

## ENDOKRİN POLİKLİNİĞİNE BOY KISALIĞI YAKINMASI İLE BAŞVURAN KRONİK SİSTEMİK HASTALIĞI OLMAYAN OLGULARIN ANTROPOMETRİK VE TANISAL ÖZELLİKLERİ

### ANTHROPOMETRIC AND DIAGNOSTICAL CHARACTERISTICS OF SHORT STATURE CASES WITHOUT CHRONIC SYSTEMIC DISEASE ADMITTED TO ENDOCRINOLOGY POLICLINIC

Nuri ALAÇAKIR, Gönül ÖÇAL, Merih BERBEROĞLU, Zeynep ŞIKLAR, Pelin BİLİR

Ankara Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji  
Bölümü

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı nedeni ile başvuran, kronik sistemik hastalığı olmayan olguların antropometrik özelliklerinin değerlendirilmesi genetik boy potansiyelinden negatif sapma derecelerinin saptanması, boy kısalığı derecelerine göre tanısal özelliklerinin belirlenmesi ve idyopatik kısılların sınıflandırmadaki yerlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Olgular ve Yöntem:** Endokrin polikliniğimize başvuran, kronik sistemik hastalığı olmayan 200 olgu boy kısalığının derecesi dikkate alınmadan toplu olarak (I. Aşama) ve boy kısalığı derecesi dikkate alınarak (II. Aşama) iki aşamada antropometrik özellikleri ve tanısal dağılımları bakımından değerlendirildiler. Boy kısalığının derecesine göre olgular hafif (boydaki sapma -2 SD ya da daha az), orta (-2.1 ile -2.99 SD arası), ve ağır (-3 SD ya da daha fazla) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** I. Aşama: Olgular bize geç (10.61 ± 3.42 yıl), boydaki negatifleşme ilerlemiş (-2.94 ± 1.12 SD), ve boyları genetik potansiyellerine göre belirgin olarak gerilemiş olarak başvurmuşlardı. Antropometrik bakımdan homojen bir görünüm sergilemeyen idyopatik kısıllar normal variant idyopatik ve patolojik idyopatik olarak subgruplandırıldığında olgularımızın % 33.5'i normal variant kısıllık (% 9.5'i kalıtsal kısa, %19'i yapısal kısa, % 5'i normal variant idyopatik kısa), % 66.5'si patolojik kısıllık (% 62'si sebebi belirlenebilenler ve % 4.5'u sebebi saptanamayan patolojik idyopatik kısıllar) özelliği gösterdi.

**II Aşama:** Boydaki negatif sapmanın derecesine göre olgular % 12.5 oranında hafif derecede kısıllık, % 51.5 oranında orta derecedeki kısıllık, % 36 oranında ise ağır derecede kısıllık gösteriyorlardı. Boyun genetik potansiyelden geri oluşu hafif derecedeki kısıllarda % 40, orta derecedeki kısıllarda % 72, ağır derecedeki kısıllarda ise % 93 oranında saptandı. Hafif derecedeki kısıllıkların % 72'sini normal variant, %28'ini patolojik kısıllıklar; Orta derecedeki kısıllıkların %47.4'i normal variant, %52.6'ini patolojik kısıllıklar; Ağır kısıllıkların ise %100'nü patolojik kısıllıklar oluşturuyordu. Büyüme hormonu eksikliğinin hafif derecedeki kısıllar da dahil olmak üzere her 3 kısıllık derecesinde de saptanabildiği gözlemlendi.

**Sonuç:** Çocuk Endokrin poliklinik materyalinde boy kısalığının etyolojik dağılımları, normal popülasyon için verilen oranlara uygunluk göstermiyordu orta ve ağır derecedeki kısıllıklar olguların %87.5'i gibi büyük bir bölümü oluşturduğundan, patolojik kısıllıkların sıklık bakımından normal variant kısıllıkların önüne geçtiği gözlemlendi. Normal variant ve patolojik kısıllıkların dağılımı sadece hafif derecedeki kısıllıklarda normal toplum örneğini gösterdi. İdyopatik kısılların homojen bir grup oluşturmadıkları, tüm olguların salt normal variant kısıllar ya da patolojik kısıllar içinde değerlendirilmesinin olası olmadığı dikkati çekti. Bu nedenle idyopatik kısıllar normal variant idyopatik ve patolojik idyopatik olarak subgruplandırıldı. Boyun genetik potansiyelle uyumunun denetimi özellikle hafif boy sapmasının olan olgularda uyarıcı önemli ipuçları verdi. Kısa çocukların yorumlanmasında boy sapmasının yanısıra boyun genetiğe uyumunun da denetlenmesi henüz boy sapmasının belirginleşmediği erken dönemlerde önemli patolojilerin yakalanması bakımından dikkate alınması gereken bir antropometrik ölçüt özelliği gösterdi.

**Anahtar Sözcükler:** Boy kısalığı, boy kısalığı derecelendirilmesi, boyun genetik potansiyelle uyumu, tanısal dağılım, idyopatik kısıllık.

**Yazışma Adresi**  
Dr. Nuri ALAÇAKIR  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Endokrinoloji Bölümü  
ANKARA

e-posta :  
alacakir@yahoo.com

**ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study is to evaluate anthropometric characteristics; to determine the degree of negative deviation from genetic height potentials and diagnostical characteristics according to short stature levels; to examine the role of idiopathic short stature cases without any chronic systemic disease admitted to Ankara University Medical School Pediatric Endocrinology Polyclinic.

**Material and methods:** Anthropometric characteristics and diagnosis of 200 cases without chronic disease were evaluated in two stages; all cases were considered without short stature level (STAGE I), and according to short stature level (STAGE II). According to short stature level, the cases were divided into three groups; mild (negative deviation  $-2$  SD or less), moderate (between  $-2.1$  and  $-2.99$  SD), and severe ( $-3$  SD or more).

**Findings: STAGE I:** The cases were late admissions ( $10.61 \pm 3.42$  years) with severe height loss ( $-2.94 \pm 1.12$  SD) and their heights were less than expected than their genetic potentials. The idiopathic short stature cases were divided in two subgroups; normal variant idiopathic and pathological idiopathic. Among them, 33.5% of cases were normal variant shortness (familial shortness 9.5%, constitutional shortness 19%, normal variant idiopathic shortness 5%), 66.5% of cases were pathological shortness (causes were determined 62% and could not be found in 4.5%).

**STAGE II:** 12.5% ( $-2$  SD or less), 51.5%, (between  $-2.1$  and  $-2.99$  SD), and 36% ( $-3$  SD or more) of the subjects had mild, moderate and severe deviation, respectively. The regression of height from genetic potential was determined in mild shortness 40%, in moderate shortness 72% and severe degree shortness 93%. In mild shortness, normal variant was 72%, pathological shortness was 28%; in moderate shortness normal variant was 47.4%, pathological shortness was 52.6%; in severe shortness pathological shortness was 100%. The growth hormone deficiency was detected in all 3 groups, including mild shortness.

**Results:** Etiology of short stature in subjects from child endocrinology polyclinic was not consistent with the etiology of normal population sample. The moderate and severe shortness was 87,5% of all cases, so the frequency of pathological shortness was higher than normal variant shortness observed. Only mild shortness group had a normal vs pathological shortness ratio resembling normal population sample. It was considered that idiopathic short stature cases were not homogenous, and it was not possible to evaluate all cases as only normal variant or pathological shortness; therefore, idiopathic shortness cases were classified as normal variant idiopathic and pathological idiopathic. The control of concordance of height to genetic potential was an important measurement in cases with mild height deviation. Our results showed that the control of height deviation along with the concordance of height to genetic potential was an important factor while interpreting short children.

**Key words:** Short stature, short stature degree, concordance of height to genetic potential, diagnostic distribution, idiopathic shortness.

**GİRİŞ**

Çocuğu erişkinden ayıran en önemli özellik sürekli bir büyüme, gelişme ve değişme süreci göstermesidir (1,2,3,4). Boy genetik olarak belirlenirse de pek çok faktör boy uzamasında önemli rol oynamaktadır. Kemik epifizi, metafizi, diafizi ile ilgili bir problem olmamalıdır, beslenme yeterli, doku oksijenlenmesi, ortamın pH'sı uygun olmalıdır. Tüm bunlar gerçekleştiğinde uzamayı sağlayan hormonlar (insulin, büyüme hormonu / IGF-1 eksen, tiroid hormonları, pubertal dönem-

de seks hormonları), onların reseptörleri arasındaki karmaşık ilişkiler ve hormonların postreseptör sinyal iletimleri normal boy uzamasını sağlarlar (1-3,5-7). Çocuğun normal uzaması sağlıklı olmasını gerektirmektedir (2,3). Antropometrik ölçümler çocukta boy kısalığının tanımlanmasında, etyolojik değerlendirmenin yapılabilmesinde ve kısalığın patolojik ya da normal varyant sınırlarının belirlenmesinde başlangıç noktasını oluşturmaktadır. Klinik izlemde yıllık uzama hızının denetimi son derece yol gösterici ise de ilk kez

görülen bir çocukta her zaman önceki büyüme hızının bilinmesi olanaklı değildir. Bu nedenle henüz boydaki negatif sapmanın tam belirginleşmediği kısalıklarda, boy uzamasının aralıklarla izlenmesi bazı olgularda zaman kaybına neden olabilir. Bu nedenle erken dönemde de yol gösterecek bazı antropometrik verilerin kullanılması zorunlu olmaktadır. Ancak verilen antropometrik ölçütler tanısal dağılımlarla çoğu kez iç içe girebilmekte, tanı aşamasında karışıklıklara neden olabilmektedir. Kısa olgular öncelikle normal variant ve patolojik olarak mı yoksa idyopatik ve patolojik diye mi ayrılmalıdır? Normal variant kısalıklarla, patolojik kısalıkların ayırıcı tanısı özellikle boy sapmasının - 2 SD ile - 3SD arasında olduğu durumlarda zorluk gösterebilmektedir. İdyopatik kısalıkların etyolojik sınıflamadaki yeri halen tartışmalıdır ( 8,9,10 ). Literatürde idyopatik kısalıklar için kalıtsal kısa, yapısal kısa, normal kısa, normal variant kısa, kısa yavaş büyüyen çocuk, küçük ve gecikmiş çocuk gibi çok çeşitli terminolojiler kullanılmaktadır ( 9,10,12,13,38,42 ). İdyopatik kısalıklar homojen bir grup oluşturmadığından her olgu tanımlamalara uygun düşmemektedir. İdyopatik kısalıklar ayrı üçüncü bir antite olarak mı ele alınmalı? Yoksa özelliklerine göre normal variant ve patolojik kısalıklar arasında paylaştırılmalıdır?

Genel toplumdaki dağılımı yansıtan rutin çocuk poliklinik materyalleri ile boy kısallığı bakımından referans merkezi özelliği taşıyan çocuk endokrin poliklinik materyallerinin etyolojik dağılım bakımından farklılıklar göstermesi doğaldır ve kısalıkların dağılımında izleyen merkezin hasta popülasyonu ne ölçüde önem göstermektedir?

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim dalında boy kısallığı nedeni ile izlenen hastaların dosya verilerinden antropometrik özelliklerini, tanısal dağılımlarını, tanısal dağılıma göre genetik boy potansiyelinden negatif sapma derecelerini, kısallığın derecesine göre tanısal dağılımdaki farklılıkları ve idyopatik kısalıkların sınıflandırmadaki yerlerini belirlemeye çalıştık.

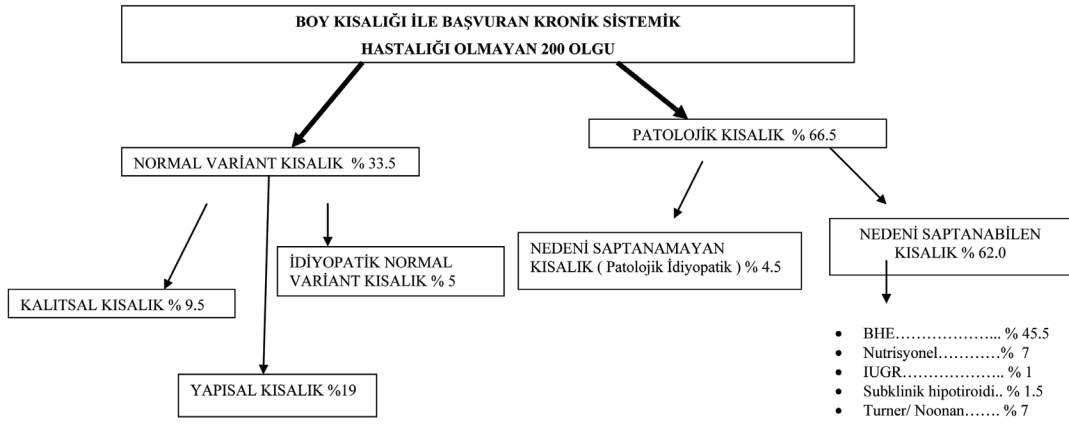
### OLGULAR ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim dalında boy kısallığı nedeni ile izleme alınan kronik sistemik hastalığı olmayan 2 yaş üzeri 200 olgunun dosyası rastgele seçildi ve antropometrik veriler retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim dalı Pediatrik Endokrinoloji Boy Kısallığı

Başvuru Formu'na işlenmiş olan veriler yorumlandı. Bu değerlendirmede antropometrik verilerle, tanısal özellikler arasındaki ilişki, genetik boy potansiyelinden sapma dereceleri irdelenmeye çalışıldı . Değerlendirmeye alınan 200 kısa olgunun seçiminde dosya bilgileri sistemik hastalığı gösteriyorsa ( kronik böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon, çölyak hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, iskelet displazisi, siyanotik kalp hastalığı, Turner/Noonan dışı dismorfik sendrom, kronik steroid kullanımı, obstruktif akciğer hastalığı, kronik anemi, kronik asidoz ) bu dosya değerlendirme dışı tutulup yerine yeni bir dosya rastgele seçildi. Boy kısallığına ait öykü özellikleri (doğum ağırlığı, doğum şekli, nutrisyonel problemler, kullanılan ilaçlar geçirilmiş hastalıklar, psikolojik problemler, boy kısallığının dikkati çektiği yaş, ailedeki kısa bireyler ); Olgunun antropometrik özellikleri ( takvim yaşı, boy, boy standart sapması " BSDBS", anne ve baba boyuna göre hesaplanan genetik hedef boy "HB", genetik hedef boy sapması "HBSDBS", çocuğun boyunun genetik hedefe uygunluğu, kemik yaşı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ); Pubertal durum ( Taner-Marshall yöntemine göre ); Klinik bulgular; Laboratuvar özellikler ( kan sayımı, idrar muayenesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, endomisyum antikor, gerekirse karyotip ) ve Hormonal değerlendirmeler ( tiroid fonksiyon testleri, bazal IGF-1 ve IGFBP3, L-Dopa ve insülin tolerans testi ( İTT ) uyarısına maksimum büyüme hormonu yanıtı, gerekli olgularda BH uyku profili ve IGF-1 jenerasyon testi ) yer almaktadır.

