngörüde bulunulabilir ve büyüme geriliğinin derecesi veya sebepleri konusunda fikir yürütülebilir (48). Çalışmamızda 51 (%25.9) olgunun kemik yaşı takvim yaşına göre geri, 139 (%73.2) olgunun kemik yaşları ise normaldi. Grup 1b (yapısal) ve grup 1c (hem ailesel hem yapısal) olguların hepsinde kemik yaşı geriliği mevcutken, Grup 2 olguların ise %18'ine (n=27) kemik yaşı geriliği eşlik etmekteydi. Büyüme hızı yetersiz olan iki olgumuza ise kemik yaşı geriliği eşlik etmemekteydi. Kemik yaşı geriliğinin yapısal boy kısalığı olan vakalarda daha sık olması yapısal boy kısalığının tanımına uygundu (3).

Eğer herhangi bir dismorfik görünüm yoksa veya kronik hastalık ile ilgili bir semptom, bulgu yoksa çoğu merkezde laboratuvar testleri planlanmaktadır. Fakat hangi testlerin istenmesi gerektiği konusunda kılavuzlar yoktur (4, 51) ve bilimsel kanıtlar azdır. Laboratuvarda uygulanacak testlerin önceliği konusunda, tanıda düşünülen hastalığın görülme sıklığı, testin özgüllüğü ve duyarlılığı önemlidir (50).

Boy kısalığı olan çocuklarda çölyak hastalığına yönelik testlerin yapılması gerektiği kanıta dayalı çalışmalarda gösterilmiştir. Anti doku transglutamaz ve antigliadin antikor testleri tarama amaçlı olarak istenebilir, ancak çölyak hastalığının tanısında biyopsi altın standarttır (4, 50). Bizim de çalışmamızda anti doku transglutamaz testi ile tarama tüm olgulara yapılmıştı ve dahil edilen vakaların sonuçlarının normal aralıklarda olmasına dikkat edildi.

Boy kısalığına yaklaşımda bizi tanıya götürebilecek diğer bir laboratuvar testi de karaciğer hastalıklarını ekarte etmek için ALT ve AST istenmesidir. Ülkelerin çoğunun kılavuzlarında yer almaktadır (52). Sokol ve Stall, karaciğer bozukluğu olup aynı zamanda asemptomatik boy kısalığı olan çocuklarla karşılaşmadıklarını bildirmişler ve kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda gelişme geriliğinin sık olduğunu ifade etmişlerdir (53). Wit ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 30 yılı aşkın deneyimlerinde karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji tespit edilen asemptomatik kısa boylu bir çocuğa rastlamamışlar (4). Bizim çalışmamıza alınan vakaların da literatür ile uyumlu olarak hepsinde transaminaz değerlerinin normal sınırlarda olması hedeflendi.

Böbrek hastalıklarını, Ca-P metabolizması bozukluklarını ve malabsorbsiyonu ekarte edebilmek için idrar örneği ile birlikte kanda elektrolitler, albümin ve kreatinin düzeylerinin incelenmesi diğer istenebilecek tetkikler arasında yer almaktadır (50). Yine çoğu ülkede bunların değerlendirilmesi önerilmektedir. Literatürlerde böbrek hastalıklarının boy kısalığı ve büyüme gelişme geriliğine yol açtığı gösterilmiştir (54-57). Aynı zamanda teorik olarak, çeşitli kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları (örneğin, D vitamini eksikliği [raşitizm], hipofosfatazi, hipofosfatemik raşitizm, pseudohipoparatiroidizm ve osteogenezis imperfekta) izole büyüme geriliği ile ilişkili olabilir (58, 59) ancak düşük prevalansları ve genellikle ek klinik özelliklerle saptanması nedeniyle ön tanı olasılığı çok düşük olmasına rağmen bu çalışmalar nedeniyle kalsiyum metabolizması taranması önerilmektedir (5).Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz vakalarda da ilgili Ca –P değerleri normal aralıktaydı.

Boy kısalığına neden olan hipotiroidiyi dışlamak için değerlendirilen TSH ve sT4 ölçümleri ise hemen her ülkede rutin olarak yapılmaktadır. Hipotiroidi prevalansı ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar TSH ve T4 ölçümlerinin gerekliliğini göstermektedir (50, 60). Çalışmamızda da TSH ve sT4 ile dahil edilen olgularımızın sonuçları tarandı ve normal aralıkta olmasına dikkat edildi.

Boy kısalığına yol açan nedenler arasında sıklıkla görmüş olduğumuz BH eksikliğini değerlendirmek için IGF-1 düzeylerinin istenmesi önemlidir (61, 62). Bu pek çok ülkenin kılavuzunda yer almaktadır (50). IGF-1'e ek olarak IGFBP-3 düzeylerinin ölçülmesi de BH eksikliği tanısı koymamıza katkı sağlar (61-63). Bizim de vakalarımızda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilmişti. Olgularımızın IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri hastanemizin kullandığı kitin değerlendirmesine göre düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı. IGF-1 değerleri, 47 (%28.3) olguda düşük, 117 (%70.5) olguda normal, 2 (%1.2) olguda yüksek olarak saptandı. IGFBP-3 değerleri 44 (%31) olguda düşük, 86 (%60.6) olguda normal, 12 olguda (%8.4) yüksek olarak saptandı. Literatürde idiyopatik boy kısalığı vakalarının yaklaşık %25-50'sinde IGF-I değerlerinin -2 SDS'den düşük olduğu belirtilmiştir (64-68). Biz de çalışmamızda IGF-1 düzeyini literatür ile uyumlu olarak, idiyopatik boy kısalığı ile takip edilen vakaların %28.3'ünde düşük bulduk. IGFBP-3 çalışılması hakkında da literatürde farklı görüşler vardır. Tarama aşamasında serum IGFBP-3 tayinlerinin potansiyel katkı değerine ilişkin çalışmalar, bebekler ve küçük çocuklar hariç (69-74) çelişkilidir (2, 75-77). Çalışmamızda IGFBP-3 düzeyleri yaştan bağımsız bir şekilde çalışılmıştır. IGF-1 düşük olan hastalarda BH direncinin dışlanması gerekir. Bizim hastalarımızda da BH direnci bulguları yoktu. Malnutrisyon ve karaciğer hastalığının olmadığı bu grupta bazı idiyopatik boy kısalığı

olgularında BH‘a kısmi direnç olup olmadığı akıllara gelmektedir. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yüksek olan az sayıdaki olgumuzda da, idiyopatik boy kısalığının patofizyolojisinde periferde kısmi olarak lokal büyüme faktörlerine karşı direncin olduğu şüphesini düşündürmektedir. Bu olgularda altta yatan BH-IGF-1- IGFBP3 direnci ihtimali göz önünde bulundurulmuş olsa da büyüme hızlarının normal olması, etiyolojik olarak direnç durumlarını ilk planda düşünülmemiştir. Ancak ileri çalışmalar da gerekebilecektir.

