



**T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**İSTANBUL'DA YAŞAYAN 6-18 YAŞ ARASI KIZ ÇOCUKLARINDA  
ERGENLİK GELİŞİM BASAMAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZM.DR. ZEYNEP ATAY**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul - 2011**

## ÖNSÖZ

Yan dal uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen ve yanında çalışmaktan büyük onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdullah Bereket'e, eğitimim süresince bilgi birikimlerinden ve tecrübelerinden büyük yarar gördüğüm ve çalışma ortamında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Serap Turan'a, ana bilim dalımızın değerli hocalarına, yoğun poliklinik günlerinde acı tatlı anılarımızı paylaştığımız sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Tülay Güran'a ve Uzm. Dr. Belma Haliloğlu'na, poliklinikte iş yükümüzü ciddi anlamda hafifleten sekreterimiz Kübra Karaveli'ye, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, ve hayatı paylaştığım sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Atay

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfalar</b>
Önsöz.....	i
Özet.....	iv
İngilizce Özet (Abstract).....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar .....	viii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Tanım ve mekanizmalar.....	3
2.2. Pubertal gelişimin genetik ve moleküler kontrolü .....	4
2.3. Kadın reproduktif sisteminin olgunlaşması.....	4
2.3.1. Nöroendokrin- ovarian aksın olgunlaşması.....	4
2.4. Nöroendokrin-ovarian aksın regülasyonu.....	7
2.4.1. Pubertenin başlangıcını kontrol eden faktörler.....	7
2.4.2. GnRH salınımının regülasyonu.....	11
2.4.3. Gonadotropin salınımının regülasyonu.....	13
2.4.4. Over salgılarının regülasyonu.....	14
2.4.5. Adrenarş.....	16
2.5. Normal Pubertal Gelişim.....	16
2.5.1. Kızlarda pubertal gelişim.....	16
2.5.2. Erkeklerde pubertal gelişim.....	20
2.5.3. Pubertede iskelet olgunlaşması ve boy uzaması.....	24
2.5.4. Pubertede kemik yaşı değişimi.....	24
2.6. Pubertenin zamanlamasını etkileyen değişkenler.....	24
2.6.1. Genetik faktörler.....	25
2.6.2. Intrauterin ortam.....	26
2.6.3. Beslenme.....	26
2.6.4. Diğer stresler.....	27
2.6.5. Aydınlik-karanlık siklusu ve iklim kosullari.....	28
2.6.6. Evlat edinme.....	28
2.6.7. Endokrin bozucular.....	29
2.6.8. Sekuler trend.....	30
2.7. Pubertal gelişimde normal varyasyonlar.....	30
2.7.1. Prematür telarş.....	30
2.7.2. Prematür pubarş.....	31
2.8. Puberte prekoks.....	31
2.8.1. Gonadotropin bağımlı-santral erken puberte.....	33
2.8.1.1. Klinik.....	34
2.8.1.2. Tanı.....	35
2.8.1.3. Tedavi.....	37
3. Gereç ve Yöntem.....	41
3.1. Çalışma grubu.....	41
3.2. Aile bilgilendirme ve onam formu.....	41
3.3. Anket formu.....	41
3.4. Muayene.....	41

3.5. İstatiksel analiz.....	42
4. Bulgular.....	43
5. Tartışma .....	49
6. Kaynaklar.....	56
7. Ekler.....	81
7.1. Etik kurul onam formu.....	81
7.2. Aile bilgilendirme ve onam formu.....	82
7.3. Anket formu.....	83

## ÖZET

Puberte insan yaşamının çocukluktan erişkinliğe geçilen, sekonder cinsiyet özelliklerinin ve üreme yeteneğinin kazanıldığı önemli bir dönemidir. Bu fizyolojik sürecin zamanlaması ve hızı karmaşık genetik-endokrin mekanizmalar ile belirlenmekte ve çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Puberte evreleri, bölgesel değişimler gösterdiği gibi, aynı toplum içerisinde zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir.

Sosyoekonomik şartların ve sağlık koşullarının iyiye gitmesi sonucu batı toplumlarında menarş yaşı, 19.yy'dan 21.yy'a her 10 yılda 0.3 ay erkene kaymıştır. 1970'li yıllarda sosyoekonomik durumun stabilizasyonu ile bu seküler eğilimde duraklama olduğu bildirilmektedir. Amerika ve Avrupa'da 20 yılı aşkın bir süredir median menarş yaşında değişiklik olmadığı ancak meme gelişiminin daha erken yaşlarda başladığı yolunda değerlendirmeler mevcuttur. Meme gelişiminin daha erken ortaya çıkması artan obezite prevalansı, ve yiyeceklerin endokrin bozucular ile muhtemel kontaminasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ülkemizde ergenlik yaşı ile ilgili bilinen ilk sistematik çalışma Neyzi ve ark tarafından 1973 yılında İstanbul'da 1468 kız çocuğunda yapılmıştır. O tarihten bu yana ülkemizde kız çocuklarının ergenliğe giriş yaşı ile ilgili birkaç çalışma yapılmış ise de aynı metodoloji ile İstanbulda kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmamızda, Nisan-Haziran 2009 tarihleri arasında, İstanbul'da yaşayan 6-18 yaş arası sağlıklı kızlarda pubertal gelişim evreleri değerlendirildi. Sonuçlar 1973 yılında yapılan ilk kapsamlı puberte çalışması ile karşılaştırıldı. 4868 çocuğun katıldığı çalışma sonucunda median menarş yaşı 12.74 yıl olarak bulundu. Median B2, B3, B4, B5 yaşları sırası ile 9.65, 10.10, 11.75, ve 14.17 yıl olarak saptandı. Tanner Pubik kıllanma evrelemede median yaşların P2, P3,P4, ve P5 için sırası ile 10.09, 11.19, 12.33, ve 14.68 yıl olduğu gözlemlendi. 1973 yılındaki çalışma ile kıyaslandığında median menarş yaşının sadece 0.1 ay, B2 yaşının ise 0.4 ay erkene kaydığı görüldü. Yüksek sosyoekonomik

sınıftaki kızların B4, B5 ve menarş daha erken ulaştığı saptandı. Tüm yaşlarda adet görmüş olan kızlar henüz görmemiş olanlara göre daha yüksek VKİ ne sahipti. VKİ SDS ile sosyoekonomik düzey arasında pozitif ilişki vardı. Düşük sosyoekonomik gruptaki kızların VKİ SDS leri (-0.15); orta , yüksek ve en yüksek gruplara göre daha düşük idi. (orta = 0.07, yüksek = 0.11, en yüksek = 0.26). Menarş yaşı ile tavuk, balık, süt gibi tüketilen gıdalar arasında ilişki tespit edilmedi.

Prematür telarş prevalansı % 8.9, prematür pubarş prevalansı ise % 4.3 olarak tespit edildi. Prematür telarş prevalansı ile VKİ-SDS arasında güçlü bir ilişki bulundu. Prematür telarş ile IUGR olma, prematür doğum, sosyoekonomik durum, ilk diş çıkarma yaşı ve anne menarş yaşı arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Yaygın kanının aksine; süt, yumurta, tavuk, balık tüketme miktarı ile prematür telarş arasında ilişki tespit edilmedi.

Sonuç olarak, ülkemizde pubertede seküler eğilimde bir sona gelindiği, ancak muhtemelen obezite prevalansındaki artış ile ilişkili olarak kızlarda meme gelişiminin daha erken başladığı söylenebilir. Ayrıca, bazı gıda maddelerinin sıkça tüketimi ile erken ergenliğin ilişkili olduğu yolundaki spekülasyonların da doğru olmadığı görülebilmektedir. SED, obezite gibi toplumlarda zamanla değişen faktörler göz önüne alınacak olursa bir toplumda pubertal gelişimin belirli zaman aralıkları ile değerlendirilmesi, o toplumda pubertede seküler eğilimin belirlenmesi açısından önem kazanmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Puberte, seküler eğilim, menarş, VKİ, sosyoekonomik statü, prematür telarş, prematür pubarş, yiyecek

## **ABSTRACT**

Puberty is an important process which develops as a result of complex genetic mechanisms, and influenced by various environmental factors. Pubertal stages show regional variations and it may also change within same population with changing time.

As a result of improvement in socioeconomic conditions and health in the Western societies, the age at menarche had been declining from 19th to 21st century with a rate of 0.3 yrs per decade. In the 1970 s, this decline in secular trend had stopped because of stabilization of socioeconomic conditions. It has been reported that the median age at menarche did not change over the last 20 years in USA and Europe, but breast development might start at an earlier age. Earlier breast development could be associated with increasing obesity rate and probable contamination of food with endocrine disrupters.

Our study was performed in April-June 2009. Pubertal stages of healthy girls aged 6-18 years living in İstanbul were assessed. The results were compared with the results of the first extensive study about puberty performed in 1973. 4868 girls were analyzed and the median age at menarche was 12.74 years. The median ages at B2 through B5 were 9.65, 10.10, 11.75, and 14.75 years respectively. The median ages at pubic hair stages P2 through P5 were 10.09, 11.19, 12.33, and 14.68 years respectively. When compared to the study in 1973, the median age at menarche was 0.1 year earlier while the median age at B2 was 0.4 years earlier. It was seen that girls from higher socioeconomic class reach menarche, B4 and B5 at an earlier age. In all age groups, the post-menarcheal girls had higher BMI-SDS than the pre-menarcheal girls. In our sample, BMI -SDS was associated with SES ( $p < 0.001$ ). The girls from low SES had lower BMI-SDS (-0.15) than the girls from other SES groups (middle = 0.07, high

= 0.11, and high prime = 0.26). There was no association between the age at menarche and the consumption of food such as chicken, fish, and milk.

The prevalence of premature telarche was % 8.9, and that of premature pubarche was % 4.3. There was a strong relationship between the prevalence of premature telarche and BMI-SDS. No association was found between premature telarche and being IUGR, prematurity, socioeconomic status, the age at the first tooth eruption and maternal age of menarche. On the contrary to common beliefs, there was no association between the amount of consumed milk, egg, chicken, fish and premature telarche.

It can be concluded that, secular trend in puberty has come to an end in our country, but the girls experience breast development at an earlier age as a result of increasing rate of obesity. It can also be seen that, speculations about the associations of early puberty with the consumption of certain foods might not be justified. When regarding the factors changing over time such as SES and obesity, the assessment of pubertal stages should be done periodically to determine the secular trend in puberty in a specified country.

**KEY WORDS:** Puberty, Secular trend, Menarche, BMI, Socioeconomic status, Premature telarche, Premature pubarche, Food

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>VKİ</b> .....	Vücut Kitle İndeksi
<b>BMI</b> .....	Body Mass Index
<b>VKİ-SDS</b> .....	Vücut Kitle İndeksi-Standard deviasyon skoru
<b>IUGR</b> .....	Intrauterin büyüme geriliği
<b>SED</b> .....	Sosyoekonomik düzey
<b>SES</b> .....	Socioeconomic Status
<b>GnRH</b> .....	Gonadotropin releasing hormone
<b>LH</b> .....	Luteinizing hormone
<b>FSH</b> .....	Follicule stimulating hormone
<b>GABA</b> .....	Gama amino butirik asit
<b>HHG</b> .....	Hipotalamo-hipofiz-gonad
<b>FGFR 1</b> .....	Fibroblast growth factor 1
<b>SSS</b> .....	Santral sinir sistemi
<b>TGF-alfa</b> .....	Transforming growth factor-alfa
<b>GH-IGF</b> .....	Growth hormone-Insulin like growth factor
<b>CRH</b> .....	Corticotropin releasing hormone
<b>GPR 54</b> .....	G protein coupled receptor
<b>NPY</b> .....	Nöropeptid Y
<b>ER <math>\alpha</math></b> .....	Östrojen reseptör-alfa
<b>Oct-2</b> .....	POU-domain homeobox gen regülatörü
<b>EAP</b> .....	Enhanced at puberty-1
<b>TTF1</b> .....	Thyroid transcription factor-1
<b>AMH</b> .....	Antimüllerian hormon
<b>TACR3</b> .....	Tachykinin receptor 3

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Puberte sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkışı ile birlikte cinsel olgunlaşmanın ve üreme yeteneğinin kazanıldığı önemli bir gelişimsel süreçtir (1). Pubertede ortaya çıkan değişiklikler ve bu değişikliklerin oluşum sıraları net olarak bilinmekle birlikte pubertenin başlangıç zamanı ve temposu bireye özgü olup hipotalamustaki kompleks genetik mekanizmalar tarafından yönetilmekte ve etnik, nütrisyonel ve çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir .

Pubertenin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması puberte prekoks olarak tanımlanır. Ancak puberte başlangıç yaşının son zamanlarda özellikle kızlarda erkene kaydığı yolunda değerlendirmeler yapılmakta ve puberte prekoks tanımı için yaş limitinin aşağıya çekilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (2). Puberte prekoks, bir çocuk endokrinoloji merkezine başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Bir çocukta puberte prekoks tanımı için aynı popülasyondaki normal çocukların verilerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle her toplumun puberte başlangıç yaşı ve temposu ile ilgili kendi referans verilerini oluşturması ve bu verileri belirli aralıklarla güncellemesi gerekmektedir.

Gelişmiş ülkelerde menarş yaşının son 200 yılda 17 yaştan 12,8 yaşa gerilediği, son 30-40 yılda bu gerilemenin durduğu bildirilmektedir (2-6). Menarş yaşındaki bu gerilemenin nedeni sosyoekonomik, nütrisyonel durum ve hijyendeki iyileşme ile ilişkilendirilmektedir (7-10). Son dönemlerde Amerika ve Avrupa'dan bildirilen bazı yayınlarda menarş yaşı değişmezken, meme gelişiminin erkene kaydığı ve bunun dünya çapında obezite prevalansındaki artışla ve endokrin bozucularla ilişkili olabileceği yorumları yapılmaktadır (11-12).

Gelişmekte olan bir ülke olarak, ülkemizde hem obezite prevalansının; hem de endokrin bozuculara maruziyetin yıllar içerisinde değiştiğini öngörerek bu değişimlerin kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ve seyir sürecinde bir değişiklik yaratıp yaratmadığını araştırmak amacıyla bu kesitsel çalışmayı planladık.

Araştırmamızda:

1. Sağlıklı kız çocuklarında pubertal evrelerin median yaşlarını ve median menarş yaşını tespit etmek,

2. Bu verileri 36 yıl önce Neyzi ve ark. larının verileri ile kıyaslayarak pubertede Türk kız çocukları için yüzyılın eğilimini değerlendirmek,
3. VKİ, sosyoekonomik durum, prematürite, intrauterine gelişim durumu, tüketilen gıdaların pubertal zamanlama üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve mekanizmalar

Puberte, ikincil seks karakterlerinin oluştuğu ve seksüel olgunlaşmanın gerçekleşerek üreme yeteneğinin kazanıldığı bir geçiş sürecidir. Pubertenin başlangıcına ilişkin teoriler 1960' lı yıllarda ortaya atılmıştır. Beyindeki gonadostatın seks hormonlarının negatif geri dönüşümüne olan hassasiyetinin azalması bu teorinin temelini oluşturmaktadır ( 13,14 ). 1965' te Guillemin ve Schally tarafından GnRH' nin bulunması, Sutherland' ın gonadotropinlerin over üzerine etkisinin cAMP üzerinden oluştuğunun bulunması v.b. gibi tıp alanındaki önemli yeni gelişmelerle günümüzde pubertenin kontrol mekanizması daha anlaşılır ancak daha kompleks hale gelmiştir.

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın feedback mekanizmaları fetal hayatta olgunlaşır. Bu aşamada GnRH uyarısına ikincil pulsatil gonadotropin salınım paterni oluşur. Bu fetal gonadotropin salınım paterni neonatal döneme kadar devam eder ve daha sonra pubertede tekrar ortaya çıkmak üzere baskılanır. Çocukluk dönemi boyunca GnRH ve gonadotropin salınımı minimaldir. Ortalama FSH düzeyi çocukluk çağı boyunca özellikle kızlarda ortalama LH düzeyinden daha yüksek seyrederek. Bu dönemde hipofiz ve gonadlar uyarıldığında tam olarak fonksiyon gösterebilir.

