



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
PROF. DR. SAVAŞ KANSOY

**ERKEN ERGENLİK ve ERKEN MEME GELİŞİMİ OLAN
İKİ-SEKİZ YAŞ ARASI KIZLARDA
POLİKLORİNOBİFENİLLERİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Raziye Burcu GÜVEN BİLGİN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Samim ÖZEN

İZMİR - 2017

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve kendimizi bu büyük ailenin bir parçası gibi hissettiren, saygıdeğer hocamız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın *Prof. Dr. Savaş KANSOY'a*,

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan, daima yardım ve desteklerini gördüğüm, tez konumun seçimi ve yürütülmesinde katkılarını esirgemeyen değerli hocam Çocuk Endokrinoloji Öğretim Üyesi Sayın *Doç.Dr.Samim ÖZEN'e*,

Asistanlık sürecim boyunca Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde bana mesleğimi öğreten, çok değerli **ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ÖĞRETİM ÜYELERİNE**,

Tezimin oluşturulmasında büyük katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen çok değerli *Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, Uzman Doktorlarına ve Çocuk Endokrinolojisi Poliklinik çalışanlarına*,

Öğrenim hayatıma başladığım günden bu yana sevgi ve özverileriyle her daim ve her koşulda arkamda olduklarını bana hissettiren, sahip olduğum her başarıyı onlara borç bildiğim sevgili aileme,

Asistanlığın bu zorlu sürecinde hep yanımda olan ve ömür boyu yanımda olmasını istediğim başta sevgili dostum *Dr. Ferda GÜRKAN* olmak üzere tüm *asistan arkadaşlarıma*

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Raziye Burcu GÜVEN BİLGİN

İZMİR, 2017

ÖZET

ERKEN ERGENLİK ve ERKEN MEME GELİŞİMİ OLAN İKİ-SEKİZ YAŞ ARASI KIZLARDA POLİKLORİNOBİFENİLLERİN ETKİSİ

Erken ergenlik (EE), kız çocuklarında 8, erkek çocuklarında 9 yaşından önce ikincil cins karakterlerin ortaya çıkmasıdır. EE uzun süreli östrojen ile karşılaşma sonucu nedeni ile meme kanseri, epifizlerin erken kapanması sonucu ile boy kısalığı, erken gelişim nedeni ile psikososyal sorunlar gibi önemli sonuçlara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda ergenlik başlama yaşının giderek erkene kaydığını göstermektedir. Ergenlikteki bu erkene kaymanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide genetik, endokrin ve çevresel etkenler suçlanmaktadır. Çevresel nedenlerden endokrin bozucular olarak adlandırılan kimyasallar östrojen benzeri etki göstererek EE'e neden olabilir. Bu endokrin bozuculardan biri olan poliklorino bifenillere (PCB) günlük yaşamımızda maruz kalabilmekteyiz. Bu çalışmada Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde idiyopatik erken ergenlik ve izole erken telarş tanısıyla izlenen 2-8 yaş arası kız çocuklarında PCB'lerin ergenlik üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak herhangi bir ergenlik bulgusu olmayan kız olgular alınmıştır. Hasta grubunun ortalama yaşı $6,7 \pm 1,2$ yaş, sağlıklı kontrol $5,23 \pm 1,25$ yaş idi. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun serum ve idrar örneklerinde PCB'ler (GC-MS) yöntemi ile çalışıldı. Olgu ve kontrol gruplarının hiç birinin kan ve serum örneklerinde çalışılan PCB'lere rastlanmadı. Hasta grubundaki olguların ağırlık VKİ SDS leri sırası ile $0,72 \pm 0,35$, $0,49 \pm 1,09$ idi. Sağlıklı grubun ağırlık ve VKİ SDS'leri sırası ile $-0,20 \pm 0,26$, $-0,12 \pm 1,28$ idi. Hasta grubunda ağırlık SDS'leri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p 0,008). İki grup arasında VKİ SDS'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasada oransal olarak belirgin farklılık mevcuttur. Bu durum obezite ile erken ergenliği ilişkili olduğu göstermektedir. İdiyopatik erken ergenliğin etyolojisine yönelik daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Erken Ergenlik, Çevresel Endokrin Bozucular, Poliklorino Bifeniller.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF PCB'S EXPOSURE ON PUBERTY PRECOCIOUS AND PREMATURE THELARCHE IN GIRLS BETWEEN 2 AND 8 YEARS OLD

Puberty precocious (PP) is the appearance of secondary type characteristics before the age of 8 in girls and 9 in boys. PP can give rise to important outcomes such as breast cancer in the consequence of long lasting exposure to estrogen, to short stature in the consequence of early closure of epiphyses, and to psychosocial problems due to early growth. The conducted studies show that the onset age of puberty is gradually coming to earlier. Although the reason for puberty's coming to earlier age is not exactly known, genetics, endocrine and environmental factors are blamed in etiology. Chemicals named endocrine destroyers among environmental factors can cause PP by displaying estrogen-like effect. We may be exposed to polychlorinated biphenyl (PCB), one of these endocrine disruptors, in our daily life. In this study, the effect of PCBs on puberty is searched in girls at the age of 2-8 followed up with the diagnosis of idiopathic PP and isolated early thelarch in Pediatric Endocrinology Polyclinic of Medical School Hospital in Ege University. As the control group, girl subjects with no puberty findings were included. The average age of subject group was $6,7 \pm 1,2$, and the average age of the healthy control group was $5,23 \pm 1,25$. Serum and urine samples of the subject group and healthy control group were studied through PBCs method (GC-MS). The studied PCBs were not found in either of the subject and control groups. The weight BMI SDSs of the patients in subject group were $0,72 \pm 0,35$, $0,49 \pm 1,09$, respectively. The weight and BMI SDSs of the healthy group were $-0,20 \pm 0,26$, $-0,12 \pm 1,28$, respectively. Weight SDSs in the subject group were found to be significantly high ($p = 0.008$). Although no statistically significant difference was found between the two groups in terms of BMI SDSs, BMI SDSs of the subject group were found to be proportionally higher than those of the healthy control group. This indicates that obesity and puberty are related. There is need for further studies in regard to the etiology of idiopathic PP.

Key Words : Puberty Precocious, Environmental Endocrine Distruping Chemical, Polychlorinated Biphenyl

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TABLolar DİZİNİ	
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
------------------------	---

2. GENEL BİLGİLER	2
-------------------------	---

2.1. Ergenlik Tanım	2
2.2. Nöroendokrin-over Aksının Gelişimi ve Regülasyonu	2
2.3. Ergenlik Başlangıcını Etkileyen Faktörler	4
2.4. Normal Ergenlik	5
2.4.1. Hormonal gelişim	5
2.4.2. Klinik gelişim	6
2.5. Erken Ergenlik	9
2.5.1. Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı)	10
2.5.2. Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız)	11
2.6. Normal varyant ergenlik	12
2.6.1. Erken Telarş	12
2.6.2. Erken Adrenarş	13
2.6.3. Erken Menarş	14
2.7. Endokrin Bozucuların Ergenlik Üzerine Olan Etkisi	14
2.7.1. Endokrin Bozucular Tanım	14
2.7.2. Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları	14
2.7.3. Sınıflandırılması	15
2.7.3.1. Doğal Endokrin Bozucular	15
2.7.3.2. Sentetik Endokrin Bozucular	15
2.7.4. Poliklorlu Bifeniller	16
2.7.4.1. Poliklorlu Bifenillerin Tanımı	16
2.7.4.2. Poliklorlu Bifenillerin Kimyasal Yapıları	18

2.7.5. Endokrin Bozucular – Ergenlik ve İnsan Çalışmaları	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR	40
EKLER.....	55
EK 1: Olgu rapor formu	55
EK 2: Etik Kurul Onayı	56
EK 3 : Özgeçmiş Formu.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodölatörler	6
Tablo 2.2.	Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri	7
Tablo 2.3.	Erken ergenlik sınıflaması	10
Tablo 2.4.	Tüm PCB konjenerlerinin IUPAC numaraları ve klor atom pozisyonları	20
Tablo 4.1.	Grup 1 ve 2'nin antropometrik değerleri	27
Tablo 4.2.	Olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS'lerinin yüzdeleri	27
Tablo 4.3.	Doğum zamanı ile ergenlik başlangıç zamanı arasındaki ilişki ..	28
Tablo 4.4.	Sosyoekonomik durum ile ergenlik başlangıç zamanı arasındaki ilişki.....	28
Tablo 4.5.	Yaşanılan bölge ile ergenlik başlama yaşı arasındaki ilişki	29
Tablo 4.6.	Doğum kilosu ve anne menarş yaşının ergenlik başlama zamanı ile ilişkisi	29
Tablo 4.7.	Grup 1 hastaların laboratuvar verileri	30
Tablo 4.8.	EE ve ET'lı hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 4.9.	EE ve ET'lı hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	LH ve FSH'ın erken süt çocuğu, çocukluk, ergenlik ve erişkin dönem seyri	3
Şekil 2.2.	Kızlarda Tanner meme ve pubik kıllanma gelişim evreleri	7
Şekil 2.3.	Kızlarda ergenlik gelişim basamakları	9
Şekil 2.4.	PCB'lerin kimyasal yapısı	18
Şekil 2.5.	Planar (A) ve non-planar(B) PCB'lerin kimyasal yapıları	19



KISALTMALAR

EE	: Erken ergenlik
HHG	: Hipotalamus-hipofiz-gonad
EB	: Endokrin bozucu
DDT	: Dikloro difenil trikloroethan
DDE	: Dikloro difenil dikloroetilen
PBDE	: Polibromlu difenil eter
PCB	: Poliklorlu bifenil
PBB	: Polibromlu bifenil
GnRH	: Gonadotropin releasinghormon
LH	: Lüteinize edici hormon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Oct2	: Oktomer bağımlı promotor 2
TTF1	: Tiroid transkripsiyon faktör 1
EAP1	: Ökaryotik ribozom biogenezis protein
PK	: Pubik kılınma
AK	: Aksiller kılınma
E2	: Östradiol
IFMA	: immunoflorometrik assay
ICMA	: immunokemiluminometrik assay
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HCG	: Human koryonik gonodotropin
AMH	: Anti Müllerian Hormon
MR	: Manyetik rezonans
ET	: Erken telarş
EA	: Erken adrenarş
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
AS	: Androsteron sülfat
T	: Testesteron
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon

KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
DES	: Dietilbesterol
UNEP	: Birleşmiş milletler çevre programı
GEF	: Küresel çevre ajansı
KOK	: Kalıcı organik kirletici
US-EPA	: Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
TCDD	: Tetraklorodibenzo-p-dioksin
ARGEFAR	: İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi
ACTH	: Adrenokortiko tropik hormon
GC-MS	: Gaz kromatografi kütle spektrometrisi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
SDS	: Yaş ve cins için verilen standart sapma
SGA	: Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Erken ergenlik (EE); ikincil cins karakterlerin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır. EE kız çocuklarında daha sık görülür ve büyük çoğunluğu idiopati santral erken ergenliktir. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad (HHG) aksiyatıve olur. Bu erken aktivasyonun etiyołojisi aydınlatılamamıştır. Etnik köken, sosyo-ekonomik şartlar ve çevresel faktörler ergenliğin başlama yaşını etkileyebilmektedir (1, 2, 3). Beslenme farklılıkları, kronik hastalıklar, sık enfeksiyonegeçirme, göçler, çevre kirliliği, anti-androjenler, östrojen benzeri etki yapan endokrin bozuculara maruziyet ergenliği etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilmektedir. Erken ergenliğin yaratabileceği sorunlar arasında hedef boyda kısalık, erken menarş, davranışsal sorunlar, erişkin dönemde meme kanser risk bulunmaktadır (4).

Son yıllarda özellikle çevresel koşulların etkisi ile ergenliğin başlangıcı ve menarş yaşının erken yaşlara kaydığı gözlenmiştir. Bazı endokrin bozucuların da ergenliği erkene kaydırıldığı gösterilmiştir (5). Endokrin bozucular (EB) endokrin sistemin gelişimini ve fonksiyonunu değiştiren maddeler olarak tanımlanır. Bu kimyasallar doğal çevrede bulunabilir ya da endüstriyel işlemler sonrasında meydana gelebilir. Etkilerini ilgili hormon reseptörlerine bağlanarak, hücre sinyal yollarını etkileyerek, nöroendokrin sistemi doğrudan etkileyerek, hormon sentezini baskılayarak ya da ilgili organ üzerine toksik etki yaparak göstermektedirler. İnsanlarda ergenlik gelişimini etkileyen bazı EB gösterilmiştir. Dikloro difenil trikloroethan (DDT), dikloro difenil dikloroetilen (DDE), polibromlu difenil eter (PBDE) pek çok poliklorlu bifenil (PCB) grubu bileşikler, polibromlu bifenil (PBB) grubu bileşikler ve fitalat esterlerinin östrojenik ve anti-androjenik etkileri in-vitro olarak hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda ergenlik gelişim üzerine etkili EB'ları tespit etmek için, kaza sonucu belli kimyasal maddelerle temasın bulunduğu bölgelerde epidemiyolojik çalışmalar yapılmış ve bazı kimyasalların kullanılması bu nedenle yasaklanmıştır (6).

Bu çalışma erken ergenlik tanısı alan ve izole erken telarş nedeniyle izlenen 2-8 yaş arası kız çocuklarında PCB'lerin erken ergenlik ve erken telarş üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Ergenlik Tanım

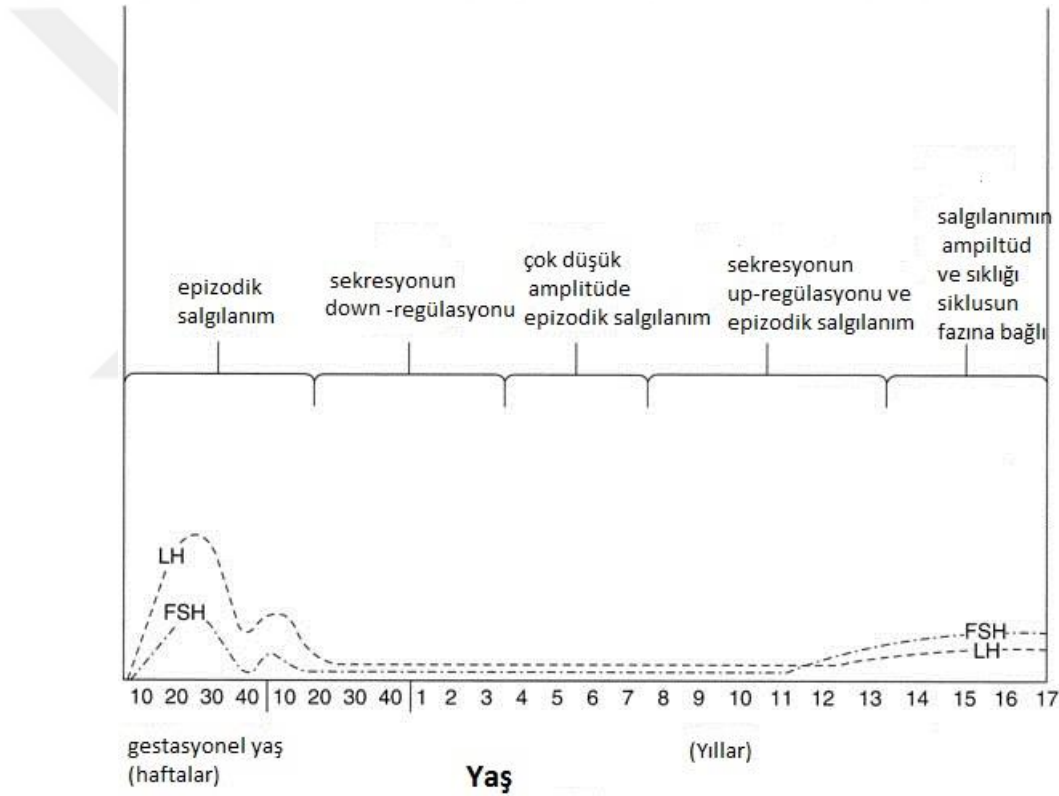
Ergenlik üreme fonksiyonun kazanıldığı, çocukluk ve yetişkinlik dönemleri arasındaki geçiş dönemidir. Bu dönemde, birincil (üreme organları ve genital yapılar) ve ikincil (meme gelişimi, pubik kıllanma, ses değişikliği) cinsiyet özellikleri gelişir (7). Ergenlikte oluşan fiziksel değişiklikler ikincilcinsiyetözelliklerinin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ve nihai yetişkin boya ulaşmave kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (8-10).