Açıklanamayan boy kısalığı düşünülen kız çocuklarında kromozom analizinin mutlaka yapılması önerilmektedir Wit ve arkadaşları ilk labarotuvar taramasında patoloji saptanmayan her kıza kromozomal analiz yapılmasını önermiştir (4). Kısa boylu erkeklerde ise eşlik eden genital anomali varsa karyotip çalışılması gerektiği, ama genital anomalileri olmayan kısa boylu erkek çocuklarda da 46,XY/45,X karyotipine rastlanabileceğine dikkat edilmesi önerilmiştir (78). Olguların 29’unda (%14.9) direkt kromozom analizi yapılmıştı. Kromozom analizi yapılan vakaların 46,XX fenotipinde olması dikkate alınmıştı. Erkek çocuklarda ise ek dismorfik bulgusu olan vakalardan karyotip çalışması yapıldığını görüldü. Genetik çalışma yapılan vakaların 46,XY fenotipinde olması hedeflendi.

Olgularımızın %4,5’inde (n=9) anemi saptanırken, %21’inde (n=34) demir eksikliği saptadı. Anemik olan vakalarımızın malnutriyonu olmaması ve verilen demir tedavisi ile değerlerinin normale gelmesi nedeniyle çalışmamıza dahil edildi.

İdiyopatik Boy Kısalığı 2008 Konsensüs Bildirisi'nde genel pediatrik patolojinin dışlanması amaçlı tiroid fonksiyonu, IGF-1, IGFBP-3 ve karyotip dahil laboratuvar tarama testleri için önerilen şema 2013 yılında Sisley ve arkadaşları tarafından tartışmaya açılmış, sağlıklı ve normal fiziksel görünüme sahip 232 kısa boylu hastanın %98,7'sinde tarama testlerinin normal olduğu bildirilmiştir (79). Laboratuvar testleri, kısa boylu tüm hastalara rutin olarak uygulanmak yerine klinik özelliklere göre yönlendirilmelidir (26). Endokrin olmayan hastalıklar için testlerin kapsamı konusunda klinik takdir yetkisi kullanılmalı şeklinde görüşler vardır (17).

İdiyopatik boy kısalığı ile ilgili her ne kadar yapılacak tetkikler hakkında bir görüş birliği olmasa da biz olgularımızda detaylı laboratuvar değerlendirmesi ile olası tüm nedenleri dışlayarak grubumuzun mümkün olduğu kadar idiyopatik olmasını sağladık.

BH uyarı testi 66 (%33.5) olguya uygulanmış olup, 34 (%55) olgunun ilk, 17 (%25.7) olgunun ikinci BH uyarı testinde normal BH yanıtı saptanmıştır. Otuz iki (%45) olgunun BH

uyarı testine pik BH yanıtı 10 ng/ml'nin altında saptanmış olup olguların izlemde boy uzamaları normal olması nedeniyle ikinci uyarı testine gerek görülmemiştir.

On bir (%5.6) olguya çeşitli nedenlerle kranial MR görüntülemesi yapılmış olup, patoloji saptanmamıştı. Kranial MR çekilen olgu sayımız az olsa da bu durum hastalarda kraniyal bir patoloji olmadığını göstermektedir. İntrakraniyal patoloji belirtisi veya orta hat defekti olmayan kısa boylu bir çocukta beyin MR taraması yapılması için bir endikasyon yoktur. Ancak, oksolojik değerlendirme ve BH-IGF testi BH eksikliğinin olası bir tanı olduğunu gösteriyorsa, BH eksikliği ile ilişkili olabilecek olası kafa içi anormallikleri araştırmak için bir MR taraması (tercihen kontrast ile) yapılması önerilmektedir (4). Çalışmamızın nörogörüntüleme sonucu da bu öneriyi desteklemektedir.

Çalışmamızda, vakalarımızın %15.2'si (n=30) ailesel boy kısalığı (Grup 1a), %6'sı (n=12) yapısal boy kısalığı (Grup1b), %6'sı (n=12) hem ailesel hem yapısal boy kısalığı (Grup 1c), %72.8'i (n=143) diğer idiyopatik boy kısalığı (Grup2) olarak sınıflandırılmıştır. Ankara Üniversitesi Çocuk Endokrin polikliniğinde 2009 senesinde yapılan ''Boy Kısalığı Şikayeti ile Başvuran Kronik Sistemik Hastalığı Olmayan Olguların Antropometrik ve Tanısal Özellikleri'' isimli çalışmada ise yapısal boy kısalığı %19 ailevi boy kısalığı %9.5, idiyopatik boy kısalığı %5 oranında bulunmuştur (80). Bu çalışmadaki vakaların %62'sinde boy kısalığının patolojik nedeni saptanmışken, en sık saptanan patolojik neden %45.5 ile BH eksikliği saptanmış olup, %4.5 vaka ise patolojik idiyopatik boy kısalığı olarak saptanmıştır. Patolojik idiyopatik boy kısalığı olan %4.5'lik vakalara boy SDS -3 altında olan ve nedeni bilinmeyen vakalar alınmıştır. Ece ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2018 senesindeki bir çalışmada ise boy kısalığı saptanan olguların %15'i (n=184) ailesel, %14.4'ü (n=177) yapısal, 0.5'i ailesel ve yapısal, %5.3'ü (n=66'si) idiyopatik boy kısalığı olarak saptanmıştır (40).

Çalışmamızda ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı olan olgular (Grup 1)ile bu grupların dışında kalan diğer idiopatik boy kısalığı olguların (Grup 2) arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Grupların başvuru takvim yaşları ve kemik yaşlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda Grup 1'deki olgular ile Grup 2'deki olgularının başvuru VKİ SDS'leri arasında fark saptanmıştır ($p<0.01$). Ailesel ve/veya yapısal olguların başvuru VKİ SDS'leri daha düşük bulunmuştur. Araştırmamızın bu sonucu ailesel ve yapısal boy kısalığı özelliklerinin düşük VKİ ile iliskili olduğunu göstermektedir. Yapısal boy kısalığı olan olgularda özellikle erken çocukluk döneminde azalan kilo alımı ve boy yavaşlaması nedeniyle VKİ'nin düşük gelmesi beklenilen bir sonuçtur(81). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu

bir şekilde hem başvuru özelliklerinde hem de son kontrol muayenelerinde yapısal özellik bulunduran Grup 1b ve Grup 1c'nin VKİ SDS'leri Grup 1a ve Grup 2'ye göre daha düşük bulunmuştur.