Pubertenin başlaması ile episodik GnRH salınımı ve buna ikincil olarak LH ve FSH düzeyleri artar. LH düzeyindeki artış daha belirgindir. Episodik LH salınımı öncelikle uykuda başlar, daha sonra sıklık ve boyut olarak artarak 24 saate yayılır. Hipotalamustan GnRH' nin episodik salınımını başlatan ve kontrol eden mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; asetilkolin, katekolaminler, GABA, opioid peptidler, prostaglandinler ve serotonin gibi stimulatör ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengeyi yansıtır.

## 2.2. Pubertal gelişimin genetik/moleküler kontrolü

HHG aksının genetik kontrolü ile ilgili bilinenlerin çoğu tek gen mutasyonuna bağlı gonadotropin eksikliği olan hastaların çalışılması ile ortaya çıkmıştır. GABA, LHB $\beta$  subunit geni, nöropeptid Y,  $\beta$ -endorfin, leptin, glutamat gibi önceden tanımlanan moleküllerin yanına; kisspeptin, reseptörü GPR54 ve FGFR1 gibi yeni moleküller eklenmiştir. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlili bireylerin bulunduğu bir ailede tespit edilen GPR54 gen mutasyonunda GnRH' nin dolayısı ile LH ve FSH' nin pulsatil salınımının olmadığı görülmüştür (15). Bir GPR54 agonisti olan Kisspeptin-10' un tekrarlayan uygulamalarında GnRH uygulamasından sonra ortaya çıkan LH deşarj paterninin gözlenmesi, artmış hipotalamik kisspeptin salınımının GPR54 üzerinden GnRH salınımını uyardığı görüşünü doğrulamıştır (16).

## 2.3. Kadın reproduktif sisteminin gelişimi

### 2.3.1. Nöroendokrin ovarian aksın olgunlaşması

#### Fetus

**Nöroendokrin Ünite.** Stomal ektodermden orijin alan anterior hipofiz lobu ve nöral orijinli posterior lob 11. gestasyonel haftada farklılaşır (17). Aynı dönemde GnRH nöronları olfaktör plakoddan medial bazal hipotalamustaki yerlerine yerleşmişlerdir(18). Bu dönemden itibaren fetal GnRH, fetal hipofizer ve serum LH ve FSH düzeylerine paralel olarak artar(19). Hormonların tümü 20-24. haftada zirve düzeylere ulaşır( 20,21). Serum LH ve FSH düzeyleri dişi fetuste erkek fetuse oranla yüksektir. Hamileliğin son dönemlerinde fetal hipotalamik ve hipofizer gonadotropin salınımı azalır. Bunun nedeni fetoplasental ünite tarafından üretilen yüksek cins steroidlerinin negatif feedback etkisidir. Ayrıca gestasyon süresince hipotalamik GnRH salınımını inhibe eden santral sinir sistemi yolları olgunlaşır (21). Fetal hipofiz tarafından gonadotropinlerin salınımı normal over gelişimini destekler.

**Over.** Overler, böbrek ve adrenal korteksin yanında urogenital katlantı içinde farklılaşır. Granulosa hücreleri testisin sertoli hücreleri, theca hücreleri de leydig

hücreleri ile homologdur. Primitif germ hücreleri, hamileliğin ilk ayında endodermel yolk kesesi endoderminden overlerin içine göç eder. WT1, LIM-1, SF1 ve muhtemelen DAX-1 genleri over oluşumunda rol oynar (22). Gestasyonun 8. haftasında overler testisten ayırd edilebilir hale gelir (23). Testis gelişimini başlatan Y kromozomundaki SRY geni yokluğunda, Wnt-4 sinyali oosit ve granuloza hücre gelişimini desteklerken, sertoli ve leydig hücre farklılaşmasını baskılar (24,25). Gestasyonun 5. ayında oosit sayısı 6.8 milyon ile zirve yapar (26). Primordial foliküller 4. gestasyonel ayda granuloza hücrelerinin oositlerin etrafını çevrelemesiyle ortaya çıkar ve 5-9 aylarda zirve sayıya ulaşırlar. Çevre granuloza hücrelerinin küboidal hale gelmesi ile primer folikül haline gelirler (27,28). Granuloza hücre popülasyonunun artması ve theca organizasyonu ile sekonder ve preantral foliküller ortaya çıkar. Gestasyonun 7. ayından itibaren de antral (Graafian) foliküller gözlenir (28,29,30). Tipik olarak term bebek overinde 1-2 mm çapında bir veya iki adet antral folikül bulunur. Doğumda overde folikül gelişimi tamamlanmış olup ovum sayısı total 2 milyon ile postnatal hayattaki en yüksek düzeyine ulaşmıştır (26,28,29,30,31).

Her iki X-kromozomu da oositlerde aktif haldedir. Bu, oosit yaşamı için önemli olan granuloza hücre tabakasının gelişimi için gereklidir. Oosit kaynaklı büyüme ve farklılaşma faktörü-9 ( oocyte derived growth and differentiation factor-9), granuloza hücrelerinin theca hücrelerini uyararak, bu hücrelerden TGF- $\beta$  superfamily gibi parakrin maddelerin salgılanmasını sağlar. Böylece oositlerin yaşamı, foliküllerin büyüme ve farklılaşması desteklenmiş olur (32-36).

Dişi fetuste cinsiyet hormonlarının ana kaynağı fetoplasental ünitedir. Fetal primordial foliküllerin theca-interstitial hücreleri gestasyonun 3. ayında androstenedion ve dehidroepiandrosteron oluşturur. Ancak antral foliküllerin gelişimine kadar estradiol oluşumu başlamaz (23,37).

### **Infant ve çocuk**

**Nöroendokrin Ünite.** Yenidoğanda HPG aksı geçici bir aktivasyon gösterir. Yenidoğanın gonadotropin salınım mekanizması tıpkı puberte başlangıcını yöneten mekanizmalar gibi bilinmemektedir. Kord kanı serum LH ve FSH düzeyleri düşüktür. Doğumla birlikte fetoplasental ünitenin ayrılması ile estrogen düzeyi

inhibitör düzeylerden aşağıya çekilir ve hayatın ilk haftasında LH ve FSH düzeyleri pubertedeki gibi pulsatil biçimde artmaya başlar (20,38-41). Daha az prenatal androjen maruziyetinin GnRH pulsatilitesinde azalmaya neden olduğu ve bu nedenle kızlarda LH düzeyinin erkek bebeklere göre daha az artış gösterdiği ileri sürülmektedir (42,43). Kongenital agonadismde gonadotropinler postmenapozal düzeylere erişir (44). Prematüre doğan kız bebeklerde serum LH ve FSH düzeyleri geçici olarak postmenapozal düzeylere ulaşmakla birlikte postkonsepsiyonel 40. haftada pubertal düzeylere geri döner (21). Gonadotropinler 4. aydan itibaren azalmaya başlar. FSH kızlarda erkeklerden daha yüksektir ve bu durum erken çocukluk döneminde de devam eder (38,45). Kızlardaki yüksek aktivin A, düşük inhibin B düzeylerinin bu duruma neden olduğu ileri sürülmektedir (46). Hipotalamik estrogen reseptörlerindeki artışın, gonadotropin düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir. Farelerde hipotalamik estrogen ve dihidrotestosteron reseptörlerinin artışı ile birlikte gonadotropin düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (47,48). Gonadotropinlerin düşüşündeki bir diğer mekanizma da santral sinir sisteminden hipotalamusa giden inhibitör nöral yolların olgunlaşmasıdır. 6 yaş civarında gonadotropin düzeyleri dip noktasına ulaşır. Bu aşamada GnRH ya LH ve FSH cevabı minimaldir. 7-10 yaşlarında prepubertal kalan kızlarda bile LH salınımı iki kat artar, daha az olmakla birlikte FSH düzeyleri de artış gösterir (49).

**Over.** İnfant ve çocukta overler sessiz değildir. Neonatal over, thecal luteinizasyon gösteren antral folikül içerir (50,51). Tüm yaşlarda foliküller büyür ve antral aşamaya ulaşır (52). 7 yaş civarında büyük antral folikül sayısı infant dönemindekini iki katına; 9 yaş civarında da 4 katına ulaşır. Bu dönemde normal kızların overlerinde 4-9mm çapında, en fazla 5 adet antral folikül görülebilir. Pubertenin başlangıcından hemen önce bu sayı daha da artabilir (52-56). Bu foliküller çocukluk çağında normal olarak atreziye uğrar. Plazma estradiol düzeyleri FSH düzeyleri ile paralellik gösterir. Neonatal dönemde erken pubertal düzeylere ulaşır, birkaç ay bu şekilde yüksek seyreder ve daha sonra azalır (57).

## **Adolesan**

LH düzeyi arttıkça puberte ilerler. Serum FSH düzeyi 2.5 kat artarken LH düzeyi 25 kat artar (58). Başlangıçta gece yükselen LH düzeyi, zaman geçtikçe gündüze de yayılır ve diurnal LH ritmi kaybolur. Zirve LH düzeyi ile zirve estradiol düzeyi arasında 12 saatlik bir fark mevcuttur. Bu nedenle estradiol düzeyi sabah ile öğle saatleri arasında zirve yapar (59). Menarşın 1 yılı içerisinde estradiol salınımı hızla artar (60). Bu, hipotalamo-hipofiz-gonadal aksdaki çeşitli otoamplifikasyon mekanizmalarının sonucunda ortaya çıkar (61-73). Preovulatuvar estradiol düzeyi SSS' de GnRH salınımını uyarır. Hipofizer düzeyde; GnRH'nın self-priming etkisi ile aynı düzeydeki GnRH, daha fazla LH salınımına neden olur. Estradiol ve progesteron salınımındaki kritik patern, GnRH'ya LH ve FSH yanıtının artmasını sağlar. Gonadal düzeyde FSH aromataz aktivitesini artırır ve granuloza hücrelerinden progesterin salınımını uyarır. Bu fenomende androjenler sinerjistik rol oynar. Ayrıca FSH granuloza hücre mitozunu ve LH reseptörlerini uyarır. Burada estradiol sinerjistik etki gösterir. LH, aromataz aktivitesini ve progesteron etkisini artırır. Progesteron sinerjistik etki ile granuloza hücrelerini uyararak progesteron ve prostaglandin sentezini uyarır. Tüm bu mekanizmalar sonucunda oluşan preovulatuvar gonadotropin dalgası kadındaki seksüel olgunlaşmanın ana işaretidir.

Normal adolesanların 1/4'ünde overler USG de multifoliküler( 4-10mm çapında 4-10 adet folikül) görünümündedir. Overler normal erişkin boyut ve USG morfolojisine 14 yaşında ulaşır (74,75).

## **2.4. Nöroendokrin-over aksının regülasyonu**

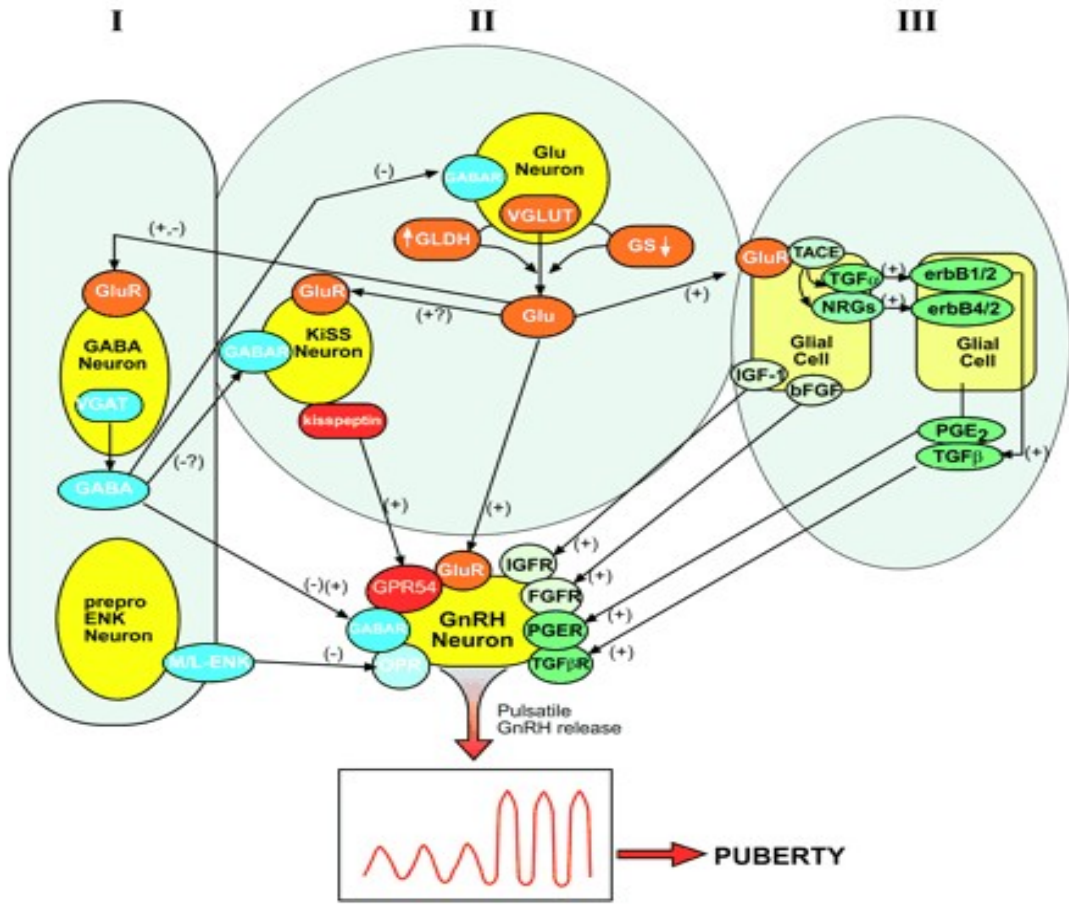
### **2.4.1. Pubertenin başlangıcını kontrol eden faktörler**

Epidemiyolojik çalışmalar pubertenin başlangıç ve ilerlemesinde beslenme, çevresel kimyasallar, etnisite, ve genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermiştir(76). Puberte zamanlamasındaki varyasyonun %50-80'inin genler tarafından belirlendiği gösterilmiştir. Pubertenin başlangıcındaki anahtar, hipotalamik puls jeneratörünün aktivasyonudur. İnhibitör ve stimülatör mekanizmalar arasındaki kompleks interaksiyon bu jeneratörün kontrolünü sağlar. Baskılayıcı mekanizmaların ortadan kalkmasıyla gonadotropin salınımı ve pubertenin santral aktivasyonu

gerçekleşir (77). GnRH, nöropeptid Y, GABA, leptin, TGF-alfa ve bunların reseptörlerinin GnRH puls jeneratörünü inhibe eden faktörlerden olduğu gösterilmiştir (78).

Son dönemlerde, GPR54 ve ligandı kisspeptinin pubertal GnRH salınımında sinyal olarak önemli bir rolü olduğu görüşü oluşmuştur (79). GPR54'un kisspeptin ile aktivasyonu GnRH salınımını ve dolayısı ile LH ve FSH salınımını uyarır. GPR 54 geninde mutasyonların hipogonadotropik hipogonadizme yol açtığı gösterilmiştir (80,81,82).