Ergenliğin normal başlama yaşı erkeklerde 9-14, kızlarda 8-13 yaş arasındadır. Ergenlik süreci ortalama 4,5 yıl (1, 5-6 yıl) sürmektedir. Kızlarda ergenlik bulguları erkeklere göre iki yıl daha erken başlar (11, 12, 13).

2.2. Nöroendokrin-over Aksının Gelişimi ve Regülasyonu

Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon (GnRH) üreten nöronlar primitif olfaktör plaktan köken alır ve medikal bazal hipotalamusa göç ederler. Ön hipofiz stromal ektodermden, arka hipofiz nöralorijindengelişir. Yaklaşık 20 haftalık fetüsteergenlikteki endokrin aktiviteye benzer değişiklikler görülür. Fetal hipofizer bez bu haftalarda lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) içerir. Gonadotropinler 24. gestasyonel haftada zirvedüzeye ulaşır ve bu düzeylere matür siklus ortası döneme kadar tekrar ulaşılmaz. Fetal yaşamın sonlarında fetal GnRH ve LH, FSHsalgılanması azalmaya başlar. Bunun nedenifetoplasental üniteden salgılanan cinsiyet hormon yüksekliğinin negatif feedback etkisi olabilir. Ayrıca fetal yaşam boyunca santral sinir sisteminin (SSS) gelişimi GnRH salınımını baskılar. Fetal hipofizden salgılanan gonadotropinler normal over gelişimini sağlamaktadır ve gametlerin sağ kalımı fetal hipofizden salgılanan gonadotropinlere bağlıdır (10, 14, 15). Kord kanında FSH ve LH seviyeleri düşüktür fakat doğumda fetoplasental ünitenin ayrılmasıyla östrojen seviyesi düşer ve baskılayıcı etkinin ortadan kalkar. Doğumdan sonra ilk haftada FSH ve LH yükselerek erken ergenlikteki

seviyelere ulaşmaktadır (16, 17). Bu dönemde GnRH 'ya yanıt erken ergenlikteki yanıtı benzemektedir. Doğum sonrası 4. ayda gonadotropin seviyeleri düşmeye başlar. Süt çocuğu dönemindeki cinsiyet steroidleri ve gonadotropinlerin ortalama serum değerleri, fetüs ve ergenlikteki olgulardan daha düşük, yaklaşık 4-9 yaş arasındaki juvenil duraklamadan daha yüksektir. Bu dönem mini ergenlik olarak tanımlanmaktadır. Gonadotropinler 6 yaş civarında en düşük seviyesine ulaşırlar. Bu yaşta GnRH'ya FSH ve LH yanıtı en düşük düzeydedir. Bununla birlikte bu dönemde gonadotropin üretimi tamamen baskılı değildir ve FSH yetişkin düzeyinin yaklaşık %15'i, LH ise yaklaşık %3'ü kadardır (10, 18). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. LH ve FSH'in erken süt çocuğu, çocukluk, ergenlik ve erişkin dönem seyri.

Şekil 2.1. Fetal yaşam, bebeklik dönemi, çocukluk çağı ve ergenlik döneminde dolaşımdaki LH ve FSH'in göreceli olarak ortalama seviye profili. Doğumdan önce görülen epizodik salgılanım, erken bebeklik döneminde devam eder, çocukluk döneminde sıklığı azalır, daha sonra ergenliği uyarmak için yeniden salgılanımı artar (19). LH seviyeleri 7-10 yaş arası ergenlik öncesi kızlarda 2 katına çıkarken, FSH seviyelerinde daha az artış olmaktadır (20) .

2.3. Ergenlik Başlangıcını Etkileyen Faktörler

Ergenliğin başlatılması çevresel ve genetik faktörlerin etkisindedir. Bugüne kadar ergenlik sorunları ile ilgili yirmiden fazla tek gen mutasyonu saptanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni GnRH'ı oluşturan nöronların, primitif olfaktör plaktan mediyal bazal hipotalamusa göçünü sağlayan X kromozomunda yer alan (Xp 22, 3) *KAL-1 genidir*. Bu genin mutasyonunda hipo/anosmi ve hipogonadotropik hipogonadizm oluşur (21, 22). Nörogliyal ağda transkripsiyon genleri; GnRH salınımı ile ilgili genler (özellikle *KISS1/GPR54* sinyal sistemi) ergenliğin başlatılması ve fonksiyonları açısından önemlidir (23). Son yıllarda G proteini ile birleşen Reseptör 54 (GPR54, kromozom 19p13, 3) ve endojen ligandı olan kisseptini kodlayan *KISS1 geni* (kromozom 1q32) üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. *KISS1/GPR54* sisteminin, normal GnRH fizyolojisinde ve ergenliğin başlamasında önemlilolu vardı. *KISS1* geni hipotalamusta kisseptin proteini sentezini sağlar. Kisseptin GPR54 reseptörü ile bağlanır ve ergenliğıbaşlatılır. *KISS1* nöronları Nörokinin B içeren nöronlardır. *TAC3* geni Nörokinin B'yi, *TAC3R* geni ise Nörokinin B reseptörünü kodlar ve *KISS* sistemini aktive eder. *KISS1/GPR54* sistemindeki aktive edici mutasyonlar, idiyopatik gerçek EE, inaktive edici mutasyonlar ise normosmik hipogonadotropik hipogonadizme neden olur (24). Normosmik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi/hiposmisi olmayan hipogonadotropik hipogonadizm olgularıdır. *KISS1/KISS1R (GPR54)* sistemi, *GNRH1*, *GNRHR*, *TAC3*, *TACR3*, *FSH* (β), *LH* (β), *DAX1*, *SF1*, *PC1*, *leptin* ve *leptin reseptör* genlerinin mutasyonları hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili genlerdir. Cins steroidleri ve leptin GnRH nöronlarında *KISS1/GPR54* sistemi üzerinden pulsatil GnRH salınımı için gerekli sinyali oluşturmaktadır. *Leptin* yağ kütlesi ve enerji depoları hakkında bilgilendirir, arkuat nükleusta *KISS1* transkripsiyonunu uyarır. *KISS1* ekspresyonu çeşitli gelişimsel, metabolik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Bu sistemin çevresel faktörlerden etkilenmesi çevresel endokrin bozucuların üreme sistemi üzerine olan olumsuz etkilerini de açıklamaktadır (25-28). *LIN28B* genindeki mutasyonların ergenlik gelişimini etkilediğı ayrıca *LIN28B* genindeki polimorfizm ile menarş yaşı arasında ilişki gösterilmiştir (29, 30).

2.4. Normal Ergenlik

2.4.1. Hormonal gelişim

Ergenlik hipotalamustan GnRH'nın pulsatil olarak salgılanması ile başlamaktadır. GnRH 10 aminoasitlik bir peptid hormondur. Yarı ömrü 2-4 dakikadır. GnRH salınımından hipotalamusun mediobazal bölgesindeki GnRH jeneratörü sorumludur. Ergenlik başlangıcı bu jeneratörün aktiflenmesiyle olur. İnhibitör ve aktivatör faktörler jeneratörün kontrolünde önemlidir. Çocukluk döneminde GnRH nöronları üzerinde inhibitör etkiler güçlü, aktivatör etkiler zayıftır, negatif feedback mekanizmasına duyarlılık fazladır. Fetal ve perinatal dönemde cinsiyet steroidlerinin negatif feedback mekanizmasına duyarlılığı düşüktür, bu nedenle nöroendokrin gonadal aks fonksiyonları ergenlik düzeydedir. Geç ergenlik öncesi dönemde inhibitör faktörlerin azalmasıyla gonadotropin salgılanması artar ve ergenlik başlar. GnRH jeneratörünün baskılanması gonad varlığından bağımsızdır. Ergenliğin başlangıç döneminde hipotalamik GnRH jeneratöründe östrojen feedback duyarlılığındaki azalmanın da etkili olduğu düşünülmektedir (31, 32). Birçok faktörün GnRH jeneratörü üzerine baskılayıcı etkisi bulunmaktadır (Tablo2. 1).

Santral baskının sonlanmasında ve yeniden aktivasyonda, nöroendokrin ve genetik denetim önemlidir (34, 35). Ergenlik aktivasyonu için, transsinaptik iletimdeki değişimler ve uyarıcı aminoasitleri içeren glial hücre-nöron sinyal yolundaki olgunlaşma ve aktivasyon gerekir. GnRH salgılanmasını kontrol eden ağın transkripsiyon faktörleri; Oct2 (Oktomer bağımlı promotor 2), TTF1 (Tiroid transkripsiyon faktör 1), EAP1 (Ökaryotik ribozom biogenezis protein). GnRH sistemindeki sinaptik yapıda cinse göre farklılıklar gözlenmekte, kızlarda daha fazla sinaptik bağlantının olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum kızlarda HHG ekseninin erkeklere göre daha kolay aktive olabildiğini açıklar (21, 22).

Tablo 2.1. GnRH salınımını uyaran ve baskılayan nörotransmitter ve nöromodulatorler (9, 33)

I. GnRH salınımını uyaranlar

- Kiseptin
- Glutamat
- N-metil D-aspartat
- Adrenalin
- Noradrenalin
- Prostaglandin E2
- Büyüme faktörleri

II. GnRH salınımını baskılayanlar

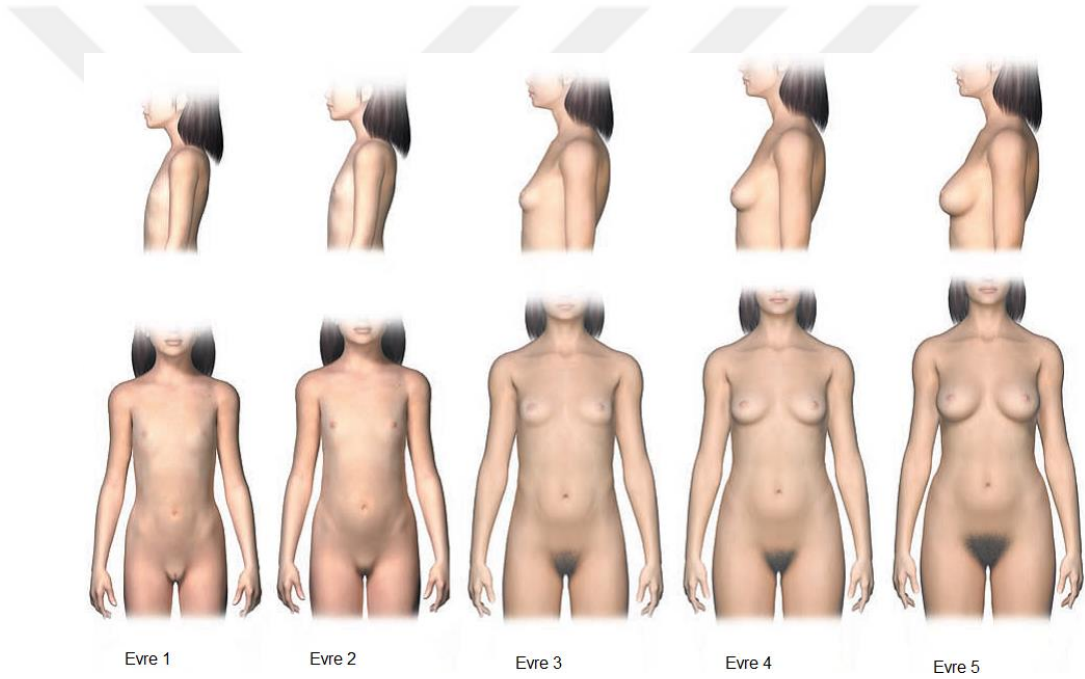
- GABA
- Opioidler
- Dopamin
- Serotonin
- Beta-endorfin
- Melatonin
- VIP
- CRH

Ergenliğin erken dönemlerinde uykuda LH yüksektir. Bu dönemde gün içinde alınacak örneklemeler bu yükselişi yansıtmakta yetersiz kalır. Uykuda LH piklerinin yetişkin normal değerinin alt sınırındadır (ortalama >1 U/L) ve gün içinde 0, 6 U/L'nin altına düşer. Yine bu dönemde gonadotropin salgılanması periyodik ve siklik değişiklikler gösterdiğinden ergenlik tanısını değerlendirmek için gün içinde tek bir örnek alınması doğru sonuç vermez. Ergenlik durumu değerlendirmek için GnRH'ya LH yanıtının değerlendirilmesi gerekmektedir (36, 37, 38). Kızlarda GnRH'ya LH pik yanıtının ergenlik düzeyinde olması, LH'nin FSH'dan daha fazla yükselmesi ve LH/FSH oranının yükselmesi ergenlik başlangıcının göstergesidir (39, 40).

2.4.2. Klinik gelişim

Ergenlik çocukluk döneminden erişkin döneme geçişte üreme fonksiyonları ve cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı dönemdir (9, 11). Somatik büyümede hızlanma, iç ve dış genital organlarda gelişme, ikincil cinsiyet karakterinin oluşması ve üreme kapasitesinin kazanılması bu dönemdedir (41, 42). Pubik kıllanma (PK) ve aksiller kıllanma (AK) ergenlikte hipofizer-gonadal eksenin bağımsız olarak adrenal androjenlerin artmasına bağlı (adrenarş) iken, meme gelişimi overlerden salgılanan östrojenlerin artmasına (gonadarş)

bağlıdır. Ergenliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyararak kızlarda hızlı uzamaya neden olur (9). Ergenlikte ilk gelişim meme gelişimidir (telarş), başlangıçta tek taraflı olabilir. Meme gelişiminden 6-12 ay sonra PK (pubarş) başlar. Telarş östrojen artışıyla oluşurken, pubarş androjen üretiminde ve kıl foliküllerinin androjenlere duyarlılığında artış ile olur. Adrenarşta PK ve AK'nın yanında akne ve yetişkin tipi ter kokusu görülür (41-44). PK erkeklerde büyük ölçüde testiküler androjenlere bağıyken kızlarda adrenal androjenlere bağlıdır, bu nedenle kızlarda PK HHG aksından bağımsızdır (3). Ergenlik evrelemesi için Tanner evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer (41). Kızlarda meme gelişimin evreleri resim 2.1 ve Tablo 2.2. de görülmektedir.



Şekil 2.2. Kızlarda Tanner meme ve pubik kıllanma gelişim evreleri (45).