İdiyopatik boy kısalıklarında normalden farklı yeme davranışına sahip olmakla birlikte toplum değerleri ile karşılaştırıldığında VKİ'leri normalden daha düşük bulunmuştur (4). Bizim de yapmış olduğumuz çalışmada özellikle Grup 1'in (ailesel ve/veya yapısal) grubun daha düşük VKİ'e sahip olması bu bilgiyle benzerdir. Yine literatürde idiyopatik boy kısalıklarında farklı yeme davranışının boy kısalığına neden olmadığı düşünülmesine (4) karşın idiopatik boy kısalığı olup da ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı gruplarının belirgin özelliklerini taşımayan, ancak VKİ düşük olan olgular; beslenme alışkanlıkları açısından da değerlendirilebilir.

Çalışmamızda Grup 1 ile Grup 2 olgularının başvuru boy SDS'leri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 1'deki olguların başvuru boy SDS'leri daha düşük bulunmuştur. Tanı kriterlerimize göre -2 SD'nin altı idiopatik boy kısalığı olarak kabul edildiğinden, bulduğumuz farklılık ailesel ve/veya yapısal olguların başvuru boylarının -3SD'ye daha yakın, ortalama -2.5 SD olduğunu göstermektedir. Ailesel ve/veya yapısal olgular, bu özellikleri taşımayan diğer idiyopatik olgulara göre daha kısa spektrumda olabilir. Bu bilgi 2019 senesinde yayınlan ''Üçüncü Basamak Bir Pediatrik Endokrinoloji Merkezinde İzlenen Ağır Boy Kısalığı Vakalarının Değerlendirilmesi'' isimli çalışmadaki -3 SDS altındaki vakaların %94,1'inde patoloji saptanması bilgisi ile uyumludur (82). Yine literatür çalışmalarına baktığımız zaman Türk çocuklarında -2 ile -3 SDS arasındaki boy kısalığı vakalarının en sık nedeninin normal varyant grup oluşturmaktadır bilgisi vardır (83, 84).

Ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı olan olgular ile bu grupların dışında kalan diğer olguların başvuru vücut ağırlığı SDS'leri arasında fark saptanmış ($p<0.05$), ailesel ve/veya yapısal olguların başvuru vücut ağırlığı SDS'lerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulduğumuz sonuç gruplar arasında bulduğumuz VKİ farkıyla uyumludur.

Ailesel, yapısal ve hem ailesel hem yapısal boy kısalığı olan olgular ile bu grupların dışında kalan diğer olguların başvuru %VKİ'leri arasında fark saptanmıştır($p<0.05$). Ailesel ve/veya yapısal gruptaki olguların başvuru %VKİ'leri daha düşüktü. Bu bulduğumuz sonuç gruplar arasındaki vücut ağırlığı farkıyla da uyumludur.

Ek minör dismorfik özelliği olan ve olmayan hastaların cinsiyet, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, kulaç boyu değerleri arasında fark saptanmadı. Bu durum toplumda minor dismorfik bulguların görünmesi ile ilişkili olarak ek dismorfik dediğimiz tablonun da gürültülü bir klinik olmadığı ve tanımlı sendromik hastalık grubuna girmediğini göstermiştir.

Tek gen çalışması, tüm ekzom sekans (Whole Exome Sequencing(WES)) çalışması ile idiyopatik boy kısalıklarının %25-40'ının tanı almasına imkan veren çalışmalar vardır(8). Ama hangi idiyopatik boy kısalığı vakalarına genetik test uygulanması gerektiği ve hangi genetik testin yapılması gerektiği hakkında bir fikir birliği yoktur. Genel olarak, boy kısalığının şiddeti arttıkça, tanımlanabilir bir genetik kusur olma olasılığı da artar (26, 47), ancak ek konjenital anomalilerin veya dismorfik özelliklerin sayısı ve şiddeti, iskelet displazisi kanıtı, eşlik eden zihinsel engellilik, mikrosefali veya göreceli makrosefali de yoruma eklenmelidir(5, 28, 47). Ne kadar genetik testler kulanılsa bile şu anki bilgi ile idiyopatik boy kısalığı altında takip edilen genetik tanı konamayan bir grup vardır. WES taramasında herhangi bir patolojik neden saptanmasa bile idiyopatik boy kısalığına neden olan bir genetik sorunun ekarte edilememesi, WES'te saptanan klinik olarak önemi bilinmeyen değişiklerin (variant of uncertain significance(VUS)) kafa karıştırıcı olabileceği, bu VUS'ların klinik öneminin belirlenmesi için ebeveynlerinden de segrasyon analizi yapılması gerekliliği nedeniyle artacak maliyetler de genetik testlerin rutin uygulamaya girmesi konusunda zorluklara neden olmaktadır. Öte yandan bu testlerin yapılıp yeni varyantların bulunması hastalıkların tanınması ve tedavi stratejileri geliştirilmesine ışık tutacaktır. Günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi maliyet gerektiren testler olması ve bu test sonuçlarını doğru yorumlayabilecek merkezlerin eksik olması nedeniyle çalışmalarda kullanılamamaktadır. Biz de bu nedenle genetik çalışma yapamadık.

Ayrıca günümüzde tüm olgulara ayrıntılı genetik analizlerin yapılması olası değildir. Klinik yaklaşımda olgulardaki farklı özelliklerinin (aile öyküsü, doğum ağırlığı, ekstremite oranları, kemik yaşı ileriliği, büyüme özellikleri, puberte temposu, laboratuvar verileri gibi) ortaya konulması idiyopatik olarak tanımlanan boy kısalıklarının etiyolojik olarak daha özgün gruplara ayrılabilmesini sağlayabilecektir. Bu da özgün tedavilerin gerekip gerekmemesi açısından yardımcı olabilecektir.