Pubertenin başlangıcı, transsinaptik ve glial- nöronal komünikasyonda koordine değişiklikleri içerir (83). Ana inhibitör sistem GABA erjik, opioid erjik mekanizmalar iken; ana eksitator sistemler glutamat ve kisspeptindir. GABA-A reseptörü aracılı GABA sinyalinde azalma, glutamat reseptörleri aracılı glutamat sinyalinde artış; puberte başlangıcındaki sinir ileti sisteminde ortaya çıkan ana değişikliklerdir (77,83,84). Glial hücreler; transforming growth faktörler, prostaglandin E2 ve glutamik dehidrogenaz ve glutamin sentaz gibi glutamat sentezini kontrol eden enzimlerin açığa çıkmasını sağlayarak bu süreçte yardımcı olur. Oct-2, EAP-1, ve TTF-1 sinir ileti sistemi dengesindeki değişikliklerde rol oynayan transkripsiyonel regülatörlerdir.



**Şekil 1:** GnRH salınımindan sorumlu nöronların transsinaptik ve glial kontrolünün sağlandığı kompleks iletişim ağının şematik gösterimi. I ile gösterilen bölüm transsinaptik inhibitör karakterdeki öğeleri (GABAerjik ve opiateryjik nöronlar), II ile gösterilen bölüm eksitator karakterdeki öğeleri (glutamerjik ve kisspeptin üreten nöronlar), III ile gösterilen bölüm ise astroglial ve endimogial hücreleri göstermektedir. VGLUT, Veziküler glutamat transporter 1 ve 2; VGAT, veziküler GABA transporter 1; GLDH, glutamat dehidrogenaz; GS, glutamin sentaz; Glu, glutamat; GluR, ionotropik ve/veya metabotropik glutamat reseptör; GABA<sub>A</sub>R, GABA reseptör (A veya B); M/L-ENK, Met- veya Leu-enkefalin; OPR, opioid reseptör; TACE, tümör nekroz faktör- $\alpha$ -converting enzim; erbB1, 2, ve 4, TGF $\alpha$  (erbB1/2) ve NRGs (erbB4/2) reseptörü; TGF $\beta$ R, Transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  reseptörleri (I ve III); bFGF, basic fibroblast büyüme faktörü; IGFR, IGF-I reseptörü; FGFR, FGF reseptörü; PGER, PG reseptörü; (+), aktivasyon; (-), inhibisyon; ?, bilinmiyor (83).

Pubertal ve iskelet olgunlaşmasının benzer belirleyicilere sahip olduğu düşünülmektedir. Seks hormonları bunlardan biridir (85,86). Seks hormon metabolizma ve aksiyonunda rol oynayan genler, pubertenin başlangıcını düzenlemeye adaydırlar. Bu nedenle, fetal dönemde veya erken çocukluk döneminde hormonal olarak aktif çevresel kimyasallara maruziyet pubertenin başlangıcını etkileyebilir.(76).

Bir başka belirleyici de GH-IGF sistemidir. GH pubertenin başlangıç ve ilerlemesine yardımcı olur (87). GH veya IGF nöroendokrin-overian aksın her düzeyinde aksiyon gösterir (88,89). Pubertal evre kronolojik yaştan ziyade kemik yaşı ile korelasyon gösterir. Meme gelişiminin başladığı ortalama kemik yaşı 10.75 yıl, menarşta ortamla kemik yaşı ise 13 yıldır. Kemik olgunlaşmasını hızlandıran kongenital adrenal hiperplazi veya hipertiroidizm gibi bozukluklar erken ergenliğe yol açarken; GH eksikliği, hipotiroidizm, ve anemi gibi kemik olgunlaşmasını geciktiren hastalıklar ergenleşimin gecikmesine neden olur (90).

Normal menstruel siklusun başlangıcı ve devamı için optimal beslenme çok önemlidir. Frisch ve arkadaşları; pubertal büyüme hızlanmasının, zirve büyüme hızının ve menarşın kronolojik yaş veya boydan ziyade ağırlıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (91). Sosyoekonomik faktörlerle ilişkili suboptimal beslenme gelişmemiş ülkelerde gecikmiş pubertenin önemli bir nedenidir (2). Bunun aksine obezitenin ABD’ de puberte yaşının erkene kaymasında önemli bir faktör olduğu görüşü hakimdir (92,93)

Reprodüktif yeterliliğin kazanılması ve beslenme arasındaki önemli ilişki leptindir (84,94,95). Leptin eksikliği obezite ve gonadotropin eksikliğine yol açar. Paradoksik olarak, uzun süreli leptin fazlalığı GnRH salınımını baskılar (96). Leptin yağ hücreleri tarafından salgılanır. Hipotalamus üzerine etki ederek iştahı baskılar ve gonadotropin salınımını uyarır. Hipotalamik nöropeptid Y oluşumunu inhibisyonu leptin etkisinin bir kısmına aracılık eder (97). Kritik leptin düzeyinin, hipotalamik puls jeneratörüne pubertal olgunlaşma için vücudun nutrisyonel durumunun yeterliliğinin sinyalini verdiği öngörülmektedir. Kan leptin düzeyleri çocukluk çağı boyunca artar ve pubertede kızlarda erkeklere oranla daha yüksek düzeylere ulaşır

(98). Pubertenin başlangıcı ile serum leptin bağlayıcı globulin düzeyi düşer. Leptinin GnRH puls jeneratörünün pubertal aktivasyonunda direk rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Leptin eksikliği modellerinde kisspeptin uygulamasının LH salınımını tetiklemesi, leptinin rolünün kisspeptin basamağından daha üst bir basamakta olduğunu göstermektedir (99). Nutrisyon ve gonadotropik fonksiyonları birleştiren diğer faktörler glukoz, insülin ve ghrelindir (100,101,102).

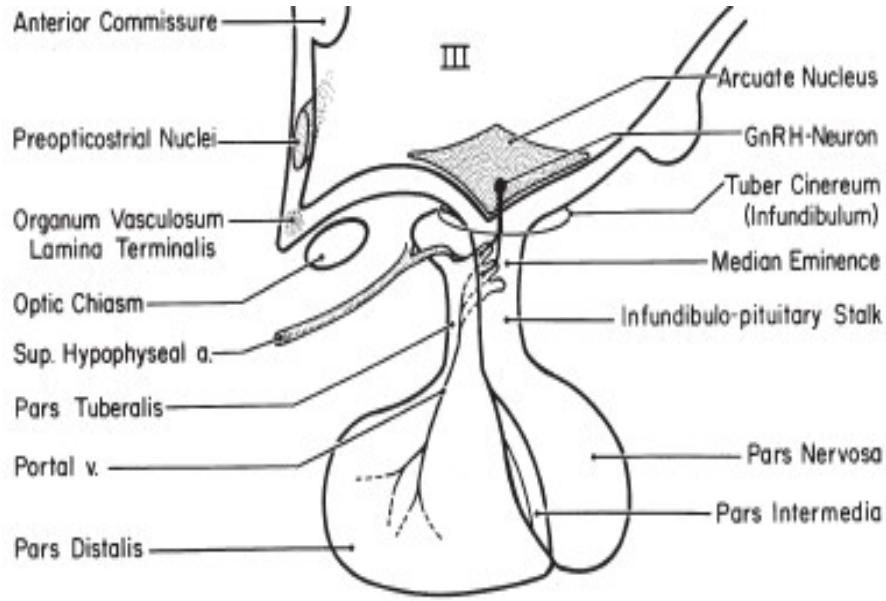
#### **2.4.2. GnRH salınımının regulasyonu**

GnRH hipotalamustan salgılanan hipofizer gonadotropinlerin salınımını sağlayan 10 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur (103). GnRH'yı kodlayan gen 8. kromozomun üzerinde yer alır. GnRH oluşturan nöronlar primitif olfaktör plaktan köken alır ve daha sonra medyal bazal hipotalamusa göç eder (104). Bu göçün kontrolünü X kromozomunda yer alan (Xp 22.3) KAL-genini sağlamaktadır. KAL-gen mutasyonları anosmi veya hipoosmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizmin görüldüğü Kallmann sendromuna yol açmaktadır. KAL-gen ürünü olan ANOSMİN-1 antiproteaz aktivite ve adezyon fonksiyonu olan bir ekstrasellüler matriks proteindir.

GnRH nöronları hipotalamusun arcuate nükleusunda yer alır (105). Bu nöronlar pulsatil özellik gösterir. İyonik kalsiyumun bu hücrelerin içine akışı ve GnRH'nin otokrin inhibitör geri bildirim senkronizasyonu sağlayan mekanizmadır. GnRH salınımı çeşitli nörotransmitterler ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. GABA, A tipi reseptörleri üzerinden en önemli inhibitör nörotransmitterdir.

GnRH nöronlarında GnRH gen ekspresyonunun estradiol tarafından direk olarak uyarıldığı ve baskılandığı deneysel olarak gösterilmiştir (106,107). Ayrıca progesteron da GnRH salınımını inhibe eder. Prolaktin hipotalamik ve hipofizer GnRH reseptör ekspresyonunu baskılar (108,109).

GnRH salınımını etkileyen diğer faktörler endorfinler ve interlökinlerdir. Hipotalamik  $\beta$ -endorfin ooforektominin başlattığı GnRH salınımını baskılar, opioid antagonistleri ise bu etkiyi tersine çevirir. Stresin, gonadotropin salınımını üzerine inhibitör etkisinin  $\beta$ -endorfin aracılı olduğu bilinmektedir. Stres CRH salınımını dolayısı ile  $\beta$ -endorfin öncül maddesi proopiomelanokortin salınımını uyarır (110). İnterlökinler de gonadotropin salınımını baskılar (111).



**Şekil 2.** GnRH salgılayan nöronların lokalizasyonu. Nöronlar en fazla arcuate nukleusta ve medyal bazal hipotalamusun periventriküler duvarında yerleşmiştir. Bu nöronlar hemen yakındaki median eminence' e projeksiyon verirler. Preoptikostriatal alan GnRH salgılayan nöronların en yoğun bulunduğu ikinci alandır.

Nöropeptid-Y pankreatik polipeptid ailesinden iştahı uyarıcı özelliği olan bir peptiddir. Besin eksikliği durumunda nöropeptid-Y direk olarak GnRH salınımını baskılar. (97). Ancak östrojenizasyon varlığında GnRH nöronları üzerindeki farklı bir NPY subtipi üzerinden GnRH salınımını uyarır. (112).

GnRH'nın 1-2 saat aralarla pulsatil şekilde salınımı, GnRH reseptörlerinin optimal aktif düzeyde kalmasını sağlar (113,114). Daha az aralıklı salınım hipogonadotropik duruma yol açar. Paradoksik olarak, uyarıcı dozda GnRH'nın sürekli uygulanması başlangıçta gonadotropin salınımına, daha sonra ise salınımın baskılanmasına yol açar. Hipofizer GnRH reseptörleri, GnRH, inhibitörler, ve seks steroidleri tarafından direk veya indirek olarak down-regüle edilir (114). LH ve FSH, GnRH salınımını baskılar ayrıca kendi salınımlarını da otokrin mekanizma ile baskılar (115,116).

**Tablo 1:** GnRH salınımını uyarıcı ve baskılayan nörotransmitterler/nöromodulatorler.

<i><b>UYARANLAR</b></i>	<i><b>BASKILAYANLAR</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Glutamat</b></li><li>• <b>N-metil D-aspartat</b></li><li>• <b>Adrenalin</b></li><li>• <b>Noradrenalin</b></li><li>• <b>Prostoglangin E<sub>2</sub></b></li><li>• <b>Büyüme faktörleri</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GABA</li><li>• Opioidler</li><li>• Dopamin</li><li>• Serotonin</li><li>• Beta-endorfin</li><li>• Melatonin</li><li>• VIP</li><li>• CRH</li><li>• Nöropeptid Y</li></ul>

### **2.4.3. Gonadotropin salınımının regülasyonu**

Hipofizden salgılanan FSH ve LH  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak adlandırılan iki subunit içeren, glikoprotein yapısında hormonlardır. Bu hormonların  $\alpha$  subuniteleri diğer hipofizer glikoprotein hormonlarla aynıdır. Plasentadan salgılanan human koryogonadotropik hormon (hCG) hemen hemen LH ile benzer yapıdadır ve LH 'nın tüm etkilerini göstermektedir.

Tek bir GnRH uyarısının FSH ve LH 'nın farklı salınımını nasıl düzenlediği merak konusudur. GnRH sinyalinin potansiyel modulatorleri konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. GnRH puls'unun frekansı belirleyicilerden biridir. Bu sinyalin yavaşlaması, FSH  $\beta$  subunitesini uyarırken follistatin gen ekspresyonunu baskılar, FSH/LH oranını artırır (117). Pituitary-adenylate-cyclase-activating polypeptide, GnRH'ya LH cevabını artırırken, GnRH'nın FSH üzerindeki etkisini bloke eder (118,119).

Ortamdaki seks hormonları da açıkça FSH ve LH salınımının diferansiyel modulatorüdür (105, 119,120). FSH, estrogen tarafından baskılanmaya LH' dan daha

hassastır. Bu etki hızlı başlar ve uzun sürelidir. LH ise yüksek estradiol düzeylerinin uyarıcı etkisine FSH 'dan daha hassastır. Bu etki geç başlar ve kısa sürelidir. Progesteron, hipofizer düzeyde hem negatif hem de pozitif feedback etki gösterir. Bu etkiler androjenler tarafından antagonize edilir. Bir progesteron metaboliti olan 3 $\beta$ -hidroksiprogesteron FSH salınımını baskılar (121).

Gonadal orijinli inhibitörler, hipofizer FSH sentez ve salınımının major nonsteroid-spesifik negatif feedback düzenleyicileridir (122,123). İnhibitörler daha üst merkezlerde de FSH salınımını baskılayabilirler (124). FSH stimülasyonuna sekonder olarak her iki inhibitörün de serum düzeyleri yükselir (125,126). FSH uyarısına ikincil olarak, küçük gelişmekte olan foliküllerden üretilen inhibitör-B; pubertede serumda bulunan tek inhibitör molekülüdür. Kan düzeyleri erken foliküler fazda yükselir ve daha sonra düşer. Küçük bir postovulatuvar pik yapar. Düzeyler FSH düzeyleri ile paralellik gösterir. Serum inhibitör-A, preovulatuvar folikül ve korpus luteumun bir işaretçisi olarak geç foliküler fazda yükselir ve progesteron düzeyi ile paralellik gösterir. Geç luteal fazda inhibitör-A düzeyinde düşme, erken foliküler fazdaki FSH artışına katkıda bulunur. İnhibitörlerin ayrıca önemli lokal etkileri de bulunmaktadır.

İnhibitörlerle benzer yapısal özellikler gösteren aktivinler de hipofiz ve over fonksiyonlarını düzenler (127). Aktivinin hipofizdeki primer rolü, FSH salınımını uyarmaktır. Aktivin, tıpkı aktivin bağlayan protein follistatin gibi hipofizer gonadotropinler tarafından üretilir (97,128)Aktivin ön hipfiz follikulostellate hücrelerinden follistatin salınımını uyarır. Follistatin, aktivinin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek FSH'nın aktivinle stimülasyonunu bloke eder (129).

#### **2.4.4. Over salgılarının regülasyonu**

Over salgısı, FSH ve LH' nın kombine aksiyonu sonucu ortaya çıkar. Overde en fazla üretilen steroid androstenediondur ve LH uyarısına thecal hücrelerin cevabı sonucu oluşur. Östrojen; granuloza hücrelerinde, öncül androjenden FSH uyarısına ikincil olarak üretilir. Ayrıca FSH granuloza hücrelerini uyararak inhibitörlerin salgılanmasını uyarır. Overlerde androjen oluşumu primer olarak LH tarafından kontrol edilir. Androjenler normal olarak gonadotropinlerin negatif feedback regülasyonunda rol oynamazlar. Ancak gonadotropin salınımı üzerine bifazik etkileri

vardır: Orta düzeyde androjen artışı, progesteronun negatif feedback etkisini bloke ederek GnRH puls frekansını artırır (130,131). Çok yüksek düzeyler gonadotropin salınımını baskılar.

Intraoverian androjen konsantrasyonunun düzenlenmesi over fonksiyonları açısından kritik önem taşır (132). Androjenler estradiol sentezinde zorunlu substratlar olup küçük foliküllerin gelişimini uyarırlar. Ancak fazlalık durumunda; foliküllerin atreziye gitmesine yol açarak, dominant folikülün gelişmesini engeller. Ayrıca luteinize granuloza hücreleri üzerinde LH'nın etkisini bloke eder.

LH tarafından androjen salınımının uyarılması, inhibinler ve IGF' ler gibi spesifik intraoverian FSH bağımlı faktörler tarafından artırılır. LH uyarısı arttıkça başka FSH bağımlı faktörler de ters etki ile LH desensitizasyonuna yol açarak androjen salınımını baskılar. Bu desensitizasyonda östrojenlerin ER $\alpha$  aracılı mekanizma üzerinden kritik bir rolü vardır.

İnsulin ve insulin-benzeri büyüme faktörleri, over fonksiyonunun önemli ko-regulatörleridir. Tüm IGF sistemi overde mevcuttur. IGF sistemi, FSH'nın tam olarak fonksiyon görmesi için önemlidir. IGF-1, FSH reseptör ekspresyonunu artırır (133,134). İnsulin, gonadotropinlere cevap olarak androjen ve östrojen sentezinin güçlü bir uyarıcısıdır. Ayrıca insulin, IGF sistemi üzerinden ( IGF-1 reseptörüne bağlanmak, bu reseptörü up-regüle etmek, kanda IGFBP-1 düzeyini düşürmek v.b.) indirek etki de gösterir. GH da granuloza hücrelerinde steroidogenezi uyarır (135,136).

Pek çok başka peptidler over hücre büyümesini ve fonksiyonunda gonadotropinlere cevabı modüle eder. İnhibin overian androjen üretimini uyarırken, androjenler de overde inhibin üretimini uyarır. Katekolaminler, prostaglandinler, ve anjiotensin thecal androjen sentezini uyarır (137). Leptin, CRH, epidermal büyüme faktörü, tümör nekrotizan faktör, TGF- $\beta$ , ve büyüme-farklılaşm faktörü-9 bu sentezi baskılar (33). Leptin IGF-1 etkisini antagonize eder (138).

TGF- $\beta$ , androjen biyosentezini baskılarken aromataz aktivitesini uyarır. Ayrıca oositlerin mitotik olgunlaşmasını da uyarır (139). AMH aromatazı inhibe eder (140). GnRH da tekal steroidogenezi modüle edebilir. Overian GnRH reseptörleri üzerinden etki gösteren, intraoverian GnRH benzeri bir madde bulunmuş olup; steroidogenezi baskıladığı gösterilmiştir (141,142).

Prolaktin steroidogenez üzerinde kompleks bir etkiye sahiptir. Düşük konsantrasyonlarda, LH reseptörlerini arttırarak overden östradiol ve progesteron salınımını arttırır (143). Yüksek düzeylerde ise bu hormonların salınımını baskılar (144). Prolaktin ayrıca adrenal androjen salınımını uyarır (145).

#### **2.4.5. Adrenarş**

Adrenal androjen üretiminin başlamasıdır. Nöroendokrin-gonadal aksın pubertal olgunlaşmasından önce başlar. Adrenarşın hormonal işaretçisi dehidroepiandrosteron sülfattır(DHEAS). 40µg/dl üzerindeki değerler adrenarşın başladığının göstergesidir.

Adrenarş, adrenokortikal zona retikularisin gelişiminin göstergesidir. 6 yaş civarında bu tabaka iyice gelişmeye başlar. Bu tabakada; düşük 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2( 3βhsd2), yüksek sitokrom b5 (sitokrom P450c17' nin 17,20-liaz aktivitesini uyarıcı), ve yüksek steroid sulfotransferaz(SULT2A1) aktivitesi bulunur.

Şu ana kadar postnatal hayatta adrenal androjenleri uyarıcı olduğu gösterilmiş tek hormon ACTH'dır. Bazı faktörlerin adrenal androjen salınımını arttırdığı bilinmektedir. İnsulin ve IGF-1 adrenal 3β ve P450c17 ekspresyonunu arttırır. Leptinin de P450c17 aktivitesini uyardığı rapor edilmiştir (146). Ayrıca interleukin-6 güçlü bir şekilde zona retikulariste eksprese edilir ve DHEA salınımını uyarır.

### **2.5. Normal pubertal gelişim**

#### **2.5.1. Kızlarda puberte gelişimi**

Kızlarda puberte gelişiminin ilk bulgusu genellikle meme gelişimidir. 8 yaşından sonra başlaması normaldir. % 20 olguda pubik kıllanma ilk bulgu olabilir. Telarş estrogen cevabını, pubarş ise androjen yanıtını gösterir. Olguların bir kısmında telarş tek taraflı olabilmekte, 6 ay içinde diğer meme de gelişime katılmaktadır. Çok belirgin ve uzun süreli asimetride lokal estrogen insensitivitesi ya da travmatik zedelenme düşünülmelidir. Cinsel olgunlaşmadaki fiziksel değişiklikler Tanner-

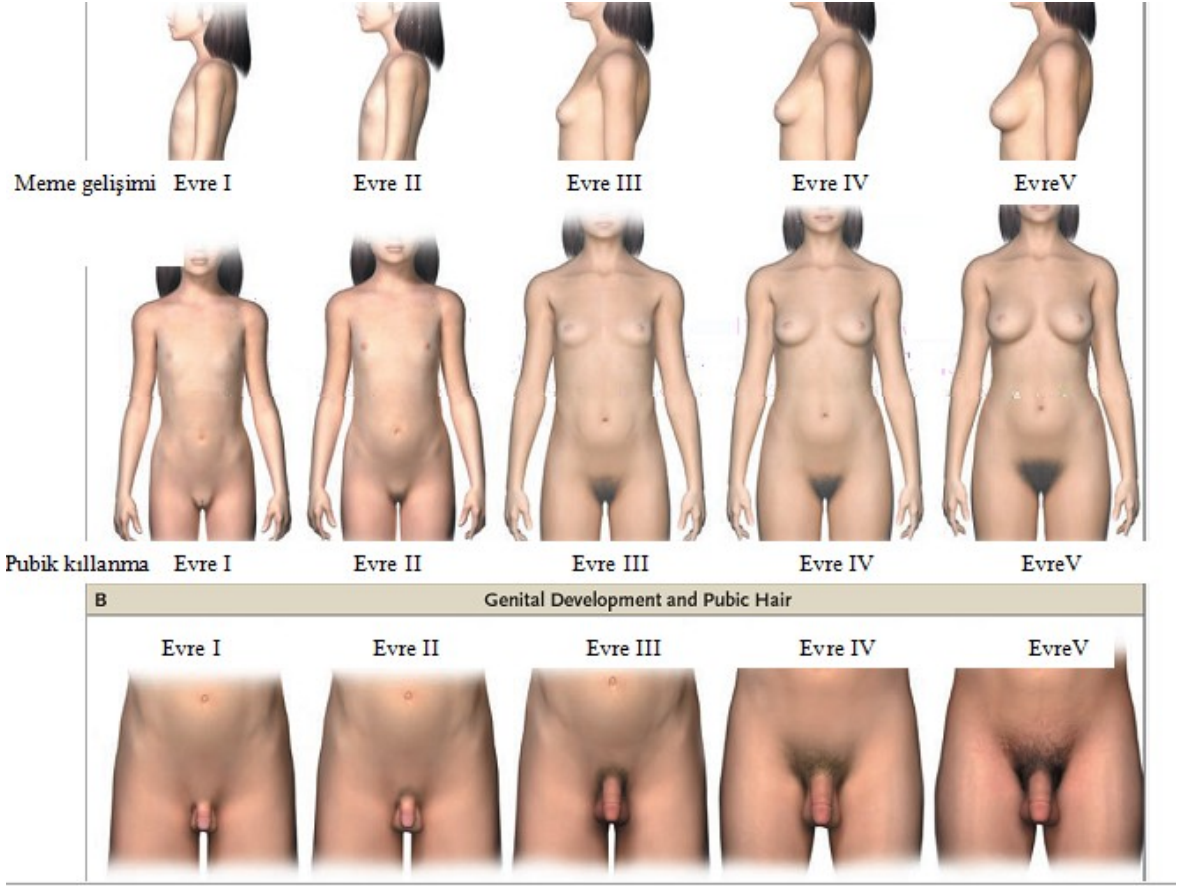
Marshall yöntemine göre evrelendirilmektedir (Şekil 3). Tanner 1 prepubertaldir. Tanner 2' de subareolar palpe edilebilen doku bulunur. Meme dokusunun meme ve areola konturları birbirinden ayrılmadan büyümesi Tanner 3 evresi olarak tanımlanır. Tanner 4 meme başının meme dokusunun üzerinde belirgin hale gelmesidir. Olgun meme konturu oluştuğunda Tanner 5'e ulaşılır. Bu gelişimin tamamlanması yaklaşık 4 yıl sürer.

Pubik kıllanma evre 2 ila 5 arasındaki süre 2,5 yıldır. Evre 2'de kıllanma sadece labia majoralar üzerindedir, kıllar ince, uzun ve zayıf yapıdadır. Evre 3'te koyu, sert yapıdaki kıllar mons üzerine yayılım gösterir. Evre 4' te koyu, sert ve yetişkin özellikte kıllar henüz bacakların iç yüzüne doğru ilerleme göstermemektedir. Pubik kıllanma evre 5'te ise dişi tip yetişkin özellikte pubik kıllanma dikkati çeker. (Şekil 3). Aksiller kıllanma genellikle pubik kıllanmadan 1 yıl sonra ortaya çıkar ve benzer evrelerden geçer.

Pubertede ayrıca vücut yağ dağılımı değişir, yağ kütlesi artar. Mons ve labialar belirginleşir, vulva ve vajina nemli bir özellik kazanır. Vajinal derinlik artar. Menarştan yaklaşık bir yıl önce vajinal florada oluşan laktobasillerin etkisi ile ortamın pH' sı asitleşir. Dökülen epitelyum hücreleri ve servikal mukusun oluşturduğu fizyolojik beyaz renkli bir akıntı oluşur.

Periodik vajinal kanama olan menarş genellikle meme tomurcuklanmasından yaklaşık iki yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12,5-13 arasında değişmektedir. Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonraya kayması ise geç olarak yorumlanır.

**Şekil 3:** Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda ve erkeklerde pubertal gelişimin evreleri (147,148,149).

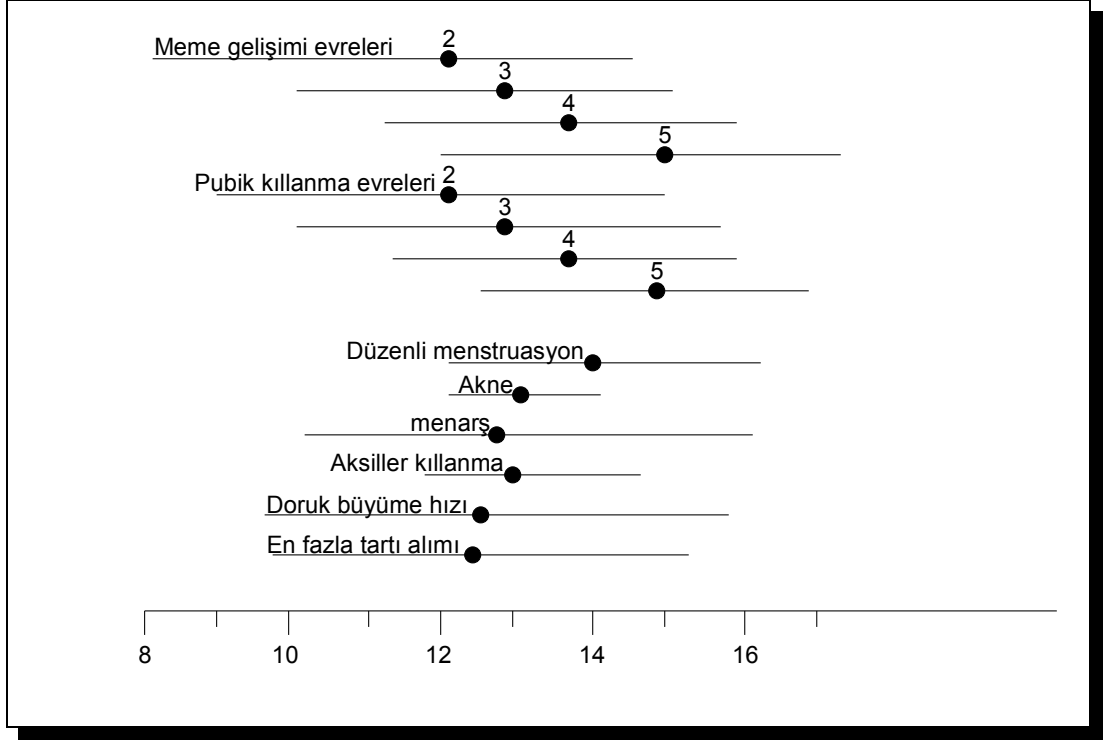


**Tablo 2:** Tanner-Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda meme gelişimi evreleri (148).

<b>TANNER EVRE</b>	
<b>I</b>	Prepubertal evre, herhangi bir glanduler gelişim yok.
<b>II</b>	Meme ve papilla büyür, areolar çap genişler.
<b>III</b>	Konturları ayrılmadan areola daha fazla genişler.
<b>IV</b>	Areola ve papilla memenin üstünde ikinci bir katman olarak çıkıntı yapar.
<b>V</b>	Matür evredir, areoladaki kabarıklık geriler, yalnızca papilla belirgindir.

**Tablo 3:** Tanner- Marshall sınıflandırmasına göre kızlarda pubik kıllanmanın evreleri (148).

<b>TANNER EVRE</b>	
<b>I</b>	Prepubertal, pubik kıllanma yoktur.
<b>II</b>	Uzunlamasına büyüyen, seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, en çok labia boyunca yerleşimli ince tüyler vardır.
<b>III</b>	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
<b>IV</b>	Kıl yetişkin tiptedir ama daha az yer kaplar. Nicelik ve tip olarak yetişkin tiptedir. Klasik feminen paterndeki ters üçgen şekilde ve uyluğun medialine yayılmıştır.
<b>V</b>	



**Şekil 4:** Kızlarda pubertal bulguların görüldüğü yaş aralığı (çizgiler) ve bu bulguların görüldüğü ortalama yaşlar (150).

### 2.5.2. Erkeklerde pubertal gelişim

Erkek çocuklarında da cinsel evrelendirme genital gelişim ve pubik kıllanma olarak Tanner-Marshall yöntemine göre yapılmaktadır (Şekil 3). Erkeklerde testis boyutlarında büyüme pubertenin ilk bulgusudur. Prader orşidometresine (şekil 5) göre yapılan bu değerlendirmede testis volümünün 4 ml' nin üzerine çıkması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilir. Uzun çapı 2,5cm' ye ulaştığında testis volümü 4 ml' dir. Pubertede giderek skrotal deri incelik, testis boyutlarındaki büyümeyi Leydig hücrelerinden çok sertoli hücrelerindeki gelişim oluşturmaktadır.

Genellikle sağ testis sola göre biraz daha büyük, sol ise skrotumda daha aşağıda yerleşimli olma eğilimindedir. Evre 2 pubertede testis volümü 4-9ml, evre 3'te 10-14ml, evre 4'te 15-19ml ve evre 5 pubertede  $\geq 20$ ' dir. Penis boyutundaki artış testis boyutundaki artıştan yaklaşık 12-18 ay sonra gözlenmektedir. Penisin

çekilerek ölçülen mons-penis ucu uzunluğu prepubertal çocuklarda yaklaşık 6,2cm, yetişkinde ise 13cm' dir.

Erkeklerde pubik kıllanma genital gelişimle hemen yakın zamanlı olarak başlar (şekil 3). Prepubertal evre 1' de kıllanma yoktur. Evre 2' de penis tabanı çevresinde seyrek, soluk renkli, ince ve uzun kıllar görünür. Evre 3'te koyu, güçlü kıvrıntılı kıllar pubise ilerler. Evre 4'te erişkin tipi kıllanma oluşur. Evre 5'te ise dağılım artar ve bacakların iç kısmında da görülür.

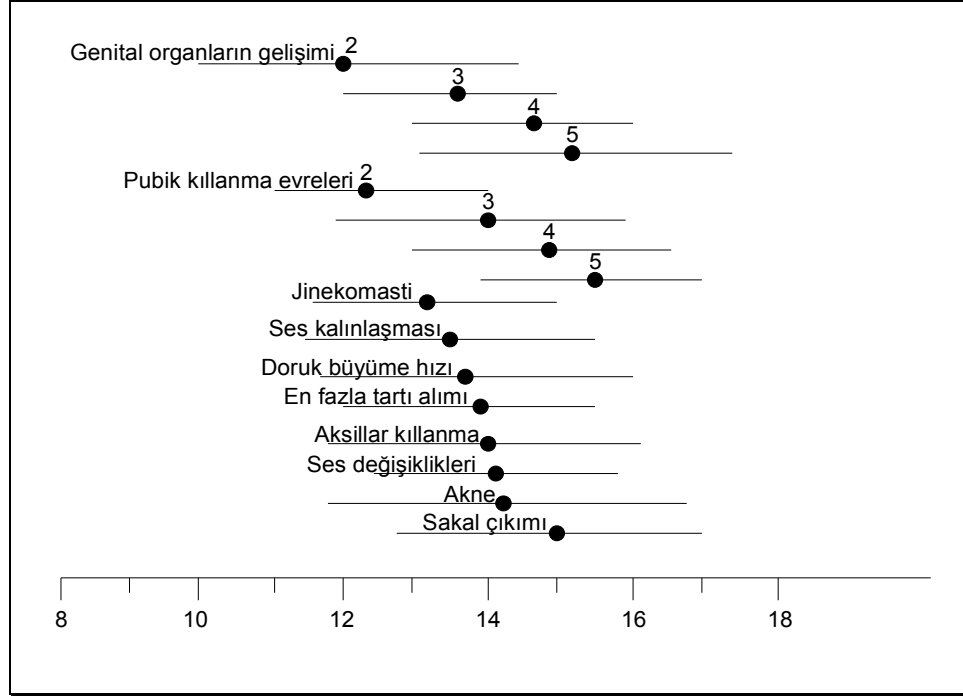
Spermatogenez ve sabah ejakulasyon yaklaşık 13,5 yaş civarında görülse de, testis volümü, penil ölçüler, ve pubik kıllanmanın derecesi ile yakın ilişki gösterir. Spermelerde erişkin düzeyinde yoğunluk ve motilite kemik yaşı 17' de oluşur. Erkek pubertesinde ses kalınlaşması vokal kordların uzaması, larinks ve krikotiroid kıkırdağın gelişmesi ile ilgilidir. Ses kalınlaşması 13,9 yaş civarında başlamakta, pubertal evre 3-4'de tamamlanmaktadır. Pubertede çene ve burun giderek belirginleşir. Yüz kılları 15 yaş civarında dudak köşelerinden ve zigomatik çıkıntılar üzerinden çıkmaya başlar Pubertenin erken döneminde olguların %39-75'inde tek ya da iki taraflı meme gelişimi ( jinekomasti) görülebilmektedir.



**Şekil 5:** Prader orkidometresi.

**Tablo 4:** Tanner- Marshall sınıflandırmasına göre erkeklerde pubik kıllanmanın evreleri (149).

<b>TANNER EVRE</b>	
<b><i>I</i></b>	Prepubertal, pubik kıllanma yoktur.
<b><i>II</i></b>	Seyrek, hafif pigmente, düz veya hafif kıvrımlı, penis tabanı çevresinde yerleşimli ince tüyler vardır.
<b><i>III</i></b>	Kıllar oldukça koyu, kalın ve daha kıvrıktır. Pubis'in birleşme yerlerinde seyrek olarak yayılmıştır.
<b><i>IV</i></b>	Kıl yetişkin tiptedir ama daha az yer kaplar.
<b><i>V</i></b>	Nicelik ve tip olarak yetişkin tiptedir. Uyluğun medialine yayılmıştır.



**Şekil 5:** Erkeklerde pubertal bulguların görüldüğü yaş aralığı (çizgiler) ve bu bulguların görüldüğü ortalama yaşlar (150).

### 2.5.3. Pubertede iskelet olgulaşması ve boy uzaması

Puberte boy uzamasında ikili rol oynamaktadır(104). Uzamadaki hızlanma aynı zamanda iskelet maturasyonu ile birlikte gittiğinden zaman içinde epifizler kapanmakta ve final yetişkin boya ulaşılmaktadır. Kızlarda kemik yaşı 15 ve yıllık uzama hızı  $\leq 1\text{cm/yıl}$ , erkeklerde ise kemik yaşı 16 ve yıllık uzama hızı  $\leq 1\text{cm/yıl}$  ise final boya ulaşılmıştır.

Pubertal boy sıçramasında seks hormonları ve onların uyardığı büyüme hormonu önem göstermektedir. Gonadal seks hormonları bir yandan büyüme plağını direk etkilemekte, öte yandan hipofizer büyüme hormonu salınımını uyarmaktadır. Pubertal dönemde artan BH- pik amplitüdülerine yanıt olarak plazma IGF-1 düzeyleri de yükselmektedir. Pubertede kemik metabolizmasının hızlanmasının sonucu serum kemik alkalin fosfataz, osteokalsin, GIa protein ve tip III prokollagen düzeyleri yükselir.

Puberteden önce yaklaşık 6-8 yaşlar arasında her iki cinsde adrenarşla ilgili olarak boy uzamasında mini bir sıçrama gözlenir. Puberte ile boy uzaması hızlanır ve

bu hızlanmanın en yüksek kısmı kızlarda erken pubertede ( Tanner evre 2), erkeklerde ise orta pubertede ( Tanner evre 3) gözlenir. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda daha önce sonlanır. Uzama öncelikle ekstremitelerde, yaklaşık 1 yıl kadar sonra da gövdede oluşmaktadır. Ekstremitedeki uzama distalden proksimale doğru gerçekleşir. Pubertede aynı zamanda başçevresi, toraks çapı, pelvis çevresi giderek yetişkin ölçülerine ulaşır.

#### **2.5.4. Pubertede kemik yaşı değişimi**

Kemik yaşı fizyolojik maturasyonun göstergesidir. Puberte ile birlikte yeni kemikleşme merkezleri olgunlaşır, giderek kemik epifizle birleşir. El-bilek grafisinde sesamoid kemik görüldüğünde yetişkin boyun yaklaşık %89'una ulaşılmaktadır.

Kemik yaşının değerlendirilmesinde sıklıkla Greulich-Pyle atlası kullanılmakta ise de ayrıntılı değerlendirilmelerde Tanner-Whitehouse atlası (TW20 yöntemi) daha duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntemde sol el bilek grafisinde radius ve ulna epifizleri, karpal ve metakarpal kemikler tek tek olgunluk derecelerine göre puanlanıp yorumlanır. Bu puanlama el bileğindeki toplam 20 kemik üzerinden yapılır. Tanner-Whitehouse evrelendirmesinde kısaca RUS yöntemi olarak belirtilen Radius-Ulna-Kısa kemikler değerlendirilmesi de yapılabilmektedir. Elde edilen olgunluk skoruna uyan takvim yaşı kız ve erkeklere göre geliştirilen listelerden bulunmaktadır.

#### **2.6. Puberte zamanlamasını etkileyen değişkenler**

Puberte zamanlaması periferik ve gonadal sinyallerin yanı sıra, hipotalamustan köken alan nörotransmitter ve nöropeptidleri içeren sinyallerden etkilenir. Beslenme, ışık, stres faktörleri ve endokrin bozucular gibi çevresel faktörler hipotalamik sinyal ağını direk veya indirek olarak etkiler. Yükseklik, ısı, nem, beslenme problemleri, kişisel hastalıklar, büyük aile, sosyal ve emosyonel problemler puberte zamanlamasını etkileyen diğer çevresel faktörlerdir (2,151,152).

### 2.6.1. Genetik faktörler(aile, etnik köken, cinsiyet)

1935 yılında Petri yaptığı çalışmada, tek yumurta ikizi, çift yumurta ikizi, kızkardeş ve aralarında akrabalık olmayan iki kızın ortalama menarş yaşları arasındaki fark sırasıyla 2.2, 12.0, 12.9, ve 18.6 ay olarak bulmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar, puberte zamanlamasındaki varyasyonun % 70-80 oranında genetik faktörlerle açıklanabileceğini göstermiştir (153,154,155). Son yıllardaki çalışmaların sonuçları pubertenin genetik kontrol altında olduğu ve bu kontrolün tek bir gen yerine birbirleriyle etkileşim halinde olan hipotalamik gen ağı tarafından kontrol edildiğini düşündürmektedir.

Son çalışmalarda kisspeptinler ve G-protein bağlı reseptörü (GPR54) üzerinde yoğunlaşmaktadır. KISS-1 ve türevi kisspeptin-10, GPR54 reseptör agonistidir. Hipotalamusda kisspeptin ekspresyonunun artması GPR54 aktivasyonu ile sonuçlanır. KISS-1/GPR54 sisteminin HHG aksının kontrol etmede önemli rolü olduğu, kisspeptinin pulsatil gonadotropin sekresyonu için gerekli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (81,156). Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR-1) (KAL2) geni KAL genindeki mutasyonlar da puberteyi etkiler. Anosmin-1 isimli glikoproteini kodlayan KAL-1 genindeki mutasyonların X'e bağlı geçiş gösteren Kallman sendromuna neden olduğu gösterilmiştir. Otozomal dominant geçişli Kallman sendromunda tanımlanan KAL-2 genindeki mutasyonlar ise FGF sinyal sistemini bozarak embriyonik olfaktor ve hipotalamik GnRH sekrete eden nöronların migrasyonunu engeller (150,157).

Puberteyi etkilediği anlaşılan en yeni genetik faktör ise TAC3 ve TACR3 genlerindeki mutasyonlardır. TAC3 nörokinin B'i, TACR3 ise NK3R'i kodlar. Söz konusu genlerdeki mutasyonlar idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm tanılı 4 ailede tanımlanmıştır. Buradan yola çıkarak nörokinin B'nin pubertenin santral regülasyonunda çok önemli yeri olduğu düşünülmektedir (158,159).

### 2.6.2. Intrauterin ortam

Intrauterin ortamın intrauterin programlanma sonucu hayat boyu gelişen fizyolojik ve patolojik olayları etkilediği ileri sürülmektedir. Düşük doğum ağırlığının kızlarda prematür pubarş ve ovarian hiperandrojenizm ile erkeklerde ise fertilité azlığı ilişkili olduğu bildirilmektedir (160,161). İngiltere'den bildirilen bir çalışmada, doğum ağırlığı 2850gr'ın altında olan kızlarda menarş yaşının doğum ağırlığı 3750gr'ın üzerinde olan kızlardan 0.2 yıl erken olduğu rapor edilmiştir (162). B2 8-9 yaş arasında başlayan İspanyol kızlarda doğum kilosu 2700gr'ın altında olanların menarş yaşının 1 yıl daha erken olduğu gösterilmiştir (163). Yine İsrail'den yapılan bir çalışmada IUGR kızların, AGA kızlara göre 1.3 yıl daha erken menarşa ulaştığı bildirilmiştir (164). Bir Fransız çalışmasında ise IUGR'ın kızlarda 0.8, erkeklerde ise 2.1 yıllık bir pubertal gecikmeye yol açtığı ileri sürülmüştür (165). Genel popülasyonda ise, bazı çalışmalarda doğum ağırlığı ile menarş yaşı arasında korelasyon bulunmamış; bazılarında ise zayıf yenidoğanların puberteye daha erken girdiği bildirilmiştir (166,167).

### 2.6.3. Beslenme

Puberte başlama yaşı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki ilk defa Frisch ve Revelle tarafından ortaya konmuştur (168,169). Frisch pubertenin başlaması için gerekli kritik miktarda vücut yağının gerekli olduğunu ortaya koymuştur (170). Frisch ve Revelle hipotezinden sonra menarş yaşı ile VKİ, cilt katlantı kalınlığı veya DEXA ile tahmin edilen vücut yağı arasındaki ilişkiyi onaylayan veya onaylamayan pek çok çalışma bildirilmiştir. Örneğin erken menarş olan kızlar, geç menarş olanlara göre obez olmaya daha yatkın iken, Japon obez kızların obez olmayanlara göre 9 ay, Tayland'lı obez kızların da 0.9 yıl daha erken menarşa ulaştığı bildirilmiştir (171, 172). Wang son yıllardaki bir çalışmasında erken seksüel olgunlaşmanın kızlarda obezite; erkeklerde ise zayıflık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (93). Pek çok çalışmada erken menarşın erişkinde obezite riskini attırdığı gösterilmiştir (173,174).

Cooper ve ark. ise çalışmalarında 7 yaşındaki vücut ağırlığının menarş yaşı ile ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir (162).

Diyetteki alımın menarş yaşı üzerine direkt etkisini değerlendiren çalışmalarda, diyet ile puberte zamanlaması arasında net bir korelasyon gösterilememiştir. 3-5 yaşlarında diyetdeki protein alımının hayvansal kaynaklı olmasının erken menarş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (175).

İyi beslenmeyen çocuklarda puberte gecikmesi görülür (176). Yabancı ülkelerden evlat edinilen pek çok çocukta ülkeye ilk gelişlerinde malnutrisyon tespit edilmektedir. Boy ve kilonun hızla normale dönmesi bu çocuklarda erken ergenliği tetikleyebilmektedir. Büyümedeki bu yakalamanın hipotalamik olgunlaşmaya neden olduğu ileri sürülmektedir. İsviçreye 3-6 yaş arasında gelen Hindistanlı kızlarda erken menarşın (<10 yaş), 2 yaşından önce gelen kızlardan daha fazla olduğu ve bu nedenle bu hipotalamik organizasyonun kritik bir yaş aralığında gerçekleştiği düşünülmektedir (177).

Leptin gibi yağ kaynaklı, IGF-1 gibi vücut kitlesi ilişkili veya glukoz gibi vücuttaki enerji göstergelerinin puberte zamanlaması ve üremenin regulasyonu üzerindeki etkileri halen tartışma konusudur. Fizyolojik durumda leptinin puberte üzerine permissif rolü olduğu düşünülmektedir. Palmert ve ark. puberte prekoksli kızlarda serum leptin düzeylerinde orta derecede bir yükseklik tespit etmişler, Heger ve ark ise vücut kitle indeksine göre düzelttikleri leptin düzeylerinde anlamlı bir yükseklik görmediklerini bildirmişlerdir (178,179). Nutrisyonel durum/ enerji dengesi ve hipotalamus arasında yeni bir mesajcı adayı olarak ghrelin üzerinde durulmaktadır. Ghrelinin prepubertal farelerin hipotalamusunda pulsatil GnRH salınımını uyardığı saptanmıştır (180, 181).

#### **2.6.4. Diğer stresler**

Akut veya kronik hastalık, kötü fiziksel veya psikolojik durumların hipotalamus- hipofiz-gonadal sistemi baskıladığı bilinmektedir (182,183). Yoğun fiziksel egzersiz, ve spor yarışmaları gecikmiş puberte veya geç menarşla sonuçlanan fiziksel, psikolojik ve nutrisyonel strese yol açabilir (184,185). Besinsel yoksunluk ve psikolojik veya emosyonel stresin olduğu savaş gibi durumlarda örn: Bosna-

Hersek' te menarş yaşında gecikme veya seküler eğilimin tersine döndüğü bildirilmiştir (186,187).

#### **2.6.5. Aydınlık-karanlık siklüsü ve iklim koşulları**

Coğrafik konum ve mevsimlerden etkilenen sıcaklık ve aydınlık-karanlık ritmi reprodüktif aksı etkileyebilir. Menarş yaşında bir kuzey-güney farkının olduğu bilinmektedir. Saar ve ark. sıcak bir şehir olan Elat' taki kızların menarş yaşının, ılıman iklime sahip Safad şehrindeki kızlardan daha erken olduğunu göstermişlerdir (188).

Pubertede ışığın etkisine yönelik indirek deliller, gözleri görmeyen kız çocukların daha erken menarşa ulaştığı görüşüne dayanmaktadır (189,190). Pek çok çalışmada normal kızlarda menarşın yaz döneminden çok, kış döneminde başladığı bildirilmektedir (191-193). Bu veriler fotostimulasyonun inhibitör etkisini göstermektedir. Aydınlık-karanlık ritm etkilerinin karanlıkta yoğun olarak salgılanan pineal bez hormonu melatonin aracılığı ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Melatoninin yenidoğan farelerde erken puberteye yol açtığı gösterilmiştir (194,195).

#### **2.6.6. Evlat edinme**

Puberte prekoks için yüksek risk altında bulunan çocuklar gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerden evlat edinilen çocuklardır (2,196). Teilman ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı çalışmada başka ülkelerden evlat edinilen çocuklarda puberte prekoks görülme sıklığının Danimarka'lı çocuklara göre 15-20 kat arttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan ailesi ile birlikte bu ülkeye göç eden çocuklarda ise puberte prekoks riski açısından fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada evlat edinilme yaşı ile puberte prekoks arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (197). Bu çocuklarda erken pubertenin nedeni bilinmemekle birlikte beslenme, etnik faktörler ve emosyonel stres üzerinde durulmaktadır. Özellikle evlat edinilme öncesi döneme ait yaşam koşulları ile prenatal/ postnatal büyüme paternlerinin puberteye etkisi araştırılmaktadır. Evlat edinilen çocuklarda, kendi ülkelerinde yaşadıkları dönemde sıklıkla beslenme ve diğer çevresel faktörlere bağlı intrauterin ve postnatal

gelişme geriliği görülmektedir. Çocukların beslenme alışkanlıklarının değişmesi, daha iyi beslenme olanakları bulmaları ve ardından görülen hızlı büyüme, SGA olan çocuklarda görülene benzer bir mekanizmayla puberte prekoksya yol açıyor olabilir. Ancak puberte prekoks gelişme geriliği olmayan evlat edinilen çocuklarda da görülmektedir (2,197,198). Evlat edinilen çocukların yaşadığı travmatik olayların yaratmış olduğu stres de bazı yazarlara göre puberte prekoks nedenleri arasında sayılabilir (197).

### **2.6.7. Endokrin bozucular**

İnsanlar tarafından kullanılan ve endokrin sistemi zararlı bir şekilde etkileyen çeşitli çevresel maddeler endokrin bozucu kimyasallar olarak adlandırılır. Bu grupta pestisidler, PCB'ler (polychlorinated biphenyl), bisfenol, alkilfenoller, ftalatlar gibi insan yapımı kimyasallar ile bitkilerde bulunan fitoöstrojenler bulunmaktadır (199). Endokrin bozucular, insanda cinsiyet farklılaşması ve üreme organlarının fonksiyonları ile ilgili sorunlara yol açabildiği gibi; meme kanseri gibi hormon bağımlı kanserlerin oluşumunda da rol oynadıkları ileri sürülmektedir (200,201,202). Bu maddeler intrinsik östrojen etkisine sahip olabilirler veya endojen östrojen sekresyonunu artırabilirler. Çoğu toksiktir, insan vücudunda yarı ömürleri uzundur. Kozmetik ürünlerin, pestisidlerin, güneş koruyucuların, gıdaların, ilaçların veya plastik ürünlerin içinde bulunan östrojenik maddelere kazara maruziyet sonucu puberte prekoks gelişmiş olabileceğini bildiren birçok vaka raporu yayınlanmıştır (203,204). Ancak bu konudaki çalışmaların çoğu gözleme dayanmaktadır. Konuyla ilgili epidemiyolojik ve labratuvar çalışmaları yetersiz bulunmaktadır. Bu kimyasalların yaşa, cinsiyete, etnik gruba, coğrafi bölgeye göre kan ve idrardaki normal düzeyleri net bilinmemektedir (205). Endokrin bozuculara uzun dönem düşük dozda maruziyetin sonuçları araştırılmaktadır (199).

### **2.6.8. Seküler trend**

19. yy'ın ortaları ile 20yy'ın ortaları arasında USA ve bazı Batı Avrupa ülkelerinde ortalama menarş yaşı 17' den 14 yaşın altına inmiştir (4,5,206,207,208). 1960' lı yıllardan sonra yayınlanan çalışmalarda ise İngiltere, İsviçre ve Belçika gibi bazı Avrupa ülkelerinde menarş yaşında sırasıyla 0.14, 0.05 ve 0.03 yıl/dekad/ lık bir artış bildirilmiştir. Bu sonuçlar menar yaşındaki seküler eğilimin en azından bazı Avrupa ülkelerinde bir sona ulaştığı anlamını taşımaktadır (209,210,211). Danimarka, Finlandiya, Rusya, Fransa ve Yunanistan' da trend halen negatif olmakla birlikte eskisi kadar hızlı olmayıp -0.12yıl/dekad'ı geçmemektedir. (212,213,214, 215,216,217,218). Bu rakam USA'da NHANES/NHES verilerine dayanılarak bulunan rakamla oldukça benzerlik göstermektedir (219,7). Hindistan, Çin, Meksika gibi ülkelerde ise halen menarş yaşındaki öne kaymanın devam ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Tüm bu verilere dayanılarak beslenme, sağlık ve sosyoekonomik durum menarş yaşındaki seküler trendi etkilemektedir sonucuna varılabilir.

### **2.7. Pubertal gelişimde normal varyasyonlar**

Memenin tek taraflı gelişimi oldukça sık görülen normalin bir varyantıdır. Diğer memenin palpable olmaması 2 yıla kadar sürebilir. Genellikle erişkin dönemde de asimetri görülür. Normalin iki ekstrem varyasyonu izole prematür telarş ve izole prematür pubarştır.

#### **2.7.1. Prematür telarş**

8 yaşından önce meme gelişiminin hipofiz-over aksındaki idiopatik subtil aşırı fonksiyonuna bağlı olduğu ve bu kızlarda FSH düzeylerinin prepubertal normal değerlerinin üst sınırında süregeldiği gösterilmiştir (220). Ortalama bazal ve GnRH uyarılı FSH değerleri belirgin olarak artmış, LH değerleri ise artmamıştır. Urogenital mukozada aralıklı, düşük derecede östrojenizasyon ve plazma östradiol düzeyinde hafif veya aralıklı artış görülebilir (221). USG de antral folliküllerde

artış(mikrokistler) vardır. Büyüme hızlanması olmaz, kemik yaşı ilerlemez ve mens normal yaşa kadar görülmez.

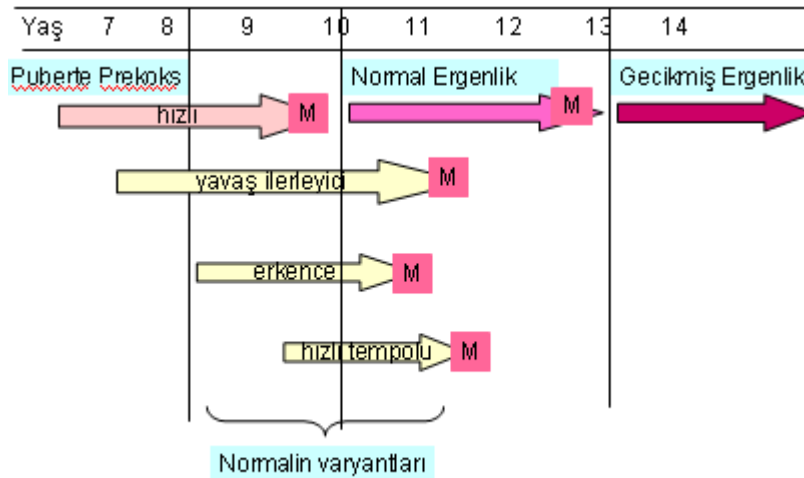
### 2.7.2. Prematür pubarş

8 yaşından önce DHEAS 40-130 mcg/dl ulaşması ile prematür adrenarş oluşur. Ancak daha düşük(idiopatik prematür pubarş) veya daha yüksek androjen düzeylerinde de görülebilir. Androjen fazlalığı bulguları mikrokomedonal akne ve apokrin vücut kokusu gibi çok hafif olabilir. Büyümede hızlanma olmaz, kemik yaşı anormal şekilde ilerlemez ve seksüel olgunlaşmanın diğer bulguları görülmez.

### 2.8. Puberte prekoks

Kızlarda meme gelişim ve pubik kıllanmanın 8 yaşından önce, menarşın 10 yaşından önce görülmesi; erkeklerde ise 9 yaşından önce testis hacminin 4cc ve üzerinde veya testis uzunluğunun 2,5cm ve üzerinde olması erken puberte olarak tanımlanır (222) Bu fiziksel değişikliklere büyüme hızında artış ve kemik yaşında ilerlemenin eklenmesi ile epifizlerin erken füzyonu ve nihai erişkin boyda kayıp ortaya çıkar.

Şekil 7. Kızlarda ergenlik zamanlaması ve temposundaki varyasyonlar



**Tablo 5.** Puberte prekoks etyolojisi.

<ul style="list-style-type: none"><li>• GONADORTOPİN BAĞIMLI ERKEN PUBERTE (SPP-gerçek-komplet-santral) Yapısal (erkene kaymış puberte) İdiopatik (sporadik, ailevi) Organik beyin lezyonları Hipotalamik hamartomlar, beyin tümörleri, hidrosefali, kafa travması, meningomyelosele, anoksik ensefelopati, postenfeksiyöz, granulomatoz lezyonlar, nörokutanöz sendromlar (tuberskleroz, NF), kafa ışınlanması Hipotiroidizm (uzun süre tedavi edilmemiş)</li><li>• KOMBİNE GONADOTROPİN BAĞIMLI VE GONADOTROPİN BAĞIMLI OLMAYAN ERKEN PUBERTE Tedavi edilmiş konjenital adrenal hiperplazi McCune Albright Sendromu, geç dönemde Familyal erkek erken puberte, geç dönemde</li><li>• GONADOTROPİN BAĞIMLI OLMAYAN ERKEN PUBERTE (PPP-yalancı-inkomplet-periferik) Kızlarda İzoseksüel PPP McCune Albright Sendromu Over kistleri Over tümörleri Ollier Hastalığı ile ilişkili granuloza-teka hücreli tümör Teratom, koryoepitelyoma Peutz-Jeghers Sendromu ile ilişkili anuler tubüllü seks-kord tümörü (SCTAT) Feminizan adrenokortikal tümörler Eksojen östrojen alımı Heteroseksüel Konjenital adrenal hiperplazi Adrenal tümörler Over tümörleri Glukokortikoid reseptör defekti Eksojen androjen alımı Erkeklerde İzoseksüel Konjenital adrenal hiperplazi Adrenokortikal tümörler Leydig hücreli tümör Familyal erkek erken puberte İzole Psödohipoparatiroidizm ile hCG sekrete eden tümörler Teratom Glukokortikoid reseptör defekti Eksojen androjen alımı Heteroseksüel Feminizan adrenokortikal tümör Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili SCTAT Eksojen östrojen alımı</li><li>• PARSİYEL (INKOMPLET) ERKEN PUBERTE Prematür telarş Prematür adrenarş Prematür menarş</li></ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Erken puberte, gonadotropin bağımlı/gerçek/ santral erken puberte (SPP) ve gonadotropin bağımlı olmayan/ psödo/ periferik erken puberte (PPP) olarak iki sınıfta incelenir. Erken puberte nedenleri tablo 5’ te verilmiştir.

### **2.8.1. Gonadotropinlere bağımlı gerçek erken puberte**

Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin fonksiyonel olarak veya organik bir patoloji sonucu erken olgunlaşmasıdır. Gerçek erken puberte (GEP) hipotalamik puls jeneratörün prematür reaktivasyonu sonucu oluşan fizyolojik olarak normal, ancak kronolojik olarak erken pubertedir. Pubertal bulguların her zaman hastanın cinsiyetine uygunluğu, ve HHG ekseninin komplet aktivasyonu söz konusu olduğundan bu tür puberte ‘ komplet izoseksüel erken puberte’ olarak da adlandırılır.

GEP, GnRH nöronları üzerindeki santral baskılayıcı sistemlerin etkinliğini yitirmesi ve uyarıcı sistemlerin ön plana çıkması sonucu oluşmaktadır. Bu değişimi kranyal organik lezyonlar ya da, yapısal anomaliler(organik GEP, nörojenik GEP), oluşturabildiği gibi tamamen fonksiyonel bir disregulasyon ( idyopatik GEP) sonucu da gelişebilmektedir. İdyopatik GEP özellikle kızları tutan bir disfonksiyondur. Kızlarda erkeklere göre 5-10 kat daha sık görülür. Kızlarda görülen erken pubertenin % 90’ı idiopatikdir, herhangi bir organik sebep gösterilemez. Sporadik veya ailevi olabilir. Erkeklerde ise hastaların %25-75’inde SSS’de yapısal bir anormallik vardır. Organik nedenlerle ya da fonksiyonel olarak baskıdan kurtulan GnRH nöronları episodik LHRH salgılamaya başlar ve buna yanıt olarak özellikle LH predominant pulsatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşmakta ve gonadlar uyarılır.

Pineal tümörler ve kistler, astrositoma, kiazmatik ve hipotalamik gliomlar, germinomlar, ependimoma, hipotalamik hamartomlar, granolamatoz lezyonlar, beyinde genel disfonksiyona yol açan nedenler ( düşük doz kafa ışınlaması, travmalar), kongenital beyin malformasyonları(hidrosefali, nöral tüp defektleri, septooptik displazi, boş sella), ensefalit/menenjit sekelleri GEP’ e neden olabilen başlıca organik patolojilerdir (223). Yineleyen cinsel tacize uğrayan çocuklarda ve gelişmekte olan ülkelerden evlatlık alınan çocuklarda GEP sıklığının arttığı bildirilmektedir (224, 225). Metabolik bir hastalık olan nonketotik hiperglisinemi

GEP ile birliktelik gösterebilmektedir. Bu hastalıkta biriken glisin, LHRH nöronları için eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın öncül maddesidir.

GEP bazı dismorfik sendromlarla birliktelik gösterebilir (226,227,228,229, 230). Silver-Russel sendromu, Kabuki Make-Up sendromu, Williams-Beuren sendromu bu özelliği gösteren sendromlardır.

Tip 1 Nörofibromatoz, % 13 oranında optik gliom, % 3 oranında GEP, %2,5 oranında BH eksikliği nedeni olabilmektedir ( 223).

GEP'in en önemli organik nedenlerinden biri hipotalamik hamartomlardır. Hamartomlar santral sinir dokusunun ektopik lokalizasyonlu tümör benzeri birikimleridir (231). Sıklıkla tuber cinereum ile mamiller cisim arasındaki bölgede yerleşim gösterirler. Histolojik olarak tuber cinereum sinir hücreleri ve glial hücrelerden oluşurlar. Olguların % 14-36'sında GEP izlenir. Bu olguların bir kısmında hamartom ektopik GnRH jeneratörü gibi çalışmakta, bir kesiminde ise astroglial yapılardan salgılanan TGF $\alpha$  ve nörogliginler(NRGs) gibi büyüme faktörleri LHRH nöronları üzerine uyarıcı etki yapmaktadır. Ayrıca hipotalamik kitle inhibitör yollar üzerine bası yaparak LHRH nöronlarının aktifleşmesine neden olabilmektedir.

Gonadotropin bağımlı olmayan (yalancı erken puberte) olan olgular( kongenital adrenal hiperplazi, testotoksikoz, seks steroid oluşturan tümörler) belli bir maturasyona ve kemik yaşına ulaştıktan sonra GEP ortaya çıkabilmektedir. Yalancı erken puberteyi izleyen GEP tablosu kombine erken puberte olarak adlandırılır (232).

Uzun süre tedavisiz kalan hipotiroidi nadir bir GEP nedenidir (233). Hiperprolaktinemi ve galaktore sıklıkla tabloya eşlik eder. Hipotiroidinin hipotalamusta oluşturduğu ensefalopatinin LHRH nöronları üzerindeki inhibitör etkileri bozması ve hipotalamik TRH ' a gonadotropinlerin çarpaz yanıt vermesi hipotiroidi ve GEP beraberliğini açıklamaktadır.

**2.8.1.1. Klinik:** Gerçek erken pubertede pubertal gelişim normal puberteyi taklit eder, her zaman izoseksüeldir. Kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon bulguları yoktur. Klinik bulgularda ilerleme bazı olgularda yavaş, bazılarında ise hızlı olur. Pubertal evre 2 'den evre 3'e geçiş 1,5 yıldan kısa ise hızlı ilerleme söz konusudur.

Kızlarda önce meme gelişimi, sonra pubik kıllanma, zaman içinde periyodik vajinal kanamalar, ter kokusu, somatik gelişimde hızlanma dikkati çeker. Bazen bu

sıralamada değişiklikler gözlenebilir. Menstruel sikluslar normal puberteye göre daha düzensiz ve genellikle anovulatuardır.

Erkeklerde bilateral testis boyutlarında büyüme, makrogenitalia, pubik kıllanma, SED kalınlaşması, akne, sık ereksiyon, gece emisyonları, ter kokusunun başlaması, aksiller kıllanma, somatik gelişimde hızlanma başlıca bulgulardır. Testis boyutları prepubertal iken, penis boyutu pubertal ölçülerde ise akla yalancı erken puberte gelmelidir.

Organik GEP' te klinik tabloya etyolojik nedene göre bulgular eklenebilir. Nörolojik bulgular, deride sütlü kahve lekeleri, dismorfik bulgular, öyküde yalancı erken puberte, galaktore, hipotiroidi ile uyumlu semptomatoloji sekonder etyolojik neden bakımından yönlendiricidir.

**2.8.1.2. Tanı:** Klinik ve biyokimyasal verilere dayandırılmalıdır. Puberte prekoksun laboratuvar incelemelerinde plasma sex steroidleri, FSH ve LH düzeyleri değerlendirilir. Bu testlerin yüksek sensitivite ve specifiteye sahip olması gerekir. Test sensitivitesi estrodiol düzeyi için en az 10 pg/ml, testosteron için 10 ng/dl ve LH, FSH için 0,2 U/L olmalıdır. Klinik büyüme durması veya geriliği ile komplike olmuş ise tiroid hormone düzeyinin, galaktore ile komplike olmuş ise prolactin düzeyinin de ölçülmesi gereklidir. Bazal LH ve FSH düzeylerinin kullanılan yöntemde uygun olarak belirlenmiş prepubertal limitlerin üzerinde olması SPP düşündürür. LH seviyesinin yüksek olması tanıda daha anlamlıdır. LH düzeylerinin prepubertal dönemde saptanamayacak kadar düşük olması beklenirken SPP'li kızların % 60-75'inde, erkeklerin ise çoğunda artmıştır veya saptanabilecek düzeydedir. Bazal LH düzeyi prepubertal bulunsa dahi intravenöz olarak GnRH ( GnRH stimülasyon testi) veya GnRH agonisti (GnRHa stimülasyon testi) uygulanması tanıda yardımcı olur. Serumda yüksek gonadotropin düzeyinin gösterilmesi için altın standart GnRHa ile yapılan stimülasyon testidir. GnRHa uygulanmasını takip eden 2 saat boyunca 30 dakikalık aralarla alınan örneklerde LH seviyesi belirlenir. Bazı yazarlara göre GnRH stimülasyon testinde 30-40. dakikalarda (234,235,236), leuprolide stimülasyon testinde ise 60. dakikada tek serum örneği alınması pik LH seviyesini göstermede yeterlidir (237, 238). Assayler arasındaki farklardan ve normal değerlerle ilgili çalışma sayısının az olmasından dolayı pubertal sınırı belirleyen tek bir sayısal değer vermek zordur. Çeşitli

çalışmalarda günümüzde en sık kullanılan yöntem olan ICMA (immunochemiluminometric assay) ile 3.3 ile 5 mIU/mL arasında değerlerin pubertal sınır olarak alınabileceği bildirilmiştir (234,239). Bazal LH düzeyi de puberte prekoks tanısında yararlıdır, tarama testi olarak kullanılabilir, bazı durumlarda tanı koydurucudur. Bazal LH seviyesinin IFMA ile 0.6 mIU/mL ICMA ile 0.3 mIU/mL ve üstünde saptanması GnRH stimülasyon testine >4 mIU/mL cevap alınmasını göstermesi bakımından % 100 spesifik bulunmuştur. Son yıllarda kullanılan 3. jenerasyon assayler ile LH seviyesini 0.1 mIU/mL düzeyine kadar saptamak mümkün olmaktadır. Bazal LH düzeyinin >0.1 IU/mL bulunması % 94 duyarlılık ve % 88 özgülük ile puberte prekoks tanısı koydurur (240).

FSH değerleri tanıda tek başına yeterli değildir. LH/FSH oranları tanıda kullanılabilir. SPP'de LH/FSH oranı >1'dir (241). FSH predominant yanıt izole prematür telarşı düşündürülebilir (56). Yavaş ilerleyen SPP'de LH ve FSH değerleri birbirine yakın yükselmeler gösterir (86).

Serum E2 seviyesi değişkendir, geniş dalgalanmalar gösterir ve puberte prekoks tanısı için kullanıldığında duyarlılığı düşük bulunmuştur.

Vücutta E2 etkisinin belirlenebilmesi için sol el bilek grafisi çekilerek hastanın kemik yaşı belirlenebilir. Kemik yaşının kronolojik yaştan +2 SD ileri olması puberte prekoks lehine bir bulgudur (150). Kemik yaşı tayini tedavili veya tedavisiz hastaların takibinde de önemlidir.

Vücutta E2 etkisini gösteren bir başka parametre de uterus ve over boyutlarının ultrasonografik olarak belirlenmesidir. Uterus volumünün >2 cc veya uzunluğunun >34 mm olarak bulunması % 89 duyarlılık ve özgülük ile puberte prekoks tanısını destekler. Overlerin bilateral büyük olması puberte prekoks düşündürür. Endometrium ekojenitesi belirginleşebilir. Endometrial ekojenitenin saptanması SPP tanısında neredeyse % 100 spesifik olmasına karşın duyarlılığı düşüktür (% 42-87).

Intrakranial organik patolojileri ekarte etmek için SPP' li hastalarda kranyal görüntüleme yapılmalıdır. İntrakranial patolojilerin görölme sıklığı yaşla birlikte azalır. Nörolojik bulguları olmayan, intrakranial patolojiden şüphedeilmeyen puberte prekoks vakalarında kranyal MRI ile kızlarda tüm yaşlarda ortalama % 8, erkeklerde % 40 oranında SSS patolojisi saptanmıştır. Tüm erkek hastalarda ve

şikayetleri 6 yaşından önce başlayan, hızlı meme gelişimi gösteren, serum E2 düzeyi 30 pg/mL üzerinde olan veya nörolojik bulguları olan kız hastalarda intrakranyal organik patolojilerin saptanma olasılığı yüksektir, bu hastalarda mutlaka kranyal görüntüleme yapılmalıdır. Bazı yazarlarsa nörolojik bulgu olmasa da tüm puberte prekoksulu hastalara kranyal görüntüleme yapılmasını önermektedirler.

**2.8.1.3. Tedavi:** Erken ve hızlı ilerleyen puberte kemik yaşını ilerleterek nihai erişkin boyda kayba neden olur. Tedavinin amacı, boy kaybını engellemek, pubertal gelişimi durdurmak, ve erken yaştaki pubertenin oluşturabileceği psikolojik stresi gidermektir. Puberte prekoksun yavaş ilerleyen veya ilerleyici olmayan (nonprogressive) formunda hastaların tedaviden boy prognozu açısından fayda görmeyebilecekleri düşünülmektedir. Bu hastalar GnRHa tedavisi olmadan da MPH'ya ulaşırlar (242). Erken ve hızlı ilerleyen formda tedavi almayan kızların yaklaşık 1/3'ü ile erkeklerin çoğunun erişkin final boyu 5. persentilden kısadır. GEP tedavisi yapılamayan dönemlere ait hasta serilerinde tedavi edilmemiş hastaların ortalama boyları erkekler için 151-156 cm, kızlar için 150-154 cm olarak bildirilmiştir. Buna göre final boy kaybı erkeklerde ortalama 20 cm, kızlarda ise ortalama 12 cm'dir (243).

Tedavi endikasyonunda hastalığın başlama yaşı, pubertal evre, bulguların ilerleme hızı, hesaplanan final yetişkin boyda negatifleşme, hızlı somatik gelişim dikkate alınmalıdır. Kızlarda bulgular 7 yaşından önce başladıysa tedavi endikasyonu kesindir. 7-8 yaş arasındaki gri bölgede ise tedavi tartışmalıdır. Erkene kaymış pubertede bulguların ilerleme hızı ve somatik gelişim yakından takip edilmelidir. Pubertal evre 2'den 3'e geçiş, 1,5 yıldan kısa ise hızlı ilerleme söz konusudur. Yıllık kemik yaşı artışının , takvim yaşı artışına oranı 1,2'nin üstüne çıkmamalıdır. Genetik hedef boy ve hesaplanan ulaşılacak boy farkı 10 cm' yi geçmemelidir. Erkene kaymış pubertede bu koşullar sağlanmışsa, olgular tedavisiz kontrollerle izlenebilir. Yavaş ilerleyen idyopatik GEP'te tedavi önerilmemekle birlikte psikososyal problemler dikkate alınmalıdır. Erkeklerde pubertal bulgular 9 yaşından önce başlamışsa tedavi önerilmektedir.

Tedavi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir (150).

- LHRH testinde LH yanıtının  $>4$  mIU/mL olması veya bazal gonadotropin düzeylerinin prepubertal düzeyin şüphe götürmeyecek kadar üzerinde olması.
- LHRH testinde LH baskın bir yanıt alınması (LH/FSH  $>1$ ).
- Tanner evrelelendirmesinde 3-6 ay içinde ilerleme olması.
- Büyüme hızının  $>6$  cm/yıl.
- Kemik yaşının takvim yaşından  $\geq 2$  yıl olması veya takipte hızlı ilerlemesi.
- PAH'ın MPH değerinin altında kalması veya takiplerde giderek azalması.
- Pelvik ultrasonda uterus uzun çapının  $>34$  mm, hacminin  $>2$  cc; over boyutlarının  $>1$  ml veya içindeki 4 mm'den daha büyük  $>6$  kist olması.

GnRH analogları (GnRHa) SPP tedavisinde kullanılan ajanlardır. Bu tedavideki farmakolojik temel GnRH reseptörlerinin sürekli uyarılması ile pulsatil GnRH salınımının engellenmesi üzerine kurulmuştur. Tedavinin başlangıcında desensitizasyon kuruluncaya dek geçici bir dönemden geçilmekte daha sonra inhibisyon sağlanmaktadır. Bu tedavinin kemik yaşında ilerlemeyi ve lineer büyümeyi baskıladığı ve genetik boy potansiyelinin korunarak final boydaki kaybı engellediği gösterilmiştir (244).

GnRH agonistlerinin depo injeksiyon, cilt altı implant, kısa etkili injeksiyon ve nazal sprey gibi farklı formları olup, kullanım kolaylığı ve dolayısı ile tedaviye uyum açısından sıklıkla aylık veya üç aylık injeksiyon formları tercih edilmektedir. Löprolid asetat aylık veya üç aylık depo injeksiyon ülkemizde SPP tedavisinde kullanılan GnRH agonistidir. Aylık injeksiyon etkin bir baskılanmanın sağlanamadığı durumlarda 21 günde bir de uygulanabilmektedir.

Tedavinin yeterli ve etkin olup olmadığı klinik ve hormonal parametrelerin değerlendirilmesi ile anlaşılabilir. Erkeklerde plasma testosteron düzeyinin prepubertal düzeye baskılanmış olması yeterli dozu gösterirken, kızlarda plasma östrojen düzeyinde dalgalanmanın olması doz ayarlamasında E2 düzeyinin kullanılmasını yararsız kılar. Bazal LH düzeyleri baskılanmayı göstermek için yeterlidir. Yeterli baskılanmanın sağlanamadığı durumlarda ilaç dozu artırılmalıdır.

Fakat ilaç dozunun artırılmasından önce enjeksiyon tarihleri kontrol edilmeli, ilacın istenen aralıklarla yapıldığından ve hasta uyumundan emin olunmalıdır. Bir kez baskılanma sağlandıktan sonra hastanın 4-6 ay ara ile monitorizasyonu yeterli olur. Monitorizasyonda gerekirse depo ilacın uygulanmasından sonraki 30-60 dakika içinde ölçülen LH düzeyi de ilaç dozu etkinliğini göstermek açısından anlamlı olabilir (245,246).

Tedavi ile kızlarda meme dokusu gerileyebilir, vajinal mukoza nonestrogenize olur, ve mensturasyon başlamışsa kanamalar durur. İnhibisyonun başlangıcında özellikle ultrasonografide endometrial çizgi tespit edildi ise östrojen çekilme kanaması gözlenebilir.

Erkeklerde genital tüylenme durur, testis volümü azalır. Her iki cinstede özellikle tedaviden sonraki 6 ay içinde iskelet olgunlaşma hızı yavaşlar. Büyüme hızı prepubertal düzeylere iner. Kemik yaşı belirgin olarak ileri olan hastalarda büyüme hızındaki bu yavaşlama daha belirgin olur. Tedavi sırasında kemik yaşı ve boy kullanılarak hesaplanan tahmini erişkin boy (PAH) değerinde artış görülebilir. Kemik yaşında belirgin bir ilerleme olmadan veya potansiyel final boyda kayıp olmadan çok erken dönemde tedavi başlanan olgularda PAH'da artış beklenmez. Bu hastalarda amaç başlangıçtaki boy potansiyelinin korunmasıdır.

Cins steroidlerinin yağsız vücut kitlesini arttırıcı etkilerine bağlı olarak erken ergenliği olan çocuklarda yaşa göre ağırlık artmıştır. Erke ergenliği olan kızların 1/4 ünde başlangıçta vücut kitle indeksi artmıştır. Tedavi sırasında ve sonrasında vücut kitle indeksinde daha fazla artış gözlenmez, tam aksine pek çok hastada VKİ normale döner (247, 248).

GnRH tedavisinin adrenal androjen salınımı üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle tedavi başlangıcında adrenarşi olan hastada genital tüylenme ilerleyebilir. Bu tedavinin etkili olmadığı anlamına gelmez.

Tedavinin sonlandırılması kararı kişiselleştirilmelidir. Genellikle pubertenin tipik olarak oluştuğu yaşa gelindiğinde tedavi sonlandırılır. Büyüme potansiyelinin yeterli olması ve çocuğun psikolojik olarak hazır olması gibi parametreler de değerlendirilmelidir. Literatürde çeşitli çalışmalarda tedavinin kesildiği takvim yaşı ortalama 10.6 ile 11.6, kemik yaşı ise ortalama 12.1 ile 13.9 arasında değişmektedir

(244, 249). Tedavinin takvim yaşı ~11.0 ve kemik yaşı ~12.0 iken kesilmesinin erişkin final boy açısından en iyi sonuçları doğuracağı gösterilmiştir (250, 251).

