

# İdiyopatik boy kısalığı olan olgularda SHOX geni mutasyonlarının araştırılması

## A research on SHOX gene mutations in idiopathic short stature

İsmail Aykut Çatal\*, Lale Şatıroğlu Tufan\*\*, Serap Semiz\*\*\*, Nur Semerci\*\*

\* Denizli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Biyolog, Denizli

\*\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Denizli

\*\*\* Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Büyüme ve Ergenlik Merkezi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Kısa boy %2 oranla çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan bir durum olup tıbbi ve sosyal öneme sahiptir. İdiyopatik boy kısalığı herhangi bir dismorfik, sistemik, endokrinolojik, nutrisyonel ve kromozomal anomali olmaksızın normal seviyede büyüme hormonuna sahip bir bireyin boyunun belli bir popülasyonda aynı yaş ve cinsiyete göre hesaplanmış ortalama boy değerinden -2 SD daha aşağıda olması şeklinde tanımlanmaktadır. İBK olan bazı olgularda belirli genlerde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Bu genlerden biri X ve Y kromozomlarının p kolundaki pseudootozomal bölgenin (PAR1) 700 kb distalinde yer alan SHOX genidir. Bu gende meydana gelen mutasyonların İBK olgularının bir bölümünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, İBK olgularının etiolojisini açıklayabilmek amacıyla söz konusu hasta grubunda SHOX genindeki mutasyon varlığı araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran ve tüm tetkikleri yapılarak İBK tanısı almış olan 25 adet olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrasında SHOX geni 2-6. ekzonları, özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmıştır. Bu ekzonlardaki mutasyon varlığı DNA dizi analizi ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan olgularda mutasyon saptanmamıştır. Çalışılan gen bölgesinde heterozigot SNP Single Nucleotide Polymorphism bulunmaması nedeniyle ise SHOX geninde delesyon varlığı değerlendirilememiştir.

**Sonuç:** İBK tanılı olgularda mutasyonun yanı sıra SHOX gen delesyonlarının FISH ya da MLPA yöntemleri ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ayrıca SHOX geninde herhangi bir defekt saptanmayan bireylerde ise boy kısalığından sorumlu olabilecek diğer genlerin araştırılmasının, hem büyümede etkili genetik faktörlerin aydınlatılmasına hem de genotip-fenotip korelasyonu ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki ile ilgili diğer çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Pam Tıp Derg 2012;5(1):5-11

**Anahtar sözcükler:** İdiyopatik boy kısalığı, SHOX geni, mutasyon

### Abstract

**Aim:** Short stature, which can be seen in childhood very commonly with a rate of 2%, has a medical and social importance. Idiopathic short stature is defined as the body height of an individual - without dysmorphic, systemic, endocrinological, nutritional and chromosomal abnormalities, but with normal levels of growth hormone- to be 2 SD lower than the mean height calculated in a particular population of the same age and sex. Various mutations in specific genes have been identified in some patients with ISS. One of these genes is SHOX gene, located in the X and Y chromosome's p arm, 700 kb distal of the pseudoautosomal region (PAR1). Mutations in this gene have been shown to be responsible for ISS cases for some part. Therefore, in this study the presence of these mutations in SHOX gene was investigated in order to explain the etiology of ISS patients.

**Materials and methods:** Twenty-five patients who were admitted to Pamukkale University Hospital Division of Pediatric Endocrinology and diagnosed with ISS have been included in this study. Right after DNA isolation from peripheral blood samples, 2-6 exons of the SHOX gene were amplified by Polymerase Chain Reaction using specific primers. Presence of mutation in these exons was investigated by DNA sequence analysis.

**Results:** Mutation was not detected in patients included in this study. Because of the fact that heterozygous Single Nucleotide Polymorphisms was not found in the analyzed gene region, the presence of gene deletion in SHOX could not be evaluated.