Ailesel boy kısalığı olguların izlem süresi ortalaması 2.35 (0.51-4.19) yıl, yapısal boy kısalığı olguların izlem süresi ortalaması 1.56 (0.48-2.64) yıl, hem ailesel hem yapısal boy kısalığı olgularının izlem sürelarinin ortalaması 2.56 (0.75-4.37) yıl, diğer idiyopatik boy

kısalığı olgularının izlem sürelerinin ortalaması ise 1.79 (0.53-3,05) yıl olarak bulundu. Grup 1'deki olguların büyüme hızı tüm olgularda normal iken, Grup 2'deki olgularının sadece iki tanesinin boy uzama hızı yetersizdi. Bu boy uzama hızı yetersiz olan iki olguya yapılan BH uyarı testleri normal saptanmıştı. Boy kısalığı yapabilecek patolojik durumların çok iyi bir şekilde elenmesi ile ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı özelliği göstermeyen idiyopatik boy kısalıklarını az bir kısmında (%1) büyümenin yetersiz olduğu görülmüştür. Bu olguların altında yatabilecek patoloji ihtimali yüksek olması nedeniyle genetik incelemeye adaydır.

Çalışmamızın kuvvetli yanları; idiyopatik boy kısalığı olgularının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiş olması ve mümkün olduğu kadar homojen bir grup oluşturulmasıdır. Ayrıca değerlendirilen olgu sayısı fazladır ve izlem özelliklerini de barındırmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olması, vakalarımızın düzenli senelik izleminin olmaması ve ileri genetik çalışma sonuçlarının olmaması kısıtlı yönleridir.

Sonuç olarak ailesel ve/veya kalıtsal özellik gösteren idiyopatik boy kısalıkları ile bu özellikleri taşımayan ancak tüm bilinen boy kısalığı nedenleri dışlanan diğer idiyopatik boy kısalığı olgularında genellikle büyümenin yeterli olduğu görülmüştür. Bir başka deyişle belirgin ek muayene bulguları, orantısız boy kısalığı ve laboratuvar testlerinde patolojik değerleri olan olgularda idiyopatik boy kısalığı olasılığı düşüktür ve özgün etiyolojik nedenler aranmalıdır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında idiyopatik boy kısalığı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki çocuk ve adolesanlar alındı. Belirtilen tarihler arasında idiyopatik boy kısalığı tanısıyla takip edilen toplam 197 olgunun verileri retrospektif olarak hasta dosyalarından incelendi. Hastaların polikliniğe ilk başvurusundaki demografik verileri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar tetkikleri ile hastaların en az altı aylık izlem süresince antropometrik ölçümleri araştırıldı. Olgular iki ana gruba ve ilk grup ise 3 alt gruba ayrılmıştır. Grup 1 ailesel ve/veya yapısal boy kısalığına sahip olgulardan oluşturulmuş olup, 3 alt gruba ayrılmıştır: İlk alt grup, ailesel boy kısalığı yani ailede kısa boy öyküsü olan (annede, babada, her ikisinde ya da birinci derece akrabalarda), hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları normal, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse puberte giriş zamanları normal olan olguları içermekteydi (Grup 1a). İkinci alt grup, yapısal boy kısalığı yani ailede puberteye geç girme öyküsü olan, kemik yaşları geri, hedef boy SDS'leri -2'den büyük, büyüme hızları normal ve puberteye girdilerse giriş zamanları gecikmiş olguları içermekteydi (Grup 1b). Üçüncü alt grup hem ailesel hem yapısal boy kısalığı; yani ailede kısa boy öyküsü olan, hedef boy SDS'leri -2 SDS altında, kemik yaşları geri, ailede yapısal puberte gecikme durumu görülen ve büyüme hızları normal kabul edilen olguları içermektedir (Grup 1c). Grup 2 ise ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı özelliği göstermeyen diğer olguları içermekteydi (3). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. İdiyopatik boy kısalığı ile izlenen 197 olgudan 96'sı (%48.7) kız, 101'i (%51.3) erkekti.
2. Çocuk endokrin polikliniklerine ilk başvuru takvim yaş ortalamaları 7.74 (3.38-12.1) yıl olan olguların ortalama doğum kilosu 3.01 (2.49-3.53) kg, ortalama doğum haftası 38.84 (36.41-41.27) hafta olarak bulundu. Çalışmaya alınanların 25 tanesinde (%12.6) preterm, 172'sinde (%87.4) term doğum öyküsü vardı. Olguların 89 (%49.2) tanesi sezaryan doğum ile, 92 (%50.8) tanesi normal doğum ile dünyaya gelmişti.
3. Yüz yetmiş üç (%87.9) olgunun hastalık öyküsü yokken, 24 (%12.1) olguda geçirilmiş hastalık öyküsü olduğu bulundu. Bu hastalıklar akut piyelonefrit, astım, akut bronşiolit, epilepsi, febril konvüzyon, gastrik ülsere bağlı gastrointestisnal sistem kanaması, hidronefroz, pnömoni, vezükoüretral reflü, ve demir eksikliğiydi.
4. Yüz doksan beş (%99) olguda kronik ilaç kullanım öyküsü saptanmamışken, iki (%1) olguda kronik ilaç kullanımı saptandı. İlaç kullanan hastaların ilaçları ise; astım

nedeniyle 3 aydır montelukast, rezidü kardiyak operasyon sonrası 11,9 senedir 3 haftada bir deposilin profilaksisi kullanımıydı.