Olgular normal variant boy kısallıkları ( kalıtsal kısallık, yapısal boy kısallığı ), patolojik boy kısallığı (örneğin büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, nutrisyonel kısallık, Turner/Noonan, intrauterin gelişme geriliği ) olarak gruplandı. İdyopatik kısallıkların bu dağılımdaki yeri belirlenmeye çalışıldı. Anne-baba boyuna göre hesaplanan hedef boy sapması -1.70'den fazla olan, kemik yaşları geri olmayan, boy ölçümü genetik potansiyeli içinde olan olgular normal variant kısallıklar kalıtsal kısa tanısı aldı. Kemik yaşları takvim yaşlarına göre geri olmasına karşın boy yaşlarına uygun olan, boyları genetik boy potansiyelinin altında kalan olgular yapısal kısa olarak değerlendirildi. Boy sapmaları -2.5 SD'den özellikle -3 SD'den fazla olan, kemik yaşları takvim ve boy yaşlarından geri bulunan, genetiklerine göre boy sapmaları önemli ölçüde negatif sapma gösteren olgular patolojik kısa olarak yorumlandı. Önemli derecede boy kısallığı gösteren ( boy defisiti -2.5 SD'den fazla ), kemik yaşları geri olan ve rutin yöntemlerle kısallığı

Tablo 1: Olguların Tanısal Dağılımı



BHE: Büyüme Hormonu Eksikliği  
IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

açıklayabileceğimiz bir neden bulamadığımız olgular idyopatik kısa olarak tanımlanmış ise de bu grup antropometrik olarak farklı özellikler sergilemiştir. İdyopatik kısıların boy sapmaları -2.5 ile -2.9 SD arasında olanları normal variant idyopatik,-3 SD'den fazla olanları ise patolojik idyopatik olarak bölümlendirildiler.

Tüm olgular boy negatif sapma derecelerine göre **Hafif derecede kısıalık** ( Boy sapması -2 SD ya da daha az ); **Orta derecede kısıalık** ( Boy sapması -2.1 ile -2.9 SD arası ); **Ağır derecede kısıalık** ( Boy sapması -3 SD ya da daha fazla ) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Boy kısılığının derecesine göre antropometrik ve tanısal özelliklerin karşılaştırılması yapıldı. BH eksikliği saptanan olguların özellikleri belirlendi.

## SONUÇLAR

**I. Aşamamın Bulguları** : Çocuk Endokrin polikliniğine boy kısılığı yakınması ile başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan 200 olgunun yaş ortalamaları  $10.61 \pm 3.42$  yıl, kemik yaş ortalamaları  $8.11 \pm 3.38$  yıl, boy standart sapma skoru  $-2.94 \pm 1.12$  SD, hedef boy standart sapma skoru  $-0.91 \pm 0.95$  ve boyun genetik potansiyellerine uyumu  $-2.00 \pm 1.51$  olarak saptandı.

Endokrinoloji polikliniğine başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan 200 olgunun tanısal dağılımı % 33.5 normal variant kısıalık ( % 9.5'i kalıtsal kısa, %19'u yapısal kısa, % 5'i normal variant idyopatik kısa ), % 66.5 patolojik kısıalık ( % 62' si sebebi belirlenebilenler ve % 4.5'u sebebi saptanamayan patolojik idyopatik kısıalar )

Tablo 2: Normal Variant İdyopatik ve Patolojik İdyopatik Olguların Karşılaştırılması

	NORMAL VARIANT İDYOPATİK ( BSDS $-2.74 \pm 0.17$ )	PATOLOJİK İDYOPATİK ( BSDS $-3.35 \pm 0.35$ )	*Önem Denetimi
n ( % )	10 ( % 52.5 )	9 ( % 47.5 )	
Takvim Yaşı Ort. (yıl) (SD)	11.46 ( 2.16 )	10.74 ( 3.36 )	p>0.05
Kemik Yaşı Geriliği (yıl) (SD)	1.97 ( 1.42 )	2.96 ( 1.01 )	p<0.01
HBSDS (SD)	-1.34 ( 0.89 )	-1.08 ( 1.32 )	p>0.05
Boyun Genetiğe Uyumu (SD)	-1.4 ( 0.88 )	-2.33 ( 1.39 )	p<0.01

**Tablo 3 : Boyları Genetik Potansiyellerine Uyan ve Uymayan Olguların Normal Variant ve Patolojik Kısalık Dağılımlarının İrdelenmesi**

	BOYU GENETİK POTANSİYELİNE UYAN OLGULAR ( n:47 )				BOYU GENETİK POTANSİYELİNE UYMAYAN OLGULAR ( n:153 )		
	Normal variant %68			Patolojik %32	Normal variant %29		Patolojik %71
	Kalıtsal	Yapısal	İdiyopatik		Yapısal	İdiyopatik	
n ( % )	19(%40)	10(%21)	3(%7)	15(%32)	28(%18.5)	16(%10.5)	109(%71)
BSDS (SD)	-2.09 (0.55)	-1.98 (0.43)	-2.63 (0.48)	-2.55 (0.54)	-2.35 (0.30)	-3.06 (0.41)	-3.38 (1.27)
HBSDS (SD)	-2.15 (0.34)	-1.37 (0.46)	-3.09 (0.62)	-1.92 (0.87)	-0.61 (0.41)	-0.84 (0.57)	-0.54 (0.82)
Genetiğıe Uyum (SD)	0.06 (0.50)	-0.61 (0.27)	0.40 (0.50)	-0.63 (0.86)	-1.84 (0.43)	-2.22 (0.72)	-2.84 (1.36)

olarak belirlendi ( Tablo 1 ). Normal variant idyopatik kısalar ve patolojik idyopatik kısaların Kruskal-Walls yöntemi ile karşılaştırılması tablo 2' de verilmiştir.

İki yüz olgunun % 23.5'i genetik boy potansiyeline uygunluk gösteren boy kısaliğı özelliğı taşımasına karşın, %76.5'u ağır bir patolojiyi yansıtmak üzere genetik boy potansiyellerinin çok altında bulundu. Olguların genetik boy hedeflerinden sapma dereceleri; yapısal kısalar için  $-1.84 \pm 0.43$  SD, idyopatik kısalar için  $-2.22 \pm 0.72$  SD, patolojik kısalar için  $-2.84 \pm 1.36$  SD olarak hesaplandı. Boyları genetik potansiyellerine uyan kısıalarda % 68 oranında normal variant kısalık, % 32 oranında patolojik kısalık saptanırken, genetiklerine göre boy kayıpları ağır olan grupta % 29 normal variant, % 71 patolojik kısalık saptandı (Tablo3). Boyları genetik potansiyelin altında olan idyopatik kısaların boy sapmaları  $-3.06 \pm 0.41$  iken genetiğıine uyum gösterenlerin sapması  $-2.36 \pm 0.54$  SD idi.

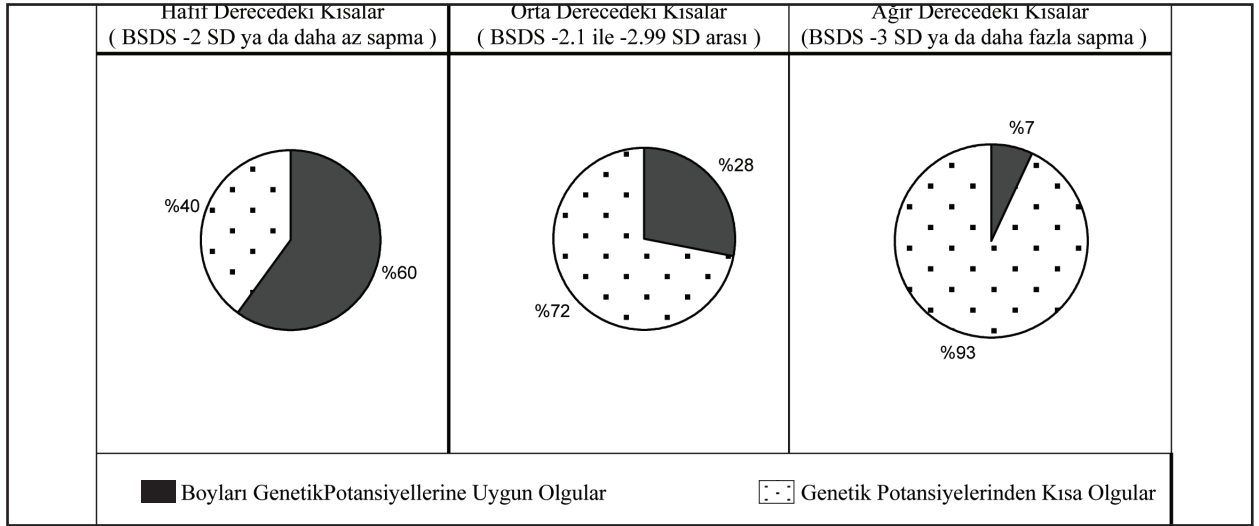
renlerin sapması  $-2.36 \pm 0.54$  SD idi.

**II. Aşamanın Bulguları:** Olguların boy kısaliğlarının derecelerine göre dağılımları ve tanısal özellikleri Tablo 4' de verilmiştir. Boydaki negatif sapmanın derecesine göre olgular %12.5 oranında hafif derecede kısalık, % 51.5 oranında orta derecedeki kısalık, % 36 oranında ise ağır derecede kısalık gösteriyorlardı. Boy kısaliğının derecesi artıkça boyun genetik boy potansiyeline uyumu önemli ölçüde bozuldu ( Şekil 1 ve 2 ).

Boyları -2 SD ya da daha az sapma gösteren hafif derecedeki kısaların yaş ortalamaları  $10.60 \pm 3.49$  yıld. Bu grup olgularda boyun genetik potansiyele uyumu % 60 oranında normal bulunmasına karşın, % 40 oranında negatif tarafta bulundu. Boy sapması minimal olan bu grup içinde patolojik etyoloji saptanma oranının % 28 olduğu dikkati çekti ( % 16 parsiyel büyüme hormonu eksikliği, % 12 nutrisyonel kısalık ) (Tablo 4 ) .

**Tablo 4 Olguların Boy Kısaliğlarının Derecesine Göre Dağılımları ve Tanısal Özellikleri**

KISALIĞIN DERECESİ	HAFİF ( BSDS -SD ya da DAHA AZ )	ORTA ( BSDS -2.1 ile -2.9 SD ARASI )	AĞIR ( BSDS -3SD ya da DAHA FAZLA)
sıklık	% 12.5	% 51.5	% 36
tanısal dağılım	% 72 normal variant % 28 patolojik	% 47.4 normal variant ( % 9.9'u normal variant idyopatik ) % 52.6 patolojik	% 100 patolojik ( % 12.5'i patolojik idyopatik )
büyüme hormonu eksikliğıinin görölme oranı	% 16	% 36.9	% 68.5



Şekil 1 :Boy Kısalık Derecesine Göre Boyun Genetik Boy Potansiyellerine Uyum Oranın Karşılaştırılması

Boyları -2.1 ile -2.99 SD arasında sapma gösteren orta derecedeki kısılların (%51.5 ) yaş ortalamaları  $10.17 \pm 3.27$  yılı. Boydaki negatif sapmanın derecesi arttıkça grup içinde normal variant kısa oranı anlamlı şekilde azaldı, % 72' den % 47.4' ye geriledi. Patolojik kısalık oranı ise % 28' den % 52.6' ya yükseldi. Olguların % 72.8' i genetiğinden kısa, %27.2' si ise genetik boy potansiyeli içinde bulundu. Bu grup içinde 38 olgu ( % 36.90 ) büyüme hormonu eksikliği ( 12'si parsiyel BHE, 23'ü komplet BHE ve 3'ü büyüme hormonuna bağımlılık ) tanısı aldı.

Boyları -3 SD ya da daha fazla sapma gösteren ağır derecedeki kısıllar 200 olgunun % 36'sını oluşturdular. Ağır derecedeki kısılların boy sapma ortalamaları  $-3.35 \pm 0.32$  SD ve genetik boylarına göre defisitleri  $-2.33 \pm 1.31$  SD' idi. Aşırı kısa olgularımızın başvuru yaşları  $11.14 \pm 3.62$  yıl, boy SDS' leri  $-4.00 \pm 1.19$  SD olarak belirlendi. Bu grubun % 12.5' nu idyopatik kısıllar oluşturuyordu. Büyüme hormonu eksikliğinin bu grupta görülme sıklığının % 68.5'e yükseldiğini saptadık. Büyüme hormonu eksikliği hafif kısıllar grubunda % 16, orta derecedeki kısıllarda % 36, ağır kısıllarda ise % 68.5 oranında gözlenmiştir ( Tablo 4 ) .

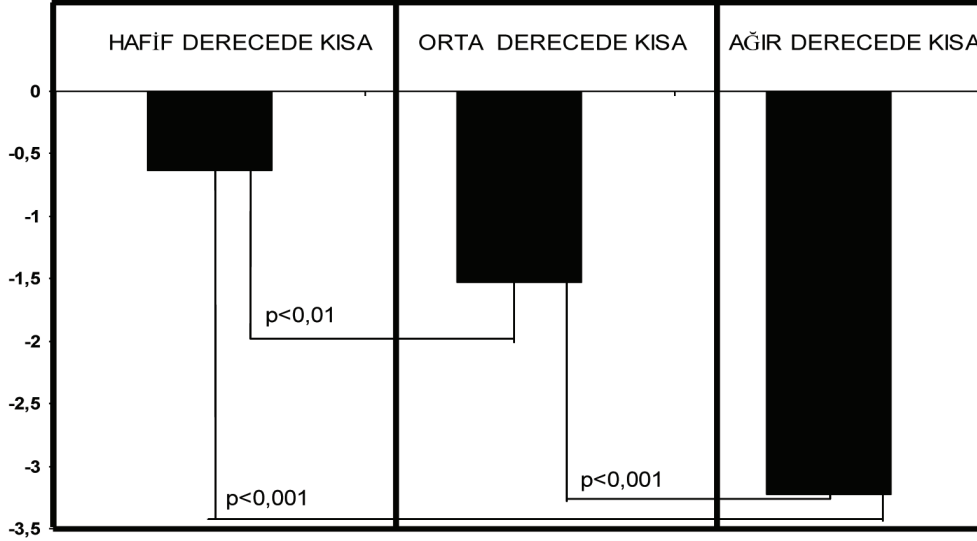
### TARTIŞMA

Çocukluk döneminde boy kısalığı sık rastlanan bir sağlık sorunudur (8,14-16). Kısalık sadece medikal problem olarak kalmamakta çocuk ve ailenin yaşan-

tısını da olumsuz etkilemektedir. Olguların değerlendirilmesinde ve tanısal sınıflandırılmasında birçok antropometrik ölçüt kullanılmakta ise de bazen tanımlamalar iç içe girmekte ve etyolojik dağılımlar farklılıklar gösterebilmektedir (15-17 ). Tanısı geciken olguların takvim yaşları ilerlemekte ve boydaki negatif sapma dereceleri artmaktadır. Çocuk Endokrin servisleri kısalığın önemli başvuru ve izlem merkezleridir. Bu merkezlerde izlenen ve dosyaları arşivlenen olgular genellikle toplumdaki kısalık tanımlamasına göre daha ağır boy kısalıklarıdır. Biz bu çalışmada kısalığa yol açabilecek kronik sistemik hastalıkları, dismorfik sendromları ve iskelet displazilerini dışlayarak kalıtsal kısa, yapısal kısa , idyopatik kısa, BH/ IGF1 ekseni ile ilgili problemler, Turner / Noonan grubu, intrauterin gelişme geriliği, nutrisyonel kısalık, subklinik hipotiroidi gibi çocuk endokrinologlarının daha çok ilgi alanına giren olguları yakalama şansını arttırmayı amaçladık . Olgularımızın ancak % 12.5'i hafif derecede boy sapması gösterirken % 87.5' i orta ya da ağır derecede boy sapması gösteriyorlardı. Hastalar bize büyük oranda geç ( $10.61 \pm 3.42$  yıl) ve ağır boy defisiti ile (BSDS -2.94  $\pm 1.12$  SD) başvurmuşlardı .

Boy kısalıkları değişik şekillerde sınıflandırılırsa da genellikle üzerinde görüş birliği olan sınıflama olguların normal variant kısa ve patolojik kısa olarak bölümlenmesidir ( 8,9,16,19,30,31). Hintz 2001 yılında basılan Brook CGD ve Hindmarsh PC'nin editörlüğünü yaptığı





Şekil 1 : Boy Kısaklık Derecesine Göre Boyun Genetik Boy Potansiyellerine Uyum Oranın Karşılaştırılması

“Clinical Pediatri Endocrinology” kitabında yazdığı bölümde verdiği tanısal akış şemasında boyu -2 SD ile -2.5 SD arasında olan olguların normal variant olarak kabul edilip izlenmesini; -2.5 SD’den fazla olanların ise organik patolojiler bakımından ele alınmalarını önermektedir ( 19-21 ) . Lifshitz’in editörlüğünü yaptığı 2007 Çocuk Endokrin kitabında da boy kısaklıkları normal variant kısaklık ve patolojik kısaklık olarak iki gruba ayırarak sınıflandırılmıştır ( 8 ) . Bu sınıflamada idyopatik kısaklıkların yeri açık değildir. Normal variant kısaklıklardaki olgular kısa ancak sağlıklı çocuklardır. Bu gruba kalıtsal kısaklar, boy uzaması ve pubertedeki yapısal gecikmeler, kalıtsal / yapısal komponenti birlikte taşıyan bireyler girmektedir. Patolojik kısaklıklar ise kronik sistemik hastalıkları, hormonal problemleri ( BH- IGF-1 eksen problemleri, hipotiroidi, psödohipotiroidi, glukokortikoid fazlalığı ), iskelet displazilerini, sendromik boy kısaklıklarını, nutrisyonel kısaklıkları, inflamatauar barsak hastalıklarını, intrauterin gelişme geriliklerini kapsamaktadır.

Ranke ve arkadaşları 1996 yılında bir görüş birliği olarak kısaklıkların öncelikle organik ve idyopatik olarak sınıflanmasını önermişlerdir ( 10 ) . Bu sınıflamada idyopatik kısaklıklar, normal variant kısaklıklar ile eşdeğer bir konum kazanmaktadır. Özellikle idyopatik kısaklık gibi büyüme hormonu tedavisinin gündemde olduğu bir kısaklık grubunun normal variant kısaklıklarla eşde-

ğer tutulması konuyu tartışmalı kılmaktadır ( 38-42 ) . Bu sınıflamada idyopatik kısaklar kalıtsal idyopatik ve non-kalıtsal idyopatik olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır. Kalıtsal idyopatik ve non-kalıtsal idyopatikler kendi aralarında pubertal zamanlaması normal ve bu zamanlama gecikmiş olanlar olmak üzere yeniden 2 alt gruba bölünmektedir. Böylelikle kalıtsal ve yapısal kısaklar idyopatik kısaklıkların alt grubu içinde yer almaktadır. Bizim idyopatik kısaklarımızda kalıtsal taban olguların ancak % 10.52’ sinde dikkati çekti ve kalıtsal idyopatik olarak değerlendirmek istediğimiz bu olgularda kemik yaşlarının da geri olması böyle bir sınıflamaya olanak tanımadı. Ranke sınıflaması ile Internatinal KIGS ( Kabi Internatinal Growth Study ) materyalinin idyopatik kısaklıklı olgularının % 15.78’ ini kalıtsal idyopatik, % 84.22’ sini ise kalıtsal olmayan idyopatik kısakların oluşturduğu belirtilmiştir (10). Bu sınıflama açık uçları olan ve çok yaygın kabul görmemiş bir konumdadır (35,38 ).

Literatürde idyopatik kısaklıklar için kalıtsal kısa, yapısal kısa, normal kısa, normal variant kısa, kısa yavaş büyüyen çocuk, küçük ve gecikmiş çocuk gibi çok çeşitli terminolojiler kullanılmaktadır. Bir klinik antite için bu kadar değişik adlandırmanın yapılması düşündürücüdür .İdyopatik kısaklıklar homojen bir grup olmadığından her olgu tanımlamalara uygun düşmemektedir. İdyopatik kısa olgular normal variant kısaklık olarak kabul edilip sınıflandırıldığında olguların tümü

normal variant gruba uyacak antropometri göstermeyebilmektedir ( 11 ). Böylelikle idyopatik kısaların her zaman patoloji dışında tutulması olası olmamaktadır. Saenger Hormon Research'de 1999'da yayınlanan bir makalesinin başlığını 'Idiopathic short stature is not always idiopathic' olarak koyarak, konunun bu yönünü vurgulamıştır ( 12 ). Diago J ve arkadaşları idyopatik kısaların yalnızca yapısal boy gecikmeleri ile eşdeğer tutulmasının sakıncalı olduğunu vurgulamışlardır. Bu olguların bir kısmının anormal büyüme örneği gösteren, BH tedavisinden yarar gören özellikler gösterebilmelerine dikkati çekmişlerdir ( 43 ). İdyopatik kısalıklar ayrı üçüncü bir antite olarak mı ele alınmalı ? Yoksa özelliklerine göre normal variant ve patolojik kısalar arasında paylaştırılmamalıdır ( 12,13,36,38,40-42 ) ?

Biz tüm olgularımızı öncelikle normal variant ve patolojik olarak sınıflayıp idyopatik kısaları normal variant idyopatik ve patolojik idyopatik olarak bölmüyoruz bu iki grubun içine dağıttık . Ağır boy kısalığı olan, genetiklerine göre belirgin boy kaybı gösteren ve rutin yöntemlerle kısalığı açıklayabileceğimiz bir neden bulamadığımız bir grup idyopatik kısaların normal variant kısalara içine dahil edilmesi olası olmamıştır. Bu nedenle bu özelliği gösteren idyopatik kısaları patolojik idyopatik olarak adlandırdık. Ağır boy defisiti gösteren ve genetik boy potansiyelinden kısa olan idyopatik kısaları patolojik idyopatik; Orta derecede boy sapması gösteren ve genetik boy potansiyellerine uygun olanları ise normal variant idyopatik olarak subgruplandırmayı uygun bulduk. İdyopatik boy kısalığı tanısı konulmadan önce tanıda gri bölgede yer alan intrauterin gelişme geriliği, mozaik Turner, biyoaktif-BH ( Kowarski Sendromu ), BH-Nörosekretuar disfonksiyonu gibi antitelerin ekarte edilmesine özen gösterdik. Patolojik idyopatiklerde rutin yöntemlerle belirlemeyen moleküler düzeyde tetkikleri gerektirebilen parsiyel büyüme hormonu direnci, postreseptör BH sinyal iletim defekti gibi patolojiler söz konusu olabilir ( 11-13,29,36,37 ). Sanchez JE ve arkadaşları IBK'lı olgularda % 5 oranında BH-reseptör gen mutasyonu saptamışlardır ( 44 ). Rosenfeld ve arkadaşları ise idyopatik kısalarda postreseptör sinyal iletim mekanizmalarına dikkati çekmişlerdir ( 11,37 ). Nitekim patolojik idyopatik olarak değerlendirdiğimiz bir hastamızda ileri tetkikler yapılırca büyüme hormonu post-reseptör sinyal iletiminde Stat 5b mutasyonu saptandı. İdyopatik kısalarla ilgili sınıflama sorunu idyopatik boy kısalığının ( İBK ) tanımından gelmektedir ( 10,33,34,38 ). Klasik İBK tanımlaması ile boy sapması  $\leq -2$  SD veril-

diğinde olguların önemli bir kesiminin normal variant kısalık grubuna girmesi söz konusu ise de Amerika ve Kanada'da büyüme hormonu tedavisi için FDA onayı boy defisiti  $\leq -2.25$  SD olan idyopatik kısalılar için verilmiştir ( 38 ). Literatürde idyopatik boy kısalığı ile ilgili çalışmalara bakıldığında olguların normal variant tanımı ile bağdaşmayan bir şekilde boy sapmalarının  $\leq -3SD$  olduğu gözlenmektedir ( 35,40 ). Blair ve arkadaşlarının denetledikleri 17 İBK' lıklı olgunun boy sapma ortalaması  $-3.48$  SD' dir. Bryant ve Milne Cochrane veri tabanında toparladıkları IBK ile ilgili 9 çalışmanın değerlendirilmesinde "very short = çok kısa" terminolojisini kullanmışlardır (42). İdyopatik kısalık normal kısalık ile patolojik kısalık arasında bir spektrum çizmektedir. İdyopatik kısalarda BH tedavisinin kullanılıp kullanılmaması tartışmalıdır. İdyopatik kısaları homojen bir grup olarak ele aldığımızda bu tartışma daha da çözümsüz bir hal almaktadır. Temel sorun önemli sapma gösteren, organik neden saptanamayan belli bir gruba katılamayan, farmakolojik uyarılara normal yanıt veren idyopatik kısalardır (42) . Kanımızca idyopatik kısalık deneyiminin normal variant kısalıklarla eşdeğer kullanılması tanısız yanılığlara yol açarak, BH tedavisi indikasyonu olmayan olgularda da sırf idyopatik kısa olarak adlandırıldıkları için bu pahalı tedavi indikasyonuna yol açabilecektir .

Endokrinoloji polikliniğine başvuran kronik sistemik hastalığı olmayan 200 olgunun tanısız dağılımı % 33 normal variant kısalık ( % 9.5'i kalıtsal kısa, % 19' u yapısal kısa, % 5'i normal variant idyopatik kısa ), % 67 patolojik kısalık ( % 62.5' u sebebi belirlenebilenler ve % 4.5' u sebebi saptanamayan patolojik idyopatik kısalılar ) özelliği gösterdi. Patolojik kısalarda belirlenebilen patolojiler % 45.5 büyüme hormonu eksikliği ( BHE ), % 7 nutrisyonel kısalık, % 7 Turner/ Noonan sendromu, % 1 İUGR, % 2 subklinik hipotiroidi gibi dağılım gösterdi. İdyopatik kısalarla karışabilecek Biyoaktif - BH, fizyolojik BH hormonu salınımının bozulduğu BH-NSD, İUGR, mozaik Turner gibi antiteler ekarte edildiğinde bizim olgu grubumuzda idyopatik kısa oranı 19 olgu ile % 9.5 olarak bulunmuştur.

Normal olarak toplumda antropometrik özelliklere, sistemik bulgulara ve sürekli izlem ölçütlerine göre kısalıkların yaklaşık % 70-80'ni normal variant kısalılar, % 20-30'unu ise patolojik kısalılar oluşturmaktadır. Ancak bu dağılımda örneklemenin yapıldığı populasyon da etkili olmaktadır. Çocuk Endokrin üniteleri bu tip hastalar için referans merkezler durumunda olduklarından, bizde de olduğu gibi daha ağır derecedeki boy kısalık-



ları başvurmaktadır. Bu da patolojik kısalık oranlarını artırmaktadır. Bizim serimizde patolojik kısalık oranının fazla olması (%67), çalışmaya dahil ettiğimiz hasta dosyalarının bir referans merkezi olan endokrin polikliniğimiz arşivinden seçilmesi ve olgularımızın boy sapma derecelerinin fazla olması (BSDS  $-2.94 \pm 1.12$  SD) ile açıklanabilir. Avustralya’da Cowel ve arkadaşları endokrin merkezlerine başvuran kısa olgularını % 74 patolojik, % 26 idyopatik kısa olarak bölümlemişlerdir (21). Wadia ve arkadaşları izledikleri olguların boy sapması  $-2$  SD olanlarında % 80 normal variant kısalık saptarken,  $-3$  SD’lik sapma gösterenlerinde % 80 patolojik kısalık belirlediğini bildirmişlerdir (18). Benzer şekilde Mahoney boy sapması arttıkça patolojik kısalık oranının arttığını hatta  $-3$  SD üzerindeki sapmalarda %100'lere ulaştığını vurgulamıştır (20). Türkiye’de Çocuk Endokrin merkezlerinin boy kısalığı materyalini değerlendiren çok merkezli KİGS çalışmasında takvim yaşları  $10.19 \pm 3.86$  yıl, boy SDS’leri  $-2.63 \pm 1.12$  olan 658 olgunun % 44.1’ini normal variant kısalık, % 55.9’unu ise patolojik kısalık oluşturmuştur (22).

Çalışmamızın ikinci aşamasında olgular toplu olarak değil boydaki sapma derecelerine göre hafif, orta ve ağır derecede kısa olarak bölümlenerek çalışmaya alındıklarında daha öncede belirtildiği gibi hafif derecedeki kısalık % 12.5; orta derecedeki kısalık % 51.5; ağır derecedeki kısalık ise % 36 oranında saptanmıştır. Kemik yaşı geriliği hafif ve orta derecedeki kısalıkların ayırıcı tanısında önem göstermemesine karşın, ağır derecedeki kısalıklar için önemli bir antropometrik ölçüt özelliğini kazanmıştır. Boy sapması  $-2.99$  SD’ye kadar çıkabilen orta derecedeki kısalıklarla, hafif boy kısalığı saptadığımız grup arasında kemik yaşı geriliği bakımından fark saptanmaması kemik yaşındaki geriliğin kısalığın daha ileri dönemlerinde ortaya çıkabildiğini ve tanıda geçikmelere yol açabileceği yolunda bir uyarı olarak değerlendirilmiştir.

Hafif derecedeki kısalıklarda tanısal dağılım genel toplumdaki kısalık nedenlerine uyar şekilde % 72 normal variant, % 28 patolojik olarak dağılım göstermesine karşın, boydaki negatif sapmanın derecesi arttıkça normal variant kısa oranının anlamlı derecede azaldığı dikkati çekti. Bu değişim toplam olgularda normal variant kısa oranını düşürüp, patolojik kısa oranını artırdı. Benzer şekilde kısalığın derecesi arttıkça boyun genetiğe uyum oranı da önemli derecede bozuldu. Orta derecedeki kısa grubunda kalıtsal kısalık (% 10.5), yapısal kısalık (% 27) ve normal variant idyopatikler kısalık (% 9.9) ve patolojik kısalık (% 52.6) yer aldı.

Ağır derecedeki kısalıklarda ise % 12.75 oranında patolojik idyopatik kısalık, % 87.25 oranında patolojik kısalık yer aldı. Bu grupta kalıtsal kısa yer almamakla birlikte olguların % 7’ sinin genetik potansiyeline uygun olması olguların bir kesiminde altta kalıtsal zeminin de varlığını göstermektedir. Hafif derecedeki kısalık grubunda % 16, orta derecedeki kısalık grubunda % 37, ağır derecedeki kısalık grubunda ise % 68.5 oranında BH-eksikliği saptanmıştır. BH – Eksikliği hafif derecede boy sapması olanlarda da saptanabilmiş, boydaki sapmanın derecesi arttıkça komplet BHE tanı olasılığı yükselmiştir.

Boydaki kayıplar ilerlemeden erken tanının önemi açık olmasına karşın, tanısal ölçütler her zaman yol gösterici olmayabilmektedir. Böyle olguların büyüme temposu bakımından en az 1 yıl süreli izlenmeleri gerekirken, bu da boydaki kayıpları arttırabilmektedir. Tanı aşamasında persantil değerleri ve boy SDS’nin yanı sıra yardımcı başka antropometrik verilerin de kullanılması gerekmektedir. Anne-baba boyu, bunlara göre hesaplanan genetik hedef boy ve çocuğun boy kaybının genetik potansiyele göre yorumu bu anlamda önemli ipuçları verebilmektedir (23-29). Cianforani S. ve arkadaşları intrauterin gelişme geriliği ile ilgili yaptıkları bir çalışmada boyun genetiğe uyumunu çocuğun boy SDS’ si ile hedef boy SDS’ si arasındaki farkın sıfır olması olarak vermektedir (27). Boyun genetik potansiyele uyumu tüm olgularda denetlendiğinde olgularımızın % 23.5’i genetiğine uygun kısa iken, % 76.5’i genetiklerinden büyük negatif sapma gösteren olgular idi. Kısa olgularımızda boyun genetik potansiyele uyumunun denetimi tanısal bakımdan önemli bir antropometrik veri özelliği göstermiştir. Bu değerlendirme ile hafif derecede boy sapması gösteren olgularımızdan 4’ünde 1 yıl izleme gerek kalmadan parsiyel BH eksikliği tanısını olanaklı olmuştur. Genetiğine göre kısa olan olgularda boy sapma derecesi fazla olmasa bile büyüme hormonu eksikliği (BHE), nutrisyonel kısalık gibi patolojiler saptanabilmiştir. Genellikle ağır boy defisiti gösteren olguların hemen ileri tetkike alınması ve bu arada BH testlerinin uygulanması, diğerlerinin ise büyüme yönünden izleme alınması kabul gören bir yaklaşımdır (5,7,8). Ancak hafif derecede boy sapması gösteren bu 4 olguda sürekli izlem beklense idi, takvim yaşları 10 civarında olan bu hastalarda tedavi için kullanabileceğimiz süre 1 yıl daha azalmış olacaktı. Hafif kısalıklarda sadece boy sapma derecesi değil, boyun genetiğe uyumunun da birlikte değerlendirilmesi bazı patolojilerin yakalanmasında önem göstermiştir. An-

çalışmamızda anne-babanın kısa olması ve çocuğun genetiğine uygun bir sapma göstermesi olguların % 32' sinde patolojinin varlığını ekarte edemedi. Boyun genetik potansiyeline uyumu ya da ondan daha negatifte olması patolojik ve normal variant ayırımında önemli ise de % 32' lere varan oranda yanıltıcı da olabilmektedir. Bu nedenle tanısal anlamda tek bir ölçüt olarak kullanılmamalı, diğer antropometrik kriterler ve klinik özelliklerle birlikte yorumlanmalıdır.

Sonuç olarak, kısa çocuğun değerlendirilmesinde boy persantil değerlerinin, boy sapmasının, kemik yaşı geriliğinin denetiminin yanı sıra anne-baba boyunun, genetik hedef boyun ve genetik boy potansiyeline uyumunun belirlenmesi ihmal edilmemelidir. Boydaki negatif sapma derecesi arttıkça, genetik hedef boydan uzaklaşma derecesinin de anlamlı derecede belirginleşmesi bu denetimin tanısal geçikmeleri irdelemede de yol gösterici olduğunu vurgulamaktadır. Boyun genetik potansiyeline uyumu ya da uyumsuzluğu patolojik

ve normal variant ayırımında önemli bir veri ise de yaklaşık % 30 oranında yanıltıcı da olabilmektedir. Bu nedenle tek ölçüt olarak kullanılmamalı, diğer antropometrik kriterler ve klinik özelliklerle birlikte yorumlanmalıdır. Büyüme hormonu eksikliğinin hafif derecede boy sapması olanlarda da saptanabilmesi boydaki hafif derecedeki sapmaların bile önemsenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Boydaki sapmanın derecesi arttıkça komplet BHE tanı olasılığı yükselmektedir. Hafif boy kısalığı gösteren olgular genetiklerinden önemli derecede kısa iseler yıllık uzama denetimi beklenilmeden BH-uyarı testlerinin yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız. İdyopatik kısaların tümünün normal variant kısalık içinde gruplandırılmasının sakıncalı olduğunu ve normal variant idyopatik ve patolojik idyopatik olarak subgruplandırılmalarının daha uygun olacağını düşünüyoruz. Patolojik idyopatik kısaların BH-IGF - 1 eksen denetiminin duyarlı moleküler çalışmalara aday olduğunu vurgulamak istiyoruz.

#### KAYNAKLAR

- Günöz H. Büyüme bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Yayınları* 1, Ankara. Kalkan Matbaacılık 2003:65-136.
- Günöz H. Boy kısalıkları. (eds) Neyzi O, Ertuğrul T. T. *Pediatric*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;120-131.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement-Comitee on Practice and Ambulatory Medicine. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics* 2000; 105:645.
- O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları. *İst. Tıp. Fak. Mecm* 1978;41:74,
- Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co 1998: 1427-1505
- Rosenfeld RL and Cutler L. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co 2001: 477-500
- MacGillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P and Frohman LA (eds). *Endocrinology & Metabolism*. New York: McGrawHill, Inc 2001:1265-1316
- Lifshitz F, Cervantes CD. Short stature. In: Lifshitz (ed) *Pediatric Endocrinology* (3rd ed) New York. Marcel Dekker Inc 1996:1-18.
- Darendeliler F. Boy kısalığına Yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1995;4:5: 153 - 158.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature: *Horm. Res* 1996;45:64-66.
- Rosenfeld GR. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Speling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed) Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1996:117-1169.
- Saenger P. Idiopathic short stature is not always idiopathic. *Acta Pediatr* 1999; 428: 184-188.
- Goddard AD, Covello R, Attie KM. Mutations of the GHR gene in children with idiopathic short stature. *New Engl. J. Med* 1995;33:1093-1098.
- Clayton PE, Gill MS. Normal Growth and its endocrine control. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (Ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Oxford, Blackwell Science Ltd 2001: 95-115.
- Horner JM, Thorsson AV, Hinz RI. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatr* 1978; 62:529-534

16. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome Growth From Pediatric Endocrinology V. Ed. Ed by Lifshitz F. London, Informahealthcare 2007;1.
17. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Kemper AR. Threshold of Evaluation for Short Stature in a Pediatric Endocrine Clinic: Differences between Boys versus Girls? J. Pediatr. End. and Metab 2007;20: 21-26.
18. Wadia BJ. Approach to a child with short stature. Pediatric Oncal www.pediatriconcology.com/fordocor.2004
19. Hintz RL. Management of disorders of size from. Clinical Pediatric Endocrinology 4th Ed. by Brook CGD and Hindmarsh PC. Blackwell Science. London 2001;124-139.
20. Mahoney CP. Evaluating the child with short stature. Pediatr Clin North Am 1987; 34:825-849.
21. Cowell C. Optimising catch up growth during GH therapy. Highlights 2006;14:9-10.
22. Ulusal KIGS Büyüme Çalışma Grubu: Boy kısallığı / büyüme yetersizliğinin etyolojik dağılımı ve başvuru özellikleri: XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 2006:106.
23. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standarts for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child 1970; 45:755-762.
24. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target as predicted by parenteral heights in a population based study. Pediatr Res 1998;44: 563-571.
25. Ocal G, Çetinkaya E, Berberoğlu M, Adıyaman P. Relationship between parent - specific height deficit and height improvement in patients with idiopathic growth hormone deficiency undergoing GH therapy. Acta Pediatr Suppl 1999;433:168
26. Karlberg J, Luo ZC. Estimating the genetic potential in stature. Arch. Dis. Child 2000;82: 270.
27. Cianfarani S, Gercmia C, Germani D, Scire G, Maiorana A, Boemi S. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine retardation. Horm. Res 2001;55: 7-10.
28. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87: 5581-5586
29. Giacobbi V, Trivin C, Lawson-Body E, Fonseca M, Souberbielle JC, Brauner R. Extremely short stature: influence of each parent height on clinical - biological features. Horm. Res 2004;60: 272-276
30. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth problems in adolescence. In: Mac Anarney RE, Krepie ER, and Comerci Gd (eds). Textbook of Adolescent Medicine. Philadelphia: Saunders 1992:495-508.
31. Demirel F, Bideci A, Çamurdan MO, Arga M, Cinaz P. Çocuklarda boy kısallığında etiyolojik etmenler. Türk Pediatrisi Arşivi 2005;40:39-43
32. Cohen P. Understanding idiopathic short stature. Highlights 2007;15:2-4
33. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature. Endocrinol Metab Clin N Amer 2005;34: 565-580.
34. Miller BS, Zimmerman D. Idiopathic short stature in children. Pediatr Ann 2004;33:177-81
35. Wit JM., Idiopathic Short Stature: Reflections on Its definition and spontaneous growth . Horm. Res 2007; 67: 50-57
36. Attie KM, Carisson LM, Rundle AC, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study. J. Pediatr 1995: 127: 244-250.
37. Rosenfeld GR, Hwa V. New molecular mechanism of GH resistance. European J. Endocrinol 2004: 151;11-15
38. Quigly CA. Growth hormone treatment of non-growth hormone deficit growth disorders. Endocrinol Metab Clin N Amer 2007;36: 131-186
39. Cianfarani S, Liguori A, Loche S. Management of idiopathic short stature in Europe. Highlights 2007; 15: 5-8.
40. Blair JC, Camacho-Hübner C, Miraki Moud F, Rosberg S, Burren C, Lim S, Clayton PE, Bjarnason R, Albertsson-Wikland K, Savage MO. Standart and low-dose IGF-1 generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. Clin Endocrinol 2004; 60: 163-168.
41. Brook CG. Views on growth hormone treatment in idiopathic shortness of stature. Acta Paediatr 1998;87: 485-486.
42. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescent. Cochrane Database Syst. Rev 2003;4. CD003887
43. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Bouthelie R, Pombo Arias M. Idiopathic short stature definition and treatment. An Pediatr (Barc) 2006;64: 360-364.
44. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. J. Clin. Endocrinol. Metab 1998;83: 4079-4083.