

T. C.

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**



**BOY KISALIKLARINDA AİLESEL
FAKTÖRLERİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda YILMAZ SEMERCİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan ÖNAL

EĞİTİM GÖREVLİSİ

Uzm. Dr. Rengin ŞİRANECİ

İstanbul, 2013

TEŞEKKÜR

Çocuklarla ve sevgiyle dolu bir ömrü bana armağan eden yüce Allah'a,

Sabır, emek ve sevgiyle yaşamayı bana öğreten canım annem ve canım babama,

Hiçbir zaman eksikliklerimi hissettirmeyen, sağ kolum, biricik kardeşim Yavuz'a,

Yardımseverliği, anlayışı ve üstün hekimliği ile yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocam Sn. Doç. Dr. Servet Erdal ADAL'a,

Hoşgörüsü, bilgeliği ve aydınlık yüreği ile asla yardımlarını benden esirgemeyen, Sn. Doç. Dr. Hasan ÖNAL'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince iyi birer hekim olmamız konusunda bizleri destekleyen Klinik Şefi Sn. Uzm. Dr. Rengin ŞİRANECİ'ye,

Eğitimimde ve zorlukları aşmamda büyük yardımları bulunan değerli hocalarım Klinik Şefi Sn. Uzm. Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU ve Klinik Şefi Sn. Uzm. Dr. Gönül AYDOĞAN'a,

Bilgi ve birikimlerinden yararlandığım hastanemiz tüm uzman doktorlarına

İnanılmaz bir özveriyle insanlara faydalı olmaya çalışan asistan arkadaşlarıma,

Bana yaşama gücü veren ikiz çocuklarım Serra ve Sara SEMERCİ'ye,

Sevgisi, anlayışı ve desteğiyle yanımda olan eşim Salih Serdar SEMERCİ'ye,

En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. İnsan Boyunu Etkileyen Faktörler	5
2.1.1. Maternal ve İntrauterin Çevre.....	5
2.1.2. Beslenme.....	6
2.1.3. Hormonlar ve Büyüme Faktörleri.....	7
2.1.4. Kronik hastalıklar.....	9
2.1.5. Sosyoekonomik Durum.....	9
2.1.6. Psikolojik Durum.....	10
2.1.7. Genetik Yapı.....	10
2.2. Tanım	12
2.2.1. Tanı kriterleri.....	12
2.2.2. Pubertal Büyüme.....	15

2.2.3. İlk İki Yılda Boy Uzaması.....	16
2.2.4. Tahmini Boy.....	17
2.2.5. SHOX geni.....	17
2.3. Epidemiyoloji.....	18
2.4. Etiyopatogenez.....	20
2.4.1. Etiyoloji.....	20
2.4.1.1.Boy Kısallığına Yol Açan Etmenler.....	20
MATERYAL VE METOD.....	42
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	61
SONUÇLAR.....	65
ÖZET.....	67
ABSTRACT.....	69
KAYNAKLAR.....	70

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Yaşamanın ilk iki yılında ortalama boy uzama oranları.....	16
Tablo2: Vaka ve kontrol grubundaki hastaların demografik verileri.....	44
Tablo 3: Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikler açısından kıyaslanması.....	45
Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunda öngörülen boy – hedef boy karşılaştırılması.....	46
Tablo 5: Tüm bireylerin cinsiyetlere göre öngörülen boy, hedef boy, hala / dayı boyları karşılaştırılması	47
Tablo 6: Vaka ve kontrol gruplarında öngörülen boya benzerlik açısından hedef boyun ve akraba boylarının karşılaştırılması	49
Tablo 7: Akraba evliliği olmayan vaka ve kontrol gruplarında hedef boyun ve akraba boylarının öngörülen boya benzerliği açısından karşılaştırılması.....	53
Tablo 8: Akraba evliliği olan vaka ve kontrol gruplarında hedef boyun ve akraba boylarının öngörülen boya benzerliği açısından karşılaştırılması.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil1: 2-18 yaş Türk çocuklarında boy persantil eğrileri.....	2
Şekil2: Mideden salınan Ghrelin, hipofizden GH salınımı ilişkisi.....	14
Şekil 3: Vaka ve kontrol grubunda öngörülen boy–hedef boy karşılaştırılması.....	46
Şekil4: Tüm kız bireylerde öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması.....	47
Şekil5: Tüm erkek bireylerde öngörülen boy,HB, dayı boyu karşılaştırması.....	48
Şekil6: Vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması.....	49
Şekil 7: Vaka grubu erkeklerinde ÖB, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması.....	50
Şekil 8: Kontrol grubu kızlarında ÖB, hedef boy, hala boyu karşılaştırması.....	51
Şekil 9: Kontrol grubu erkeklerinde ÖB, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması.....	52
Şekil 10: Akraba evliliği olmayan vaka grubu kızlarında ÖB, hedef boy, hala boyu karşılaştırması.....	53
Şekil 11: Akraba evliliği olmayan vaka grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması	54
Şekil 12: Akraba evliliği olmayan vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması	55

Şekil 13: Akraba evliliği olmayan kontrol grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması	56
Şekil 14: Akraba evliliği olan vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması	57
Şekil 15: Akraba evliliği olan vaka grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması.....	58
Şekil 16: Akraba evliliği olan kontrol grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması.....	59
Şekil 17: Akraba evliliği olan kontrol grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması	60

KISALTMALAR

YE: Yüksek Enerji

DE: Düşük Enerji

GH: Büyüme Hormonu

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

RFLP: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi

İUBG: İntrauterin Büyüme Geriliği

SD: Standart Sapma

SHOX: Short Stature Homeobox Containing Gene

PAR: Psödootozomal Bölge

PHOG: Pseudoautosomal Homeoboxcontaining Osteogenic Gen

GHRP: Büyüme hormonu salgılatan peptitler

ÖB: Öngörülen Boy

HB: Hedef Boy

SS: Short Stature

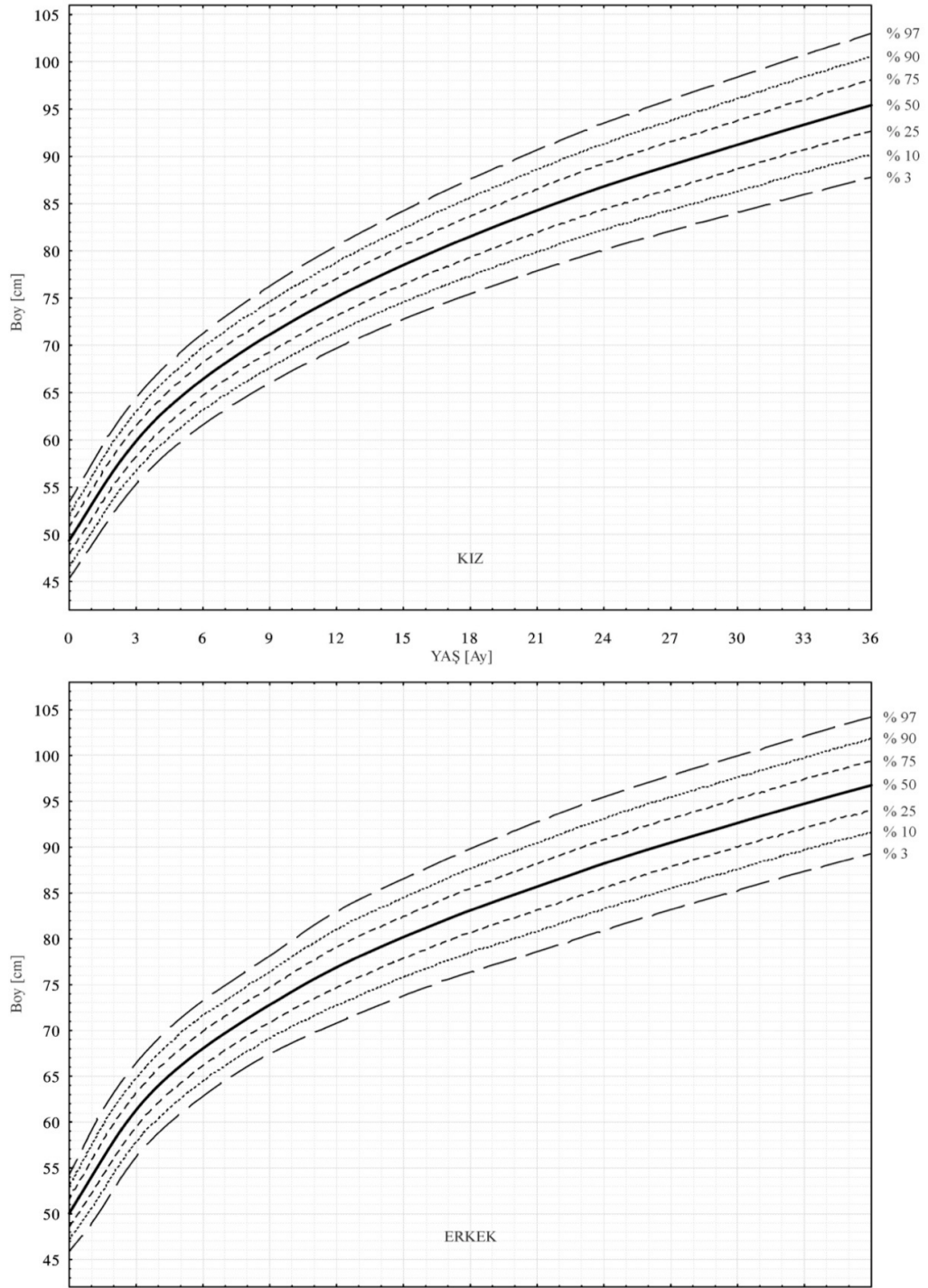
ISS: Idiopathic Short Stature

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumun %2–3' ünü etkileyen boy kısılıkları, çocuk endokrinoloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin de başında gelen ciddi bir sorundur (1).

Boyun yaş ve cinse göre 3. persantilin altında olması ya da yaş ve cinse göre ortalamadan 2 standart sapma düşük olması boy kısılığı olarak tanımlanır. Patolojik boy kısılığını normalin varyantlarından ayıran büyüme hızıdır. Büyüme hızı normal olan bireyler normalin varyantı; düşük olanlar ise patolojik boy kısılığıdır (1). Kronik hastalığı ya da beslenme bozukluğu olan çocuklarda da lineer büyüme geridir ve bu grupta tipik olarak yetersiz tartı alımı tabloya eşlik eder. Aksine endokrin bozukluklara bağlı boy kısılıklarında tartı alımı normal ya da normalin üstündedir (1). Boy, çocuklarda büyümenin en önemli göstergelerinden olduğundan boy kısılıkları tanısı ile ayırıcı tanısı değerlendirilmesinin yapılması öncelikle büyümenin değerlendirilmesi ile olasıdır.

Büyüme değerlendirilmede ilk iş, büyüme eğrisinde çocuğun yerinin belirlenmesidir. Tartı – boy eğrilerinde 7 büyüme çizgisi vardır (3–10-25-50-75-90-97. persantiller) (şekil 1). Her biri kendi çizgisinin altında kalan çocuk yüzdesini gösterir. 3–97. persantiller arasında kalan çocuklar normal büyümekte olan çocuklardır. Kısa boyun tanımı, yaşa ve cinsiyete uyan 3. persantilin altında olmaktır. Bu nedenle doğaldır ki, her yüz çocuğun üçü kısadır. Ancak 3. persantilin altında kalan her çocuk büyüme açısından patoloji göstermez, bunların büyük bir bölümü normalin varyantı olarak adlandırılan sağlıklı çocuklar grubudur (2).



Şekil 1: 2-18 yaş Türk çocuklarında boy persantil eğrileri

Ağır boy kısalığı (cücelik) ise boy değerinin ortalamadan 3 SD (0,4 persantil) veya daha geride olmasıdır. Bu nedenle 1990'da hazırlanan İngiliz çocuklarının büyüme eğrilerinde 0,4 ve 99,6 persantil çizgileri konulmuştur (3). Bu çizgilerin amacı, büyüme sorunu olan çocuklarla normalin varyantı olan çocukları ayırabilmektir. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta, akiz gelişen bir büyüme sorununda çocuğun 25–50. persantiller de bile bulunabileceğidir. İngiltere New Castle' da yapılan bir çalışmada 1960 yılında doğan 5000 çocuk on yaşında ölçülmüş ve bunların 110'unun 3. persantilin altında olduğu görülmüştür (%2,2). Bu çocukların 16'sında altta yatan ve önceden fark edilmemiş organik bir nedenin olduğu ve büyüme geriliğine bunun yol açtığı bulunmuştur (%14,4) (4). Bu çalışma 3. persantil altında kalan çocukların dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ancak büyüme değerlendirmesinde referans olan endokrin merkezlerine boy kısalığı yakınması ile yapılan başvuruların yaklaşık 2/3'si normalin varyantı olan çocuklardan oluşmaktadır (2).

Sağlıklı çocuk, kendi genetik yapısına uyan persantil eğrisine uygun olarak büyümesini sürdürür. Bununla birlikte yaşamın iki döneminde persantil eğrisinden fizyolojik bir sapma görülebilir. İlki doğum sonrası ilk 1 – 2 yıldır. Doğumu izleyen yıl içinde çocuk intrauterin büyüme sürecinde etkili faktörlerin etkisinden çıkarak genetik yapısına uygun persantil eğrisine girer. Bu nedenle persantilden sapmalar bu dönemde sıklıkla karşımıza çıkar ve çocukların yaklaşık üçte ikisinde, böylesi persantil sapması görülebilir. Fizyolojik persantil sapmasının görülebildiği ikinci dönem, puberte dönemidir. Puberteye daha erken veya geç giren çocuklar bu dönemde genel persantil eğrisinden daha üst veya alt persantillere doğru bir geçiş gösterirler. Bu koşullar dışında görülen persantil sapması bir patolojinin habercisi olabilir. Yukarıda sözü geçen fizyolojik olarak görülebilen persantil sapmaları ise her zaman mutlak bir fizyolojinin belirtisi olmayıp patolojik bir durumun erken habercisi de olabilirler (5).

Bir çocukta görülen persantil sapmalarının üzerinde daima dikkatle durulmalıdır. Boy kısalığının tanısai yaklaşımında çocuğun bulunduğu persantil kadar, büyüme hızının bilinmesi de önem taşır. Büyüme hızının yaşına göre normal sınırlar içinde olması önemli bir patoloji bulunmadığını düşündürür (5).

En sık nedenin genetik boy kısalıklarını da içeren normalin varyantı boy kısalıkları oluşu boy kısalıklarında genetik faktörlerin rolünün dikkatle incelenmesini gerektirmektedir.

Boy uzamasında genetik etkiler birden fazla genle ilişkilidir. Bir çocuğun boyunu belirleyen genler anne ve babadan geçerler. Anne, baba ve kardeşler ile çocuğun genleri arasında %50, büyük anne, büyük baba, amca-hala, dayı-teyze ile %25, kuzenler ile ise %12,5 oranında benzerlik vardır. Ailede kısa boylu bireylerin çocuğa yakınlığı arttıkça çocuğun kısa boylu erişkin olma olasılığı artar (6).

Bu çalışmada erişkin boyuna ikinci derece akraba boylarının etkisinin ne düzeyde olduğunu araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Boy, bir insanın veya hayvanın dikey doğrultudaki doğal uzunluğudur (7). İnsan boyu, hem genetik hem de çevre faktörlerinin kontrolü altındaki karmaşık bir özelliktir. Genetik faktörler, intrauterin koşullar ve sonrasında çocuğun yetiştirildiği çevre, beslenme, endokrin faktörler, hastalıklar, sosyoekonomik durum ve psikolojik durum gibi birçok unsur erişkin boyunu etkilemektedir (8). Genel olarak boyun kalıtılabilirliği % 50'nin üstündedir ve çalışılmış kompleks insan özellikleri arasında kalıtılabilirlik oranı en yüksek olanıdır (9, 10).

2.1. İnsan Boyunu Etkileyen Faktörler

İnsan boyu, maternal ve intrauterin çevre, beslenme, endokrin özellikler, hastalıklar, sosyoekonomik durum, psikolojik durum ve genetik yapı tarafından etkilenmektedir. Son yıllarda, bireyin büyüme-gelişme sürecinde kritik veya ortam etkilerine duyarlı dönemler olarak nitelendirilen süreler olabileceğini ortaya koyan çalışmalar yayınlanmıştır. Özellikle antenatal ve erken süt çocukluğu gibi kritik dönemlerde olumsuz bir ortam etkisi ile karşılaşma, epigenomda ve dolaylı olarak gen yapısında kalıtsal olabilecek bir fenotipik varyasyon ya da hastalık ile sonuçlanan değişikliklere yol açabilmektedir (11, 12).

2.1.1. Maternal ve İntrauterin Çevre: Zigotun sağlıklı bir yenidoğan olabilmesi için gebede çocuğu zararlı durumlar olmaması, uterus ve plasenta işlevlerinin normal olması gerekmektedir. Gebenin beslenme durumunun yetersiz olması ile doğum ağırlığının düştüğü, ölü doğum ve abort oranlarının arttığı, yaşayan çocukların ise ilk 6 ayda infeksiyonlara dirençsiz oldukları bildirilmiştir. Annenin gebelik boyunca geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve gebelikte hormon bozuklukları fetüsün büyümesini olumsuz etkileyebilir (8). Plasenta bozuklukları ise intrauterin gelişme geriliği etiyolojisinde önemli rol alır. Rantakallio'nun yaptığı

çalışmada tümü kuzey Finlandiya’da 1966 yılında doğan ve gebeliği süresince sigara içen annelerin çocukları 14 yaşlarına kadar takip edilmiştir. Araştırmacı, sigara içen annelerin çocuklarının respiratuvar hastalıklara diğerlerinden daha eğilimli, daha kısa boylu olduğunu ve kontrollerle kıyaslandığında okuldaki ortalama başarılarının daha düşük olduğunu gözlemlemiştir. Bununla beraber annenin sigara içmesinin diğer birçok sosyo-biyolojik faktörden daha az önemli ve babanın sigara içmesinden daha fazla önemli olmadığı da belirtilmektedir (13). Kusin ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise, hamile bayanlara hamileliklerinin son üç ayında yüksek enerji (YE) olarak adlandırılan 1950 kj (465 kcal) veya düşük enerji (DE) olarak adlandırılan 218 kj (52 kcal) enerji desteği verilmiştir. Bu desteğin çocukların büyümesi üzerindeki etkisi yaşamlarının ilk 5 yılı için değerlendirilmiştir. İnfantlar çalışmaya doğumlarından itibaren alınmış ve 12 aylık olana dek dörder haftalık aralıklarla, daha sonra her 3 ayda bir ölçülmüştür. 24 aylık olduklarında YE verilen çocukların DE verilenlere göre daha ağır oldukları bulunmuştur. YE verilen çocukların ayrıca ilk 5 yıl boyunca daha uzun boylu oldukları gözlenmiştir (14).

Epidemiyolojik çalışmalar çocuklar, gençler ve yetişkinlerde doğum kilosu ve boyu ile ulaşılan boy arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ljzerman ve arkadaşlarının yaptıkları bir ikiz çalışmasında, bu birlikteliğin genetik faktörlerden mi yoksa genetik olmayan intrauterin faktörlerden mi kaynaklandığı araştırılmıştır. Sonuçta, doğum kilosu ve boyu ile yaşamın sonraki döneminde ulaşılan boy arasındaki ilişkinin hem genetik olmayan intrauterin faktörlerden hem de genetik faktörlerden etkilendiğini bulmuşlardır (15).

2.1.2.Beslenme: Yeterli besin, normal büyüme için vazgeçilmezdir. İnsanın yetersiz beslenmesi sadece kalori eksikliğini değil spesifik besin maddelerinin eksikliğini de ifade etmektedir(8). Özellikle ilk üç yaşta büyümeyi etkileyen en ağırlıklı unsur çocuğun beslenme durumudur. Ülkemizde 5 yaş altındaki çocukların yaklaşık %12’ sinde boyun yaşa göre kısa olmasıyla belirlenen orta – hafif derecede beslenme yetersizliği vardır. Bu durumun 2003 tarihli Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre ilk aylardan sonra giderek arttığı izlenmektedir. Yaşa

göre kısalık oranı, yaşla belirgin biçimde artarken; yaşa göre ağırlığın az oluşu oranı, çocuğun enerji gereksinimini görece kapatabilmesi nedeni ile iki yaşından sonra azalmaktadır. Başka bir deyişle çocuk büyüdükçe vücut ağırlığı boyuna uyan ağırlığa erişmekte ve tartı / boy oranı düzelmekte, ancak bebeklikteki beslenme yetersizliğinin sonucu olarak boy büyümesi hızlanamamaktadır (16). İnsanlar gelişimin farklı evrelerinde değişkenlik gösteren kalori miktarlarına gereksinim duymaktadırlar. Yaşamının ilk yılında bir bebek, ağır işlerde çalışan yetişkin bir erkeğin yaklaşık 2 katı kadar kaloriye ve adolesan döneme girmek üzere olan okula giden bir çocuk, günde yaklaşık 3000 kilokaloriye ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca böyle bir çocuk erişkin dönem başlamadan ihtiyaç duyduğu kalsiyum, nitrojen ve D vitamininin yaklaşık % 50 kadar fazlasına ihtiyaç duymaktadır (10). Enerji ve protein eksikliğinin yanı sıra D vitamini, demir eksikliği anemisi ve iyot eksikliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyümeyi etkileyen ciddi beslenme sorunlarıdır. Bu nedenle çocukların büyüme-gelişmesinin izlenmesi ile beslenme durumları sürekli değerlendirilmeli; sağlık çalışanları çocuk beslenmesi konusunda net mesajlar vermelidir (17).

2.1.3. Hormonlar ve Büyüme Faktörleri: Prenatal dönemde büyümede en önemli rolü tiroit hormonları üstlenmektedir. Ancak hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran IGF' lerin fetal büyüme üzerinde önemli etkileri vardır. Bu faktörlerden IGF 2, IGF1' e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Plasental somatotropinlerin de (plasental laktojenler) IGF 1 ve 2 sentezini uyardığı bilinmektedir. Prenatal dönemde BH' unun IGF-1 üzerine etkisi yok gibidir. IGF' lerin biyolojik etkileri IGFBP' lerce düzenlenir (8).

IGFBP-1 ve 2 düzeyleri fetal kanda ve amnios sıvısında yüksektir. Ek olarak epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonist faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi maddelerin de fetal büyümede rolü olduğu bilinmektedir. İnsülin de fetal lipojenik - anabolik etkileri ve fetal dokulardan büyüme faktörlerinin salınımını artırması ile fetal büyümede etkindir. Adipoz dokudan salınan ve postnatal dönemde iştahı düzenleyen bir hormon olan leptin de

fetusun büyümesi üzerine etkisi vardır. Doğum ağırlığı ve VKİ ile leptin arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (8).

İkinci trimesterde fetuste plazmada artmış düzeylerde saptanan testosteron, östradiol ve dihidroepiandrosteronun da fetal büyümede etkisi vardır. Östrojen fetal kemik olgunlaşmasını sağlarken androjenler östrojenlere göre daha belirgin anabolik etkileriyle erkek fetusların kızlardan daha ağır oluşunu açıklar (6).

Postnatal dönemde ise BH özellikle hücre çoğalması için önemlidir. Hipofizden salınan BH, dokularda etkisini IGF-1 ve IGFBP-3 ile gösterir.

Son 10 yılda GH eksikliği olan insanlara ve hayvanlara IGF-1 uygulanmasının kemiklerin uzamasını da içeren doku gelişimini stimule ettiği kanıtlanmıştır. Hem IGF-1 hem de GH'ın in vivo olarak kemik uzamasını uyarma kapasitesine sahip olduğu ileri sürülmektedir. IGF-1' i eksik olan farelerin, gözle görülebilir hale geldikleri embriyonik yaşamlarının 12. gününde boylarının ciddi şekilde geri kalmış olduğu ve postnatal büyümelerinin de şiddetli olarak geri kaldığı saptanmıştır. Ayrıca, IGF-1 geninde delesyon taşıyan bir hastanın intrauterin gelişim geriliği ve postnatal büyüme başarısızlığı gösterdiği belirtilmiştir (17). IGF-1 düzeyi üzerine insülin, tiroit hormonu ve kortizolün de etkisi vardır.

Pubertede artan cins steroidleri BH - IGF-1 eksenini uyarak hızlı bir büyüme sağlar. Bunlara ek olarak parathormon, kemikler üzerine etki ederek kandaki düşük kalsiyum düzeyini normale yükseltmektedir. Bir başka görevi ise, böbreği uyarak, kemik rezorpsiyonu ile üretilmiş olan fosfat fazlalığının atılmasını sağlayıp, kemik varlığının devamını temin etmektir. Kalsitonin, kanda yükselmiş olan kalsiyum düzeyini azaltarak normale düşürmektedir. (8)

Bu iki hormon dışında, somatotropin genel büyümeyi hızlandırdığı gibi, özellikle epifiz kırırdağı ve kemik üzerinde de etki yapmaktadır. Bu hormonun, gelişme döneminde normalden fazla miktarda salgılanması, kemiklerin uzunluğunda anormal artışlarla kendini gösteren gigantizme sebep olurken, bunun tersi, yokluğu

ya da normalden az salgılanması uzun kemiklerde büyümenin durmasına neden olmaktadır. Gelişme döneminde tiroid hormonunun yokluğu ya da önemli ölçüde azlığı da kemik büyümesinin durmasına yol açmaktadır (18). Bunun nedeni tiroit hormonunun hem doğrudan osteogenezi, hem de BH – IGF-1 eksenini uyarmasıdır.

2.1.4. Kronik Hastalıklar: Büyümenin normal seyrini izlemesi ancak sağlıklı bir vücut düzeni ile olasıdır. Doğumsal veya edinsel hastalıklar kronik seyirleri ya da sekelleri ile hipoksi, yetersiz beslenme, immun yetmezliğe bağlı sık enfeksiyonlar, tedavi yan etkileri sonucu düzeni bozar ve büyümeyi olumsuz etkilerler.

2.1.5. Sosyo-ekonomik Durum: Sosyo-ekonomik farklılıklar basit bir besin alımı farklılığı anlamına gelmemektedir. Yemeklerin düzenli, yeterli ve dengeli olduğu ayrıca uykuya yeterince önem verilip egzersizin ihmal edilmediği bir ortamda ekonomik faktörler daha az önemlidir (8).

Büyük ailelerdeki çocukların daha kısa ve hafif olmaları aile büyüklüğünün önemli olduğunu düşündürmektedir. Bunun muhtemel sebebi; büyük ailelerde çocukların daha az bakım ve dikkat görmesidir. Örneğin; Britanya’da yüksek sosyo-ekonomik gruba mensup ailelerin çocukları 3 yaşlarına geldiklerinde diğerlerine kıyasla yaklaşık 2,5 cm, adolesan dönemde ise yaklaşık 4,5 cm daha uzundurlar (10).

Maria Nyström Peck ile Olle Lundberg’in İsveç’te yaptıkları bir çalışmada, çocukluk çağı süresince ekonomik ve psiko-sosyal durumu ortaya koyan 4 göstergenin yetişkin boyundaki varyasyonla ilişkili olup olmadığını ve bu faktörlerin çocukluk çağını farklı sınıflara mensup olarak geçirmiş kadın ve erkekler arasındaki boy varyasyonunu açıklayıp açıklayamayacağını araştırmışlardır. Çocukluk çağındaki sosyo-ekonomik grubu belirleyen bir faktör olarak baba mesleği dışında, ekonomik ve psiko-sosyal durumu gösteren 4 farklı gösterge kullanmışlardır. Bunlar; ekonomik sıkıntı, geniş aile, ailedeki anlaşmazlık ve çocukluk çağında ayrılmış ailelerdi. Kısa boy prevalansı bu 4 göstergenin 3 tanesinde önemli derecede farklılık göstermiştir. Kişinin ayrılmış bir ailede büyümüş olmasının oldukça yaygın olduğu

ancak bu etkinin önemli olmadığı söylenmektedir. Kısa bireylerin oranının çocukluk çağında mensup olunan sosyo-ekonomik grup ile önemli derecede değiştiği belirtilmektedir. Sonuç olarak yetişkin dönemdeki kısa boyun, sadece beslenme ve diğer spesifik durumlardan kaynaklanmadığını, bu durumun çocukluk çağındaki olumsuz durumları yansıtan bir sonuç olmayıp, hem ekonomik hem de psikososyal durumu ve bunların toplamını gösteren bir çocukluk çağı dönemini yansıtabileceğini söylemektedirler (19).

Silventoinen ve arkadaşları ise, Finli yetişkinlerin boyları ile sosyo-ekonomik durum ve sağlık ilişkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda boyun, uzun süreli hastalıklarla ve iyi olarak nitelendirilemeyecek bir sağlık durumuyla ilişkisi olduğunu bulmuşlardır. Araştırmaya göre kısa boylu erkeklerin daha sağlıklı, uzun boylu erkeklerin ise daha sağlıklı oldukları görülmüştür. Kadınlar arasında ise boy-sağlık ilişkisinin erkeklerden daha farklı olduğu belirtilmiştir. Uzun ve kısa boylu kadınların uzun süreli hastalıklara daha yüksek düzeyde maruz kaldıkları, bu hastalıkların özellikle de muskulo-skeletal hastalıklar olduğu görülmüştür. Sosyal altyapı faktörlerinin ise boy - sağlık arasındaki ilişkinin sadece küçük bir kısmını açıkladığını ileri sürmektedirler (20).

2.1.6. Psikolojik durum : Duygusal bozukluklara sahip olan yetişkinler GH sekresyonunda anormallikler göstermektedirler. Eğer bu anormallikler çocukluk döneminde ortaya çıkarsa, büyümeyi etkileyebilmektedir. Gençlikteki duygusal bozukluklar ile erken yetişkinlikteki boy arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan bir çalışmada, çocukluk döneminde anksiyete bozukluğu olan kadınların, erken yetişkinlik döneminde nispeten kısa boya sahip oldukları ve bu durumun yetişkin boyundaki varyansın % 5'inden fazlasını açıkladığı, bununla beraber bu ilişkinin erkekler arasında bulunmadığı da belirtilmektedir (21).

2.1.7. Genetik Yapı: Genetik faktörler hem prenatal hem de postnatal büyüme üzerinde etkilidir. Çocuğun genetik yapısı ve taşıdığı genlerin etkileşimi büyüme ve gelişme potansiyelini belirler. X ve Y kromozomları üzerinde büyümeyi

düzenleyen genler vardır. Özellikle X kromozomunun büyüme ile ilgili olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Y kromozomu üstündeki heterokromatik bant Y (q12) uzunluğunun boyla ilişkisi gösterilmiştir. Son yıllarda büyüme üzerine etkili SHOX geni gibi otozomal genler de bulunmuştur.

İrk ve ailelere özgü farklar da kalıtım ve genetik yapıyla ilgilidir.

Çok erken embriyonik dönemde bile olumsuz etkilerle genetik programlama ve gen ekspresyonlarında oluşabilen değişikliklerin ileriki dönemlerde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişiminde etkili olabildiği bilinmektedir (6). Boy uzaması yaşamın farklı evrelerinde farklı oranlardadır. En yüksek oran doğumdan önce fetal yaşamın dördüncü ayında görülmektedir. Fetüs günde yaklaşık 1,5 mm uzamaktadır. Doğumdan sonraki ilk yıl içinde boy uzunluğu yaklaşık % 50 oranında artmaktadır. Dişilerde ergenlik daha erken başladığından aynı yaştaki erkeklerden daha uzun olmaktadır. Boyun uzaması kızlarda 18 yaş civarında, erkeklerde ise 21 yaş civarında durmaktadır (8).

Boyun kalıtılabilirliği kadınlar arasında erkeklerden daha düşüktür. Bu durum muhtemelen sadece kadınlara özel olan ve zaman içerisinde ve popülasyonlar arasında değişebilen tanımlanmamış çevresel faktörlere bağlıdır (22).

Cinsiyete özgü genetik etkiler boya çok az katkıda bulunmaktadır. Yakın tarihli çalışmalar cinsiyete özgü etkilerin boydaki genetik çeşitlilikte sadece küçük bir rolü olduğunu ve Y kromozomundaki genlerin temel olarak ortalama boyu etkilediğini ileri sürmektedir (8). Yq' nun rekombine olmayan bölgesinde yer alan bir RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi)' nin erkek boyu ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, bu bölgenin delesyonu sendromik büyüme hastalığına da sebep olmaktadır (22).

Genetik yapı kalıtsal bir özellik olmakla birlikte, son yıllarda yürütülmüş epigenetik çalışmalar, özellikle antenatal dönemde genetik yapının ortam faktörlerinden etkilenebileceğini ortaya koymaktadır (11, 12).

2.2.Tanım

Boy, bir insan veya hayvanın dikey doğrultudaki doğal uzunluğudur (7). İnsan boyu, hem genetik hem de çevre faktörlerinin kontrolü altındaki karmaşık bir özelliktir. Genetik faktörler, intrauterin koşullar ve sonrasında çocuğun yetiştirildiği çevre, beslenme, endokrin faktörler, hastalıklar, sosyoekonomik durum ve psikolojik durum gibi birçok unsur erişkin boyunu etkilemektedir (8).

2.2.1.Boy Kısallığı

Boyun yaş ve cinse göre 3 persantilden daha kısa olması ya da yaş ve cinse göre ortalamadan 2 standart sapma düşük olması boy kısallığı olarak tanımlanır. Patolojik boy kısallığını normalin varyantlarından ayıran büyüme hızıdır. Büyüme hızı normal olan bireyler normalin varyantı; düşük olanlar ise patolojik boy kısallığıdır (23).

2.2.1.1. Tanı Kriterleri

Bir çocukta boy kısallığı ya da büyüme bozukluğu olduğunu söylemek için aşağıdaki özelliklerden en az birinin olması gereklidir:

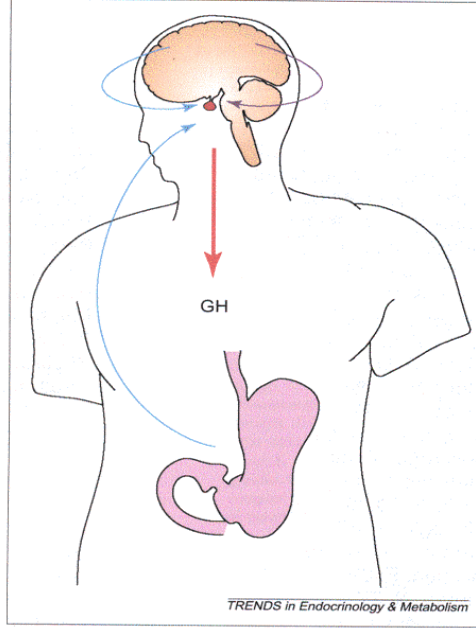
1. Boy ölçümünün yaşa ve cinse göre 3. persantil veya -2SS'dan düşük olması,
2. Boy uzama hızının düşük olması (25. persantilin altı),
3. Öngörülen boyun hedef boydan 8.5 cm' den daha kısa olması,
4. Yaşa göre boy kısa olmamakla birlikte kemik yaşının kronolojik yaşa oranla önemli derecede (>2SS) ileri olması (büyüme potansiyelinde azalma) (6).

Doğumdan itibaren 2 yaşına dek hızlı boy büyüme dönemidir. Bu dönemde

genetik etkenlerin yanı sıra beslenme, ırk, cinsiyet, sosyoekonomik etkenler, kronik hastalıklar, emosyonel ortam ve endokrin hormonlar büyümeyi belirler.

Endokrin etkenler arasında büyüme hormonu, tiroid hormonları, insülin ve androjenler olumlu rol oynarlar. Östrojenlerin fizyolojik dozda büyümeyi hızlandırıcı etkisi gözlenirken, farmakolojik dozda olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Endojen veya eksojen kaynaklı kortikosteroidlerin büyümeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir (8).

Büyüme hormonu ön hipofiz yan kanatlarında yerleşmiş somatotrop hücrelerden salgılanır. Büyüme hormonu salgısı hipotalamik GHRH ile uyarılırken somatostatin ile engellenir. Bir dizi etken ya GHRH artırarak ya da somatostatini engelleyerek, büyüme hormonu salgılanmasını sağlar. Ayrıca hipotalamik kaynaklı GHRP(Growth hormon salgılatan peptitler) ler saptamıştır. Son yıllarda beslenme ile birlikte mide mukozasından salgılanan Ghrelin isimli peptitin de büyüme hormonu salgılattığı anlaşılmıştır (Şekil 1). Ghrelin GH eksenini ve besin alımının regülasyonu üzerine olan ikili etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (24-27).



Şekil 2: Mideden salınan Ghrelin, hipofizden GH salınımını artırmaktadır.

BH salgısını azaltanlar;

- ✓ Uykunun REM fazı,
- ✓ Obezite,
- ✓ Serbest yağ asitlerinde artma,
- ✓ Serotonin antagonistleri,
- ✓ Hiperglisemi,
- ✓ Teofilin,
- ✓ α ve β adrenerjik antagonistler,
- ✓ ACTH,
- ✓ Progesteron,
- ✓ Melatonin,
- ✓ Somatostatin,
- ✓ Hipotiroidizm,
- ✓ Glukokortikoidler,
- ✓ IGF-I yüksekliği,

Büyüme Hormonu değişik etkenlerle pulsatil şekilde salgılanır. Normal kişilerde günde 7-8 kez 5 ng/ml' i aşan pik değerlere ulaşır. Salgılanan büyüme hormonu bağlayıcı proteinle taşınır (GHR ekstraselüler bölümü). Büyüme hormonunun direkt etkileri lipid ve karbonhidrat metabolizmasına anti insülin yöndedir. Böylece lipoliz artar, kan şekeri yükselir. Ayrıca serum fosfat düzeyini artırır, böbrekte $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini destekler, üriner kalsiyum ve magnezyum atımını hızlandırır.

Eritropoezi artırdığı ve timik hormonlar yoluyla immunitiyi güçlendirdiği bilinmektedir.

Büyüme hormonu indirekt etkilerini ise somatomedinler aracılığıyla gerçekleştirir. Somatomedin C yeni adıyla IGF-I karaciğer ve böbrekte yapılan bir büyüme faktörüdür. IGF-II ise büyüme hormonuna pek bağımlı değildir ve insülin benzeri etkileri ön plandadır.

IGF-I büyüme plağı üzerinde kondrosit proliferasyonunu artırarak lineer büyümeyi hızlandırmaktadır. Bu etkisi tiroid hormonları, çinko, A vitamini ve D vitamini tarafından desteklenir. IGF-I iskelet sistemi dışında ise dokuların glukoz ve aminoasit transportunu artırır, protein sentezini ve hücre proliferasyonunu hızlandırır (28).

2.2.2. Pubertal Büyüme

Pubertede büyüme hormonu yanında cinsiyet hormonlarının da katkısıyla hızlı büyüme periyodu gözlenir. Androjenlerin büyüme hormonu salgısını ve etkilerini artırarak her iki cinsten de büyümeyi hızlandırdığı, ancak erkeklerde daha etkin olduğu bilinmektedir. Pubertal dönem kızlarda 10 erkeklerde 12 yaşından itibaren başlar. Erkek çocuklarda yıllık boy uzaması yıllık 9,4 cm ye ulaşır.

2.2.3.İlk İki Yılda Boy Uzaması

Yaşamın ilk iki yılı diğer yaşlara göre daha hızlı büyümenin olduğu dönemdir. Tablo 1’ de ilk iki yılda ortalama uzama hızları belirtilmiştir (28).

Tablo 1 : Yaşamın ilk iki yılında ortalama boy uzama oranları

Yaş	Kız	Erkek
0–3 ay	9.90 cm	10.17 cm
3–6 ay	6.39 cm	5.94 cm
6–9 ay	4.23 cm	4.32 cm
9–12 ay	3.87 cm	4.05 cm
İlk 12 aylık toplam	24.39 cm	24.48 cm
12–18 ay	6.30 cm	6.66 cm
18–24 ay	4.86 cm	5.58 cm
1–2 yaş arası toplam	11.16 cm	12.24 cm

Erkeklerde 12–16 yaşları arasında ortalama 27,5 cm boy uzar. Erkek çocuklarda büyüme atağı ergenliğin sonuna doğru, kızlarda ise menarş öncesi gözlenir. Kızlarda pubertal büyüme hızı 8,3 cm / yıl’dır. Puberte döneminde ortalama 20,5 cm boy kazanırlar. Kemik yaşı erkeklerde 15; kızlarda 13 olunca son boyun % 95’ i, erkeklerde 18 yaşta, kızlarda ise 16 yaşta son boyun % 98,5’ u kazanılmış demektir.

2.2.4.Tahmini (Öngörülen) Boy: Öngörülen boy hesabı için takvim yaşı, kemik yaşı, boy, ağırlık, büyüme hızı ve midparental boy kullanılabilir. Hesaplama için Bayley-Pinneau, Tanner-Whitehouse, Roche-Wainer-Thissen metodları kullanılır.

Anne, baba ve kardeşler ile çocuğun genleri arasında %50, büyükanne, büyükbaba, amca-hala, dayı-teyze ile %25, kuzenler ile ise %12,5 oranında benzerlik vardır. Ailede kısa boylu bireylerin çocuğa yakınlığı arttıkça çocuğun kısa boylu erişkin olma olasılığı artar (6).

2.2.5.SHOX Geni (Short Stature Homeobox Containing Gene)

Büyüme, hem beslenme ve enfeksiyon hastalıkları gibi çevresel faktörlerden hem de hormonlar, büyüme faktörleri, bunların reseptörleri ve çeşitli ek genetik faktörler gibi içsel faktörlerce etkilenir. Bu liste son zamanlarda homeobox gen SHOX' un tanımlanması ile genişlemiştir (8). İnsan X kromozomunun kısa kolunun ve Y kromozomunun kısa kolunun küçük delesyonlarının sürekli olarak kısa boy ile birliktelik gösterdiği gözlemine dayalı olarak, büyümeyi olumlu yönde etkileyen bir genin, cinsiyet kromozomlarının psödootozomal 1 bölgesinde (PAR) yer aldığı ileri sürülmüştür (29). Ogata ve Matsuto adlı araştırmacılar, bu genin PAR1'in 700 kb'lık distalinde lokalize olduğunu göstermiştir ve iki grup daha sonra bu bölgede tek bir homeobox geni tanımlamıştır.

Bu gen Rao ve arkadaşlarınca SHOX, Ellison ve arkadaşlarınca ise PHOG (Pseudoautosomal Homeoboxcontaining Osteogenic Gene) olarak adlandırılmıştır (30). 1997'de, SHOX geni, X ve Y kromozomlarının kısa kol bölgelerinin psödootozomal bölgelerinden klonlanmış ve büyümenin düzenlenmesinde aday bir gen olduğu ileri sürülmüştür (31).

Kromozom 17q24.3–25.1 lokusunda bulunan SOX9 geninde var olan bir mutasyon ağır kemik bozukluğu ile giden kamptomelik cüceliğe neden olmaktadır (6).

2.3.Epidemiyoloji

Boy kısalığı, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında olup genel popülasyonun % 2-3'ünü etkilemektedir (8).

İstanbul ili, Şile ilçesine bağlı bir köy okulunda 112, Iğdır ili Karakoyunlu ilçesine bağlı 6 köy okulunda 537 ve Muğla ili Göcek ilçesi ilköğretim okulunda 485 öğrenci olmak üzere 3 ayrı coğrafi bölgede yaşları 5–15 arasında değişen 581'i kız, 553'ü erkek toplam 1134 öğrenci arasına yapılan bir çalışmada 63 kız, 53 erkek olmak üzere toplam 116 (%10,2) çocuğun boyunun yaşına göre 3 persantilin altında olduğu görülmüş olup; kısa boylu çocukların sıklığı Şile - İstanbul' da %11,6, Karakoyunlu-Iğdır'da %16,2, Göcek-Muğla'da %3,3 olarak bildirilmiştir. Sözü geçen çalışmada, Iğdır bölgesinde kısa boylu çocukların sıklığı diğer iki bölgedeki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuş ve boy kısalığı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (32).

Literatürde yaş grupları için sayısal dağılım açısından kız ve erkek çocuklar arasında boy kısalığı oranında belirgin fark gözlenmemektedir. Dünyada ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada normalin varyantı boy kısalıkları en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (33,34). Erkeklerde yapısal, kızlarda ise ailevi boy kısalığı ön plandadır (33-35).

Genel olarak ele alındığında ABD'den Lindsay ve ark (36) patolojik nedenleri %18,9, Hindistan'dan Bhadada ve ark. (33) %63,9, ülkemizden Zafer ve ark. (37) %34,3; Topal ve ark. (34) %47,1 olarak bulduklarını belirtmektedir. Bu bulgulardaki değişkenlik sosyoekonomik koşulların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Sosyoekonomik düzey arttıkça normalin varyantı boy kısalığı olan olguların hastaneye başvuru sıklığı artmakta ve patolojik nedenler erken yakalanarak ağır boy kısalığı ortaya çıkmadan tedavi edilebilmektedir (38).

Patolojik boy kısalığına yol açan endokrin nedenler açısından bakıldığında; saptanan en sık neden BH eksikliği olup bu oran farklı çalışmalarda %5 ile % 20,2 arasında değişmektedir (33, 36, 39).

Boy kısalığına neden olan diğer önemli bir endokrin neden ise konjenital hipotiroididir. Ulusal düzeyde yaygınlaşacak tarama programları ile bu olguların erken yakalanmaları, zekâ geriliği ve ağır boy kısalığından kurtulmaları mümkün olacaktır (38).

Sendromik boy kısalıklarından en sık görüleni Turner sendromudur. Sıklığı ülkemizde, Hindistan'dan Bhada'da ve ark. nın (33) bulduğu %7,4. Bu durum boyu - 2,5 SSS'nin altında olan tüm kız hastalardan Turner bulgularının var olmasına bakılmaksızın kromozom analizi yapılmasının uygun olacağını göstermektedir.

Patolojik boy kısalığının önemli bir nedeni olan Çölyak hastalığı sıklığı popülasyon çalışmalarında %4,5 olarak bildirilmiştir (40). Çölyaklı olgulardan %76' sında karın ağrısı ve ishal semptomu olmayan asemptomatik olgulardan oluşması dikkat çekicidir. Bu nedenle boy kısalığı nedeniyle tetkik istenen çocuklarda çölyak hastalığının akılda tutulması gerekmektedir. Boy kısalığı nedeniyle araştırılan çocuklarda demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği, osteoporoz gibi boy kazanımını olumsuz etkileyebilecek ek problemlerin azımsanamayacak kadar sık olduğu bilinmektedir (38).

Turner sendromlu ve yapısal boy kısalığı olan olgularda ergenlik gecikmesine bağlı cins steroidlerindeki yetersizlik, kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyerek osteoporoz ortaya çıkışına neden olmaktadır (41,42). Vestergaard (43) çölyaklı olgularda osteoporoz sıklığının %8-22 olduğunu, bunun kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Çinko ise büyüme ve gelişmede etkin rolü olan ve 300'den fazla enzimatik reaksiyona katılan önemli bir eser elementtir (44,45). Boy kısalığı olan olgularda çinko desteği ile boy kazanımında artış olduğu bildirilmektedir (46,47). Yapısal boy kısalığı tanısı ile genellikle tedavi verilmeden izlenen çocuklarda- dikkatlerden kaçan

demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği ve osteoporoz gibi problemlerin son boyu ve sağlıklarını olumsuz etkileyeceği unutulmamalıdır.

Büyümenin izlenmesi, çocuk hekimliğinde en temel kavramlardan birisidir. Boy kısalığı nedeniyle tetkik edilen çocuklarda, patolojik nedenler araştırılırken, boy kısalığına eşlik eden çinko, demir gibi eser elementlerin eksikliğinin ve osteoporozun da akılda tutulması gereklidir. Saptanan eksikliklerin giderilmesi, hastanın boy artışını olumlu etkilemesi yanında, sağlıklı bir yaşam sürmesi açısından da önemli görünmektedir (38).

2.4.Etiyopatogenezi

Boy, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile belirlenir. Büyümenin normal olması için büyüme plağının normal, büyümeyi uyaran faktörlerin yeterli, ayrıca organ sistemlerinin normal çalışıyor olması gerekir. Büyüme plağını ilgilendiren anormallikler boy kısalığına yol açar. Çocukluk çağında yaşamın ilk iki yılından sonra büyümeyi uyaran endokrinolojik faktörler, büyüme hormonu ve tiroit hormonlarıdır. Ergenlik döneminde seks steroidleri de bu sürece katılır. Bu hormonlar ve bunların salınımını düzenleyen sistemlerdeki anormallikler boy kısalığına yol açar. Ayrıca büyümenin gerçekleşebilmesi için organ sistemlerinin homeostazı sağlayacak biçimde çalışması gerekir. Bu nedenle kronik sistemik hastalıklar büyümeyi olumsuz yönde etkiler (23).

2.4.1.Etiyoloji

Boy kısalığına yol açan etmenler kabaca şu başlıklar altında açıklanabilir (23) :

2.4.1.1.Boy Kısalığına Yol Açan Nedenler:

1. Normalin varyantı,

a. Ailesel boy kısalığı,

b. Yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi,

2. Patolojik boy kısalığı,

A. Orantılı boy kısalığı,

1. Nutrisyonel:

a. Kronik inflamatuvar barsak hastalığı,

b. Malabsorbsiyon,

c. Çölyak hastalığı,

d. Çinko eksikliği,

e. Demir eksikliği,

2. Kronik hastalıklar:

a. Kronik böbrek hastalığı,

b. Kronik karaciğer hastalığı,

c. Konjenital kalp hastalığı (siyanotik, konjestif kalp yetmezliği),

d. Kronik akciğer hastalığı (kistik fibroz, astım),

e. Kronik infeksiyonlar (HIV),

f. Kollajen vasküler hastalıklar,

g. Hematolojik hastalıklar (anemi, talassemi),

h. Malignansi,

3. Endokrin bozukluklar:

a. Hipotiroidizm,

b. İzole büyüme Hormonu (BH) eksikliği,

c. Genetik,

I. Otozomal dominant,

II. Otozomal resesif,

III. X'e bağlı geçişli,

b. Edinsel

I. Doğum travması,

II. Kafa içi kitle (kraniyofaringioma),

III. İnfiltratif hastalıklar (Langerhans hücreli histiositozis,
sarkoidozis),

IV. Kafa içi infeksiyonlar (tbc),

V. Kranial radyoterapi, cerrahi, travma,

c. Çoklu hipofizer hormon eksikliği,

a. Genetik (PROP1, pit-1 vb),

b. Edinsel (tümör, infiltratif hastalıklar, radyoterapi, cerrahi,
travma),

d. Büyüme hormonuna duyarsızlık sendromu,

- a. BH reseptör eksikliği (Laron Sendromu),
- b. Postreseptör bozukluklar,
- e. IGF 1 (insulin benzeri büyüme faktörü 1) eksikliği,
- f. Cushing hastalığı,
- g. Puberte prekoks,
- h. Konjenital adrenal hiperplazi,
- I. Psödohipoparatiroidi,
- j. Tip 1 diabetes mellitus,

4. Kromozom bozuklukları:

- a. Turner sendromu,
- b. Down sendromu,
- c. Noonan sendromu,

5. İntrauterin büyüme geriliği:

- a. Sporadik,
- b. Karakteristik görünüm,
- a. Russel Silver Sendromu,
- b. Cornelia de Lange Sendromu,
- c. Seckel Sendromu,

d. Dubowitz Sendromu,

e. Bloom Sendromu,

f. Johanson Blizzard Sendromu,

6. Psikososyal boy kısalığı,

7. İlaçlar (glukokortikoidler, yüksek dozda östrojenler ya da androjenler),

8. İdiopatik boy kısalığı,

B. Orantısız boy kısalığı,

1. Osteokondrodiziler (akondroplazi, hipokondroplazi, diğer iskelet bozuklukları),

2. Rikets (HH)

1. Normalin Varyantı Boy Kısalıkları

A. Ailevi (Genetik) Boy Kısalığı

Güncel boyları düşük persantilde olmakla birlikte öngörülen boyları hedef boylarına uygun olan çocuklardır. Genetik boy kısalığı olan çocuğun doğum ağırlığı normal veya hafif düşük olabilir. Büyüme eğrisi 3. Persantilin altındadır ancak normal eğriye paralel bir seyri vardır. Yıllık büyüme hızı çocuğun yaşına uygun normal-alt sınırdadır. Ergenliğin başlama yaşı gecikmez. Kemik yaşı takvim yaşına eş ya da 1- 2 yıl geride olabilir. Ancak ergenliğin başlaması ile kemik yaşı geriliği hızla düzelir (6). Heterojen bir grup olup, bu olguların bir kısmında tubuler kemik

büyümesine ilişkin genetik bir iskelet bozukluğu bulunur. Bulgularda 5. metakarp kısalığını bildiren yayınlar vardır. Ailesel boy kısalığı olgularında parsiyel büyüme hormonu direnci, kısmi büyüme hormonu yetersizliği veya salgı kusuru da bildirilmiştir (2).

Genetik yapılarına göre normal olan bu çocuklarda uygulanabilecek bir tedavi yöntemi yoktur. Son yıllarda genetik boy kısalığı olan çocukların insan büyüme hormonu ile tedavisine ilişkin çalışmalar bildirilmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir (6).

B. Yapısal Büyüme ve Ergenlik Gecikmesi

Doğumda ve yaşamın ilk yılında normal olmakla birlikte giderek boy ölçümleri 3. Persantilin altında kalır. Kemik yaşları 2 yıl veya daha geride, çoğunlukla da astenik yapıdırlar. Ergenliğe spontan ancak yaşitlarına göre geç girmeleri en belirgin özellikleridir. Aile bireylerinde benzer boy kısalığı öyküsü genellikle mevcuttur. Bu çocuklarda ergenlik belirtilerinin başlaması ve gidişi kemik yaşlarına uygundur (5). Konstitüsyonel büyüme gecikmesi olan çocuklarda endokrin sistem temelde normal olmakla birlikte, geçici sapmalar gösterir. Ergenlik yaşlarında bu çocukların uyarı testlerinde büyüme hormonu yanıtları düşüktür. Gonadotropin düzeyleri de düşük bulunur. Bu nedenle konstitüsyonel boy kısalığının hipogonadotropik hipogonadizmden ayrılması oldukça güçtür. Hipogonadizimli çocuklarda boy büyümesinin ergenliğe kadar normal olup bu dönemde duraklaması, konstitüsyonel boy kısalığında ise büyüme yavaşlamasının ilk yaşlardan başlaması önemli bir farklılıktır.

KBK' da tedavi gereksizdir. Ancak sosyal çevrenin de etkisiyle çocuğun boy konusundaki davranış ve yorumları psikolojik soruna yol açacak boyutta ise seks steroidleri verilerek gonadostatın ergenliği başlatıcı uyarı, uyarıyı verecek olgunluğa

eriştirilmesi sağlanabilir. Androjenler kullanılırken erişkin boyunda bırakabileceği olumsuz etkiler dikkate alınmalı, rastgele kullanımdan sakınılmalıdır (6).

2. Patolojik boy Kısılığı

A. Orantılı Boy Kısılığı

1. Nutrisyonel Boy Kısılığı:

Malnutrüsyon özellikle gelişmekte olan ölkelerde yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle klinik belirtilerin belirgin olmadığı hafif malnutrisyon ve buna bağlı boy kısalığı ölkemizde sık karşılaşılan büyüme geriliği nedenidir. Bu durumda boy kısalığının nedeni büyüme için gerekli elemanların özellikle protein ve kaloringin yeterince alınamamasıdır. Bu çocuklarda açlık büyüme hormon düzeyi sıklıkla yüksektir. Buna karşın malnutrisyonda IGF - I yapımı bozulmuştur. Bu çocukların boyları ve kemik yaşları geridir, ancak genellikle boy kısalığı kemik olgunlaşmasındaki gerilikten daha belirgindir.

Besin eksikliği kısa süreli ise diyetin düzeltilmesi ile catch-up mümkün olabilir. Besin eksikliği erken ve kronik ise boy kısalığı kalıcı olur ve çocuk beklenen genetik yapısına erişemez.

a. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Crohn hastalığı genellikle ergenlik döneminde görülür. Hastaların %20' sinde ilk belirti büyüme geriliğidir. Çocuk sağlıksız görünümündedir. Periumblikal karın ağrısı, sağ alt kadranda ağrı ve ardından gelen ishal en belirgin yakınmalardır. Kronik perianal lezyonlar, artrit, çomak parmak görülebilir. Tanı bağırsakların radyolojik ve endoskopik tetkiki ile konur.

b. Malabsorbsiyon: Yetersiz protein ve kalori absorbsiyonu normal büyüme için gerekli besin ve minerallerin sağlanamaması büyüme geriliğine neden olur (48).

c. Çölyak Hastalığı: Çocuğun glutenli diyetle başlaması ile ortaya çıkar. Kronik diyare, huzursuzluk, anoreksi, büyüme geriliği en sık belirtileridir. Karında distansiyon ve tartı düşüklüğü ön plandadır. Tanı ince barsak biyopsisi ve glutensiz diyetle yanıt ile kesinleşir.

d. Çinko Eksikliği: Bazı minerallerin ağır eksikliği durumunda büyüme geriliği görülebilir. Hipogonadizm, boy kısalığı, hepatosplenomegali, pika ve çinko eksikliği sonucu ortaya çıkan 'Prasad sendromu' bunun bir örneğidir (6).

e. Demir eksikliği: Demir eksikliği anemiye yol açtığında dokulara oksijen sağlanmasında ve hücre içi reaksiyonların katalizasyonunda yetersizlik ile büyüme-gelişmeyi aksatmaktadır.

2. Kronik Hastalıklar

a. Kronik Böbrek Hastalığı: Kronik böbrek hastalığı olan çocukların önemli bir bölümünde boy 3. persantilin altındadır. Glomerüler hastalıklara kıyasla interstisyumu ve tubülüsleri ilgilendiren hastalıkların; edinsel glomerül hastalıklarına kıyasla renal agenezi, sistinoz gibi enzim defektine bağlı hastalıkların büyüme üzerine olumsuz etkileri daha belirgindir. Hastalığın başlama yaşı önemlidir. Büyüme bozukluğu, protein kaybı, somatomedin sentez kusuru, somatomedin inhibitörleri, kronik asidoz, kronik anemi, elektrolit kaybı gibi çeşitli nedenlere bağlıdır (6).

b. Kronik Karaciğer Hastalığı: Kronik karaciğer hastalıkları çocuklarda ağır büyüme geriliğine yol açar. Neden BH/IGF sistemindeki bozulma, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin yeterli alınamaması, eser element eksikliği, azalmış kalori alımı gibi sorunlardır. Büyüme hormonu artmış, IGF- I, IGF-II ve IGFBP-3 azalmış bulunur. Edinsel bir büyüme hormonu direnci oluşmuştur. Transplantasyon sonrası da lineer büyüme geriliği sürer. Kullanılan glukokortikoidler ve immünosupresif ilaçların bu geriliğin sürmesinde etkisi vardır. Bu aşamada büyüme hormonu ve IGF-I yapımı normaldir. Ancak artmış IGFBP-3 nedeni ile serbest IGF-I miktarı düşük

bulunur. Glukokortikoidlerin alterne kullanımı kısmen büyüme geriliğini düzeltir. Büyüme hormonu kullanımı ile boy SDS'sinde 1-3 SD'ye varan bir artış bildirilmiştir (49-53).

c. Konjenital Kalp Hastalığı (Siyanotik, Konjestif Kalp Yetmezliği):

Doğumsal kalp hastalıkları prenatal ve postnatal büyüme geriliği nedeni olabilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde büyüme geriliği bulunmuştur. Bu oran siyanotik olanlarda daha yüksektir. Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda doğum ağırlığı genellikle düşüktür. Konjestif kalp yetersizliği olmayan süt çocuklarında düzeltici cerrahi girişimden sonra büyüme hızlanarak büyüme yakalaması catch-up görülebilir (6).

d. Kronik Akciğer Hastalığı (Kistik Fibroz, Astım):

Kronik akciğer hastalıklarında süregelen ya da yineleyen hipoksi büyüme geriliğinin en önemli nedenidir. Ayrıca astımda hastalığın kendisi olduğu gibi tedavide kullanılan prednisolon da büyümeyi olumsuz etkiler.

e. Kronik İnfeksiyonlar (HIV):

Kronik infeksiyonlarda görülen boy kısalığı, büyüme yetersizliği inflamatuvar sitokinlere bağlı olabilir. Örneğin IL6 'nın serum IGF1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Dünya genelinde büyüme yetersizliğine en sık neden olan iki kronik hastalık olan AIDS ve tbc 'da boy kısalığı ilk belirti olabilir (48).

f. Kollajen Vasküler Hastalıklar:

Romatolojik hastalıklarda (Juvenil İdiopatik Artrit, Sistemik Lupus Eritematosus gibi) özellikle alevlenme döneminde artan inflamatuvar sitokinler, kontrolsüz – tedaviye yanıtız hastalık durumu ya da tedavinin olumsuz bir takım etkileri (steroidler vb) büyümenin geri kalmasına yol açar.

g. Hematolojik Hastalıklar (Anemi, Talassemi):

Ağır kronik hemolitik anemi (orak hücreli anemi veya talassemi gibi) hemen daima subnormal büyüme ve ergenlik gecikmesi ile birlikte dir. Şelasyon tedavisi düzenli uygulanmamış talassemi çocuklarda, özellikle ikinci on yılda büyüme belirgin şekilde geri kalır ve

ergenlik gecikir. Bunun önemli bir nedeni de hipofiz, karaciğer gibi dokularda demir birikmesidir (6).

h. Malignansi: Pek çok çalışmada yetişkin boyunun kanser insidansı ile pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (54-57). Üç yüzden fazla makaleden oluşan bir derlemede bu ilişkinin gerçek olduğu sonucuna varılmıştır (8). Uzun boylu insanların kısa boylu insanlara oranla % 20 ila % 60 daha fazla kanser olduğu bulunmuştur (55).

3. Endokrin Bozukluklar

a. Hipotiroidizm: Boy büyümesinde yavaşlama hipotiroidinin sabit bir bulgusudur. Geç tanı ve tedavi alan bir tiroid hormon eksikliği ağır boy kısalığına, zekâ geriliğine, birçok metabolik ve morfolojik bozukluklara nöromotor gecikme, kabızlık, deri kuruluğu, fontanellerin kapanmasında ve diş çıkmasında gecikme bunlardan bazılarıdır. Tiroid hormon özellikle uzun kemiklerin büyümesinde etkin hormon olduğu için geç tanı alan hastalarda vücut oranları gövde lehine bozulmuş olabilir. Büyüme hızının azalmasının yanı sıra kemik yaşı belirgin biçimde geridir. Tanı klinik bulgular yanında kemik yaşı ve kanda tiroid hormonlarının düzeylerine bakılarak konur. Tedavi düzenli olarak tiroid hormon replasmanıdır. Tedaviye yanıt iyidir (6).

b. İzole Büyüme Hormonu (BH) Eksikliği: Çok nadir olmayan bir boy kısalığı nedenidir. Vakaların çoğu doğumsal, hipotalamik kökenli ve idiopatiktir. Çocuklarda en sık neden idiopatik BH eksikliği olup sıklığı yaklaşık 1: 4000' dir (1). Doğum ağırlığı ve boyu genelde normaldir, ancak çoklu hipofizer hormon eksikliklerinde ve GH1 ya da GHR genleri ile ilgili genetik defektlerde doğum boyları ortalamanın yaklaşık 1SD altında olabilir (58). Bu da intrauterine dönemde büyüme hormonu etkisinin minimal olduğunu düşündürmektedir. Başlangıç yaşı ve eksikliğin nedeninden bağımsız olarak bu çocuklarda BH eksikliğin ilk bulgusu büyüme hızının azalmasıdır. Büyüme yavaşlaması süt çocukluğu döneminin sonuna doğru başlar. Baş çevresi normal, yüz kemiklerinin gelişimi geridir. Burun küçük,

inedir. BH lipolizi hızlandırıcı etki yaptığından çoğu çocukta trunkal obezite vardır. Kemik yaşları geridir. Ergenlik genellikle gecikir. BH direncinin klinik tablosu BH eksikliğine benzer fakat bu hastalarda boy kısalığı sıklıkla ağır olup BH tedavisine yanıt az ya da hiç yoktur (1). Tanı farmakolojik uyarı testlerine büyüme hormonu salgısı yanıtına bakılarak konur. BH salınımı pulsatile olduğundan rastgele alınan örnekte bakılmasının klinik anlamı yoktur (1). Yeterli beslenen çocuklarda IGF-1 ve IGFBP-3' ün serum düzeyleri BH salınım ve etkinliği ile ilgili fikir vermekte ve sıklıkla BH eksikliğinin değerlendirilmesinde ilk adımı oluşturmaktadır. Organik beyin lezyonlarını ortaya çıkarmak amacıyla lateral sella grafisi, kranial BT veya MR incelemeleri gerekebilir.

Tedavi için ergenlik döneminin sonuna dek büyüme hormonunun günlük enjeksiyonlar biçiminde uygulanması gerekir. Erken tanı alan ve tedavinin düzenli yapıldığı vakalarda erişkin boyu normal sınırlara erişebilir (6).

a. Genetik,

I. Otozomal Dominant,

II. Otozomal Resesif,

III. X'e Bağlı Geçişli,

b. Edinsel,

I. Doğum Travması: Presentasyon anomalisi gibi distosilerde intrakranial kanama ya da hipoksik iskemik beyin hasarı sonucunda hipotalamo hipofizer aksın etkilenmesi ile oluşan büyüme hormonu eksikliği boy kısalığı nedeni olabilmektedir.

II. Kafa İçi Kitle (kraniofaringioma): Doğumsal olmayan büyüme hormonu eksikliği nedenleri arasında ilk sırada kraniofaringioma bulunur (6).

III. İnfiltratif Hastalıklar (Langerhans Hücreli Histiositozis, Sarkoidozis),

IV. Kafa İçi Enfeksiyonlar (tbc),

V. Kranial Radyoterapi, Cerrahi, Travma: Kranial irradiasyon alan hastalarda hipotalamik nörosekretuar disfonksiyon gelişebilir. Bu çocukların uzama hızı 4cm / yıl'dan az, kemik yaşı geridir. Farmakolojik uyarılara büyüme hormonu yanıtı normal olmasına karşın, uykuda büyüme hormon salınımı düşük, serum IGF düzeyi düşüktür (6).

c. Çoklu Hipofizer Hormon Eksikliği: Bu hastalarda yenidoğan döneminde eşlik eden diğer hipofizer hormon eksikliklerine bağlı olarak hipoglisemi, apne, siyanoz, mikrofalus ve uzamış sarılık gibi sorunlara rastlanabilir (58).

a. Genetik (PROP1, pit-1 vb): Çeşitli transkripsiyon faktörleri ön hipofiz hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonundan sorumludur. Bu proteinker homeobox genlere benzer, DNA bağlayan protein ailesindendir. HESX1, LHX3, LHX4 ve PITX2 genleri hipofiz bezi gelişiminin erken döneminde rol alır. Bu genler diğer organlarda da bulunduğu mutasyonlarında hipopituitarizm dışında bulgular da görülür.

b. Edinsel (Tümör, İnfiltratif Hastalıklar, Radyoterapi, Cerrahi, Travma): 1500 rad ve üzerindeki radyasyon dozları büyüme kıkırdağını geri dönüşümsüz olarak harap eder. Bu nedenle medulla spinalis ışınlaması yapılan büyüme çağındaki akut lenfoblastik lösemili çocuklarda daha sonra gövde büyümesinin durduğu gözlenmiş ve bu uygulamadan vazgeçilmiştir.

d. Büyüme Hormonuna Duyarsızlık Sendromu

a. BH Reseptör Eksikliği (Laron sendromu):

Laron Sendromu (primer büyüme hormon duyarsızlığı), BH reseptöründe mutasyonlar sonucu oluşan ve büyüme hormonuna duyarsızlık ile belirlenen bir hastalıktır. Bu çocuklarda doğum boyu kısadır, ilk yıllarda ağır boy kısalığı gözlenir. BH düzeyleri yüksek, IGF düzeyleri düşüktür.

BH reseptörünün üç bağlayıcı bölgesi vardır. Ekstraselüler bağlacı bölgesindeki mutasyonlarda BHBP düşüktür. Transmembran ‘domain’ ile ilgili mutasyonlarda reseptörün plazma membranına bağlanmasında bozukluk vardır. Intraselüler ‘domain’ ile ilişkili mutasyonlar da görülebilir ve buna bağlı olarak JAK/STAT sinyalizasyonu bozulur. JAK (Janus kinaz) ailesi JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz enzimlerini içerir. BH’ ye duyarsızlık tam ve kısmi olabilir (59).

b. Postreseptör Bozukluklar: Bu formlarda BH yüksek, IGF düşük, BHBP normaldir. Özellikle STAT5b mutasyonu olabilir. Bu hastalarda ek olarak pulmoner infeksiyonlar görülür. STAT5b interlökin ve sitokin sinyalizasyonundan sorumludur (6).

e. IGF 1 (insulin benzeri büyüme faktörü1) Eksikliği: IGF 1 ve IGF-1R gen mutasyonlarında prenatal ve postnatal ağır boy kısalığı görülür. Mikrosefali, mental retardasyon ve sağırılık olabilir (6). 2011 yılında İtalyan bir ailede yapılan ‘boy kısalığı ve bozulmuş karbonhidrat homeostazı ile ilişkili IGF-1R mutasyonu ‘başlıklı bir çalışmada indeks vakada ve halalarında bozulmuş glukoz intoleransı ve boy kısalığına rastlanmıştır (60).

f. Cushing Hastalığı: Glukokortikoid hormon fazlalığında oluşan Cushing sendromunda aydede yüzü, kıllanma, obezite, hipertansiyon gibi belirtilerden önce ilk belirti, büyümede duraklamadır. Boy uzaması normal olan şişman bir çocukta

Cushing sendromu olasılığı çok zayıftır. Çocuklarda nedenler surrenal bezin hiperplazisi, karsinomu, adenoma veya tedavi amaçlı kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımıdır. Tedavi nedene yöneliktir (6).

g. Puberte Prekoks: Ergenliğe erken giren çocuklarda boy erken dönemde yaşitlarından uzun olmasına karşın, epifiz plaklarının erken kapanması ile erişkin boyu kısa kalır (6).

h. Konjenital Adrenal Hiperplazi: Adrenal bezin ağır gelişimsel kusuru sonucu ortaya çıkar.

i. Psödohipoparatiroidi: Boy kısalığı önde gelen bir özelliktir. Tipik yüz yapısı, kısa parmaklar ve kan parathormon düzeyinin normal olmasına karşın serum kalsiyum düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Boy kısalığının tedavisi yoktur. Yüksek doz D vitamini ile hipokalsemi kontrol altına alınabilir (6).

j. Tip 1 Diabetes Mellitus: İnsülin bağlı diabetli çocuklarda uygun tedavi ve denetim ile büyüme genellikle normal seyreder. Ancak birçok diyabetli çocukta büyüme ile ilgili sorunlar görülebilmektedir. İnsulin anabolik bir hormondur. Protein metabolizmasına ve mitozu uyarıcı etkisi vardır. Diyabette büyüme geriliği kötü kontrollü hastalarda ve küçük yaşta başlayan diabetlilerde daha belirgindir. Diyabetli çocuklarda büyüme hormon düzeyi normal, hatta yüksektir. Somatomedin düzeyi azalmış olabilir. Standart tedavi uygulaması ile kontrol sağlanamayan hastalarda insülinin pompa aracılığı ile yoğun ve düzenli uygulanması gibi yöntemlerle büyüme hızlandırılabilir. Ayrıca hipotiroidi ve Çölyak hastalığı gibi bazı durumların diyabetik çocuklarda daha sık görüldüğünü de unutmamak gerekir (6).

4. Kromozom Bozuklukları: Klinefelter sendromu ve XYY sendromu dışındaki kromozom bozukluklarının çoğu büyüme geriliği ile gider. Kromozom bozukluklarının birçoğu gebeliğin erken döneminde düşük ya da ölümle sonlanır. Kromozom anomalileri arasında büyüme bozukluklarına yol açan ve klinikte en sık rastlananlar Down ve Turner Sendromlarıdır.

a. Turner Sendromu (Gonadal Disgenezi): Dişı cins kromozomlarından birinin bulunmaması ile belirlenen bu sendromda klasik kromozom yapısı 45 X'tir. Karyotipinin 45,X / 46, XX şeklinde olduğu mozaik tiplere, izokromozom, halka kromozom gibi nadir şekillere de rastlanır. Bu sendromda dış görünüş dişidir, ancak gonadlar hipoplazik, klasik vakalarda fibröz bant şeklindedir. Turner sendromu, büyüme geriliği nedenleri arasında önemli bir yer alır ve boy kısalığı saptanan her kız çocuğunda düşünölmelidir. Pterigium colli (yele boyun), kalkana benzer geniş göğüs kafesi, doğumsal böbrek ve kalp anomalileri, ensede düşük saç çizgisi, birbirinden uzak meme başları, kubitüs valgus, göz ve kulak anomalileri değişik derecede bulunabilir ve sendroma eşlik edebilir.

Gonadal disgenezili çocukların ekstremiteleri kısadır. Bir kız çocukta boy kısalığı nedeni belli değil ise ekstremitte kısalığı varsa ve üst / alt vöcut segmenti oranı normalden büyükse hasta gonadal disgenezi yönünden araştırılmalıdır. Bu çocuklar genellikle düşük ağırlıkla doğarlar. Doğumdan sonra el ve ayak sırtlarında lenfödeme bağlı şişlikler olabilir. Boy kısalığı genellikle 6-8 yaşlarında belirgin olur. Ergenlik gelişmesi olmaz, ergenlik sürecine eşlik eden boy uzaması da görölmez. Erişkin boy 135-145cm arasındadır (58). Tedavisiz Turner Sendromunda ortalama erişkin boyu ABD'de ve kuzey Avrupa ölkelerinin çoğunda 143-144 cm, Arjantin'de 140 cm ve İskandinavya'da 147 cm'dir. Çocukluk döneminde kemik yaşı kronolojik yaşa yakın olmasına karşın, 12-13 yaşından başlayarak kemik yaşı geri kalır(6).

Pubis kılınması ve az oranda aksilla kılınması olabilen bu çocuklarda meme gelişmesi ve menstrual siklus oluşmaz, infertilite vardır. Turner sendromunda, kanda östrojen düzeyleri düşük, gonadotropolar yükselmiştir. Bazı vakalarda büyüme hormon düzeyi düşük bulunmuştur. Tanı karyotip ile konur(6).

Turner sendromunda, sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkması için önce sürekli, ilk menstruasyonundan sonra ise sıklık olarak östrojen / progesteron tedavisi

uygulanması gereklidir. Boy kısalığının tedavisi için tek başına veya oksandrolon ile birlikte büyüme hormonu verilmektedir (6).

b. Down Sendromu (Mongolismus): En sık olarak 21. kromozom çiftinin iki yerine iç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar. Zeka geriliği, tipik yüz görünümü ve diğer stigmatların yanı sıra boy kısalığı da hastalığın sık görülen bir özelliğidir. Down sendromu yaklaşık 800 canlı doğumda bir görülür. Sıklık anne yaşı arttıkça artar. Bu çocukların ortalama doğum ağırlıkları normal çocuklara oranla 400 – 600 g daha az, boyları da 2-3 cm daha kısadır. Boy kısalığı yaşam boyu devam eder. Kemik yaşı doğumda hafif ileri bulunabilir, büyüdükçe kemik olgunlaşması geri kalır (6).

c. Noonan Sendromu: Kısa boy, mental gerilik, Turner sendromuna benzer stigmatlar, ön dişlerin düzensizliği, düşük saç çizgisi, pterigium colli, pektus ekskavatus, kubit valgus, doğumsal kalp anomali (pulmoner stenoz, septal defekt), küçük penis, kriptorşidizm, sinirsel tipte sağırılık, yüksek damak ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmemektedir. Otozomal dominant geçiş bildirilmiştir (6).

5. İntrauterin Büyüme Geriliği: İntrauterin büyüme geriliği (SGA) doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre -2SS'den düşük olan çocuklar için kullanılan bir terimdir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların çoğunluğunda boy uzunluğu normaldir ve tartı azlığı, gebeliğin doğuma yakın haftalarında etkili olan bozukluklarla ilişkilidir. Doğum boyunun kısa olması intrauterin yaşamın erken döneminde büyümeyi, baskılayıcı nedene işaret eder. Ancak preterm doğanlar bu kuralın dışındadır. Erken doğum bebekte bir malformasyon veya başka bir bozukluk ile birlikte değilse, perinatal bir komplikasyon yoksa, doğumdan sonra optimal bir bakım sağlanmış ise preterm çocuklar, doğumu izleyen aylarda, zamanında doğanlara göre daha hızlı büyürler ve boyları yaklaşık iki yaşında normal persantil değerleri yakalarlar (catch up) bu durum çoğul gebelik ürünü olan çocuklar için de çoğunlukla geçerlidir. Belirgin boy kısalığı ile birlikte olan İUBG, embriyonal veya erken fetal dönemde hücre çoğalmasında yetersizlik sonucunda gelişir. Rubella

toksoplazmoz gibi infeksiyonlar; alkol, kokain gibi toksik maddeler; hidantoin, warfarin gibi ilaçlar, boy kısalığı ile birlikte olan İUBG' nin bilinen nedenleridir. Bu çocuklarda, doğumsal anomali sıklığı yüksektir. Genelde doğumsal anomalili çocuklar, çoğu kez aynı nedenle büyümeleri de etkilendiği için İUBG ile doğarlar. Belirgin boy kısalığı birlikte olan İUBG gebeliğin ilk trimesterinden sonra ultrasonografi ile anlaşılabilir. Doğumda boy kısa, baş çevresi küçüktür. Kalıcı malformasyonlar görülebilir. Zeka geriliği sıktır. Doğumdan sonra da genellikle büyüme yakalaması olmaz ve ağırlık, boy ve baş çevresi -2 SS' nin altında kalır. Kemik yaşı normal veya geri bulunabilir. Puberte yaşı özellik göstermez. Boy kısalığı hücre çoğalmasının embriyonal dönemdeki yetersizliğine bağlı olduğundan bu çocuklar açıklarını hiçbir zaman kapatamazlar ve hipoplazik erişkinler olurlar. Büyüme hormon düzeyi ve diğer hormon düzeyleri genellikle normaldir (6).

İntruterin büyüme geriliği ile doğan bebeklerin ilk haftalarda ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri yakından izlenmelidir. İlk haftalarda baş çevresinin yaşa göre normal değerlere erişecek bir hızda artması, genellikle prognozun iyi olduğuna işaret eder. Büyüme geriliği dışında bir patoloji göstermeyen ve iyi koşullarda bakılan ve beslenen İUBG olgularının yaklaşık %80'inde hızlı büyüme ile çocuğun zaman içinde açığını kapattığı bildirilmektedir. Geri kalan vakalarda büyüme hormonu ile tedavi denemeleri başarılı görünmekle birlikte uzun süren büyüme hormonu tedavisi ile karbonhidrat metabolizmasında görülebilecek bozukluklar göz ardı edilmemelidir. Zira bazı İUBG olan çocuklarda fetal dönemden başlayan bir insülin direnci artışı olabilir. Tedaviye başlarken aile, tip 2 diyabet açısından değerlendirilmelidir (6).

a. Sporadik

b. Karakteristik Görünüm: Bu hastalarda sistemik bir hastalık bulgusu yoktur. Hepsinde sendroma özgü tanı koydurucu fenotipik özellikler dikkati çeker. Kemik yaşı genellikle geri değildir, geri bulunduğu hastalarda da boy kısalığı, kemik yaşı geriliğinden daha belirgindir. Bu hastalıkların özgül tedavisi yoktur ve bu çocuklar erişkin yaşta kısa boylu kalırlar (6).

a. Russel Silver Sendromu: Prenatal başlayan büyüme geriliği, ekstremitelerde asimetri, elde küçük ve içe kıvrık 5. parmak, küçük üçgene benzer yüz yapısı, büyük ve geç kapanan, aşağıya bakan ağız köşeleri, süt çocuklarında mavi sklera, sütlü kahve lekeler, aşırı terleme ile karakterizedir. Zeka genellikle normaldir. Genellikle sporadik görülmekle birlikte otozomal dominant geçen şekilleri de bildirilmiştir (6).

b. Cornelia de Lange Sendromu: Mental gerilik, prenatal boy kısalığı, orta hatta birleşen belirgin ve gür kaşlar, uzun kirpikler, silik ve uçları aşağıya bakan dudaklar, küçük burun, açık burun delikleri, hirsutizm, mikromeli ile karakterizedir. Etiyoloji bilinmez (6).

c. Seckel Sendromu: Prenatal başlayan büyüme geriliği, zeka geriliği, mikrosefali, suturların erken kapanması, büyükçe burun, hipoplazik yüz yapısı, düşük kulaklar ile karakterizedir. Erkeklerde kriptoorşidi vardır. Gestasyon süresi uzamış olabilir. Büyük olasılıkla otozomal resesiftir (6).

d. Dubowitz Sendromu: Prenatal büyüme geriliği, kemik olgunlaşmasında gecikme, küçük yüz, orta derecede mikrosefali, pitoz ve blefarofimoz, basık burun kökü, dolgun burun kanatları, seyrek saçlar ve kaşların dış kısmında azalma, yüzde ve kıvrım yerlerinde egzamaya benzer deri lezyonları ile karakterizedir. Geçiş otozomal resesiftir. Rinore ve otitis mediaya sık rastlanır (6).

e. Bloom Sendromu: Prenatal büyüme geriliği, hafif mikrosefali ve dolikosefali, yüzde kelebek tarzında eritem, el ve ayaklarda telanjiektazi, hafif zeka geriliği, üst yan kesici dişlerin yokluğu, belirgin kulaklar, hipertrikoz, sakral gamze, sütlü kahve lekeler, kısa alt ekstremiteler, IgA ve Ig M yetersizliği, lenforetiküler habis hastalıklara eğilim ile karakterizedir. Daha çok Aşkenazi Yahudilerinde görülür. Geçiş otozomal resesiftir (6).

f. Johanson Blizzard Sendromu: Prenatal büyüme geriliği, mental gerilik, orta ve ağır mikrosefali, orta hatta saç gelişim defekti, hipoplazik burun kanatları,

hipoplastik s tdişleri, kalıcı dişlerin yokluğu, böbrek taşı, hidronefroz, imperfore anüs, primer hipotiroidi, malabsorbsiyon ile karakterizedir. Otozomal resesif geçtiği düşünülmektedir (6).

6. Psiko-sosyal boy kısalığı (Duygusal Açlık Sendromu) : Çevresel psikolojik koşulların iyi olmadığı çocuklarda büyümenin durakladığı iyi bilinir. Ev içi ilişkilerin sağlıklı olmaması sonucu çocukta büyüme yavaşlaması görülebilir. Hiç bir neden bulunamayan boy kısalıklarında bu durum aranmalıdır. Bu ocuklarda anne ve babanın çocuğa davranışı kusurludur. Çoğu hırpalanan, dövülen çocuklardır. Bu ocuklar daha süt çocukluğu döneminde hırçın ve iştahsızdır. Tartı alımları yetersizdir. İki yaşından sonra boy duraklaması ön plana geçer. ocuk çoğu kez içine kapalıdır. Aşırı su içme işteği, pis yerlerden su içme alışkanlığı, yiyecek aşırma gibi davranış bozuklukları görülebilir.  yk  ile evdekilerin çocuğa davranışı konusunda doğru bilgi almak çoğunlukla olası değildir. Genellikle beslenmesinde de hatalar olan bu çocukların bulundukları ortamda beslenmeleri düzeltilse de büyümedeki bozukluğun düzeltilemediği, buna karşın ortam değişikliği ile göreceli düzelme olabileceği bildirilmiştir. Büyüme bozukluğunun patogenezi bilinmemektedir. Büyümenin kortikal inhibisyonla hipotalamus düzeyinde baskılanmış olması olasıdır. Büyüme hormon, ACTH hatta TSH salgısının geçici olarak azaldığını bildiren yayınlar vardır. En iyi tanı ve tedavi yöntemi ortam değişikliği ve çevresel koşulların düzeltilmesidir. (6)

7. İlaçlar (Glukokortikoidler, Yüksek Dozda östrojenler ya da Androjenler): Glukokortikoid hormonların astım gibi kronik hastalıklarda uzun süreli kullanımı Cushing sendromunda olduğu gibi büyümeyi olumsuz etkiler. Seks hormonlarına uzun süreli maruziyet de epifizlerin erken kapanmasına neden olarak boy kısalığı oluşturur.

8. İdiopatik Boy Kısalığı: Boy kısalığı nedeni ile başvuran ve izlenen çocukların büyük çoğunluğunda boy kısalığının derecesi 1 – 3. Persantiller arasında ve normalin alt sınırındadır. Ancak altta yatan belirgin bir neden bulunamaz. Bu

çocuklar genelde normalin varyantı olarak adlandırılır. Bu konuda kaynaklarda da tanımlamalar, günümüzde tam olarak netleşmiş değildir. Normalin varyantı olan bu çocukların bir kısmında ailede boy kısalığı öyküsü varken, bir bölümünde bulunmaz. Puberte gecikmesi ise yine bir grupta görülürken, diğerlerinde yaşitlarından farklı değildir. Bu nedenle çoğu kez genetik boy kısalığı veya konstitüsyonel büyüme gelişme gecikmesi ayrımı yapılabilmesine karşın çocukların küçük bir grubunda bu ayrım yapılamaz. Bu grup çocuklarda idiopatik boy kısalığı tanımı daha uygun olur. Rao ve arkadaşlarının bir çalışmasında, idiopatik kısa boya sahip 200 bireyden sadece ikisinin SHOX geninde anlamsız mutasyonlar taşıdığı gösterilmiştir (61). Binder ve arkadaşları ise, mikrosatellit analizleriyle, idiopatik kısa boya sahip 68 hasta araştırmış ve sadece bir vakada SHOX delesyonu bulmuşlardır (62). Buna dayalı olarak yazarlar, SHOX mutasyonlarının idiopatik kısa boylu hastaların yaklaşık %1'inde beklenebileceğini ileri sürmektedirler (61, 62).

İdiopatik boy kısalığı tanısında bulunması gereken özellikler:

- Doğum ağırlığı gestasyona göre normal olmalı,
- Vücut oranları normal bulunmalı,
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı,
- Psikiyatrik veya duyuşal bozukluk bulunmamalı,
- Beslenme durumu normal olmalı,
- Endokrin bir sorun olmamalı,
- Büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olmalı.

İdiopatik boy kısalığının etiyolojisi, bugün için belirsizdir. Parsiyel büyüme hormon direnci, büyüme hormon salgı kusuru, nörosekretuar disfonksiyon, minimal iskelet displazisi gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır. Bu çocuklarda kemik yaşı kronolojik yaşa uygun ya da hafif geri bulunabilir. İdiopatik boy kısalığı tanısı konulabilmesi için patolojik nedenlerin dışlanmış olması gerekir. Temel yaklaşım, boy uzamasına etki edebilecek beslenme bozukluğu, infeksiyon gibi olumsuz faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Büyümeyi hızlandırıcı tedaviye yönelik

alışmalar bugün için az sayıdadır ve bu konuda yorum yapmak için yeterli veri henüz yoktur (6).

B. Orantısız Boy Kısallığı

1. Osteokondrodisplaziler (Akondroplazi, Hipokondroplazi, Diğerk İskelet Bozuklukları) : En sık rastlanan iskelet displazisi akondroplazidir. Epifiz kırıkdağlarının gelişim kusuru sonucu oluşan özellikle üst kol ve uyluğın kısa olması ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Vakaların %80' ni yeni mutasyon sonucu sağlam anne ve babalardan doğan çocuklarda görülür. Hastalık doğumda tanınabilir. Vücut oranları bozulmuştur, oturma yüksekliğı normaldir, kulaç kısadır. Baş brakiosefalik olup alın öne doğru çıkıktır. Hidrosefali gelişebilir. Üst – alt vücut oranı infantil kalır. El ve ayak parmakları kısa ve geniş olup birbirinden ayrı duruşları yelpazeyi andırır. Lomber lordoz artmış, karın şiştir. Zekaca normal olan bu çocuklar eski dönemlerin saray cüceleridir. Radyolojik olarak uzun kemiklerin epifiz uçlarının düzensiz olduğı görülür. Foramen magnum dardır. Lomber vertebralarda şnterpediküler aralıkların daralması tipiktir. Etkin bir tedavi yoktur. Erişkin boyu 120-140 cm arasında değışir.

Hipokondroplazi akondroplazinin hafif formuna birçok yönü ile benzer. Otozomal dominanttır. Akondroplaziden en önemli farkı baş ve yüz görünümünün normal olmasıdır. Hipokondroplazik hastalar akondroplazililerden daha uzun boyludurlar. Parmaklar kısadır, ancak yelpaze görünümü yoktur. Bu çocuklarda vücut oranındaki bozukluk puberte yaşlarına kadar belirgin olmayabilir. Puberte döneminde ise ekstremitte büyümesi olumsuz etkilendiğinden oturma yüksekliğı / boy oranı normalden yüksek bulunabilir. Ön arka lumbosakral vertebra grafisinde L1–L5 arasında interpedinküler aralığın daralması veya paralel kalması hipokondroplazide saptanabilen önemli bir bulgudur (6).

Metafizler veya epifizler dizostozlar ise metafizde veya epifizde mineralizasyon kusuru ile karakterize bozukluklardır. Lezyon vertebra cisimlerini de tutabilir, bu durumda spondilometafizer ya da spondiloepifizler dizostoz adını alır. Bu

gruba giren pek çok iskelet bozukluğu vardır. Metafiz değişiklikleri radyolojik olarak rahitise benzer. Hastalığın lokalizasyonuna ve derecesine göre değişmek üzere birçok alt grupları vardır. Boy kısalığının derecesi de hastalığın ağırlığına göre hafif bir kısalıktan ağır bir büyüme geriliğine kadar değişebilir. Bu bozuklukların tedavisi yoktur (6).

2. Rikets: Özellikle tedavi görmemiş D vitaminine dirençli rahitis vakalarında alt ekstremitte kısalığı görülebilir. Radyolojik incelemede epifizlerde mineralizasyon azalmıştır. Büyüme kıkırdağı genişlemiştir ve metafiz düzensiz bulunur. Biyokimyasal bozukluklar da vardır (6).

2.5.Tedavi ve İzlem

Boy kısalığı olan vakalarda bulgular normalin varyantına (ailevi boy kısalığı, yapısal büyüme ve ergenlik gecikmesi) işaret ediyor ise hasta yıllık boy ölçümleri ile izlenir.

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kronik sistemik hastalığa işaret ediyor (örn. Kistik fibrosis, böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon, vb) ise primer hastalığa yönelik tedavi gerekir.

Hormon eksikliklerinde (hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği) eksik olan hormon (Na – L tiroksin, büyüme hormonu) verilir (6).

MATERYAL VE METOT

Çalışmamız, 14. 11. 2011 – 28. 09. 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı, Kanuni Sultan Süleyman EAH Çocuk Endokrinoloji ve Beslenme - Metabolizma polikliniğinde boy kısalığı tanısı ile izlenen 101 hasta ve kontrol grubu olarak ele alınan 43 sağlıklı çocukta gerçekleştirildi. Çalışma için gerekli etik kurul onayı alındı. Anne ve babaya çalışma hakkında bilgi verildi. Katılmayı gönüllü olarak kabul edenlere aydınlatılmış hasta onam formu dolduruldu.

Hasta grubu, genetik boy kısalığı olan, idiopatik boy kısalığı olan, boy kısalığı olmayan ancak hedef boya göre aşağı persantilde kalan, hala ve dayısı olan hastalardan oluşturuldu. Bütün hastaların demografik özellikleri alındı. Yaş, cinsiyet, ağırlık (kg), boy (cm), hedef boy, ön görülen boy, kemik yaşı, puberte evrelemesi, anne boyu, baba boyu, hala boyu, dayı boyu, anne mens yaşı hasta bilgi formuna kaydedildi. Başvuru anındaki klinik tablosu ve mevcut şikâyetleri değerlendirildi. Anne ve baba arasında akraba evliliği varlığı sorgulandı.

Bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme gelişmesinin izlenmesi açısından genel çocuk polikliniğine başvuran, yaşları hasta grubu ile benzer olan 43 sağlıklı çocuk da kontrol grubu olarak ele alındı.

Çalışmaya alınan 101 boy kısalığı vakası, boy, tartı, kemik yaşı, hedef boy, öngörülen boy, hala-dayı boyları açısından karşılaştırıldı.

Demografik özellikler ve aile bilgileri açısından her iki grup karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin boy ve tartı değerleri aynı personel tarafından Harpenden Stadiometresi kullanılarak ölçüldü. Normal değerleri yaşa uyan persantil eğrileri ile değerlendirildi. Kemik yaşı sol el bilek grafisi ile Greulich

– Pyle tarafından geliştirilen el – bilek atlası yardımı ile aynı hekim tarafından belirlendi. Ön görülen boy hesabı Bayley - Pinneau metodları kullanılarak yapıldı.

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına Kolmogorov Simirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki -kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm veriler ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Vaka ve kontrol grubunda hastaların cinsiyet dağılımı, yaşları, hasta boyu, hasta tartısı, kemik yaşı, hala boyu, dayı boyu, puberte oranı karşılaştırıldığında arada anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunmamaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Vaka ve kontrol grubundaki hastaların demografik verileri

		En düşük	En yüksek	n-% / Ort.±s.s	
Grup	Vaka			101	70,1%
	Kontrol			43	29,9%
Cinsiyet	Kız			67	46,5%
	Erkek			77	53,5%
Yaş		3	18	9,9 ± 3,7	
Öngörülen boy		138	189	162,0 ± 12,8	
Hasta boyu		84	184	126,8 ± 20,0	
Hasta tartisi		12	78	30,2 ± 12,9	
Kemik yasi		2	18	8,9 ± 3,9	
Hedef boy		142	185	162,5 ± 9,0	
Anne boyu		142	173	155,8 ± 6,4	
Baba boyu		148	190	168,5 ± 7,8	
Hala boyu		140	185	157,3 ± 7,9	
Dayı boyu		153	186	170,3 ± 6,4	
Anne mensturasyon yaşı		10	18	13,2 ± 1,2	
Puberte	Yok			82	56,9%
	Var			62	43,1%

Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta yaşları, cinsiyetleri, kız / erkek oranları, hasta özellikleri açısından istatistiksel olarak benzer bulundu. Vaka grubunda öngörülen boy kontrol grubunda anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük ölçüldü. Vaka grubunda hedef boy, anne boyu, baba boyu, anne mensturasyon yaşı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikler açısından kıyaslanması

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n-% / Ort.±s.s		n-% / Ort.±s.s		
Cinsiyet	Kız	48	47,5%	19	44,2%	0,713
	Erkek	53	52,5%	24	55,8%	
Yaş		10,06 ± 3,77		9,60 ± 3,45		0,498
Öngörülen boy		159,79 ± 12,70		166,72 ± 11,70		0,007
Hasta boyu		124,88 ± 19,13		131,40 ± 21,60		0,074
Hasta tartisi		29,03 ± 11,85		32,95 ± 15,02		0,096
Kemik yaşı		8,71 ± 3,91		9,21 ± 3,88		0,486
Hedef boy		163,51 ± 9,35		160,09 ± 7,86		0,037
Anne boyu		156,72 ± 6,65		153,60 ± 5,26		0,007
Baba boyu		169,89 ± 7,10		165,23 ± 8,53		0,001
Hala boyu		157,75 ± 8,26		156,14 ± 6,88		0,263
Dayı boyu		170,19 ± 6,46		170,72 ± 6,36		0,650
Anne menstrasyon yaşı		13,30 ± 1,14		12,81 ± 1,30		0,027
Puberte	Yok	58	57,4%	24	55,8%	0,858
	Var	43	42,6%	19	44,2%	

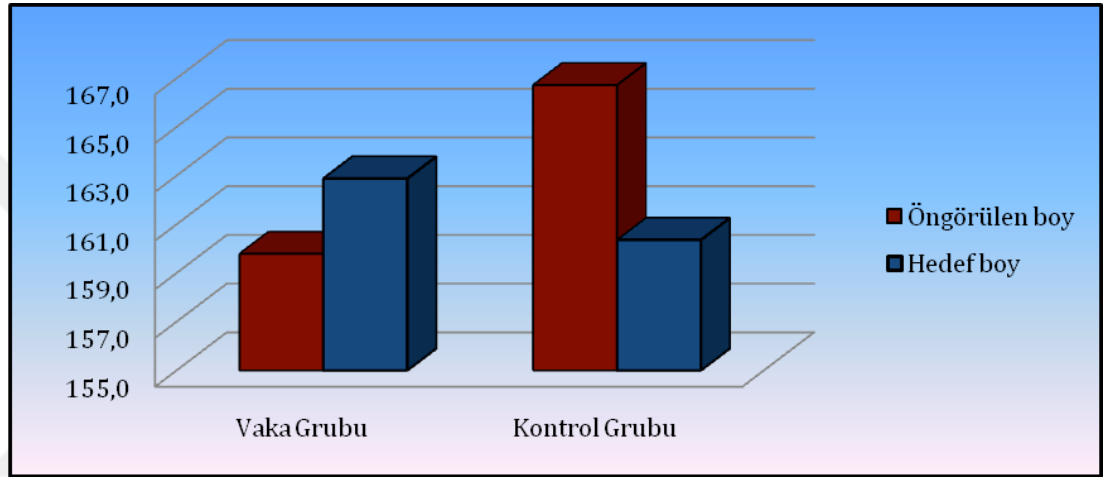
Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test

Vaka grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, vaka grubunda öngörülen boy hedef boydan anlamlı olarak kısa iken kontrol grubunda öngörülen boy hedef boydan anlamlı olarak uzun bulundu (tablo 4).

Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunda öngörülen boy – hedef boy karşılaştırılması

	Öngörülen boy	Hedef boy	p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Vaka Grubu	159,8 ± 12,7	162,9 ± 8,9	0,000
Kontrol Grubu	166,7 ± 11,7	160,4 ± 7,8	0,000

Eşleştirilmiş örneklem t test



Şekil 3: Vaka ve kontrol grubunda öngörülen boy – hedef boy karşılaştırılması

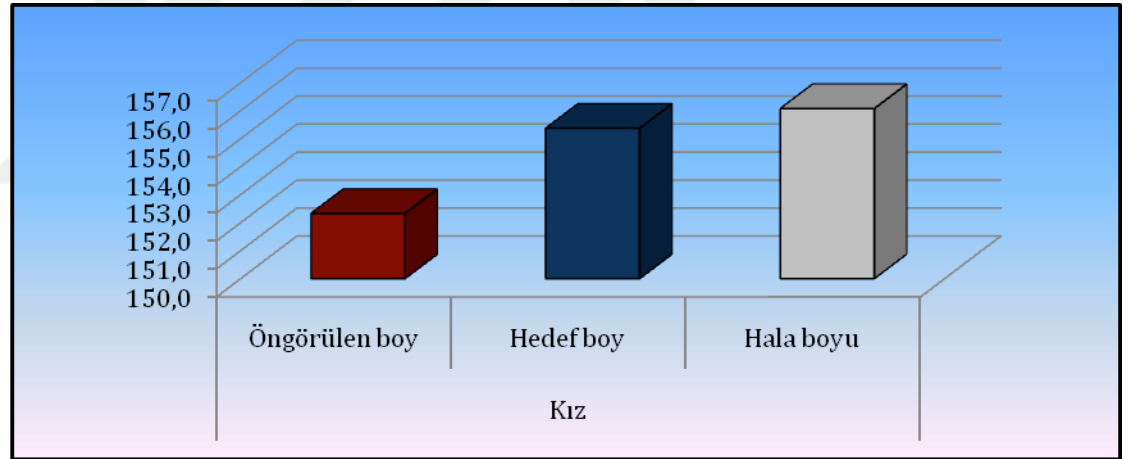
Vaka grubunda öngörülen boy ile hedef boy kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı. Vaka grubunda hedef boy, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek ölçüldü (Şekil 3).

Kontrol grubunda öngörülen boy ile hedef boy arasında anlamlı farklılık bulundu. Hedef boy öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük saptandı (Şekil 3).

Bütün gruplar (vaka ve kontrol) birlikte ele alındığında kızların hedef boyu öngörülen boydan anlamlı olarak daha yüksek izlenmekte iken erkeklerde hedef boy öngörülen boydan anlamlı oranda geride saptandı (Tablo 5).

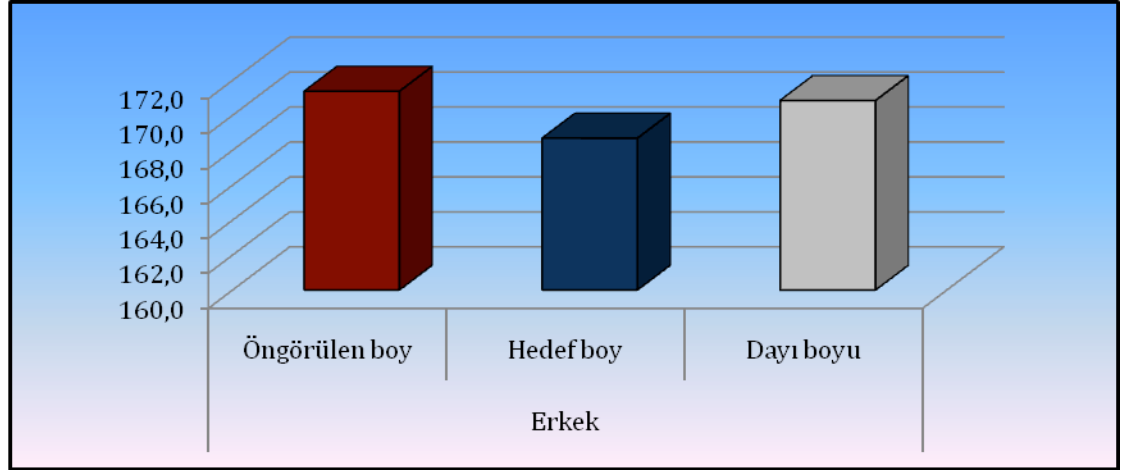
Tablo 5: Tüm bireylerin cinsiyetlere göre öngörülen boy, hedef boy, hala / dayı boyları karşılaştırılması

			Ort.±s.s.	p	Ö.B.dan farkı Ort.±s.s.	p
Tüm Hastalar	Kız	Öngörülen boy	152,3 ± 7,9			0,944
		Hedef boy	155,4 ± 5,6	0,004	3,3 ± 8,1	
		Hala boyu	156,1 ± 6,7	0,020	3,3 ± 10,0	
	Erkek	Öngörülen boy	171,4 ± 9,0			0,001
		Hedef boy	168,7 ± 6,5	0,010	-3,1 ± 8,9	
		Dayı boyu	170,8 ± 6,4	0,759	-0,3 ± 9,1	
Eşleştirilmiş örneklem t test						



Şekil 4: Tüm kız bireylerde öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Bütün grupta (vaka ve kontrol) kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek izlenmekte idi. Halanın boyu öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı. Hedef boy – Ö.B farkı ve Hala boyu- Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 4).



Şekil 5: Tüm erkek bireylerde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Bütün grupta (vaka ve kontrol) erkeklerin hedef boyu öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulundu. Dayının boyu öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değil idi. Hedef boy –Ö.B farkı dayının boyu - Ö.B farkında anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı (Şekil 5).

Vaka grubu kızlarında hedef boy ve hala boyu değerleri benzer olup her iki özellik de öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 6).

Vaka grubu erkekleri ele alındığında hedef boy ve dayı boyu benzer olup her iki ölçüt arasında öngörülen boydan anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6).

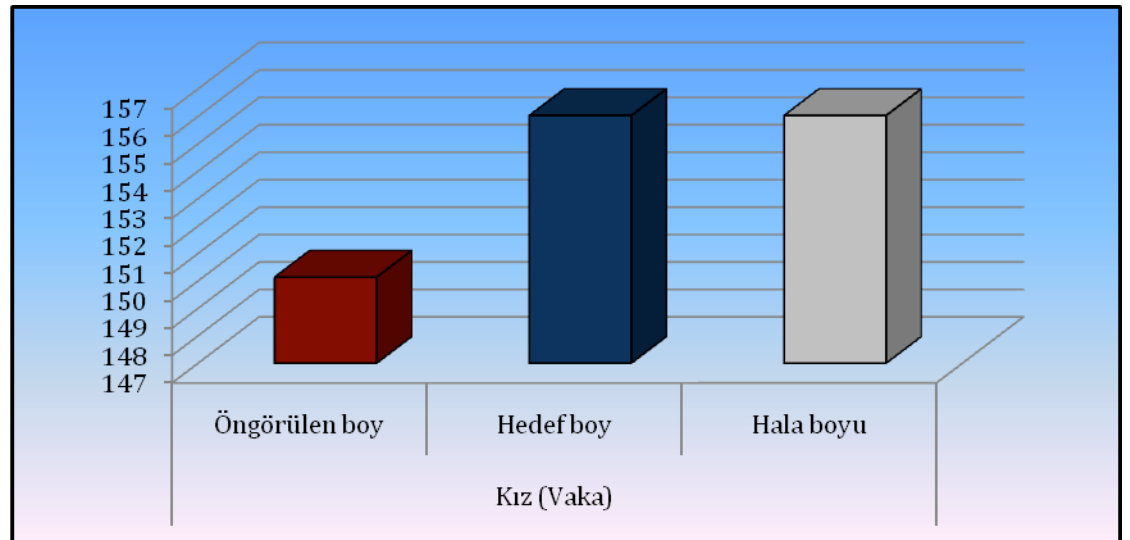
Kontrol grubu kızlarında hedef boy ve hala boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak fark saptanmadı (Tablo 6).

Kontrol grubu erkeklerinde hedef boy ve dayı boyu öngörülen boydan anlamlı olarak daha kısa bulundu (Tablo 6).

Tablo-6: Vaka ve kontrol gruplarında öngörülen boya benzerlik açısından hedef boyun ve akraba boylarının karşılaştırılması

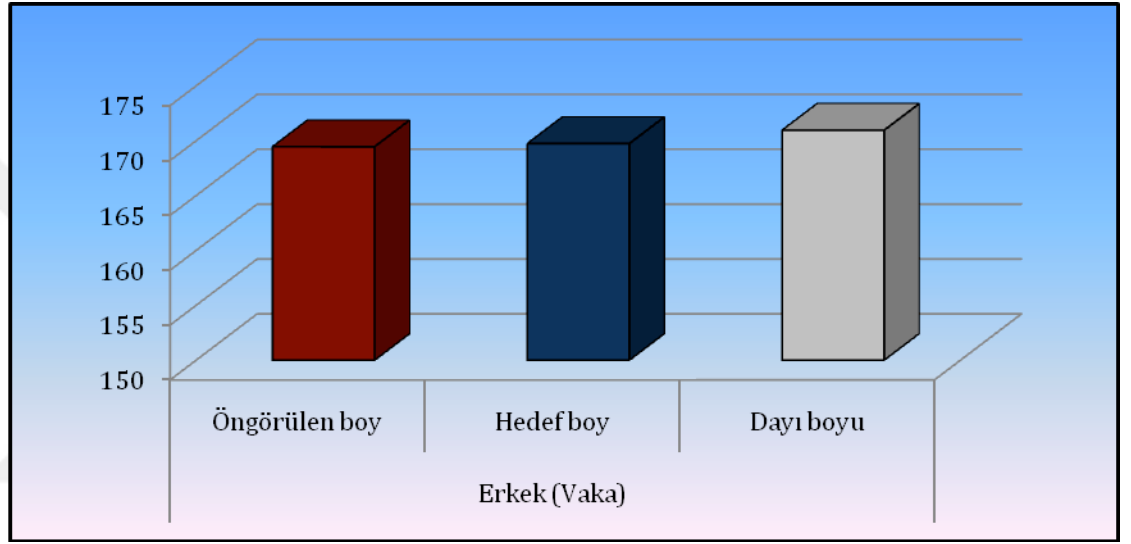
			Ort.±s.s.	p	Ö.B.dan farkı Ort.±s.s.	p
Vaka	Kız	Öngörülen boy	150,1 ± 7,3			
		Hedef boy	156,0 ± 5,5	0,000	5,9 ± 8,0	0,995
		Hala boyu	156,0 ± 7,4	0,001	6,0 ± 9,9	
	Erkek	Öngörülen boy	169,4 ± 9,1			
		Hedef boy	169,7 ± 5,6	0,821	0,3 ± 7,8	0,117
		Dayı boyu	170,9 ± 6,2	0,312	1,7 ± 9,1	
Kontrol	Kız	Öngörülen boy	157,2 ± 7,0			
		Hedef boy	154,7 ± 5,5	0,056	-2,5 ± 5,0	0,879
		Hala boyu	154,5 ± 6,0	0,150	-2,7 ± 7,4	
	Erkek	Öngörülen boy	175,2 ± 7,8			
		Hedef boy	165,4 ± 5,9	0,000	-9,8 ± 6,9	0,001
		Dayı boyu	171,1 ± 4,4	0,043	-4,2 ± 8,2	

Eşleştirilmiş örneklem t test



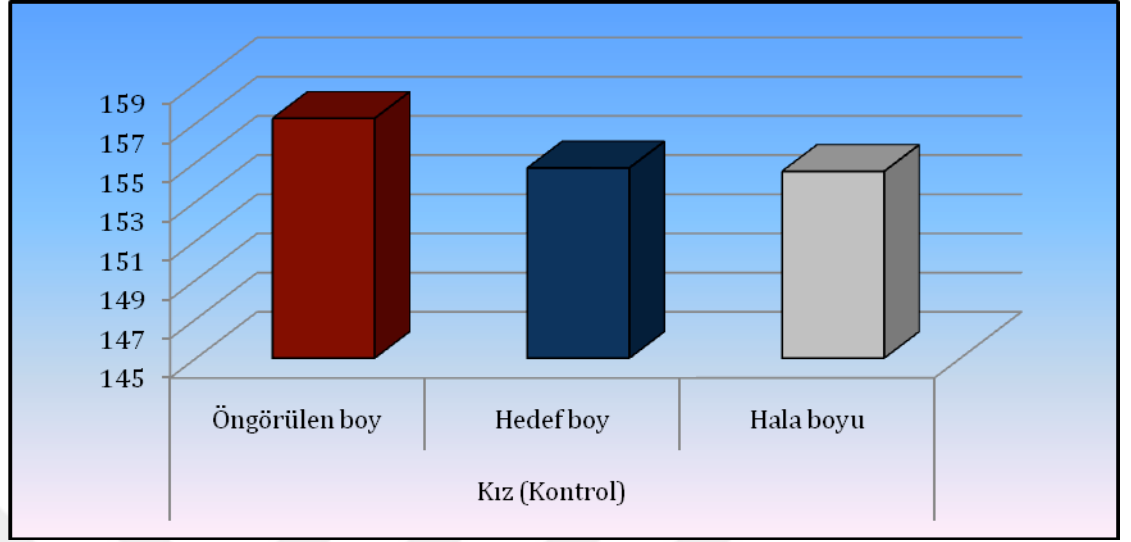
Şekil 6: Vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Vaka grubunda kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha bulundu. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha ölçüldü. Hedef boy – Ö.B farkı ve hala boyu- Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 6).



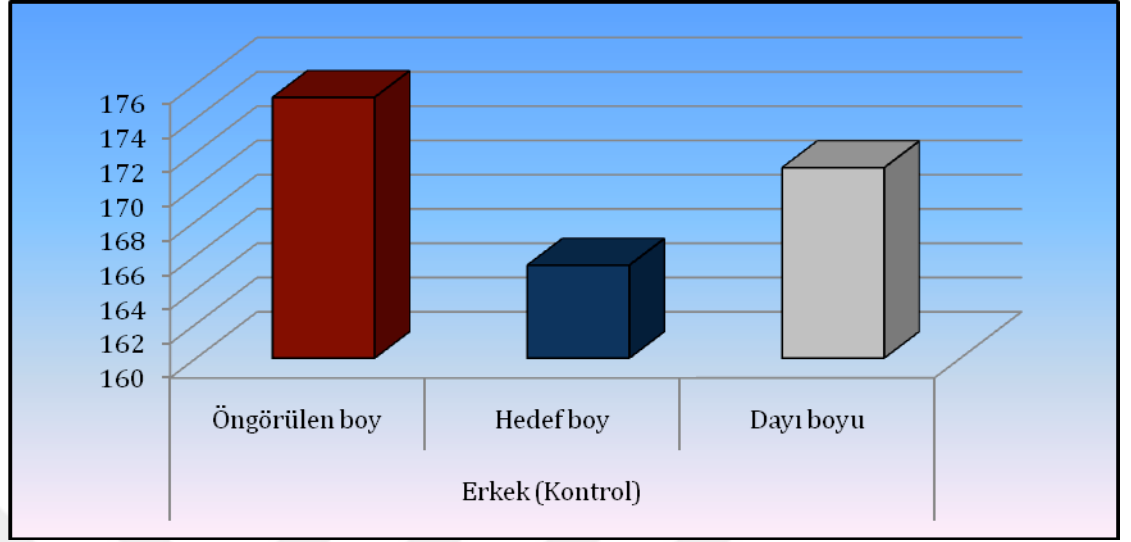
Şekil 7: Vaka grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Vaka grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Dayının boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değil idi. Hedef boy – Ö.B farkı ve dayının boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 7).



Şekil 8: Kontrol grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Kontrol grubunda kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklılık göstermemekte idi. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Hedef boy – Ö.B farkı ve hala boyu-Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmedi (Şekil 8).



Şekil 9: Kontrol grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Kontrol grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek ölçüldü. Dayının boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu. Hedef boy –Ö.B farkı, dayının boyu - Ö.B farkından anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı (Şekil 9).

Akraba evliliği olmayan vaka grubunda kızlarda hedef boy ve hala boyu değerleri benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak bulunmadı (Tablo 7).

Akraba evliliği olmayan vaka grubunda erkeklerde hedef boy dayı boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 7).

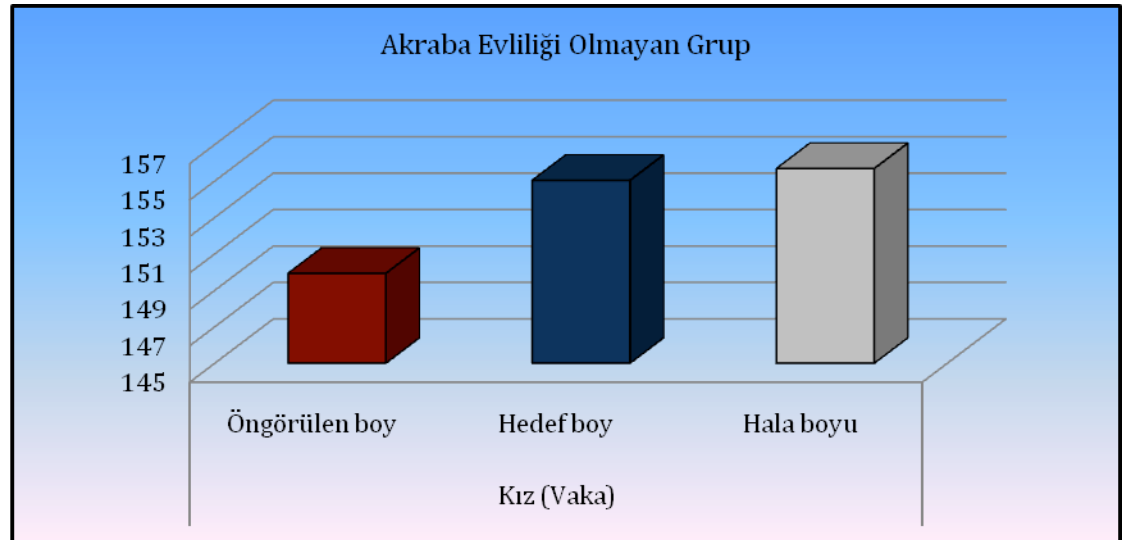
Akraba evliliği olmayan kontrol grubunda kızlarda hedef boy ve hala boyu değerleri benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 7).

Akraba evliliği olmayan kontrol grubunda erkeklerde hedef boy dayı boyu benzer olup dayı boyu öngörülen boydan anlamlı olarak benzer bulundu (Tablo 7)

Tablo-7: Akraba evliliği olmayan vaka ve kontrol gruplarında hedef boyun ve akraba boylarının öngörülen boya benzerliği açısından karşılaştırılması

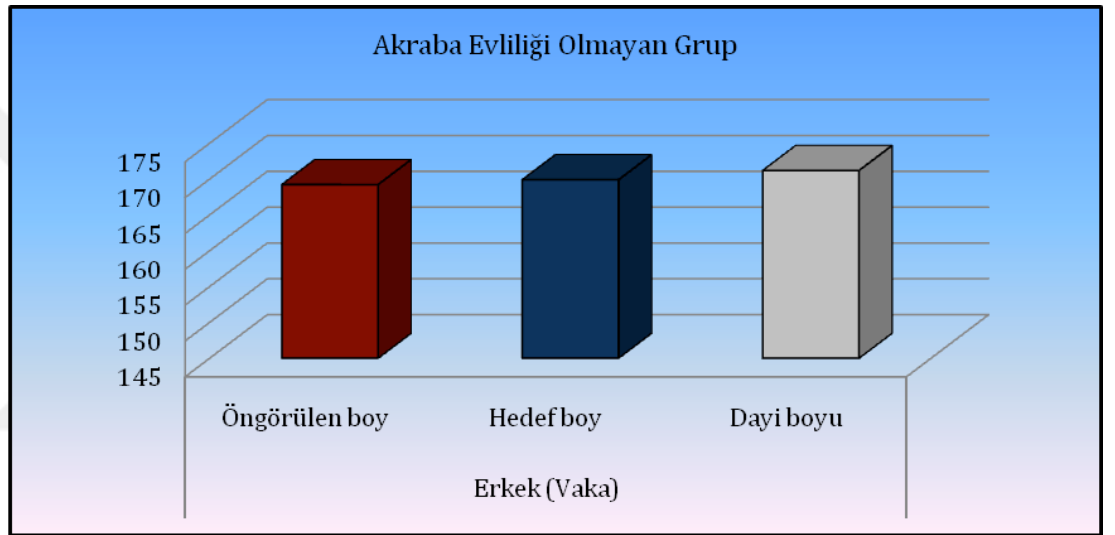
			Ort.±s.s.	p	Ö.B.dan farkı Ort.±s.s.	p
Akraba Evliliği Yok	Vaka	Öngörülen boy	149,9 ± 6,0			
		Kız Hedef boy	155,0 ± 5,0	0,002	5,1 ± 8,1	0,643
		Hala boyu	155,7 ± 7,0	0,011	5,8 ± 11,1	
		Öngörülen boy	169,2 ± 9,4			
		Erkek Hedef boy	169,9 ± 6,0	0,642	0,6 ± 7,5	0,203
		Dayı boyu	171,2 ± 6,8	0,297	2,0 ± 9,7	
	Kontrol	Öngörülen boy	158,2 ± 7,2			
		Kız Hedef boy	155,4 ± 5,8	0,067	-2,7 ± 5,2	0,778
		Hala boyu	155,0 ± 5,9	0,113	-3,2 ± 7,1	
		Öngörülen boy	176,7 ± 6,5			
		Erkek Hedef boy	166,5 ± 6,1	0,000	-10,2 ± 6,1	0,003
		Dayı boyu	171,8 ± 4,0	0,002	-5,0 ± 4,9	

Eşleştirilmiş örneklem t test



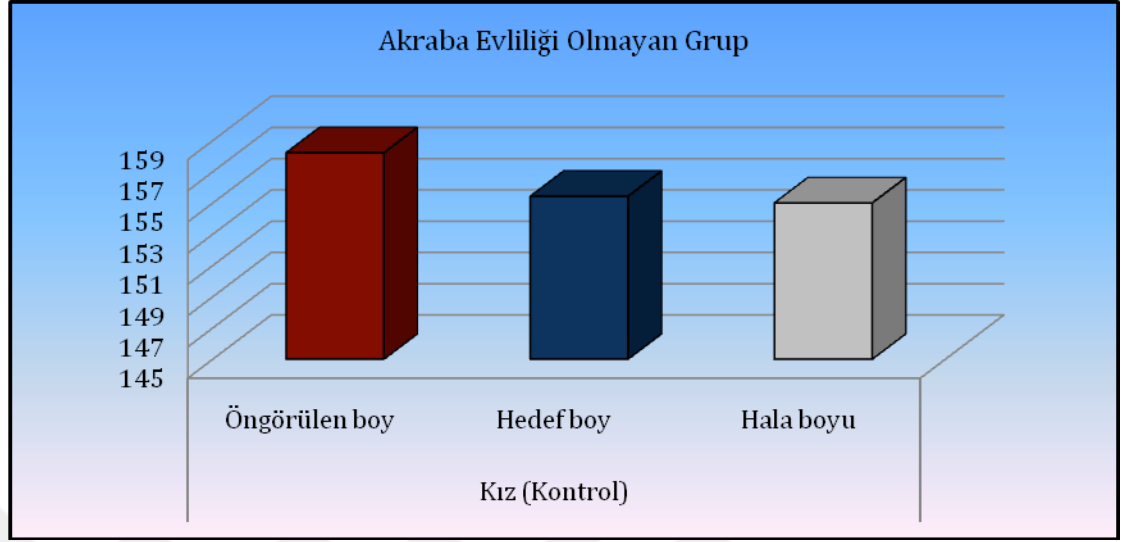
Şekil 10: Akraba evliliği olmayan vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olmayan grupta vaka grubunda kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek ölçüldü. Hedef boy – Ö.B farkı ve hala boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 10).



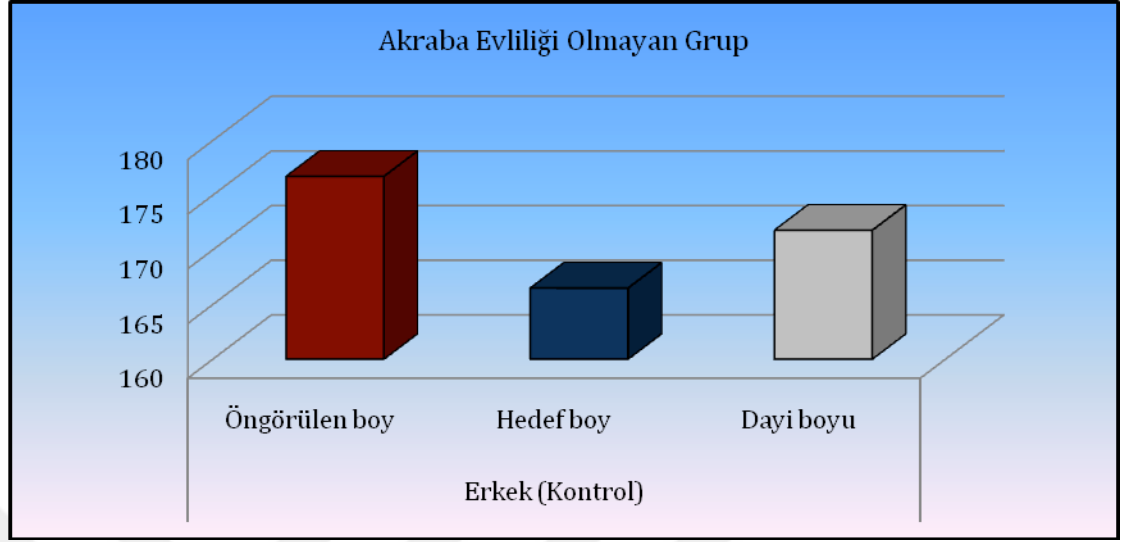
Şekil 11: Akraba evliliği olmayan vaka grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olmayan vaka grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı izlenmedi. Dayının boyu öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Hedef boy –Ö.B farkı ve dayının boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 11).



Şekil 12: Akraba evliliği olmayan vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olmayan kontrol grubunda kızların hedef boyu öngörülen boydan anlamlı anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklılık göstermemekte idi. Hedef boy – Ö.B farkı ve hala boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmedi (Şekil 12).



Şekil 13:Akraba evliliği olmayan kontrol grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olmayan kontrol grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha ölçüldü. Dayının boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı. Hedef boy –Ö.B farkı dayının boyu - Ö.B farkı da anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek izlendi (Şekil 13).

Akraba evliliği olan vaka grubunda kızlarda hedef boy ve hala boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 8).

Akraba evliliği olan vaka grubunda erkeklerde hedef boy dayı boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 8).

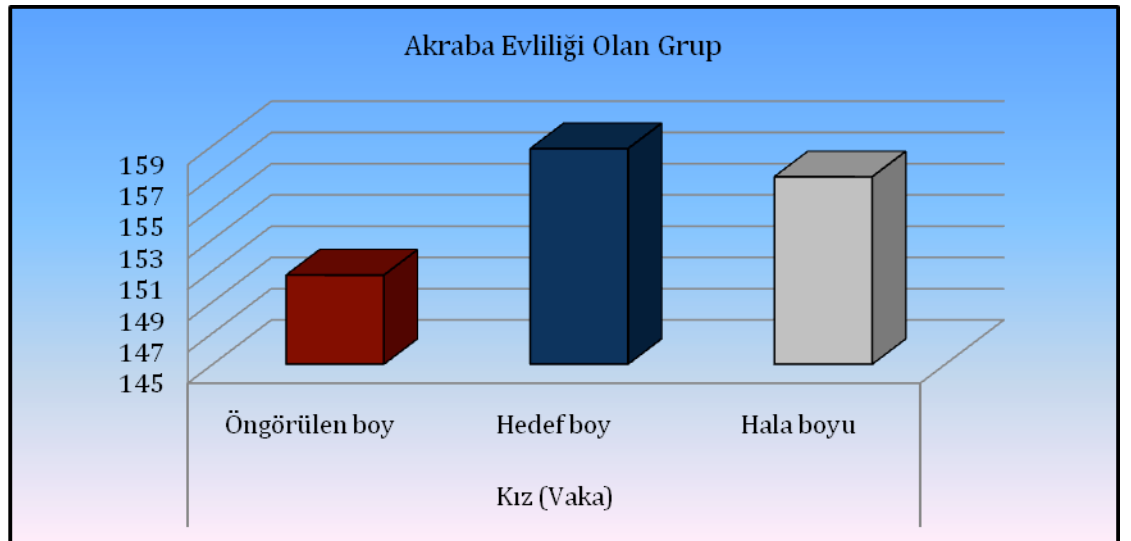
Akraba evliliği olan kontrol grubunda kızlarda hedef boy ve hala boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 8).

Akraba evliliği olan kontrol grubunda erkeklerde hedef boy dayı boyu benzer olup öngörülen boydan anlamlı olarak farklı bulunmadı (Tablo 8).

Tablo-8: Akraba evliliği olan vaka ve kontrol gruplarında hedef boyun ve akraba boylarının öngörülen boya benzerliği açısından karşılaştırılması

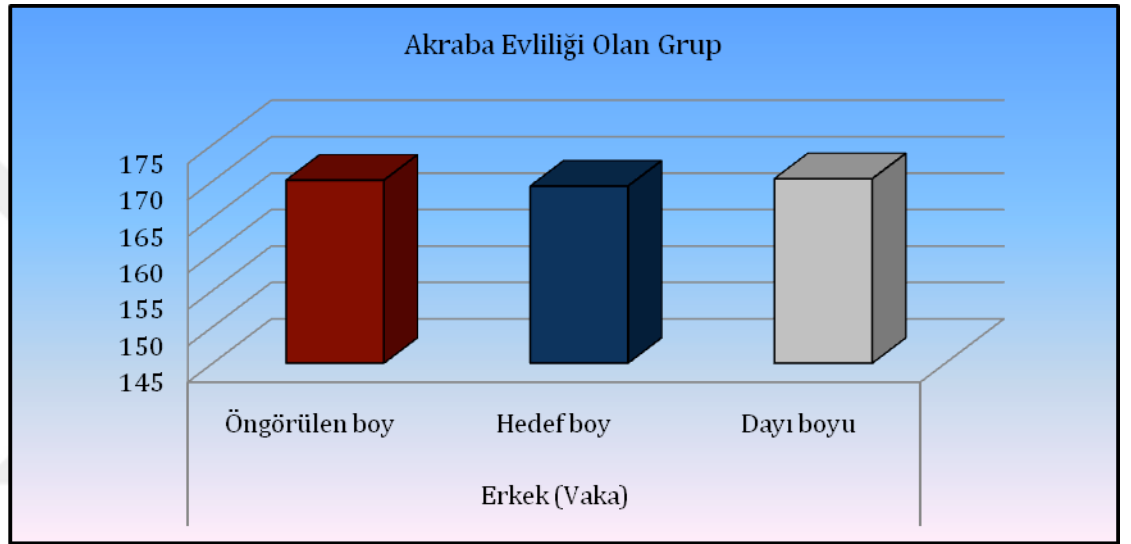
			Ort.±s.s.	p	Ö.B.dan farkı Ort.±s.s.	p
Akraba Evliliği Var	Vaka	Öngörülen boy	150,7 ± 10,5			
		Kız Hedef boy	158,8 ± 6,4	0,008	8,2 ± 7,5	0,527
		Hala boyu	157,0 ± 8,7	0,008	6,4 ± 5,9	
		Öngörülen boy	170,1 ± 8,5			
		Erkek Hedef boy	169,3 ± 4,5	0,773	-0,6 ± 9,0	0,327
		Dayı boyu	170,3 ± 4,5	0,927	0,7 ± 7,1	
	Kontrol	Öngörülen boy	152,7 ± 4,7			
		Kız Hedef boy	151,3 ± 0,6	0,686	-1,3 ± 5,0	0,826
		Hala boyu	152,3 ± 7,5	0,959	-0,3 ± 9,9	
		Öngörülen boy	171,0 ± 10,3			
		Erkek Hedef boy	162,4 ± 4,8	0,124	-8,7 ± 9,7	0,123
		Dayı boyu	169,2 ± 5,5	0,797	-1,9 ± 14,6	

Eşleştirilmiş örneklem t test



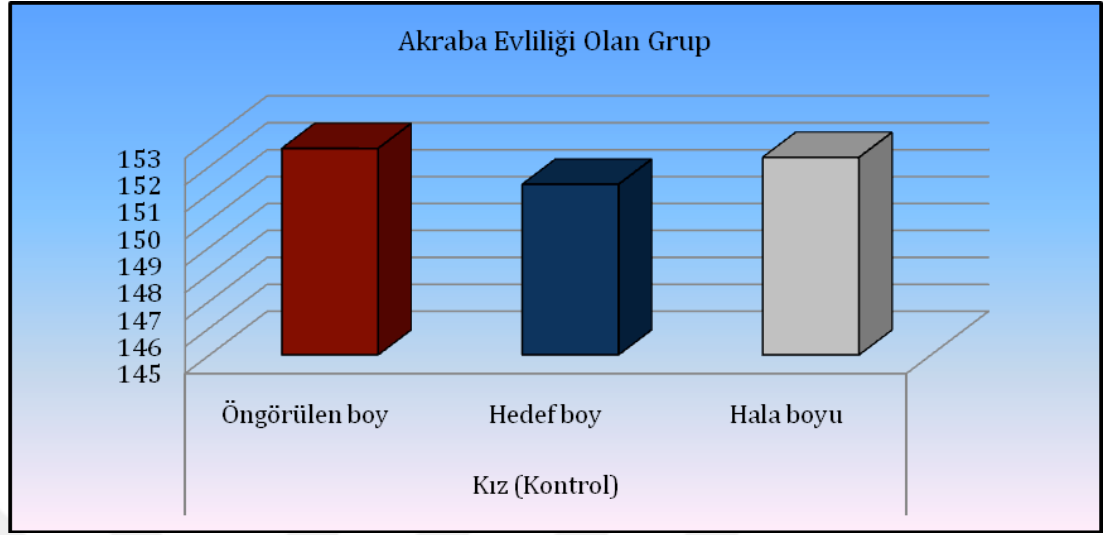
Şekil 14: Akraba evliliği olan vaka grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olan grupta vaka grubunda kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptandı. Hedef boy – Ö.B farkı ve Hala boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılığa rastlanmadı (Şekil 14).



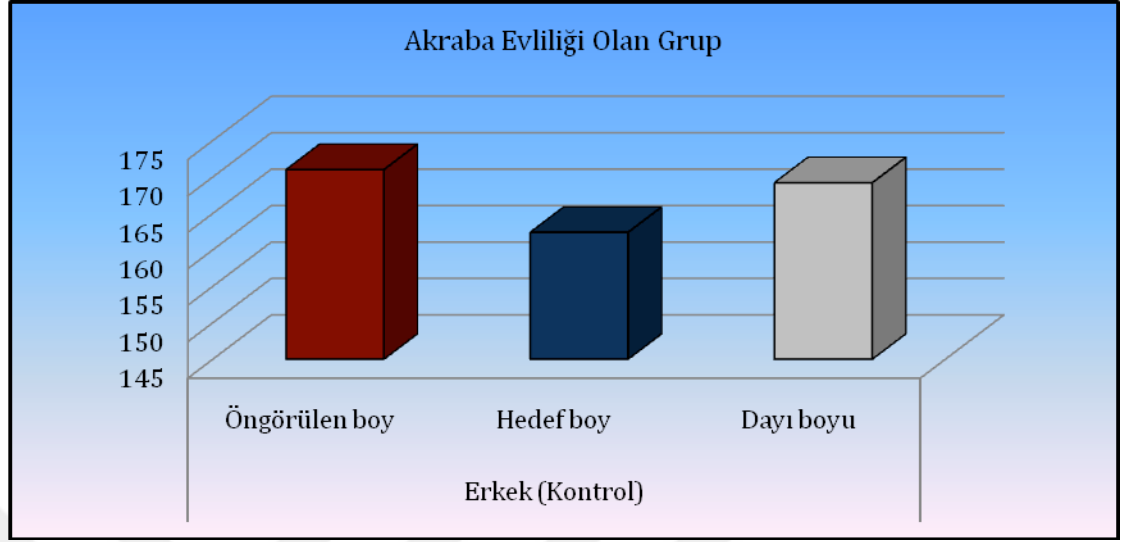
Şekil 15: Akraba evliliği olan vaka grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olan vaka grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı izlenmedi. Dayının boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değil idi. Hedef boy – Ö.B farkı ve dayının boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunmadı. (Şekil 15)



Şekil 16: Akraba evliliği olan kontrol grubu kızlarında öngörülen boy, hedef boy, hala boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olan kontrol grubunda kızların hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Halanın boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklılık göstermemekte idi. Hedef boy – Ö.B farkı ve hala boyu - Ö.B farkı kıyaslandığında, aralarında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmedi (Şekil 16).



Şekil 17: Akraba evliliği olan kontrol grubu erkeklerinde öngörülen boy, hedef boy, dayı boyu karşılaştırması

Akraba evliliği olan kontrol grubunda erkeklerin hedef boyu, öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunmadı. Dayının boyu öngörülen boydan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklılık göstermemekte idi. Hedef boy – Ö.B farkı ve dayının boyu - Ö.B farkı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmedi (Şekil 17).

TARTIŞMA

Boy kısalığı toplumun % 2-3' ünü etkileyen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, literatürde yaş grupları için sayısal dağılım açısından kız ve erkek çocuklar arasında boy kısalığı oranında belirgin fark gözlenmemektedir. Çalışmamıza alınan 101 boy kısalığı vakasının da %48,5' ini kız çocuklar (n=49), %51,5'ini erkek çocuklar (n=52) oluşturmaktaydı. Çalışma kapsamındaki çocukların en küçüğü 3 yaş, en büyüğü 18 yaş olmak üzere ortalama tanı yaşları 9,9 olarak hesaplandı.

Boy değerlendirilmesinde ve ön görülen boyun tahmininde, hedef boy hesabından daha üstün ölçütler olabileceği fikri çalışmamızın başlangıç noktasını oluşturdu.

2010 tarihinde yapılan bir çalışmada, boyun genetik potansiyele uyumunun denetimi, özellikle hafif boy sapması olan olgularda uyarıcı bir ölçüt özelliği göstermiş olup hedef boyun güvenilirliğinin her durumda aynı olmadığını öngörmektedir. Sözü geçen çalışmada boydaki sapmanın derecesi arttıkça boyun genetik potansiyelle uyumsuzluğunun arttığının kanıtlanmış olması özellikle boy kısalığı olması durumunda hedef boy olan güveni sarsmakta ve bu ölçüt dışında değerlendirme yöntemlerine gereksinim doğurmaktadır (63).

Çocuk endokrin poliklinik hastalarında boy kısalığı dağılımları, normal popülasyon için verilen oranlara uygunluk göstermemektedir. Kısa çocukların yorumlanmasında boy sapmasının yanı sıra boyun genetiğe uyumu da ihmal edilmemelidir. Bütün idiyopatik kısalar normal varyant özellik göstermemektedir. Bu yaklaşım, onların daha ayrıntılı incelenmesi ve tedavi yaklaşımları bakımından önem göstermektedir (63).

Dünya’da ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada normalin varyantı boy kısılıkları, en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (33,34). Çalışmamızda da en sık neden % 60,3 ‘lük oran ile normalin varyantı boy kısılıklarından oluşmaktadır. Normalin varyantı boy kısılıklarında hedef boyun, erişkin dönemde öngörülen boydan anlamlı farklılık göstermiyor oluşu; çalışmamıza alınan bireylerin çoğunluğunda nedenin normalin varyantı boy kısılığı olması, istatistiksel sonuçlarda anlamlılık oranını düşüren bir unsur oluşturmaktadır. Daha güçlü istatistiksel sonuçlar için olguların kesitsel olarak değerlendirildiği yeni çalışmalara gereksinim olabilir.

Literatürde erkeklerde yapısal; kızlarda ise ailevi boy kısılığının ön planda olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda ise erkeklerde ailesel boy kısılıkları %40,4’ lük oran ile (n=21) önde gelen neden iken; kızlarda idiopatik boy kısılığının %46,9’ luk oran ile (n=23) en sık neden olduğu görülmektedir. Bu durum çocuk endokrin polikliniğine yönlendirilen hastalarda boy kısılığı dağılımının, normal popülasyonla farklılık göstermesinden ileri gelebilir.

Çalışmanın konusu gereğince, akraba evliliği varlığının hala – dayı benzerliğini anlamlı oranda artırması beklenmektedir. Çalışmamızda akraba evliliği oranları %25 (vaka grubunda %27 – kontrol grubunda %20) olup ülkemiz için literatürde belirtilen %20 (İstanbul ve İzmir için %17 – köylerde %36)’ lik orana benzer idi.

Akraba evliliği olan ve olmayan gruplar cinsiyet ayrımı yapılmaksızın kıyaslandığında benzerlik açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak sadece erkek cinsiyet ele alındığında hem vaka hem kontrol grubunda dayı boyunun ön görülen boya hedef boydan daha yakın olduğu sonucuna varılmıştır. Kızlarda ise akraba evliliği olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Bu durum akraba evliliği olan ailelerde anne boyunun, hala boyuna oldukça yakın olması ve kızlarda boyun kalıtılabilirliğinin erkeklerden az olması ile açıklanabilir

(Tablo 2). Literatürde benzer bir karşılaştırma olmaması, yeni çalışmalar gereksinimini doğurmaktadır.

Sadece vaka grubu ele alındığında kızlarda hala boyu ‘hedef boy’ yerine kullanılabilmeyle birlikte, hedef boya herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.

Kontrol grubu kızlarına baktığımızda hala boyu ‘hedef boy’ yerine kullanılabilmeyle birlikte, hedef boya herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.

Akraba evliliği olan ve olmayan vaka grupları arasında kızlarda hala boyunun öngörülen boya benzerliği hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden anlamlı olarak farklı değildi.

Akraba evliliği olan ve olmayan kontrol grupları arasında hala boyunun öngörülen boya benzerliği hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden anlamlı olarak farklı değildi.

Çalışmamızda, kızlarda hedef boy - öngörülen boy farkı ve hala boyu-öngörülen boy farkı arasında anlamlı farklılık olmaması sonucuna ulaşılması ile kızlarda hala boyu ‘ hedef boy ’ yerine kullanılabilmeyle birlikte hedef boya herhangi bir üstünlüğü olmadığı yargısına varıldı. Boyun kalıtılabilirliğinin kadınlar arasında erkeklerden daha düşük olması kızlarda hala boyu, anne boyu ilişkisinin erkeklere göre zayıf olmasını açıklayabilir. Ayrıca çalışmaya alınan çocukların anne boyları ile hala boylarının benzer olması da sonucu etkilemektedir. Kızlarda en sık rastlanan nedenin çalışmamızda idiopatik etmenler oluşu da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir. 2011 yılında İtalyan bir ailede yapılan ‘boy kısalığı ve bozulmuş karbonhidrat homeostazı ile ilişkili IGF-1R mutasyonu ‘başlıklı bir çalışmada indeks vakalarda ve halalarında bozulmuş glukoz intoleransı ve boy kısalığına rastlanmıştır(60). Sözü geçen çalışmada indeks vakaların kız kardeşinde aynı oranda halaya benzerlik bulunmayışının da açıklanması için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca kızlarda öngörülen boyun dayı boyu ile korele olmasının açıklanabilmesi konu ile ilgili yeni araştırmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Vaka grubu erkeklerine bakıldığında, dayı boyunun öngörülen boy hedef boydan daha yakın olduğu görülmektedir. Kontrol grubu erkeklerinde de dayı boyunun öngörülen boyu kestirmede hedef boydan anlamlı oranda üstün olduğu görüldü.

Akraba evliliğinin boy kısalığı üzerine etkisi açısından bakıldığında erkeklerde akraba evliliği olan ve olmayan vaka grupları kıyaslandığında dayı boyunun öngörülen boy benzerliği akraba evliliği olan grupta hedef boyun öngörülen boy benzerliğinden daha fazla bulundu.

Akraba evliliği olan ve olmayan kontrol grupları kıyaslandığında erkeklerde dayı boyunun öngörülen boy benzerliği akraba evliliği olan grupta hedef boyun öngörülen boy benzerliğinden anlamlı olarak daha fazla bulunmuş olup hipotezimizi destekler niteliktedir.

Bütün olgular birlikte ele alındığında, erkeklerde dayı boyu hedef boy yerine kullanılabilmeyle birlikte, öngörülen boy tahmininde dayı boyunun değeri hedef boy hesabından üstündür. Literatürde yerli ve yabancı benzer bir çalışma olmaması nedeni ile çalışmamız bu alanda ilk örnek olup yeni ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim doğurmaktadır.

SONUÇLAR

1. Genel olarak bakıldığında kızlarda hedef boy - öngörülen boy farkı ve hala boyu-öngörülen boy farkı arasında anlamlı farklılık yoktu. Kızlarda hala boyu ‘ hedef boy ’ yerine kullanılabilmekle birlikte hedef boy a herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.

2. Bütün olgular birlikte ele alındığında erkeklerde dayı boyu hedef boy yerine kullanılabilmekle birlikte, öngörülen boy tahmininde dayı boyunun değeri hedef boy hesabından üstündür.

3. Sadece vaka grubu ele alındığında kızlarda hala boyu ‘ hedef boy ’ yerine kullanılabilmekle birlikte hedef boy a herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.

4. Vaka grubu erkeklerine bakıldığında dayı boyunun öngörülen boy a hedef boydan daha yakın olduğu görülmektedir.

5. Kontrol grubu kızlarına baktığımızda hala boyu ‘ hedef boy ’ yerine kullanılabilmekle birlikte hedef boy a herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.

6. Kontrol grubu erkeklerinde ise dayı boyunun öngörülen boyu kestirmede hedef boydan anlamlı oranda üstün olduğu görüldü.

7. Çalışmamızda akraba evliliği oranları %25 (vaka grubunda %27 – kontrol grubunda %20) olup ülkemiz için literatürde belirtilen %20 (İstanbul ve İzmir için %17 – köylerde %36)’ lik orandan yüksek idi.

8. Akraba evliliğinin boy kısalığı üzerine etkisi açısından bakıldığında akraba evliliği olan ve olmayan vaka grupları kıyaslandığında dayı boyunun

öngörülen boya benzerliği akraba evliliği olan grupta hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden daha fazla bulundu.

9. Akraba evliliği olan ve olmayan vaka grupları arasında hala boyunun öngörülen boya benzerliği hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden anlamlı olarak farklı değildi.

10. Akraba evliliği olan ve olmayan kontrol grupları kıyaslandığında dayı boyunun öngörülen boya benzerliği akraba evliliği olan grupta hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden anlamlı olarak daha fazla bulundu.

11. Akraba evliliği olan ve olmayan kontrol grupları arasında hala boyunun öngörülen boya benzerliği hedef boyun öngörülen boya benzerliğinden anlamlı olarak farklı değildi.

12. Genel olarak bakıldığında çalışmamızda idiyopatik boy kısalıkları % 39,6 (n=40), ailesel boy kısalıkları % 36,6 (n=37), yapısal boy kısalıkları %23,7 (n= 24) oranında saptandı.

13. Sadece erkek olgular değerlendirildiğinde ailesel boy kısalıkları %40,4 (n=21), idiyopatik boy kısalıkları %32,6 (n=17), yapısal boy kısalıkları %26,9 (n=14) olarak hesaplandı.

14. Sadece kız vakalar ele alındığında idiyopatik boy kısalıkları %46,9 (n= 23), ailesel boy kısalıkları % 32,7 (n=16), yapısal boy kısalıkları %20,4 (n=10) oranında bulundu.

ÖZET

Kısa boy, genetik ve çevre faktörlerinin kontrolü altında olup genel popülasyonun % 2-3' ünü etkileyen önemli bir sorundur. Boyun genetik potansiyele uyumunun değerlendirilmesinde, özellikle boy kısalığı olan olgularda normalden sapmanın derecesi arttıkça hedef boyun güvenilirliğinin azalması; bu ölçüt dışında değerlendirme ölçütlerine gereksinim doğurmaktadır. Söz konusu ölçütlerin saptanması amaçlı çalışmalar, patolojik olmayan boy kısalıklarının etiyolojisinin açıklanmasında yer alan klinik güçlüğü aşılmasına da yardımcı olabilir.

AMAÇ: Bu çalışmada erişkin boyuna ikinci derece akraba boylarının etkisinin ne düzeyde olduğunu araştırılması amaçlanmıştır.

HASTA SEÇİMİ VE METOT: Hasta grubu genetik boy kısalığı olan, idiopatik boy kısalığı olan, boy kısalığı olmayan ancak hedef boyya göre aşağı persantilde kalan hala ve dayısı olan 3 yaş üzeri hastalardan oluşturuldu. Yaş, cinsiyet, ağırlık (kg), boy (cm), hedef boy, ön görülen boy, kemik yaşı, puberte evrelemesi, anne boyu, baba boyu, hala boyu, dayı boyu, anne mens yaşı hasta bilgi formuna kaydedildi. Anne ve baba arasında akraba evliliği varlığı sorgulandı. Bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, büyüme gelişmesinin izlenmesi açısından genel çocuk polikliniğine başvuran, yaşları hasta grubu ile benzer olan 43 sağlıklı, üç yaş üzeri çocuk da kontrol grubu olarak ele alındı. Çalışmaya alınan 101 boy kısalığı vakası; boy, tartı, kemik yaşı, hedef boy, öngörülen boy, hala-dayı boyları açısından karşılaştırıldı.

Demografik özellikler ve aile bilgileri açısından her iki grup karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

SONUÇ: Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak idiyopatik boy kısalıkları % 39,6 (n=40), ailesel boy kısalıkları % 36,6 (n=37), yapısal boy kısalıkları %23,7 (n= 24) oranında saptandı. Çalışmaya alınan erkeklerde farklı açılardan bakıldığında (vaka, kontrol, akraba evliliği varlığı) dayı boyu öngörülen boyu hedef boydan daha yakın ya da hedef boy ile eşdeğer bulundu. Kızlarda ise hala boyu hedef boyu göre öngörülen boyu kestirmede üstünlük gösteremese de hedef boyu olumlu kestirim yapılamadığı görüldü. Yine kızlarda hala boyu ve dayı boyu da öngörülen boyu kestirmede hedef boy yerine kullanılabilir.

TARTIŞMA: Boy kısalığı durumunda ‘ hedef boy ’ ölçütünün tek başına güvenilir olmadığı, öngörülen boydan sapmanın yanı sıra genetiğe uyumluluğun değerlendirilmesinde; öngörülen boyun kızlarda hala (ve dayı) boyu, erkeklerde ise dayı boyu ile korele olduğu istatistiksel olarak gösterildi. Akraba evliliği varlığında korelasyonun erkeklerde daha belirgin olmak üzere arttığı izlendi. Klinik çalışmada bu verilerle özellikle patolojik olmayan boy kısalığı durumunda ulaşılacak erişkin boy kestiriminde hedef boy ölçütüne yardımcı olarak ikinci derece akraba boylarının kullanılabileceği düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER : Boy Kısalığı, Hedef Boy, Ailesel Faktörler

ABSTRACT

Short stature, affecting 2-3 % of general population, is an important subject of pediatric endocrinology policlinics. It has shown that estimating the compatibility to the genetics in particularly short statute cases, reliability of the mid-parental target height decreases as the degree of deviation from normal increases. This fact requires new measures at evaluating short stature. In this study, it is aimed to detect the effect of second degree relatives' heights to adult stature. In this study, 101 patients, aged three or more years, with ISS, genetic SS and not short stature but lower stature to target stature were scrutinized as case group. It has taken 43 healthy children, aged three or more years, as control group. Two of the groups were compared with demographic values. In this study, similar to the literature, it has shown that cases have ISS % 39,6 (n=40), genetic SS % 36,6 (n=37), constitutional SS %23,7 (n= 24). In the boys of the study, from different distances (case/control groups, presence of consanguineus marriage), maternal uncle height proven to be more valuable or equivalent at predicting adult height. In the girls of the study whereas paternal aunt height is not superior to target height at predicting adult height, it has shown that mid-parental target height could not predict adult height exactly. Nevertheless in girls, both paternal aunt and maternal uncle height could be used at predicting adult height. For all cases, at the existence of consanguineus marriage; especially in boys the relation becomes more stronger. As a result of this, it is thought that second degree relative heights could be used while predicting adult stature in addition to mid-parental target stature, particularly in short stature cases except the pathologic ones.

Further studies required to improve the clinical approach to diseases associated with or think to be associated with short stature and to clarify the etiology of short stature.

KEY WORDS : Short stature, Mid- parental Target Height, Familial Factors

KAYNAKLAR

1. Hay William W, Levin Myron J, Sondheimer Judith M ve ark. Current Pediatri Tanı ve Tedavi, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013, 945 – 951
2. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003, 65-78
3. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S. Jones PR, White EM ve Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990, Arch Dis Child 1995; 73: 17 – 24
4. Locey KA, Parkin JM. Causes of Short Stature, A community study of children in New Castle – upon Tyne. Lancet 1974; 1:42 – 45
5. Cantez T, Baysal SU, Ömeroğlu Eker R ve ark. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, 2003, 83 – 89
6. Neyzi O, Ertuğrul T ve ark. Pediyatri, Nobel Tıp Kitabevleri, 4. Baskı, İstanbul, 2010, 1:137-149
7. Anonim. Dictionary. <http://www.answers.com/topic/stature>, 2004, Erişim tarihi: 03.11.2012
8. Kalkan S. Kısa boyluluğu Etkileyen Genetik Faktörlerin incelenmesi, Fırat Ünv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Yüksek Lisans Tez Çalışması, Elazığ, 2005
9. Deng H, Xu F, Liu Y, Shen H, Deng H, Huang Q, Liu Y, Conway T, Li J, Davies KM, Recker RR. A whole-genome linkage scan suggests several genomic regions potentially containing QTLs underlying the variation of stature. Am J Med Genet 2002; 113: 29- 39.
10. Sinclair D. Human Growth after Birth. Oxford University Press. Fifth Edition, 1989, P:63-70-160-161.
11. Barker DJ. The development origins of adult disease. J AM Coll Nutr 2004; 23: 588-95.

12. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics* 2011; 6: 838-842.
13. Rantakallio P. A follow-up study up to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(5): 747-753.
14. Kusin JA, Kardjati S, Houtkooper JM, Renqvist UH. Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth. *Lancet* 1983; 340(8820): 623-626.
15. Ijzerman RG, Stehouwer CD, van WeckBenbruch MM, de Geus EJ, Boomsma DI. Intra-uterin and genetic influences on the relationship between size at birth and height in later life: analysis in twins. *Twin Res* 2001; 4(5): 337-343.
16. Niesler B, Fischer C, Rappold GA. The human SHOX mutation database. *Hum Mutat* 2002; 20: 338-341.
17. Neyzi O, Ertuğrul T ve ark. *Pediyatri, Nobel Tıp Kitabevleri*, 4. Baskı, 2010, 2:79-86
18. Sağlam M, Aştı RV, Özer A. *Genel Histoloji. Yorum Matbaacılık Sanayii*, 1997, S: 202-203.
19. Peck MN, Lundberg O. Short stature as an effect of economic and social conditions in childhood. *Soc Sci Med* 1995; 41(5): 733-738.
20. Silventonien K, Lahelma E, Rahkonen O. Social background, adult body-height and health. *Int J Epidemiol* 1999; 28(5): 911-918.
21. Pine DS, Cohen P, Brook J. Emotional problems during youth as predictors of stature during early adulthood: results from a prospective epidemiologic study. *Pediatrics* 1996; 97: 856-863.

22. Silventonien K, Sammalisto S, Perola M, Boomsma D, Cornes BK, Davis C, Dunkel L, de Lange M, Harris JR, Hjelmborg JVB, Luciano M, Martin NG, Mortensen J, Nistico L, Pedersen NL, Skytthe A, Spector TD, Stazi MA, Willemsen G, Kaprio J, Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res*, 2003; Vol. 6, No. 5: 399-408.
23. Coşkun T. Kale G. Yurdakök M. ve ark. Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları, Güneş Tıp Kitabevleri, 1. Baskı, 2009, 249 - 255
24. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001; 44: 87-93
25. Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001; 280: R 1483-1487
26. Kojima M, Hosada H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acilated peptide from the stomach. *Nature* 1999; 402: 656 - 661.
27. Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E. Endocrine and non- endocrine actions of ghrelin. *Horm Res* 2003; 109-117.
28. Kurtoğlu S. Boy Kısallıkları Ders Notları, Erciyes Üniversitesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma B.D., 2012
29. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: Growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *TEM Vol.* 11, 2000; No. 6: 227-230.
30. Grigelioniene G, Eklöf O, Ivarsson SA, Westphal O, Neumeyer L, Kedra D, Dumanski J, Hagenas L. Mutations in short stature homeobox containing gene (SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. *Hum Genet* 2000; 107: 145-149.
31. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, Fantasia D, Franchi PG, Rinaldi MM, Scarano G, Concolino D, Giannotti A, Verrotti A, Chiarelli F, Calabrese G, Palka G, Deletion of the SHOX gene in patienets with short stature of unknown cause.

Am J Med Genet 2003; 119A: 293-296.

32. Kayıran Genç P. Taymaz T. Kayıran S. M. Memioğlu N. Taymaz B. Gürakan B. Türkiye'nin üç farklı bölgesinde ilköğretim okulu öğrencilerinde kilo fazlalığı, obezite ve boy kısalığı sıklığı, Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2011; cilt 45, sayı:1
33. Bhadada SK, Agrawal NK, Sing SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. Indian J Pediatr 2003; 70: 545- 7.
34. Topal Y. Teziç T. Topal H. Karacan C. Bir referans merkezindeki boy kısalığı vakalarının değerlendirilmesi. Yeni Tıp Dergisi 2002; 19: 138- 41.
35. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In: Lifshitz F. (ed). Pediatric Endocrinology. 4th edition. Newyork: Marcel- Dekker; 2004, 1- 18.
36. Lindsay R, Feldkamp M, Haris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125: 29- 35.
37. Atalar Y, Beyazova U, Ülkü N, et al. Ankara ili 8707 ilkokul 1. sınıf öğrencisinde boy kısalığı prevalansı ve etiyolojik faktörleri. İst Çocuk Klin Derg 1992; 27: 23- 7.
38. Demirel F. Bideci A. Çamurdan M. Orhun Arga M. Cinaz P. Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 39- 43.
39. Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Boy kısalığının etiyolojik dağılımı: 1013 vakanın incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 205- 13.
40. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, Lavo B. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. J Intern Med 1992; 231: 403- 6.
41. Lippe BM, Saenger PH. Turner Syndrome. İçinde: Sperling MA ed. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002, 519- 64.

42. Krupa B. Evaluation of bone mineral density and selected metabolic markers of bone in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Ann Acad Med Stetin* 2000; 46: 165- 76.
43. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 15: 851- 6
44. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, et al. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002; 18: 510- 9.
45. Kurtoğlu S. Çinko ve büyüme. *Erciyes Tıp Dergisi* 2000; 22: 1- 6.
46. Sayeg Porto MA, Oliveira HP, Cunha AJ et al. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1121- 8.
47. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplemetation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993; 123: 65- 9.
48. Zorc JJ, Alpern ER, Brown LW, Loomes Kathleen M, Marino Bradley S, Mollen CJ, Raffini LJ, Scwatz's Clinical Handbook of Pediatrics, fifth edition, 2013, S:764-765
49. MacGillivray MH. Disorders of growth and development In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism* (4th ed). New York: McGrawHill, Inc, 2001, 1265-1316.
50. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed). Philadelphia: W. B. Saunders Co 1998, 1427-1505.
51. Rosenfeld RG and Cohen P. Disorders of growth hormone /insülin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders Co, 2002, 211-88.

52. Urbach, AH, GartnerG, Malatacks, et al. Linear growth following pediatric liver transplantation. *Amer J Dis Child* 1987; 141: 547-9
53. Codoner-Franch P, Bernard O and Alvarez F, Long-term follow- up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatr* 1994; 124: 368-73.
54. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR, Adult stature and risk of cancer. *Cancer Res* 1988; 48(6): 1658-62.
55. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM, Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001; 23(2): 313-42.
56. Hebert PR, Ajani U, Cook NR, Lee IM, Chan KS, Hennekens CE. Adult height and incidence of cancer in male physicians (United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8(4): 591-7.
57. Okasha M, Gunnell D, Holly J, Smith GD. Childhood growth and adult cancer. *Best practice & research clinical endocrinology and metabolism* 2002; Vol. 16, No. 2: 225-41.
58. Kliegmann RM, Stanton BF, JW St GEME et al. *Nelson Textbook of Pediatrics, Nineteenth Edition International Edition*, 2011, S:1879
59. Ertuğrul T, Neyzi O ve ark. *Pediyatri, Nobel Tıp Kitabevleri*, 4. Baskı ,İstanbul, 2010, 19:1513-1520
60. Mohn A, Marcovecchio ML, de Giorgis T, Pfaeffle R, Chiarelli F, Kiess W., An insulin-like growth factor-I receptor defect associated with short stature and impaired carbohydrate homeostasis in an Italian pedigree, *Horm Res Paediatr*, 2011; 76(2):136-43.
61. Müsebeck J, Mohnike K, Beye P, Tönnies H, Neitzel H, Schnabel D, Grüters A, Wieacker PF, Stumm M, Short stature homeobox-containing gene deletion screening by fluorescence in situ hybridisation in patients with short stature.

Eur J Pediatr, 2001, sayı :160, 561-565.

62. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB, Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2001; Vol. 85, No.1: 245-249.
63. Alaçakır N, Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik özellikleri, genetik boy potansiyellerinden sapma dereceleri ve tanısal dağılımları [Anthropometric characteristics, deviation degree of genetically height potentials and diagnostical distributions of short stature cases without chronic systemic disease admitted to endocrinology policlinic] , Doktora Tez Çalışması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , 2010.