İsmail Aykut Çatal

Yazışma Adresi: Denizli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Biyolog, Denizli  
e-mail: bioaykut@gmail.com

Gönderilme tarihi: 03.08.2011

Kabul tarihi: 17.11.2011

**Conclusion:** It would be appropriate to analyze SHOX gene deletions by FISH or MLPA methods together with mutation analysis in patients diagnosed with ISS. In addition, it has been thought that individuals having no SHOX gene defects should be investigated for the other genes that may be responsible for short stature, and this may enlighten the genetic factors effective in body growth, also will contribute to other studies about the relationship between the elucidation of genotype-phenotype correlation and response to treatment..

*Pam Med J 2012;5(1):5-11*

**Key words:** Idiopathic short stature, SHOX gene, mutation

## Giriş

Çocukluk çağında sağlıklı büyümenin en önemli göstergelerinden biri boy uzamasıdır. Boy, çevresel ve genetik faktörlerin kontrolü altında olan kompleks bir özelliktir. Hormonların uygun düzeyde olmaması, beslenme yetersizliği, kronik hastalıklar, sık geçirilen enfeksiyonlar ve uygun olmayan psikososyal ortam gibi faktörler çocuklarda boy kısalığına neden olabilir. Boy kısalıklarının önemli bir grubunu (%60-80) idiyopatik boy kısalıkları oluşturur [1]. İdiyopatik boy kısalığı (İBK), herhangi bir dismorfik, sistemik, endokrinolojik, nutrisyonel ve kromozomal anomali olmaksızın normal seviyede büyüme hormonuna sahip bir bireyin boyunun aynı yaş ve cinsiyete göre hesaplanmış ortalama boy değerinden -2 SD daha aşağıda olmasıdır. Literatürde İBK için kalıtsal kısa, yapısal kısa, normal varyant kısa, yavaş büyüyen kısa çocuk gibi çeşitli terminolojiler kullanılmaktadır [2]. Nedeni bilinmeyen boy kısalığına sahip bireylerin oluşturduğu bu grup oldukça heterojen olup boy kısalığı nedeniyle başvuran tüm olgularda altta yatan sistemik hastalıkların taranması gerekmektedir [3].

Genetik faktörler mutlak boyu, büyüme temposunu ve puberte başlama yaşını etkileyerek final boyu kontrol etmektedir. Boy kısalığından sorumlu pek çok gen tanımlanmış olup bu genlerin önemli bir kısmı diğer hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır [4]. Yapılan çalışmalarda, İBK tanısı alan olguların bir kısmının SHOX geni mutasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5]. SHOX (Short Stature Homeobox-containing gene) geni (Gene ID: 6473, OMIM: 312865, 400020) X ve Y kromozomlarının p kolundaki psödotozomal bölgenin (PAR1) 700 kb distalinde yer almaktadır [6,7]. Genin kodladığı protein hücre farklılaşması ve pek çok organ oluşumunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görmektedir [8]. İnsanlarda embriyo gelişimi sırasında yapılan SHOX geni ekspresyon çalışmaları, ekspresyonun esas olarak ekstremiteler ve faringeal yarıklar olmak üzere iki büyük bölgede meydana geldiğini

göstermektedir. Bu ekspresyon paternindeki anormalliklerin hem kısa boy fenotipi hem de tipik iskelet dismorfizmleri (Turner Sendromu, Leri-Weill Diskondrosteozu, Langer mezomelik displazi gibi) ile uyumlu olduğu gösterilmiştir [9]. İBK tanısı alan çeşitli olgu serilerinde değişik teknikler kullanılarak SHOX geninin bazı ekzonlarında çeşitli mutasyonların varlığı rapor edilmiştir. SHOX geni mutasyonlarının bu olgularda görülme sıklığı %2-5 arasında değişmektedir [5].