5. Olguların 51'inde (%26.2) ebeveynlerde akrabalık öyküsü mevcutken, 144 (%73.8) olguda akrabalık öyküsü yoktu.
6. Grup 1'deki (ailsel ve/veya yapısal) olgularımızda akrabalık oranı %29 iken, grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olgularımızın akrabalık oranı %24'tu.
7. Olguların 192'sinde (%97.5) travma öyküsü saptanmamışken, 5 (%2.5) olguda travma öyküsü saptandı. Bu travmalar parmak sıkışması, koltuktan düşme, yanık, sert yere çarpma ve kendi yüksekliğinden düşme idi. Yüz yetmiş sekiz (%90.4) olguda geçirilmiş cerrahi öyküsü saptanmamışken, 19'unda (%9.6) cerrahi işlem öyküsü saptandı. Bu cerrahi operasyonlar adenoiktomi, hipospadias, inguinal herni, kardiyak kateterizasyon, tonsillektomi, urakal kist, orşiopeksi, parmak ampütasyonu, patent ductus arteriozus kapama, radius fraktürü ve subüreterik enjeksiyondan oluşmaktaydı. Olguların hiçbirinde radyoterapi öyküsü saptanmadı.
8. Olguların başvuruda; boylarının ortalama değeri 111.99 (87.48-136.5) cm, boy SDS'lerinin ortalama değeri -2.40 ((-3) –(-1.8)), vücut ağırlıkları ortalama değeri 21.77 (10.32-30.82) kg, vücut ağırlığı SDS'leri ortalama değeri -1.81 ((-2.57)-(-1.05)), vücut kitle indeksleri ortalama değeri 16.25 (13.94-18.56), vücut kitle indeks SDS'leri ortalama değeri -0.5 (-1.56)-(0.56), yüzde vücut ağırlıkları ortalama değeri 93.44 (81.32-105.56), kulaç boylarının ortalama değeri 111.71 (-87.55-135.87) cm, üst/alt segmentlerin ortalama oranı 1.22 (1.04-1,4) bulundu. Kemik yaşları ortalama değeri 6.47 (2.23-10.71) yıl bulunurken, 51 (%25.9) olgunun kemik yaşı takvim yaşına göre geri, 139 (%73.2) olgunun kemik yaşları ise takvim yaşına göre normaldi. Olguların başvuru fizik muayenelerinde 141 (%71.9) tanesinin prepubertal, 55'inin (%28.1) ise pubertal olduğu saptandı.
9. Olguların anne boy ortalaması 154.62 (148.37-160.87) cm, baba boy ortalaması 167.84 (161.56-174.12) cm olarak bulundu. Olguların hedef boy SDS ortalamaları -1.39 (-2.19-(-0.59)) bulundu. Erkek olguların hedef boy SDS ortalamaları -1.32 ((-2.11)-(-0.53)), kız olguların hedef boy SDS ortamaları ((-2.26)-(-0.68)) saptandı. Olguların 42 (%21.3) tanesinin hedef boy SDS'sinde -2SD'den dafa fazla sapma bulundu. Çalışmaya alınanların genetiğe uyumu değerlerinin ortalaması ise 1.07 (0.23-1.91)'ydi. Annede boy kısalığı olguların 146 (%74.5) tanesinde saptanmamışken, 50'sinde (%25.5) saptandı. Babada boy kısalığı olguların 159'unda (%81.1) saptanmamışken, 37'sinde (%18.9) saptandı. Olguların 185 (%94.4) tanesinde hem anne hem baba boyunda kısalık saptanmamışken, 11 (%5.6) tanesinde

saptandı. Olguların 135 (%69.9) tanesinde 1.derece akrabalarında boy kısalığı saptanmamış olup, 59'unda (%30,4) saptandı.

10. Çalışmaya alınanların 189 (%95.5) tanesinde hemogramda patoloji saptanmazken, 9'unda (%4.5) anemi saptandı. Böbrek fonsiyon testleri, elektrolitler, kalsiyum metabolizması, karaciğer transaminazları, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar dansitesi değerlerinde anormallik saptanmadı. Olguların 34 (%21) tanesinde demir eksikliği mevcutken 128 (%79.0) tanesinde demir eksikliği saptanmadı. Hiçbirinde tiroid ve çölyak hastalığı saptanmadı.
11. Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri hastanemizin kullandığı kitin değerlendirmesine göre düşük, normal ve yüksek diye sınıflandırıldı. IGF değerleri, 47 (%28.3) olguda düşük, 117 (%70.5) olguda normal, 2 (%1.2) olguda yüksek olarak saptandı. IGFBP-3 değerleri 44 (%31) olguda düşük, 86 (%60.6) olguda normal, 12 olguda (%8.4) yüksek olarak saptandı. BH uyarı testi 66 (%33.5) olguya uygulanmış olup, 34 (%55) olgunun ilk, 17 (%25.7) olgunun ikinci BH uyarı testinde normal BH yanıtı saptanmıştı. Otuz iki (%45) olgunun BH uyarı testine pik BH yanıtı 10 ng/ml'nin altında saptanmış olup olguların izlemde boy uzamaları normal olması nedeniyle ikinci uyarı testine gerek görülmemişti.
12. Belirgin sendromik özellikleri olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ancak minör ek belirleyici bulguları olanlar belirlendi. Olguların 173 (%87.8) tanesinde minör ek belirleyici bulgu saptanmazken, 24 (%12.2) olguda mevcuttu. Bunlar burun kökü basıklığı, burun kökü geniş genişliği, cafe au lait, cubitus valgus, dar göğüs, düşük saç ense çizgisi, epikantus, gaga burun, hipertelorizm, hipotelorizm, kepçe kulak, kısa boyun, klinodaktili, kubbe damak, uzun filtrum, Madelung deformitesi, meme başı ayrıklığı, mikrosefali, pansistolik üfürüm, pektus ekscavatum, sakral gamze, el parmaklarında deformite, üçgen yüz, yele boyun, yüksek damaktı.
13. On bir (%5.6) olguya çeşitli nedenlerle kranial MR görüntülemesi yapılmış olup, patoloji saptanmadı.
14. Olguların 29'unda (%14.9) karyotip analiz istenmiş olup, 24 (%82.8) tanesi 46, XX, 5 (%17,2) olgu 46, XY olarak saptandı.
15. Ek dismorfik özelliği olan ve olmayan hastaların cinsiyet, boy SDS, VKİ, VKİ SDS, kulaç boyu değerleri arasında fark saptanmadı.
16. Tüm olguların en az 6 aylık olmak üzere ortalama 1.9 (0.5-3.32) yıl izlemi mevcuttu.
17. Grup 1a (ailesel boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 8 (3.49-12.51) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 113.01 (86.89-139.13) cm, boy SDS ortalaması -2.47 (-2.75-(-2.19)), VKİ ortalaması 16.18(14.59-17.77), VKİ SDS

ortalama -0.54 ((-1.54)-0.56) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 147.76 (142.23-153.29) cm, baba boy ortalaması 162.55 (156.62-168.48) cm, hedef boy SDS ortalaması -2.42 (-2.8-(-2.04)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 7.54 (2.99-12.09) yıl olarak bulundu. Vakaların 23'u (%77.7) prepubertal iken 7'si (%22.3) pubertal saptanmıştır.