Tablo 2.2. Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (46)

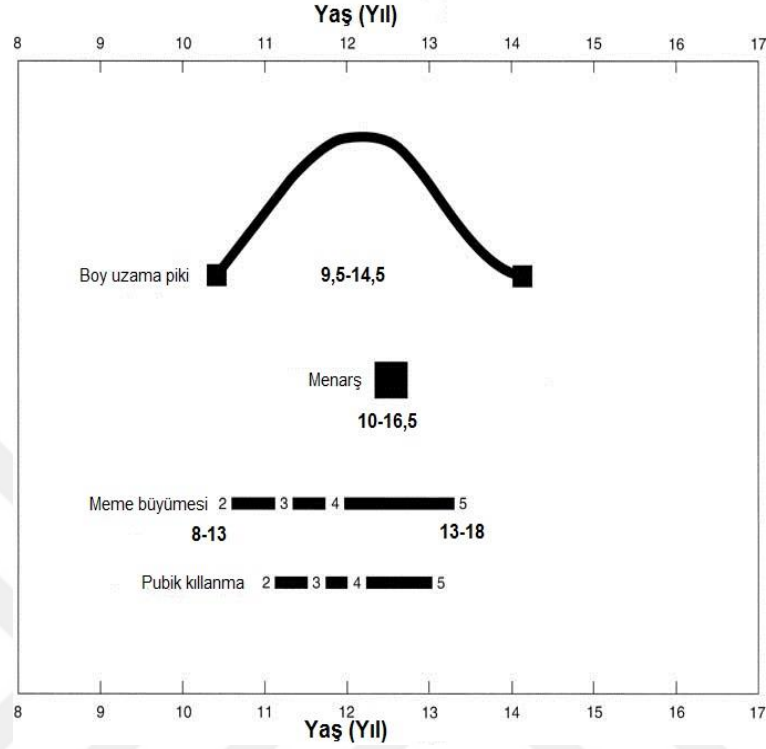
Tanner Evre	
I	Prepubertal evre, belirgin bir glanduler gelişim yok
II	Meme ve papillada tomurcuklanma, areola çapında artma
III	Meme ve areola belirgin büyümüş, areola sınırı belirsiz
IV	Areola ve papilla memenin üstünde aynı düzey oluşturur
V	Matürmeme, areolada kabarıklık yok, yalnızca papilla belirgin

Kızlarda ergenlik döneminde uterus ve overlerde önemli morfolojik değişiklikler olur. Ergenlik öncesi uterusun yüksekliği 3, 5 cm'nin altında iken, ergenlikteki uterus yüksekliği 5-8 cm'ye ulaşır. Ergenlikte over boyutları da artar, 12 yaşındaki bir kızda 2-2, 5 ml'ye ulaşır (47). Biyokimyasal olarak klinik bulgulardan önce LH, FSH, östrodiol düzeylerinin yükselmesi önemlidir. Kemik olgunlaşmasını gösteren el bilek grafisi ve over, uterus boyutlarını ölçen ultrasonografi ergenliğin laboratuvar kanıtları olarak kullanılmaktadır (34, 35).

Büyüme hızı 4 yaşından sonra iki cinste yılda 5-6 cm'dir ve adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasında mini bir boy sıçraması olur. Boy uzunluğu ergenlik başlangıcında erişkin boyun yaklaşık % 80'i iken ergenlik sonunda % 99'una ulaşır. Kızlarda erken ergenlik döneminde büyüme atağı olur. Lineer büyüme hızının piki genellikle meme evre 2'de (11-12 yaşları arasında) görülür (48). Ergenlikteki büyüme atağının olduğu dönemde kızlarda büyüme hızı 7-8 cm/Yılı'dır ve menarştan ortalama 1, 3 yıl önce görülür. Ergenlikteki büyüme atağı cinsiyet hormonları ve onların uyardığı büyüme hormonu ile oluşmaktadır. Menarşta nihai boyun %97, 5'ine ulaşılmıştır ve menarş sonrası boy uzaması ortalama 4-6 cm'dir. Kızlar ergenlik boyunca 10-15 cm uzar ve büyüme yaklaşık 16 yaşında durmaktadır. Kemik mineral yoğunluğundaki artış boy, ağırlık, yaş, cins steroidleri, büyüme hormon düzeyleri ve vücut kitle indeksi ile bağlantılıdır. Ergenliğin başlama yaşı kronolojik yaştan çok kemik yaşı ile koreledir. Çoğu kızda kemik yaşı 12, 5 iken ergenlik başlamakta ve kemik yaşı 13-14 olduğunda menarş görülmektedir. Ortalama menarş yaşı 12, 5-13 yaştır. Menarş sonrası ilk 2 yılda menstrüel periyodlar %55 oranında düzensiz ve anovulatuvar özellik gösterir (41).

Ergenliğe girme yaşı üzerine ırk, etnik özellikler, yaşam şartları, yüzyılın eğilimi ve cinsiyet gibi çeşitli faktörler etkilidir. Kızlarda ergenliğin normal başlama yaşı 8-13 yaştır. Kalıtım ergenliğin başlama yaşını etkileyen en önemli faktördür. Tek yumurta ikizlerinde, anne-kız ikilisinde ergenlik başlama yaşının benzer olması, siyahlarda beyazlara göre ergenliğin daha erken başlaması kalıtımın gerek bireyler, gerekse ırk ve toplumlar arası farklılıkları belirlediğini göstermektedir. Hastalıklar, araya giren fiziksel ve psikososyal durumlar ergenliğin başlamasını etkileyebilir. Malnütrisyon ve kronik hastalıklarda ergenlik gecikirken, hafif-orta derecede obezitede ergenlik erkene kayar, ağır obezitede ise ergenlik gecikir. Yaşam koşullarının iyileşmesi

ile ergenlik başlama yaşı erkene kayar. Telarş başlaması menarşa kadar geçen süre ortalama olarak $2, 3 \pm 1, 0$ yıldır fakat 6 yıla kadar uzayabilir (41).



Şekil 2.3. Kızlarda ergenlik gelişim basamakları(7).

Yaşam koşullarının iyileşmeye başlaması ile ergenlik başlama yaşının erkene kaydığı bilinmektedir. Genel olarak 19. ve 20. Yüzyıl ortası aralarında her 10 yıl başına menarş yaşı yaklaşık 0, 3 yıl erkene kaymaktadır. Yapılan çalışmalarda batı ülkelerindeki menarş yaşındaki erkene kayma durmuş gibi gözükmele birlikte gelişmekte olan ülkelerde halen erkene kayma sürmektedir. Batı toplumlarında ve Amerika Birleşik Devletlerin menarş yaşındaki erkene kayma durmakla birlikte de meme tomurcuklanmasındaki erkene kayma sürmektedir. Menarş yaşının değişmeden meme tomurcuklanmasının erkene kayması daha çok çevresel etkenler nedeniyle olabilir (3, 5, 51, 52).

2.5. Erken Ergenlik

Ergenliğin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2, 5 standart deviasyon daha erken başlaması EE olarak

tanımlanır. Diğer bir tanımla ikincilcins karakterlerin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce başlaması EE'tir. Ayrıca kız çocukların 10, 5 yaşından önce menstrüasyonunun başlaması EE için diğer bir kriterdir. EE'e kız çocuklarında erkek çocuklarından daha sıktır (45).

EE gerçek (santral-gonadotropin bağımlı) veya yalancı (periferik-gonadotropinden bağımsız) olabilir. Gerçek EE hipotalamushipofiz- gonad aksının çalışması sonucu salınan cinsiyet steroidleri ile gerçekleşirken, yalancı EE'te aks çalışmaz ve cinsiyet steroidlerinin kaynağı farklıdır. Gerçek EE, yalancı EE'ten beş kat daha sık görülür (53).

Tablo 2.3. Erken ergenlik sınıflaması (1)

1. Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı)
a) İdiyopatik
b) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri
c) Diğer Merkezi Sinir Sistemi Patolojileri
- Apse, ensefalit, travma
- Hidrosefali, Araknoid kist
- Kranial radyoterapi
- Kemoterapi
d) Kombine (sekonder) Erken Ergenlik
- McCune-Albright Sendromu, Konjenital Adrenal Hiperplazi
2. Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız)
a) Gonadal
- McCune-Albright Sendromu
- Familyal Testotoksikozis
- Ovaryan Tümörler-Kistler
- Leyding Hücreli Tümörler
b) Adrenal
- Konjenital Adrenal Hiperplazi
- Adrenal adenom/karsinom
c) İnsan Koryonik Gonadotropin Salgılayan Tümörler
d) Diğerleri
- Primer Hipotiroidi
3. Normal Varyant Ergenlik
a) Erken Telarş
b) Erken Pubarş

2.5.1. Santral Gerçek Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımlı)

Kızlarda SEE olgularının yaklaşık %95'i idiyopatik ve normal ergenlikmekanizmasının erken aktivasyonu ile ilişkilidir. HHG aktivasyonu devam ettiğinden ergenlik gelişimi ilerleyici olarak devam eder ve büyüme atağı görülür. Çoğu vaka sporadik iken, nadiren ailesel olabilir. Hastalarda normal menstrüel sikluslar ve hatta gebelik görülebilir (54).

Tanı için klinik bulguların yanında HHG eksenin aktivasyonunu gösteren laboratuvar desteğigerekmehtedir. Tanıda cinsiyet steroidleri (kızlarda östrodiol, erkeklerde testosteron) ve gonadotropin düzeyleri ölçülür. Gerçek EE olan çocukların cinsiyet steroidleri ulaşılan ergenlik evresine ve kemik yaşına uygundur. Kızlarda da östrodiol (E2) düzeyinin 12 pg/mL üzerine çıkması ergenlik lehinedir. Bazal LH düzeyi immunoflorometrik assay (IFMA) ile $\geq 0,6$ mIU/mL ve immunokemiluminometrik assay (ICMA) ile $\geq 0,3$ mIU/mL ise ergenlik düzeyindedir. Kesin tanı için GnRH uyarısına LH ve FSH düzeyleri değerlendirilmelidir. Test için sabah damar içi yolla 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (maksimum 100 μg) LHRH uygulanır ve 20-30 dakika ara ile 2 kez LH ve FSH için örnekler alınır. Uyarıya LH baskın yanıt santral EE için tanı koydurucudur. Kızlarda uyarılmış LH düzeyi IFMA ile >6 mIU/mL ve ICMA ile >5 mIU/mL ise ergenlik kabul edilir. Bu testte uyarılmış FSH düzeylerinden çok LH/FSH oranı önemlidir. Santral EE' de LH/FSH >1 'dir. Bu oran kızlarda IFMA ile $>0,3$ olarak kabul edilir. İzole erken telarşlı olgularda ise FSH baskın yanıt vardır. EE olgularında izole erken telarşlı olgulardan farklı olarak kemik yaşı en az 1 yıl kadar ileridir (55, 56, 57). Altı yaşından küçük kızlarda veya organik sebepler açısından riskli veya nörolojik semptom ve bulguları olan veya hızlı seyirli SEE'te hipofiz MR çekilmesi gerekmektedir (58).

Periferik kaynaklı endokrin bozukluklara bağılı artmış somatik büyüme ve ilerlemiş kemik yaşı ile santral aks tetiklenerek SEE oluşabilmektedir (59, 60).

2.5.2. Periferik/Yalancı Erken Ergenlik (Gonadotropin bağımsız)

Kızlarda inkomplet EE'in en sık sebebi normal varyant olan erken telarş ve erken pubarştır. Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi sıklıdır. İzole erken menarş nadirdir ve geçici ovaryan aktiviteyle ilişkilidir (61).

McCune Albright sendromunda (klasik olarak vücutta sütü-kahve renkli lekeler, polioototik fibröz displazi ve periferik EE üçlüsü ile tanınır) inkomplet izoseksüel EE görülür. Bu sendromda G proteininin α -subünitinde aktive edici mutasyon sonucu adenilat siklaz aktive olur. Genellikle kızlarda görülür ve overlerde otonom fonksiyonlu luteinize foliküler kistler vardır. Ayrıca LH, FSH, GH ve/veya prolaktin salgılayan hipofizer adenomlar, otonom multinodüler hiperplaziye bağılı cushing sendromu ve hipertiroidi de görülebilir.

İzoseksüel EE yapan en sık kitle iyi huylu over foliküler kistlerdir. İkinci en sık sebep ise granüloza hücreli tümördür, HCG, AMH ve inhibin salgırlar ve genelde iyi huyludurlar (62-64). Hipotiroidide oluşın hiperprolaktinemi overyan LH reseptörlerinde artış ile HCG'ye östrojen ve progesteron yanıtını arttırır. Çalışmalarda hipotiroidide hiperpolaktineminin düzeltilmesiyle ovaryan kist formasyonunda düzelme olması da hiperprolaktineminin overlerin gonadotropinlere duyarlılığını arttırdığını gösterir (65). İzole LH yüksekliğinde hafif virilizasyona bağılı heteroseksüel EE görülebilir (66). Leydig-Sertoli hücreli tümör gibi maskülinize edici over tümörlerinde testosteron ve androstenodion yüksektir (67). Tekomalar (luteoma) çocuklarda nadir olup genellikle iyi huyludur. Disgerminomlarda interstisyel hücreler varsa virilizasyona yol açabilir (68).

2.6. Normal Varyant Ergenlik

2.6.1. Erken Telarş

Kızlarda masum erken telarş (ET) genelde 2 yaşından önce görülür. Tek ya da iki taraflı izole meme dokusu gelişimi olarak tanımlanır. Ergenliğin diğır bulguları yoktur. Somatik gelişim hızlanmamıştır. Kemik yaşı normaldir (69). Yaklaşık 1-2 yıl sonra kendiliğinden düzelmektedir. Sıklıkla 3-5 yaşına kadar devam eder ve nadiren ilerleme göstermektedir. Dört yaşından sonra nadir görülür. Normal büyüme hızı ve meme gelişimindeki minimal ilerleme bu durumu diğır nedenlerden ayırır (70). Over folikül kistlerinden geçici östrojen salgılanması, adrenal öncülerden östrojenlerin yapımında artış ve HHG eksenin geçici aktivasyonu olası mekanizmalardır (71). ET tanılı olgularda pelvis ultrasonografisinde over mikrokisti görülme sıklığının artmıştır. Ancak bu artış

bazal gonadotropin veya östradiol düzeyleriyle ilişkili değildir. Abartılı telarş olgularında over kistleri tanımlanmıştır ve bu durumun nedeni iyi bilinmemektedir. FSH baskın gonadotropin uyarıları östrojen salgılayan küçük kistlerin oluşumunu uyarabilir bu da ET klinik tablosuna yol açabilir (72).

2.6.2. Erken Adrenarş

Kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce diğer ergenlik bulguları olmadan aksiller kıllanma olsun veya olmasın pubis kıllanmasının gelişimidir. Genelde 3 ve 8 yaşları arasında sık görülür ancak 6 aylıkken görülen vakalar vardır. Nedeni açıklanamamakla birlikte kızlarda daha sıktır. Kız/erkek oranı: 10/1'dir. Afrika-Amerikalı ırkta daha sıktır. Obezitesi olanlarda erken adrenarş (EA) daha sık gözlenmiştir (73-75). EA genellikle adrenal bezlerin izole uyarılmasına bağlı olarak gelişmektedir. Dihidroepiandrosteron (DHEA), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), androsteron sülfat (AS) ve testosteron (T) düzeyleri yaşa uygun değerlere göre yüksek, ancak ergenlik evrelemesine göre beklenen sınırlardadır (73). Adrenarş ile birlikte 17, 20 liyaz aktivitesi ve 17 alfa hidroksilaz aktivitesi artışı sonucunda serum DHEA ve DHEA-S artışı olur. Serumdaki düzeyin 40 µg/dl'nin üstüne çıkması adrenarşın laboratuvar göstergesidir. Bazı olgularda adrenarş abartılı da olabilmekte düzey 200µg/dl'ye kadar yükselebilmektedir (76). Androjen üretiminin arttığı KAH (basit virilizan ve non klasik 21 hidroksilaz eksikliği) adrenal bezin ve overlerin androjen salgılayan tümörleri erken pubarşlı olgularda ilk dışlanması gereken durumlardır (77). KAH'a neden olan enzim eksikliklerinin kısmi olanları (21 alfa hidroksilaz ve 3β hidroksisteroid dehidrogenaz eksiklikleri) kendini ilk erken pubarş şeklinde gösterir. Bu olgularda hem somatik büyüme hem de kemik yaşında ilerleme hızlanmıştır. Bu nedenle bu olgularda DHEA-S, T ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyi ölçümleri de yapılmalıdır (60). Masum erken pubarşta DHEA-S yüksek iken, T ve 17-OHP normaldir. Erken pubarşta kliteromegali olmaz. Arada kalınan olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi yapılır. Masum erken pubarşlı olgularda ergenlik normal zamanında başlar. Nihai boyları genetik ile uyumludur. Ancak ergenlik öncesi büyüme tempoları hızlanmıştır. Bu durum normal ergenliğin başlangıç ve ilerlemesini etkilemez ancak bazı olgularda hemen peşinden gonadarş

gelişebilir. Bu nedenle olgular 4-6 aylık aralarla izlenmelidir (1). Kemik yaşındaki ilerleme boy yaşı ile uyumludur (73).

2.6.3. Erken Menarş

Erkentelarş ve adrenarştan daha nadirdir. İzole vajinal kanaması olan kızlarda vulvovajinit, yabancı cisim, cinsel ilişki, sarkoma botryoides, üretra prolapsusu dışlandıktan sonra tanı konmalıdır. İdiyopatik erken menarşlı kızlarda 1-3 kez kanama olur, eş zamanlı olarak ergenlik başlar ve menstruel sikluslar normal seyreder. Gonadotropinlerin kandüzeyleri normaldir. Östradiol seviyeleri artmıştır. Ultrasonografide ovarian foliküler kistler görülebilir (78).

2.7. Endokrin Bozucuların Ergenlik Üzerine Olan Etkisi

2.7.1. Endokrin Bozucular Tanım

Endokrin sistemin gelişim ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımları olarak tanımlanabilir. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki ederler. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de bulunabilirler (79, 80). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kız çocuklarında menarş yaşı değişmemekle birlikte, ergenliğin başlama yaşının önceki yıllara göre yaklaşık 1-2 yıl erkene kaydığını gösterilmiştir. Ergenliğin erken başlamasındaki tetiği çeken mekanizma halen net değildir. Ancak, bu durumun genetik, hormonal ve çevresel etkenlerin karmaşık bir ilişkisinden ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Çevresel etkenlerden endokrin bozucu kimyasallar son zamanlarda yoğun olarak suçlanmaktadır (81-83).

2.7.2. Endokrin Bozucuların Etki Mekanizmaları

Endokrin bozucular; hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını değiştirebildikleri gibi, hedef hücredeki etkilerini de değiştirebilmektedirler. Bu etkilerin bir veya bir kaçı da birarada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular, tüm etkilerin toplamına göre görülür (84).

Endokrin bozucular intrauterin döneme etki ederek konjenital malformasyonlara yolaçabildiği gibi postnatal dönemde üreme, immunsistem ve tiroid fonksiyonlar üzerine de olumsuz etki gösterebilirler. EB'lar hormonların yapımını, salınımını, transportunu veya yıkımını reseptör veya postreseptör aktivasyon yoluyla etkileyerek; östrojenik, antiöstrojenik, antiandrojenik veya androjenik etkiler ile gösterirler. Endokrin bozucuların etkileri; endokrin bozucu ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, tek veya karışım madde ile karşılaşma durumuna göre değişebilmektedir (85)

2.7.3. Sınıflandırılması

Endokrin bozucular doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi, değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde bulunabilirler.

2.7.3.1. Doğal Endokrin Bozucular

Doğal endokrin bozucuların, sentetik veya endüstriyel ürünlerde bulunan endokrin bozuculara göre yarı ömürleri kısa, vücuttan kolay atılan ve dokularda birikim yapmayan özellikleri nedeniyle organizma için genellikle önemli yan etkileri yoktur. Vücutta üretilen östrojene göre oldukça zayıf etkilidirler. Doğal EB'lar içinde en iyi bilineni bitkilerde bulunan fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler yoğun ve bol miktarda alındıklarında östrojenik, düşük konsantrasyonlarda ise antiöstrojenik etki göstermektedirler (80, 82, 86, 87).

2.7.3.2. Sentetik Endokrin Bozucular

Sentetik endokrin bozucular, endüstriyel alanlarda, tarım alanlarında, evlerde kullanılan değişik kimyasalların içinde bulunmaktadır (88-90). Sentetik endokrin bozucular içinde güçlü östrojenik aktiviteye sahip maddelerden biri de dietilbesterol (DES)'dur. Dietilbesterol, 1938 yılında üretilmeye başlanmıştır. Ucuz ve kolay elde edilebilir olduğu için Amerika ve Avrupa'da toksemilerde, erken doğum tehditlerinde ve fetalölümlerin önlenmesinde kullanılmıştır. Gebelik sırasında DES'e maruz kalan gençkadınların kız çocuklarında, vajinal berrak hücreli adenokarsinombildirilmiştir. Bu kanserin

oluşumunda DES önemli bir faktör olmasından dolayı piyasadan kaldırılmıştır. Amerika ve Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda, DES'e maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı ve intrauterin maruz kalan kız bebeklerde serviks kanseri, ovaryan germ hücreli kanser, serviko-vajinal displazi ve vajinal berrak hücreli adenokarsinomugörülmüştür. İntrauterin maruz kalan erkek bebeklerde ise minör ürogenital anomali ve testis kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Temizlik maddeleri, fungusitler, pestisitler, herbisitler, boyalar, plastikler veçözücüler gibi endüstriyel organik kimyasalların da endokrin bozucu olma potansiyelivardır. Bunlardan PCB'ler, dioksinler ve benzo-pirenler endokrinbozucu olarak bilinmektedir. Bu maddelerin birçoğu yağda çözünebilme özelliğiile yağ dokusunda birikmeleri nedeniylevücutta uzun süre kalırlar, doğal endokrin bozuculara göre organizmada daha zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar (80, 91-93). Endokrin bozucuların organizma için etkileri her zaman benzer değildir. Düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösterirken, yüksek dozlarda androjen reseptörlerine bağlanarak anti-androjenik etki göstermektedir (79). Endokrin bozucular aynı anda birçok sistemi etkileyebilir. Zayıf bir östrojenik madde olan genistein hem genital sistem üzerinde hem de tiroid patolojilerin etiolojisinde de rol alır. Bu nedenle, endokrin bozucunun etkisinin anlaşılmasında, aynı anda birçok sistemi etkileyebildikleri unutulmamalıdır (94). Erken ergenlik gelişiminde EB'ların rolü konusunda hayvanlar ve insanlar üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Endokrin bozucularınEE bulguları oluşturma mekanizmaları, reseptör düzeyinde östrojenik, antiandrojenik etki veya GnRH üretimini arttırma yolu ile olabilir (81-83, 86, 87, 89, 90).

2.7.4. Poliklorlu Bifeniller

2.7.4.1. Poliklorlu Bifenillerin Tanımı

Endüstriyel kullanım amacıyla 1930'lu yıllardaüretilmeye başlanan aromatik, sentetik kimyasallardır. Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça stabil maddelerdir. Kapasitatör, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında yanmayı ve enerji kaybını önlemek amacıyla kullanılır. Bugüne kadar üretilmiş olan PCB

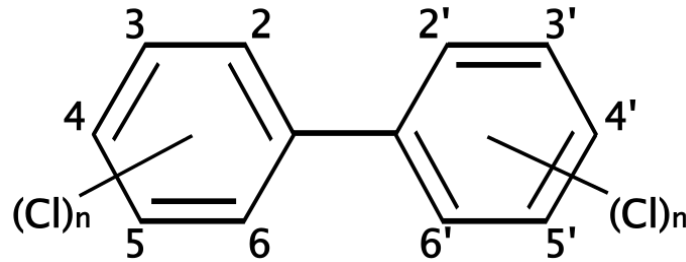
bileşiklerinin%50'si kapasitör ve transformatörlerde, % 30'u plastikleştirici materyaller, %15'i ısı transfer sıvıları%12'si hidrolik akışkanlar ve çeşitli kayganlaştırıcılar, mürekkepler, yapıştırıcılarda kullanıldığı tahmin edilmektedir. Özellikle kapalı sistemler olan transformatörlerde ve büyük kondansatörlerde yalıtımı sağlamak amacıyla ve ısı transferinde, hidrolik sistemlerde kullanılmaktadır. Açık sistemlerde ise makine ve biçimlendirici yağların içeriğinde, plastik üretiminde ve yapıştırıcılarda, boya katkı maddeleri ve karbon kopya kağıtlarında mürekkep solventi olarak kullanılmıştır. Tüm dünyada1989 yılından itibarenüretiminin 1.5 milyon tondan fazla olduğu düşünülmektedir. En fazla üretim 1970 yılında 33. 000 ton ile ABD'de başlıca kapasitör ve transformatörlerin yapımında olmuştur. (97). Türkiye'de PCB üretimi yapılmamıştır. Ancak pekçok sanayi ekipmanı içerisinde ithal edildiği bilinmektedir. AyrıcaBirleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP) ve Global Çevre Ajansı (GEF) tarafından Avrupa'yı da içine alan modelleme çalışmalarındaTürkiye'ye hava yoluyla Avrupa'dan PCB'lerin taşındığı bildirilmiştir. Meijer ve ark. 'nın (98) çalışmasında tüm dünya PCB üretiminin %86'sının Türkiye'nin de içinde bulunduğu 30 – 60 derece kuzey enlemler arasında olduğunu ve toprakta en yüksek PCB derişimlerinin de aynı enlemler arasında olduğunugöstermiştir. Aynı çalışmada Antalya civarındaki işlenmemiş topraktan alınan numunede pek çok PCB bileşiğinin ölçülebilir düzeyde olduğu ve numunelerdeki PCB bileşiklerinin derişimlerinin ortalamanın %5–15'i civarında olduğu belirtilmiştir. Çevresel ortamlarda uzun süre bozunmadan kalabilirler. Hava, su, sediment, toprak, bitkilerde birikip canlıların yağlı dokularında artan konsantrasyonlarda birikirler. Kullandıkları alanlardan buharlaşarak hava akımları ile uzak mesafelere taşınabilirler (99). Lipofilik özellikleri ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle besin zincirinde birikerek çevresel kontaminasyona neden oldukları ve insan sağlığını tehdit etmeye başladıkları anlaşıldığından konuyla ilgili yasaklamalar gündeme gelmiştir.

Devletlerarası Kimyasal Güvenlik Forumu 1996 yılında imzalanmış ve 12 adet kalıcı organik kirletici (KOK) için acil küresel önlem alınması gerektiği bildirilerek konuyla ilgili tavsiye kararları alınmıştır. UNEP karar numarası 19/13C ile Küresel Kalıcı Organik Kirleticiler ve Stockholm anlaşmasının şekillendirilmesi için Hükümetlerarası KOK Değerlendirme Komitesini 1997 yılında kurmuştur. Stockholm Sözleşmesi Konferansı129 ülkenin katılımı

ile 2001 yılında yapılmış ve Türkiye'nin de dahil olduğu 92 ülke sözleşmeyi imzalamıştır. Sözleşme Mayıs 2004'te yürürlüğe girmiş olup 2014 yılı itibarı ile 179 ülke taraf olmuş, 152 ülkede yürürlüğe girmiştir. Stockholm Sözleşmesinin amacı olan 1. maddesi "İnsan sağlığını ve çevreyi Kalıcı Organik Kirleticilerden korumak"tır, bu nedenle sözleşmeye taraf olan ülkeler KOK'ların azaltılması ve tamamen ortadan kaldırılması için gerekli önlemleri almakla yükümlüdürler (100). Uzun yıllardır üretimi yasak olmasına karşın bu kimyasallara biyolojik sistemlerde halen rastlanmaktadır. Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede PCB kontaminasyon alanları bulunmaktadır. Ülkemizde PCB'lerin en belirgin kaynakları trafolar, Adana'da bulunan bir hava üssü, bazı petrol tesisleri, atık yakma tesisleri, diğer bazı bölgelerdeki demir çelik tesisleri ve yakılan çöplüklerdir. Ülkemizde PCB bileşiklerinin endüstrideki kullanım boyutu tam olarak bilinmemesine rağmen, İzmir ve İzmit körfezlerinin kirlenmiş olduğuna dair bulgular vardır. Türkiye genelinde halen 250 ton PCB bileşiğinin çeşitli termik ve hidroelektrik santrallerde, 180 adet trafo ve 2202 adet kapasitörde kullanımda olduğu ve 10 tona yakın kimyasal maddenin de stok halinde saklandığı raporlanmıştır (101-104). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (US-EPA) tarafından içme sularında 0,5 ppb ($\mu\text{g/L}$) üzerinde bulunmaması gerektiği bildirilmiştir (105).

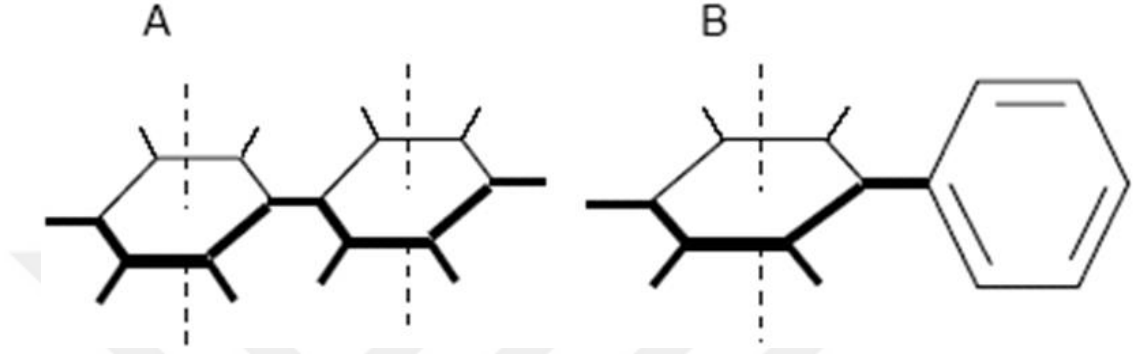
2.7.4.2. Poliklorlu Bifenillerin Kimyasal Yapıları

Her biri altı karbon atomu içeren iki benzen halkasından oluşan bir molekül olan bifenile bağlı 1 ile 10 klor atomundan oluşan organik bileşiklerdir. Tüm PCB'lerin kimyasal formülü şöyledir: $\text{C}_{12}\text{H}_{10-x}\text{Cl}_x$. (106)



Şekil 2.4. PCB'lerin kimyasal yapısı (106).

Klor iyonlarının bağlanma yeri ve sayıları nedeniyle, teorik olarak 209 farklı PCB bileşeni üretilir. PCB bileşenleri, klor atomlarının bağlanma pozisyonuna göre iki farklı grupta sınıflandırılırlar. Orto- pozisyonuna bağlı klor atomu yoksa planar (yere paralel) (Şekil 2. 5A), var ise non-planar (yere dikey) (Şekil 2. 5B). Planar veya non-planar özellik, PCBlerin biyolojik etkilerinin derece ve yönünü belirlemede etkili olabildiğinden önemlidir.



Şekil 2.5. Planar (A) ve non-planar (B) PCB'lerin kimyasal yapıları (109).

Poliklorlu bifenillerin planar ve non-planar özelliklerinin yanı sıra bifenil halkası üzerinde bulunan klor iyonu sayısı da bu maddelerin biyolojik etki derecelerini değiştirmektedir. Daha az klorlu bileşenlerin sudaki çözünürlükleri daha fazladır ve daha kolay buharlaşabilirler. Yüksek kaynama noktasına sahiptirler (170–380 °C). Ticari kullanımda 130 alt tür tanımlanmıştır. Ballschmiter ve Zell (107) tarafından non-orto, mono-orto ve di-orto yapılarına göre PCB lere numaralandırma sistemi geliştirilmiş ve International Union of Pure ve Applied Chemistry (IUPAC) tarafından numaralandırılmıştır (örneğin PCB 153) .

Tablo 2.4. Tüm PCB konjenerlerinin IUPAC numaralarıveklor atom pozisyonları (108).

No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure	No.	Structure
1	2	56	2,3,3',4'	111	2,3,3',5,5'	166	2,3,4,4',5,6
2	3	57	2,3,3',5	112	2,3,3',5,6	167**	2,3',4,4',5,5'
3	4	58	2,3,3',5'	113	2,3,3',5',6	168	2,3',4,4',5',6
4	2,2'	59	2,3,3',6	114**	2,3,4,4',5	169*	3,3',4,4',5,5'
5	2,3	60	2,3,4,4'	115	2,3,4,4',6	170***	2,2',3,3',4,4',5
6	2,3'	61	2,3,4,5	116	2,3,4,5,6	171	2,2',3,3',4,4',6
7	2,4	62	2,3,4,6	117	2,3,4',5,6	172	2,2',3,3',4,5,5'
8	2,4'	63	2,3,4',5	118**	2,3',4,4',5	173	2,2',3,3',4,5,6
9	2,5	64	2,3,4',6	119	2,3',4,4',6	174	2,2',3,3',4,5,6'
10	2,6	65	2,3,5,6	120	2,3',4,5,5'	175	2,2',3,3',4,5,6
11	3,3'	66	2,3',4,4'	121	2,3',4,5',6	176	2,2',3,3',4,6,6'
12	3,4	67	2,3',4,5	122	2',3,3',4,5	177	2,2',3,3',4',5,6
13	3,4'	68	2,3',4,5'	123**	2',3,4,4',5	178	2,2',3,3',5,5',6
14	3,5	69	2,3',4,6	124	2',3,4,5,5'	179	2,2',3,3',5,6,6'
15	4,4'	70	2,3',4',5	125	2',3,4,5,6'	180***	2,2',3,4,4',5,5'
16	2,2',3	71	2,3',4',6	126*	3,3',4,4',5	181	2,2',3,4,4',5,6
17	2,2',4	72	2,3',5,5'	127	3,3',4,5,5'	182	2,2',3,4,4',5,6'
18	2,2',5	73	2,3',5',6	128	2,2',3,3',4,4'	183	2,2',3,4,4',5',6
19	2,2',6	74	2,4,4',5	129	2,2',3,3',4,5	184	2,2',3,4,4',6,6'
20	2,3,3'	75	2,4,4',6	130	2,2',3,3',4,5'	185	2,2',3,4,5,5',6
21	2,3,4	76	2',3,4,5	131	2,2',3,3',4,6	186	2,2',3,4,5,6,6'
22	2,3,4'	77*	3,3',4,4'	132	2,2',3,3',4,6'	187	2,2',3,4',5,5',6
23	2,3,5	78	3,3',4,5	133	2,2',3,3',5,5'	188	2,2',3,4',5,6,6'
24	2,3,6	79	3,3',4,5'	134	2,2',3,3',5,6	189**	2,3,3',4,4',5,5'
25	2,3',4	80	3,3',5,5'	135	2,2',3,3',5,6'	190	2,3,3',4,4',5,6
26	2,3',5	81	3,4,4',5	136	2,2',3,3',6,6'	191	2,3,3',4,4',5',6
27	2,3',6	82	2,2',3,3',4	137	2,2',3,4,4',5	192	2,3,3',4,5,5',6
28	2,4,4'	83	2,2',3,3',5	138	2,2',3,4,4',5'	193	2,3,3',4',5,5',6
29	2,4,5	84	2,2',3,3',6	139	2,2',3,4,4',6	194	2,2',3,3',4,4',5,5'
30	2,4,6	85	2,2',3,4,4'	140	2,2',3,4,4',6'	195	2,2',3,3',4,4',5,6
31	2,4',5	86	2,2',3,4,5	141	2,2',3,4,5,5'	196	2,2',3,3',4,4',5,6'
32	2,4',6	87	2,2',3,4,5'	142	2,2',3,4,5,6	197	2,2',3,3',4,4',6,6'
33	2',3,4	88	2,2',3,4,6	143	2,2',3,4,5,6'	198	2,2',3,3',4,5,5',6
34	2',3,5	89	2,2',3,4,6'	144	2,2',3,4,5',6	199	2,2',3,3',4,5,6,6'
35	3,3',4	90	2,2',3,4',5	145	2,2',3,4,6,6'	200	2,2',3,3',4,5',6,6'
36	3,3',5	91	2,2',3,4',6	146	2,2',3,4',5,5'	201	2,2',3,3',4',5,5',6
37	3,4,4'	92	2,2',3,5,5'	147	2,2',3,4',5,6	202	2,2',3,3',5,5',6,6'
38	3,4,5	93	2,2',3,5,6	148	2,2',3,4',5,6'	203	2,2',3,4,4',5,5',6
39	3,4',5	94	2,2',3,5,6'	149	2,2',3,4',5',6	204	2,2',3,4,4',5,6,6'
40	2,2',3,3'	95	2,2',3,5',6	150	2,2',3,4',6,6'	205	2,3,3',4,4',5,5',6
41	2,2',3,4	96	2,2',3,6,6'	151	2,2',3,5,5',6	206	2,2',3,3',4,4',5,5',6
42	2,2',3,4'	97	2,2',3',4,5	152	2,2',3,5,6,6'	207	2,2',3,3',4,4',5,6,6'
43	2,2',3,5	98	2,2',3',4,6	153	2,2',4,4',5,5'	208	2,2',3,3',4,5,5',6,6'
44	2,2',3,5'	99	2,2',4,4',5	154	2,2',4,4',5,6'	209	2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'
45	2,2',3,6	100	2,2',4,4',6	155	2,2',4,4',6,6'		
46	2,2',3,6'	101	2,2',4,5,5'	156**	2,3,3',4,4',5		
47	2,2',4,4'	102	2,2',4,5,6'	157**	2,3,3',4,4',5'		
48	2,2',4,5	103	2,2',4,5',6	158	2,3,3',4,4',6		
49	2,2',4,5'	104	2,2',4,6,6'	159	2,3,3',4,5,5'		
50	2,2',4,6	105**	2,3,3',4,4'	160	2,3,3',4,5,6		
51	2,2',4,6'	106	2,3,3',4,5	161	2,3,3',4,5',6		
52	2,2',5,5'	107	2,3,3',4',5	162	2,3,3',4',5,5'		
53	2,2',5,6'	108	2,3,3',4,5'	163	2,3,3',4',5,6		
54	2,2',6,6'	109	2,3,3',4,6	164	2,3,3',4',5',6		
55	2,3,3',4	110	2,3,3',4',6	165	2,3,3',5,5',6		

* non-orto konjener; ** mono-orto konjener; *** di-orto konjener.

Poliklorino bifeniller ısıya, asit, baz ve diğer kimyasal bileşiklere dayanıklıdır. Elektrik yalıtım özellikleri fazladır. Pek çok çözücü solventte ve yağlarda iyi çözünürler. Yavaş bir şekilde hem aerobik hem de anaerobik yollarla yıkılırlar. Yüksek derecede klorlu, aynı zamanda da oldukça hidrofobik ve stabil olan PCB bileşenleri anaerobik olarak (klor çıkararak), daha hafif klorlu olanlar ise aerobik yolla yıkılırlar. Bazı tanımlanamamış bakteri türleri PCB'lerin klor bileşenlerini çıkararak enerji elde edebilmektedir. Ancak bu bakteri türleri sadece meta- ve para- pozisyonlardan klor sökebilmekte bu da yalnızca bileşenlerin profillerinde değişiklik yapmakta ve böylece bileşenler daha düşük klorlu bir şekle dönüşmektedirler. Poliklorlu bifenil bileşenlerinin konsantrasyonları eşik bir değere ulaştığında anaerobik yıkım mekanizması durmaktadır (108). Özellikle düşük klorlu PCB'ler karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından katabolize edilir, düşük klorlu (110). İnsanlarda farklı PCB bileşenlerinin yarılanma ömürleri farklıdır. Düşük klorlu bileşenler günler ya da saatler içinde yarılanırken daha fazla klorlu bileşenler için bu zaman on yıl ya da daha fazla olabilmektedir. Sinkkonen ve Paastavirta (111) herhangi bir ayırım yapmadan insan vücudunda bulunan PCB'lerin yarı ömürlerinin 7-10 yıl arasında olabildiğini bildirmiştir. Poliklorlu bifenillerin %90'ı oral, %10'u inhaler, transplasental, dermal absorpsiyon yoluyla alınır. Sindirim yoluyla maruziyet, kontamine olmuş balıkların ve yağdan zengin hayvansal gıdaların tüketimiyle olmaktadır. Yüksek klorlanmış PCB bileşiklerine mesleki aktiviteler sırasında sürekli maruz kalınması dermal absorpsiyon riskini artırabilir. Kontamine olmuş suda uzun süre yüzülmesiyle sudaki PCB'lerin absorbe edilebileceği bildirilmiştir. Anne sütündeki PCB konsantrasyonlarıyla, aynı annelerin 42 aylık çocuklarında plazma ve beyin omurilik sıvısı değerlerinin önemli derecede benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (110). Büyüklüğü < 0. 05–20 µm olan partiküllerin kullanıldıkları bölgelerden kolayca buharlaşabilme ve atmosferde uzun mesafeler boyunca taşınabilme özelliği vardır. Amerika'da yapılan bir çalışmada tespit edilen PCB'lerin % 92'si buhar fazında saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada klorlanma derecesi düşük PCB'lerin filtrelenmiş havada dominant, klorlanma derecesi düşük olanların aerosol ve sağanakta dominant olduğu gösterilmiştir (99).

2.7.5. Endokrin Bozucular – Ergenlik ve İnsan Çalışmaları

Blanck ve ark. (112, 113) Michigan’da endüstriyel kaza sonucu çevrenin polibromine bifenil (PBB) ile kirlendiği bölgede, hamile kadınların serumlarındaki PBB düzeyleri ile kız çocuklarının telarş ve menarş yaşlarını, anne sütü ile beslenenler ile beslenmeyenler arasında fark olup olmadığını araştırmıştır. İntrauterin yüksek konsantrasyonda PBB ile karşılaşmış kızlarda hiç karşılaşmayanlara göre 1 yıl daha erken menarş gözlenmiş, meme gelişimi açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir. Krstevska-Konstantinova ve ark. (114) ve Vasiliu ve ark. (115) 2004’de menarş yaşının doğum öncesi dönemde DDE’e maruz kalanlarda bir yıl erkene kaydığını, bu durumun DDE’nin androjen reseptörünü bloke edici etkisine veya östrojen benzeri etkisine veya aromataz enzimini arttırıcı etkisine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İntrauterin dönemde DDT/DDE ile yüksek miktarda karşılaşan kızlarda anlamlı şekilde menarşın 1 yıl erken gözleendiğini saptamışlardır. Çin’de tekstil işçilerinde yapılan bir çalışmada ise serum DDT/DDE konsantrasyonları ile erken menarş yaşı arasında ilişki bulunmuştur (116). Colon ve ark. (117)2000 yılında çocuk endokrinologların 1979’dan beri erken meme gelişimi olan hasta sayısında artma olduğu konusunda alarma geçmiş olduklarını ve 6580 erken ergenliği olan vakanın %71’inde erken meme gelişiminin rapor edildiğini saptamışlardır. Kırkbir prematüre telarşlı hasta ve 35 kontrol grubunda, pestisitler ve metabolitleri, fitalat ester ailesinin bazı bileşikleri çalışıldığında, erken meme gelişimi olanlarda serum fitalat ve fitalat esterleri (DEHP gibi) kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Sonuçta, fitalatların invitro östrojenik ve anti-androjenik etkilerinin bu durumdan sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak McKee (118) ölçülen fitalat düzeylerinin vinil laboratuvar malzemeleri ile kontamine kanlara bağlı olabileceğini, insan vücudunda fitalat esterlerinin hızla mono esterlere metabolize olduğunu, bu nedenle bu metabolitlerin invitro değerlendirmelerde aktif olmadığını iddia etmiştir. Özet olarak, doğum öncesi PBB ve DDE ile karşılaşma, ergenlikte DDE ile karşılaşma, ergenlik öncesi fitalat ile karşılaşma ergenlik bulgularının erkene kayması ile ilişkili bulunmuştur. İtalyanın Seveso bölgesinde 1976 yılında 2, 3, 7, 8 tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)’e kazara aşırı maruziyet gelişmiştir. Bu bölgede Warner ve ark. (119) yaptıkları çalışmada, menarş yaşında

belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Gladen ve ark. (120) 2000 yılında Kuzey Carolina’da yaptıkları bir çalışmada, doğum öncesinde PCB ve DDE’ye maruziyetin ergenlik başlama yaşı ve menarş yaşında belirgin değişiklik yapmadığı gösterilmiştir.

Endokrin bozucuların endokrin fonksiyonları bozabilmesi için maruz kalınan doz, süre ve yaş kadar karşılaşma zamanında büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır. Ayrıca tek bir kimyasal maddebirden çok endokrin sistem bozukluğu yapabilmektedir. Bugüne kadar çeşitli EB’ın ergenlik gelişimi üzerine yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, daha birçok kimyasalın ergenlik gelişimine zararlı etkileri olabilir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (121).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde idiyopatikerken ergenlik ve izole erken telarş tanısıyla izlenen 2-8 yaş arası kız çocukları seçildi (Grup 1). Sağlıklı kontrol grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Polikliniklerine başvuran herhangi bir kronik hastalığı ve ergenlik bulgusu olmayan 2–8 yaş arası kız çocukları seçildi (Grup 2). Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (Onay tarihi 29. 12. 2015 ve no:15-11/4) izin alındı.

Poliklinik randevusuna geldiklerinde ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 100 kız hastanın ebeveynlerine ve okuma yazma bilen çocuk hastalara etik kurul tarafından onaylanan onam belgeleri okutuldu, soruları cevaplandı. Çalışmaya dahil olabilmeleri için imzalı izinleri alındı. Rutin poliklinik kontrolü olarak çocuk endokrinoloji uzmanları tarafından inspeksiyon ve palpasyonla Tanner evreleme sistemine göre ergenlik muayenesi yapıldı. Antropometrik ölçümleri alındı. Her hastadan PCB'lerin çalışılması için serum ve idrar örnekleri alındı. Demografik verileri içeren anket soruları yöneltildi.

Grup 1'deki hastaların dosyalarından kemik yaşı (Greulich-Pyle kemik yaşı atlasına göre), over ve uterus boyutları, sabah bazal LH, FSH, E2 serum düzeyleri kaydedildi. Olguların pelvik ultrasonografik görüntülemelerinde over boyutlarından en uzun eksen 2. 5 cm veya 1 cm³ hacmi geçen overe sahip olan olgular ergenlikte kabul edildi, uterus boyutlarından uzun aksı 3.4 cm geçen yada endometrium ekosu 2 mm'yi geçen olgular ergenlikte kabul edildi (122). Bazal FSH, LH, E2 düzeyleri serum örneğinde elektrokemilüminesans immünassay (ECLIA) yöntemi ile Roche Diagnostic GmbH (Almanya) kitleri kullanılarak Modular Analytics E170- Roche Diagnostic GmbH (Almanya) cihazında ölçüldü. Bu kitlerde ölçüm aralıkları LH ve FSH için 0. 01-200 mIU/ml, E2 için 5. 0-4300 pg/ml olarak verilmektedir. Bazal LH değeri > 0. 6 mIU/ml olanlar gerçek EE kabul edildi. Bazal E2 düzeyleri 12 pg/ml üzeri değerleri yaş grubuna göre yüksek kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların serum ve idrar örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Serum ve idrar PCB ölçümleri Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi'nde (ARGEFAR)

yapıldı. PCB analizi için serum örneklerinde pestisitler gaz kromatografi kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile Shimadzu GC MS QP-2010 Plus (Japonya) cihazında çalışıldı. Kolon olarak Restek CL Pesticides2 (20 m, 0.18 mm i. d. 0.14 µm film thickness) kullanıldı. Kolon sıcaklığı başlangıçta 120 °C'den 45 °C/dakika ile sıcaklık 200 °C'ye çıkarıldı. Ardından 15 °C/dakika ile 230 °C, son olarak da 30 °C/dakika ile 300 °C'ye çıkarıldı ve 3 dakika beklendi. Çalışma için 1 ml serum cam tüpe alınarak 9 ml tip-1 su eklendi. SPE kartuşlar manifoldta dizildi. Sırasıyla 5 ml metanol, 5 ml MTBE ve 3 ml tip-1 su kartuştan geçirildi. Ardından serum örneği SPE kartuşa yüklendi. Örnek akış hızı 6-8 ml/dakika olarak ayarlandı. Örneğin geçirilmesinin ardından kartuş 3 ml tip-1 su ile yıkadı ve 10-15 dakika vakum altında kurutuldu. Altta toplanan ekstrakt atılarak manifoldta temiz cam tüp konuldu. 5 ml MTBE ile toplama yapıldı. Toplanan ekstrakt 40 °C banyo ısısında azot altında kuruluğa kadar uçurulduktan sonra tüpe 1 ml n-Hexane ilave edilip vorteks ile karıştırıldı. 0,45 µm PTFE filtreden süzülerek vialle alındı ve GC-MS sistemine enjeksiyon yapıldı.

İdrar örneklerinde PCB analizi için Quechers kit kullanılarak; 5-10 g numune tartıldı. 50 ml'lik teflon tüpe konuldu. Numune üzerine 10 mL, 100 ng/g Aldrin standardı (iç standart) içeren %1 lik asitlendirilmiş (asetik asit ile) asetonitril ilave edildi. Tüpün ağzı sıkıca kapatılıp yaklaşık 1 dakika el ile çalkalandı. Örneğe 6 g MgSO₄ ve 1.5 g CH₃COONa içeren hazır karışım eklendi. Tüpün ağzı sıkıca kapatılıp yaklaşık 1 dakika el ile çalkalandı. Daha sonra 5 dakika yüksek devirde vorteksde karıştırıldı. 4000 rpm de 5 dakikasentrifüjlendi. Sıvı Ekstraktı 2-8 ml si 400mg PSA ve 1200 mg magnezyum sülfat içeren 10 ml'lik hazır tüpe aktarıldı. Tüpün ağzı sıkıca kapatılıp yaklaşık 1 dakika el ile çalkalandı. Daha sonra 5 dakika yüksek devirde vortekste karıştırıldı. 4000 rpm de 5 dk. santrifüjlendi. Üst fazdan vialle filtrelenerek aktarıldı ve GC ECD/ GCMS cihazlarına verildi.

Laboratuvar kapsamında bakılan PC'ler; PCB 8, PCB 20, PCB 28, PCB 35, PCB 52, PCB 77, PCB 81, PCB 101, PCB 105, PCB 114, PCB 118, PCB 123, PCB 126, PCB 138, PCB 153, PCB 156, PCB 157, PCB 167, PCB 169, PCB 189 idi. Sonuçlar nitel ve nicel olarak değerlendirildi. Nicel tayin sınırı PCB analizinde 0,005 mg/kg'dır. (0,005 mg/kg'ın üzerindeki sonuçlar verildi.)

Sonuçların istatistiksel değeriendirilmesi SPSS 16. 0 programında, gruplar arası değeriendirme için tek yönlü varyans analizi, alt grup analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değeri 0.05 altı değerieler anlamlı kabul edildi.

Çalışma için kaynak Ege Üniversitesi Rektörlüğü'nden 16.TIP.026 no'lu proje ile sağlandı.



4.BULGULAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin polikliniğine erken meme gelişimi nedeni ile başvuran toplam 50 kız hasta mevcut idi (Grup 1). Bu grubun yaşları 2 ile 8 arasında ve ortalama $6,7 \pm 1,2$ yaş idi.

Sağlıklı gruptaki (Grup 2 n=50) olguların ise yaşları 2 ile 8 arasında ve ortalama $5,23 \pm 1,25$ yaş idi. Bu olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS' leri sırası ile $-0,20 \pm 0,26$, $-0,35 \pm 1,5$, $-0,12 \pm 1,28$ idi.

Tablo 4.1. Grup 1 ve 2'nin antropometrik değerleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)	p değeri
Vücut ağırlığı SDS	$0,72 \pm 1,35$	$-0,20 \pm 1,47$	0,008
Boy SDS	$0,77 \pm 1,40$	$-0,35 \pm 1,54$	0,12
VKİ SDS	$0,49 \pm 1,09$	$-0,12 \pm 1,28$	0,1

Tablo 4.1'de Grup 1 ve grup 2'deki olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri gösterilmiştir. Grup 1'deki olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri sırası ile $0,72 \pm 0,35$, $0,77 \pm 0,40$, $0,49 \pm 1,09$ idi. Grup 2'nin ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri sırası ile $-0,20 \pm 0,26$, $-0,35 \pm 1,5$, $-0,12 \pm 1,28$ idi.

Tablo 4.2. Olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS'lerinin yüzdeleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=50)
Ağırlık SDS*	%78	%90
Boy SDS (SD)	%76	%82
VKİ SDS (SD)	%86	%88

* = -2 +2 SDS arası normal kabul edilen hasta yüzdesi

Tablo 4.2'de Olguların ağırlık, boy ve VKİ SDS'lerinin yüzdeleri gösterilmiştir. Grup 1 ve 2 arasında boy, VKİ SDS'leri ve açısından fark yok iken grup 2'de grup 1'e göre ağırlık SDS'leri anlamlı olarak yüksek

saptanmıştır ($p<0.05$).İki grup arasında VKİ SDS'leri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmasada oransal olarak belirgin fark mevcuttur.

Tablo 4.3. Doğum zamanı ile ergenlik başlangıç zamanı arasındaki ilişki.

	Erken doğum	Zamanında doğum
Grup 1	%12	%88
Grup 2	%16	%84
p değeri	0,56	

Tablo 4.3'te Doğum zamanı ile ergenlik başlama zamanı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Zamanında doğum oranının erken ergenliğe giren çocuklarda % 88, sağlıklı kontrol grubunda % 84 olduğu görüldü. Erken doğum oranının erken ergenliğe giren çocuklarda % 12, sağlıklı kontrol grubunda % 16 olduğu görüldü. Erken ergenliğe giren çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında doğum zamanı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunamadı ($p>0.05$).

Her iki grubun anne ve baba meslekleri ile ergenlik başlama zamanı arasındaki ilişkiye bakıldığında grup 1'deki annelerin %58 i ev hanımı, %24'ü serbest meslek ve %18'i memur, babaların %66'sı serbest meslek, %34'ü memur, grup 2'deki annelerin %74 ü ev hanımı, %14'ü serbest meslek, %12'si memur, babaların ise %2'si işsiz, %78' i serbest meslek %20'si memur idi. Aile meslekleri ile ergenlik başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Sosyoekonomik durum ile ergenlik başlangıç zamanı arasındaki ilişki

	Sosyo ekonomik durum		
	Düşük	Orta	Yüksek
Grup 1	%38,8	%57,1	%4,1
Grup 2	%26	%72	%2
	p 0,294		

Tablo 4.4'te Kızlarda sosyoekonomik durum ile ergenlik başlama zamanı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Sosyoekonomik durumu belirlemek mevcut bir standardizasyonun olmaması nedeni ile oldukça zordur. Bizim çalışmamızda aylık toplam geliri 2000 TL ve altında olanlar düşük, 2000 tl-8000

TL arasında olanlar orta, 8000 TL üzerinde olanlar ise yüksek sosyoekonomik düzeyli gruplar olarak belirlenmiştir. Sosyoekonomik durum ile ergenlik başlama zamanı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5.Yaşanılan bölge ile ergenlik başlama yaşı arasındaki ilişki

	Yaşadığı yer		
	Şehir merkezi	ilçe	kırsal
Grup 1	%68	%30	%2
Grup 2	%82	%10	%8
	p 0,024		

Tablo 4.5'te hastaların yaşadığı bölgeler ile ergenlik başlama zamanı arasındaki ilişki gösterilmektedir. Her iki grubun da genel olarak yaşadığı bölge şehir merkezidir. İlçede daha çok oranda yaşayanlar grup 1, kırsalda daha çok oranda yaşayanlar ise grup 2 olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.6.Doğum kilosu ve anne menarş yaşının ergenlik başlama zamanı ile ilişkisi

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Doğum kilosu(gram)	3108±664	3048±641	0,748
Anne menarş yaşı(yıl)	12,06±1,25	12,65±0,92	0,006

Tablo 4.6'da Grup 1 ve grup 2 arasında doğum kilosu açısından anlamlı fark saptanmadı, ancak grup 1'de anne menarş başlangıç yaşının grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı erken olduğu saptandı ($p<0.05$).

Grup 1 deki kızlarda başvuru anında Tanner'e göre pubik kıllanma ve meme gelişim evrelerinin dağılımı %28 hasta (n=14) pubarş evre 2, %60 hasta (n=30) pubarş evre 3, %10 hasta (n=5) pubarş evre 4, %2 hasta (n=1) pubarş evre 5 saptandı. %8 hasta (n=4) telarş evre 2, %64 hasta (n=32) telarş evre 3, %20 hasta (n=10) telarş evre 4, %8 hasta (n=4) telarş evre 5 saptandı.

Bu hastaların başvuru anında delta kemik yaşları %22 (n=11) hastada 0, %32 (n=16) hastada 1, %16 (n=8) hastada 1,5, %28 (n=13) hastada 2, %2 (n=1) hastada 3, %2 (n=1) hastada 4 saptandı.

Tablo 4.7. Grup 1 hastaların laboratuvar verileri

	Grup 1 n=50		Ortalama
	Mevcut veriler	Eksik veriler	
Ergenlik başlangıç yaşı	50	0	6,7 ±1,2
KY-TY farkı	50	0	1,22 ±0,86
Bazal LH (mIU/ml)	50	0	0,81 ±1,18
Bazal FSH (mIU/ml)	50	0	3,06 ±1,89
Bazal E2 (pg/ml)	49	1	14,6 ± 16,81
Uterus uzun aksı (mm)	42	8	33,7 ±9,87
Sağ over uzun aksı(mm)	40	10	24,75 ±8,43
Sağ over hacmi (cm ³)	26	24	4,4 ±5,73
Sol over uzun aksı (mm)	39	11	22,4 ±7,04
Sol over hacmi (cm ³)	25	25	2,78 ±2,87

Tablo 4.7’de EE ve ET olan hasta grubunun(Grup 1) laboratuvar verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.8. EE ve ET’lı hastaların demografik özellikleri

	Erken ergenlik (n=21)	Erken telarş (n=29)	P değeri
Ağırlık (SDS)	0,89±1,43	0,49±1,22	0,29
Boy (SDS)	0,88±1,47	0,63±1,31	0,53
VKİ (SDS)	0,71±1,05	0,19±1,10	0,97
Doğum ağırlığı	3044±684	3195±642	0,43
Ergenlik başlangıç yaşı	6,86±1,14	6,47±1,26	0,10
Anne mens yaşı	11,9±1,2	12,2±1,3	0,76

Tablo 4.8’de Grup 1’de ki toplam 50 hastanın 29’u (%58) izole ET, 21’i (%42) santral/gerçek EE idi. Demografik özellikler tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.9. EE ve ET'lı hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Erken ergenlik (n=21)	Erkentelaş (n=29)	pdeğeri
Bazal LH (mIU/ml)	1,01±1,38	0,53±0,78	0,10
Bazal FSH (mIU/ml)	3,53±1,88	2,42±1,74	0,016
Bazal E2 (pg/ml)	18,4±14,4	8,76±18,4	0
Uterus uzun aksı (mm)	36,9±8,28	29,8±10,4	0,006
Sağ over uzun aksı(mm)	25,2±8,3	24,2±8,7	0,45
Sağ over hacmi (cm ³)	4,18±4,7	4,85±6,9	0,52
Sol over uzun aksı (mm)	24±7,1	20,6±6,47	0,14
Sol over hacmi (cm ³)	3,03±3,3	2,47±2,2	0,52
Delta kemik yaşı	1,48±0,83	0,85±0,77	0,015

Tablo 4.9'da Grup 1'de gerçek EE ve izole ET ayrımı için yapılan kemik yaşı-takvim yaşı arasındaki fark, bazal LH, FSH, bazal E2, uterus ve overlerin uzun aksları ölçümleri ve toplam hacimleri gösterilmiştir. İki grup arasında bazal FSH,E2 düzeyleri, delta kemik yaşı ve uterus uzun aksı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

Grup 1'de hastaların takiplerinde %56 (n=28) hastaya erken ergenlik nedeniyle GnRH analogu ile tedavi başlanmış olduğu görüldü. Bu hastaların ortalama tedavi başlangıç yaşı 8,1±1,48 yaş idi. Tedavi başlanan en küçük hasta 4 en büyük hasta 10 yaşında idi.

Her iki gruptaki hastaların serum ve idrarlarında ölçülebilecek düzeyde PCB kalıntısı saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Kızlarda ergenlik bulgularının 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesi erken ergenlik olarak tanımlanmıştır (10, 72). Erken ergenlik kız çocuklarında daha sıktır ve büyük çoğunluğunun nedeni bilinmemektedir. İzole erken telarş ise kızlarda sekiz yaşından önce ergenliğin diğer bulguları olmaksızın meme gelişimidir (Tanner evre 2) ve bu olgularda HHG aksında kısmi bir aktivasyon ve artmış ovaryan foliküler aktivitenin bulunduğu düşünülmektedir (25, 82, 123). Çalışmalarda erken telarş için ortalama tanı yaşı 1,5-6,5 yıl arasında olup başvuruda Tanner evre 2 meme gelişimine diğer evrelere göre daha sık rastlanmaktadır (124-126). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 6,4 yıl idi ve başvuruda Tanner evre 3 meme gelişimi daha fazla bulundu. Gerçek EE ve ET karşılaştırıldığında Vries ve ark. (127) yaptığı çalışmada EE tanı yaşı ET'ten daha ileridir. Bizim çalışmamızda EE tanı yaşı $6,89 \pm 1,14$ ET tanı yaşı $6,47 \pm 1,26$ bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar tüm dünyada ergenlik başlama yaşının özellikle kızlarda erkene kaydığını vurgulamaktadır (5, 10, 128). Ergenlik başlama yaşı ile ergenliği etkileyen faktörler (genetik, psikolojik durum, kronik hastalık, VKİ, doğum zamanı, doğum kilosu, sosyoekonomik durum) arasındaki ilişki bildirilmiştir (3, 5, 129, 130).

Vücut yağ kitlesindeki artış ergenlik başlangıç yaşının erkene kaymasından sorumlu tutulan bir diğer etmendir (46, 131). Leptinyag hücrelerince üretilen ve iştah ile enerji metabolizmasını düzenleyen hormondur. Ergenliğin erken dönemlerinde belirgin artış göstermektedir ve bu nedenle de ergenliğin başlamasını uyarmada rolü olduğu düşünülmektedir (132). Vücut yağ kitlesi ve VKİ persantili fazla olan kızlarda ergenlik gelişiminin daha hızlı ve erken olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (11, 133-135). Davison ve ark. (136) yaptıkları çalışmada 5 ve 7 yaş arası vücut yağı oranı fazla olan çocuklarda, 9 yaş civarı erken meme gelişimi tespit edilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada beyaz ırklı kızlarda VKİ SDS'leri ergenliğe girmemiş 6-9 yaş kızlara göre anlamlı yüksek saptanmış ve beyaz ırklı kızlarda bezikte ile erken ergenliğin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Aynı çalışmada 9 yaşındaki siyah ırk kızlarda meme gelişimi Tanner evre 2 ve üstü olanların VKİ SDS'leri, ergenliğe girmeyen kızlardan anlamlı yüksek saptanmıştır (137).

Bazı longitudinal ve kesitsel çalışmalarda orta-geç ergenlik dönemindeki kızların vücut yağ oranları ve VKİ'leri ergenliğe girmemiş kızlardan yüksek saptanmıştır (138, 139). Yapılan bir çok çalışmada fazla kilolu kızların fazla kilolu olmayanlara göre daha erken olgunlaştığı gösterilmiştir (140, 141). Ergenlik başlangıç yaşı ile VKİ'nin ilişkisini karşılaştıran bir çalışmada büyük oranda obez ve fazla kilolu kızlardan oluşan grupta erken ergenlik gelişimi saptanmıştır (142). Bir çalışmada siyah ırktan yaşları 8-10 arasında 147 kızda meme gelişim evresindeki artışla VKİ artışı ilişkili saptanmış ve ergenliğe girmiş kızların VKİ'lerinin 95 persantil ve üzerinde olma sıklığı aynı yaşta ergenliğe girmemiş kızlara göre 8 kat fazla saptanmıştır (143). Bir başka çalışmada 3-6 yaş arasında VKİ artışının erken ergenlik için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (144). Yapılan iki çalışmada VKİ artışının kızlarda erken meme gelişimi ve pubik kıllanmaya neden olabileceği belirtilmiştir (145, 146). Bizim çalışmamızda grup 1'deki hastaların vücut ağırlık SDS'leri sağlıklı gruba göre anlamlı fazla saptanmıştır. Bu grup hastaların VKİ SDS'lerinde istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen oransal olarak sağlıklı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Grup 1'in VKİ SDS'leri $0,72 \pm 1,35$, grup 2'nin VKİ SDS'leri $-0,20 \pm 1,47$ idi.