Bu çalışmada, İBK tanısı alan olgularda SHOX geni mutasyonlarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

### Çalışma grubu

Bu çalışmaya, Aralık 2009–Aralık 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından tüm tetkikleri yapılarak idiyopatik boy kısalığı tanısı alan ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalına gönderilen toplam 25 olgu katıldı. Olgular Tablo 1’de gösterilen dahil olma ve dışlama kriterlerine göre değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilecek her olgunun fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, ağırlık sapması, boy sapması, boy yaşı, büyüme hızı, büyüme hızı sapması, hedef boy ve tahmini boyları belirlendi. Yaşa ve cinsiyete göre boy değerleri, Türk çocukları için hazırlanmış büyüme eğrilerine göre tanımlandı. Ayrıca olguların tam kan sayımı, kan biyokimyası, Antigliadin IgA, EMA, tiroid fonksiyon testleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-III), büyüme hormonu (GH), GH stimülasyon testi düzeyleri bakıldı. Bu değerler, her olgu için hazırlanmış değerlendirme formlarına kaydedildi.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 26.05.2009 tarih ve 06 sayılı kararı ile izin alındı. Olgulara/velilerine çalışma hakkında bilgi verilip, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ettiklerine dair “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı.

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan olguların idiyopatik boy kısalığı açısından değerlendirilme kriterleri

Dahil Olma Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Boy Standart Sapma Skoru (SDS) -2'nin altında olanlar	Boy SDS değeri -2'nin üstünde olanlar
Orantılı boy kısalığı olanlar	Orantılı boy kısalığı olmayanlar
İskelet sistemi bulguları normal olanlar	İskelet sistemi anomalisi olanlar
Dismorfik bulgusu olmayanlar	Dismorfik bulgusu olanlar
Rutin tetkiklerinde boy kısalığını açıklayacak kronik sistemik hastalık bulgusu saptanmamış olanlar	Rutin tetkiklerinde boy kısalığını açıklayacak kronik sistemik hastalık bulgusu saptanmış olanlar
Kemik yaşı geriliği -2 SDS'den fazla olmayanlar	Kemik yaşı geriliği -2 SDS'den fazla olanlar
Ötroid iken yapılan farmakolojik büyüme hormonu uyarı testlerine normal yanıt vermiş olanlar	Ötroid iken yapılan farmakolojik büyüme hormonu uyarı testlerine yanıtı anormal olanlar
Karyotipi normal olanlar	Anormal karyotipe sahip olanlar

### Sitogenetik analiz

Kromozom analizi için periferik kan kültürü uygulandı. Hazırlanan preparatlar GTG bantlama tekniğiyle (450-500 bant düzeyinde) boyanarak kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler açısından değerlendirildi.

### Moleküler çalışma

Her olgudan alınan 5 mL periferik kan örneği DNA izolasyonu yapıncaya kadar antikoagulant olarak EDTA içeren bir tüp içerisinde -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu için QIAGEN DNA Blood Mini Kit kullanıldı.

SHOX geni mutasyonlarını incelemek amacıyla, kodlanmayan ekzon 1 haricindeki transkripsiyona uğrayan tüm ekzonlara PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) uygulandı. Kullanılan primerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** SHOX geni çoğaltılmasında kullanılan primerler

Ekzon	Primer Dizisi	PZR Ürünü (bç)
2	F5'-CGCGGGGAGACGCGGCATCC-3' R5'-GGCGCCGAACCCAGGAGGGC-3'	386
3	F5'-GCCACGTTGCGCAAAACCTC-3' R5'-CCCGAGGACCAGGCGATG-3'	320
4 ve 5	F5'-GGGAGGCTGGGCTGGGTTTC-3' R5'-GGAAGGGAGCAGCAGGTCC-3'	376
6	F5'-TCCTGCGCCCTCACCC-3' R5'-GTGCAGGACGCGCGGT-3'	354

F: İleri dizi (Forward) primer  
R: Geri dizi (Reverse) primer  
bç: Baz çifti

Son hacim 50 µL olacak şekilde 25 µL HotStar Tag PZR karışımı (2.5 ünite HotStar Tag DNA polimeraz, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 µM dNTP - QIAGEN Katalog No: 203445), 2 µL SHOX ileri ve geri primer karışımı, 13 µL H<sub>2</sub>O ve 10 µL

DNA hazırlandı. Her ekzon için uygulanan PZR programı Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. PZR ürünleri EtBr içeren %2'lik agaroz jelinde Vilber Lourmat görüntüleme sistemi ile incelendi.

**Tablo 2.** Ekzon 2, 3, 4 ve 5'e özgü primerler için kullanılan PZR programı

95°C, 15 dk	HotStart Taq aktivasyonu	
94°C, 1 dk	Ayrılma (Denatürasyon)	
63°C, 1 dk	Primerlerin bağlanması (Annealing)	<b>2 döngü</b>
72°C, 1 dk	Uzama (Elongasyon)	
94°C, 1 dk	Ayrılma (Denatürasyon)	
64°C, 1 dk	Primerlerin bağlanması (Annealing)	<b>2 döngü</b>
72°C, 1 dk	Uzama (Elongasyon)	
94°C, 1 dk	Ayrılma (Denatürasyon)	
66°C, 1 dk	Primerlerin bağlanması (Annealing)	<b>35 döngü</b>
72°C, 1 dk	Uzama (Elongasyon)	
72°C, 5 dk	Final	

**Tablo 3.** Ekzon 6'ya özgü primerler için kullanılan PZR programı

95°C, 5 dk	HotStart Taq aktivasyonu	
97.5°C, 30 sn	Ayrılma (Denatürasyon)	
65°C, 30 sn	Primerlerin bağlanması (Annealing)	35 döngü
72°C, 45 sn	Uzama (Elongasyon)	
72°C, 10 dk	Final	

SHOX genindeki ilgili bölgeye ait PZR ürünlerinin DNA dizi analizi, otomatik kapiller jel elektroforez cihazı (ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer Applied Biosystems, Foster City, USA) ile İontek A.Ş. (İontek A.Ş. İstanbul, Türkiye) isimli bir firma tarafından yapıldı.

#### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Science) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlere (olgu sayısı ve yaş) ilişkin tanımlayıcı bilgiler (ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde) elde edildi.

#### **Bulgular**

##### **Klinik bulgular**

Olguların boyları yaşa ve cinsiyete göre Türk çocukları için hazırlanmış büyüme eğrilerinde değerlendirildiğinde 3. persantilin altında ya da

ortalama boy değerinden -2 SD aşağı olarak saptandı. Kemik deformitesi ya da dismorfik bulguya rastlanmadı. Olguların hepsinde tam kan sayımı, kan biyokimyası, Antigliadin IgA, EMA, tiroid fonksiyon testleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-III), büyüme hormonu (GH), GH stimülasyon testi düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları İBK tanımına uymaktaydı.

##### **Sitogenetik bulgular**

Çalışmaya katılan olguların hepsinde sayısal ve yapısal olarak normal karyotip saptandı.

##### **Moleküler bulgular**

İBK tanısı konmuş 25 olgunun SHOX geninin kodlanan tüm ekzonları PZR ile

çoğaltıldı. Elde edilen PZR ürünleri agaroz jelde görüntülendi. Saflaştırma işlemi sonrası yapılan DNA dizi analizinde çalışmaya katılan olguların hiçbirisinde *SHOX* geninde herhangi bir mutasyon olmadığı tespit edildi.

### İstatistiksel analiz bulguları

Çalışmaya katılan 25 olgunun 12'si kız (%48), 13'ü erkek (%52) idi. Olguların yaşları 4 ile 16 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $11,04 \pm 3,34$  olarak hesaplandı.

### Tartışma

İBK tanısı alan olgularda *SHOX* geni ile ilgili ilk araştırma 1997 yılında Rao ve arkadaşları tarafından DNA dizi analizi ile yapılmıştır. Kısa boylu 36 olguda PAR1 (Pseudoautosomal region) bölgesinde 170 kb'lık DNA'nın delesyonunu ve Xp22 ya da Yp11.3 bölgelerinde yeniden düzenlenme olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra ise İBK tanısı alan 91 olgudan 1 tanesinde *SHOX* geninin 5. ekzonunda nonsense mutasyon tespit etmişlerdir. 195. kodonda (CGA) C-T değişimi ile sonuçlanan bu mutasyon arjinin aminoasidi yerine protein sentezinin sona ermesini sağlayan "DUR" kodonlarından biri olan TGA kodonunun oluşmasına neden olduğunu göstermişlerdir [10]. Binder ve ark. tarafından SSCP (tek zincir yapısal polimorfizm) yöntemi ile yapılan bir araştırmada 68 İBK tanısı alan olgudan bir tanesinde *SHOX* geninde bir allelin delesyona uğradığı tespit edilmiştir [11]. Rappold ve ark. 150'si FISH (Floresan İn Situ Hibridizasyon) analiziyle, 750'si DNA dizi analiziyle olmak üzere toplam 900 İBK tanısı almış olguda *SHOX* genindeki mutasyon varlığını araştırmışlardır. Araştırmacılar, *SHOX* genine özgü bir prob kullanılarak yapılan FISH analizi sonucunda 150 olgunun 3'ünde (%2) *SHOX* delesyonuna rastlamışlardır. 750 olguda DNA dizi analizi ile yaptıkları tarama sonucunda ise olguların 9'unda (%1,2) nonsense ve missense mutasyonlar tespit etmişlerdir [12]. Morizio ve ark. FISH yöntemi ile İBK tanısı alan 56 olgudan 4'ünde (%7,1) *SHOX* geninin bir kopyasının

delesyona uğradığını tespit etmişlerdir [13]. Başka bir çalışmada, 61'i kız, 79'u erkek olmak üzere okul çağında olan toplam 140 İBK olgusuna ait DNA örneklerinden floresan işaretli primerler kullanarak *SHOX* lokusu etrafında bulunan 2 polimorfik marker amplifiye edilmiş ve yapılan analiz sonucu olguların 3'ünde (%2,1) *SHOX* geninde delesyon tespit edilmiştir [14]. Stuppia ve ark. İBK tanısı alan 56 olguda FISH ve DNA dizi analizi yöntemi ile mutasyon taraması yapmışlar ve 4 olguda delesyon ve 3 olguda missense mutasyon tespit etmişlerdir [15]. Shanske ve ark. DHPLC (denatüre edici yüksek performans sıvı kromatografisi) ile yeni bir mutasyon tanımlamışlardır. İBK tanısı konan bir erkek olguda *SHOX* geninin 5. ekzonunun 202. kodonunda (ATG) adenin nükleotidinin delesyona uğradığını tespit etmişlerdir. Bu dizi değişiminin, çerçeve kayması ile sonuçlanıp *SHOX* proteininde fonksiyon kaybına neden olduğu öngörülmektedir [16]. Söz konusu tüm çalışmalarda kemik deformiteleri veya dismorfik bulguları olan olgular bizim çalışmamızda olduğu gibi çalışmaya dahil edilmemiştir. Şu ana kadar yapılan hem en geniş kapsamlı hem de genotip-fenotip korelasyonunun yer aldığı araştırma ise Rappold ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar *SHOX* genindeki mutasyon varlığını araştırmak amacıyla mikrosatellit analizi, FISH ve DHPLC tekniğini kullanmışlardır. Sporadik ya da familial kısa boyu olan 1608 olguda yaptıkları çalışmada 48 olguda (%4,2) tam delesyon, 4 olguda (%5,9) parsiyel delesyon ve 16 olguda (%23,5) ise nokta mutasyonu saptamışlardır. Bu çalışmada *SHOX* gen defekti bulunan olguların boy SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken kısa ön kol ve alt ekstremité, kubitüs valgus, Madelung deformitesi, yüksek damak, müsküler hipertrofi gibi kemik deformiteleri ya da dismorfik bulguları olan olgularda *SHOX* gen defekti açısından oldukça anlamlı ( $p < 0,001$ ) fark olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya katılan olguların 1534 tanesi İBK olup 34 olguda (%2,2) *SHOX* geninde çeşitli mutasyonlar tespit etmişlerdir. Ancak mutasyon saptanan bu 34

olguda da kısa önkol, Madelung deformitesi gibi dismorfik bulguların varlığı bildirilmektedir [17]. Bizim çalışmamızda kemik defekti ve dismorfik bulgusu olanlar çalışma dışı bırakılmış olup izole İBK tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir ve mutasyon saptanmamıştır. Ülkemizde İBK tanısı alan olgular üzerinde yapılan ilk araştırma Etem ve arkadaşlarına aittir. Araştırmacılar inceledikleri 61 olgudan en kısa boya sahip 8 tanesini seçerek FISH tekniği ile SHOX genini incelemişlerdir. Ayrıca olguların tamamı için sadece ekzon 2, PZR ile çoğaltılmış ve Y35X ile A337G mutasyonlarını tespit etmek için Rsa I ve Alu I enzimlerini kullanmışlardır. Yapılan moleküler sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler sonucunda olguların hiçbirisinde mutasyon tespit edilememiştir [18].

Sonuç olarak, Türkiye’de İBK tanısı alan olgularda SHOX geninin transkripsiyona uğrayan tüm ekzonları ilk kez mutasyon varlığı açısından araştırılmıştır. İBK tanısı alan 25 olguda yapılan DNA dizi analizi sonucunda SHOX geninde mutasyon saptanmamıştır. Delesyon varlığı ise söz konusu bölgede heterozigot SNP bulunmaması nedeniyle bu yöntemle saptanamamıştır.

SHOX geninde meydana gelen mutasyonların İBK olgularında görülme sıklığının %2-5 arasında değiştiği dikkate alındığında, daha fazla sayıda olgu ile çalışılmasının daha bilgi verici olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca bu olgularda, dizi analizi öncesinde FISH veya MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analizi ile SHOX lokusundaki büyük delesyonların dışlanması daha uygun olacaktır. Ayrıca SHOX geninde mutasyon saptanmayan bireylerde boy kısalığından sorumlu olabilecek diğer genlerin araştırılması hem büyümede etkili genetik faktörlerin aydınlatılmasına hem de genotip-fenotip korelasyonu ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki ile ilgili diğer çalışmalara katkı sağlayacaktır.

**Teşekkür:** Bu araştırmanın laboratuvar aşamasında verdiği teknik katkılarından dolayı Bio. Ayşen ÇETİN’e teşekkür ederiz.

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan etmiştir.

## Kaynaklar

1. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4210–4217.
2. Alaçakır N, Öçal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Bilir P. Endokrin polikliniğine boy kısalığı yakınması ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik tanısal özellikleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2009;3:23–33.
3. Demirbilek H, Kandemir N. Boy kısalığına yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2:1–6.
4. Rappold GA. SHOX deficiency. In: Rappold GA, Ross JL, Blaschke RJ, Blum WF, eds. Understanding SHOX deficiency and its role in growth disorders: a reference guide. Oxfordshire, UK: TMG Healthcare Communications Ltd, 2002;13–51.
5. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008;18:89–110.
6. Ogata T, Goodfellow P, Petit C, Aya M, Matsuo N. Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. J Med Genet 1992;29: 455–459.
7. Ogata T, Yoshizawa A, Muroya K, Matsuo N, Fukushima Y, Yokaya S. Short stature in a girl with partial monosomy of the pseudoautosomal region distal to DXYS15: further evidence for the assignment of the critical region for a pseudoautosomal growth gene(s). J Med Genet 1995;32:831–834.
8. Schneider KU, Marchini A, Sabherwal N, et al. Alteration of DNA binding, dimerization, and nuclear translocation of SHOX homeodomain mutations identified in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. Hum Mutat 2005;26:44–52.
9. Jones MC, Schiller S, Rao E, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. Hum Mol Genet 2000;9:695–702.
10. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 1997;16:54–63.
11. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic

- effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:245–249.
12. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1402–1406.
  13. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet* 2003;119:293–296.
  14. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4891–4896.
  15. Stuppia L, Calabrese G, Gatta V, et al. SHOX mutations detected by FISH and direct sequencing in patients with short stature. *J Med Genet* 2003;40:E11.
  16. Shanske AL, Puri M, Marshall B, Saenger P. Unique deletion in exon 5 of SHOX gene in a patient with idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;67:61–66.
  17. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306–313.
  18. Etem E, Kalkan S, Yüce H. Kısa boyluluğu etkileyen genetik faktörlerin incelenmesi. *F Ü Sağ Bil Derg* 2008;22:197–200.