18. Grup 1b (yapısal boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 11.03 (6.55-15.51) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 112.41 (89.75-135.07) cm, boy SDS ortalaması -2.52 (-2.85-(-2.19)), VKİ ortalaması 16.00 (14.5-17.5), VKİ SDS ortalaması -1.29 ((-2.38)-(-0.20) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 157.03 (151.65-162.41) cm, baba boy ortalaması 170.38 (165.42-175.34) cm, hedef boy SDS ortalaması -0.99 (-1.56-(-0,42)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 8.51 (4.19-12.83) yıl olarak bulundu. Vakaların 6'sı (%50) prepubertal iken 6'sı (%50) pubertal saptanmıştır.
19. Grup 1c (hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olan olguların başvuru takvim yaş ortalaması 6.85 (4.51-9.55) yıl olarak bulundu. Boylarının ortalaması 107.21 (93.19-121.23) cm, boy SDS ortalaması -2.69 (-3.23-(-2.15)), VKİ ortalaması 14.73 (13.37-16.09), VKİ SDS ortalaması -0.95 ((-2.1)-0.11) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 148.25 (144.22-152.28) cm, baba boy ortalaması 158.84 (153.4-164.28) cm, hedef boy SDS ortalaması -2.67 (-3.11-(-2,23)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 4.04 (1.39-6.69) yıl olarak bulundu. Vakaların 11'i (%92) prepubertal iken 1'i (%8) pubertal saptanmıştır.
20. Grup 2'deki (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru takvim yaş ortalaması 7.49 (3.07-11.91) yıl, boylarının ortalaması 110.7 (86.1-135.3) cm, boy SDS ortalaması -2.43 (-2.75-(-2.11)), VKİ ortalaması 16.42 (13.91-18.93), VKİ SDS ortalaması -0.38 ((-1.42)-0.66) olarak saptandı. Anne boy ortalaması 156.41 (151.2-161.62) cm, baba boy ortalaması 169.52 (164.33-174.71) cm, hedef boy SDS ortalaması -1.11 (-1.71-(-0,51)) bulundu. Olguların kemik yaşı ortalaması 6.26 (2.09-10.43) yıldı. Yüzbir olgu (%70) prepubertal, 41'i (%28) pubertal saptanmışken bir olgunun puberte değerine ulaşılamamıştır.
21. Grup 1a (ailesel boy kısalığı) ile takip edilen olguların son kontrol yaş ortalaması 10.36 (5.98-14.74) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 2.35 (0.51-4.19) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.12 (-2.67-(-1.57), son kontrol VKİ ortalaması 16.66 (14.39-18.93), son kontrol VKİ SDS ortalaması -0.91 ((-2.14)-0.32), son kontrol Δboy SDS ortalaması ise 0.35 (-0.15-0.85) bulundu. Vakaların 13'ü (%43) prepubertal iken 17'si (%57) pubertal saptanmıştır.

22. Grup 1b (yapısal boy kısalığı) ile takip edilen olguların son kontrol yaş ortalaması 12.6 (8.6-16.6) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 1.56 (0.48-2.64) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.16 (-2.64-(-1.68), son kontrol VKİ ortalaması16.37 (14.68-18.06), son kontrol VKİ SDS ortalaması -1.48 ((-2.57)-(-0.39)), son kontrol delta boy SDS ortalaması ise 0.36 (-0.22-0.94) bulundu. Vakaların 4'ü (%33) prepubertal iken 8'i (%66) pubertal saptanmıştır.
23. Grup 1c'deki (hem ailesel hem yapısal boy kısalığı) olguların son kontrol yaş ortalaması 9.41 (6.09-12.73) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 2.56 (0.75-4.37) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.25 (-2.85-(-1.65), son kontrol VKİ ortalaması 15.23 (13.45-17.01), son kontrol VKİ SDS ortalaması -1.17 ((-2.29)-(-0.05)), delta boy SDS ortalaması ise 0.44 (0.15-0.73) olan olguların 8'i (%67) prepubertal iken 4'ü (%33) pubertal saptanmıştır.
24. Grup 2'de yer alan olguların son kontrol yaş ortalaması 9.28 (5.05-13.51) yıl, izlemde kalma süre ortalaması 1.79 (0.53-3,05) yıl olarak bulundu. Son kontrol boy SDS ortalaması -2.09 (-2.55-(-1.63), son kontrol VKİ ortalaması 16.58 (13.82-19,34 , son kontrol VKİ SDS ortalaması -0.59 ((-1.61)-0.43), son kontrol delta boy SDS ortalaması ise 0.34 (-0.1-0.78) bulundu. Olguların 84'ü (%58.3) prepubertal, 56'sı (%39.1) pubertal saptanmışken üç olgunun puberte değerine ulaşılamamıştır.
25. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olguların hepsinin büyüme hızları normal saptanmışken grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların 2 olgu (%1) hariç büyüme hızları yeterliydi. Büyüme hızı yetersiz olan iki olgubub büyüme hormon uyarı testleri normal saptanmıştı.
26. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru takvim yaşları arasında fark saptanmadı ($p=0.097$).
27. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru kemik yaşları arasında fark saptanmadı ($p=0.16$).
28. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru VKİ SDS'leri arasında fark saptandı ($p<0.01$). Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olguların başvuru VKİ SDS'leri daha düşüktü.
29. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru boy SDS'leri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olguların başvuru boy SDS'leri daha düşüktü.
30. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru vücut ağırlığı SDS'leri arasında fark saptandı

($p<0.05$). Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olguların başvuru vücut ağırlığı SDS'leri daha düşüktü.

31. Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olan olgular ile grup 2 (diğer idiyopatik boy kısalığı) olguların başvuru %VKİ'leri arasında fark saptandı ($p<0.05$). Grup 1 (ailesel ve/veya yapısal boy kısalığı) olguların başvuru %VKİ'leri daha düşüktü.

Sonuç olarak idiyopatik boy kısalığı fizik muayene özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri, genetik incelemeler sonucunda herhangi patoloji saptanmayan bir durumdur. İdiyopatik boy kısalığının ailesel ve/veya yapısal özellik barındıran grubunda daha düşük antropometrik ölçümlerle başvurabilirler. Ailesel ve /veya yapısal özellik taşımayan idiyopatik boy kısalığı vakalarının çoğunda büyüme hızı yeterli olup, büyüme hızı yetersiz olan vakalar ileri genetik incelemelerle adaydır.

9. KAYNAKLAR

1. Yang L, Zhang C, Wang W, Wang J, Xiao Y, Lu W, ve ark. Pathogenic gene screening in 91 Chinese patients with short stature of unknown etiology with a targeted next-generation sequencing panel. BMC Medical Genetics. 2018;19(1):212.

2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, ve ark. 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. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(11):4210-7.

3. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F, Botero D, Rosenblum AL, Haller MJ, ve ark. Pediatric Endocrinology. 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007.

4. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Hormone and IGF Research. 2008;18(2):89-110.

5. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. Hormone Research in Pediatrics. 2019;91(4):223-40. On behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children

6. Wit JM, Dunkel L. Overview: Developments in idiopathic short stature. Hormone Research in Pediatrics. 2011;76 Suppl 3:1-2.

7. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. Hormone Research in Pediatrics. 2019;92(2):71-83.

8. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018;6(7):564-74.

9. Bogarin R, Richmond E, Rogol AD. A new approach to the diagnosis of short stature. Minerva Pediatrics. 2020;72(4):250-62.

10. Yadav S, Dabas A. Approach to short stature. Indian Journal of Pediatrics. 2015;82(5):462-70.

11. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. The Journal of the American Medical Association. 2014;311(17):1787-96.

12. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2021.

13. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. Acta Paediatrica Scandinavica. 1987;76(3):478-88.

14. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. Acta Paediatrica Scandinavica. 1987; Suppl:337:12-29.

15. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. The Journal Of Pediatrics. 2014;164(5 Suppl):S1-14 e6.

16. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. Minerva Pediatrics. 2020;72(3):206-25.

17. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. Endocrine Connections. 2021;10(3):R125-R38.

18. White G, Cosier S, Andrews A, Martin L, Willemsen R, Savage MO, ve ark. Evaluating the sensitivity and specificity of the UK and Dutch growth referral criteria in predicting the diagnosis of pathological short stature. BMJ Paediatrics Open. 2022;6(1).

19. Maghnie M, Labarta JI, Koledova E, Rohrer TR. Short Stature Diagnosis and Referral. Frontiers In Endocrinology (Lausenne). 2017;8:374.

20. Neyzi O, Saka HN, Kurtoglu S. Anthropometric studies on the Turkish population--a historical review. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013;5(1):1-12.

21. Demir K, Ozen S, Konakci E, Aydin M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: CEDD Cozum/TPEDS Metrics. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;9(2):182-4.

22. Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gokcay G, Darendeliler F, ve ark. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51. Türkçe.

23. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, ve ark. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. Growth Hormone and IGF Research. 2021;57-58:101392.

24. Patel R, Bajpai A. Evaluation of Short Stature in Children and Adolescents. Indian Journal of Pediatrics. 2021;88(12):1196-202.

25. Jin B, Li Y, Robertson KD. DNA methylation: superior or subordinate in the epigenetic hierarchy? Genes and Cancer. 2011;2(6):607-17.

26. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski B, ve ark. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Hormone Research in Pediatrics. 2019;92(1):1-14.

27. Andrade NLM, Funari MFA, Malaquias AC, Collett-Solberg PF, Gomes N, Scalco R, ve ark. Diagnostic yield of a multigene sequencing approach in children classified as idiopathic short stature. Endocrine Connections. 2022;11(12).

28. Dauber A. Genetic Testing for the Child With Short Stature-Has the Time Come To Change Our Diagnostic Paradigm? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2019;104(7):2766-9.

29. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. Current Opinion in Pediatrics. 2018;30(4):541-7.

30. Kang MJ. Novel genetic cause of idiopathic short stature. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2017;22(3):153-7.

31. World Health Organisation, Department of Nutrition for Health and Development. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. France. World Health Organisation; 2006.

32. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, ve ark. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;7(4):280-93.

33. Phillips SM, Shulman RJ. Measurement of growth in children [Internet]. Alphen aan den Rijn: UpToDate, Inc.; [updated 2023 Jan 1; cited 2023 Aug 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-growth-in-children.

34. Wit JM. Definition and subcategorization of idiopathic short stature: between consensus and controversy. Hormone Research in Pediatrics. 2011;76 Suppl 3:3-6.

35. Cutfield WS, Albert BB. Growth Hormone Treatment for Idiopathic Short Stature. P Pediatric endocrinology reviews. 2018;16(Suppl 1):113-22.

36. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Hormone Research in Pediatrics. 1996;45 Suppl 2:64-6.

37. Özen İÖ. İdiyopatik Boy Kısalıklarının Etiyolojik Değerlendirmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [İstanbul]: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; 2020.

38. Özcan S. Boy Kısalığı Olan Hastalarda Özellikler Ve Etiyolojik Dağılım [Tıpta Uzmanlık Tezi]: [İstanbul]: Marmara Üniversitesi; 2015.

39. Grimberg A, Feemster KA, Pati S, Ramos M, Grundmeier R, Cucchiara AJ, ve ark. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. Pediatrics. 2011;127(4):696-702.

40. Yalçın EM. Boy Kısalığı Yakınması İle Değerlendirilen Çocukların Klinik Özellikleri [Tıpta Uzmanlık Tezi]: [Elazığ]: Fırat Üniversitesi; 2018.

41. Esen İ, Demirel F, Tepe D, Demir B. Characteristics of patients who referred to a pediatric endocrinology outpatient clinic. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2011; 5(3): 133-138. Türkçe.

42. Wyatt D, Parker KL, Kemp SF, Chiang J, Davis DA. The evaluation and follow-up of children referred to pediatric endocrinologists for short stature. International Journal Of Pediatric Endocrinology. 2010; 2010:652013.

43. Türkiye İstatistik Kurumu. Dünya Nüfus Günü, 2018 [Internet]. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu; 2018 Jul 6 [updated 2018 Jul 6; cited 2023 Aug 23]. Available from: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=dunya-nufus-gunu-2018-27589&dil=1

44. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Aile, 2022 [Internet]. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu; 2023 May 15 [updated 2023 May 15; cited 2023 Aug 23]. Available from: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2022-49683

45. Semerci Yılmaz S. Boy kısalıklarında ailesel faktörlerin rolü [Tıpta Uzmanlık Tezi]: [İstanbul]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2013.

46. Rose SR, Vogiatzi MG, Copeland KC. A general pediatric approach to evaluating a short child. Pediatrics in review. 2005;26(11):410-20.

47. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(9):3080-92.

48. Ayhan DE. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı genel polikliniklerine boy kısalığı ile başvuran hastaların değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2012.

49. Bhadada SK, Agrawal NK, Singh SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. Indian Journal of Pediatrics. 2003;70(7):545-7.

50. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Hormone Research in Pediatrics. 2009;72(4):206-17.

51. Grote FK, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM. Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventorization. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2005;18(11):1031-8.

52. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. Archives of Disease in Childhood. 2004;89(9):882-3.

53. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 1990;52(2):203-8.

54. Friedman J, Lewy JE. Failure to thrive associated with renal disease. Pediatric Annals. 1978;7(11):767-73.

55. Rizzoni G, Broyer M, Guest G, Fine R, Holliday MA. Growth retardation in children with chronic renal disease: scope of the problem. American Journal Of Kidney Diseases. 1986;7(4):256-61.

56. Fine RN. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. Nephron. 1997;76(2):125-9.

57. Mahan JD, Warady BA, Consensus C. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. Pediatric Nephrology. 2006;21(7):917-30.

58. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature. European Journal of Endocrinology. 2016;174(4):R145-73.

59. Langeveld M, Hollak CEM. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2018;19(1):81-92.

60. Casado de Frias E, Ruibal JL, Reverte F, Bueno G. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. Clinical Pediatrics (Phila). 1993;32(7):426-32.

61. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, ve ark. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. European Journal of Endocrinology. 2006;155(1):61-71.

62. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, ve ark. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. European Journal of Endocrinology. 2004;151(1):67-72.

63. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, ve ark. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(11):6028-34.

64. Attie KM, Carlsson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study. The Journal of Pediatrics. 1995;127(2):244-50.

65. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(11):5176-83.

66. Hall CM, Gill MS, Foster P, Pennells L, Tillmann V, Jones J, ve ark. Relationship between serum and urinary insulin-like growth factor-I through childhood and adolescence: their use in the assessment of disordered growth. Clinical Endocrinology (Oxford). 1999;50(5):611-8.

67. Clayton PE, Hall CM. Insulin-like growth factor I levels in healthy children. Horm Res. 2004;62 Suppl 1:2-7.

68. Ranke MB. Defining insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res. 2006;65 Suppl 1:9-14.

69. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. European journal of endocrinology. 2015;174(4):419-27.

70. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, ve ark. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. European journal of endocrinology. 1994;131(1):27-32.

71. Rikken B, van Doorn J, Ringeling A, Van den Brande JL, Massa G, Wit JM. Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. Hormone Research in Pediatrics. 1998;50(3):166-76.

72. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argiro G, Vaccaro F, ve ark. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? Clinical endocrinology (Oxford). 1995;43(1):43-7.

73. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG, ve ark. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding

protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(10):4702-8.

74. Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P, Burguet A, Ingrand P, Hankard R. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? Annales d'endocrinologie (Paris). 2011;72(3):218-23.

75. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, ve ark. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. Endocrine Connections. 2018;7(6):R212-R22.

76. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, ve ark. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. Hormone Research in Pediatrics. 2005;63(1):15-21.

77. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. Growth hormone and IGF research. 2001;11(3):137-65.

78. Moreno-Garcia M, Fernandez-Martinez FJ, Barreiro Miranda E. Chromosomal anomalies in patients with short stature. Pediatrics international. 2005;47(5):546-9.

79. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. The Journal of Pediatrics. 2013;163(4):1045-51.

80. Alaçakır N. ÖG, Berberoğlu M. , Şıklar Z. , Bilir P. Anthropometric and diagnostical characteristics of short stature cases without chronic systemic disease admitted to endocrinology policlinic. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2009;3(4): 23-33.

81. Solans CV, Lifshitz F. Body weight progression and nutritional status of patients with familial short stature with and without constitutional delay in growth. American Journal of Diseases of Children 1992;146(3):296-302.

82. Uçkun U, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Şükür M, Darendeliler F, Bundak R. Etiologic Evaluation of Severe Short Stature in Children at a Tertiary Pediatric Endocrinology Centre. Çocuk Dergisi. 2019;19(2):63-76.

83. Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Etiological distribution of short stature: Evaluation of 1013 cases. Journal of Child Health and Diseases 1999;42:205-13.

84. Demirel F, Bideci A, Çamurdan MO, Arga M, Cinaz P. Etiological factors of short stature in children. Turkish Archives of Pediatrics. 2005;40(1):39-43. Türkçe.

10. EKLER

Ek 1. Hasta Takip Formu

AD-SOYAD: **PROTOKOL:**

BAŞVURU YAŞI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYET:

Natal Öyküsü:

□ Doğum ağırlığı:

□ Doğum haftası:

□ Doğum şekli:

□Perinatal hipoksi:

□ Neonatal hipoglisemi:

1 Yaş Vücut Ağırlığı:

□ Bilinmiyor:

□ Biliniyor:

İlk 2 yıl beslenme:

□ Anne sütü:

□ Ek gıdaya geçiş:

Geçirilen Hastalıklar:

□ Var (…….)

□ Yok

Geçirilen Travmalar:

□ Var (…….)

□ Yok

Geçirilen Cerrahi İşlemler:

□ Var (…….)

□ Yok

Kafa ve spinal ışınlama varlığı:

□ Var (…….)

□ Yok

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

□ VAR(…….) (SÜRE ……)

□ YOK

SOYGEÇMİŞ

Aile Öyküsü:

□ Akrabalık:

□ Annenin menarş yaşı:

□ Annenin Boyu:

□ Babanın pubarş yaşı:

□ Babanın Boyu:

□ 1. Derece Akrabalarda Boy Kısalığı olan:

Kardeşler:

KAÇ KARDEŞ: ……..

Kardeşlerde Boy Kısalığı:

1.Kardeş □ VAR □ YOK

□ ARAŞTIRILMIŞ MI ? □ EVET
(TANI:…….)

□ HAYIR

FİZİK MUAYENE

Boy: **Boy SDS:**

Va: **Kilo SDS:**

TA:

VKİ:

RBMI:

Kulaç boyu: **Üst/Alt segment:**

Baş çevresi:

Oturma boyu:

Kemik yaşı:

Puberte Başlama Yaşı:

Ek Dismorfik Bulgular(Madelung deformitesi, Turner Stigmaları):

LABORATUVAR

TAM KAN SAYIMI Hb: MCV: RDW: WBC:

BİYOKİMYA BUN: Kreatin: Üre: Na: K: AKŞ:

P: Ca: AST: ALT: ALP:

Total protein: Albümin: Ferritin: TSH: ST4:

Ig A: Doku transglutaminaz A: IGF: IGFBP3:

GH uyarı testi:

Tam idrar tetkiki:

GÖRÜNTÜLEME: Kranial MR:

Hipofiz MR:

Karyotip:

TEDAVİ:

İZLEM:

1.Sene Takibi:

Boy SDS: Delta Boy SDS: Puberte:

Puberte Evresi:

Puberte Başlama Yaşı:

Vücut ağırlığı:

2.Sene Takibi:

Boy SDS: Delta Boy SDS:

Puberte Evresi:

Puberte Başlama Yaşı:

Vücut ağırlığı:

3.Sene Takibi:

Boy SDS: Delta Boy SDS:

Puberte Evresi:

Puberte Başlama Yaşı:

Vücut ağırlığı:

Son Sene Takibi

Boy SDS: Delta Boy SDS:

Puberte Evresi:

Puberte Başlama Yaşı:

Vücut ağırlığı: