



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

İDİYOPATİK BOY KISALIKLARININ ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İrem Önal Özen

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Feyza Darendeliler

İSTANBUL

2020



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

İDİYOPATİK BOY KISALIKLARININ ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İrem Önal Özen

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Feyza Darendeliler

İSTANBUL

2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma Feyza Darendeliler'e,

Tez çalışmam süresince yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Firdevs Baş'a,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan ve asistanlık yıllarımı çok daha güzel kılan başta eş kudemlerim Medis, Pınar, Muhammed, Osman, Meltem, Mehmet, Zeynep; çok sevgili asistan arkadaşlarım Süeda, Deniz, Buket ve Ayşe'ye,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sevgili uzmanlarıma,

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

Üniversite yıllarımdan itibaren birlikte yürüdüğüm; sevgisini ve desteğini hep hissettiğim, tez sürecimde veri toplarken büyük yardımı olan sevgili eşim Yalçın Deniz Özen'e,

İçtenlikle teşekkür ediyorum.

Dr. İrem Önal Özen

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR	IV
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. BÜYÜME.....	7
2.1.1. Normal Büyüme.....	7
2.1.2. Yüzyılın Eğilimi.....	9
2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	9
2.2.1. Öykü.....	10
2.2.2. Fizik Muayene	10
2.2.3. Ölçüm Alınması	10
2.2.4. Ölçümlerin Yorumlanması.....	12
2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ	22
2.3.1. BH/IGF-1 Aksı.....	22
2.3.2. BH ve BH Sinyal İletimi.....	23
2.3.3. IGF1-2 ve IGF Sinyal İletimi.....	24
2.3.4. Normal Popülasyonun Boyunun Genetik Regülasyonu.....	24
2.4. BOY KISALIKLARI	25
2.4.1. Boy Kısallıklarına Tanısal Yaklaşım	26
2.4.2. İdiyopatik Boy Kısallıkları.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. GRUBUN TANIMLANMASI	34
3.2. DOSYALARIN İNCELENMESİ VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ	35
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE SDS HESAPLAMALARI.....	36
3.4. KEMİK YAŞI VE ÖNGÖRÜLEBİLEN ERİŞKİN BOY HESAPLAMALARI.....	37
3.5. PUBERTE EVRELERİ	37

3.6. YILLIK BÜYÜME HIZININ HESAPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	37
3.7. LABORATUVAR VERİLERİ.....	38
3.8. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	38
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
3.10. ETİK KURUL ONAYI	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Tüm Olguların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	40
4.2. Tüm Olguların Başvuru Anındaki Fizik Muayene, Antropolojik Özelliklerinin İncelenmesi.....	44
4.3. Tüm Olguların Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının ve Radyolojik Özelliklerinin İncelenmesi.....	47
4.4. Tüm Hastaların Son Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi	51
4.5. Pubertesi Tamamlanan Hastaların İncelenmesi.....	54
4.6. Erişkin Boya Ulaşan Hastaların İncelenmesi	61
4.7. Geç Puberteli Ailevi Boy Kısalmaları Grubundaki Olgular	69
4.8. Puberte Başlangıcı Bilinmeyen Ailevi Boy Kısalmaları Grubundaki Olgular.....	71
4.9. Geç Puberteli Ailevi Olmayan Boy Kısalmaları Grubundaki Olgular.....	72
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER	92
Ek-1: Hasta takip formu	92
Ek-2. Etik Kurul Onayı.....	93
Ek-3. Özgeçmiş	94

KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- ACAN:** Aggrecan
- BAD:** Bcl-2 agonist of cell death
- BH:** Büyüme Hormonu
- BHE:** Büyüme Hormonu Eksikliği
- BHUT:** Büyüme Hormonu Uyarı Testi
- CNV:** Copy Number Variation
- ÇEDD:** Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği
- DEHAB:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
- ER- α :** Estogen Receptor- α
- ESPE:** European Society of Pediatric Endocrinology
- FGF3:** Fibroblast Growth Factor 3
- GHP:** Growth Hormone Binding Protein
- GHR:** Büyüme Hormonu Reseptörü
- GHRH:** Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
- GIANT:** The Genetic Investigation of Anthropometric Traits
- GLUT4:** Glukoz Transporter Tip 4
- GnRH:** Gonadotropin releasing hormone
- IGF-1:** İnsülin Like Growth Factor 1
- IGF-2:** İnsülin Like Growth Factor 2
- IGFBP3:** Insulin Growth Factor Binding Protein 3
- IHH:** Indian Hedgehog Signaling Molecule
- IRS:** Insulin Receptor Substrates
- İBK:** İdiyopatik Boy Kısaldığı
- JAK-2:** Janus Kinaz 2

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MR: Manyetik Rezonans

NPPC: Natriuretic Peptide C

NRP2: Neuropilin 2

OY: Oturma Yüksekliği

ÖEB: Öngörülebilir erişkin boy

PAR1: Protease Activated Receptor

PI3K: Fosfatidilinozitol-3 Kinaz

SDS: Standart Derivasyon Skoru

SGA: Small for Gestational Age

SHOX: Short Stature Homeobox Gene

SSTR: Somatostatin Reseptör

sT4: Serbest tiroksin

STAT: Signal Transducers and Activators of Transduction

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VKI: Vücut Kitle İndeksi

WES: Whole Exome Sequencing

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo1. Yaşlara göre yıllık büyüme hızları.....	20
Tablo2. Kemik yaşına göre çocuğun erişkin boy durumu.....	22
Tablo3. Boy kısalığı etiyojisi.....	26
Tablo4. Boy kısalığında ilk basamak tetkikler.....	27
Tablo5. Büyüme hormonu uyarı testleri.....	27
Tablo6. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	34
Tablo7. Çalışmaya dahil edilen olguların seçim akış şeması.....	35
Tablo8. Olguların genel özellikleri.....	41
Tablo9. Olguların ebeveyn boyları, hedef boy ve ÖEB değerleri.....	43
Tablo10. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları ve antropolojik ölçümler.....	46
Tablo11. Tüm olguların laboratuvar bulguları.....	49
Tablo12. Tüm hastaların son vizitteki yaş ve puberte evreleri.....	51
Tablo13. Tüm hastaların son vizitteki boy ve boy ilişkili verileri.....	52
Tablo14. Pubertesi tamamlanan olguların başvuru anındaki boyları.....	54
Tablo15. Pubertesi tamamlanan olguların puberte başlangıç verileri.....	56
Tablo16. Pubertesi tamamlanan olguların puberte zirvesindeki büyüme verileri.....	57
Tablo17. Pubertesi tamamlanan olguların puberte sonundaki verileri.....	59
Tablo18. Erişkin boya ulaşan olguların başvuru anındaki boyları.....	62
Tablo19. Erişkin boya ulaşan olguların puberte başındaki verileri.....	63
Tablo20. Erişkin boya ulaşan olguların puberte zirvesindeki verileri.....	65
Tablo21. Erişkin boya ulaşan olguların puberte sonundaki verileri.....	66
Tablo22. Erişkin boya ulaşan olguların son vizit verileri ve başvuru anındaki boy, hedef boy, ÖEB ile karşılaştırılması.....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil1. Doğum öncesi ve doğum sonrası büyüme ve büyüme hızları.....	8
Şekil2. Herpenden stadiyometresi.....	11
Şekil3. Tanner-Marshall Evrelemesi.....	13
Şekil4. Kızlarda puberte gelişim basamakları.....	14
Şekil5. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri.....	15
Şekil6. 0-3 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri.....	16
Şekil7. 2-18 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri.....	17
Şekil8. Kız (üstte) ve erkeklerde (altta) VKİ eğrileri.....	18

ÖZET

İdiyopatik Boy Kısalmalarının Etiyolojik Değerlendirmesi

Giriş: İdiyopatik boy kısalıkları (İBK) boy kısalıklarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Genetik analiz yöntemlerinin gelişmesi ile İBK tanısıyla takip ettiğimiz hastaların etiyojileri saptanabilmektedir.

Amaç: Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde İBK tanısıyla düzenli takip edilen olguların geriye dönük olarak incelenerek büyüme profillerinin değerlendirilmesi ve altta farklı bir neden yatıyor olabilecek olguların belirlenmesi

Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza boy kısalığına neden olabilecek kronik hastalığı olmayan, gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı normal olan, term, malnütrisyonu olmayan, büyüme hormon eksikliği olmayan toplam 78 hasta dahil edildi ve dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olguların başvuru anındaki, puberte başı – zirvesi - sonundaki ve son vizitteki antropometrik verileri, laboratuvar bulguları, ebeveyn boyları, aile öyküleri kayıt edildi. Olgular ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları olarak ikiye bölünerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki erişkin boyula ulaşan olgular (n=26) değerlendirildiğinde başvuru anındaki boy SDS ortalaması $-2,69 \pm 0,66$ ve son boy standart deviasyon skoru (SDS) ortalama $-1,79 \pm 0,47$ saptandı. Boy SDS kazancı ortalama $0,85 \pm 0,7$ SD idi. Erişkin boy SDS'leri hedef boy SDS'lerinden ortalama $0,33 \pm 0,57$ SD geride kalmıştı. Ailevi boy kısalıkları kendi büyüme eğrilerine paralel gidip hedef boy SDS'lerini yakalarken, ailevi olmayan boy kısalıklarının genellikle -2 SD üzerine çıktığı fakat genetik potansiyellerini yakalayamadıkları görüldü. Puberte başlangıç yaşı kızlarda ortalama $11,61 \pm 0,84$ yıl ve erkeklerde $12,66 \pm 0,94$ yıl saptanmıştır ve sağlıklı çocuklara göre gecikmiştir. Puberte başı boy SDS'leri başvuru anındaki boy SDS'lerinden düşük saptanmıştır. Olguların başvuru anındaki özelliklerini değerlendirdiğimizde ise %19,2'sinde minimal dismorfik özellikler mevcuttu. Bütün gruplarda başvuru anında oturma yüksekliği SDS ortalaması -2 'nin altında saptandı. Oturma yüksekliği/boy SDS çoğunlukla normal aralıkta idi; sadece 5 olgununki patolojikti. İnsülin Like Growth Factor 1 (İGF1) düzeyi SDS'si ortalama $0,25 \pm 1,33$ saptandı. IGF1 düzeylerinin %10,3'ünün (n=8) $+2SD$ ve üstünde; %14,1'inin (n=11) ise $-2SD$ ve altında olduğu görüldü.

Sonuçlar: Bir sendroma tam oturmeyen dismorfik bulgular, vücut oranlarındaki hafif bozukluklar, İGF1 düzeylerindeki sapmalar etiyojistik açıdan anlamlı olabilir. Büyüme

profillerini değerlendirdiğimizde ise asıl patolojinin prepubertal dđnemden kaynaklandığı dđřđnđlmektedir. Bu da dđzenli bđyđme izleminin ۆnemini gđstermektedir. İBK'nin erken tanınması halinde tedavi ile puberte başlangıç boyu daha kabul edilebilir bir dđzeye çekilebilir ve erişkin boyun daha iyi olması sağlanabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik boy kısalığı, puberte, bđyđme profili, genetik, etiyoloji



ABSTRACT

Etiological Evaluation Of Idiopathic Short Stature

Introduction: Idiopathic short stature (ISS) constitutes nearly 80% of short stature cases. As the genetic analysis methods evolve, we are able to determine the underlying etiologies for the patients once diagnosed as ISS.

Aim: This retrospective study aims to evaluate growth profiles of patients who were followed in İstanbul University İstanbul Medical Faculty Pediatric Endocrinology Department with ISS diagnosis, and also to investigate the cases with possible underlying etiologies for short stature.

Materials and Methods: In our study, we included 78 patients who do not have a chronic disease that may affect their height status, are born with appropriate weight for gestational age, are not pre/post term, without malnutrition, and do not have growth hormone deficiency. Data are derived from patient files retrospectively.

Patients anthropometric measurements at presentation, at beginning-peak-end of puberty, and at last visit, laboratory features, parental heights and family histories were recorded from the files. Patients were divided into two groups as familial and non-familial short stature for comparison.

Results: In this study, among the patients who reached adult height(n:26) mean height SDS at presentation was found to be -2.69 ± 0.66 and mean final height SDS was -1.79 ± 0.47 .

Height SDS mean gain was 0.85 ± 0.7 SD. Mean value for adult height SDS was 0.33 ± 0.57 SD shorter than target height SDS. Familial short stature group followed their growth curve parallelly and reached their target height SDS, whereas non-familial short stature group did not reach their genetic potentials though they grew above -2 SD level. The mean age of puberty was 11.61 ± 0.84 years for girls and 12.66 ± 0.94 years for boys, and for both sexes it was delayed compared to the normal population. The height SDS at onset of puberty was found to be lower than the height SDS at presentation. Minimal dysmorphic features were detected in 19.2 % of the patients at presentation. For all groups sitting height was below -2 SDS at presentation with normal sitting height/height SDS. However 5 children had this value below -2SD. The mean Insulin Like Growth Factor 1 (IGF1) SDS level was 0.25 ± 1.33 . In 10.3% patients(n:8) IGF1 levels were above +2 SDS and 14.1% of the patients (n:11) had IGF1 levels below -2 SDS.

Conclusion: Dysmorphic features that do not point to a specific syndrome, mild disturbances in body proportions and deviations in serum IGF1 levels might have etiological significance. Evaluation of growth profiles demonstrates the main pathological process takes place in prepubertal period. This proves the importance of regular growth monitoring. When diagnosed early, better adult height may be reached with the help of therapy in ISS. More research needs to be done on this subject.

Keywords: Idiopathic short stature, puberty, growth profile, genetics, etiology



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Boy kısılıkları çocuk doktoruna başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Boy kısılıkları etiyolojik olarak üç ana grupta sınıflandırılmaktadır: primer büyüme bozuklukları, sekonder büyüme bozuklukları ve idiyopatik boy kısılıkları. Primer boy kısılıkları intrinsik nedenlere bağlı etiyolojileri içerirken sekonder büyüme bozuklukları genellikle postnatal başlayan ve büyümeyi etkileyen olumsuz durumları içerir [1]. Boy kısılığına sebep olabilecek hormonal, psikolojik bir hastalığın ve malnütrisyonun yokluğunda, kişi gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlıklı ve vücut oranları normal ise boyunun -2 SD ve altında olması halinde idiyopatik boy kısılığından söz edilir. Çalışmamızın konusu olan idiyopatik boy kısılıkları European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE)'nin 2007 sınıflamasına göre ailevi ve ailevi olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup da kendi içlerinde puberte başlangıçlarına göre; normal puberteli, geç puberteli, henüz pubertesi başlamamış ve puberte yaşı bilinmeyen olarak dörde ayrılmaktadır. Ailevi ve ailevi olmayan ayrımı ise çocuğun boyunun hedef boy SDS'sine uygun aralıkta olup olmamasıyla belirlenmektedir [2].

İdiyopatik boy kısılıklarının etiyolojisi halen net olarak bilinmemektedir ve aslında günümüz tetkikleri ile tespit edilemeyen durumlardan ve birçok genetik varyasyondan oluşmaktadır. Son yıllarda teknolojiye ilerlemelerle birlikte büyüme hormonu – insülin like growth factor 1 (BH-IGF1) aksı ve büyüme plağı fizyolojilerinde değişikliklere sebep olan genetik mutasyonlar saptanmıştır. Fakat hala sebebi açıklanamayan “idiyopatik” kalan bir kısım vardır. Çalışmalar arttıkça bunların da açıklanabileceği düşünülmektedir [3]. Copy Number Variation (CNV) ve Whole Exome Sequencing (WES) gibi tekniklerle İBK tanılı yaklaşık %25-40 hasta moleküler tanı almışlardır [4].

İdiyopatik boy kısılıklarına, tanımı gereği, tanımlanmamış BH-IGF1 aks bozuklukları ve tanımlanmamış ya da fark edilmemiş hafif iskelet displazileri de dahildir. 2014'ta yayınlanan Flectner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İBK tanılı hastaların detaylı incelendiğinde %22'sinde iskelet displazisi bulguları saptanmıştır. Aile de etkilenmişse bu oran %33'e kadar çıkabilmektedir [5]. İdiyopatik boy kısılıklarının bu heterojen yapısı nedeni ile BH tedavisine yanıt çok değişkendir. Etiyolojinin anlaşılması tedavinin etkinliğini de arttıracaktır [3].

İdiyopatik boy kısılıklarındaki asıl çelişki klinik bulgular ve semptomlar destekleyici olmadığından hangi hastaların genetik incelemeyi hak ettiğini saptamaktır.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği’imizde idiyopatik boy kısalığı tanısı ile düzenli takipli hastaların değerlendirilerek hem idiyopatik boy kısalığının doğal seyri incelenmesi hem de genetik incelemeyi hak edenlerdeki ayırıcı özelliklerin saptanması amaçlanmıştır. Seçilen hastalardan WES yapılması planlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÜYÜME

Çocukluk, döllenme (konsepsiyon) anından başlayan ve ergenliğin tamamlanmasına kadar devam eden bir süreçtir. Tek hücre olarak yaşama başlayan insan yavrusu haftalar, aylar ve yıllar boyunca büyür, gelişir; birçok karmaşık becerileri yapabilen, soyut düşünebilen, düşüncelerini ifade edebilen, kişilik sahibi bir erişkin durumuna gelir.

Büyüme, organizmadaki hücre sayısının ve hücrelerin büyüklüğünün artması ile ilgilidir. Gelişme ise hücre ve dokuların yapı ve bileşimindeki değişimler sonucu biyolojik işlevlerin kazanılmasını ifade eder.

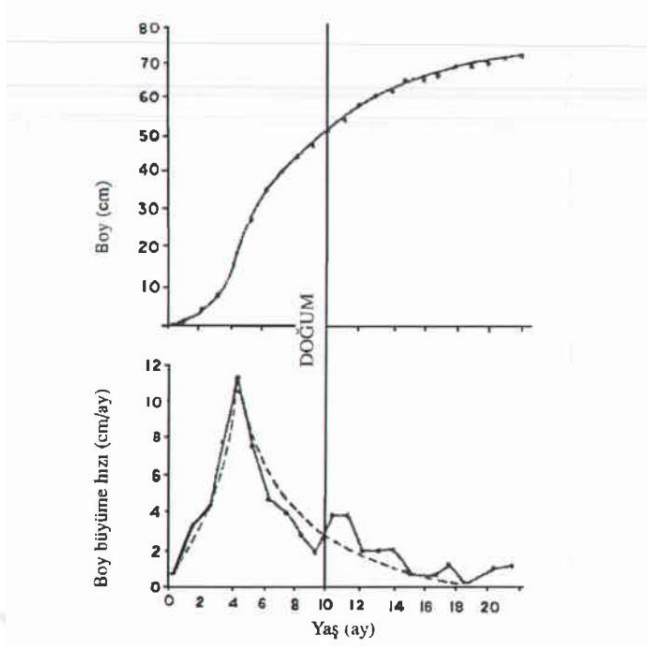
Çocuk organizmasını erişkinden ayıran en önemli özellik; sürekli bir büyüme, gelişme ve değişim içinde olmasıdır. Çocuğun sağlığını bozan durumlar büyüme ve gelişme sürecini etkiler.

‘Sağlıklı çocuk’ hastalık belirtileri göstermeyen, kronolojik yaşına uygun bir vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zeka gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır. Sağlık durumunun değerlendirilmesi daima farklı yaşlardaki normal çocukların anatomik ve fizyolojik özelliklerine göre yapılır.

Büyüme bozuklukları en sık pediatriste başvuru nedenlerinden biridir. Büyümedeki sapmaların anlaşılabilmesi için önce normal büyümenin bilinmesi gerekmektedir [6].

2.1.1. Normal Büyüme

Büyüme; fetal, süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik olmak üzere fazlara ayrılabilir ve her fazda büyüme etkileyen faktörler farklıdır. Fetal dönem, ikinci trimesterde 62 cm/yıl ve üçüncü trimesterde 48 cm/yıl büyüme hızı ile, insanın ömrü boyunca en hızlı büyüdüğü dönemdir. Doğum öncesi ve sonrası büyüme ve büyüme hızları Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil1. Doğum öncesi ve doğum sonrası büyüme ve büyüme hızları [6]

Fetal büyümeyi yöneten asıl endokrin faktörler insülin, IGF-1 ve IGF-2'dir; bunların kordon kanındaki konsantrasyonları doğum boyu ile orantılıdır. Plasental fonksiyon ve maternal beslenme ise bu dönemde büyümeyi etkileyen en önemli diğer faktörlerdir. İntrauterin hayattaki büyümede BH'nin minimal etkisi vardır. Nitekim konjenital büyüme hormon eksikliği (BHE) ile doğan bebeklerin doğum ağırlıkları çok az etkilenirken; ağır insülin direnci sendromları ya da IGF-1 eksikliği ile doğan bebeklerin intrauterin büyümelerinin ciddi şekilde geri kaldığı görülmektedir.

Doğum boyu ebeveyn boyları ile ilişkili değildir. 2 yaş civarında çocuk kendi genetik potansiyel eğrisini yakalar.

İlk bir yılda büyüme hızında hızlı bir düşüş görülür. İlk 6 ay 16 cm/yıl; 6-12 ay arası 8 cm/yıl büyüme olur. 1. yıl sonunda büyüme hızı 10-12 cm/yıl'dır. Beslenme, IGF1 ve tiroid hormonu bu dönemdeki büyümeyi etkileyen en önemli faktörlerdir. BH'nin yine büyük bir rolü olmadığı düşünülmeyle birlikte doğumsal BHE olan çocukların büyüme hızlarının 6-9 aydan itibaren daha az olduğu görülmektedir.

6 ay ve 3 yaş arası süt çocukluğundan çocukluğa geçiş dönemidir ve büyüme hızı 4-7 cm/yıl'a kadar düşer. Puberteye kadar büyüme hızı gittikçe düşer ve puberte başlangıcının hemen öncesi büyüme hızının en düşük olduğu dönemdir. Çocukluk çağındaki büyüme asıl olarak BH, IGF-1 ve tiroid hormonunun etkisi altındadır [7].

Puberte ile birlikte nihai erişkin boya ulaşılır ki bu büyümenin son evresidir. Pubertal büyüme kızlarda erkeklerden ortalama 2 yıl önce gerçekleşir. Kızlarda büyüme hızı pik değerine (8 cm/yıl) puberte başında erişirken; erkekler maksimum büyüme hızına (10 cm/yıl) testis volümü 10-12 cc olduğunda erişir. Bu durum cinsiyetler arasındaki boy farkını açıklar.

Puberte, erkeklerde androjen ve kızlarda östrojen üretiminin artışıyla sonuçlanan hipotalamus-hipofiz-gonad aksının reaktivasyonu ile başlar. Seks steroidlerinin sentezi BH/IGF-1 aksındaki aktivite ile ilişkilidir[7]. Ayrıca östrojen büyüme plağında IGF-1 yapımını uyararak kondrosit proliferasyonunu doğrudan uyarır [8].

Büyüme, östrojenin reseptörü (ER- α) üzerindeki etkisi sonucunda epifizyel büyüme plağının füzyonu ile sona erer. Nitekim aromataz enzim defekti ya da ER- α gen mutasyonu olan hastalarda füzyonun gelişmediği ve bu kişilerin çok uzun boylu oldukları görülmüştür.

2.1.2. Yüzyılın Eğilimi

Tüm toplumlarda büyüme-gelişme, nesilden nesile farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda pozitif yöndedir ki, bu büyüme gelişme üzerinde beslenme, sosyoekonomik durum gibi çevresel koşulların etkilerini ortaya koymaktadır. Endüstrileşmiş toplumlarda, özellikle Avrupa ülkelerinde, bu değişim 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren görülmeye başlandıysa da, asıl etkisini, Avrupa, Amerika, Japonya ve benzer diğer ülkelerde 20. yüzyıl içinde göstermiştir, bu nedenle "yüzyılın eğilimi" olarak adlandırılmaktadır [9].

Avrupa'da 19. yüzyılın ikinci yarısından beri bir boy artışı vardır ve bu son yıllarda yavaşlamakla birlikte, 10-30 mm/yıl aralığında devam etmektedir [10]. Benzer şekilde, İkinci Dünya savaşı sonrası Japonya'sında 1940-1990 yılları arasında erişkin boyunda belirgin artış gözlenmiştir. Hatta 1950-1960 yılları arasında 14 yaş 16 erkek çocuklarında 8 cm'lik rekor bir artış olmuştur. Avrupa'da yüzyıl başında olan hızlı boy uzaması bu toplumlarda yeni yeni yaşanıyor. Yüzyılın eğilimi, boy uzaması yanında ergenlik ve menarş yaşını da etkilemektedir. Daha iyi beslenen, daha iyi koşullarda yaşayan çocuklar daha erken ergenliğe girmeye başlamışlardır [9].

2.2. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Büyüme, çocuğu erişkinden ayıran en önemli öge olduğundan çocuk izleminde büyümenin izlenip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminin ilk 15 gününde haftada bir ya da ihtiyaca göre daha sık özellikle ağırlık değerlendirilir. Sonrasında birinci ayda

değerlendirme yapılır. Birinci aydan 6. aya kadar aylık, 6 aydan 2 yaşa kadar üç ayda bir, 6 yaşına kadar 6 ayda bir ve 6 yaştan sonra erişkin döneme kadar yıllık izlem yapılması uygundur [6]. Büyüme ve gelişmedeki sapmaların erken tanınabilmesi için ise ölçümlerin güvenilir ve standardize edilmiş olması gerekmektedir.

2.2.1. Öykü

Ailenin çocuğun büyümesi ile ilgili gözlemleri ve değerlendirmeleri dikkatle dinlenmelidir. Büyümenin yavaşladığı bir dönemden söz ediliyorsa o dönemde başka ne gibi sağlık sorunlarının olduğu sorulmalıdır. Ayırıcı tanı için öncelikle sık karşılaşılan hastalıklar sorgulanmalıdır. Ailenin sosyoekonomik durumu, olası ise evdeki huzur ortamı öğrenilmelidir. Ailede kısa boylu ve/veya ergenliğe geç giren üyelerin varlığı araştırılmalıdır.

Boy kısalığı olan hastanın ayırıcı tanısında kısalığın fark edildiği yaş önemlidir. Eğer bebekliğinden itibaren yaşlılarından küçük ise gebelik sırasında annenin beslenme durumu, ağırlık kazanımı, geçirdiği enfeksiyonlar, radyasyon öyküsü; gebelik süresi; doğum şekli, doğum sırasında hipoksi bulguları, doğum ağırlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı ile doğan (small for gestational age - SGA) çocukların bir bölümü (%10-15) büyüme eğrisini yakalayamaz ve yaşlılarından boy ve ağırlık olarak hep geride kalır.

Beslenme intrauterin dönemden itibaren büyüme üzerine çok etkilidir. Öyküde anne sütü aldığı süre, ek gıdalara geçiş yaşı, iştah durumu, bir günde tükettiği besin miktarı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

2.2.2. Fizik Muayene

Çocuk sağlığı izlemi gereğince her çocuk, detaylı sistemik fizik muayeneyi hak eder. Boy kısalığı şikayeti ile başvuran bir hastada ise dismorfik bulgulara ve kronik hastalık bulgularına ayrıca dikkat edilmelidir.

2.2.3. Ölçüm Alınması

2.2.3a. Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığını ölçmek için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar en fazla 10 g'a duyarlı bebek terazileri, daha büyük çocuklar ise 100 g'a duyarlı teraziler kullanılarak tartılmalıdırlar. Bebek giysisiz ve bezsiz olmalıdır. Daha büyük çocuklar iç çamaşırları ile tartılabilirler. Ölçüm yapılmadan önce terazinin ayarı mutlaka yapılmalıdır [6].

2.2.3b. Boy

Ölçüm standart boy ölçüm araçları ile yapılmalıdır. İlk iki yaşta sırtüstü yatar konumda, daha büyüklerde ayakta dik pozisyonda ölçülür. Sırtüstü yatar konumda ölçüm, bir kenarında bir mezür ve çocuğun ayaklarına uygulanan hareketli bir bölümü bulunan özel boy ölçümü masasında iki kişi tarafından yapılır. Bir kişinin, çocuğun başı masanın ucuna sıkıca değecek şekilde tutması, ikinci bir kişinin masanın hareketli bölümünü çocuğun ayak tabanına gelecek şekilde ayarlaması ile boy ölçümü yapılır. Sırtüstü yatarak yapılan ölçümler, ayakta yapılan ölçümlerden ortalama 1 cm daha yüksek çıkar.

Ayakta dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta boy ölçümü ayakta yapılır. Çocuk durabileceği en dik pozisyonda iken ölçülmelidir. Ayaklar çıplak olmalı; topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edilmelidir. Çene, iki tarafından mandibula köşesinden yukarıya doğru hafif itilmeli, göz-kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına (Frankfurt düzlemi) dikkat edilmelidir. Ölçüm aracında dikkat edilecek en önemli nokta başa temas edecek düzlemin geniş olmasıdır. Böylece her ölçümde başın en tepe noktasından ölçüm yapmak mümkün olur. Ayakta ölçüm için en uygun araç "Harpenden stadiyometresi"dir [6]. Harpenden stadiyometresi Şekil2'de görülmektedir.



Şekil2. Harpenden stadiyometresi

Gün içinde ölçülen boy ölçümleri değişebildiği için tekrarlanan ölçümlerin günün aynı saatinde yapılmasına dikkat edilmelidir. Ölçümlerin deneyimli bir kişi tarafından ve mümkünse hep aynı kişi tarafından yapılması önerilmektedir. Aynı kişinin tekrarlanan ölçümlerinde 0,3 cm den daha fazla farklılık bulunmadığı gösterilmiştir [11].

2.2.3c. Baş Çevresi

Baş çevresi esnek olmayan bir mezür ile ölçülmelidir. Ölçüm, mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapılır [6].

2.2.3d. Vücut Bölümlerinin Birbirlerine Oranları

Gövde ve ekstremiteler büyümesinin birbirine uyumlu olup olmadığını kontrol etmek için kullanılan ölçütlerdir. Bunlar arasında baş-pubis uzunluğu, pubis-ayak uzunluğu, oturma yüksekliği, kulaç uzunluğu sayılabilir. En sık kullanılanlar oturma yüksekliği (OY) ve kulaç uzunluğudur. Ölçüm yapılacak çocuk ölçüm aletinin masa gibi sert, düzgün ve yatay yüzeyine, popliteal çukur masanın kenarıyla 90° açıyla temas edecek şekilde oturur, sırtını arka düzleme temas edecek şekilde dayar ve boy ölçümünde olduğu gibi OY ölçülür. OY, boy uzunluğuna bölünerek OY/boy oranı hesaplanır [6]. Oturma yüksekliği / boy oranı doğumda %70; 3 yaş civarında %60; okul çocukluğu döneminde %55; puberte döneminde ise %53 gibidir [12][13].

Üst / Alt oranının saptanması için simfizis pubis kemiğinin üst kenarı ile topuk mesafesinin ölçümü (Alt) de kullanılabilir. Antropometrik ölçümlerin alınması tanı için oldukça önemli veri elde edilmesini sağlar. Üst / Alt oranı doğumda 1,7; 3 yaşında 1,3 ve 7-10 yaşından sonra kabaca 1'dir [14][15].

2.2.3e. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Ağırlık ve boy arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde yaşa göre ağırlıktan daha değerlidir. Ağırlık(kg)/boy(m²) olarak hesaplanır [12].

2.2.4. Ölçümlerin Yorumlanması

Yaş hesabı uygun şekilde yapıldıktan sonra büyüme eğrilerine işaretlenmelidir. Büyüme eğrileri hem büyüme bozukluklarını saptamada hem de takibinde önem kazanmaktadır.

Aynı yaşta ve iyi ortam koşullarında yetişen sağlıklı çocuklar arasında da genetik özelliğın yarattığı farklılıklar (genetik varyasyon) vardır. Ölçümlerin sadece ortalama ya da ortanca değerleri ile kıyaslanması, bu farklılıkların dikkate alınmamasına neden olur. Uygun bir şekilde alınan antropometrik ölçümler daha sonra, çocuğın yaşadığı toplumda kendi yaşı ve cinsiyetine uygun büyüme eğrilerine işaretlenmeli, ortalama ve ortadan sapma (standart sapma / deviasyon) veya persantil olarak ifade edilmelidir [6].

2.2.4a. Takvim Yaşının Hesaplanması

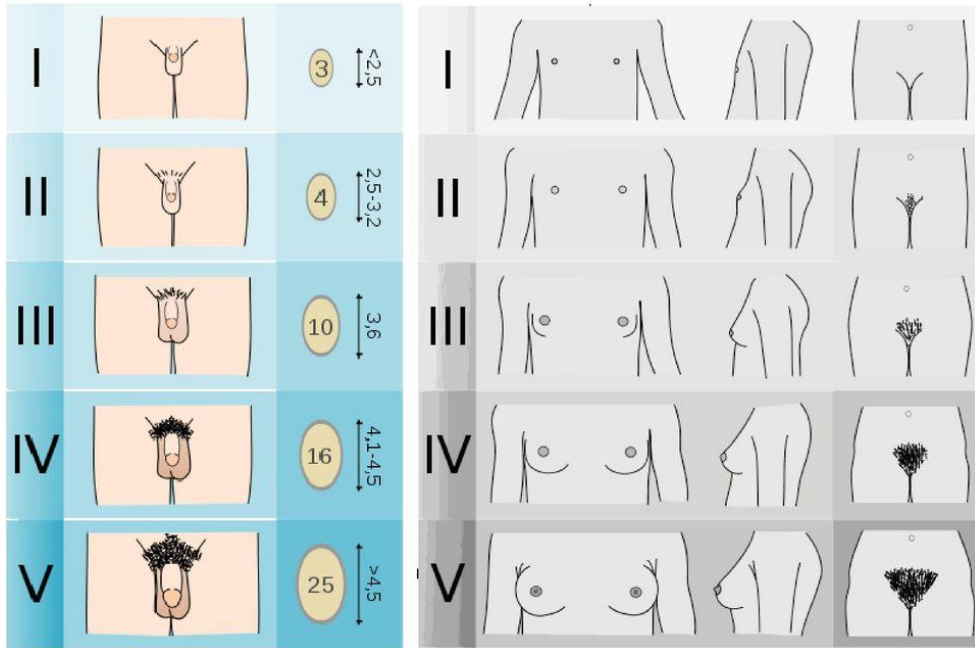
Her çocuğun ölçümleri yaşına göre yorumlanacağından doğum tarihinin bilinip takvim yaşının yıl ve ay olarak doğru hesaplanması gerekir [12]. Bir yılın 10'a bölünmesiyle ondalık değere çevrilmesi desimal yaştır ve değerlendirmede kolaylık sağlamaktadır.

2.2.4b. Ergenliğin Değerlendirilmesi

Büyüme, kız ve erkeklerde ergenliğin farklı dönemlerinde değişkenlik gösterdiği bilindiğinden büyüme izleminde ergenlik gelişimi değerlendirilmelidir.

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

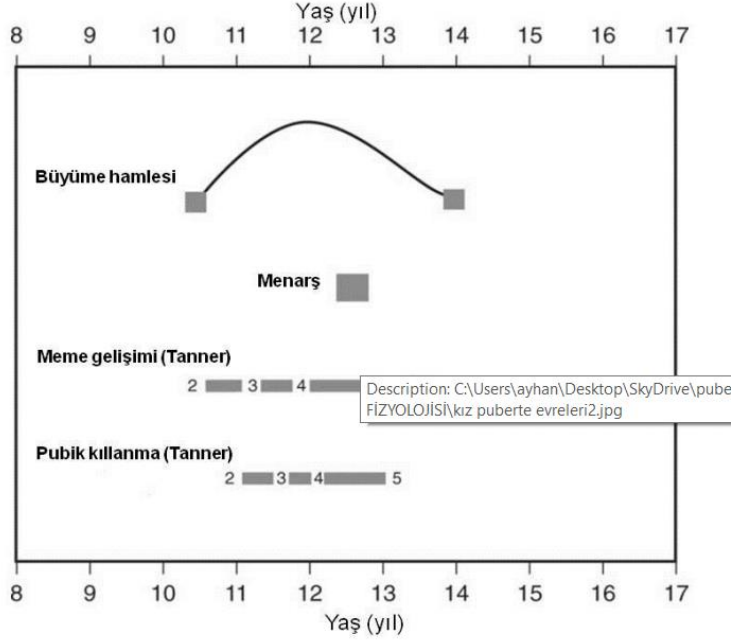
Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Tanner'e göre evre I prepubertal olarak nitelendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir [14]. Tanner-Marshall evrelemesi Şekil3'te görülmektedir.



Şekil3. Tanner-Marshall Evrelemesi

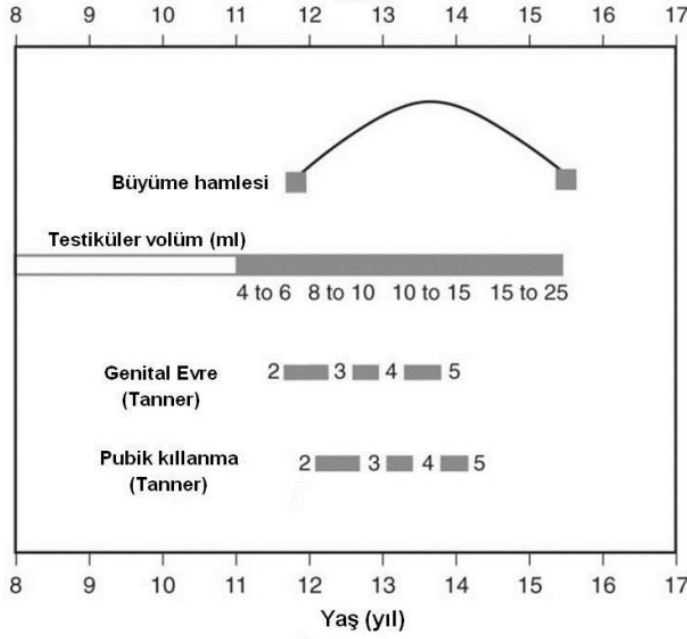
Kızlarda ergenlik meme büyümesi ile başlar. Cinsel olgunlaşmanın en dramatik bulgusu menstrüasyondur ve 12,2-13,3 yıl arasında başlamaktadır. Zirve büyüme hızında artış pubertenin erken evresinde (ortalama 11-12 yaşlarında), Tanner sınıflamasına göre Evre 2-3'de ve menarştan bir yıl öncesinde gözlenmektedir. Bu süreç ortalama 2-3 yıl sürmektedir ki, bu

süreçte uzama hızları ortalama 7-8 cm/yıl'dır [14]. Kız çocuklarında puberte döneminde ortalama 20-25 cm boy artışı gözlenir [16]. Menarş sonrası boy uzaması azalır ve ortalama boy kazancı 7 cm'dir. Kızlarda kemik yaşı 15 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır [17]. Şekil4'te kızlarda gelişim basamakları görülmektedir.



Şekil4. Kızlarda puberte gelişim basamakları

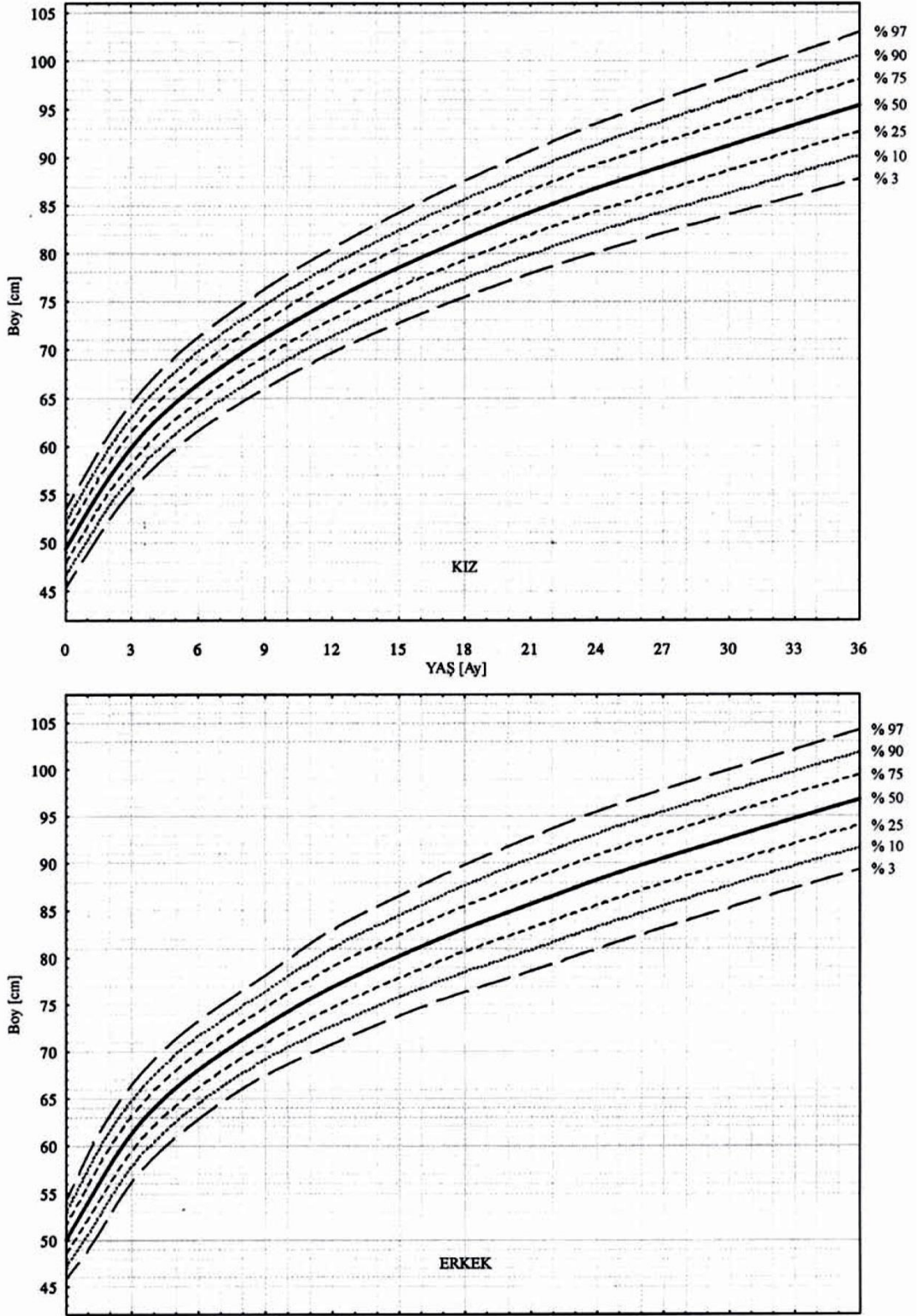
Erkeklerde, pubertenin ilk bulgusu testisin uzun çapının $\geq 2,5$ cm ya da testis hacminin ≥ 4 mL ulaşmasıdır. Testis boyutlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntem Prader orşidometresidir. Erkeklerde pubertal büyüme hamlesi 13-14 yaşları arasında, Tanner'e göre Evre 4'de gözlenir. Bu dönemde yıllık ortalama boy kazancı 8-9 cm/yıldır [2, 4]. Pubertal büyüme hamlesi sürecinde 25-28 cm boy kazancı sağlanmaktadır [18]. Erkeklerde büyüme hamlesi kızlara göre 2 yıl daha geç olur ve 18 yaşına kadar devam eder. Kemik yaşı erkeklerde 17 yaşa ulaştığında büyüme %99 tamamlanmıştır [17]. Aşağıda Şekil5'te erkeklerde pubertal gelişim basamakları görülmektedir.



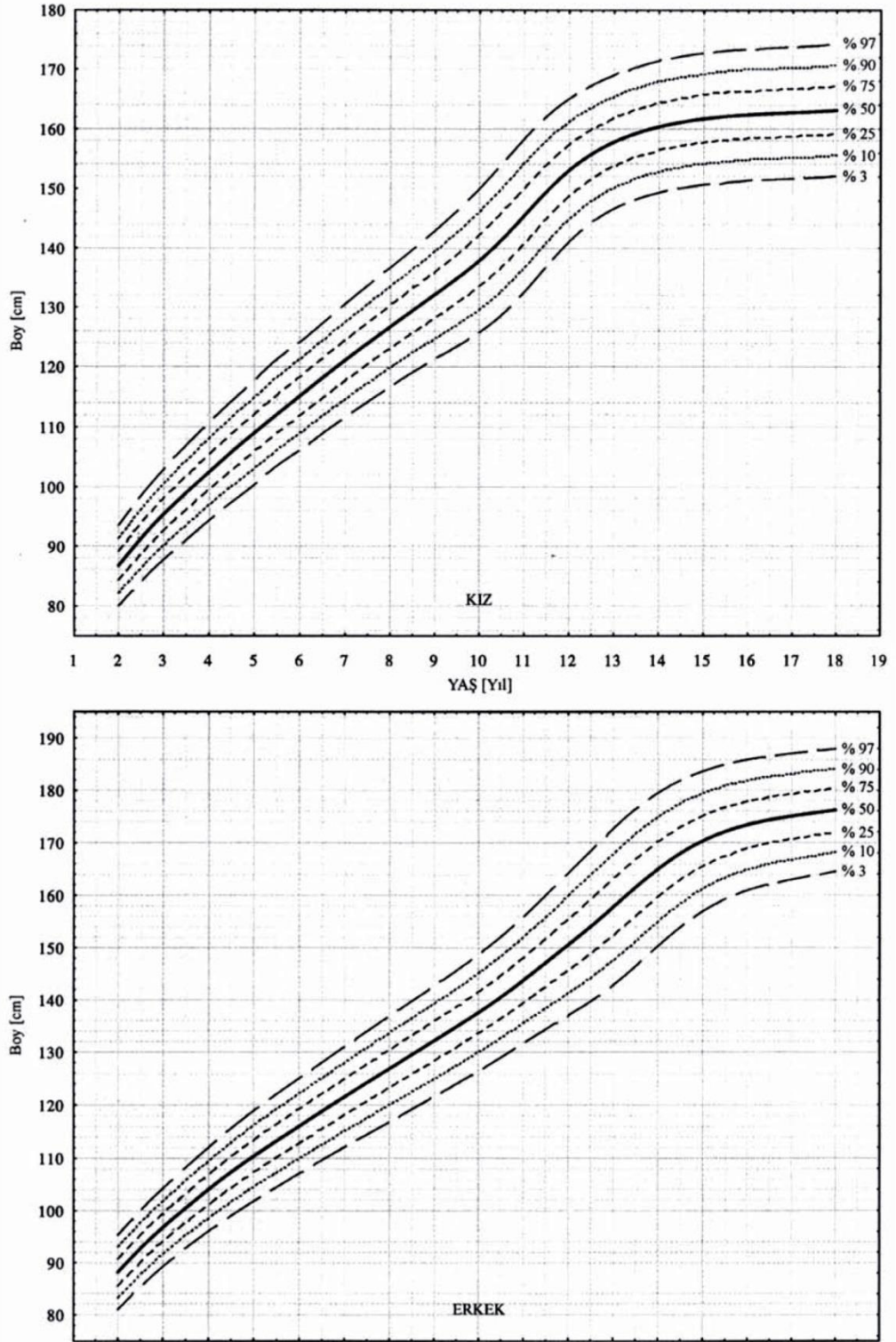
Şekil5. Erkeklerde pubertal gelişim evreleri

2.2.4c. Persantil Tabloları ve Eğriler

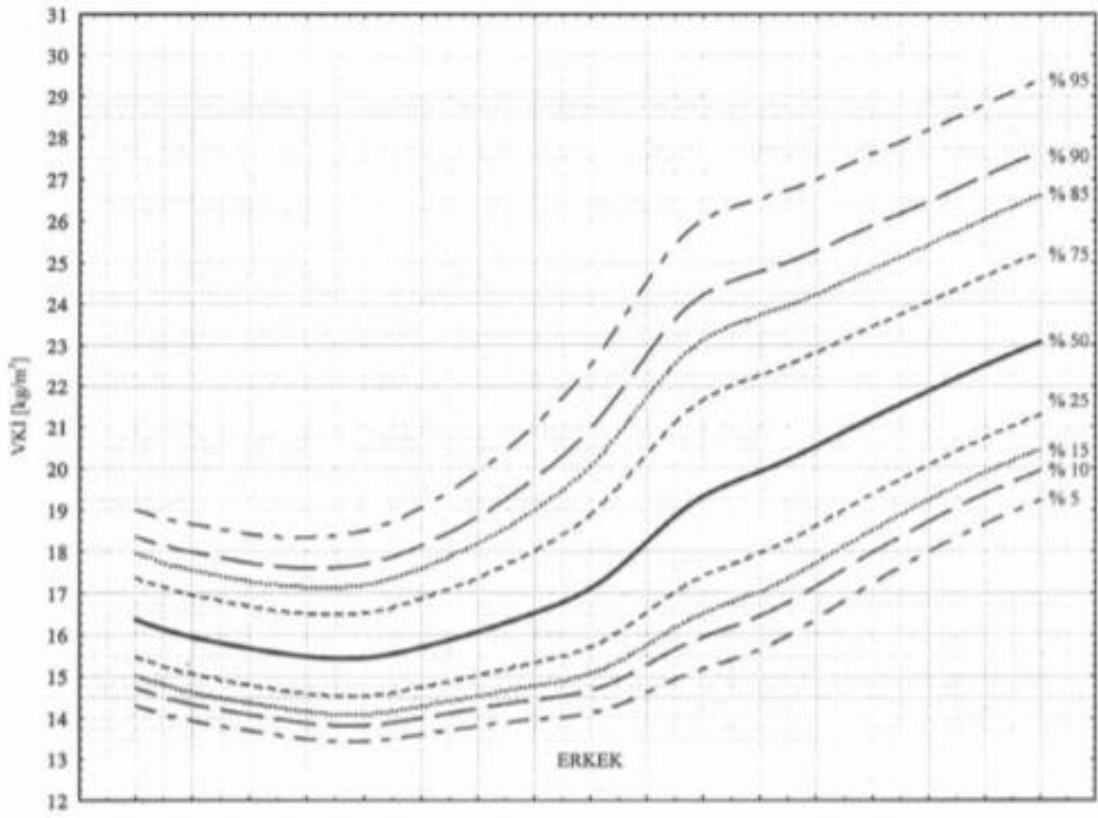
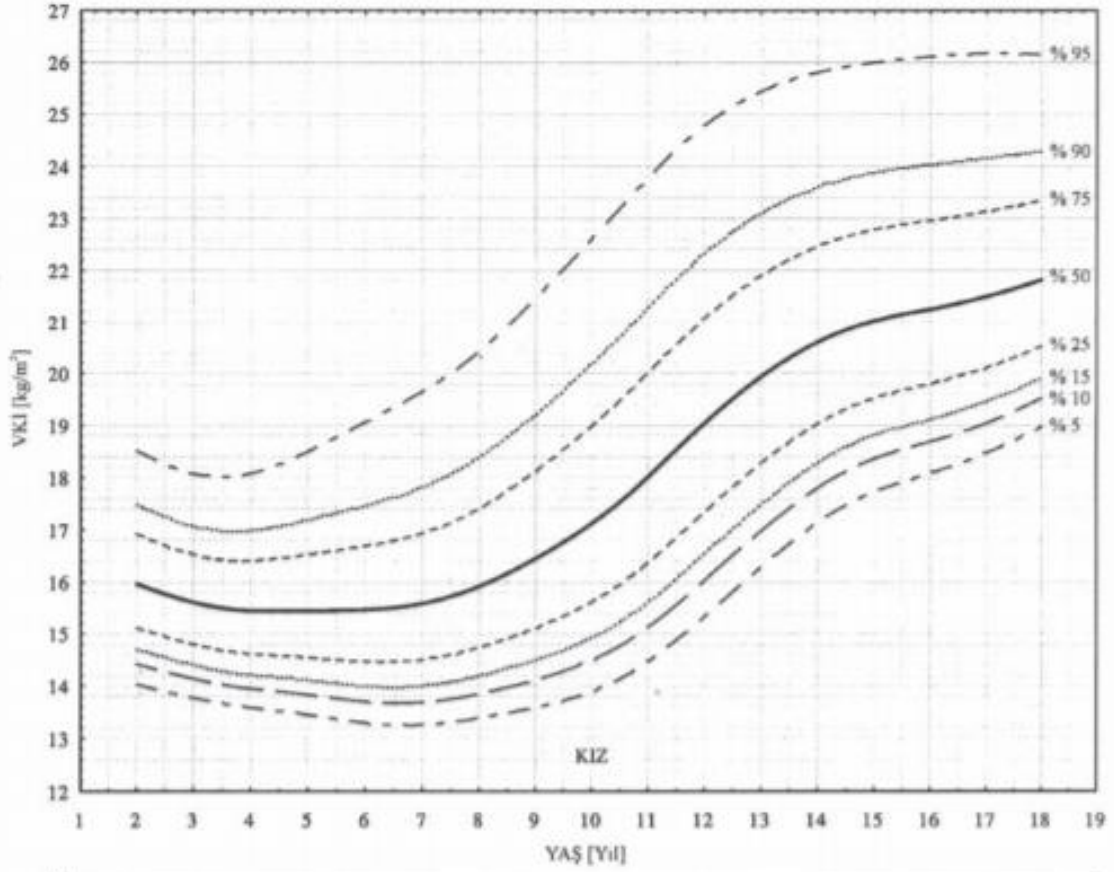
Pediatride en yaygın kullanılan kaynak persantil eğrileridir. Bu eğriler değişik yaşlarda sağlıklı çocuk gruplarından, genellikle aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı gösteren eğrilerdir. Bu eğrilerde her yaş ve cins için çocukların %3, 10, 25, 50, 75, 90 ve 97. boy değerleri verilmektedir. Üç ila 97. persantil arası değerler normal olarak değerlendirilir [6]. Bu eğrilerin belli aralıklara yenilenmesi gerekmektedir. Aksi takdirde, yüzyılın eğilimi sonucu oluşan boy artışı klinik değerlendirmeye yansıtılamaz ve sonuç olarak toplumdaki kısa boylu çocukların azalmış gibi görülmesine neden olur [1]. Ülkemizde sağlıklı Türk çocuklarının büyüme eğrileri ilk kez 1978 yılında yayınlanmış ve bu veriler 1950'li yıllarda doğmuş varlıklı ailelerin çocuklarının yarı kesitsel takibinden elde edilmiştir [19]. Otuz yıl sonra, Türk çocukları için büyüme eğrileri yenilenmiş ve bu eğrilerin 2000 Amerika Birleşik Devletleri standartlarına daha yakın olduğu görülmüştür [20][21][22]. Türk çocuklarında 18 yaşına kadar ağırlık, boy ve baş çevresi için güncellenmiş değerler bulunmaktadır. Şekil6'da 0-3 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri; Şekil7'de 2-18 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri ve Şekil8'de kız (üstte) ve erkeklerde (altta) VKİ eğrileri görülmektedir.



Şekil6. 0-3 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri [22]



Şekil7. 2-18 yaş grubu için kız (üstte) ve erkek (altta) büyüme eğrileri[19]



Şekil8. Kız (üstte) ve erkeklerde (altta) VKİ eğrileri [23]

2.2.4d. Z Skor ya da Standart Deviasyon Skoru (SDS) Hesabı

Çocuğun ölçümünün toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eder. Aynı zamanda standart sapma skoru veya standart deviasyon skoru (SDS) terimleri de kullanılabilir. Vücut ölçümlerinin z-skor olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesine ve küçük değişikliklerin gösterilebilmesine olanak sağlamaktadır. Boyu 3. persantilin altında veya 97. persantilin üstündeki çocukların değerlendirmesinde persantil eğrileri yetersiz kaldığından, var olan patolojinin derecesini göstermesi bakımından da SDS hesabı oldukça seçkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir [6].

Örneğin yaşa göre boy uzunluğu için z-skor değeri şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Boy SDS} = \frac{\text{çocuğun boyu (cm)} - \text{yaş ve cinsine göre toplumun boy ortalaması (cm)}}{\text{yaş ve cinsine göre toplumun boy sapması (SS)}}$$

Yaşına göre boy uzunluğu toplum ortalamasına tam olarak uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır; + 2 SD ve -2 SD arası değerler normalin üst ve alt sınırları olarak kabul edilir.

Bu ve diğer antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (ÇEDD) Çözüm uygulaması kullanılarak yapılabilir [24].

2.2.4e. Büyüme Hızının Değerlendirilmesi

Boy kısalığına yaklaşımda mutlak boydan daha önemli olan büyüme hızıdır. Boyu normal persantiller içinde olduğu halde büyüme hızının düşük olması dolayısıyla çocuğun zaman içinde persantil kaybetmesi altta yatan patolojik nedenin ilk belirtisi olabilir. Büyüme hızı, mevsimsel büyüme farklılıkları ve ölçüm hatalarına bağlı yorum hatalarını ortadan kaldırmak için, 1 yıl üzerinden değerlendirilmelidir. Büyüme hızı mutlak ortalama değerleri 0-6 ay arası 16 cm, 6-12 ay arası 8 cm, 1-2 yaş arası, 10-12 cm/yıl; 2-4 yaş arası 7 cm/yıl; 4 yaştan ergenliğe kadar da 5-6 cm/yıl civarındadır. Ergenlik öncesi büyüme hızı en düşük düzeylere düşer ve 3-4 cm/yıl gibi olur. Ergenlik döneminde kızlarda meme tomurcuklanması ile beraber 7-8 cm/yıl gibi, erkeklerde ise ergenlik ortalarında (testis volümü 10-12 mL iken) 9-10 cm/yıl gibi büyüme hızlanması görülür. Tablo1'de yaşlara göre yıllık büyüme hızı görülmektedir. Büyüme hızı alt ve üst değerler için büyüme hızı persantil eğrileri kullanılabilir. Büyüme hızı persantil eğrilerinde, büyüme hızınının 25-75. persantiller arasında oynaması gerekir. SDS olarak ifade

edildiğinde alt ve üst sınırlar -0.8 ve +0.8dir. Büyüme hızı normal olan çocuk boy persantil eğrilerinde sapma olmadan bulunduğu persantil eğrisini izler. Bir çocuğun büyüme eğrilerinde bir yıl içinde bir bant aşağı düşmesi patolojiktir. Ancak 2 yaşın altında ve puberte başlama yaşları olan 9-10 yaşlarından sonra eğriden normal sapmalar olabilir [12].

Tablo1. Yaşlara göre yıllık büyüme hızları [14]

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

* Süreç boyunca toplam boy kazanımı

2.2.4f. Hedef Boy Hesabı

Boy kısalığına yaklaşımda değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli nokta anne-baba boyunun belirlediği hedef boydur.

$$\text{Hedef boy (kız)} = \frac{(\text{Baba boyu} - 13) + \text{Anne boyu}}{2} \pm 7$$

$$\text{Hedef boy (erkek)} = \frac{(\text{Anne boyu} + 13) + \text{Baba boyu}}{2} \pm 7$$

Boy persantil eğrilerine anne ve baba boyu işaretlenerek daha iyi değerlendirilebilir. Erkek çocuk için erkek büyüme eğrisinde baba boyu 18 yaş hizasına olduğu gibi, anne boyu 13 cm eklenerek; kız çocuk için kız büyüme eğrisine anne boyu olduğu gibi, baba boyundan ise 13 cm çıkartılarak işaretlenir. Bu iki noktanın arasındaki değer ortalama hedef boydur. Değerlendirilen çocuğun boy persantilinin hedef boyu uyan persantiller içinde olup olmadığı saptanır [12]. Genellikle 2-3 yaşından sonra hedef boy ile çocuğun boyu anlamlı korelasyon gösterir [6].

2.2.4g. Kemik Yaşı Ölçümü

Kemik yaşı, kemiklerin olgunlaşmasını, kronolojik yaşa göre daha iyi gösterir [25]. İlk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyüklerde el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelemesi ile kemik yaşı tayini yapılır. İlk 6 yaşta kemik olgunlaşma düzeyi, röntgen filminde sekonder kemikleşme merkezlerinin ve bilek kemiklerinin sayısı ve büyüklüğü, daha ileri yaşlarda ise epifiz-diyafiz birleşme derecesi dikkate alınarak değerlendirilir. El ve el bileği grafilerinin okunmasında standart olarak kullanılan atlaslar vardır. Greulich-Pyle atlasında kemik yaşı belirlenmesi atlasta en uygun olan standartla yapılır [26]. Göz ile karşılaştırma esasına dayanan bir yöntem olduğundan deneyimli bir kişi tarafından ve mümkünse aynı kişi tarafından değerlendirilmesi önerilir.

Bir diğer alternatif yol da Tanner tarafından geliştirilen, her bir kemiğin tek tek skorlandığı sistemdir. Sadece sol elin değerlendiriliyor olması bariz kısıtlılık oluşturmalarına rağmen tüm iskeletin radyografisi yavaş, pahalı ve aşırı radyasyon maruziyeti gerektiren bir yaklaşım olacaktır.

Greulich-Pyle ve Tanner-Whitehouse standartları normal çocuklar kullanılarak geliştirilmiştir. Bunlar iskelet displazileri, endokrin anomalileri veya büyüme gecikmesinin diğer birçok sebebinde uygulanamayabilir [27].

Kemik yaşı, kronolojik yaşa göre 4 yaş-puberte arası ± 2 yıl, 2- 4 yaş arası ± 1 yıl, < 2 yaş da ± 6 ay farklılık gösterebilir [12].

2.2.4h. Öngörülen Erişkin Boy Hesabı

Öngörülen erişkin boy hesabı, kemik olgunlaşması ile epifizlerin kapanması arasında doğrudan bir ilişki bulunmasından harekete çıkılarak oluşturulmuştur. Kemik yaşının geriliği ile epifizlerin kapanması için gereken zaman arasında doğrudan ilişki vardır. Bunun için en çok kullanılan yöntem Bayley-Pinneau yöntemidir. Greulich-Pyle atlasındaki verilerden yola çıkılarak hazırlanmıştır [28].

Tüm bu sistemler doğaları gereği ampiriktir ve hiçbir zaman mutlak belirteçler olarak kullanılmamalıdır. Kemik yaşı arttıkça yetişkin boy tahmininin isabetliliği artar fakat bu doğaldır çünkü daha ileri bir kemik yaşı, hastayı nihai boyuna daha yakın bir noktaya getirmektedir.

Yetişkin boyunu tahmin eden tüm bu yöntemler, normal çocuklardan alınan verilere dayanmaktadır. Bu sistemlerden hiçbirinin, gelişim anormalliği olan çocuklarda isabetliliği gösterilememiştir [29]. Kemik yaşına göre nihai boy hesabı Tablo2'de gösterilmektedir.

Tablo2. Kemik yaşına göre çocuğun erişkin boy durumu (% olarak verilmiştir)

Kemik Yaşı	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	13,0	14,0	15,0	16,0	17,0	18,0
Erkek													
Averaj		69,5	72,3	75,2	78,4	80,4	83,4	87,6	92,7	96,8	98,2	99,1	99,6
İleri		67,0	69,6	72,0	74,7	76,7	80,9	85,0	90,5	95,8	98,0	99,0	
Geri	68,0	71,8	75,6	78,6	81,2	82,3	84,5	88,0					
Kız													
Averaj	72,0	75,7	79,0	82,7	86,2	90,6	92,2	95,8	98,0	99,0	99,6	99,9	100,0
İleri		71,2	75,0	79,0	82,8	88,3	90,1	94,5	97,2	98,6	99,3	99,8	
Geri	73,3	77,0	80,4	84,1	97,4	91,8	93,2	96,4	98,3	99,4	99,8	100,0	
<p>"Averaj" kemik yaşının kronolojik yaşa eş olduğu, "İleri" ileri olduğu, "Geri" ise geri olduğu durumlarda alınır. Ancak daha ziyade averaj değerleri hesaplamada kullanılmaktadır. Örnek: kemik yaşı 9 yaş olan bir kız çocuğu, boyunun %82,7'sine ulaşmıştır. Boyu 120cm farzederseniz, erişkin boy öngörüsü 145,1 cm'dir.</p>													

2.3. BÜYÜME FİZYOLOJİSİ

2.3.1. BH/IGF-1 Aksı

Hipofizden BH sekresyonu hipotalamustan sentezlenen growth hormone releasing hormone (GHRH) ile düzenlenir. GHRH hem depolanmış olan BH granüllerinin salınımını hem de GH1 geninin upregülasyonunu uyarır. GHRH salınımı somatostatin ve ghrelin kontrolünde pulsatildir. Ghrelin mideden sentezlenir ve BH sekretagog reseptör üzerinden etki eder. BH salınımını; insülin, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin sekresyonu uyarır. Aktif hormon; preprohormonun, ghrelin O-asetiltransferaz tarafından oktanoilleşmesiyle oluşur. Ghrelin iştahı artırır ve gıda alımını düzenler. Fakat büyümedeki asıl rolü tam olarak bilinmemektedir.

Preprosomatostatin ise anterior periventriküler nukleus nöronlarında üretilir; 14 ve 28 aminoasitli izoformlarına ayrılarak somatostatini oluşturur. 5 farklı somatostatin reseptörü (SSTR1-5) üzerinden etki eder. SSTR1, 3 ve 5 ön hipofizde eksprese olur ve aktive olduklarında GHRH sekresyonu üzerinden BH sekresyonunu ve ghrelin sekresyonunu inhibe ederler. GHRH membran üzerindeki sodyum kanallarını açarak depolarizasyona (hormon salınımı ile sonuçlanır) neden olurken; somatostatin reseptörlerinin aktivasyonu membrandaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur. Somatostatin bazal BH konsantrasyonunu

belirler. Dolayısıyla somatostatindeki azalmalar genellikle gece oluşan BH piklerinin zamanını belirleyen en önemli faktördür. Piklerin amplitüdü çocukluk çağından puberteye kadar tedrici olarak artar ve pubertenin sonlanmasıyla erişkinlikte azalır.

Bu hormonal düzenlemeler yanında BH sekresyonu hipoglisemi ve egzersiz ile uyarılırken, negatif feedback ile IGF-1 tarafından inhibe edilir.

BH sekresyonunda cinsiyetler arasında farklılık saptanmıştır. Erkeklerde BH pikleri gece daha belirgin iken kızlarda bazal BH düzeyi daha yüksektir ve BH pikleri daha sıktır. Bazal BH düzeyi IGF-1 düzeyi ile değil ama VKİ ve bel-kalça oranı ile ilişkili bulunmuştur. Pik düzeyinin ise IGF-1 düzeyi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

2.3.2. BH ve BH Sinyal İletimi

17q23.3 kromozomu üzerinde iki adet GH geni bulunur. GH1 hipofizer BH'i ve GH2 ise plasental BH'i kodlar.

BH kanda üzerine BH reseptörü bulunan growth hormone binding protein (GHBP) ile bağlanarak taşınır. Bu bağlanmaya hipofize BH'nin afinitesi daha yüksektir. GHBP BH'nin 11 dakikalık yarılanma ömrünü 80 dakikaya kadar çıkarır ve aynı zamanda dolaşımdaki BH havuzunun devamlılığını sağlar.

BH, transmembran bir reseptör olan GHR üzerinden etki eder. BH'nin iki bağlanma bölgesinden birinin afinitesi düşük diğerinki yüksektir. Hücre yüzeyindeki ekstraselüler parçası dimer yapıdadır. Tek bir BH molekülünün bu dimer yapıdaki reseptöre bağlanması reseptördeki yapısal değişiklikleri uyarır. Subünitlerden birinin rotasyonu ile ekstraselüler bağlanma bölgeleri birbirine yaklaşırken intraselüler bölgedeki parçalar birbirinden uzaklaşır. Bu uzaklaşma Janus Kinaz 2'yi (JAK-2) tetikler ve BH sinyali iletimi başlamış olur.

JAK-2 STAT moleküllerini (özellikle STAT5A ve 5B) fosforiller ve fosforillenen moleküller nükleusa doğru yer değiştirir.

JAK-2 aynı zamanda SHC ve insülin reseptör substratlarını (IRS) fosforiller. SHC'nin fosforilasyonu ile Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) kaskadı aktive olur. IRS moleküllerinin fosforilasyonu ile ise fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) uyarılır ve glikoz transporter tip 4 (GLUT4)'ün hücre yüzeyine translokasyonu gerçekleşir.

JAK2'den bağımsız tek yol Src kinaz üzerinden olan Protein Kinaz C aktivasyonudur. Protein kinaz C lipogenezi uyarır ve tip1 Ca kanallarını aktive ederek intraselüler Ca miktarını arttırır.

BH downregülasyonunu açıklamak için birkaç mekanizma saptanmıştır. Bir tirozin fosfataz olan SHP-1, JAK-2'ye bağlanır ve defosforile eder. Aynı zamanda BH'nin kendisi, transmembran sinyal regülasyonunu sağlayan SIRP α 1'in fosforilasyonunu uyarır. SIRP α 1, SHP2'yi fosforile eder ve SHP2 de SIRP α 1, JAK2 VE GHR'i defosforile eder.

BH sinyal iletiminin net sonucu BH bağımlı genlerin transkripsiyonu ve BH'nin etkilerinden sorumlu olan IGF1 üretimidir.

2.3.3. IGF1-2 ve IGF Sinyal İletimi

IGF1 ve 2 insülin ile %50 benzerlik gösteren 7,5 kDa ağırlığında tek zincirli polipeptid hormonlardır. Otokrin ve parakrin yoldan etkilerini gösteren bu hormonlar karaciğer ve periferik dokularda sentezlenir. BH; IGF1'in regülasyonundan sorumlu iken IGF2'ninkinden değildir. IGF1, BH'nin mitojenik ve birçok anabolik etkisine aracılık eder. İkisi de hem insülin reseptörüne hem de IGF1 reseptörüne bağlanabilir. Kanda Insulin Growth Factor Binding Protein (IGFBP)'lere bağlanarak taşınır. Bu bağlanma ile oluşan tersiyer yapı IGF1 ve 2'nin yarı ömrünü uzatır. Serumdaki majör tip olan IGFBP3, BH tarafından indüklenebilir. IGF1 reseptörü 2 ekstraselüler α subünit ve 2 intraselüler β subünitten oluşur. α subünit ligand bağlayıcı bölgeyi içerirken; β subünit katalitik aktiviteden sorumlu olan tirozin kinaz bölgesini içerir. Ligandın reseptöre bağlanmasıyla IRS proteinleri ve Shc fosforile olur. Shc fosforilasyonu MAPK yolağını ve IRS proteinleri de PI3K'yi aktive eder. PI3K, Protein kinaz-B (AKT) aktivasyonunu sağlar ve o da Bcl-2 agonist of cell death (BAD) fosforilasyonu üzerinden apoptozu inhibe eder; mTOR üzerinden hücre büyümesini uyarır.

IGF1 reseptörünün asıl ligandı IGF1 olmasına rağmen insülin ve IGF2 de bağlanabilir.

Yapılan fare deneylerinde büyüme ile BH/IGF1 aksı arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. IGF1 ya da 2 gen delesyonu olan farelerde doğum ağırlığında %40 düşüş olduğu görülmüş; IGF1R delesyonunda bu düşme %55 olarak saptanmış. Kombine delesyonlarda ise bu düşüşün %70'e kadar arttığı görülmüş. Bu bilgilere dayanılarak memeli büyümesinin %70 BH/IGF aksına bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.3.4. Normal Popülasyonun Boyunun Genetik Regülasyonu

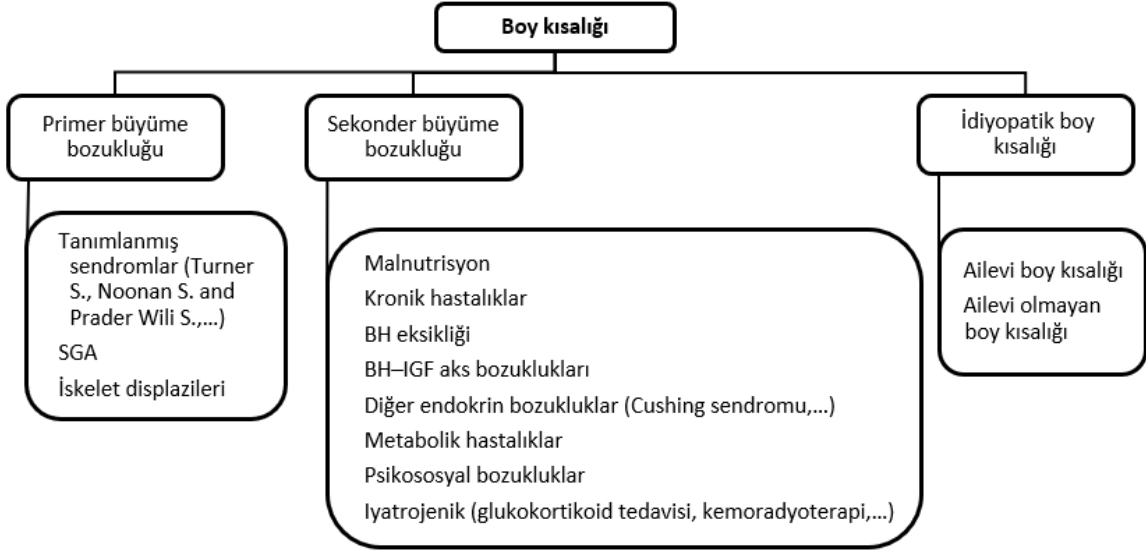
Normal popülasyonun boyunun kalıtsal özelliklerine dair bilgiler %60-80 ikiz çalışmalarına dayanmaktadır. 2508 aileden 6752 birey ile yapılan bir çalışmada erişkin boyda ailevi kalıtımın etkisi %75-98 olarak bulunmuştur. Erişkin boydaki değişkenliği inceleyen pek çok genom çalışması yapılmıştır. Değişkenliğin çocukluk döneminde daha çok çevresel etkenlerden, adolesan dönemde ise genetik faktörlerden etkilendiği görülmüştür [30]. Bu

çalışmaların en büyüğü 253,288 kişi ile yapılanıdır (GIANT – The Genetic Investigation of Anthropometric Traits) ki erişkin boydaki varyasyonun sadece %20'sini açıklayabilmiştir. Bulunan lokuslar, büyüme yollarıyla ilgili genlerin yanı sıra yetişkin boyuyla ilişkili olmayan genlerden oluşmaktaydı. Bugün boyu normalin alt sınırında olan bir bireyde multipl genetik varyasyonların her birinin minimal etkisinin olduğu düşünülmekte [7].

2.4. BOY KISALIKLARI

Boy kısalığı tanısını koyabilmek için önce tanımlamamız gerekir. Ortalamanın 2 SD değerinden daha düşük boy değerleri veya değerlendirmede sıklıkla kullandığımız boy persantil eğrilerinde boyun 3. persantilin altında olması patolojiktir. Dolayısıyla tanım olarak %3 çocuk normal olduğu halde 3. persantilin altındadır. 3. persantilin hemen altında olan çocukların boy kısalığının patolojik nedenlere bağlı olma oranı %20 iken, idiyopatik boy kısalığı olma oranı %80'dir. Boyları ortalamanın 3 SD veya 1. persantil altında olan çocukların ise boy kısalıklarının patolojik olma olasılığı daha yüksektir [31].

Boy kısalıkları etiyolojik olarak 3 ana grupta incelenmektedir. Primer büyüme bozuklukları, sekonder büyüme bozuklukları ve idiyopatik boy kısalıkları. Primer büyüme bozuklukları genetik sendromlar, iskelet displazileri gibi büyüme plağının intrinsek bozukluklarıdır. Sekonder büyüme bozuklukları ise malnütrisyon, büyüme hormon eksikliği gibi büyüme plağının fizyolojisinin değişmesine sebep olan durumlardır. İdiyopatik boy kısalıkları ise tanınabilen boy kısalığına neden olan bir hastalığın bulunamadığı gruptur [1]. Tablo3'de boy kısalıklarının etiyoloji sınıflaması görülmektedir.

Tablo3. Boy kısalığı etiyojisi

2.4.1. Boy Kısalıklarına Tanısal Yaklaşım

Kısa boylu çocuğun değerlendirilmesinde ilk basamak detaylı bir anamnezdır. Çocuğun doğum öyküsü, doğum ölçüleri, beslenme öyküsü, geçirdiği hastalıklar, kronik hastalık mevcudiyeti, ailede boy kısalığı öyküsü, akraba evliliği olup olmadığı, boy kısalığının ne zaman fark edilmeye başlandığı sorulmalı. Ardından ağırlığı, boyu, baş çevresi, oturma yüksekliği ve kulaç mesafesi ölçülmeli. Yaşına göre SDS hesapları yapılmalı. Anne ve baba boyları mutlaka ölçülmeli ve hedef boy hesaplanmalı. Çocuğun sendromik fiziksel özelliklerinin olup olmadığının da detaylıca incelendiği bir fizik muayene yapılmalı.

Anamnez ve fizik muayene bir sendrom ya da kronik hastalığa yönelik bir bulgu yok ise Tablo4’de gösterilen ilk basamak tetkikler istenir.

Tablo4. Boy kısalığında ilk basamak tetkikler

BİRİNCİ BASAMAK TETKİKLER	
Sol el bilek grafisi	Tam kan sayımı – ESR
Böbrek fonksiyon testleri (üre-kreatin-TİT-idrar kültürü)	Folat düzeyi Vitamin B12 düzeyi
Karaciğer fonksiyon testleri (AST-ALT)	Antiendomisyum IGA Antiendomisyum IgG
Ca, P, ALP	TSH – sT4
Na, K, Cl	IGF-1

Bu tetkikler sonucunda organik patoloji olmayan çocuklar saptanmış olur. Ancak fizik muayene ya da anamnezde özellik saptanmış ise bunlara yönelik tetkikler de istenmelidir. Erken ya da geç puberte lehine bulgu var ise gonadotropinler, yarı damak-dudak vb. orta hat defektleri saptanmış ise kranial görüntüleme, Turner stigmatları mevcut ise karyotip, ağırlık da düşük ise malnutrisyona yönelik tetkikler ve orantısız boy kısalığı saptanmış ise iskelet grafileri istenmelidir.

Tablo5. Büyüme hormonu uyarı testleri

Uyarı	Doz	Örnek Alınma Zamanı	Yan Etki
Egzersiz	10 dk	0,10,20 dk	
L-Dopa	<10kg:125 mg 10-30kg:250 mg >30kg:500 mg Oral	0,30,60,90 dk	Bulantı, Kusma
Clonidine	0,15mg/m ² oral	0,30,60,90 dk	Hipotansiyon
Arginine	0,5mg/kg maks:30mg	0,15,30,45,60 dk	
İnsülin	0,05-0,1 U/kg IV puşe	0,15,30,45,60dk	Şiddetli Hipoglisemi

Klinik bulguları saptanırken çocuklarda BH eksikliği olup olmadığını saptamak için azalmış BH salgılanmasını göstermek gerekir. BH düzey ölçümü BH'nin daha çok geceleri ve uykuda salınması ve salınımının pulsatil olması nedeniyle güvenilir değildir. Önceleri BH salınımını değerlendirmede zor ve kullanışsız olan seri halde 24 saatlik BH ölçümleri

kullanırken, günümüzde büyüme hormonu uyarı testleri (BHUT) kullanılmaktadır. En sık kullanılan büyüme hormonu uyarı testleri Tablo5'de gösterilmiştir.

BH uyarı testlerinde BH eksikliği tanısı için doruk BH değeri, tam kanıta dayalı veriler olmamakla beraber, 7 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Doruk BH düzeyi <5 ng/mL olanlar gerçek BH eksikliğidir. Fakat doruk BH düzeyi 5-7 ng/mL arasında ve özellikle hipofiz görüntülemesi normal olanların İBK olma olasılıkları yüksektir [32].

2.4.2. İdiyopatik Boy Kısalıkları

İBK, boyun -2 SDS'nin altında olması ve altta yatan herhangi bir hastalığın saptanamaması olarak tanımlanır. Eski sınıflamadaki ailevi ve yapısal boy kısalıklarını da kapsar [7].

ESPE tarafından 2007'de yayınlanan son kılavuzda İBK kriterleri şöyle belirlenmiştir: [2]

- Çocuğun boyu, kendi toplumunda, yaşına ve cinsine göre -2 SD'den düşük olmalı
- Doğum ağırlığı gestasyon yaşına göre normal olmalı
- Vücut oranları normal bulunmalı
- Kronik hastalık bulgusu olmamalı
- Psikiyatrik veya duygusal bozukluk bulunmamalı
- Beslenme durumu normal olmalı
- Endokrin bozukluk bulunmamalı
- Büyüme hızı normal ya da normalin alt sınırında olmalı

2007'de ESPE tarafından oluşturulan son kılavuzda İBK sınıflandırması değişmiştir. Ailevi ve ailevi olmayan idiyopatik boy kısalıkları; kendi içlerinde puberte başlangıçlarına göre normal başlangıçlı, geç başlangıçlı, başlangıcı bilinmeyen ve başlangıcı henüz bilinmeyen olmak üzere dörde bölünmektedir. Bu sınıflandırmaya göre ailevi boy kısalığı; boyun -2 SDS altında ve hedef boy SDS aralığına uygun olması olarak tanımlanmıştır. Ailevi olmayan boy kısalığı ise boyun -2 SDS altında ve hedef boy SDS'sinden geri olması olarak tanımlanmıştır [2]. Her çocuk için ebeveyne özgü en düşük hedef boy SDS limiti hesaplanarak bu ayırım yapılabilir [33].

$$\text{Ebeveyne özgü en düşük hedef boy SDS limiti} = (0,5 * \text{hedef boy SDS}) - 1,73$$

Ailevi boy kısalığında anne ve/veya baba boyu kısadır (<3 persantil). Bu çocukların boyları kısa ancak büyüme hızları normaldir. Kemik yaşı kronolojik yaşa uygundur dolayısıyla nihai boy prognozu da kısa ancak hedef boy potansiyeline uygundur [12].

Ailevi olmayan boy kısalığında ergenlik normal veya gecikmeli olur. Eskiden tanımlanan yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesi bu gruba girer. Yapısal boy kısalığı ve ergenlik gecikmesinde doğum ağırlığı ve boyu normaldir. Genellikle 3-4 yaşlarına kadar büyüme normaldir. Daha sonra 3. persantil altına düşerler ve puberte yaşlarına kadar 3. persantil altında giderler. Sıklıkla puberte gecikir. Puberte başladıktan sonra büyüme hızlanır ve sonunda bu çocuklar hedef boylarına ulaşırlar. Bu çocukların kemik yaşları da geridir. Ailede benzer gecikme öyküsü olabilir. Erkeklerde daha sıktır.

İBK tanısı koyabilmek için diğer patolojik nedenler dışlanmış olmalıdır. Vücut oranlarının ve doğum ağırlığının-boyunun normal olması, dismorfik bulgularının ve sistemik hastalıklarının, endokrin veya beslenme bozukluklarının olmaması gereklidir. BH ve tiroid hormon düzeyleri normal olmalıdır. Bu nedenle öykü ve fizik muayenede boy kısalığı yapacak diğer nedenlere yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılmalı, gerekli laboratuvar tetkikleri istenmelidir [32]. Ülkemizde sık görülen bir hastalık olan çölyak hastalığı mutlaka taranmalı. Kemik yaşı değerlendirilmeli. Bütün kız çocuklarda altta yatan bir neden bulunmamişsa Turner sendromunu dışlamak amacıyla karyotip analizi planlanmalıdır. IGF1 düzeyi düşük (<-2SD) olan hastalarda BHUT gerekebilmektedir.

İBK olgularının bir kısmında hem BH/IGF1 aksında hem de büyüme plağında anormallikler saptanmıştır. BH sekresyonu ve duyarlılığında sorun yoktur. Bu çocuklarda BH eksikliği ya da Laron sendromu benzeri primer IGF1 eksiklikleri yoktur. Büyümedeki sapmada daha çok BH ve IGF1'in sekresyonu ve duyarlılığındaki minimal defektlerin katkısı vardır.

İBK olan çocukların %50'sinde spontan BH sekresyonu normal ya da artmış iken IGF1 düzeyleri düşük bulunmuştur. IGF jenerasyon testine serum IGF1 ve IGFBP3 yanıtları düşük saptanabilir [7] [34][35].

İBK fizyopatolojisi henüz net olarak bilinmese de bu çocukların bir kısmının anne ve baba boylarının da kısa olması genetik faktörlerin etkisini işaret etmektedir. Hafif formlarda poligenik faktörlerin etkisi ön planda düşünülürken, ağır ve özellikle ailevi boy kısalıklarında etiolojinin monogenik olma ihtimali çok daha yüksektir [36].

Bazı olgularda Noonan ve Leri-Weill diskondrostezisi (SHOX (short stature homeobox) gen defektleri) gibi iyi tanımlanmış monogenik hastalıkların hafif bulguları görülmektedir.

Diğer bir grup olguda ise ACAN (aggrecan), NRP2 (neuropilin 2), NPPC (Natriuretic Peptide C) ve IHH (Indian Hedgehog Signaling Molecule) gen allellerinde heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Bu gen mutasyonlarının sendromik boy kısalıklarından ziyade non sendromik boy kısalıklarında önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bu olguların çoğu spesifik bulguların eksikliği nedeni ile genellikle İBK ya da büyümeyi yakalamayan SGA çocuk olarak değerlendirilmektedir [30].

Son zamanlarda İBK olarak tanımlanan bazı hastalarda BH/IGF1 yolağında IGF1 ve IGF1R heterozigot mutasyonları vb. genetik defektler tanımlandığı bildirilmekte. Bu durum İBK tedavisinde BH tedavisini gündeme getirmiş olsa da primer patolojinin BH/IGF1 yolağından ziyade büyüme plağında olabileceğine dair kuvvetli kanıtlar da bulunmaktadır.

İBK tanısıyla izlenen bazı hastalarda ise son çalışmalarda SHOX/PAR1, NPR2 ve ACAN mutasyonları gibi monogenik bozukluklar bulunmuştur. Bunlar arasında ilk tespit edilen SHOX mutasyonlarının hastaların %3 ile 15'ini oluşturduğu düşünülmektedir. SHOX genini kodlayan bölgenin mutasyonu ve delesyonu dışında SHOX geninin up ve downregülasyonundan sorumlu bölgelerin duplikasyonu ve delesyonu da SHOX eksikliğine neden olabilmektedir. Bu mutasyonlar Leri-Weill diskondrostezisinde de saptanmıştır.

İkinci sırada saptanan NPR2 mutasyonu, aslında ilk akromezomelik displazili hastalarda saptanmıştır. NPR2, C tipi natriüretik peptid reseptörünü kodlar ve bu reseptör uyarıldığında FGFR3 sinyal iletimini antagonize eder. FGFR3 aktive edici mutasyonları sinyal iletimindeki artış nedeni ile büyüme bozukluklarına neden olur. Dolayısıyla NPR2'nin aktivitesinin azaldığı durumlarda antagonistik etki azalacağından kontrolsüz FGFR3 sinyal iletimi olur ve büyümede aksamalar görülür. İBK hastalarının %6'sında bu mutasyon saptanmıştır.

Bu iki mutasyonun da görülme sıklığı vücut oranları bozuk olan ya da iskelet anomalileri olan hastalarda daha yüksektir. Bu nedenle İBK tanısı alan bir hastada silik dismorfik bulgular, iskelet anomalileri dikkatle aranmalıdır.

ACAN ise ekstrasellüler matriksin proteoglikan bir komponenti olan agrekanı kodlar. ACAN mutasyonu daha çok spondiloepimetafiziyel displazi ve spondiloepifiziyel displazi gibi iskelet displazileri ile ilişkilendirilmiştir; fakat iskelet anomalisi olmaksızın ileri kemik yaşı ile karakterize boy kısalığında da saptanmıştır. Bu hastaların vücut oranları normaldir.

Bu mutasyonların saptanmasında kullanılan yöntemlerden hedeflenmiş boy kısalığı panelinin verimi düşüktür (%2). Tüm ekzom analizinin ise verimliliği %36 civarındadır. Genetik bilimindeki gelişmelerle İBK etiolojisinin biraz daha netleşmesi beklenmektedir.

Tüm ekzom analizi henüz rutine geçmemiş olsa da CNV analizi rutin olmasa da yaygın olarak yapılabilmektedir. CNV genomik DNA'da değişen büyüklüklerde ve sayılarda tekrarlayan gen dizileridir. Birtakım çalışmalarda İBK olan çocukların %10-15'inde patolojik CNV'ler tanımlanmaktadır. Bu nedenle en sık rastlanan gen defektleri SHOX ve IGF1R delesyonları olsa da CNV analizinin de rutinde yapılması faydalı olacaktır [7].

2.4.2a. İBK'da Puberte ve Boy Prognozu

İBK'da pubertal büyüme profili erişkin boy için belirleyici faktördür. Puberte başlangıcındaki boy ve pik büyüme hızı görece en önemlileridir [37]. Büyüme tipik olarak çocukluk döneminde yavaşlar ve boy -2 SDS altına düşer. Sonrasında da normalin alt sınır persantiline yakın paralel bir şekilde devam eder ya da tedrici persantil kaybı devam eder. İBK olan bazı çocuklar ergenlikte büyüme eğrilerini yakalayabilmektedirler [7]. Fransa'da Mariani ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İBK tanılı hastalarda büyüme profilinin iki dönemi olduğu gözlenmiş: büyümede yavaşlama ve onu izleyen yaşına uygun boyu yakalama eğilimindeki hızlanma. Yavaşlama puberte başlangıcının hemen öncesinde en fazladır. Kırılma noktası her iki cins için puberte başlangıcıdır. Prepubertal dönemde ortalama 7,7 yılda 1 SDS gerileme görülmüştür. Her iki cins de, erkekler daha belirgin olmak üzere, ortalama 2,2 yıl daha geç puberteye girmektedir. Prepubertal dönemdeki yıllık büyüme hızındaki düşüşün büyüklüğünün boy kazancına bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Pubertal boy kazancı ile cinsiyet, doğum boyu, puberte yaşı, VKİ ve hedef boy arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [37].

İBK tanılı çocukların yıllar içinde normal popülasyon büyüme eğrisinden saptığı ve yıllık büyüme hızlarının daha düşük olduğu kesindir [37]. Bu büyüme paterninin bilinmesi büyüme izlemi sırasında İBK tanısının erken konmasını sağlayabilir. Tedavi gerekli görülür ise prepubertal dönemde başlanarak puberte başlangıç boyunun daha iyi olması sağlanabilir.

Puberte başlangıcındaki boyun erişkin boy üzerinde önemli bir etkisi olduğu açıktır. İBK tanılı çocuklar genellikle pubertede akranlarını yakalayamazlar [37]. Ergenliğin sonunda bu çocukların yaklaşık %66'sı -1,5 SDS civarında boya ulaşır [7]. Ulaşılan erişkin boy genellikle hedef boyun altındadır [38]. Ailelerin bu konuda erkenden bilgilendirilmesi önem teşkil etmektedir.

2.4.2b. İBK Tedavisi

İBK tanılı çocuklara BH ile tedavi uygulayıp uygulamamak konusunda tartışmalar devam etmektedir. 80'ler ve 90'ların başlarında İBK tanılı çocuklardaki kısa süreli BH kullanımının

etkileri yayınlandığından beri kullanılmaktadır [39][40][41][42][43]. Uzmanlara göre tedaviyi değerlendirme eşiği -2 ve -3 SD arasında değişmektedir. FDA, 2003'de İBK tanılı çocuklarda BH tedavisine onay verdi ve tedavi sınırı -2,25 SDS olarak belirlendi [3]. Bazı ülkelerde ise hala onaylanmış değildir. Eğer büyümede yapısal bir gecikme varsa ve öngörülen erişkin boy normal ise izlem önerilmektedir. İskelet displazisini gösteren bulguların ya da artmış kanser riski ile ilişkili bir durum varlığında bu çocuklara BH tedavisi uygulanmamalıdır. Tedavi en çok öngörülen erişkin boyun günlük aktiviteleri etkileyecek kadar kısa olduğu durumlarda önemlidir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar etkin olacağından olabildiğince erken başlanmalıdır [7]. Ön planda 5 yaş ve puberte arası tedavi başlanması önerilmektedir. Dört yaş altında tedavi önerilmemektedir [32].

BH duyarlılığında bozukluklar olabileceği için İBK tanılı çocukların günlük önerilen dozu 45 µg/kg gibi daha yüksek bir dozdur [3]. Birinci yıldaki tedavi yanıtı uzun vadeli yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Yıllık boy kazancının -1 SDS altında olması yetersiz cevap olarak değerlendirilmektedir [44]. Yine de yetersiz ilk yıl cevabını belirlemede bir konsensus bulunmamaktadır [45]. 2007'de Ranke ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada dört parametre (tedavi başlangıcındaki boy, tedavinin ilk yılındaki büyüme hızı, tedavi başlangıç yaşı ve hedef boy) belirlenerek tedavi ile erişkin boy değişkenliğinin %64'ü 0,63 SDS hata payı ile açıklanabilmiştir [46].

Deodati ve arkadaşları tarafından İBK tanılı çocuklarda BH tedavisinin uzun süreli sonuçlarının değerlendirildiği bir 3 randomize kontrollü ve 7 non-randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği derlemede; sırasıyla erişkin boy 0,65 SDS (ortalama 5 cm) ve 0,45 SDS daha yüksek saptanmış [47]. İBK tanılı çocuklarda BH etkin bir tedavi gibi gözükmeyle birlikte BH tedavisinin kullanıldığı diğer durumlara göre etkinlik düşüktür [3]. Yine de tedavinin etkinliği bireysel farklılıklar gösterebilmektedir; bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kemik maturasyonu ve pubertal ilerlemeyi yavaşlatarak büyüme süresini uzatma mantığıyla tedavide GnRH (gonadotropin releasing hormone) analogları da kullanılmıştır ve buna ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır [48]. Sonuç olarak normal puberteli İBK tanılı hastalarda GnRH analogları tek başına etkin bir tedavi olarak görülmemektedir [49].

GnRH analogları ve BH kombinasyonu da bir tedavi seçeneği olarak denenmiş olup çok farklı sonuçlar alınmıştır. Pek çok çalışmada GnRH analogları ile tedavi kemik kırıkları ile ilişkilendirilmiştir [3]. Fakat son çalışmalarda tedavi sırasında azalan kemik mineral dansitesinin tedavinin sonlandırılması ile tekrar normale döndüğü saptanmıştır [50][51].

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada GnRHa ve BH kombinasyonunun tedavisiz gruba göre nihai boyda 5 cm kazanç sağladığı görülmüştür [52].

Aromataz inhibitörlerinin etkin olabileceği ilk kez konstitüsyonel boy kısılıklarında fark edilmiştir. Biri geç puberteli erkek çocuklarda diğeri İBK tanılı erkek çocuklarda yapılmış olan iki çalışmada da aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen grupta öngörülebilir erişkin boyun kemikler üzerinde yan etki yaratmadan ortalama 5,9 cm arttığı gözlenmiştir [53][54]. 2016 yılında Mauras ve arkadaşları tarafından yayınlanan randomize kontrollü çalışmada aromataz inhibitörleri ve büyüme hormonu kombinasyonu en etkin tedavi olarak görülmektedir. 24-36 aylık tedavi sonucunda sadece aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen pubertal erkeklerde 18,2 cm; sadece büyüme hormonu ile tedavi edilenlerde 20,6 cm boy kazancı elde edilirken kombine tedavide boy kazancı 22,5 cm olarak saptanmıştır [55]. Son çalışmalardan birinde aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen İBK tanılı erkeklerde vertebral anomaliler saptanmıştır [56]. Aromataz inhibitörlerinin erişkin boya katkısı ve uzun dönem sonuçları ile ilgili yeterli veri olmadığından İBK tedavisinde tek ya da kombine kullanımı henüz deneysel aşamadır [3].

IGF1'in büyümedeki rolü nedeni ile BH ile kombine olarak tedavide kullanılabileceği düşünülmekle birlikte etkinliği ile ilgili araştırmalar yetersizdir. Uygulanma zorluğu ve maliyet etkin olmaması da göz önüne alındığında günümüzde İBK tedavisinde önerilmemektedir [3].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ndeki kronik hastalığı olmayan bütün boy kısalığı tanımlı hastaların dosyası geriye dönük olarak incelendi.

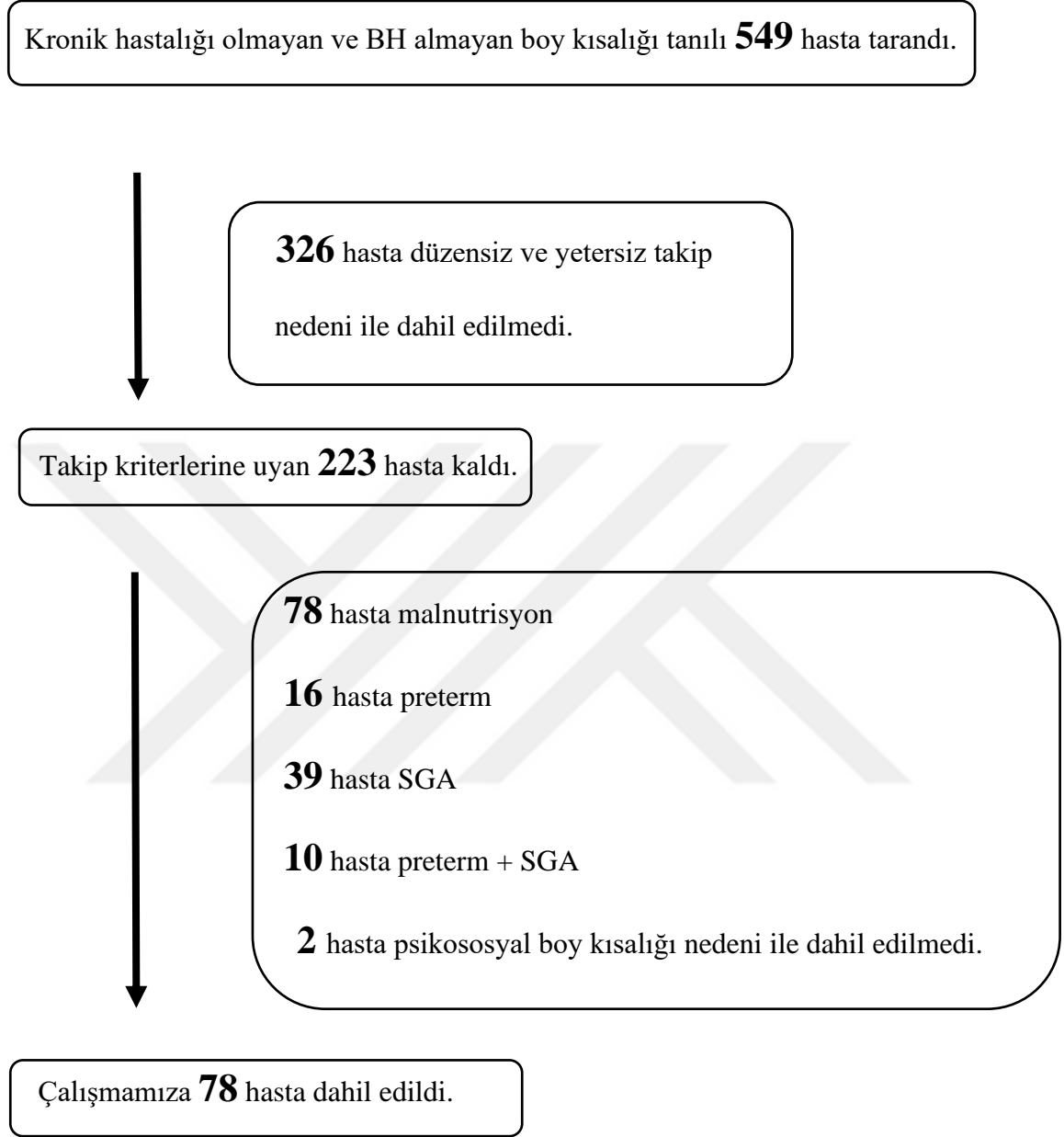
3.1. GRUBUN TANIMLANMASI

Olgularımızı seçerken en az 5 yıl 6-12 ay aralarla düzenli takipli olma kriteri belirlendiğinden başvuru tarihi Ocak 2015'ten sonra olan dosyalar çalışmamıza dahil edilmedi. Diğer dahil edilme kriterleri doğum haftasının 37 gestasyonel hafta ve üzeri olması, doğum ağırlığının -2 SDS ve üzerinde olması, VKİ'nin -2 SDS ve üzerinde olması, belirgin dismorfik bulgu olmaması ve boy kısalığına sebep olabilecek kronik hastalığının olmaması idi. Düzenli kortikosteroid kullanımı ihtiyacı olmayan hafif ve orta astım ile ekokardiyografi ile kardiyak patoloji saptanmamış olan üfürüm dışlanma kriteri olarak sayılmadı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo6'da özetlenmiştir.

Tablo6. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
İBK tanısıyla takipli olmak	Anne ve baba boyunun bilinmemesi
Term doğmuş olmak (>37 GH)	Prematürite
Doğum ağırlığının -2 SDS ve üstünde olması	Doğum ağırlığının -2SDS altında olması
Belirgin dismorfik bulgu olmaması	Belirgin dismorfik bulgu varlığı
Boy kısalığını etkileyen hastalığın olmaması	Boy kısalığını etkileyen hastalığın olması
Düzenli poliklinik takibine gelmiş olmak	Düzenli poliklinik takibine gelmemiş olmak
Vücut oranlarının normal olması	Vücut oranlarının bozuk olması
VKI'nin -2 SDS üstünde olması	VKI'nin -2SDS altında olması
Büyüme hormonu almamış olmak	Büyüme hormonu almış olmak

Bu kriterlere göre inceleme yapıldığında kronik hastalığı olmayan boy kısalığı tanısıyla takipli toplam 549 hasta dosyası tarandı. 326'sı yetersiz ve düzensiz takip; 78'i malnutrisyon; 16'sı preterm olması; 39'u SGA olması; 2'si psikososyal boy kısalığı olması, anne – baba boylarının bilinmemesi ve 10'u da preterm ve SGA olması nedeni ile dışlandı. Çalışmaya dahil edilen olguların seçim akış şeması Tablo7'de gösterilmiştir. BH eksikliği nedeniyle BH tedavisi alan ve idiyopatik boy kısalığı olup BH tedavisi alanlar alınmadı.

Tablo7. Çalışmaya dahil edilen olguların seçim akış şeması

3.2. DOSYALARIN İNCELENMESİ VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ

Çalışmamıza alınan 78 hastanın dosyalarından yaş, cinsiyet, doğum tarihi, başvuru tarihi, boy, ağırlık, oturma boyu ve kulaç ölçümleri, puberte evresi, anne boyu, baba boyu, ailede kısa boylu birey bilgisi, kemik yaşı, doğum ağırlığı, doğum haftası, antenatal/natal/postnatal özellik, akrabalık bilgisi, puberte, kronik hastalık bilgisi, laboratuvar ve görüntüleme verileri, büyüme hormonu tedavisi alıp almadığı bilgisi, başvuru – puberte başı – puberte zirvesi – puberte sonu - son muayene yaşları ve oksolojik ölçümleri oluşturulmuş formlara aktarıldı. Bu form Ek-1’de

sunulmuştur. Tüm oksolojik ölçümlerin SDS değerleri hesaplandı. Ölçümlere göre hedef boy ve öngörülen erişkin boy hesaplandı.

Olguları ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları olarak sınıflandırmak amacıyla her olgu için ebeveyne özgü en düşük hedef boy SDS limiti $(0,5 * \text{hedef boy SDS}) - 1,73$ formülü ile hesaplandı. Hedef boyu, bu limit değerinin altında olan ailevi olmayan boy kısalıkları grubuna, üstünde olanlar ise ailevi boy kısalıkları grubuna dahil edildi.

3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE SDS HESAPLAMALARI

Çalışmamızdaki tüm olguların boyları aynı kişi tarafından Harpenden stadiyometresi ile sabah saatlerinde standart ölçüm kurallarına uygun olarak ölçüldü. İki yaşından küçük olgumuz olmadığından tüm ölçümler ayakta dik bir şekilde yapılmıştır. Ölçümlerin SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır [57][58].

Her hastanın annesinin ve babasının boyları poliklinik şartlarında aynı kişi tarafından yukarıda anlatıldığı şekilde ölçülmüştür, beyan esas alınmamıştır. Ölçümlerin SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır.

Hedef boy anne ve baba boyları kullanılarak hesaplandı. SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır. Hedef boyu -2SDS ve altında olan olgular ailevi boy kısalığı olarak değerlendirilmiştir.

Ağırlık ölçümleri, aynı kişi tarafından sabah saatlerinde, aç iken, ayakta, iç çamaşırları ile ve 100 grama duyarlı terazi kullanılarak yapılmıştır. Ölçümlerin SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır [23].

Tüm olguların boy ve kilolarına göre VKİ hesaplanmıştır. SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır [23].

Baş çevresi ölçümleri arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek aynı kişi tarafından esnek olmayan bir mezura ile yapılmıştır. Ölçümlerin SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi

ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır [23].

Tüm olgularda oturma yüksekliği Harpenden oturma masası kullanılarak aynı kişi tarafından standartlara uygun şekilde ölçülmüştür. Oturma yüksekliğinin boya oranı hesaplanmıştır. SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yöntemi baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır [13].

3.4. KEMİK YAŞI VE ÖNGÖRÜLEBİLEN ERİŞKİN BOY HESAPLAMALARI

Kemik yaşı değerlendirmesi, olguların sol el bilek grafilerinden, aynı kişi tarafından Greulich – Pyle atlası kullanılarak yapılmıştır. SDS hesaplamaları ise aynı atlastaki Tablo 5 ve 6 kullanılarak yapılmıştır.

$$\text{Kemik yaşı SDS} = \frac{\text{Kemik yaşı (ay)} - \text{kronolojik yaşa uygun "ortalama" değeri}}{\text{Kronolojik yaşa uygun standart deviasyon}}$$

Öngörülen erişkin boy ve SDS'si, kemik yaşı kullanılarak www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır. Kemik yaşı 6 yaş ve üstünde olan olgularda Bayley & Pinnaeu standartları, 6 yaşın altındaki olgularda ise RWT standartları kullanılmıştır [59][29].

3.5. PUBERTE EVRELERİ

Olguların puberte evrelemeleri, kızlarda meme ve erkeklerde testis hacminin temel alındığı Tanner evrelemesine göre yapılmıştır. Puberte başlangıcı, kızlarda meme evre2 ve erkeklerde testis hacminin 4 cc olması olarak kabul edilmiştir. Puberte zirvesi yıllık büyüme hızının en yüksek olduğu evre olarak kabul edilmiştir. Puberte sonu ise kızlarda kemik yaşının 14'e, erkeklerde 16'a ulaşması ve yıllık büyüme hızının 2 cm/yıl'ın altına düşmesi ile belirlenmiştir.

3.6. YILLIK BÜYÜME HIZININ HESAPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Yıllık büyüme hızı, 6-12 ay arası (tercihen 9-12 ay) yapılan iki ölçüm kullanılarak hesaplanmıştır. Yanlış sonuç alınması ihtimaline karşı ölçüm aralığı 18 ay ve üzeri olan ölçümler kullanılmamıştır. SDS değerleri, Neyzi ve arkadaşlarının yayınlanmamış verileri baz alınarak Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin oluşturmuş olduğu

www.ceddcozum.com adresinden hesaplanmıştır. -0,8 SDS ve +0,8 SDS aralığı dışındaki değerler patolojik kabul edilmiştir.

3.7. LABORATUVAR VERİLERİ

Hastaların başvuru anında yapılan IGF1, IGFBP3, TSH, ST4, kortizol, prolaktin ve büyüme hormonu uyarı testlerindeki pik BH değerleri dosyadan kaydedildi.

Kliniğimizde IGF-1 düzeyleri imminoradimetric assay (IRMA) yöntemi ile çalışılmaktadır. Tetkik için DSL-5600 Active® IGF-1 Coated Tube IRMA kiti (Diagnoztic Systems Laraories, Webster, Texas) kullanılmaktadır. Sonuçlar ng/mL birimi cinsindedir. Çalışmamızda IGF-1 düzeylerinin Türk standartları kullanılarak SDS'leri hesaplandı [24] [60].

Serum IGFBP-3 düzeyi de IRMA yöntemi ile çalışılmaktadır. DSL-6600 Active® IGF-1 Coated Tube IRMA kiti kullanılmaktadır. Sonuçlar ng/mL birimi cinsindedir. Çalışmamızda IGFBP-3 düzeylerinin Türk standartları kullanılarak SDS'leri hesaplandı [24] [60].

Kliniğimizde ST4 ve TSH değerleri Electrochemiluminiscense immunoassay (ECLIA) (Modular Analytic E170; Roche Diagnostic, İsviçre) yöntemi ile ölçülmektedir. İnter-assay katsayı değişimi (coefficient of variation) sırası ile %1.4- %2 ve %1.2 - %3 arasındadır. İnter-assay katsayı değişimi sırası ile (coefficient of variation) %2.6- %4.8 ve %3.2 - %7.2 arasındadır. Sonuçlar ST4 için pmol/L ve TSH için mIU/L cinsinden verilmektedir.

Kliniğimizde büyüme hormonu uyarı testi olarak L-Dopa ve klonidin ile uyarı testleri uygulanmaktadır. Pik BH değeri >7 ng/mL normal olarak kabul edilmiştir. Pik BH değeri 5-7 ng/mL olanlar parsiyel BHE, <5 ng/mL olanlar ise BHE olarak değerlendirilmiştir. Ancak BH uyarı testlerinde %15 dolaylarında yanlış pozitif veya negatif sonuç elde edilebildiğinden iki test yapılmış olan hastalarda iki pik değerinin de <7 ng/mL olması patolojik kabul edilmiştir. Çalışmamıza BHUT sonuçları normal ve parsiyel BHE lehine olan ve yıllık büyüme hızı yeterli olup büyüme hormonu tedavisi almayan hastalar dahil edilmiştir.

3.8. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Bazı olgularda yapılmış olan kranial ve sella MR görüntülemelerinin değerlendirilmesinde İTF Nöroradyoloji Bilim Dalı tarafından yazılmış olan resmi raporlar temel alınmıştır.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile; kategorik veriler ise sayı ve yüzdelerle birlikte sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin değerlendirmesinde normal dağılıma uyan değişkenlerin değerlendirmesinde bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için %95 güven Aralığında (GA) 0,05'in altında bulunan p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

3.10. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmıştır. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.12.2019 tarihinde gerekli onaylar alınmıştır (Karar no:241871). (Ek-2)

4. BULGULAR

4.1. Tüm Olguların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubumuzu 1992 – 2015 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'imize başvuran, idiyopatik boy kısalığı tanısıyla takipli olan ve yukarıda anlatıldığı gibi dahil edilme kriterlerin karşılayan 78 hasta oluşturmaktadır. Olguların genel özellikleri Tablo8'de özetlenmiştir. ESPE tarafından oluşturulan yeni sınıflandırmaya göre hastaların %29,5'i (n=23) ailevi boy kısalığı ve %70,5'i (n=55) ailevi olmayan boy kısalığı grubunda idi. Ailevi boy kısalığı grubuna dahil olan 23 hastanın %78,2'si (n=18) normal puberteli, %8,7'si (n=2) geç puberteli idi ve 3 hastanın da izlemde olmadığından puberte yaşları bilinmemektedir. Ailevi olmayan boy kısalığı grubundaki 55 hastanın ise %74,5'i (=41) normal puberteli, %5,5'i (n=3) geç puberteli olup %20'sinin (n=11) puberte yaşı bilinmemektedir. Ailevi boy kısalıkları grubundan normal pubertelilere ve geç pubertelilere, ailevi olmayan boy kısalıkları grubundan geç pubertelilere tablolarda yer verilmemiştir. Bu olgular ayrıca vaka bazında anlatılacaktır.

Çalışmamızdaki 78 hastanın %43,6'sı (n=34) kız ve %56,4'ü (n=44) erkek idi. Ailevi boy kısalıklarından normal puberteli olanların %33,3'ü (n=6) kız, %66,7'si (n=12) erkek iken ailevi olmayan boy kısalıklarından normal puberteli olanların %48,8'i (n=20) kız ve %51,2'si (n=21) erkekti. Ailevi olmayan boy kısalıklarındaki pubertesi bilinmeyen grubun ise %54,5'i (n=6) kız ve %45,5'i (n=5) erkek idi.

Başvuru yaşı 2,16 yıl ile 15,33 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama $9,13 \pm 3,35$ yıl olarak saptanmıştır. Ailevi boy kısalıklarındaki normal puberteli grubun başvuru yaşı ortalama $7,99 \pm 3,07$ yıl iken ailevi olmayan boy kısalıklarındaki normal puberteli grubunki $9,56 \pm 2,95$ yıldır. Puberte yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarının başvuru yaşı ise 3,08 yıl ile 15,33 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama $9,01 \pm 4,58$ yıl idi.

Gebelik haftaları 37 ile 40 aralığında değişmekle birlikte ortalama $38,46 \pm 0,93$ hafta idi ve alt gruplarda da gebelik haftaları benzer idi.

Doğum ağırlıkları 2600 ile 3650 gr arasında değişmekte ve ortalama $3204,17 \pm 300,05$ gr idi; SDS değeri ise ortalama $-0,2 \pm 0,63$ olarak saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarının doğum ağırlıkları SDS'leri $-0,18 \pm 0,61$ iken, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarının doğum ağırlıkları SDS'leri $-0,11 \pm 0,89$ idi. Puberte yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarının doğum ağırlığı SDS'leri ise benzer şekilde $0,19 \pm 0,99$ idi.

Tablo8. Olguların genel özellikleri [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Başvuru yaşı	9,13±3,35 (9,58; 2,16- 15,33)	7,99±3,07 (8,95; 2,16 - 12,66)	9,56±2,95 (9,75; 2,5 - 14)	9,01±4,58 (6,41; 3,08 - 15,33)	0,113	0,070
Cinsiyet						
Kız	34 (%43,6)	6 (%33,3)	20 (%48,8)	6 (%54,5)	0,130	0,271
Erkek	44 (%56,4)	12 (%66,7)	21 (%51,2)	5 (%45,5)		
Gebelik haftası	38,46±0,93 (38; 37 - 40)	38,38±0,91 (38; 37 - 40)	38,39±0,77 (38; 37 - 40)	38,45±0,93 (39; 37 - 40)	0,585	0,943
Doğum ölçüleri						
Ağırlık (gr)	3204,17±300,05 (3255; 2600 - 3650)	3173,33±350, 42 (3175; 2500 - 3650)	3243,04±474, 58 (3200; 2500 - 4500)	3394,54±575 ,52 (3200; 2650 - 4800)	0,860	0,856
Ağırlık SDS	-0,2±0,63 (-0,03; -2 - 1)	-0,18±0,61 (-0,06; -1,65 - 0,63)	-0,11±0,89 (-0,13; -1,51 - 2,22)	0,19±0,99 (0,1; -1,03 - 2,44)	0,599	0,974
Boy (cm)	49,88±1,75 (50; 46 - 54)	50,42±1,98 (50; 48 - 54)	49,89±1,76 (50; 46 - 53)	50,1±1,92 (50; 47 - 53)	0,230	0,790
Boy SDS	0,04±0,87 (-0,03; -2 - 2)	-0,1±1,08 (0; -1,26 - 2,01)	0,13±0,76 (0,1; -1,62 - 1,62)	-0,43±0,53 (-0,26; -1,18 - -0,03)	0,457	0,623
Eşlik eden hastalık n(%)						
Yok	62 (%79,5)	4 (%22,2)	31 (%75,6)	9 (%81,8)	0,659	0,857
Var	16 (%20,5)	14 (%77,8)	10 (%24,4)	2 (%18,2)		
Akraba evliliği n(%)						
Var	14 (%17,9)	1 (%5,6)	7 (%17,1)	4 (%36,4)	0,168	0,234
Yok	64 (%82,1)	17 (%94,4)	34 (%82,9)	7 (%63,6)		
Aile öyküsü						
Yok	27 (%34,6)	4 (%22,2)	15 (%36,6)	6 (%54,5)	0,027	0,336
Boy kısalığı	39 (%50)	13 (%72,2)	19 (%46,3)	2 (%18,2)		
Geç puberte	6 (%7,7)	1 (%5,6)	2 (%4,9)	2 (%18,2)		
Erken puberte + BK	1 (%1,3)	0	1 (%2,4)	0		
Geç puberte + BK	5 (%6,4)	0	4 (%9,8)	1 (%9,1)		

Doğum boyları 46 ile 54 cm arasında değişiyordu ve ortalama 49,88±1,75 cm idi; SDS değeri ise ortalama 0,04±0,87. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarının doğum boyları SDS'leri -0,1±1,08 iken, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarının doğum boyları SDS'leri 0,13±0,76 idi. Puberte yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarının doğum boy SDS'leri ise benzer şekilde -0,43±0,53 idi.

78 olgunun 16'sının (%20,5) eşlik eden hastalığı mevcuttu. 5 hasta astım, 5 hasta dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanıları ile takipli idi. Astım tanılı hastaların 2'si düzenli düşük doz inhaler steroid kullanmakta, 1'i desensitizasyon tedavisi görmekte idi, 2'si ise düzenli tedavi almamaktaydı. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) tanılı hastaların 3'ü risperidon ve 2'si metilfenidat kullanmakta idi. Kalan 6 hasta sırasıyla kapatılmış atriyal septal defekt, retraktıl testis, sol pelviyektazi, düzelmiş vezikoüreteral reflü, fibrokistik meme ve nörofibromatozis tip1 şüphesi nedeni ile takipli idi ve herhangi bir tedavi almıyorlardı. Normal puberteli ailevi boy kısalığı grubundaki hastaların %22,2'sinin (n=4), normal puberteli ailevi olmayan boy kısalığı grubundakilerin %24,4'ünün (n=10) ve puberte yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalığı grubundakilerin %18,2'sinin (n=2) ek hastalığı vardı.

Olguların aile öykülerine baktığımızda %17,9'unda (n=14) akraba evliliği olduğunu gördük. Bu 14 hastanın 12'si ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda idi.

Olguların %57,7'sinin (n=45) ailesinde boy kısalığı öyküsü vardı. Bu ailelerden 1'inde erken puberte ve 5'inde geç puberte öyküsü de mevcuttu. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda %72,2 oranında ailede boy kısalığı öyküsü varken, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda bu oran %58,5'ti. Tüm olguların %7,7'sinde (n=6) ailede sadece geç puberte öyküsü vardı. **Ailevi boy kısalığı ile ailevi olmayan boy kısalıklarının aile öyküleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,027).** %34,6 (n=27) hastanın aile öyküsünde boy ve puberte ilişkili özellik saptanmadı. Hiçbir ailede erken ölüm yoktu.

Olguların ebeveyn boyları, hedef boyları ve ÖEB Tablo9'da görülmektedir. Hastaların anne boyları ortalama $153,23 \pm 4,78$ cm ve SDS değeri ortalama $-1,7 \pm 0,79$ saptanmıştır. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda anne boyları ortalama $149,95 \pm 3,8$ cm ve SDS değerleri ortalama $-2,23 \pm 0,64$ idi. Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise normal pubertelilerin anne boy ortalaması $154,58 \pm 4,6$ cm ve SDS değeri ortalama $-1,49 \pm 0,74$ iken puberte başlangıcı bilinmeyenlerin anne boyları ortalaması benzer şekilde $154,24 \pm 3,65$ cm ve SDS değeri ortalama $-1,5 \pm 0,62$ idi. **Anne boyları açısından ailevi olan ve olmayan boy kısalıkları karşılaştırıldığında bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,000).** Aynı şekilde normal puberteli ailevi boy kısalığı ve normal puberteli ailevi olmayan boy kısalığı gruplarında anne boyları ve SDS'leri anlamlı şekilde farklıdır (p=0,001).

Tablo9. Olguların ebeveyn boyları, hedef boy ve ÖEB değerleri [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Anne boyu (cm)	153,23±4,78 (152,75; 141-164)	149,95±3,8 (150,9; 143,8 - 157)	154,58±4,6 (154,4; 144,5 - 163,7)	154,24±3,65 (153,4; 150 - 161)	0,000	0,001
Anne boy SDS	-1,7±0,79 (-1,77; -4-0)	-2,23±0,64 (-2,08;-3,29 - - 1,02)	-1,49±0,74 (-1,6; -3,17 - 0,1)	-1,5±0,62 (-1,65; -2,23 - -0,36)	0,000	0,001
Baba boyu (cm)	166,99±5,78 (168,0; 150 - 182)	162,59±5,69 (165; 149,5 - 168,6)	169,22±4,38 (169,5; 160 - 182)	168,28±5,68 (168,1; 160 - 178,6)	0,000	0,000
Baba boyu SDS	-1,5±0,93 (-1,33; -4 - 1)	-2,2±0,92 (-1,82; -4,33 - - 1,23)	-1,13±0,69 (-1,09; -2,63 - 0,94)	-1,28±0,92 (-1,31; -2,63 - 0,39)	0,000	0,000
Hedef boy (cm)	160,7±7,12 (161,55; 143 - 179)	158,44±7,4 (161,7; 142,9 - 167,05)	161,6±6,92 (161,6; 151,75 - 179,35)	160,67±7,76 (157,65; 149,5 - 171,55)	0,084	0,110
Hedef boy SDS	-1,59±0,67 (-1,52; -3 - 1)	-2,2±0,55 (-2,12; -3,44 - - 1,48)	-1,3±0,55 (-1,42; -2,6 - 0,51)	-1,39±0,47 (-1,36; -2,32 - -0,75)	0,000	0,000
Hedef boy SDS grupları ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	0 62 (%79,5) 16 (%20,5)	0 7 (%38,9) 11 (%61,1)	0 40 (%97,6) 1 (%2,4)	0 9 (%81,8) 2 (%18,2)	0,000	0,000
ÖEB (cm)	158,88±7,74 (160,5; 140 - 171)	162,52±8,62 (162,95; 151 - 182,1)	162,07±10,13 (162,8; 142,7 - 182,6)	157,67±14,24 (155,2; 139,5 - 188)	0,657	0,761
ÖEB SDS	-1,87±0,73 (-1,74; -4 - 0)	-1,53±0,93 (-1,72; -3,39 - 0,96)	-1,23±1,05 (-1,56; -3,48 - 1,05)	-1,91±1,6 (-1,77; -4,01 - 1,91)	0,324	0,365
ÖEB SDS grupları SDS ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	0 58 (%74,4) 20 (%25,6)	0 14 (%77,8) 4 (%22,2)	0 31 (%75,6) 10 (%24,4)	0 7 (%63,6) 4 (%36,4)	0,953	0,857

Hastaların baba boyları ortalama 166,99±5,78 cm ve SDS değeri ortalama -1,5±0,93 saptanmıştır. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunda baba boyları ortalama 162,59±5,69 cm ve SDS değerleri ortalama -2,2±0,92 idi. Ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise normal pubertelilerin baba boy ortalaması 169,22±4,38 cm ve SDS değeri ortalama -1,13±0,69 iken puberte başlangıcı bilinmeyenlerin baba boyları ortalaması benzer şekilde 168,28±5,68 cm ve SDS değeri ortalama -1,28±0,92 idi. **Baba boyları açısından ailevi olan ve olmayan boy kısılıkları karşılaştırıldığında bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,000).** Aynı şekilde normal puberteli ailevi boy kısılığı ve normal puberteli ailevi olmayan boy kısılığı gruplarında baba boyları ve SDS'leri anlamlı şekilde farklıdır (p=0,000).

Olguların hedef boyları ortalama $160,7\pm 7,12$ cm ve SDS değeri ortalama $-1,59\pm 0,67$ idi. **Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda hedef boyları ortalama $158,44\pm 7,4$ cm iken SDS değerleri ortalama $-2,2\pm 0,55$ idi ve anlamlı olarak normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarından daha düşüktü ($p=0,000$).** Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda normal puberteli grubun hedef boy ortalaması $161,6\pm 6,92$ cm iken SDS değeri ortalaması $-1,3\pm 0,55$ ve puberte başlangıcı bilinmeyen grubun hedef boy ortalaması $160,67\pm 7,76$ cm, SDS değeri ortalaması ise $-1,39\pm 0,47$ idi. **Ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları arasındaki hedef boy SDS farkı anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).** Toplamda 78 hastadan 16'sının (%20,5) hedef boy SDS değeri -2'nin altında saptanmıştır. **Sadece normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda hedef boy SDS'si -2'nin altında olanların sayısı daha fazla ($n=11$ (%61,1)) saptanmış olup bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).**

Tüm olguların öngörülebilir erişkin boy (ÖEB) ortalamaları $158,88\pm 7,74$ cm ve SDS değerleri ortalaması $-1,87\pm 0,73$ olarak saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki olguların ÖEB ortalaması $162,52\pm 8,62$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,53\pm 0,93$ idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarının ÖEB ortalaması $162,07\pm 10,13$ cm, SDS değeri ortalaması $-1,23\pm 1,05$ iken puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarının ÖEB ortalaması $157,67\pm 14,24$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,91\pm 1,6$ idi. Tüm olguların %74,4'ünde ($n=58$) ÖEB SDS'si normal aralıktadır ve alt gruplarda da oranlar benzerdir.

4.2. Tüm Olguların Başvuru Anındaki Fizik Muayene, Antropolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Başvuru anındaki fizik muayene bulguları ve antropolojik ölçümler Tablo10'da özetlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 78 hastanın başvuru anındaki fizik muayenelerinde %19,2'sinde ($n=15$) dismorfik özellikler mevcuttu. 1 (%1,3) hastada hipoplazik ala nazaller, kısa filtrum ve düşük kulak; 1 (%1,3) hastada tubuler burun, küçük ve sivri çene; 1 (%1,3) hastada kubitüs valgus; 1 (%1,3) hastada sağ aksesuar meme ve ayırık meme başı; 1 (%1,3) hastada kısa ve yele boyun, yaygın cafe-au-lait; 1 (%1,3) hastada pectus carinatum, frontal bossing ve dirsekte hiperekstansiyon; 1 (%1,3) hastada hipertelorizm, epikantus, hipoplazik ala nazaller ve uzun filtrum; 1 (%1,3) hastada retrognati ve mikrognati; 1 (%1,3) hastada kısa boyun ve ayırık meme başı; 1 (%1,2) hastada pectus karinatum; 1 (%1,2) hastada brakidaktili; 1 (%1,3) hastada uzun kirpikler ve 3 (%3,9) hastada birer adet cafe-au-lait lekesi mevcuttu. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun %22,2'sinde ($n=4$); normal puberteli ailevi

olmayan boy kısalıkları grubunun %17,1'inde (n=7) ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun %18,2'sinde (n=2) dismorfik özellikler saptanmıştır.

Tüm hastaların %76,9'unun (n=60) Tanner 1, %20,5'inin (n=16) Tanner 2, %1,3'ünün (n=1) Tanner 3 ve %1,3'ünün (n=1) de Tanner 5 evresinde kliniğimize başvurduğu görüldü. Normal puberteli ailevi boy kısalığındaki olguların %94,4'ü (n=17) Tanner 1 ve %5,6'sı (n=1) Tanner 2 evresinde başvurmuştu. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalığındaki olguların %73,2'sinin (n=30) Tanner 1, %26,8'inin (n=11) Tanner 2 evresinde başvurduğu saptandı. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalığındaki grubun ise %54,5'i (n=6) Tanner 1, %27,3'ü (n=3) Tanner 2, %9,1'i (n=1) Tanner 3 ve %9,1'i (n=1) Tanner 5 evrelerinde başvurmuştu.

Tüm hastaların başvuru anındaki boy ortalaması $114,53 \pm 17,98$ cm ve SDS değeri $-2,58 \pm 0,65$ idi. **Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki hastaların boy ortalaması $114,05 \pm 16,69$ cm ve SDS değeri $-2,3 \pm 0,41$ iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun boy ortalaması $121,33 \pm 14,79$ cm ve SDS değeri $-2,52 \pm 0,41$ idi ve anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,013$).** Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ise boy ortalaması $117,67 \pm 22,99$ cm ve SDS değeri $-3,02 \pm 0,93$ idi. **Ailevi olan ve olmayan boy kısalıkları arasındaki boy SDS farkı anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$).** Başvuru anındaki boy SDS'si ve hedef boy SDS'si arasındaki farkı incelediğimizde tüm hastalarınki $-0,95 \pm 0,77$, normal puberteli ailevi boy kısalıklarınıniki $-0,09 \pm 0,48$, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarınıniki $-1,21 \pm 0,57$ ve pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarınıniki ise $-1,62 \pm 0,72$ idi. **Hedef boy SDS'lerinin daha düşük olması ve başvuru boy SDS'lerinin daha iyi olması nedeni ile ailevi boy kısalıklarında bu fark daha azdır ve anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$).**

Tablo10. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları ve antropolojik ölçümler**[Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]**

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Dismorfi n(%) Yok Var	63 (%80,8) 15 (%19,2)	14 (%77,8) 4 (%22,2)	34 (%82,9) 7 (%17,1)	9 (%81,8) 2 (%18,2)	0,320	0,640
Puberte evresi n(%) T1 T2 T3 T4 T5	60 (%76,9) 16 (%20,5) 1 (%1,3) 0 1 (%1,3)	17 (%94,4) 1 (%5,6) 0 0 0	30 (%73,2) 11 (%26,8) 0 0 0	6 (%54,5) 3 (%27,3) 1 (%9,1) 0 1 (%9,1)	0,269	0,062
Boy (cm)	114,53±17,98 (111,7; 81 - 141)	114,05±16,69 (118,5; 81 - 140,5)	121,33±14,79 (124,2; 81,8 - 141,5)	117,67±22,99 (107,6; 85,8 - 154,7)	0,202	0,126
Boy SDS	-2,58±0,65 (-2,45; -5 - -2)	-2,3±0,41 (-2,12; -3,61 - -2)	-2,52±0,41 (-2,45; -3,8 - -2,01)	-3,02±0,93 (-2,51; -4,79 - -2,05)	0,013	0,013
İlk boy SDS – hedef boy SDS	-0,95±0,77 (-0,95; -3,07 - 1,12)	-0,09±0,48 (-0,27; -0,58 - 1,12)	-1,21±0,57 (-1,05; -2,95 - -0,32)	-1,62±0,72 (-1,5; -3,07 - -0,84)	0,000	0,000
Ağırlık (kg)	21,8±8,32 (18,25; 11 - 41)	21,26±7,08 (21,5; 11 - 37)	24,85±7,86 (23,1; 10,2 - 43,3)	25,36±12,24 (17; 11,8 - 43)	0,138	0,110
Ağırlık SDS	-1,77±0,27 (-1,89; -2 - -1)	-1,65±0,46 (-1,87; -2,15 - -0,39)	-1,77±0,36 (-1,93; -2,65 - -0,68)	-1,85±0,41 (-1,92; -2,9 - -1,3)	0,348	0,263
Baş çevresi (cm)	50,41±2,32 (50,7; 46 - 55)	51,15±2,08 (51,35; 48 - 54,2)	51,15±2,22 (51,5; 46,2 - 55,1)	50,6±2,18 (50,7; 45,5 - 53,6)	0,840	0,949
Baş çevresi SDS	-1,41±1,21 (-1,3; -4 - 0)	-0,76±0,93 (-0,72; -2,22 - 0,51)	-1,32±1,2 (-1,4; -3,78 - 0,96)	-1,3±1,16 (-0,9; -3,23 - -0,21)	0,149	0,105
VKİ (kg/m ²)	16,17±1,71 (15,92; 14 - 22)	15,81±1,53 (15,69; 14,04 - 20,67)	16,34±1,82 (15,8; 14,01 - 21,91)	17,52±2,72 (16,67; 14,12 - 21,66)	0,252	0,270
VKİ SDS	-0,28±0,77 (-0,43; -1 - 2)	-0,47±0,69 (-0,57; -1,69 - 0,8)	-0,53±0,55 (-0,64; -2,01 - 0,53)	0,05±1,08 (0,38; -2,01 - 1,73)	0,536	0,934
VKİ SDS grupları -2 ve +1 SDS arası: Normal +1 SDS ve +2 SDS arası: Aşırı ağırlıklı >+2 SDS : Şişman <-2SDS : Zayıf	78 (100) 0 0 0	18 (%100) 0 0 0	41 (%100) 0 0 0	11 (%100) 0 0 0	0,291	0,398
OY (cm)	66,14±4,91 (66,6; 57 - 74)	62,51±6,30 (63,8; 50,6 - 73,8)	65,01±6,41 (64,8; 48,7 - 75)	64,35±10,88 (61; 49,1 - 82,1)	0,224	0,167
OY SDS	-2,74±0,82 (-2,76; -4 - 0)	-2,69±1,12 (-2,74; -3,96 - 0,07)	-2,84±0,64 (-2,83; -4,27 - -1,34)	-2,61±0,82 (-2,32; -4,16 - -1,6)	0,921	0,981
OY / boy oranı	0,54±0,02 (0,53; 1 - 1)	0,55±0,03 (0,54; 0,49 - 0,62)	0,53±0,02 (0,53; 0,51 - 0,59)	0,54±0,02 (0,54; 0,51 - 0,58)	0,397	0,346
OY / boy oranı SDS	-0,03±1,88 (-0,35; -3 - 6)	-0,19±2,29 (-0,63; -2,37 - 6,11)	-0,34±1,37 (-0,31; -3,34 - 2,64)	0,28±1,33 (0,06; -1,1 - 3,33)	0,774	0,584

Tüm hastaların, normal puberteli ailevi boy kısalıklarının, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarının ve pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarının sırasıyla ağırlık SDS'leri $-1,77\pm 0,27$, $-1,65\pm 0,46$, $-1,77\pm 0,36$ ve $-1,85\pm 0,41$; baş çevresi SDS'leri $-1,41\pm 1,21$, $-0,76\pm 0,93$, $-1,32\pm 1,2$ ve $-1,3\pm 1,16$; VKİ SDS'leri ise $-0,28\pm 0,77$, $-0,47\pm 0,69$, $-0,53\pm 0,55$ ve $0,05\pm 1,08$ idi. VKİ SDS'leri -2 ve +1 arasında normal aralıktadır, alt sınırda 2 olgu bulunmaktadır. Bu 2 hasta ise izlemde VKİ'leri hep -2 - +1 aralığında olduğundan ve malnutrisyon bulgusu olmadığından çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastaların oturma boyları değerlendirildiğinde ortalama $66,14\pm 4,91$ cm ve SDS değeri ortalama $-2,74\pm 0,82$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun oturma boyu ortalaması $62,51\pm 6,30$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,69\pm 1,12$ iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun oturma boyu ortalaması $65,01\pm 6,41$ ve SDS değeri ortalaması $-2,84\pm 0,64$ idi. Oturma boyu ve boy oranına bakıldığında ise tüm hastalar, normal puberteli ailevi boy kısalıkları, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları ve bilinmeyen puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları için sırası ile oran ve SDS değerleri şu şekilde idi: $0,54\pm 0,02$, $-0,03\pm 1,88$; $0,55\pm 0,03$, $-0,19\pm 2,29$; $0,53\pm 0,02$, $-0,34\pm 1,37$ ve $0,54\pm 0,02$, $0,28\pm 1,33$.

4.3. Tüm Olguların Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulgularının ve Radyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Çalışmamızdaki olguların laboratuvar bulguları Tablo 11'de görülmektedir. Tüm hastaların kemik yaşları ortalama $7,21\pm 2,28$ yıl ve SDS değeri ortalama $-2,79\pm 1,62$ olarak saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarının kemik yaşı ortalaması $5,76\pm 2,8$ yıl, SDS değeri ortalaması ise $-2,3\pm 1,35$ idi. Ailevi olmayan boy kısalıklarından normal puberteli grubun kemik yaşı ortalaması $7,2\pm 2,87$ yıl, SDS değeri ortalaması $-2,53\pm 1,6$ iken puberte başlangıcı bilinmeyen grubun kemik yaşı ortalaması $6,9\pm 4,49$ yıl ve SDS değeri ortalaması $-2,28\pm 1,12$ idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kemik yaşının kronolojik yaşa oranı ise benzer olarak sırasıyla $0,72\pm 0,14$, $0,7\pm 0,12$, $0,73\pm 0,15$ ve $0,71\pm 0,17$ idi. **Kemik yaşı SDS'lerinin dağılımını incelediğimizde tüm hastaların %34,6'sının (n=27) normal aralıkta ve %65,4'ünün (n=51) ise -2'nin altında olduğunu gördük. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun %33,3'ünün (n=6) normal aralıkta iken %66,7'sininki (n=12) -2'nin altındaydı. Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise normal pubertelilerin %34,1'i (n=14) normal aralıkta ve %65,9'u (n=27) -2'nin altında iken pubertesi bilinmeyenlerin %45,5'inin (n=5) normal aralıkta ve %54,5'inin (n=6) -2'nin altında olduğu görüldü. Fakat gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.**

IGF1 değerleri incelendiğinde tüm hastaların ortalaması $234,43 \pm 115,11$ ng/mL ve SDS değerleri ortalaması $0,25 \pm 1,33$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun IGF1 ortalaması $157,42 \pm 110,71$ ng/mL ve SDS değeri ortalaması ise $-0,00 \pm 1,77$ idi. Ailevi boy kısalıklarından normal puberteli grubun IGF1 değeri ortalaması $186,06 \pm 120,42$ ng/mL ve SDS değeri ortalaması $0,1 \pm 2,36$ iken puberte başlangıcı bilinmeyen grubun IGF1 değeri ortalaması $174,2 \pm 134,88$ ng/mL ve SDS değeri ortalaması $-1,08 \pm 1,8$ idi. Tüm hastaların %14,1'inde (n=11) IGF1 SDS'si -2'nin altında idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarında bu oran %13,3 (n=2), normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında %12,2 (n=2) ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıklarında %27,3'tür (n=3).

IGFBP3 değerlerini incelediğimizde tüm hastaların ortalaması $4,28 \pm 1,36$ μ g/mL ve SDS değerleri ortalaması $-0,17 \pm 1,07$ idi. Ailevi boy kısalıklarından normal puberteli grubun IGFBP3 ortalaması $3,46 \pm 1,73$ μ g/mL ve SDS değerleri ortalaması $-0,22 \pm 2,21$ saptandı. Ailevi olmayan boy kısalıklarından normal puberteli grubun IGFBP3 ortalaması $3,9 \pm 1,43$ μ g/mL ve SDS ortalaması $-0,19 \pm 1,4$ iken pubertesi bilinmeyen grubun IGFBP3 ortalaması $4,01 \pm 1,29$ μ g/mL ve SDS ortalaması $-0,08 \pm 0,44$ idi. Tüm hastaların %14,1'inin (n=5) SDS'si -2'nin altındaydı. Ailevi boy kısalıklarından normal puberteli grupta bu oran %20 (n=3) iken ailevi olmayan normal puberteli boy kısalıklarında %4,9'dur (n=2).

Hastaların %66,7'sine (n=52) BHUT uygulanmıştır. Tüm hastaların klonidin piki ortalaması $6,37 \pm 3,35$ ng/mL ve L-Dopa piki ortalaması $6,28 \pm 3,77$ ng/mL idi. Ailevi normal puberteli boy kısalıklarında sırasıyla klonidin ve L-Dopa piki ortalaması $13,53 \pm 9,79$ ng/mL ve $11,5 \pm 16,14$ iken ailevi olmayan normal puberteli boy kısalıklarında $10,7 \pm 6,01$ ng/mL ve $9,3 \pm 8$ ng/mL'dir. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise $11,56 \pm 8,46$ ng/mL ve $10,31 \pm 9,19$ ng/mL'dir. Tüm hastalarda BHUT sonuçlarının %50'si (n=39), %14,1'i (n=11) parsiyel büyüme hormon eksikliği lehine ve %2,6'sında (n=2) büyüme hormonu eksikliği lehinedir. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarındaki hastaların %38,9'una (n=7) test yapılmamış ve %38,9'unun (n=7) sonucu normal, %22,2'sinin (n=4) sonucu parsiyel büyüme hormon eksikliği lehinedir. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarındaki hastaların %29,3'ne (n=12) test yapılmamış ve %53,7'sinin (n=22) sonucu normal, %14,6'sının (n=6) sonucu parsiyel büyüme hormon eksikliği lehine ve %2,4'ünün (n=1) sonucu büyüme hormon eksikliği lehinedir. Bilinmeyen puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarındaki hastaların %45,5'ine (n=5) test yapılmamış ve %45,5'inin (n=5) sonucu normal, %9,1'inin (n=1) sonucu parsiyel büyüme hormon eksikliği lehinedir.

Tablo11. Tüm olguların laboratuvar bulguları [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Kemik yaşı	7,21±2,28 (7; 3 - 12)	5,76±2,8 (6; 1,5 - 11)	7,2±2,87 (7; 1,25 - 12)	6,9±4,49 (5,5; 2 - 12,5)	0,170	0,081
Kemik yaşı SDS	-2,79±1,62 (-2,63; -6 - 0)	-2,3±1,35 (-2,39; -5 - 0,18)	-2,53±1,6 (-2,73; -6 - 0,38)	-2,28±1,12 (-2,16; -3,82 - -0,25)	0,354	0,604
Kemik yaşı / kronolojik yaş	0,72±0,14 (0,73; 0,39 - 1,01)	0,7±0,12 (0,7; 0,51 - 0,91)	0,73±0,15 (0,76; 0,39 - 1)	0,71±0,17 (0,71; 0,47 - 0,9)	0,497	0,300
Kemik yaşı SDS grupları ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	0 27 (%34,6) 51 (%65,4)	0 6 (%33,3) 12 (%66,7)	0 14 (%34,1) 27 (%65,9)	0 5 (%45,5) 6 (%54,5)	0,984	0,952
IGF-1 (ng/mL)	234,43±115,11 (236; 114 - 494)	157,42±110,71 (127; 40,1 - 494)	186,06±120,42 (155; 6,8 - 527)	174,2±134,88 (169; 20,45 - 373)	0,377	0,374
IGF-1 SDS	0,25±1,33 (-0,15; -1 - 3)	-0,00±1,77 (-0,56; -2,32 - 3,74)	0,1±2,36 (-0,16; -3,2 - 10,6)	-1,08±1,8 (-0,97; -3,49 - 2,9)	0,846	0,992
IGF1 SDS grupları ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	8 (%10,3) 52 (%66,7) 11 (%14,1)	2 (%13,3) 11 (%73,3) 2 (%13,3)	5 (%12,2) 29 (%70,7) 5 (%12,2)	1 (%9,1) 6 (%54,5) 3 (%27,3)	0,763	0,997
IGFBP3 (µg/mL)	4,28±1,36 (3,99; 1 - 6)	3,46±1,73 (3,65; 0,75 - 7,03)	3,9±1,43 (3,93; 1,31 - 7)	4,01±1,29 (4,57; 2,04 - 5,48)	0,158	0,380
IGFBP3 SDS	-0,17±1,07 (-0,23; -2 - 2)	-0,22±2,21 (-0,66; -3,09 - 6,03)	-0,19±1,4 (-0,29; -4,01 - 4)	-0,08±0,44 (-0,11; -0,66 - 0,84)	0,216	0,487
IGFBP3 SDS grupları ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	4 (%5,1) 60 (%76,9) 5 (%6,4)	1 (%6,7) 11 (%73,3) 3 (%20)	3 (%7,3) 34 (%82,9) 2 (%4,9)	0 9 (%100) 0	0,241	0,240
BHUT BH (ng/mL) Klonidin piki	6,37±3,35 (6,9; 1 - 12)	13,53±9,79 (8,69; 5,03 - 36)	10,7±6,01 (10,6; 1,34 - 27,6)	11,56±8,46 (7,41; 2,62 - 23,47)	0,862	0,629
L-Dopa piki	6,28±3,77 (6; 2 - 16)	11,5±16,14 (6,1; 0,23 - 55,5)	9,3±8 (6,78; 1,49 - 32,12)	10,31±9,19 (7,4; 2,8 - 23,65)	0,322	0,655
BHUT yorumu Normal Parsiyel BHE BHE Test yapılmamış	39 (%50) 11 (%14,1) 2 (%2,6) 26 (%33,3)	7 (%38,9) 4 (%22,2) 0 7 (%38,9)	22 (%53,7) 6 (%14,6) 1 (%2,4) 12 (%29,3)	5 (%45,5) 1 (%9,1) 0 5 (%45,5)	0,813	0,620
sT4 (pmol/L)	16,55±2,19 (16; 14 - 22)	16,37±1,91 (15,8; 14,2 - 21)	15,83±2,13 (16,15; 9,2 - 21,7)	16,5±1,87 (16,8; 13,1 - 19,2)	0,446	0,959
TSH (mIU/L)	2,52±0,65 (2,59; 2 - 4)	2,06±1,04 (2,09; 0,8 - 4,98)	2,37±1 (2,3; 1,04 - 5,3)	2,62±1,34 (2,66; 1,24 - 5,73)	0,628	0,256

Kortizol ($\mu\text{g/dL}$)	15,85 \pm 6,41 (16,3; 7 - 24)	12,39 \pm 4,54 (11,3; 6,6 - 20,6)	14,59 \pm 5,45 (14,3; 7,4 - 27,4)	15,87 \pm 6,73 (12,06; 11 - 26,9)	0,225	0,308
Prolaktin (ng/mL)	8,08 \pm 2,37 (7,7; 4 - 12)	12,66 \pm 11,59 (7,6; 4,3 - 37,6)	10,17 \pm 5,34 (8,45; 4,2 - 23,9)	9,54 \pm 4,12 (7,3; 5,6 - 15,5)	0,717	0,925

Tüm hastaların, normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun sT4 ortalaması sırasıyla 16,55 \pm 2,19, 16,37 \pm 1,91, 15,83 \pm 2,13, 16,5 \pm 1,87 pmol/L'dir ve normal aralıktadır.

Tüm hastaların, normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun TSH ortalaması sırasıyla 2,52 \pm 0,65, 2,06 \pm 1,04, 2,37 \pm 1, 2,62 \pm 1,34 mIU/L'dir ve normal aralıktadır.

Tüm hastaların, normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun kortizol ortalaması sırasıyla 15,85 \pm 6,41, 12,39 \pm 4,54, 14,59 \pm 5,45, 15,87 \pm 6,73 $\mu\text{g/dl}$ 'dir ve normal aralıktadır.

Tüm hastaların, normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun prolaktin ortalaması sırasıyla 8,08 \pm 2,37, 12,66 \pm 11,59, 10,17 \pm 5,34, 9,54 \pm 4,12 ng/mL'dir ve normal aralıktadır.

Hastaların %34,6'sına (n=27) kranial MR çekilmişti. Görüntüleme yapılan hastaların %77,7'sinin (n=21) kranial MR'ı normal idi, %3,7'sinde (n=1) hipofiz bezi sol yarımında volüm azalmış, %3,7'sinde (n=1) retroserebellar alanda mega sisterna magna varyasyonu, %3,7'sinde (n=1) sağ lateral ventrikül minimal belirgin, %3,7'sinde (n=1) hamartom, %3,7'sinde (n=1) araknoid kist, %3,7'sinde (n=1) sağ hipokampus düzeyinde 10*5,5 mm Rathke kleft kisti saptandı. Aynı 27 hastanın 24 tanesinin sella MR'ları da çekilmişti. 24 hastanın 21'inin sella MR'ı normal sonuçlanmakla birlikte diğer 3 hastada sırasıyla hipofiz bezi sol yarımında volüm azalmış, hipofiz üst konturu düzleşmiş ve sağ hipokampus düzeyinde 10*5,5 mm Rathke kleft kisti saptandı.

4.4. Tüm Hastaların Son Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 78 hastanın son vizitteki yaş ve puberte evreleri Tablo 12’de özetlenmiştir. Son yaşları 7,83 ile 21,08 yıl arasında değişmekle birlikte ortalaması $15,63\pm 3,1$ yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarındaki 18 hastanın son muayene yaş ortalaması $15,38\pm 2,66$ yıl iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki 41 hastanın 16,01 \pm 2,5 yıl ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki 11 hastanın ise $14,09\pm 4,82$ yıl idi.

Tablo12. Tüm hastaların son vizitteki yaş ve puberte evreleri [Ortalama \pm SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Yaş (yıl)	15,63 \pm 3,1 (16,29; 7,83 - 21,08)	15,38 \pm 2,66 (16,66; 11,17 - 19,58)	16,01 \pm 2,5 (16; 10,91 - 21,08)	14,09 \pm 4,82 (11,16; 7,83 - 20,58)	0,930	0,811
Puberte evresi n(%)						
T1	7 (%9)	0	0	6 (%54,5)	0,166	0,269
T2	8 (%10,3)	2 (%11,1)	5 (%12,2)	0		
T3	7 (%9)	3 (%16,7)	3 (%7,3)	0		
T4	14 (%17,9)	6 (%33,3)	7 (%17,1)	0		
T5	42 (%53,8)	7 (%38,9)	26 (%63,4)	5 (%45,5)		

Hastaların tümünün son muayenedeki puberte evrelerine bakıldığında %9’unun (n=7) Tanner 1, %10,3’ünün (n=8) Tanner 2, %9’unun (n=7) Tanner 3, %17,9’unun (n=14) Tanner 4 ve %53,8’inin (n=42) Tanner 5 evrelerinde oldukları görüldü. Son muayenede normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki hastaların %11,1’i (n=2) Tanner 2, %16,7’si (n=3), %33,3’ü (n=6) ve %38,9’u (n=7) Tanner 5 evresindeydi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki hastaların puberte evreleri ise %12,2’si (n=5), %7,3’ü (n=3) Tanner 3, %17,1’i (n=7) Tanner 4 ve %63,4’ü (n=26) Tanner 5 şeklindeydi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki hastaların ise %54,5’i (n=6) Tanner 1 ve %45,5’i (n=5) Tanner 5 evresindeydi.

Tablo13. Tüm hastaların son vizitteki boy ve boy ilişkili verileri [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=78	Ailevi (1) n=23	Ailevi olmayan (2) n=55		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=18	Normal puberte (2a) n=41	Bilinmeyen n=11		
Son vizitteki boy (cm)	151,57±13,31 (153,35; 117 - 171)	152,45±10,27 (151,85; 132,4 - 168,5)	153,49±10,38 (154; 128,7 - 170,8)	141,02±19,56 (130,8; 116,9 - 168,7)	0,851	0,905
Son vizitteki boy SDS	-1,93±0,77 (-1,72; -3 - -1)	-1,76±0,78 (-1,88; -3,33 - 0,47)	-2,02±0,7 (-1,88; -3,58 - -0,32)	-2,01±0,63 (-1,79; -3,02 - -1,12)	0,871	0,694
Boy SDS grupları ≥+2 SDS <+2 SDS ve >-2SDS ≤-2SDS	0 43 (%55,1) 35 (%44,9)	0 12 (%66,7) 6 (%33,3)	0 21 (%51,2) 20 (%48,8)	0 6 (%54,5) 5 (%45,5)	0,967	0,271
Delta boy SDS (ilk boy-son vizitteki boy)	-0,61±0,71 (-0,56; -2,67 - 0,97)	-0,54±0,68 (-0,4; -2,62 - 0,97)	-0,49±0,66 (-0,51; -2,33 - 0,97)	-1,01±0,93 (-0,79; -2,67 - 0,3)	0,402	0,402
Son vizitteki boy SDS – hedef boy SDS	-0,34±0,86 (-0,34; -2,53 - 2,79)	0,44±0,81 (0,39; -0,95 - 2,79)	-0,71±0,76 (-0,66; -2,53 - 1,1)	-0,61±0,39 (-0,7; -1,24 - 0,15)	0,001	0,005
Son vizitteki boy SDS – ÖEB SDS	-0,49±1,11 (-0,39; -4,26 - 2,42)	-0,23±1,08 (-0,21; -2,58 - 2,42)	-0,79±1,07 (-0,61; -4,26 - 1,11)	-0,1±1,39 (-0,22; -3,03 - 2,3)	0,402	0,620
OY (cm)	81,15±4,50 (81,1; 74 - 89)	78,54±4,58 (77,85; 71 - 86,1)	79,42±5,55 (78,6; 67 - 90,9)	72,77±10,19 (71,2; 53 - 86,6)	0,920	0,851
OY SDS	-2,72±0,72 (-3,01; -3 - -1)	-2,86±1,11 (-2,66; -5,12 - -0,41)	-2,72±0,84 (-2,79; -4,23 - -0,55)	-3,21±1,84 (-3,05; -7,7 - -1,18)	0,293	0,146
OY / boy oranı	0,52±0,01 (0,52; 1 - 1)	0,51±0,01 (0,51; 0,5 - 0,54)	0,51±0,01 (0,52; 0,49 - 0,55)	0,51±0,03 (0,52; 0,43 - 0,56)	0,238	0,489
OY/boy oranı SDS	-1,21±0,49 (-1,22; -2 - 0)	-0,99±0,99 (-1,08; -2,44 - 1,02)	-1,02±1,23 (-1,11; -3,61 - 1,84)	-1,66±3,58 (-1,06; -11,96 - 2,02)	0,643	0,584

Tüm hastaların son muayenedeki boy ve boy ile ilişkili tüm verileri Tablo13’de görülmektedir. Tüm hastaların boy ortalaması 151,57±13,31 cm,ve boy SDS’si -1,93±0,77 idi. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunun son muayenedeki boy ortalaması 152,45±10,27 cm ve SDS ortalaması -1,76±0,78 saptandı. Ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise normal pubertelilerin son muayenedeki boy ortalaması 153,49±10,38 cm ve boy SDS ortalaması -2,02±0,7 iken puberte başlangıcı bilinmeyenlerin son boy ortalaması 141,02±19,56 cm ve boy SDS ortalaması -2,01±0,63 idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. **Son muayenedeki boyların dağılımına bakıldığında tüm hastaların %44,9’ununki**

(n=35) -2 SDS'nin altında idi. Bu oran normal puberteli ailevi boy kısılıklarında %33,3 (n=6), normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıklarında %48,8 (n=20) ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıklarında ise %45,5 (n=5) idi.

İlk boy SDS'sine göre SDS kazancı incelendiğinde bu kazanç tüm hastalarda ortalama $0,61 \pm 0,71$, normal puberteli ailevi boy kısılıklarında $0,54 \pm 0,68$, normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıklarında $0,49 \pm 0,66$ ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda $1,01 \pm 0,93$ idi.

Hedef boylar ile son boylar karşılaştırıldığında son boy SDS'si hedef boydan daha iyi olan tek grup normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubudur. Bu grubun son boy SDS'si hedef boy SDS'sinden ortalama $0,44 \pm 0,81$ daha yüksekti. Tüm hastalar bu açıdan değerlendirildiğinde son boy SDS'lerinin hedef boy SDS'lerinden ortalama $0,34 \pm 0,86$ daha düşük olduğu saptandı. Aynı şekilde ailevi olmayan boy kısılıkları grubundaki normal pubertelilerde ortalama $0,71 \pm 0,76$ ve puberte başlangıcı bilinmeyenlerde de ortalama $0,61 \pm 0,39$ daha düşük idi. **Bu fark ailevi - ailevi olmayan gruplar ve iki farklı normal puberteli grup arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$ ve $0,005$).**

Son boy SDS'leri ile ÖEB SDS'leri ile arasındaki farkı karşılaştırdığımızda ise tüm gruplarda son boy SDS'leri ÖEB SDS'lerinden daha geride saptandı. Tüm hastalarda ortalama $0,49 \pm 1,11$, normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunda ortalama $0,23 \pm 1,08$, normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıklarında ortalama $0,79 \pm 1,07$ ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda da $0,1 \pm 1,39$ daha geride idi.

Tüm hastaların son muayenedeki ağırlık ortalaması $54,51 \pm 6,91$ kg ve SDS değeri ortalaması $-1,14 \pm 0,64$ saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısılıklarının son muayenedeki ağırlık ortalaması $45,08 \pm 9,77$ kg ve SDS ortalaması $-1,7 \pm 1,04$ idi. Ailevi olmayan boy kısılıkları grubundan normal pubertelilerin ağırlık ortalaması $46,22 \pm 9,32$ kg ve SDS ortalaması $-1,95 \pm 0,93$ iken puberte başlangıcı bilinmeyenlerin ağırlık ortalaması $37,21 \pm 14,54$ kg ve SDS ortalaması ise $-1,74 \pm 0,88$ idi.

Hastaların son muayenedeki oturma boyları değerlendirildiğinde ortalama $81,15 \pm 4,50$ cm, SDS değeri ortalama $-2,72 \pm 0,72$ idi ve başvuru anındaki oturma boyu SDS'si ile benzerdi. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunun son muayenedeki oturma boyu ortalaması $78,54 \pm 4,58$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,86 \pm 1,11$ iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubunun oturma boyu ortalaması $79,42 \pm 5,55$ ve SDS değeri ortalaması $-2,72 \pm 0,84$ idi. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıklarının son oturma boyu

ortalaması $72,77 \pm 10,19$ ve SDS değeri ortalama $-3,21 \pm 1,84$ saptandı. Son vizitteki oturma boyu ve boy oranına bakıldığında ise tüm hastalar, normal puberteli ailevi boy kısalıkları, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları ve bilinmeyen puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları için sırası ile oran ve SDS değerleri şu şekilde idi: $0,52 \pm 0,01$, $-1,21 \pm 0,49$; $0,51 \pm 0,01$, $-0,99 \pm 0,99$; $0,51 \pm 0,01$, $-1,02 \pm 1,23$ ve $0,51 \pm 0,03$, $-1,66 \pm 3,58$.

Olguların yıllara göre puberte ilişkili verilerinin detaylı incelenebilmesi için hastalar erişkin boya ulaşanlar ve pubertesi tamamlananlar olarak ayrıca değerlendirilmiştir.

4.5. Pubertesi Tamamlanan Hastaların İncelenmesi

Çalışmaya alınan 78 hastadan 46'sı (%59) izlem süresince pubertesini tamamlamıştı. Burada sadece bu 46 hastanın verilerinden bahsedilecektir. Bu hastaların başvuru anındaki özellikleri Tablo14'de özetlenmiştir.

Tablo14. Pubertesi tamamlanan olguların başvuru anındaki boyları
[Ortalama \pm SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=46	Ailevi (1) n=12	Ailevi olmayan (2) n=34		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=10	Normal puberte (2a) n=27	Bilinmeyen n=5		
Cinsiyet						
Kız	19 (%41,3)	4 (%40)	12 (%44,4)	2 (%40)	0,514	0,809
Erkek	27 (%58,69)	6 (%60)	15 (%55,6)	3 (%60)		
Başvuru anı						
Boy (cm)						
Kız	121,34 \pm 13,7 (124,5; 94,3 - 138,2)	119,57 \pm 12,11 (120; 104,5 - 133,8)	121,89 \pm 14,63 (126,05; 94,3 - 138,2)	131,2 \pm 1,69 (131,2; 130 - 132,4)	0,595	0,586
Erkek	130,19 \pm 12,81 (133,9; 102,3 - 154,7)	124,78 \pm 12,61 (126,75; 102,3 - 140,5)	127,78 \pm 12,47 (129,9; 103 - 141,5)	145,86 \pm 7,67 (142,1; 140,8 - 154,7)	0,617	0,544
Boy SDS	-2,56 \pm 0,55 (-2,42; -4,03 - -2)	-2,22 \pm 0,28 (-2,06; -2,84 - -2)	-2,57 \pm 0,47 (-2,46; -3,8 - - 2,03)	-3,23 \pm 0,93 (-3,71; -4,03 - -2,05)	0,017	0,013

Bu 46 hastanın %26'sı (n=12) ailevi boy kısalıkları grubunda ve %74'ü ise ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda idi. Ailevi boy kısalıklarının %83'ü (n=10) normal puberteli, %8,5'i (n=1) geç puberteli idi ve %8,5'inin (n=1) puberte başlangıcı bilinmiyordu. Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ise %79,4'ü (n=27) normal puberteli, %5,9'u (n=2) geç puberteliydi ve %14,7'sinin ise (n=5) puberte başlangıcı bilinmiyordu.

Tüm hastaların %41,3'ü (n=19) kız ve %58,69'u (n=27) erkekti. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarının %40'ı (n=4) kız ve %60'ı (n=6) erkek iken normal puberteli ailevi olmayan

boy kısalıkları grubunun %44,4'ü (n=12) kız ve %55,6'sı (n=15) erkekti. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ise %40'ı (n=2) kız ve %60'ı (n=3) erkek saptandı.

Başvuru anındaki boy ortalamaları kızların 121,34±13,7 cm, erkeklerin 130,19±12,81 cm ve SDS değerleri ise -2,56±0,55 idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların başvuru boy ortalaması 119,57±12,11 cm iken erkeklerinki 124,78±12,61 cm idi ve SDS değerleri -2,22±0,28 saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise kızların başvuru anındaki boy ortalamaları 121,89±14,63 cm, erkeklerin 127,78±12,47 cm ve SDS değerleri -2,57±0,47 idi. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların başvuru anındaki boy ortalaması 131,2±1,69 cm, erkeklerin 145,86±7,67 cm ve SDS değeri ortalaması -3,23±0,93 saptandı. **Başvuru boy SDS'sindeki ailevi – ailevi olmayan boy kısalıkları ve normal puberteli gruplar arasındaki farklılık anlamlı saptanmıştır (p=0,017 ve 0,013).**

Puberte başlangıç yaş ortalaması kızların 11,61±0,84 yıl, erkeklerin 12,66±0,94 yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarındaki kızlarınki 11,41±0,62 yıl, erkeklerinki 12,64±0,64 yıl iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızlarınki 11,47±0,56, erkeklerinki 12,47±0,93 yıldır. Tablo15 pubertesi tamamlanan olguların puberte başlangıcındaki büyüme verilerini özetlemektedir.

Puberte başlangıcındaki boy ortalamaları kızların 133,3±4,19 cm, erkeklerin 136,62±5,68 cm ve SDS değerleri -2,61±0,58 idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların puberte başı boy ortalamaları 134,8±4,39 cm, erkeklerin 137,6±4,68 cm ve SDS değerleri ortalama -2,32±0,42 saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarındaki boy ortalaması ise kızlarda 132,63±4,54 cm, erkeklerde 135,19±5,62 cm ve SDS değerleri ortalaması -2,6±0,52 idi.

Tablo15. Pubertesi tamamlanan olguların puberte başlangıç verileri
[Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=46	Ailevi (1) n=12	Ailevi olmayan (2) n=34		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=10	Normal puberte (2a) n=27	Bilinmeyen n=5		
Puberte başı						
Yaş (yıl)						
Kız	11,61±0,84 (11,33; 10,58 - 14,16)	11,41±0,62 (11,54; 10,58 - 12)	11,47±0,56 (11,33; 10,83 - 12,66)		0,569	0,785
Erkek	12,66±0,94 (12,83; 9,75 - 14,33)	12,64±0,64 (12,78; 11,5 - 13,33)	12,47±0,93 (12,75; 9,75 - 13,25)		0,775	0,951
Boy (cm)						
Kız	133,3±4,19 (135; 126 - 138,8)	134,8±4,39 (135,5; 130,1 - 138,8)	132,63±4,54 (133,65; 126 - 138,2)		0,306	0,483
Erkek	136,62±5,68 (137,2; 124,2 - 147)	137,6±4,68 (138,25; 130,1 - 143,3)	135,19±5,62 (136,4; 124,2 - 141,9)		0,470	0,398
Boy SDS	-2,61±0,58 (-2,52; -4,09 - -1,53)	-2,32±0,42 (-2,36; -2,84 - -1,53)	-2,6±0,52 (-2,51; -3,7 - -1,71)		0,130	0,194
YBH (cm/yıl)						
Kız	5,46±2 (5,77; 2,1 - 8,46)	4,96±3,1 (4,64; 2,1 - 8,46)	5,68±1,6 (6,19; 3,28 - 7,32)		0,217	0,126
Erkek	4,63±1,5 (4,09; 2,21 - 7,28)	4,18±1,87 (3,89; 2,21 - 6,73)	5±1,37 (4,25; 3,87 - 7,28)		0,537	0,497
YBH SDS	-0,65±1,26 (-1,18; -2,74 - -1,39)	-1,16±1,48 (-1,46; -2,74 - 1,35)	-0,45±1,04 (-0,89; -1,48 - 1,3)		0,113	0,118

Puberte başlangıcındaki yıllık büyüme hızlarına bakıldığında kızlarda ortalama 5,46±2 cm, erkeklerde 4,63±1,5 cm idi ve SDS değeri ortalaması -0,65±1,26 saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması 4,96±3,1 cm, erkeklerinki 4,18±1,87 cm saptandı, SDS değeri ise ortalama -1,16±1,48 idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması ise 5,68±1,6 cm, erkeklerinki 5±1,37 cm ve SDS değerleri ortalaması -0,45±1,04 saptandı.

Tablo16. Pubertesi tamamlanan olguların puberte zirvesindeki büyüme verileri**[Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]**

	Toplam n=46	Ailevi (1) n=12	Ailevi olmayan (2) n=34		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=10	Normal puberte (2a) n=27	Bilinmeyen n=5		
Puberte zirve						
Yaş (yıl)						
Kız	12,89±0,89 (12,66; 11,66 - 14,75)	12,6±1,31 (12,12; 11,66 - 14,5)	12,72±0,6 (12,62; 11,75 - 13,75)	13,54±0,41 (13,54; 13,25 - 13,83)	0,071	0,039
Erkek	14,58±0,89 (14,58; 11,75 - 15,91)	14,08±0,34 (14,08; 13,5 - 14,58)	14,55±0,94 (14,75; 11,75 - 15,75)	15,24±1,08 (15,83; 14 - 15,91)	0,250	0,362
Puberte evresi						
Kız T2	5 (%26,3)	1 (%25)	4 (%33,3)	0	0,278	0,284
T3	13 (%68,4)	2 (%50)	8 (%66,7)	2 (%100)		
T4	1 (%5,3)	1 (%25)	0	0		
T5	0	0	0	0		
Erkek T2	4 (%14,8)	2 (%33,3)	1 (%6,6)	0		
T3	12 (%44,4)	1 (%16,7)	8 (%53,3)	1 (%33,3)		
T4	10 (%37)	3 (%50)	6 (%40,1)	1 (%33,3)		
T5	1 (%3,7)	0	0	1 (%33,3)		
Boy (cm)						
Kız	140,58±4,88 (140,8; 132 - 148,2)	140,9±4,3 (142,2; 134,7 - 144,5)	140,2±5,44 (139,55; 132 - 148,2)	141,35±8,27 (141,35; 135,5 - 147,2)	0,733	0,841
Erkek	151,68±6,53 (151,65; 139,7 - 169,8)	152,68±8,74 (150,15; 145 - 169,8)	150,76±5,97 (152,8; 139,7 - 157,7)	152,3±4,24 (152,3; 149,3 - 155,3)	0,845	0,799
Boy SDS	-2,36±0,76 (-2,22; -5,55 - -1,05)	-2,02±0,55 (-2,06; -2,8 - -1,05)	-2,35±0,59 (-2,31; -3,83 - -1,33)	-2,87±1,59 (-2,16; -5,55 - -1,47)	0,165	0,188
YBH (cm/yıl)						
Kız	9,53±2,02 (10,03; 5,85 - 12,86)	9,23±2,39 (9,9; 5,85 - 11,29)	10,2±1,76 (10,64; 7,26 - 12,86)	7,1±0,91 (7,1; 6,46 - 7,75)	0,595	0,876
Erkek	10,93±2,02 (10,68; 7,21 - 15,72)	11,73±2,51 (11,91; 8,88 - 14,4)	11,1±1,77 (10,76; 9,08 - 15,72)	9,95±2,76 (9,9; 7,21 - 12,74)	0,845	0,430
YBH SDS	2,05±0,9 (1,98; 0,14 - 4,79)	1,85±0,73 (1,72; 0,68 - 2,76)	2,21±0,75 (2,19; 1,16 - 4,5)	1,74±1,78 (1,13; 0,14 - 4,79)	0,248	0,297

Tablo16’da pubertesi tamamlanan hastaların puberte zirvesindeki büyüme verileri görülmektedir. Puberte zirve yaşları değerlendirildiğinde kızlarınki ortalama 12,89±0,89 yıl, erkeklerinki 14,58±0,89 yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesi ortalama 12,6±1,31 yılda ve erkeklerinki 14,08±0,34 yılda idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında ise bu yaş kızlarda ortalama 12,72±0,6 yıl, erkeklerde 14,55±0,94 yıl idi. Pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki puberte

zirve yaşı kızlarda ortalama $13,54 \pm 0,41$ yıl ve erkeklerde $15,24 \pm 1,08$ yıldır. **Ailevi olan ve olmayan normal puberteli grupların puberte zirve yaşı arasındaki farklılık kızlar açısından anlamlı saptandı ($p=0,039$).**

Puberte zirvesindeki puberte evrelerine bakıldığında kızların %26,3'ü ($n=5$) T2, %68,4'ü ($n=13$) T3, %5,3'ü ($n=1$) T4; erkeklerin ise %14,8'i ($n=4$) T2, %44,4'ü ($n=12$) T3, %37'si ($n=10$) T4 ve %3,7'si ($n=1$) T5 evresinde idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların %25'i ($n=1$) T2, %50'si ($n=2$) T3, %25'i ($n=1$) T4; erkeklerin ise %33,3'ü ($n=2$) T2, %16,7'si ($n=1$) T3 ve %50'si ($n=3$) T4 evresinde idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların %33,3'ü ($n=4$) T2, %66,7'si ($n=8$) T3; erkeklerin ise %6,6'sı ($n=1$) T2, %53,3'ü ($n=8$) T3 ve %40,1'i ($n=6$) T4 evresinde idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların %100'ü ($n=2$) T3; erkeklerin ise %33,3'ü ($n=1$) T3, %33,3'ü ($n=1$) T4 ve %33,3'ü ($n=1$) T5 evresinde idi.

Kızların pubertelerinin zirvesindeki boy ortalaması $140,58 \pm 4,88$ cm, erkeklerinki $151,68 \pm 6,53$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,36 \pm 0,76$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda puberte zirvesindeki boy kızlarda ortalama $140,9 \pm 4,3$ cm, erkeklerde $152,68 \pm 8,74$ cm idi ve SDS değeri ortalama $-2,02 \pm 0,55$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki boy ortalaması $140,2 \pm 5,44$ cm, erkeklerinki $150,76 \pm 5,97$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,35 \pm 0,59$ idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise kızlar ve erkeklerin puberte zirvesindeki boy ortalamaları sırasıyla $141,35 \pm 8,27$ ve $152,3 \pm 4,24$ cm iken SDS değeri ortalaması $-2,87 \pm 1,59$ idi.

Puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızlarına bakıldığında kızlarda ortalama $9,53 \pm 2,02$ cm, erkeklerde $10,93 \pm 2,02$ cm idi ve SDS değeri ortalaması $2,05 \pm 0,9$ saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması $9,23 \pm 2,39$ cm, erkeklerinki $11,73 \pm 2,51$ cm saptandı, SDS değeri ise ortalama $1,85 \pm 0,73$ idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması ise $10,2 \pm 1,76$ cm, erkeklerinki $11,1 \pm 1,77$ cm ve SDS değerleri ortalaması $2,21 \pm 0,75$ saptandı. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızı ortalaması $7,1 \pm 0,91$ cm, erkeklerinki $9,95 \pm 2,76$ cm ve SDS değerleri ortalaması $1,74 \pm 1,78$ idi.

Tablo17. Pubertesi tamamlanan olguların puberte sonundaki verileri
[Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=46	Ailevi (1) n=12	Ailevi olmayan (2) n=34		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=10	Normal puberte (2a) n=27	Bilinmeyen n=5		
Puberte sonu						
Yaş (yıl)						
Kız	15,10±0,78 (15,16; 13,83 - 16,75)	15,24±1,12 (15,37; 13,83 - 16,41)	14,98±0,59 (15,16; 13,91 - 15,83)	14,7±0,28 (14,7; 14,5 - 14,91)	0,130	0,094
Erkek	15,10±0,78 (15,16; 13,83 - 16,75)	16,16±0,63 (16,24; 15 - 16,83)	16,8±0,93 (17,08; 14,5 - 17,91)	17,36±0,77 (17,58; 16,5 - 18)	0,689	0,584
Boy (cm)						
Kız	149,93±4,12 (151; 140,3 - 154,1)	149,86±1,62 (150,6; 148 - 151)	150,33±4,32 (152; 140,3 - 154,1)	147,9±8,34 (147,9; 142 - 153,8)	0,683	0,861
Erkek	162,48±5,63 (162,9; 150 - 170,8)	161,55±5,49 (162,65; 151,7 - 168,5)	161,73±6,27 (162,5; 150 - 170,8)	165,06±3,38 (164,5; 162 - 168,7)	0,450	0,312
Boy SDS	-1,89±0,64 (-1,79; -3,47 - -0,81)	-1,9±0,46 (-1,91; -2,6 - -0,91)	-1,9±0,66 (-1,79; -3,33 - -0,81)	-1,93±0,96 (-1,47; -3,47 - -1,12)	0,721	0,968
Boy SDS grupları						
≥+2 SDS	0	0	0	0	0,834	0,869
<+2 SDS ve >-2SDS	28 (%60,9)	6 (%60)	17 (%63)	2 (%40)		
≤-2SDS	18 (%39,1)	4 (%40)	10 (%37)	3 (%60)		
Pubertedeki uzama (cm)						
Kız	16,85±4,57 (16,65; 9,2 - 25,4)	15,32±5,46 (15,55; 9,2 - 21)	18,26±3,9 (16,95; 13,5 - 25,4)		0,204	0,483
Erkek	25,45±4,49 (24,2; 19,1 - 40,7)	23,76±3,05 (24,3; 19,1 - 26,9)	26,24±5,07 (24,2; 22,5 - 40,7)		0,524	0,396
Delta boy (başvuru boy - PS boyu) (cm)						
Kız	-29,82±13,8 (-28,3; -55,2 - -9,6)	-35,03±9,98 (-30,3; -46,5 - -28,3)	-29,16±14,14 (-25,4; -55,2 - -14,9)	-16,7±10,04 (-16,7; -23,8 - -9,59)	0,705	0,693
Erkek	-32,58±13 (-31,7; -67,8 - -14)	-36,76±13,33 (-35,9; -60,8 - -21,6)	-34,76±13,54 (-34,3; -67,8 - -22,5)	-19,2±4,88 (-19,9; -23,7 - -14)	0,378	0,392
Delta boy (başvuru boyu- PS boyu) SDS	-0,67±0,6 (-0,58; -2,71 - -0,78)	-0,32±0,35 (-0,29; -1,09 - 0,16)	-0,66±0,56 (-0,74; -1,94 - 0,78)	-1,3±0,88 (-1,28; -2,71 - -0,52)	0,290	0,284
PS boy SDS - hedef boy SDS	-0,4±0,7 (-0,32; -1,83 - -0,96)	0,14±0,43 (0,07; -0,43 - 0,96)	-0,65±0,69 (-0,52; -1,83 - 0,86)	-0,56±0,54 (-0,72; -1,15 - 0,19)	0,000	0,002
PS boy SDS - ÖEB boy SDS	-0,67±1,12 (-0,46; -4,15 - 2,34)	-0,64±0,82 (-0,48; -2,59 - 0,12)	-0,83±1,12 (-0,72; -4,15 - 1,05)	-0,31±1,9 (-0,34; -3,03 - 2,34)	0,323	0,584

Pubertenin sonlanma yaşını değerlendirdiğimizde kızlarda $15,10\pm 0,78$ yıl ve erkeklerde $16,78\pm 0,93$ yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda puberte kızlarda $15,24\pm 1,12$ yılda ve erkeklerde $16,16\pm 0,63$ yılda sonlanmıştı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise puberte kızlarda $14,98\pm 0,59$ yılda ve erkeklerde $16,8\pm 0,93$ yılda sonlanmıştı. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda puberte sonlanma yaşı kızlarda $14,7\pm 0,28$ yıl iken erkeklerde $17,36\pm 0,77$ yıl idi. Tablo17’de pubertesi tamamlanan hasta grubunun puberte sonundaki büyüme ile ilişkili verileri görülmektedir.

Kızların pubertelerinin sonundaki boy ortalaması $149,93\pm 4,12$ cm, erkeklerinki $162,48\pm 5,63$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,89\pm 0,64$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda puberte sonundaki boy kızlarda ortalama $149,86\pm 1,62$ cm, erkeklerde $161,55\pm 5,49$ cm idi ve SDS değeri ortalama $-1,9\pm 0,46$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki boy ortalaması $150,33\pm 4,32$ cm, erkeklerinki $161,73\pm 6,27$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,9\pm 0,66$ idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise kızlar ve erkeklerin puberte sonundaki boy ortalamaları sırasıyla $147,9\pm 8,34$ cm ve $165,06\pm 3,38$ cm iken SDS değeri ortalaması $-1,93\pm 0,96$ idi. Puberte sonunda boyu hala -2 SDS altında olanların oranı toplamda %39,1 (n=18), normal puberteli ailevi boy kısalıklarında %40 (n=4), normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında %37 (n=10) ve pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise %60 (n=3) idi.

Pubertedeki uzama kızlarda ortalama $16,85\pm 4,57$ cm ve erkeklerde $25,45\pm 4,49$ cm saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun pubertal uzaması kızlarda ortalama $15,32\pm 5,46$ cm, erkeklerde $23,76\pm 3,05$ cm idi. Ailevi olmayan boy kısalıklarından normal puberteli grup için bu değer kızlarda $18,26\pm 3,9$ cm ve erkeklerde ise $26,24\pm 5,07$ cm’dir. Puberte başlangıcındaki boyları bilinmediğinden puberte başlangıcı bilinmeyen grup için bu değer hesaplanamamıştır.

Olguların puberte sonundaki boyları ile başvuru anındaki boyları arasındaki farka bakıldığında kızlarda ortalama $29,82\pm 13,8$ cmi erkeklerde $32,58\pm 13$ cm idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda bu fark kızlarda $35,03\pm 9,98$ cm, erkeklerde $36,76\pm 13,33$ cm idi. Ailevi olmayan boy kısalıklarından normal puberteli grup için bu fark kızlarda $29,16\pm 14,14$ cm ve erkeklerde $34,76\pm 13,54$ cm iken puberte başlangıcı bilinmeyen grupta kızlarda $16,7\pm 10,04$ cm ve erkeklerde $19,2\pm 4,88$ cm idi.

Tüm gruplarda puberte sonu boy SDS’si başvuru anındaki boy SDS’sinden daha iyi idi. Kazanç tüm hastalarda ortalama $0,67\pm 0,6$ SDS, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında

0,32±0,35 SDS, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında 0,66±0,56 SDS ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise 1,3±0,88 SDS saptandı.

Puberte sonu boyu hedef boy SDS'inden daha iyi olan tek grup normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubudur. Diğer gruplarda puberte sonu boyu hedef boy SDS'sinden geride kalmıştır. Puberte sonu SDS'si ile hedef boy SDS'si arasındaki fark tüm hastalarda -0,4±0,7, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında 0,14±0,43, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında -0,65±0,69 ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise -0,56±0,54 saptandı. **Bu değer in ailevi – ailevi olmayan boy kısalıkları ve normal puberteli gruplar arasındaki farklılık anlamlı saptanmıştır (p=0,000 ve 0,002).**

Tüm gruplarda puberte sonu boy SDS'si ÖEB SDS'sinden daha geride idi. Puberte sonu SDS'si ile ÖEB SDS'si arasındaki fark tüm hastalarda -0,67±1,12, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında -0,64±0,82, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında -0,83±1,12 ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise -0,31±1,9 saptandı.

4.6. Erişkin Boya Ulaşan Hastaların İncelenmesi

Çalışmaya alınan 78 hastadan 26'sı (%33,3) izlemde erişkin boya ulaşmıştı. Bu bölümde sadece bu 26 hastanın verilerinden bahsedilecektir. Bu hastaların genel özellikleri ve başvuru anındaki boyları Tablo18'da görülmektedir.

Bu 26 hastanın %30,7'si (n=8) ailevi boy kısalıkları grubunda ve %69,3'ü ise ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda idi. Ailevi boy kısalıklarının %87,5'i (n=7) normal puberteli ve %12,5'i (n=1) geç puberteli idi. Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ise %66,6'sı (n=12) normal puberteli, %5,5'i (n=1) geç puberteliydi ve %27,9'unun ise (n=5) puberte başlangıcı bilinmiyordu. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki 5 olgu pubertesi tamamlananlardaki ile aynı olgulardı.

Tablo18. Erişkin boya ulaşan olguların başvuru anındaki boyları [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=26	Ailevi (1) n=8	Ailevi olmayan (2) n=18		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=7	Normal puberte (2a) n=12	Bilinmeyen n=5		
Cinsiyet						
Kız	11 (%42,3)	3 (%42,9)	6 (%50)	2 (%40)	0,741	0,764
Erkek	15 (%57,7)	4 (%57,1)	6 (%50)	3 (%60)		
Başvuru anı						
Boy (cm)						
Kız	128,59±9,36 (130; 105 - 138)	120,2±14,76 (122,3; 104,5 - 133,8)	131,91±5,42 (132,4; 124,5 - 138,2)	131,2±1,69 (131,2; 130 - 132,4)	0,462	0,999
Erkek	132,15±12,58 (133,9; 102 - 155)	124,72±16,14 (128,05; 102,3 - 140,5)	129,05±9,38 (129,7; 113,6 - 140)	145,86±7,67 (142,1; 140,8 - 154,7)	0,153	0,121
Boy SDS	-2,69±0,66 (-2,43; -4 - -2)	-2,19±0,31 (-2,06; -2,84 - - 2)	-2,8±0,55 (-2,63; -3,8 - - 2,1)	-3,23±0,93 (-3,71; -4,03 - -2,05)	0,006	0,007

Tüm hastaların %42,3'ü (n=11) kız ve %57,7'si (n=15) erkekti. Normal puberteli ailevi boy kısılıklarının %42,9'u (n=3) kız ve %57,1'i (n=4) erkek iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubunun %50'si (n=6) kız ve %50'si (n=6) erkekti. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunun ise %40'ı (n=2) kız ve %60'ı (n=3) erkek saptandı.

Başvuru anındaki boy ortalamaları kızların 128,59±9,36 cm, erkeklerin 132,15±12,58 cm ve SDS değerleri ise -2,69±0,66 idi. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubundaki kızların başvuru boy ortalaması 120,2±14,76 cm iken erkeklerinki 124,72±16,14 cm idi ve SDS değerleri -2,19±0,31 saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise kızların başvuru anındaki boy ortalamaları 131,91±5,42 cm, erkeklerin 129,05±9,38 cm ve SDS değerleri -2,8±0,55 idi. Puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubundaki kızların başvuru anındaki boy ortalaması 131,2±1,69 cm, erkeklerin 145,86±7,67 cm ve SDS değeri ortalaması -3,23±0,93 saptandı. **Başvuru boy SDS'sindeki ailevi – ailevi olmayan boy kısılıkları ve normal puberteli gruplar arasındaki farklılık anlamlı saptanmıştır (p=0,006 ve 0,007).**

Puberte başlangıç yaş ortalaması kızların 11,66±0,74 yıl, erkeklerin 12,88±1 yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısılıklarındaki kızlarınki 11,22±0,59 yıl, erkeklerinki 12,64±0,81 yıl iken normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubundaki kızlarınki 11,48±0,72,

erkeklerinki $12,59\pm 0,81$ yıldır. Aşağıdaki Tablo19’da erişkin boya ulaşan olguların puberte başındaki büyüme ile ilgili verileri özetlenmektedir.

Tablo19. Erişkin boya ulaşan olguların puberte başındaki verileri [Ortalama \pm SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=26	Ailevi (1) n=8	Ailevi olmayan (2) n=18		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=7	Normal puberte (2a) n=12	Bilinmeyen n=5		
Puberte başı						
Yaş (yıl)						
Kız	11,66 \pm 0,74 (11,54; 10,91 - 12,66)	11,22 \pm 0,59 (11,33; 10,58 - 11,75)	11,48 \pm 0,72 (11,25; 10,83 - 12,66)	-	0,626	0,748
Erkek	12,88 \pm 1 (13,08; 11 - 14)	12,64 \pm 0,81 (12,87; 11,5 - 13,33)	12,59 \pm 0,81 (12,91; 11 - 13,16)		0,606	0,606
Boy (cm)						
Kız	132,93 \pm 3,90 (132,8; 129 - 137)	132,8 \pm 3,81 (132,8; 130,1 - 135,5)	135,14 \pm 3,56 (136,4; 129,1 - 138,2)	-	0,087	0,109
Erkek	136,62 \pm 6,17 (138,8; 127 - 143)	138,47 \pm 5,76 (140,25; 130,1 - 143,3)	133,76 \pm 5,04 (133,9; 127,3 - 140)		0,505	0,439
Boy SDS	-2,57 \pm 0,51 (-2,62; -3 - -2)	-2,28 \pm 0,47 (-2,43; -2,84 - - 1,53)	-2,81 \pm 0,44 (-2,64; -3,6 - - 2,25)	-	0,037	0,063
YBH (cm/yıl)						
Kız	4,1 \pm 2,28 (3,58; 2 - 7)	4,39 \pm 3,53 (2,61; 2,1 - 8,46)	5,84 \pm 1,84 (5,84; 4,54 - 7,15)	-	0,643	0,999
Erkek	5,03 \pm 1,54 (4,61; 3 - 7)	5,33 \pm 1,97 (5,33; 3,93 - 6,73)	5,37 \pm 1,55 (5,29; 3,87 - 6,97)		0,564	0,564
YBH SDS	-0,75 \pm 1,41 (-1,35; -3 - 1)	-1,04 \pm 1,67 (-1,44; -2,57 - 1,35)	-0,26 \pm 1,24 (-0,64; -1,46 - 1,11)	-	0,584	0,465

Puberte başlangıcındaki boy ortalamaları kızların $132,93\pm 3,90$ cm, erkeklerin $136,62\pm 6,17$ cm ve SDS değerleri $-2,57\pm 0,51$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların puberte başı boy ortalamaları $132,8\pm 3,81$ cm, erkeklerin $138,47\pm 5,76$ cm ve SDS değerleri ortalama $-2,28\pm 0,47$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarındaki boy ortalaması ise kızlarda $135,14\pm 3,56$ cm, erkeklerde $133,76\pm 5,04$ cm ve SDS değerleri ortalaması $-2,81\pm 0,44$ idi. **Ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları grupları arasındaki başvuru boy SDS’leri anlamlı olarak farklıdır (p=0,037).**

Puberte başlangıcındaki yıllık büyüme hızlarına bakıldığında kızlarda ortalama $4,1\pm 2,28$ cm, erkeklerde $5,03\pm 1,54$ cm idi ve SDS değeri ortalaması $-0,75\pm 1,41$ saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması $4,39\pm 3,53$ cm, erkeklerinki $5,33\pm 1,97$ cm saptandı, SDS değeri ise ortalama $-1,04\pm 1,67$ idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması ise $5,84\pm 1,84$ cm, erkeklerinki $5,37\pm 1,55$ cm ve SDS değerleri ortalaması $-0,26\pm 1,24$ saptandı.

Tablo20'de erişkin boya ulaşan olguların puberte zirvesindeki büyüme verileri görülmektedir. Puberte zirve yaşları değerlendirildiğinde kızlarınkı ortalama $12,7\pm 0,76$ yıl, erkeklerinki $14,66\pm 0,83$ yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesi ortalama $11,97\pm 0,46$ yılda ve erkeklerinki $14,06\pm 0,44$ yılda idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında ise bu yaş kızlarda ortalama $12,9\pm 0,54$ yıl, erkeklerde $14,83\pm 0,71$ yıl idi. Pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki puberte zirve yaşı kızlarda ortalama $13,54\pm 0,41$ yıl ve erkeklerde $15,24\pm 1,08$ yıldır. **Ailevi olan ve olmayan normal puberteli grupların puberte zirve yaşı arasındaki farklılık erkekler açısından anlamlı saptandı ($p=0,041$).**

Puberte zirvesindeki puberte evrelerine bakıldığında kızların %27,3'ü ($n=3$) T2, %72,7'si ($n=8$) T3; erkeklerin ise %20'si ($n=3$) T2, %40'ı ($n=6$) T3, %33'ü ($n=5$) T4 ve %6,7'si ($n=1$) T5 evresinde idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların %33,3'ü ($n=1$) T2, %66,7'si ($n=2$) T3; erkeklerin ise %50'si ($n=2$) T2, %25'i ($n=1$) T3 ve %25'i ($n=1$) T4 evresinde idi. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların %33,3'ü ($n=2$) T2, %66,7'si ($n=4$) T3; erkeklerin ise %50'si ($n=3$) T3 ve %50'si ($n=3$) T4 evresinde idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların %100'ü ($n=2$) T3; erkeklerin ise %33,3'ü ($n=1$) T3, %33,3'ü ($n=1$) T4 ve %33,3'ü ($n=1$) T5 evresinde idi.

Kızların pubertelerinin zirvesindeki boy ortalaması $141,18\pm 4,58$ cm, erkeklerinki $153,18\pm 7,29$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,27\pm 0,48$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda puberte zirvesindeki boy kızlarda ortalama $139,7\pm 4,37$ cm, erkeklerde $154,05\pm 10,9$ cm idi ve SDS değeri ortalama $-1,9\pm 0,58$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki boy ortalaması $142,53\pm 3,76$ cm, erkeklerinki $150,03\pm 6,64$ cm ve SDS değeri ortalaması $-2,5\pm 0,45$ idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise kızlar ve erkeklerin puberte zirvesindeki boy ortalamaları sırasıyla $141,35\pm 8,27$ ve $152,3\pm 4,24$ cm iken SDS değeri ortalaması -

2,87±1,59 idi. Ailevi ve ailevi olmayan boy kısıkları grupları arasındaki puberte zirve boy SDS farkı anlamlı bulunmuştur (p=0,049).

Tablo20. Erişkin boya ulaşan olguların puberte zirvesindeki verileri
[Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=26	Ailevi (1) n=8	Ailevi olmayan (2) n=18		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=7	Normal puberte (2a) n=12	Bilinmeyen n=5		
Puberte zirve						
Yaş (yıl)						
Kız	12,7±0,76 (12,79; 12 - 14)	11,97±0,46 (11,75; 11,66 - 12,5)	12,9±0,54 (12,91; 12,33 - 13,75)	13,54±0,41 (13,54; 13,25 - 13,83)	0,198	0,087
Erkek	14,66±0,83 (14,58; 14 - 16)	14,06±0,44 (14,08; 13,5 - 14,58)	14,83±0,71 (14,87; 13,83 - 15,75)	15,24±1,08 (15,83; 14 - 15,91)	0,041	0,070
Puberte evresi						
Kız T2	3 (%27,3)	1 (%33,3)	2(%33,3)	0	0,178	0,451
T3	8 (%72,7)	2 (%66,7)	4 (%66,7)	2 (%100)		
T4	0	0	0	0		
T5	0	0	0	0		
Erkek T2	3 (%20)	2 (%50)	0	0		
T3	6 (%40)	1 (%25)	3 (%50)	1 (%33,3)		
T4	5 (%33)	1 (%25)	3 (%50)	1 (%33,3)		
T5	1 (%6,7)	0	0	1 (%33,3)		
Boy (cm)						
Kız	141,18±4,58 (142,2; 135 - 147)	139,7±4,37 (141,6; 134,7 - 142,8)	142,53±3,76 (143,8; 138,3 - 145,5)	141,35±8,27 (141,35; 135,5 - 147,2)	0,715	0,724
Erkek	153,18±7,29 (152,2; 145 - 170)	154,05±10,9 (150,7; 145 - 169,8)	150,03±6,64 (146,4; 146 - 157,7)	152,3±4,24 (152,3; 149,3 - 155,3)	0,297	0,275
Boy SDS	-2,27±0,48 (-2,33; -3 - -1)	-1,9±0,58 (-2,02; -2,59 - -1,05)	-2,5±0,45 (-2,44; -3,37 - -1,98)	-2,87±1,59 (-2,16; -5,55 - -1,47)	0,049	0,069
YBH (cm/yıl)						
Kız	9,58±2,24 (9,91; 6 - 13)	10,36±0,96 (10,45; 9,36 - 11,29)	10,68±1,89 (11,14; 7,3 - 12,86)	7,1±0,91 (7,1; 6,46 - 7,75)	0,806	0,999
Erkek	10,93±2,02 (10,61; 9 - 14)	11,64±3,08 (11,65; 8,88 - 14,40)	10,41±0,73 (10,7; 9,4 - 11,29)	9,95±2,76 (9,9; 7,21 - 12,74)	0,838	0,606
YBH SDS	1,96±0,87 (1,68; 1 - 4)	1,84±0,85 (1,57; 0,68 - 2,76)	2,29±0,68 (2,29; 1,47 - 3,82)	1,74±1,78 (1,13; 0,14 - 4,79)	0,677	0,353

Puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızlarına bakıldığında kızlarda ortalama 9,58±2,24 cm, erkeklerde 10,93±2,02 cm idi ve SDS değeri ortalaması 1,96±0,87 saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması 10,36±0,96 cm, erkeklerinki 11,64±3,08 cm saptandı, SDS değeri ise ortalama 1,84±0,85 idi. Normal

puberteli ailevi olmayan boy kısıkları grubundaki kızların yıllık büyüme hızı ortalaması ise $10,68 \pm 1,89$ cm, erkeklerinki $10,41 \pm 0,73$ cm ve SDS değerleri ortalaması $2,29 \pm 0,68$ saptandı. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızı ortalaması $7,1 \pm 0,91$ cm, erkeklerinki $9,95 \pm 2,76$ cm ve SDS değerleri ortalaması $1,74 \pm 1,78$ idi.

Tablo21. Erişkin boya ulaşan olguların puberte sonundaki verileri [Ortalama \pm SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%) olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=26	Ailevi (1) n=8	Ailevi olmayan (2) n=18		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=7	Normal puberte (2a) n=12	Bilinmeyen n=5		
Puberte sonu						
Yaş (yıl)						
Kız	$15,07 \pm 0,49$ (14,91; 15 - 16)	$14,85 \pm 1$ (14,91; 13,83 - 15,83)	$15,13 \pm 0,45$ (15,16; 14,5 - 15,83)	$14,7 \pm 0,28$ (14,7; 14,5 - 14,91)	0,539	0,389
Erkek	$16,71 \pm 1,11$ (16,58; 15 - 18)	$16,14 \pm 0,81$ (16,37; 15 - 16,83)	$16,56 \pm 1,13$ (16,95; 14,5 - 17,5)	$17,36 \pm 0,77$ (17,58; 16,5 - 18)	0,837	0,696
Boy (cm)						
Kız	$151,38 \pm 3,73$ (153; 142 - 154)	$150,8 \pm 0,28$ (150,8; 150,6 - 151)	$153 \pm 0,99$ (153,1; 151,4 - 154,1)	$147,9 \pm 8,34$ (147,9; 142 - 153,8)	0,661	0,564
Erkek	$162,06 \pm 6,49$ (163,1; 150 - 169)	$161,42 \pm 7,03$ (162,75; 151,7 - 168,5)	$157,32 \pm 6,75$ (157,85; 150 - 163,6)	$165,06 \pm 3,38$ (164,5; 162 - 168,7)	0,143	0,053
Boy SDS	$-1,83 \pm 0,34$ (-1,86; -2 - -1)	$-1,84 \pm 0,5$ (-1,89; -2,6 - - 0,91)	$-1,9 \pm 0,52$ (-1,8; -3,12 - - 1,17)	$-1,93 \pm 0,96$ (-1,47; -3,47 - -1,12)	0,889	0,866
Pubertedeki uzama (cm)				-		
Kız	$17,49 \pm 5,14$ (16,7; 9,6 - 25,4)	$17,36 \pm 4,45$ (18,7; 12,4 - 21)	$18,86 \pm 4,99$ (16,7; 14,5 - 25,4)		0,123	0,286
Erkek	$24,05 \pm 3,28$ (23,2; 19,1 - 32)	$22,67 \pm 3,26$ (22,35; 19,1 - 26,9)	$24,81 \pm 3,59$ (23,6; 22,5 - 32)		0,909	0,796

Bu hastaların puberte sonundaki büyüme ile ilgili verileri Tablo21'de görülmektedir. Pubertenin sonlanma yaşını değerlendirdiğimizde kızlarda $15,07 \pm 0,49$ yıl ve erkeklerde $16,71 \pm 1,11$ yıl idi. Normal puberteli ailevi boy kısıkları grubunda puberte kızlarda $14,85 \pm 1$ yılda ve erkeklerde $16,14 \pm 0,81$ yılda sonlanmıştı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısıkları grubunda ise puberte kızlarda $15,13 \pm 0,45$ yılda ve erkeklerde $16,56 \pm 1,13$ yılda sonlanmıştı. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısıkları grubunda puberte sonlanma yaşı kızlarda $14,7 \pm 0,28$ yıl iken erkeklerde $17,36 \pm 0,77$ yıl idi.

Kızların pubertelerinin sonundaki boy ortalaması $151,38 \pm 3,73$ cm, erkeklerinki $162,06 \pm 6,49$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,83 \pm 0,34$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunda puberte sonundaki boy kızlarda ortalama $150,8 \pm 0,28$ cm, erkeklerde $161,42 \pm 7,03$ cm idi ve SDS değeri ortalama $-1,84 \pm 0,5$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubundaki kızların puberte zirvesindeki boy ortalaması $153 \pm 0,99$ cm, erkeklerinki $157,32 \pm 6,75$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,9 \pm 0,52$ idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise kızlar ve erkeklerin puberte zirvesindeki boy ortalamaları sırasıyla $147,9 \pm 8,34$ cm ve $165,06 \pm 3,38$ cm iken SDS değeri ortalaması $-1,93 \pm 0,96$ idi.

Pubertedeki uzama kızlarda ortalama $17,49 \pm 5,14$ cm ve erkeklerde $24,05 \pm 3,28$ cm saptandı. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunun pubertal uzaması kızlarda ortalama $17,36 \pm 4,45$ cm, erkeklerde $22,67 \pm 3,26$ cm idi. Ailevi olmayan boy kısılıklarından normal puberteli grup için bu değer kızlarda $18,86 \pm 4,99$ cm ve erkeklerde ise $24,81 \pm 3,59$ cm'dir. Puberte başlangıcındaki boyları bilinmediğinden puberte başlangıcı bilinmeyen grup için bu değer hesaplanamamıştır.

Tablo22'de erişkin boya ulaşan olguların son vizitteki ölçümleri ve bu ölçümlerin başvuru anındaki boy, hedef boy, ÖEB ile karşılaştırması özetlenmiştir. Erişkin boya ulaşmış olan olguların tarafımıza son başvurularındaki yaşlarını değerlendirdiğimizde $15,67$ yıl ve $21,08$ yıl arasında değişmekle birlikte ortalama $18,41 \pm 1,45$ yıl idi. Son başvuru yaşı normal puberteli ailevi boy kısılıklarında ortalama $17,76 \pm 0,89$ yıl, normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıklarında $18,28 \pm 1,66$ yıl ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıklarında $18,98 \pm 1,29$ yıl idi.

Kızların son vizitteki boy ortalaması $152,72 \pm 3,01$ cm, erkeklerinki $164 \pm 4,89$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,79 \pm 0,47$ idi. Normal puberteli ailevi boy kısılıkları grubunda son vizitteki boy kızlarda ortalama $153,2 \pm 3,3$ cm, erkeklerde $162,27 \pm 6,35$ cm idi ve SDS değeri ortalama $-1,89 \pm 0,76$ saptandı. Normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıkları grubundaki kızların erişkin boy ortalaması $153,33 \pm 1,05$ cm, erkeklerinki $161,98 \pm 4,17$ cm ve SDS değeri ortalaması $-1,91 \pm 0,56$ idi. Puberte başlangıç yaşı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise kızlar ve erkeklerin erişkin boy ortalamaları sırasıyla $150,15 \pm 6,85$ cm ve $166,73 \pm 2,11$ cm iken SDS değeri ortalaması $-1,85 \pm 0,78$ idi. Erişkin boyu hala -2 SDS altında olanların oranı toplamda $\%30,8$ ($n=8$), normal puberteli ailevi boy kısılıklarında $\%28,6$ ($n=2$), normal puberteli ailevi olmayan boy kısılıklarında $\%33,3$ ($n=4$) ve pubertesi bilinmeyen ailevi olmayan boy kısılıkları grubunda ise $\%40$ ($n=2$) idi.

Tablo22. Erişkin boya ulaşan olguların son vizit verileri ve başvuru anındaki boy, hedef boy, ÖEB ile karşılaştırılması [Ortalama±SD (Median; alt-üst sınır) veya n(%)] olarak ifade edilmiştir.]

	Toplam n=26	Ailevi (1) n=8	Ailevi olmayan (2) n=18		P1 (1 ve 2)	P2 (1a ve 2a)
		Normal puberte (1a) n=7	Normal puberte (2a) n=12	Bilinmeyen n=5		
Son değerlendirme						
Yaş (yıl)	18,41±1,45 (18,08; 15,67 - 21,08)	17,76±0,89 (17,33; 16,92)	18,28±1,66 (18,29; 15,66 - 21,08)	18,98±1,29 (19; 17,58 - 20,58)	0,436	0,472
Son boy (cm)						
Kız	152,72±3,01 (153,3; 145 - 157)	153,2±3,3 (151,6; 151 - 157)	153,33±1,05 (153,65; 151,5 - 154,3)	150,15±6,85 (150,15; 145,3 - 155)	0,902	0,748
Erkek	164±4,89 (164,5; 153 - 170)	162,27±6,35 (163,6; 153,4 - 168,5)	161,98±4,17 (162,9; 155,6 - 167,1)	166,73±2,11 (167; 164,5 - 168,7)	0,838	0,606
Son boy SDS	-1,79±0,47 (-1,91; -3 --1)	-1,89±0,76 (-1,93; -3,33 -- 1,03)	-1,91±0,56 (-1,79; -3,23 -- 1,39)	-1,85±0,78 (-1,47; -3,02 - -1,12)	0,739	0,866
Son boy SDS grupları						
≥+2 SDS	0	0	0	0	0,671	0,829
<+2 SDS ve >-2SDS	18 (%69,2)	5 (%71,4)	8 (%66,7)	3 (%60)		
≤-2SDS	8 (%30,8)	2 (%28,6)	4 (%33,3)	2 (%40)		
Delta boy (cm) (ilk – son boy)						
Kız	-24,12±10,95 (-21,7; -52,5 -- 12,9)	-33±17,74 (-28,7; -52,5 -- 17,8)	-21,41±5,7 (-19,75; -29,6 - -15,1)	-18,95±8,55 (-18,95; -25 -- 12,9)	0,341	0,885
Erkek	-31,84±11,43 (-28; -60,9 -- 14)	-37,55±16,73 (-33; -60,9 -- 23,3)	-32,93±8,99 (-29,75; -45,1 - -24,7)	-20,86±6,24 (-22,4; -26,2 - -14)	0,079	0,121
Delta boy SDS	-0,85±0,7 (-0,92; -2,67 - 0,49)	-0,3±0,54 (-0,09; -1,04 - 0,49)	-0,89±0,61 (-0,91; -2,33 -- 0,19)	-1,38±0,78 (-1,28; -2,67 - -0,58)	0,049	0,035
Son boy SDS – hedef boy SDS	-0,33±0,57 (-0,31; -1,35 - 0,96)	-0,02±0,56 (0; -0,95 - 0,58)	-0,58±0,46 (-0,64; -1,35 - 0,03)	-0,48±0,43 (-0,7; -0,93 - 0,15)	0,020	0,042
Son boy SDS – ÖEB SDS	-0,69±1,35 (-0,49; -4,26 - 2,3)	-0,34±0,55 (-0,19; -1,39 - 0,29)	-1,22±1,42 (-1,19; -4,26 - 1,11)	-0,23±1,91 (-0,34; -3,03 - 2,3)	0,120	0,076
Son boy SDS – PS boy SDS	0±0,29 (-0,02; -0,73 - 0,91)	-0,05±0,49 (-0,13; -0,73 - 0,91)	-0,01±0,19 (-0,04; -0,34 - 0,39)	0,08±0,2 (0; -0,04 - 0,45)	0,374	0,272
Son boy SDS n (%)						
≥hedef boy SDS	6 (%23,1)	3 (%42,9)	1 (%8,3)	1 (%20)	0,030	0,075
<hedef boy SDS	20 (%76,9)	4 (%57,1)	11 (%91,7)	4 (%80)		

Olguların erişkin boyları ile başvuru anındaki boyları arasındaki farka bakıldığında kızlarda ortalama 24,12±10,95 cm, erkeklerde 31,84±11,43 cm idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunda bu fark kızlarda 33±17,74 cm, erkeklerde 37,55±16,73 cm idi. Ailevi

olmayan boy kısalıklarından normal puberteli grup için bu fark kızlarda $21,41\pm 5,7$ cm ve erkeklerde $32,93\pm 8,99$ cm iken puberte başlangıcı bilinmeyen grupta kızlarda $18,95\pm 8,55$ cm ve erkeklerde $20,86\pm 6,24$ cm idi.

Tüm gruplarda son boy SDS'si başvuru anındaki boy SDS'sinden daha iyi idi. Kazanç tüm hastalarda ortalama $0,85\pm 0,7$ SDS, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında $0,3\pm 0,54$ SDS, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında $0,89\pm 0,61$ SDS ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise $1,38\pm 0,78$ SDS saptandı. **Bu kazançlar arasındaki farklılık; ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları ile iki normal puberteli grup arasında anlamlı idi ($p=0,049$ ve $0,035$).**

Tüm gruplarda ortalama erişkin boyu SDS'si hedef boy SDS'inden geride kalmıştır. Puberte sonu SDS'si ile hedef boy SDS'si arasındaki fark tüm hastalarda $-0,33\pm 0,57$, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında $-0,02\pm 0,56$, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında $-0,58\pm 0,46$ ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise $-0,48\pm 0,43$ saptandı. **Bu değerler ailevi – ailevi olmayan boy kısalıkları ve normal puberteli gruplar arasındaki farklılık anlamlı saptanmıştır ($p=0,020$ ve $0,042$).** **Erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden küçük olan toplamda %76,9 (n=20), normal puberteli ailevi boy kısalıklarında %57,1 (n=4), normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında %91,7 (n=11) ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise %80'dir (n=4). Bu farklılık ailevi ve ailevi olmayan boy kısalıkları grupları arasında anlamlıdır ($p=0,030$).**

Tüm gruplarda erişkin boy SDS'si ÖEB SDS'sinden daha geride idi. Puberte sonu SDS'si ile ÖEB SDS'si arasındaki fark tüm hastalarda $-0,69\pm 1,35$, normal puberteli ailevi boy kısalıklarında $-0,34\pm 0,55$, normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarında $-1,22\pm 1,42$ ve puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise $-0,23\pm 1,91$ saptandı.

Tüm hastaların (n=78) 2'si geç puberteli ailevi boy kısalığı grubunda, 3'ü puberte başlangıcı bilinmeyen ailevi boy kısalığı grubunda ve 3'ü de geç puberteli ailevi olmayan boy kısalığı grubunda olduklarından bu hastalardan ayrıca bahsedilecektir.

4.7. Geç Puberteli Ailevi Boy Kısalıkları Grubundaki Olgular

OLGUI

12 yaş 9 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde boy kısalığı öyküsü mevcut, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 158,9 cm ve

SDS değeri -0,72 idi. Baba boyu 157,5 cm ve SDS değeri -3,03 idi. Hedef boy 164,7 cm (-1,86 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,66 idi.

Fizik muayenede dismorfik bulgu yoktu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 137,6 cm (-2,4 SD), VKİ 16,9 kg/m² (-1,04 SD) ve baş çevresi 51,8 cm (-2,21 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -2,34, OY/boy oranı 0,54, OY/boy SDS'si 0,99 idi. Kemik yaşı 11 yaş (-2,19 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi ve kranial görüntüleme yapılmamıştı. Pubertesi 14 yaş 6 aylıkken başlamıştı. Puberte başlangıcındaki boyu 147 cm (-2,62 SD), yıllık büyüme hızı 4,2 cm/yıl (-1 SD) idi. Puberte zirvesine 15 yaş 9 aylıkken ulaşmış, zirve büyüme hızı 9,07 cm/yıl (1,98 SD) ve puberte zirvesindeki boyu 158,5 cm (-2,13 SD) idi. 18 yaş 5 aylıkken pubertesi sonlanan hastanın puberte sonundaki boyu 169,3 cm (-1,12 SD). Puberte boyunca 22,3 cm uzamıştı. 20 yaş 9 aylıkken son kez muayeneye gelen hastanın puberte evresi Tanner 5 idi. Erişkin boyu 170,3 cm (-0,9 SD). Son OY/boy oranı 0,5 (-0,74 SD). Delta boy SDS'si 1,5 SD saptandı. Erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden 0,96 SD daha iyi idi.

OLGU2

9 yaş 6 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde boy kısalığı öyküsü mevcut, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 147,5 cm ve SDS değeri -2,66 idi. Baba boyu 170,1 cm ve SDS değeri -0,99 idi. Hedef boy 165,3 cm (-1,77 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,61 idi.

Fizik muayenede dismorfik bulgu yoktu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 122,7 cm (-2,13 SD), VKİ 14,94 kg/m² (-1,02 SD) ve baş çevresi 53 cm (-0,18 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -1,88, OY/boy oranı 0,55, OY/boy SDS'si 1,05 idi. Kemik yaşı 7,5 yaş (-1,35 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi yapılmış ve klonidin piki 8,22 ng/mL idi. Kranial ve sella MR'ları normal idi. Pubertesi 14 yaş 3 aylıkken başlamıştı. Puberte başlangıcındaki boyu 144,7 cm (-2,77 SD), yıllık büyüme hızı 4,17 cm/yıl (-1,02 SD) idi. Tarafımıza son başvurusunda 16 yaşında olan hastanın puberte evresi Tanner 3 idi, henüz puberte zirvesine ulaşmamıştı. Son muayenedeki boyu 157,2 cm (-2,42 SD). Son OY/boy oranı 0,51 (-1,35 SD). Delta boy SDS'si -0,29 SD saptandı. Son boyunun başvuru boy SDS'sinden geride olması puberte zirvesini henüz yapmamış olması ile açıklanabilir.

4.8. Puberte Başlangıcı Bilinmeyen Ailevi Boy Kısalığı Grubundaki Olgular

OLGU1

3 yaş 7 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde boy kısalığı öyküsü mevcut, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 141 cm ve SDS değeri -3,76 idi. Baba boyu 157,1 cm ve SDS değeri -3,1 idi. Hedef boy 155,5 cm (-3,35 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -3,4 idi.

Fizik muayenede pectus carinatum, frontal bossing ve dirsekte hiperekstansiyon mevcuttu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 87,2 cm (-3,35 SD), VKİ 17,36 kg/m² (1,41 SD) ve baş çevresi 48,5 cm (-1,53 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -4,32 OY/boy oranı 0,59, OY/boy SDS'si -0,32 idi. Kemik yaşı 2 yaş (-2,34 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi normal aralıkta idi. Kranial görüntüleme yapılmamıştı. Tarafımıza son başvurusunda 10 yaş 5 aylıktı ve henüz puberteye girmemişti. Boyu 120,9 cm (-3,11 SD). OY/boy oranı 0,53 (-0,28 SD).

OLGU2

13 yaş 6 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde boy kısalığı öyküsü ve akraba evliliği vardı. Anne boyu 148,9 cm ve SDS değeri -2,42 idi. Baba boyu 156,7 cm ve SDS değeri -3,16 idi. Hedef boy 159,3 cm (-2,74 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -3,1 idi.

Fizik muayenede dismorfik bulgu saptanmamıştı, puberte evresi Tanner 3 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 140,7 cm (-2,65 SD), VKİ 19,2 kg/m² (-0,9 SD) ve baş çevresinormal aralıktaydı. Oturma boyu SDS'si -3,22 OY/boy oranı 0,51, OY/boy SDS'si -0,49 idi. Kemik yaşı 13 yaş (-0,03 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi yapılmış ve klonidin piki 9,83 ng/mL idi. Kranial ve sella MR'ları normal saptanmıştı. Hastanın puberte başlangıcı ile ilgili ölçümleri bilinmemektedir. Puberte zirvesine 13 yaş 10 aylıkken ulaşmış, zirve büyüme hızı 8,73 cm/yıl (0,6 SD) ve puberte zirvesindeki boyu 143,8 cm (-2,51 SD) idi. 16 yaşındayken pubertesi sonlanan hastanın puberte sonundaki boyu 158,6 cm (-2,26 SD). 18 yaşındayken son kez muayeneye gelen hastanın puberte evresi Tanner 5 idi. Erişkin boyu 161 cm (-2,18 SD). Son

OY/boy oranı 0,51 (-1,11 SD). Delta boy SDS'si 0,47 SD saptandı. Erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden 0,56 SD daha iyi idi.

OLGU3

5 yaş 9 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan kız hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde boy kısalığı öyküsü mevcut, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 155,7 cm ve SDS değeri -1,26 idi. Baba boyu 162,6 cm ve SDS değeri -2,21 idi. Hedef boy 152,65 cm (-1,78 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,62 idi.

Fizik muayenede kısa boyun ve ayırık meme başı mevcuttu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 102,8 cm (-2,06 SD), VKİ 15,13 kg/m² (-0,24 SD) ve baş çevresi 50,1 cm (-0,61 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -2,5, OY/boy oranı 0,53, OY/boy SDS'si -2,28 idi. Kemik yaşı 3 yaş (-3,12 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi yapılmış ve klonidin piki 2,67 ng/mL idi ve büyüme hormon eksikliği ile uyumlu idi. Kranial ve sella MR'ları normaldi. Karyotip analizi 46XX idi. İzlemede yıllık büyüme hızı yeterli olduğundan BH tedavisi düşünülmemişti. Tarafımıza son başvurusunda 10 yaşındaydı ve henüz puberteye girmemişti. Boyu 135 cm (-1,4 SD) ve OY/boy oranı 0,5 (-2,33 SD) idi. Delta boy SDS 0,66 SD saptandı.

4.9. Geç Puberteli Ailevi Olmayan Boy Kısalıkları Grubundaki Olgular

OLGUI

6 yaş 3 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan kız hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde özellik ve erken ölüm yoktu, akraba evliliği mevcuttu. Anne boyu 156,2 cm ve SDS değeri -1,18 idi. Baba boyu 164 cm ve SDS değeri -1,98 idi. Hedef boy 153,6 cm (-1,62 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,54 idi.

Fizik muayenede dismorfik bulgu yoktu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 102,1 cm (-3,03 SD), VKİ 15,35 kg/m² (-0,11 SD) ve baş çevresi 49 cm (-1,52 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -2,42, OY/boy oranı 0,56, OY/boy SDS'si 1,08 idi. Kemik yaşı 3,5 yaş (-3,1 SD) ile uyumluydu. IGF1 SDS'si -2,09, IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerler ise normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testinde klonidin piki 20,6 ng/mL saptanmıştı. Kranial MR'ı normal idi. Pubertesi 14 yaş 2 aylıkken başlayan hastanın boyu 136,5 cm (-4,9 SD), yıllık büyüme hızı 5,77 cm/yıl (1,39 SD) idi. Puberte zirvesine 14 yaş 10 aylıkken ulaşmış, zirve büyüme hızı 7,6 cm/yıl (2,87 SD) ve puberte zirvesindeki boyu 140,8 cm (-3,52

SD) idi. 16 yaş 9 aylıkken pubertesi sonlanan hastanın puberte sonundaki boyu 149,8 cm (-2,19 SD). Puberte boyunca 13,3 cm uzamıştı. 17 yaş 4 aylıkken son kez muayeneye gelen hastanın puberte evresi Tanner 5 idi. Erişkin boyu 150,9 cm (-2,04 SD). Son OY/boy oranı 0,54 (-0,24 SD). Delta boy SDS'si 0,99 SD saptandı. Erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden 0,42 SD geride idi.

OLGU2

11 yaş 11 aylıkken polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde özellik yoktu, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 154m ve SDS değeri -1,55 idi. Baba boyu 171,2 cm ve SDS değeri -0,81 idi. Hedef boy 169,1 cm (-1,15 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,19 idi.

Fizik muayanede dismorfik bulgu yoktu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 133,9 cm (-2,26 SD), VKİ 19,91 kg/m² (0,21 SD) ve baş çevresi 56,3 cm (1,12 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -3,04, OY/boy oranı 0,52, OY/boy SDS'si -0,22 idi. Kemik yaşı 9 yaş (-3,5 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerler normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testinde klonidin piki 7,88 ng/mL saptanmıştı. Kranial ve sella MR'ı normal idi. Pubertesi 14 yaşındayken başlayan hastanın boyu 140,5 cm (-2,96 SD), yıllık büyüme hızı 3,4 cm/yıl (-1,72 SD) idi. Puberte zirvesine 15 yaş 6 aylıkken ulaşmış, zirve büyüme hızı 10,61 cm/yıl (1,97 SD) ve puberte zirvesindeki boyu 155,6 cm (-2,33 SD) idi. 17 yaş 7 aylıkken pubertesi sonlanan hastanın puberte sonundaki boyu 167,3 cm (-1,35 SD). Puberte boyunca 26,8 cm uzamıştı. 19 yaş 4 aylıkken son kez muayeneye gelen hastanın puberte evresi Tanner 5 idi. Erişkin boyu 168,5 cm (-1,24 SD). Son OY/boy oranı 0,52 (-0,73 SD). Delta boy SDS'si 1,02 SD saptandı. Erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden 0,09 SD geride idi.

OLGU3

14 yaşında polikliniğimize başvurmuş olan erkek hasta. Bilinen hastalığı ve düzenli kullandığı bir ilaç yoktu. Term ve doğum haftasına uygun kiloda doğmuştu. Soygeçmişinde geç puberte öyküsü mevcuttu, ailede erken ölüm, akraba evliliği yoktu. Anne boyu 156,2 cm ve SDS değeri -1,18 idi. Baba boyu 170 cm ve SDS değeri -1,01 idi. Hedef boy 169,6 cm (-1,07 SD) saptandı. Bu hasta için ebeveyne özgü boy SDS limiti en düşük -2,25 idi.

Fizik muayanede dismorfik bulgu yoktu, puberte evresi Tanner 1 idi. Tarafımıza başvurduğunda boyu 146,8 cm (-2,34 SD), VKİ 18,14 kg/m² (-0,85 SD) ve baş çevresi 54,2 cm

(-1,13 SD) idi. Oturma boyu SDS'si -2,67, OY/boy oranı 0,51, OY/boy SDS'si -0,9 idi. Kemik yaşı 11,5 yaş (-2,54 SD) ile uyumluydu. IGF1-IGFBP3-ST4-TSH-kortizol-prolaktin değerleri normal aralıkta idi. Büyüme hormonu uyarı testi ve kranial görüntüleme yapılmamıştı. Pubertesi 14 yaş 8 aylıkken başlayan hastanın boyu 149,9m (-2,51 SD), yıllık büyüme hızı 4,84 cm/yıl (-0,41 SD) idi. Puberte zirvesine 17 yaşında ulaşmış, zirve büyüme hızı 11,7 cm/yıl (3,97 SD) ve puberte zirvesindeki boyu 167 cm (-1,24 SD) idi. 18 yaş 7 aylıkken son kez muayeneye gelen hastanın puberte evresi Tanner 4 idi. Son boyu 170,1 cm (-0,88 SD). Son OY/boy oranı 0,49 (-1,79 SD). Delta boy SDS'si 1,46 SD saptandı.



5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden biridir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının izlemi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır.

İBK, altta yatan herhangi bir sistemik, endokrin, beslenme bozukluğu veya kromozom anomalisi olmayan, normal doğum ağırlığı ve vücut oranları olan, yaş ve cinsiyet grubuna göre toplumdaki boy dağılımının -2 standart deviasyon (SD) altında kalan, boy uzunluğuna sahip bireyleri tanımlar [3].

İBK etiopatogenezi henüz ortaya çıkarılmamış olsa da son çalışmalar idiyopatik boy kısalıklarının altında BH ve İGF-1 aksındaki minimal değişikliklerin, diğer genlerdeki mutasyonların ve hafif iskelet displazilerinin yatıyor olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız polikliniğimizdeki İBK olgularının değerlendirilmesi ve öykü, fizik muayene, oksolojik değerler, laboratuvar ve görüntüleme verileri ile yukarıdaki etiyolojileri düşündüren hastaların seçimi amacıyla tasarlanmıştır.

Çalışmamızdaki erişkin boya ulaşan olgular (n=26) değerlendirildiğinde başvuru anındaki boy SDS ortalaması $-2,69 \pm 0,66$ ve son boy SDS'si ortalama $-1,79 \pm 0,47$ saptandı. Delta boy SDS ortalama $0,85 \pm 0,7$ SD idi. Erişkin boy SDS'leri hedef boy SDS'lerinden ortalama $0,33 \pm 0,57$ SD geride kalmıştı. Buchlis ve arkadaşlarının 41 erkek ve 17 kız ile yaptığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, erkek ve kızların sırasıyla başvuru anındaki boy SDS'si $-2,9$ ve -3 ; erişkin boy SDS ortalaması $-1,9$ ve $-2,5$ saptanmıştır. Hastaların erişkin boyları hedef boy SDS'sinden ortalama $0,8$ SD geridedir [61]. Wit ve arkadaşlarının 16 erkek ve 11 kızdan oluşan İBK tanılı grubunda ise başvuru anındaki boy SDS'si -3 , erişkin boy SDS'si $-2,4$ idi. Delta boy SDS ortalama $0,65$ saptanmıştı. Grubun erişkin boy SDS'si hedef boy SDS'sinden ortalama $1,4$ SD geri idi [62]. İBK'de erişkin boyun, tarafımıza başvuru anındaki boydan daha iyi olduğu fakat genellikle hedef boy SDS'sine ulaşamadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda erişkin boy SDS'si -2 SD ve altında olan 8 kişi (%30,8) vardır. Erişkin boyu hedef boy SDS'sinin altında kalan ise 20 kişi (%76,9) vardı.

Çalışmamızda normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun başvuru anındaki boy SDS'si ortalama $-2,19 \pm 0,31$ ve erişkin boy SDS ortalaması $-1,89 \pm 0,76$ olarak bulunmuştur. Delta boy SDS ortalama $0,3 \pm 0,54$ SD idi. Erişkin boy SDS'leri hedef boy SDS'lerine yakındı, fark ortalama $0,02 \pm 0,56$ SD idi. Kızların erişkin boy ortalaması $153,2 \pm 3,3$ cm ve erkeklerinki

162,27±6,35 cm idi. 1996 yılında Rekers-Mombarg, Wit ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada normal puberteli ailevi boy kısalığı tanısıyla takip edilen 12 erkeğin erişkin boy ortalaması 165.1±5.8 cm ve 13 kızın erişkin boy ortalaması 151.3±4.3 cm saptanmıştır [38]. Bu bulgular çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Erişkin boy SDS'sinden çok farklı olmaması ailevi boy kısalıklarının kendi eğrilerinde seyrettiklerini doğrulamaktadır.

Normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubumuzun (n=12) ise başvuru boy SDS'si ortalama -2,8±0,55 ve erişkin boy SDS'si -1,91±0,56. Delta boy SDS ortalama 0,89±0,61 SD idi. Erişkin boy SDS'leri hedef boy SDS'lerinden ortalama 0,58±0,46 SD geride kalmıştı. Kızların erişkin boy ortalaması 153,33±1,05 cm ve erkeklerinki 161,98±4,17 cm idi. 1990 yılında Crowne ve arkadaşlarının yapısal puberte ve büyüme gecikmesi olan grupta yaptığı çalışmada 43 erkeğin başvuru boy SDS'si -3,4; erişkin boy SDS'si -1,6 ve hedef boydan ortalama 1 SD geride olduğu görülmüştür. Çalışmadaki 15 kızın ise başvuru boy SDS'si -3,4; erişkin boy SDS'si -1,5 ve hedef boydan ortalama 0,7 SD geride olduğu görülmüştür [63][64]. Ranke ve arkadaşlarının 1989'da yaptıkları bir diğer çalışmada ise başvuru boy SDS'si ortalama -2,2 iken erişkin boy SDS'leri -1,4 bulunmuştur. Erişkin boy SDS'leri ise hedef boydan ortalama 0,7 SD geri imiş. [65] Buchlis ve arkadaşlarının çalışmasında ise başvuru ve erişkin boy SDS'leri sırası ile -2.9±0.7 ve -2.1±1.0 idi. Hedef boydan ise -1,1 SD geride kaldıkları görülmüş [61].

Çalışmamızın verileri de dahil tüm çalışmalarda erişkin boy SDS'si başvuru anından daha iyidir. Bu durumun pubertedeki kazanım ile olduğu düşünülmektedir. Ailevi boy kısalıkları kendi büyüme eğrilerine paralel gidip hedef boy SDS'lerini yakalarken, ailevi olmayan boy kısalıklarının genellikle -2 SD üzerine çıktığı fakat genetik potansiyellerini yakalayamadıkları görülmüştür. Crowne ve arkadaşları yapısal puberte ve büyüme gecikmesi olan 38 erkekle yaptıkları bir çalışmada "Daha farklı bir boyda olmak ister miydiniz?" sorusuna %60 oranında evet yanıtı almışlardır. Bu çocukların %55'i çocuklarının aynı durumda olması halinde tedavi denemeyi düşüneceklerini söylemişler [63]. Ailevi olmayan boy kısalıklarının tedavisinin hem etik açıdan hem de bilimsel açıdan daha detaylı incelenmesine ihtiyaç vardır. Albanese ve arkadaşlarının ailevi olmayan boy kısalıkları grubundaki çalışmasında erkeklerin sadece %5'i; Buchlis ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm grubun %15'i hedef boy SDS'sine ulaşmıştır [61][66]. Bizim çalışmamızda ise olguların %33,3'ünün (n=4) erişkin boyu -2 SDS altında olmasına rağmen %91,7'si (n=11) hedef boy SDS'sini yakalayamamıştı.

İBK'de pubertal büyümenin önemi açıktır. Çalışmamızdaki puberte başlangıç yaşı kızlarda ortalama 11,61±0,84 yıl ve erkeklerinki 12,66±0,94 yıl saptanmıştır. Fakat ülkemizde

kızlarda normal puberte başlangıç yaş ortalamasının 10,6 yıl ve erkeklerde 12 yıl olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki puberte başlangıç yaşları normale göre gecikmiştir[67]. Mariani ve arkadaşlarının İBK'li çocukların pubertelerini ve pubertal büyümelerini inceledikleri çalışmada kızların puberte başlangıç yaş ortalaması 12.71 ± 0.54 ve erkeklerinki 14.10 ± 0.49 yıl olarak belirtilmiştir. Fransa'nın referans değerlerine göre ortalama 2.21 ± 0.38 yıllık gecikme söz konusudur [37]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre puberte başlangıcı daha geç gözükse de çalışmanın Fransız çocuklar ile yapıldığı not edilmelidir. Rekers-Mombarg ve arkadaşları ise Mariani ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde kızların puberte başlangıç yaşını ortalama $12,9\pm 1,1$ yıl ve erkeklerinkini ise $13,8\pm 1,3$ yıl saptamışlardır.

Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubumuzdaki kızların puberte başlangıç yaş ortalaması $11,41\pm 0,62$ iken erkeklerinki $12,64\pm 0,64$ idi. Rekers-Mombarg, Wit ve arkadaşlarını çalışmasında ise normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubundaki kızların puberte başlangıç yaşı $11,9\pm 0,9$ yıl ve erkeklerinki $12,7\pm 0,8$ yıl saptanmış [38]. Buradaki veriler çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bu çalışmanın 9 Avrupa ülkesinden seçilen daha homojen bir grubun sonuçlarını yansıttığından kaynaklanıyor olabilir.

Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunun ($n=34$) ise 27'si normal puberte başlangıçlı idi ve puberte yaş ortalaması normal puberteli ailevi boy kısalıkları ile benzerdi. Rekers-Mombarg ve arkadaşlarının 229 olgu ile yaptığı çalışmada puberte başlangıç yaşı ailevi olmayan boy kısalıklarında, ailevi boy kısalıklarına göre, erkeklerde ortalama 0,5 yıl ve kızlarda 1 yıl daha geç idi [38]. Bizim çalışmamız bu anlamda literatür ile ters düşmektedir. Bunun çalışma grubumuzun daha küçük olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda gerçek geç puberte tanımına uyan 5 olgu (1 kız, 4 erkek) bulunmaktadır. Bu sayılar değerlendirme yapmak için yetersizdir.

Çalışmamızda puberte başı boy SDS'leri başvuru anındaki boy SDS'lerinden düşük saptanmıştır. Prepubertal dönemde İBK'de büyüme hızının tedricen düştüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda pubertesini değerlendirebildiğimiz 46 olgu bulunmaktaydı ve bunların puberte başlangıç boyları başvuru boylarından ortalama 0,05 SD geride idi. Normal puberteli ailevi boy kısalıklarınıninki 0,1 SD ve normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıklarınıninki ise 0,03 SD gerideydi. Mariani ve arkadaşlarının çalışmasında da yıllık büyüme hızında puberteye kadar ortalama 0,13 SD düşüş saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur [37]. Bizim çalışmamızda prepubertal dönemden sadece puberte başlangıcındaki yıllık büyüme hızı değerlendirilmiştir. Kızlarda $5,46\pm 2$ cm/yıl iken erkeklerde $4,63\pm 1,5$ cm/yıl gibi daha düşük bir değerdi. SDS değeri ortalama $-0,65\pm 1.26$ ve median değeri $-1,18$ idi. Bu olguların

çoğunluğunun yıllık büyüme hızının normal alt sınırı olan $-0,8SD$ 'den düşük olduğunu göstermektedir. Rekers-Mombarg ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında puberte başındaki yıllık büyüme hızı kızlarda $4,4$ cm/yıl iken erkeklerde $4,1$ cm/yıl ve çalışmamızdakine benzer şekilde kızlardan daha düşük saptanmıştır [68]. Bu veriler İBK'de prepubertal dönemde yıllık büyüme hızında normal popülasyona göre sapma olduğunu göstermektedir. Çocukların büyümelerinin yakın izlemi ile yıllık büyüme hızındaki sapmalar fark edilebilir ve erken tanı ile erişkin boyda önemli rolü olan puberte başlangıç boyu daha iyi bir seviyeye çekilebilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızdaki İBK tanılı hastalarda puberte başlangıç yaşı normale göre gecikmiştir. Bu da şu çelişkiyi doğurmaktadır: İBK tanılı çocuklar peripubertal dönemde iken aynı yaşta pubertal dönemde olan normal çocukların eğrilerine göre değerlendirilmektedirler. Bu da peripubertal dönemde gerek boy gerek yıllık büyüme hızı SDS'lerindeki gerilemeyi olduğundan fazla göstermektedir. İBK tanılı çocukların değerlendirilmesi için ayrı büyüme eğri ihtiyacının tartışılması yararlı olabilir. Bunun için İBK tanılı hastaların büyüme profillerinin incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Puberte zirvesi yıllık büyüme hızının maksimum olduğu pubertal dönem olarak tanımlanır. Çalışmamızda kızların puberte zirve yaşları ortalama $12,89 \pm 0,89$ yıl iken puberte evreleri %68,4'ünde Tanner evre 3 idi. Puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızları ise ortalama $9,53 \pm 2,02$ cm/yıl saptandı. Bundak ve arkadaşlarının normal Türk kız çocukları ile yaptıkları çalışmada kızların puberte zirvesine Tanner evre 2'de ve ortalama $11,3$ yaşında iken ulaştıkları görülmektedir [67]. Bu veriler İBK'de pubertenin normalden geciktiğini doğrulamaktadır. Rekers-Mombarg ve arkadaşlarının İBK tanılı 229 olgu (84 kız – 145 erkek) ile yaptıkları çalışmada kızların puberte zirve yaşı 13 yıl olarak saptanmıştır ve kendi referans değerlerine göre ortalama 1 yıl gecikme vardır. Aynı çalışmada kızların puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızları ortalama $5,8$ cm/yıl (referans değerleri $6,4$ cm/yıl) saptanmıştır [68]. Çalışmamızdaki erkeklerin de puberte zirve yaşları ortalama $14,58 \pm 0,89$ yıl iken puberte evreleri %44,4'ünde Tanner evre 3 ve %37'sinde Tanner evre 4 idi. Puberte zirvesindeki yıllık büyüme hızları ise ortalama $10,93 \pm 2,02$ cm/yıl saptandı. Rekers-Mombarg ve arkadaşlarının aynı çalışmasında erkeklerin puberte zirve yaşı 15 yıl idi ve kendi referans değerlerine göre ortalama 1 yıl gecikme vardı. Yıllık büyüme hızı ortalaması ise $6,7$ cm/yıl idi (referans değerleri $7,3$ cm/yıl) [68]. Mariani ve arkadaşları da kendi çalışmalarında İBK tanılı çocuklarda boy kazancını $0,13$ SD/yıl bulmuşlardır ve bu değer referans değerleri olan $0,3$ SD/yıldan anlamlı şekilde düşüktür [37]. Bizim çalışmamızda ise tüm bu verilere ters olarak her iki cinste de puberte zirvesindeki yıllık

büyüme hızı normal çocuklardakine yakındı. Bu da gene olgu sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir.

Pubertedeki büyüme hamlesi ile boy kazanımı kızlarda ortalama $16,85 \pm 4,57$ cm idi ve kendi referans değerlerimize göre (20-25 cm) düşüktü. Erkeklerde ise $25,45 \pm 4,49$ cm saptandı ve kendi referans değerlerimiz (25-28 cm) içinde idi.

Çalışmamızda İBK'li çocukların boy prognozu ve büyüme profilleri yukarıdaki şekilde sonuçlanmış olup detaylıca tartışılmıştır. Bu olguların başvuru anındaki özelliklerini değerlendirdiğimizde ise %19,2'sinde minimal dismorfik özellikler mevcuttu ve bunun %46,6'sı (n=7) normal puberteli ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda idi. Bir kısmı ilk bakışta fark edilmeyecek kadar hafif olan ve diğer kısmı da tanımlanmış bir sendroma tam oturmeyen dismorfilerdi. 2013 ve 2015'te yayınlanan iki çalışmada kısa metakarplar gibi nonspesifik iskelet anomalileri olan İBK tanılı bireylerde %1,8-6 oranında NPR2 mutasyonu saptanmıştır. Bu oranın aile öyküsü pozitif olan olgularda %13,6'ya çıktığı görülmüştür [69][70]. 2017'de Oliva ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise aile öyküsünde boy kısalığı ve brakidaktili olan İBK tanılı iki olguda NPPC mutasyonu saptanmıştır [71]. Wang ve arkadaşları ise herhangi bir dismorfik bulgu olmadan İBK tanılı olgularda Noonan Sendromu ile ilişkili genlerde patolojik varyantlar saptamışlardır [72]. Kısa çocuğun ilk muayenesi kronik hastalık bulguları ve dismorfik özellikler açısından çok kıymetlidir. Ancak bu durum bize etiyojisi saptanamayan İBK tanılı hastalarda dismorfik özelliklerin tespitine yönelik ikinci bir detaylı muayenenin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Minimal dismorfik bulguları olan kısa çocukların genetik analize yönlendirilmesi uygun görünmektedir.

Bütün gruplarda başvuru anında oturma yüksekliği SDS ortalaması -2'nin altında saptandı. Albanese ve arkadaşlarının yapısal puberte ve büyüme gecikmesi olan 78 hastada yaptıkları çalışmada oturma boyu yüksekliği SDS'si ortalama $-3,5 \pm 0,9$ saptanmıştı [66]. Bunun oturma boylarının aynı yaştaki normal boylu çocukların oturma boyları ile karşılaştırılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim oturma yüksekliği/boy oranı ortalaması tüm gruplarda normal aralıkta saptanmıştır. Fakat çalışmamızdaki oturma yüksekliği/boy oranı SDS değerinin minimum (-3 SD) ve maksimum (6 SD) değerlerine bakıldığında bu değerlerin patolojik olduğu görülmektedir. 5 hastanın oturma yüksekliği/boy oranı SDS'si normal aralığın dışındaydı ve olguların birinde brakidaktili de mevcuttu. Bu hastalarda majör iskelet displazileri dışlanmış olup İBK tanısı ile takip edilmekte idiler. Bu 5 olgunun genetik incelemeyi hak ettikleri düşünülmektedir.

Flechtner ve arkadaşlarının çalışmasında İBK tanılı hastaların %22'sinde iskelet displazileri (özellikler diskondrostezis ve hipokondroplazi) saptanmıştır. Bir ebeveynin boyunun -2 SD ve altında olması durumunda iskelet displazisi saptanma sıklığının %50'e yükseldiği görülmüş. Tüm hastaların %53,7'sine iskelet grafisi çekilmiş olup, bunların %17,5'inin iskelet grafilerinde displazisi tanısı koyduracak patoloji saptanmıştır. Tüm hastaların %18,7'sinde ise hafif iskelet anomalileri (epifizyel-metafizyel defekt, küçük epifizler, izole lomber spinal darlık ve femur boynunda kısalık gibi) saptanmıştır. Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında bu farklar anlamlı saptanmıştır [5]. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri hastaların oksolojik özelliklerinin detaylandırılmamış olmasıdır. Fakat orantısız boy kısalığının iskelet displazilerindeki sıklığı bilinmemektedir. Bu nedenle İBK tanısıyla takipli olup detaylı inceleme ile vücut oranlarında bozukluk saptanan hastaların, çeşitli iskelet dismorfileri olan hastaların iskelet grafileri ile değerlendirildikten sonra genetik incelemeye yönlendirilmeleri uygun görünmektedir. Binder ve arkadaşlarının 140 İBK tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada 3 hastada SHOX delesyonu ve 5 hastada ise SHOX haployetmezliği saptanmış. SHOX delesyonu olan hastaların oturma yüksekliği/boy oranı SDS'si sırasıyla +3,82, +3,67 ve +4,43; kulaç uzunluğu SDS'leri ise -3,12, -3,31 ve -3,42 idi. SHOX haployetmezliği saptanmış olan hastaların ise 3'ünün oturma yüksekliği/boy oranı SDS'si patolojik iken kulaç uzunluğu SDS'si hepsinde patolojikti [73]. Buradan kulaç uzunluğunun ölçümü ve değerlendirilmesinin önemi görülmektedir. Çalışmamızda kulaç uzunluğunun değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksikliklerindedir. Fakat kliniğimizde her hastada rutin olarak kulaç uzunluğu ölçümüne 2 yıl önce başlanmış olup bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastaların kulaç uzunlukları bilinmemektedir.

Tüm olguların kemik yaşı SDS ortalaması $-2,79 \pm 1,62$ idi. Grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde normal puberteli ailevi olmayan grubun ortalaması en düşük $(-2,53 \pm 1,6)$ saptanmıştı. Normal puberteli ailevi boy kısalıkları grubunun ise $-2,3 \pm 1,35$ SD idi. Fakat bu fark anlamlı değildi. Tüm gruplarda %50'den fazla olgunun kemik yaşı SDS'si -2 ve altında idi. Ranke ve arkadaşlarının 236 (184 erkek, 52 kız) İBK tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada kızların kemik yaşı SDS'si $-2,26 \pm 1,2$ ve erkeklerinki $-2,41 \pm 1,04$ saptanmıştı. Hastalar gruplandırıldığında ise ailevi boy kısalıkları grubunda kızların kemik yaşı SDS'si $1,51 \pm 1,24$ ve erkeklerinki ise $-2,02 \pm 1,07$ idi. Ailevi olmayan boy kısalıkları grubunda ise (çalışmada yapısal büyüme ve puberte gecikmesi olarak geçiyor) kızların ortalaması $-2,61 \pm 1,03$ SD iken erkeklerinki $-2,53 \pm 1,01$ SD saptanmış [74]. Bu veriler bizim verilerimizle paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda SDS ile değerlendirilmiş olan kemik yaşı bazı

çalışmalarda kronolojik yaş ile farkına göre değerlendirilmiş ve ortalama 2,09 ile 2,9 yıl aralığında değişecek şekilde fark saptanmıştır [75][63][64][76][66]. Sonuç olarak tüm İBK tanılı olgularda kemik yaşında gerilik saptanabilmektedir; bu ailevi olmayan boy kısalıklarında daha belirgindir.

Çalışmamızda tüm olguların VKİ ortalaması $16,17 \pm 1,71$ ve SDS değeri -2 SD ve 1 SD arasında değişmekle birlikte ortalaması $-0,28 \pm 0,77$ saptandı. -2 ve $+1$ SD normal olarak değerlendirilmektedir ve çalışmamızdaki neredeyse tüm olguların SDS değeri -2 ve $+1$ arasındadır. 2 olgunun başvuru anında VKİ değeri $-2,01$ idi. İzlemde hep -2 SD üzerinde seyretmişti. Wudy ve arkadaşlarının 213 İBK tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada VKİ ortalaması çalışmamıza benzer şekilde $-0,33$ saptanmıştı. Aynı çalışmada bu olgular Çocuk Yeme Davranışı anketi ile değerlendirilmiş olup, %43'ünün normalden az beslendiği görülmüştür [77]. 2016 yılında Phillip ve arkadaşları tarafından İsrail'de 43 İBK tanılı ve 43 sağlıklı çocukla yapılan çalışmada İBK tanılı çocukların VKİ ortalamaları $-1,49 \pm 0,71$ iken kontrol grubununki $-0,12 \pm 0,75$ idi ve bu fark anlamlı bulunmuştu. İBK tanılı çocukların yüzey alanlarına göre düzeltildiğinde günlük kalori, protein ve karbonhidrat alımının kontrol grubuna göre çok farklı olmadığı fakat kalsiyum, çinko, demir, vitamin A ve C gibi mikrobeyinlerin günlük alımının daha düşük olduğu saptanmış. Yapılan ankette ise bu çocukların yemekten daha az zevk aldıkları ve daha yavaş yedikleri ortaya çıkmış [78]. Yine Phillip ve arkadaşlarının geliştirdikleri formula ile prepubertal İBK'li çocuklarda 1 yılda boy kazancının ortalama $0,24$ SD olduğu görülmüştür ki bu değer BH tedavisinin yıllık minimum boy kazancına ($0,3$ SD) çok yakındı [79].

İBK olgularında İGF1 düzeylerinde farklılıklar saptanabileceği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda İGF1 düzeyi SDS'si ortalama $0,25 \pm 1,33$ saptanmıştır. Patolojik değerlere bakacak olursak %10,3'ünün ($n=8$) $+2$ SD ve üstünde; %14,1'inin ($n=11$) ise -2 SD ve altında olduğu görüldü. Edouard ve arkadaşlarının 65 BHE olmayan izole boy kısalığı olan hasta ile yaptıkları çalışmalarında olguların %34'ü ($n=22$) İBK tanılı ve %37'si ($n=24$) SGA idi. İBK tanılı hastaların %40'unda ($n=9$), SGA çocukların ise %16'sında ($n=4$) İGF eksikliği saptanmıştır [80]. Wit ve arkadaşlarının 93 İBK tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada ise İGF1 SDS ortalaması $-1,29 \pm 0,82$ idi ve -2 SDS ve altında olan olguların %19,4'ü ($n=18$) idi [81]. İGF1 düzeylerinin hipotiroidi, malnütriyon, karaciğer hastalıkları ve puberte gecikmesinden etkilendiği bilinmektedir [82]. Bu durumda İBK olgularındaki İGF1 düşüklüğü pubertedeki gecikmeden kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan İBK olgularında BH/IGF1 yolağında İGF1 ve IGF1R gibi heterozigot mutasyonlar saptanmış olup, İGF1 düşüklüğü ile

ilişkilendirilebilirler. Bu nedenle İGF1 düşüklüğü olan olguların genetik analize yönlendirilmesi yararlı olabilir.

Son olarak İBK, tanımı gereği büyüme hormon eksikliği olan hastaları içermez. Fakat çalışmamızda hedef boy SDS'si -2 SDS üstünde olan, dismorfisi bulunmayan, vücut oranları normal olan, İGF1 düzeyleri normal aralıkta olan ve 2 provokasyon testinde de sonucu büyüme hormon eksikliği ile uyumlu çıkan iki hasta saptanmıştır. Kranial ve sella MR görüntülemelerinde patoloji saptanmamıştır. Yıllık büyüme hızlarının yeterli olması ve izlemde boylarının -1,4 ve -1,8 SDS'e ulaşmış olması nedeni ile BH tedavisi almamışlardır. Tüm bu nedenlerden ötürü etiyojisi saptanamayan ve tedavisiz hedef boyuna erişen bu olgular idiopatik boy kısalıkları grubunda izlenmişlerdir. Bu olguların varlığı not edilmelidir ve genetik inceleme yapılmalıdır.

Sonuç olarak, İBK olguları; önceden normalin varyantı denilen ailevi boy kısalığı ve yapısal büyüme ve puberte gecikmesini kapsayan, fakat boy kısalığı etiyojisi tanımlanamayan tüm olguları içeren heterojen bir gruptur. Bu iki farklı grubun birbirinden ayrımı tedavi ve izlem açısından anlamlıdır. Genetik analiz vb ileri tetkiklerin maliyeti göz önünde bulundurulduğunda hasta seçimi önem taşımaktadır. Bir sendroma tam oturmayan dismorfik bulgular, vücut oranlarındaki hafif bozukluklar, İGF1 düzeylerindeki sapmalar dikkate alınmalıdır. Büyüme profillerini değerlendirdiğimizde ise asıl patolojinin prepubertal dönemden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu da düzenli büyüme izleminin önemini göstermektedir. İBK'nin erken tanınması halinde tedavi ile puberte başlangıç boyu daha kabul edilebilir bir düzeye çekilebilir ve erişkin boyun daha iyi olması sağlanabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 1992 – 2015 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği' mize başvuran, idiyopatik boy kısalığı tanısıyla düzenli takipli olan 78 olgu dahil edilmiştir. Olguların %29,5'i (n=23) ailevi boy kısalığı ve %70,5'i (n=55) ailevi olmayan boy kısalığı grubunda idi. Bu olgular geriye dönük olarak incelenmişlerdir.
2. İBK'de erişkin boyun, tarafımıza başvuru anındaki boydan daha iyi olduğu fakat genellikle hedef boy SDS'sine ulaşamadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda erişkin boy SDS'si -2 SD ve altında olan 8 kişi (%30,8) vardır. Erişkin boyu hedef boy SDS'sinin altında kalan ise 20 kişi (%76,9) vardı. Boy SDS kazancı ortalama $0,85 \pm 0,7$ SD idi.
3. Ailevi boy kısalıklarının erişkin boyları hedef boy SDS'lerine yakın idi. Ailevi boy kısalıkları kendi büyüme eğrilerine paralel gidip hedef boy SDS'lerini yakalarken, ailevi olmayan boy kısalıklarının genellikle -2 SD üzerine çıktığı fakat genetik potansiyellerini yakalayamadıkları görülmüştür. Ailevi olmayan boy kısalıklarının tedavisini hem etik açıdan hem de bilimsel açıdan inceleyen daha fazla çalışma gereklidir.
4. Çalışmamızdaki puberte başlangıç yaşları gerçek anlamda geç puberte denilebilecek düzeyde olmasa da normale göre gecikmiştir.
5. İBK tanılı çocuklar peripubertal dönemde iken aynı yaşta pubertal dönemde olan normal çocukların eğrilerine göre değerlendirilmektedirler. Bu da peripubertal dönemde gerek boy gerek yıllık büyüme hızı SDS'lerindeki gerilemeyi olduğundan fazla göstermektedir. İBK tanılı çocukların değerlendirilmesi için ayrı büyüme eğri ihtiyacının tartışılması yararlı olabilir.
6. İBK'de prepubertal dönemde yıllık büyüme hızında normal popülasyona göre sapma saptanmıştır ve diğer çalışmalar tarafından da desteklenmektedir. Çocukların büyümelerinin yakın izlemi ile yıllık büyüme hızındaki sapmalar fark edilebilir ve erken tanı ile erişkin boyda önemli rolü olan puberte başlangıç boyu daha iyi bir seviyeye çekilebilir.
7. Günümüzde teknolojik gelişmeler sayesinde İBK tanılı bazı hastaların genetik tanıları konabilmektedir. İBK tanılı hastaların bazılarında hafif iskelet displazileri ve BH/IGF1 aksını etkileyen mutasyonlar saptanmıştır. Maliyet etkinliği düşünüldüğünde genetik analize yönlendirilecek olguların seçimi önemlidir.
8. İlk bakışta dikkati çekmeyecek olan dismorfik özellikler bu anlamda önemlidir. Detaylı fizik muayenenin önemi açıktır.

9. Antropometrik ölçümler düzenli olarak aynı kişi tarafından yapılmalıdır. Vücut oranlarındaki hafif bozukluklar SHOX mutasyonlarını ya da iskelet displazilerinin belirtisi olabilir.

10. Bazı hastalarda BH/IGF1 yolağında IGF1 ve IGF1R heterozigot mutasyonları vb. genetik defektler tanımlandığı bildirilmektedir. IGF1 düzeyleri patolojik olan olgular genetik incelemeyi hak ediyor gibi görünmektedir.

11. VKİ alt sınırdaki olgularda beslenmenin düzeltilmesi ile erişkin boyda anlamlı kazanç sağlanabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

- [1] J. M. Wit, P. E. Clayton, A. D. Rogol, M. O. Savage, P. H. Saenger, and P. Cohen, "Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation," *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 18, no. 2, pp. 89–110, 2008.
- [2] W. F. Blum *et al.*, "ESPE Classification of pediatric endocrine diagnoses," *Horm Res*, pp. 1–5, 2007.
- [3] E. Inzaghi, E. Reiter, and S. Cianfarani, "The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy," *Horm. Res. Paediatr.*, 2019.
- [4] L. Plachy *et al.*, "High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 104, pp. 4273–4281, 2019.
- [5] I. Flechtner *et al.*, "Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 170, no. 5, pp. 677–684, 2014.
- [6] O. Neyzi, R. Bundak, F. Darendeliler, and H. Günöz, "Büyüme Gelişme Bozuklukları," in *Pediatric Cilt 1*, 4th ed., pp. 79–100.
- [7] J. Allgrove and M. Cheung, "Disorders of growth," in *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 2019, pp. 409–479.
- [8] H. Günöz, "Büyüme Bozuklukları," *Pediatr. Endokrinol. ve Diyabet Derneği Yayınları*, pp. 31–38, 2014.
- [9] H. N. Saka and O. Neyzi, "Puberte Başlangıç Yaşı Değişiyor mu?," *Türk Pediatr. Arşivi*, vol. 40, pp. 7–14, 2005.
- [10] T. J. Cole, "Secular trends in growth," *Proc Pediatr Soc*, 2000.
- [11] E. O. Reiter and G. R. Rosenfeld, "Normal and Aberrant Growth," in *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., pp. 1003–1114.
- [12] F. Darendeliler, "Boy kısalıkları," *Çocuk Endokrinol. ve Diyabet Derneği*.
- [13] R. Bundak, F. Baş, A. Furman, and E. Al, "Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children," *Eur J Pediatr*, vol. 173, pp. 861–869, 2014.

- [14] A. Abacı, G. Çatlı, and M. Aydın, “Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu,” 2014.
- [15] S. Turan, A. Bereket, A. Omar, M. Berber, A. Ozen, and N. Bekiroglu, “Upper segment / lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children,” *Acta Paediatr.*, vol. 94, pp. 407–413, 2005.
- [16] A. D. Rogol, P. A. Clark, and J. N. Roemmich, “Growth and pubertal development in children and adolescents : effects of diet and physical activity 1 – 4,” *Am J Clin Nutr*, vol. 72, 2000.
- [17] B. Bordini and R. Rosenfield, “Normal Pubertal Development part2: clinical aspects of puberty,” *Pediatr Rev.*, vol. 32, pp. 281–292, 2011.
- [18] C. Traggiai and R. Stanhope, “Delayed puberty,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 16, pp. 139–151, 2002.
- [19] O. Neyzi, P. Binyıldız, and H. Alp, “Türk çocuklarında büyüme gelişme normları, tartı ve boy değerleri,” *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 41, pp. 3–22, 1978.
- [20] O. Neyzi, H. N. Saka, and S. Kurtoğlu, “Türk çocuklarında antropometrik çalışmaların tarihçesi,” *Türkiye Klin. J Paediatr Sci*, vol. 8, pp. 1–13, 2012.
- [21] O. Neyzi, A. Furman, R. Bundak, H. Günöz, F. Darendeliler, and F. Baş, “Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years,” *Acta Paediatr*, vol. 95, 2006.
- [22] G. Gökçay, A. Furman, and O. Neyzi, “Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months,” *Child Care Heal. Dev.*, vol. 34, pp. 454–463, 2008.
- [23] O. Neyzi *et al.*, “Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri,” *Cocuk Sagligi ve Hast. Derg.*, vol. 51, no. 1, pp. 1–14, 2008.
- [24] “www.ceddcozum.com,” *Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği*, 2016. .
- [25] A. Grimberg and D. De Leon, “Disorders of Growth,” in *Pediatric Endocrinology*, 1st ed., 2005, pp. 127–166.
- [26] W. W. Greulich and S. I. Pyle, “Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist,” *Stanford Univ. Press*, 1950.
- [27] A. Roche, G. H. Davila, and S. L. Eyman, “A comparison between Greulich-Pyle and

- Tanner-Whitehouse assessments of skeletal maturity,” *Radiology*, 1971.
- [28] N. Bayley and S. R. Pinneau, “Tables for predicting adult height from skeletal age,” *J Pediatr.*, pp. 423–441, 1952.
- [29] A. F. Roche, H. Wainer, and D. Thissen, “The RWT method for the prediction of adult stature,” *Pediatrics*, pp. 1026–1033, 1975.
- [30] M. Grunauer and A. A. L. Jorge, “Genetic short stature,” *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 38, no. December, pp. 29–33, 2018.
- [31] R. Bundak, “Boy Kısalığına Yaklaşım,” *Çocuk Endokrinol. ve Diyabet Derneği*.
- [32] F. Darendeliler, B. Küçükemre Aydın, and F. Baş, “İdiyopatik Boy Kısalığı,” *Çocuk Derg.*, 2011.
- [33] M. B. Ranke, “Towards a consensus on the definition idiopathic short stature,” *Horm Res*, vol. 45, pp. 64–66, 1996.
- [34] P. Clayton *et al.*, “Characterizing Short Stature by Insulin-like Growth Factor Axis Status and Genetic Associations: Results From the Prospective, Cross-sectional, Epidemiogenetic EPIGROW Study,” *JCEM*, vol. 98, pp. 1122–1130, 2013.
- [35] M. B. R. R. Schweizer, M. W. E. K. Weber, G. B. C. P. Schwarze, and H. A. Wollmann, “Significance of Basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 Measurements in the Diagnostics of Short Stature in Children,” *Horm Res*, vol. 54, pp. 60–68, 2000.
- [36] A. Dauber, R. G. Rosenfeld, and J. N. Hirschhorn, “Genetic Evaluation of Short Stature,” *JCEM*, pp. 1–15, 2014.
- [37] A. Mariani *et al.*, “Puberty and pubertal growth dynamics in children with idiopathic short stature,” *JPEM*, vol. 24, pp. 319–325, 2011.
- [38] L. T. M. Rekers-Mombarg, J. M. Wit, G. G. Massa, M. B. Ranke, and J. M. . Buckler, “Spontaneous growth in idiopathic short stature,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 75, pp. 175–180, 1996.
- [39] D. Rudman, M. Kutner, R. Blackstan, R. Cushman, R. Bain, and J. Patterson, “Children with normal-variant short stature: treatment with human growth hormone for six months,” *N Engl J Med.*, vol. 305, pp. 123–31, 1981.
- [40] G. L. Spadoni and S. Cianfarani, “Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature A multivariate discriminant analysis,” *Pediatr.*

- vol. 126, pp. 905–909, 1995.
- [41] A. J. Johanson *et al.*, “Growth response of children with non-growth-hormone deficiency and marked short stature during three years of growth hormone therapy,” *Pediatr.*, vol. 123, pp. 215–222, 1993.
- [42] R. L. Hintz, “Growth hormone treatment of idiopathic short stature: Clinical studies,” *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 15, pp. 6–8, 2005.
- [43] U. Marrero, D. J. Radcliffe, and L. Cuttler, “Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature,” *Arch Pediatr Adolesc Med.*, vol. 156, pp. 230–240, 2002.
- [44] M. B. Ranke, “Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature,” *Nat. Publ. Gr.*, vol. 9, no. 6, pp. 325–334, 2013.
- [45] P. Backeljauw *et al.*, “Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 77, pp. 169–181, 2012.
- [46] K. Albertsson-wikland, P. Wilton, and O. Reiter, “Age at Growth Hormone Therapy Start and First-Year Responsiveness to Growth Hormone Are Major Determinants of Height Outcome in Idiopathic Short Stature,” *Horm Res*, no. 68, pp. 53–62, 2007.
- [47] A. Deodati and S. Cianfarani, “Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review,” *BMJ*, vol. 342, pp. 1–8, 2011.
- [48] O. H. Pescovitz, S. C. Hill, F. G. Cassorla, and G. B. Cutler, “Treatment with a Luteinizing Hormone–Releasing Hormone Agonist in Adolescents with Short Stature,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, pp. 908–917, 2003.
- [49] J. Carel, E. A. Eugster, A. Rogol, L. Ghizzoni, and M. R. Palmert, “Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children,” *Pediatrics*, vol. 123, pp. 752–762, 2009.
- [50] J. M. Wit and W. Oostdijk, “Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Novel approaches to short stature therapy,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 29, no. 3, pp. 353–366, 2015.
- [51] M. A. Magiakou *et al.*, “The Efficacy and Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment in Childhood and Adolescence: A Single Center, Long-Term Follow-

- Up Study,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, pp. 109–117, 2010.
- [52] J. M. Wit *et al.*, “Idiopathic short stature : Management and growth hormone treatment,” *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 18, pp. 111–135, 2008.
- [53] M. Hero, E. Norjavaara, and L. Dunkel, “Inhibition of Estrogen Biosynthesis with a Potent Aromatase Inhibitor Increases Predicted Adult Height in Boys with Idiopathic Short Stature : A Randomized Controlled Trial,” *JCEM*, vol. 90, pp. 6396–6402, 2005.
- [54] S. Wickman, I. Sipilä, C. Ankarberg-lindgren, E. Norjavaara, and L. Dunkel, “A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty : a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 357, pp. 1743–1748, 2001.
- [55] N. Mauras *et al.*, “Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone or combination in pubertal boys with idiopathic short stature,” *JCEM*, no. October, pp. 1–10, 2016.
- [56] M. Hero, S. Wickman, O. Makitie, S. Toiviainen-Salo, and L. Dunkel, “Vertebral Morphology in Aromatase Inhibitor – Treated Males with Idiopathic Short Stature or Constitutional,” *JBMR*, vol. 25, no. 7, pp. 1536–1543, 2010.
- [57] K. Demir, S. Özen, E. Konakçı, M. Aydın, and F. Darendeliler, “A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS metrics,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 9, no. 2, pp. 182–184, 2017.
- [58] K. Demir *et al.*, “New features for child metrics: Further growth references and blood pressure calculations,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 12, no. 2, pp. 125–129, 2020.
- [59] E. M. Post and R. A. Richman, “A condensed table for predicting adult stature,” *J. Pediatr.*, vol. 98, no. 3, pp. 440–442, 1981.
- [60] B. Guven, M. Can, G. Mungan, and S. Acñ-Kgoz, “Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey,” *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 73, no. 2, pp. 135–140, 2013.
- [61] J. G. Buchlis, L. Irizarry, B. C. Crotzer, B. J. Shine, L. Allen, and M. H. Macgillivray, “Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 4, pp. 1075–1079, 1998.

- [62] J. M. Wit *et al.*, “Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 42, no. 4, pp. 365–372, 1995.
- [63] M. Sperlich, O. Butenandt, and H. P. Schwarz, “Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 154, no. 8, pp. 627–632, 1995.
- [64] E. C. Crowne, S. M. Shalet, W. H. B. Wallace, D. M. Eminson, and D. A. Price, “Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty,” *Eur J Pediatr*, vol. 150, pp. 708–712, 1991.
- [65] M. B. Ranke and A. S. Aronson, “Adult height in children with constitutional short stature,” *Acta Paediatr. Scand. Suppl.*, vol. 78, no. 362, pp. 27–31, 1989.
- [66] A. Albanese and R. Stanhope, “Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty,” *J. Pediatr.*, vol. 126, no. 4, pp. 545–550, 1995.
- [67] R. Bundak, F. Darendeliler, H. Günöz, F. Baş, N. Saka, and O. Neyzi, “Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend,” *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 1, no. 1, pp. 8–14, 2008.
- [68] L. T. M. Rekers-Mombarg, T. J. Cole, G. G. Massa, and J. M. Wit, “Longitudinal analysis of growth in children with idiopathic short stature,” *Ann. Hum. Biol.*, vol. 24, no. 6, pp. 569–583, 1997.
- [69] G. A. Vasques *et al.*, “Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 10, pp. 1636–1644, 2013.
- [70] S. R. Wang *et al.*, “Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B gene as a cause of short stature,” pp. 1–28, 2014.
- [71] A. Hisado-Oliva *et al.*, “Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): A novel cause of autosomal dominant short stature,” *Genet. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 91–97, 2018.
- [72] S. R. Wang *et al.*, “Large-scale pooled next-generation sequencing of 1077 genes to identify genetic causes of short stature,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 8, pp. 1428–1437, 2013.

- [73] G. Binder, M. B. Ranke, and D. D. Martin, "Auxology Is a Valuable Instrument for the Clinical Diagnosis of SHOX Haploinsufficiency in School-Age Children with Unexplained Short Stature," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 10, pp. 4891–4896, 2003.
- [74] M. B. Ranke, M. L. Grauer, K. Kistner, W. F. Blum, and H. A. Wollmann, "Spontaneous adult height in idiopathic short stature," *Horm Res*, vol. 44, pp. 152–157, 1995.
- [75] S. Zucchini *et al.*, "Adult height in children with short stature and idiopathic delayed puberty after different management," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 167, no. 6, pp. 677–681, 2008.
- [76] T. Arrigo *et al.*, "Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 9, no. 5, pp. 511–517, 1996.
- [77] S. A. Wudy *et al.*, "Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index," *Pediatrics*, vol. 116, no. 1, 2005.
- [78] Shir Hadani, Yael Lebenthal, Liora Lazar, Raanan Shamir, Moshe Phillip, and Michal Yackobovitch-Gavan, "Lean Healthy Children with Short Stature Have Distinct Eating Patterns," *J. Food Sci. Eng.*, vol. 6, no. 6, 2016.
- [79] M. Phillip, M. Yackobovitch-Gavan, R. Shamir, H. Bymel, and L. Lazar, "Nutritional supplement for growth enhancement," 2018.
- [80] T. Edouard, S. Grünenwald, I. Gennero, J. P. Salles, and M. Trauber, "Prevalence of IGF1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 161, no. 1, pp. 43–50, 2009.
- [81] J. Caliebe, D. D. Martin, M. B. Ranke, and J. M. Wit, "The Auxological and Biochemical Continuum of Short Children Born Small for Gestational Age (SGA) or with Normal Birth Size (Idiopathic Short Stature)," *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2010, pp. 1–7, 2010.
- [82] C. J. Peters and M. T. Dattani, "How to use insulin-like growth factor 1 (IGF1)," *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, vol. 97, no. 3, pp. 114–118, 2012.

8. EKLER

Ek-1: Hasta takip formu

Cinsiyet:	Başvuru anı
Doğum tarihi:	Boy – SDS:
Başvuru tarihi:	Ağırlık – SDS:
Başvuru yaşı:	Baş çevresi – SDS:
Soygeçmiş:	VKİ – SDS:
Akraba evliliği:	Oturma boyu – SDS:
Ailede erken ölüm:	Oturma boyu/boy – SDS:
Anne boyu – SDS:	Puberte evresi:
Baba boyu – SDS:	Puberte başı
Hedef boy – SDS:	Yaş:
ÖEB ve SDS:	Boy – SDS:
Ek hastalık:	YBH – SDS:
İlaç kullanımı:	VKİ – SDS:
Gestasyon haftası:	Puberte zirvesi
Doğum ağırlığı – SDS:	Evre:
Doğum boyu – SDS:	Yaş:
Dismorfi:	Boy – SDS:
Kemik yaşı – SDS:	YBH – SDS:
Klonidin piki:	Puberte sonu
L-Dopa piki:	Yaş:
IGF1 – SDS:	Boy – SDS:
IGFBP3 – SDS:	Pubertedeki uzama:
FT4:	
TSH:	
Kortizol:	
Prolaktin:	
Kranial MR:	
Sella MR:	
Karyotip:	
Boy kısalığı tipi:	