Ergenliktebüyüme ve iskelet olgunlaşma hızında artış görülmektedir (147). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile ergenlik bulguları olan grup arasında anlamlı boy SDS farkı yoktu, EE ve ET'li olgular karşılaştırıldığında her 2 grup arasında boy SDS'si açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni yaş grupları farklı olduğu için boy beklendiği gibi daha uzun olabilir.

Düşük doğum ağırlığının erken ergenliğe neden olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Doğumda kısa ve/veya zayıf olan çocukların ergenliğe daha erken girdikleri bildirilmiştir (130, 148). Nordynska-Sobczak ve ark. (149) ise doğum kilosuna ergenlik başlama zamanı ve menarş yaşı arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Adair (130) tek basına doğum ağırlığının menarş yaşını etkilemediğini, uzun boylu ve düşük doğum ağırlığı olanlarda menarş yaşının, kısa boylu ve düşük doğum ağırlığı olanlara göre daha erken olduğu gözlemiştir. Cooper ve ark. (150) İngiltere, İskoçya ve Galler'den 1471 kızda doğum kilosunun menarş yaşına olan etkisi araştırmış, doğum ağırlığı fazla olanlardamenarş yaşının geciktiği saptanmıştır. Persson ve ark. 'nın (151) çalışmasında 1973-1977 yılları arasında İsveç'te doğan çocuklar 16 yaşına

kadar takip edilmiş ve perinatal faktörlerin ergenliğin başlangıcına etkisi araştırılmış ve SGA doğan kızların telarş ve menarş yaşlarının normal doğan kızlardan anlamlı olarak erken olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda kızlarda doğum kilosu ile ergenlik başlama zamanı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Doğum zamanının ergenliğin başlama yaşı ve menarş yaşına etkisi ile ilgili son birkaç yılda yapılmış çalışma bulunmaktadır. Hui ve ark. 'nın erken doğumun, her iki cinsiyetteki zayıf metabolik durum ve potansiyel olarak erken ergenliğin başlamasına etkisini araştıran çalışmalarında 1997'de Çin doğum kohortuna dâhil 3963 erkek ve 3403 kız izlenmiş ve erken doğan kızlarda ergenlik bulgularının 41. gestasyonel haftadan sonra doğanlara göre 4 ay daha geç başladığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı saptandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada gestasyonel yaştan erkek cinsiyette ergenlik başlangıcıyla ilişkisiz olduğu da bildirilmiştir (179). Aynı çalışmanın devamında telarştan menarşa kadar geçen ortalama süre 2,53 yıl bulunmuş ve erken doğan kızlarda telarştan menarşa kadar geçen süre 2,6 ay anlamlı kısa saptanmıştır. Menarş başlama yaşının erken doğumdan etkilenmediği ancak telarş yaşının erken doğan kızlarda geciktiği görülmüştür. Ayrıca erken doğumun pubarşla menarş arasındaki süreyi etkilemediği raporlanmıştır (153). Bizim çalışmamızda erken ergenlik bulguları olan kızlarla sağlıklı kontrol grubu arasında doğum zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Yüksek sosyoekonomik durum, daha iyi beslenme, eğitim, bakım ve sağlıklı koşulların sağlanması olarak değerlendirilmektedir. Bu koşullarda ergenliğin daha erken yaşta görüldüğü gözlenmiştir (129, 154). Braithwaite ve ark.'nın (155) yaptığı bir çalışmada siyahi kızların menarş yaşları 12 yaşından önce olup, beyazlara göre daha erken saptanmıştır. Ebeveyn eğitimi erken menarş için önemli bir belirteç olmadığı saptanmıştır. Hanehalkı geliri ile menarş yaş arasındaki kademeli ilişki, siyah kızlar arasında güçlü ve anlamlıyken, beyaz ırklı kızlar arasında belirgin saptanmamıştır. Gelir seviyesi arttıkça menarş yaşının erkene kaydığı raporlanmıştır. Lindgren (156) sosyoekonomik durum ile ergenlik başlama yaşı arasında fark bulmamıştır. Atay ve ark. 'nın (157) yaptığı çalışmada ise erken telarşın sosyoekonomik durumla anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Downing ve ark. 'nın (158) yaptıkları çalışmada her iki cinsiyette de erken ergenlik düşük sosyo-ekonomik

statüsü ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda sosyoekonomik durum ile ergenlikbaşlama zamanı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma grubumuzun sosyoekonomik durumunun benzer olmasının bu ilişkinin gözlenmemesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Ergenlik yaşını erkene kaydırmada sorumlu tutulan bir diğer faktör ise yaşanılan coğrafi bölgedir. Değişik etnik köken ve coğrafi özelliklere sahip çeşitli bölgelerde yaşayan kızların ergenlik evreleri ve ergenlik başlangıç yaşında önemli farklılıklar vardır (159). Pasquet ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada Kamerun'un şehir merkezi (205 kişi), banliyö (505 kişi) ve kırsal alanlarında (n=201) yaşayan kızların menarş başlangıç yaşlarıyla yaşadıkları bölgelerin arasındaki ilişki araştırılmıştır. Menarş yaşının başlıca şehirlerde (Yaoundé / Douala) her on yılda 2.5-3.2 ay daha erkene kaydığı ve kırsal alanda menarş başlama yaşının zamansal bir değişime uğramadığı görülmüştür (160). Song ve ark. (161) 9-18 yaş arasındaki Çinli kızlarda yaptıkları çalışmada menarş yaşının kentte yaşayan kızlarda kırsalda yaşayanlara göre daha erken olduğu saptamışlardır. Bu çalışmada menarş başlama yaşının kentsel ve kırsal alandaki farklılığının 2005 yılında, 1995 yılına göre azalma eğiliminde olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda hastalar şehir merkezlerinde, ilçede ve kırsalda olmak üzere gruplandırıldı. Yaşanılan bölge ile erken ergenlik bulgularının başlaması arasında ilişki saptanmadı.

Çevresel etkenlerden östrojenik etki gösteren kimyasallar EE'in ve ET'in önemli nedenlerinden biridir. Poliklorlu bifenillerin maruziyeti ile ergenlik başlangıç yaşının ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. Östrojenik etkisi olduğu düşünülen bu madde grubunun birçok alt tipi vardır (81-87, 162-164). Yapılan bazı çalışmalarda PCB ile intrauterin ve/veya postnatal karşılaşma ile ergenlik başlama yaşı ve menarş zamanı ile ilişki saptanmaz iken PCB alt gruplarından 52, 70, 101, 90 ve 187 grupları maruz kalan kızlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha erken menarş gözlendiği bildirilmiştir (165, 166). Bir kohort çalışmasında 20. yüzyılın başlarından itibaren Michigan'daki göllerin başta DDT ve PCB olmak üzere sanayi atıklarıyla kirlendiği ve DDT ve PCB'lerin besin zincirleri yoluyla biyolojik birikim yaparak insan sağlığına zarar verebileceği raporlanmıştır. Bu çalışmada, meme gelişimi ve adet görme yaşının erkene kaydığı, bunun DDT'nin östrojenik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak PCB'lerin meme gelişimi ve menarş yaşına etkisi

saptanmamıştır. (112, 113). Gladen ve ark.'nın (120) yaptığı Kuzey Carolina süt çocuğu beslenme kohortunda 316 kızda prenatal ve anne sütü yoluyla PCB ve DDE'nin maruziyeti ve bu maddelerin erken meme gelişimi ve menarş yaşına etkileri araştırılmıştır. En yüksek transplasental geçişe (PCB> 4 ppm veya DDE> 4 ppm) maruz kalan kategorideki kızlarda daha erken olgunlaşmaya eğilim görülmüş ancak bu fark anlamlı saptanmamıştır. Den Hond ve ark. 'ları (167) Belçika'da 1999, 120 ortalama yaşları 17.4 yaş olan 120 kız biyo-denetleme çalışmasına almışlardır. Bu çocukların yaşadığı alanlar kırsal kontrol bölge, iki atık yıkama tesisin bulunduğu bir banliyö ve demir dışı döküm fabrikası yakınlarında bulunan bir başka banliyö olarak belirtilmiştir. Maruz kalındığı tahmin edilen endokrin bozucular PCB 138, 153 ve 180 ve dioksin benzeri bileşiklerdir. Her 2 banliyöde yaşayan hastaların serumlarında ölçülen PCB bileşikleri kırsal kontrol bölgesinde yaşayanlara göre yüksek saptanmıştır. İki atık yıkama tesisinin bulunduğu banliyöde yaşayan kızların meme gelişimleri kırsal bölgede ve diğer banliyöde yaşayan kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı geç saptanmıştır. Aynı çalışmada menarş yaşı PCB maruziyeti arasında ilişki saptanmamıştır. Meme gelişiminde gecikmenin ise antiöstrojenik etkili dioksin benzeri bileşiklere bağlı olduğu düşünülmüştür. New York'ta 9 yaşındaki şehir içinde yaşayan kızlarda yapılan bir kesitsel çalışmada, PCB düzeylerinin, zayıf kızlarda göğüs gelişimine etkisi daha az iken, DDE, kurşun ve bisfenol-A konsantrasyonlarının hiçbir etki göstermediği görülmüştür (168). Leijds ve ark.'nın (169) Hollanda'da yaptıkları çalışmada kız ve erkeklerde ergenlik gelişimi ile PCB ve PBDE seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir hastanın serum ve idrar örneklerinde PCB ye rastlanmadı, çalışmamızdaki ET'lı ve EE'li olgularda endokrin bozuculardan PCB'lerin etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Endokrin bozucularının ergenlik ve cinsiyet matürasyonu üzerine etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlardan biri östrojenik, antiöstrojenik ve antiandrojenik etkiler gösteren farklı ajanların bir arada bulunmasının söz konusu olmasıdır. Diğer bir zorluk ise, maruz kalma ile etkinin görülmesi arasında geçmesi gereken zaman konusunda yeterli bilgi olmamasıdır. Ayrıca birçok etki için kritik maruziyet anının (intrauterin, laktasyon, ergenlikte, tüm yaşam boyu) bilinmemesi

nedeniyle ortaya çıkan etkileri sınıflandırmak zordur. Bu konudaileriye yönelik yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda polikliniğimizden izlenen olguların %22'sinde başvuru anında vücut ağırlığı $\geq +2$ SDS saptanmış olup sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Her iki grup arasında VKİ SDS'lerinde anlamlı fark saptanmadı, ancak oransal olarak grup 1'deki hastaların VKİ SDS'leri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

2. Grup 1 ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında sosyoekonomik durum, anne baba mesleği, çocuklarının doğum haftaları ve doğum ağırlıklarının ergenlik başlama zamanı ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

3. Her iki grubun da genel olarak yaşadığı bölge şehir merkezi idi. İlçede daha çok grup 1, kırsalda daha çok grup 2 yaşamakta olup hastaların yaşadığı bölgeler ile ergenlik başlama zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

4. Anne mens yaşı Grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı erken saptandı, bu nedenle ergenlik bulgularının erken başlamasında anne menarş yaşının da etkili olduğu söylenebilir.

5. Grup 1 deki hastaların başvuru anında Tanner evrelemesi en sık evre 2'de saptanmıştır.

6. Grup 1'de ki hastalar EE ve ET olarak ayrılarak tekrar incelendi. EE ve ET arasında ağırlık, boy, VKİ SDS'leri, ergenlik bulguları başlangıç yaşı, doğum ağırlığı, doğum zamanı, anne mens yaşı, yaşadıkları bölge açısından anlamlı fark saptanmadı.

7. EE ve ET'li hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında EE'li grupta bazal FSH, E2 düzeyi ve uterus uzun aksı de delta kemik yaşı anlamlı olarak yüksek saptandı.

8. EE ve ET'li olguların başvuru anında bakılan Tanner evrelemesi meme gelişimi açısından her 2 grupta da en sık evre 3 meme gelişimi saptanmış olup, pubik kıllanma açısından bakıldığında her iki grup ta en sık evre 2 'de saptanmıştır.

9. Hasta grubumuzda ve sağlıklı kontrol grubumuzda serum ve idrar örneklerinde PCB saptanmamış olup, polikliniğimizden takipli idiyopatik EE ve ET olgularının etiyolojilerinde PCB maruziyetinin olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(4):164–74.
2. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):137-45.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668- 93.
4. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. *Neuroendocrinology* 2009;90(3):307–14.
5. Karlberg J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res*. 2002;57 (suppl 2):19-30.
6. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assesment and analysis. *Environ Health Persp* 1998;106(Suppl 1):11-56.
7. Abacı A, Çatlı G, Atdın M. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği ortak kılavuzu. 2014, syf 1-3.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
9. Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of Puberty in primates. *Endocrine Rev* 2001; 22(1):111-151.
10. Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4th edition. Oxford: Blackwell Science, 2001: 140-164.
11. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.

12. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev.* 2011;32(7):281-92.
13. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty-timing is everything! *J Pediatr Nurs.* 2005;20(2):75-82.
14. Arey L. Development of the female reproductive system. In, *Developmental anatomy.* Philadelphia: WB Saunders
15. Kaplan S, Grumbach M, Aubert M. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus. *Recent Prog Hormon Res* 1976;32:161-243.
16. Winter JS, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res.* 1973;7(12):948-53.
17. Bangham DR, Berryman I, Burger H, Cotes PM, Furnival BE, Hunter WM, Midgley AR, Mussett MV, Reichert LE, Rosenberg E, Ryan RJ, Wide L. An international collaborative study of 69-104, a reference preparation of human pituitary FSH and LH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(4):647-60.
18. Rifkind AB, Kulin HE, Ross GT. Follicle-stimulating hormone (FSH) and lutenizing hormone (LH) in the urine of prepubertal children. *J Clin Invest.* 1967;46(12):1925-31.
19. Lee PA, Reiter EO, Kulin HE: *Neuroendocrinology of puberty.* In Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J [eds]: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, p 54. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
20. Merriam GR, Wachter KW. 1982 Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol.* 243:E310–E318
21. Herbison AE. Genetics of puberty. *Horm Res.* 2007; 68 (suppl 5):75-79.
22. Villanueva C, de Roux N. Biological mechanisms and genes involved in puberty. *Rev Prat.* 2008; 58: 1305-1309.
23. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci.* 2007; 27:12088-12095.

24. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 2009; 41:354-358.
25. Diamantopoulus S, Bao Y. Gynecomastia and premature thelarche: a guide for practioners. *Pediatr Rev* 2007;28:e57-68.
26. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE: Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci* 2005;25:11349– 11356.
27. Freeman ME. The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: Knobil and Neill's physiology of reproduction, 2006 Vol 2 (Neill JD, ed), pp 2327–2388. Philadelphia: Elsevier.
28. Merriam GR, Wachter KW. 1982 Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol.* 243:E310–E318
29. Ikegami S, Moriwake T, Tanaka H, Inoue M, Kubo T, Suzuki S, An ultrasensitive assay revealed age-related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty. *Clin Endocrinol.* 2001; 55:789-795.
30. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet* 2009;41:729-33.
31. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, Reiter EO. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in gonadal patients: relation to the restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):163-8.
32. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. In Knobil E, Neill JD (eds) the physiology of reproduction. New York: Raven Press 363-407.
33. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006;147(3):1166-74.

34. Dattani M, Hindmarsh P. Normal and abnormal puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R, ed. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, Massachusetts, USA, Blackwell Publishing 2005;182-210.
35. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, ed. Pediatric endocrinology, fifth edition. New York: Informa Healthcare 2007; 273-303.
36. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(3):1074-80.
37. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3539-44.
38. Hansen JW, Hoffman HJ, Ross GT. Monthly gonadotropin cycles in premenarcheal girls. Science. 1975;190(4210):161-3.
39. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(4):940-9.
40. Goodpasture JC, Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Potential of gonadotropin-releasing hormone agonists in the diagnosis of pubertal disorders in girls. Clin Obstet Gynecol. 1993;36(3):773-85.
41. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Pediatric Endocrinology. Ed. Lifshitz, 5.th Ed. Informe Healthcare New York 2007: 289-290.
42. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Ed: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson Textbook of Pediatrics. pp. 2309-2311, Saunders Company, Philadelphia, USA, 2008.
43. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. APMIS 2001;109: 81-8.
44. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34: 617-41.
45. Carel JC, Leger J. N Engl J Med 2008; 358:2366-77.
46. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44(235):291-303.

47. Rosenfeld RL. Puberty in female and its disorders. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology. Saunders cong Philadelphia. 2002, p455-518.
48. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr. 1985;107(3):317-29.
49. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2002;16(1):139-51
50. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2008;1(1):8-14.
51. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. Pediatrics. 2002; 110: 911-919.
52. Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. Ann Hum Biol. 2009; 7:1-15.
53. Kakarla N, Bradshaw KD. Disorders of pubertal development: precocious puberty. Semin Reprod Med 2003; 21:339-51.
54. Donovan B, van der Werff ten Bosch J. Physiology of puberty. 1965, London,: Edward Arnold.
55. Öçal G. Erken puberte tanısında kullanılan testler. Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A, ed. Çocuk ve Adölesanlarda Endokrin Testler, Ankara 2006;105-113.
56. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assesment of basal and gonadotrophin-relasing hormone-stimulated gonadotrophins by immunochemiluminometric and immunofluometric assay in normal children. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:1424-1429.
57. Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotrophin-releasing hormone test for precocious puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 42:641-646.
58. Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, Lowe L. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17(5):775-80.

59. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, Hench K, McNemar A, Skerda M, Loriaux DL, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(5):857-61.
60. Foster CM, Comite F, Pescovitz OH, Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Variable response to a long-acting agonist of luteinizing hormone-releasing hormone in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(4):801-5.
61. Blanco-Garcia M, Evain-Brion D, Roger M, Job JC. Isolated menses in prepubertal girls. *Pediatrics.* 1985;76(1):43-7
62. Boepple P. Case records of the Massachusetts Hospital. *N Engl J Med* 1989;321:1463-1467.
63. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W, Harms D, Göbel U. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2357-63.
64. Silverman LA, Gitelman SE. Immunoreactive inhibin, müllerian inhibitory substance, and activin as biochemical markers for juvenile granulosa cell tumors. *J Pediatr.* 1996;129(6):918-21.
65. Copmann TL, Adams WC. Relationship of polycystic ovary induction to prolactin secretion: prevention of cyst formation by bromocriptine in the rat. *Endocrinology.* 1981;108(3):1095-7.
66. Rosenfeld RG, Reitz RE, King AB, Hintz RL. Familial precocious puberty associated with isolated elevation of luteinizing hormone. *N Engl J Med.* 1980;303(15):859-62.
67. Mandel FP, Voet RL, Weiland AJ, Judd HL. Steroid secretion by masculinizing and "feminizing" Hilus cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(4):779-84.
68. Merrill J. Ovarian hilus cells. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1258.
69. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006;27(10):373–81.
70. Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:827–30.

71. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child* 1998;79(2):173–4.
72. Öcal G. Puberte. Günöz H, Yordam N, Kurtoglu S. (Editörler). *Pediatric Endokrinoloji'de*. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. s.137-89
73. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease. *Endocr Rev* 2000;21(6):671–96.
74. Remer T, Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3936–44.
75. Charkaluk M-L, Trivin C, Brauner R. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J of Pediatr* 2004;163(2):89–93.
76. Vottero A, Capelletti M, Giuliodori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM et al. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism. *JCEM* 2006;91(3):968–72.
77. Sinkkonen S, Paasivirta J. Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Cemosphere* 2000; 40: 943-949
78. Chen SF. Physiology of puberty; disorders of pubertal development. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Co; 2011. p.1886-94.
79. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP et a. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 613-618.
80. Lee MM. Endocrine Disrupters. A Current Review of Pediatric Endocrinology 2007; 109-118.
81. Louis GM, Gray E, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121:192-207.

82. Nebesio TD, Pescovitz OH, The rol of endocrine disruptors in pubertal development. In: Pescovitz OH, Walvoord EC, ed. When puberty is precocious: scientific and clinical aspects. New Jersey: Humanapress 2007;425-119.
83. Den Hond E, Schoeters G.Endocrine disrupters and human puberty.Int J Androl. 2006;29:264-271.
84. Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. Best.Practice&Research Clin Endocrinol Metabol 2002;16:105-121.
85. Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL. Endocrine-disrupting chemicals: Prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. Crit 1.Rev Toxicol 2000;30:197–252
86. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. Med Sci Monit. 2009; 15:137-145.
87. Ediz Y. Endokrin bozucular. Güncel Pediatri 2008; 6: 76-82
88. Kelce WR, Wilson EM. Antianrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors: The Book of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1,Meltzer M(ed), Springer- Verlag Berlin Heidelberg. 2001; S. 39-61.
89. Meltzer M, Pfeiffer E. Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compouds: The Handbook of Enviromental Chemistry, Endocrine Disruptors Part 1, Meltzer M(ed), Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2001; S. 63-80.
90. Ward WE, Thompson LU. Dietary Esrogens of Plant and Fungal Origin: Occurence and Exposure: The Handbook of Environmental Chemistry, Endocrine Distruptors Part 1, Metzler M (ed), Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2001; S.101-128.
91. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited. A review of the long term healt efects. Ann Intern Med. 1995; 122: 778-778
92. Solomon GM, Schetter T.Environment anh health. 6.Endocrine disruption and potential human health implications. CMAJ Canadian Medicel Asoociation Jorunal. 2000; 1116: 1467-1474.

93. Vom Sall FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Dhar MD, Ganjam VK, Parmigiani S, Welshons WV. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. *Proc Natl. Acad Sci.* 1997; 94: 2056-2061
94. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: Isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol.* 1997; 54: 1087-1096
95. Abaci A, Demir K, Bober E, Buyukgebiz A. Endocrine disruptors-with special emphasis on sexual development. *Pediatric Endocrinology Reviews.* 2009; 6:464-475.
96. Kandarakis ED, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS; Soto AM, Zoller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews.* 2009; 30:293-342
97. Anonymous, 1993; Moffat ve Whittle 1999.
98. Meijer, S. N., Ockenden, W. A., Sweetman, A., Breivik, K., Grimalt, J. O., ve Jones, K. C. (2003). "Global distribution and budget of PCBs and HCB in background.
99. Polychlorinated biphenyls and terphenyls, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1993 (Environmental Health Criteria, No. 140)
100. Bilcke CV, The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. *Review of European, Comparative & International Environmental Law* Nov.2002;328–342
101. Anon. "Lymphatic System" <http://www.manavata.org/30.12.2004>.
102. Anon. "Mouse dissection for Principles of Biology" http://www.ksu.edu/biology/pob/mouse_dissection.pdf /28.12.2004.
103. Anon. "Penn State Hershey Medical Center FRED-Faculty Research Expertise Database" <http://fred.hmc.psu.edu> / 05.12.2004.
104. Anon. "Propidium iodide nucleic acid stain" <http://www.probes.com/servlets> /04.12.2004.
105. Cocco P, Brennan P, Ibbas A, et al. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med*, 2008; 65: 132–40.
106. Anon. 'https://tr.wikipedia.org/wiki/Poliklorlu_bifenil'

107. Ballschmiter, K. & Zell, M. Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. Composition of technical Aroclor- and Clophen-PCB mixtures. *Fresenius Zeitung der Analytische Chemie*, 302: 20–31 (1980).
108. Anon.http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/123064/AQG_2ndEd_5_10PCBs.PDF
109. Fischer LJ, Seegal RF, Ganey PE, Pessah IN and Kodavanti PR. Symposium overview: toxicity of noncoplanar PCBs. *Toxicol Sci* 1998; vol. 41, pp. 49-61.
110. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health* 1998; 11: 291-303
111. Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24: 87– 149.
112. Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiol* 2000;11:641-647.
113. Blanck HM, Marcus M, Hertzberg V, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Zhang RH. Determinants of polybrominated biphenyl serum decay among women in the Michigan PBB cohort. *Environ Health Perspect*. 2000; 108:147-152.
114. Krtevska-Konstantinova M, Charlier C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reproduction* 2001;16:1020-1026
115. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction*. 2004;19:1506-1512.
116. Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X, Wang X. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med*. 2005; 62:878-884.
117. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Persp* 2000;108:895- 900

118. Mc Kee RH. Phthalate exposure and early thelarche. *Environ Health Persp* 2004;112:541-543.
119. Warner M, Samuels S, Mocarelli P, et al. Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environment Health Perspect* 2004;112:1289-1292.
120. Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatrics* 2000;136:490-496.,
121. SAMİM ÖZEN ve ark (samim abinin tezinin çalışması?)
122. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotrophin cocentrations in evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995; 127:47-52.
123. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care Clin Office Pract* 2006;33:455-502.
124. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3644–50.
125. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Rev Hosp Clin Fac Med* 2002;57(2):49–54.
126. Giabiconi E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. *PLoS One*. 2013 Jul 30;8(7):e70931.
127. Vries L de, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):891–8.
128. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4 Pt 1): 936-941.
129. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*.2005;8:1-14. Review
130. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):E59.

131. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev* 2005;31(3):303–8.
132. Lee P. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F(ed) *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New york: Markel Deckel Co; 2006. p.362-41.
133. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008;121 Suppl 3:208–17.
134. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010;140(3):399–410.
135. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25(5):289–94.
136. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1): 815-821.
137. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2): 347-353.
138. Hammer LD, Wilson DM, Litt IF, et al. Impact of pubertal development on body fat distribution among white, Hispanic and Asian female adolescents. *J Pediatr*. 1991;118:975–980
139. Morrison JA, Barton B, Biro F, et al. Sexual maturation and obesity in 9 and 10-year old black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 1994;124:889–895
140. Garn SM, Haskell JA. Fat and growth during childhood. *Science*. 1959; 130:1711–1712
141. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance and onset. *Science*. 1974;185:949–951
142. Tremblay L, Lariviere M. The influence of puberty onset, Body Mass Index, and pressure to be thin on disordered eating behaviors in children and adolescents *Eat Behav*. 2009 Apr;10(2):75-83.
143. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T, Wilson DM, Rochon J, McClanahan BS. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res*. 2004; 12(suppl):64S–72S

144. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007;119(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/3/e624
145. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99(4): 505-512.
146. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1085–1091
147. Proos L, Gustafsson J. Is early puberty triggered by catch-up growth following undernutrition? *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(5):1791–809.
148. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):E72.
149. Nordynska-Sobczak M, Malecka-Tendera E, Klimek K, Lewin-Kowalik J. Influence of birth weight on pubertal development of fourteen years old children. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2000;6(2):101-108.
150. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Aug;103(8):814-7
151. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol*. 1999 Oct 1;150(7):747-55.
152. Hui LL, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Premature birth and age at onset of puberty. *Epidemiology*. 2012 May;23(3):415-22.
153. Hui LL, Lam HS, Leung GM, Schooling CM. Duration of puberty in preterm girls. *Am J Hum Biol*. 2017 Jan 23.
154. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N.Engl J Med*. 1982 29;306(17): 1033-1035.

155. Braithwaite D, Moore DH, Lustig RH, Epel ES, Ong KK, Rehkopf DH, Wang MC, Miller SM, Hiatt RA. Socioeconomic status in relation to early menarche among black and white girls. *Cancer Causes Control*. 2009 Jul;20(5):713-20.
156. Lindgren G. Pubertal stages 1980 of Stockholm schoolchildren. *Acta Paediatr*. 1996 ;85(11): 1365-1367.
157. Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4- to 8-year-old girls. *Acta Paediatr*. 2012 Feb;101(2):e71-5.
158. Downing J, Bellis MA. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2009 Dec 3;9:446.
159. Motlagh ME, Rabbani A, Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Shahryari S, Ardalan G, Ziaodini H, Parvaneh N, Khodaei S, Poursafa P, Sotoudeh A. Timing of puberty in Iranian girls according to their living area: a national study. *J Res Med Sci*. 2011 Mar;16(3):276-81 (189).
160. Pasquet P, Biyong AM, Rikong-Adie H, Befidi-Mengue R, Garba MT, Froment A. Age at menarche and urbanization in Cameroon: current status and secular trends. *Ann Hum Biol*. 1999 Jan-Feb;26(1):89-97
161. Song Y, Ma J, Hu PJ, Zhang B. [Geographic distribution and secular trend of menarche in 9-18 year-old Chinese Han girls]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2011 Jun 18;43(3):360-4.
162. McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 20: 63-75.
163. Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijts M. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102:168-175.
164. Jacobson-Dickman E, Lee MM. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:25-30.
165. Yang CY, Yu ML, Guo HR, Lai TJ, Hsu CC, Lambert G, Guo YL. The endocrine and reproductive function of the female Yucheng adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. *Chemosphere*. 2005; 61:355-360.

166. Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP; Akwesasne Task Force on the Environment. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics*.2005; 115:127-134.
167. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C, et al. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited.*Environ Health Perspect*. 2002;110:771-776..
168. M.S. Wolff, J.A. Britton, L. Boguski, S. Hochman, N. Maloney, N. Serra, Z. Liu, G.Berkowitz, S. Larson, J. FormanEnvironmental exposures and puberty in inner-city girls *Environ. Res.*, 107 (2008), pp. 393-400
169. M.M. Leijes, J.G. Koppe, K. Olie, W.M.C. vanAalderen, P. De Voogt, T. Vulsma, M.Westra, G.W. ten TusscherDelayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure; a longitudinal cohort study *Chemosphere*, 73 (2008), pp. 999-1004.

EKLER

EK 1: Olgu rapor formu

ERKEN ERGENLİK ve ERKEN MEME GELİŞİMİ OLAN
İKİ-SEKİZ YAŞ ARASI KIZLARDA
POLİKLORİNOBİFENİLLERİN ETKİSİ

Hasta Rapor Formu

TARİH:/....../.....

- Olgu no:
- Çalışma esnasındaki yaş:
- Doğum ağırlığı:
- Anne menarş başlama yaşı
- Anne mesleği
- Baba mesleği
- Ev halkının aylık gelir düzeyi:
 - Düşük : <2000 TL
 - Orta : 2000-8000 TL
 - Yüksek: >8000 TL
- Şikayetlerin başlangıç yaşı
- Şikayet
- Vücut ağırlığı:
- Vücut ağırlığı SDS:
- Boy:
- Boy SDS
- VKİ:
- VKİ SDS:
- LH düzeyi
- FSH düzeyi
- Östradiol düzeyi
- Kemik yaşı
- Pelvik USG
- PCB serum düzeyi:
- PCB idrar düzeyi

EK 2: Etik Kurul Onayı



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kız Çocuklarında Poliklorinobifenillerin Erken Ergenlik Üzerine Etkisi.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Samim ÖZEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Pediatrik Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Fonu			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
	Gözetimsel İlaç Çalışması ☐	Tıbbi Cihaz klinik Araştırması ☐			
	In Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐	İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.12.2015	Rev 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.12.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-11/4	Tarih: 29.12.2015			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 15- 11/4				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

EK 3 : Özgeçmiş Formu

Adı – Soyadı : Burcu Güven Bilgin
Ünvanı : Uzmanlık Öğrencisi
Doğum Yeri ve Tarihi : İzmir, 22.05.1988
Yabancı Dil : İngilizce
Ev Adresi : Evka 3 Mahallesi 119/4 sokak Haskar sitesi
F blok D:2 Bornova İZMİR
İş Adresi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD Bornova - İZMİR
Telefon : 0533 490 71 82

EĞİTİM ALDIĞI KURUMLAR :

1994 – 2002 : Ankara İlköğretim Okulu
2002 – 2006 : İzmir Çiğli Milli Piyango Anadolu Lisesi
2006 –2008 : İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
2008–2012 : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR VE GÖREVLERİ :

Kasım 2012-Ocak 2013 : İnebolu Devlet hastanesi Acil servisi
Ocak 2013-Haziran 2014 : İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD – Araştırma Görevlisi
Doktor
Haziran 2015 - : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD – Araştırma Görevlisi
Doktor