GnRHa genellikle iyi tolere edilir. Nadiren başağrısı veya sıcak basması tedavisi hastalar tarafından benzeri şikayetler meydana gelir. Bu şikayetler genelde kısa sürelidir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya granulom oluşumu gibi lokal yan etkiler hastaların % 10-15'inde görülür. Lokal etkilerin en ciddi olanı steril apse oluşumudur. Yan etkilere bağlı ilaç seçiminde değişikliğe gidilmesi nadiren gereklidir. Son derece nadir olmakla beraber ilaca bağlı anafilaksi gelişimi bildirilmiştir.

GnRH analog tedavisinin uzun dönemde seksüel fonksiyonları ve fertilitiyi etkilediğine dair kanıt yoktur. Normal bir yenidoğanla sonlanan pek çok gebelik mevcuttur. Semem analizlerinde de spermatogenezin normal olduğu görülmüştür.

Seks steroidlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine önemli etkilerinin olması nedeni ile GnRH analog tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak puberte prekoksü olan çocuklarda tedavi öncesi BMD(kemik mineral yoğunluğu) yaşa göre ortalamanın üzerindedir. Tedavi ile seks steroidlerinin azalması ile kemik yoğunluğu hafifçe azalır. Hastaların tedavi sonundaki BMD'leri yaşa göre düşük olmasına rağmen tedavinin kesilmesi ve normal pubertenin başlaması ile BMD yaşa göre normal sınırlara döner, pik BMD'e ulaşılır (252, 253, 254).

Tedavi sonlandırıldıktan sonra puberte süreci normal pubertede görülen hızda devam eder. Tedavi bitiminden sonra hastaların büyük bölümünde ortalama 16-18. aylarda (2-61 ay) menarş görülür (255). İlk sikluslar anovulatuardır. Ovulatuvar sikluslar aynı yaştaki kızlarla benzer zamanda başlar.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı' nın 03.04.2009 tarihli olur kararından sonra İstanbul Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden alınan izinle gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Nisan- Haziran 2009 tarihleri arasında İstanbul ilinin Üsküdar, Kadıköy ve Ataşehir ilçelerinde bulunan ve random olarak seçilen toplam 12 ilköğretim ve 3 lise ziyaret edildi. Çalışma kapsamında ziyaret edilen okullardaki tüm kız öğrencilere aydınlatılmış onam formu ve anket formu dağıtıldı. Bir gün sonra okullar tekrar ziyaret edilerek anket formları ve onam formları toplandı. Ailesinden onam alınan 6-18 yaş arası 4976 kız öğrencinin antropometrik ölçümleri ve puberte muayenesi yapıldı.

#### **3.2. Aile bilgilendirme ve onam formu**

Bu form öğrencilere çalışmadan bir gün önce iletildi. Aile bilgilendirme ve onam formunda konuyla ilgili ve yapılacak muayene hakkında kısa bilgi verildikten sonra formun ebeveynler tarafından onaylanması istendi (Ek 2).

#### **3.3. Anket Formu**

Öğrencilere aileleriyle birlikte doldurulmak üzere, ebeveynleri, sosyoekonomik durumları, özgeçmişleri, beslenme alışkanlıkları hakkında sorular içeren anket formları yine çalışmadan bir gün önce iletildi (Ek 3).

#### **3.4. Muayene**

Boy ve ağırlık ölçümleri pediatri asistanı, puberte muayenesi pediatrik endokrinoloji uzmanı ve yan dal asistanından oluşan bir ekip tarafından yapıldı. Olguların boy ve ağırlıkları kalibrasyonu yapılmış 0.1cm ve 0.1 kg' a hassas ölçüm cihazı (SECA model 708) kullanılarak, ölçüm kurallarına uygun şekilde ölçüldü. VKİ ve SDS skorları hesaplandı.

Puberte muayenesi okul müdürü tarafından uygun görülen kapalı ve ayrı bir odada gerçekleştirildi. Meme muayenesi inspeksiyon, gerektiğinde palpasyonla değerlendirildi ve Tanner evresi not edildi. Pubik kıllanma inpeksiyonla değerlendirildi ve Tanner evresi not edildi. Menarşa ulaşmış kızlara ilk adet tarihleri sorularak menarş yaşı kaydedildi.

### **3.5. İstatiksel analiz**

Median menarş yaşının ve her puberte evresindeki median yaşın hesaplanabilmesi için probit model oluşturuldu. Her bir puberte evresi ayrı ayrı modellendirildi. Sosyoekonomik durum, intrauterin gelişim ve gestasyonel yaşın menarş yaşı üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. VKİ' nin menarş yaşına olan etkisini değerlendirebilmek için son 1 yıl içinde menarşa ulaşan kızlar seçildi. Her yaş grubunda menarşa ulaşmamış ve menarşa ulaşmış kızların VKİ-SDS değerleri t-testi ile karşılaştırıldı.

VKİ-SDS ve SED arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için ANOVA yöntemi kullanıldı. Yine son 1 yılda menarşa ulaşmış kızlar, 12 yaşından önce, 12-13 yaş arasında ve 13 yaşından sonra menarşa ulaşanlar olarak üç gruba ayrıldı. Bu gruplarda menarş yaşı ile süt, yumurta, balık ve tavuk gibi gıdaların tüketimi arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Ki kare ve Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Sekiz yaşından küçük kızlarda prematür telarş(PT) ve prematür pubarş(PP) ayrı olarak incelendi. PT veya PP ile gestasyonel yaş, VKİ-SDS, ve SED arasındaki ilişki Ki kare testi ile analiz edildi. Süt, yumurta, balık ve tavuk gibi gıdaların tüketimi ile PT veya PP arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile incelendi. PT veya PP 'si olan ve olmayan kızların anne menarş yaşı ve ilk diş çıkarma yaşı independent t-testi ile kıyaslandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada 6-18 yaş arası 4976 kız öğrenci değerlendirildi. Muayeneleri yapılan ancak kronik hastalığı olduğu öğrenilen 108 öğrencinin verileri istatistiksel analize dahil edilmedi. Çalışmaya katılım oranları ilköğretimde % 70 iken liselerde % 40 idi.

Tanner B2 için median yaş 9.65 yıl; Tanner P2 için median yaş 10.09 yıl olarak tespit edildi. Median menarş yaşı 12,74 yıl idi. B2 den menarşa ulaşmak için ortalama sürenin 3.09 yıl olduğu görüldü. Neyzi ve ark'nın 37 yıl önceki çalışması ile kıyaslandığında median B2 yaşının 0.4 yıl; median B3, B4 ve B5 yaşının ise 1 yıl kadar erken olduğu saptandı (256) (Tablo 7). Median P2 ve P3 yaşlarının bizim çalışmamızda sırasıyla 0.7 ve 0.4 yıl erkene kaydığı, median P4 ve P5 yaşlarının ise anlamlı bir değişikliğe uğramadığı gözlemlendi. Yine median menarş yaşının 37 yıl öncesi ile hemen hemen aynı olduğu saptandı.

**TABLO.6.** Yaş gruplarına göre kızların menarşa veya spesifik puberte evresine ulaşma yüzdeleri. N her yaş grubundaki kızların sayısını ifade etmektedir.

Yaş grubu	Meme evre					N <sub>B</sub>	Pubik evre					N <sub>PH</sub>	Menarş	
	B1	B2	B3	B4	B5		PH1	PH2	PH3	PH4	PH5		M	N <sub>M</sub>
6	92.3	1.8	5.5	0.4	0.0	272	95.5%	3.7%	0.7%	0.0%	0.0%	268	0.0	272
7	91.3	2.1	6.6	0.0	0.0	469	95.3%	4.3%	0.4%	0.0%	0.0%	466	0.0	469
8	80.9	8.0	10.9	0.2	0.0	523	87.1	9.5	3.1	0.4	0.0	518	0.0	524
9	56.6	11.4	24.3	7.5	0.2	519	64.7	21.8	10.1	3.3	0.0	513	0.2	520
10	24.2	9.3	39.3	26.1	1.2	517	38.1	26.6	17.2	16.6	1.6	512	1.5	520
11	11.8	8.7	35.8	38.6	5.0	458	16.2	27.3	25.6	28.0	2.9	450	12.6	501
12	3.4	2.7	24.3	55.1	14.5	296	5.2	11.4	32.1	43.1	8.3	290	42.5	463
13	3.6	0.6	14.5	47.3	33.9	165	4.9	5.6	17.9	45.7	25.9	162	78.3	535
14	0.0	0.0	13.0	40.7	46.3	54	3.8	1.9	7.7	50.0	36.5	52	92.7	355
15	0.0	0.0	14.3	14.3	71.4	7	14.3	0.0	0.0	28.6	57.1	7	98.1	311
16													100.0	203
17													100.0	124
18													100.0	71
<b>Tüm</b>	<b>48.5</b>	<b>6.5</b>	<b>21.3</b>	<b>18.8</b>	<b>4.8</b>	<b>3280</b>	<b>54.9</b>	<b>15.2</b>	<b>12.4</b>	<b>14.1</b>	<b>3.4</b>	<b>3238</b>	<b>35.3</b>	<b>4868</b>

**TABLO.7.** Sağlıklı Türk kızlarında puberte evreleri ve menarş için median yaşlar(%95 CI) ve 1973 Neyzi'nin verileri ile karşılaştırılması

<u>Puberte evresi</u>	2009	1973	<i>p</i>
B2	9.65 (9.55 - 9.75)	10.0	0.016
B3	10.10 (10.0 - 10.20)	11.6	< 0.001
B4	11.75 (11.63 - 11.88)	12.8	< 0.001
B5	14.17 (13.92 - 14.48)	15.2	0.011
PH2	10.09 (9.97 - 10.22)	10.8	< 0.001
PH3	11.19 (11.09 - 11.31)	11.6	0.010
PH4	12.33 (12.20 - 12.46)	12.3	0.873
PH5	14.68 (14.34 - 15.11)	13.6	0.052
Menarş	12.74 (12.67 - 12.81)	12.8 (12.6 – 13.0)	0.522

□

İntrauterin gelişim ve gestasyonel yaşın menarş yaşı ve puberte evreleri üzerine etkisi olmadığı, SED'nün ise menarş yaşı, B4 ve B5 evreleri üzerinde anlamlı olarak etkili olduğu bulundu ( $p=0.03$ ). Orta, yüksek ve en yüksek sosyoekonomik grupta yer alan kızların menarşa ulaşmış olma ihtimalinin aynı yaştaki düşük sosyoekonomik gruptaki kızlara göre sırasıyla 1.1 ( $p=0.515$ ), 1.4 ( $p=0.035$ ), ve 1.9 ( $p=0.015$ ) kez daha fazla olduğu gözlemlendi. Düşük SED grubundaki kızlar (12.83yıl) ; orta (12.78yıl), yüksek (12.60 yıl) ve en yüksek (12.44 yıl) SED grubundaki kızlardan daha sonra menarşa ulaşmışlardı. Benzer şekilde B5 puberte evresine ulaşma ihtimali düşük SED grubuna göre; en yüksek SED grubunda 3.1 ( $p=0.005$ ), yüksek SED grubunda 2.8 ( $p<0.001$ ) ve orta SED grubunda 2.0 ( $p=0.006$ ) kez daha fazla idi. B5 puberte evresine ulaşma yaşları düşük SED grubunda 14.52 yıl, orta SED grubunda 14.03 yıl, yüksek SED grubunda 13,76 yıl ve en yüksek SED grubunda 13.69 yıl olarak bulundu. B4 puberte evresine ulaşmış olma ihtimali düşük SED grubuna göre en yüksek ve orta SED grubunda 1.2 ( $p>0.05$ ), yüksek SED grubunda ise 1.6 ( $p=0.004$ ) kez daha fazla idi. Yine düşük

SED grubundaki kızlar; en yüksek, yüksek ve orta SED grubuna göre B4 evresine daha geç ulaşmışlardı ( sırası ile 11.83, 11.78, 11.50, ve 11.71 yıl).

Tüm yaş gruplarında menarşa ulaşmış kızların menarşa ulaşmamış kızlara göre VKİ-SDS değerleri daha yüksek idi. VKİ-SDS değerleri SED ile ilişkili bulundu ( $p<0.001$ ). Düşük SED grubundaki kızların VKİ-SDS'unun (-0.15), diğer SED gruplarının VKİ-SDS'undan daha düşük olduğu tespit edildi (orta=0.07, yüksek=0.11, en yüksek=0.26).

Menarş yaşı <12, 12-13 ve >13 yıl olan grupların arasında yumurta, süt balık ve tavuk tüketimi açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

**TABLO.8.** Yaş gruplarına göre pre ve post-menarş kızların VKİ-SDS değerleri

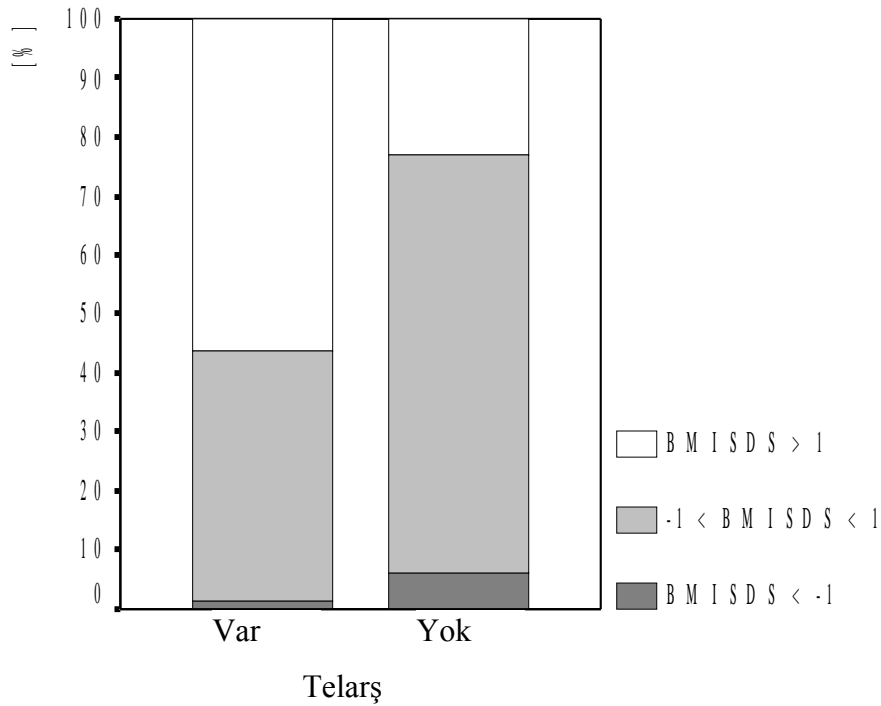
Yaş grupları	Pre-menarş kızlar		Post-menarş kızlar		p
	N	VKİ-SDS	N	VKİ-SDS	
10	510	0.30 ± 0.05	8	1.33 ± 0.39	0.033
11	437	-0.10 ± 0.05	51	0.57 ± 0.15	< 0.001
12	265	-0.20 ± 0.08	133	0.30 ± 0.09	< 0.001
13	114	-0.50 ± 0.12	201	0.06 ± 0.08	< 0.001
14	26	-1.34 ± 0.28	77	-0.24 ± 0.17	0.002
15	6	-0.26 ± 0.64	29	-0.09 ± 0.33	0.815

Çalışmada 8 yaşın altındaki kızlarda subgrup analizi yapıldığında 820 çocuktan 73'ünde (% 8.9) prematür telarş saptandı (Tablo 9). VKİ-SDS kategorileri ile PT arasında kuvvetli bir ilişki bulundu ( $p<0.001$ ). PT olan kızların sadece % 1.4'ünde VKİ-SDS değeri -1' in altında idi. Bu gruptaki kızların % 42.5'inin VKİ-SDS değeri -1 ve 1 arasında iken, % 56.2'sinde VKİ-SDS değeri 1'in üzerinde idi (Tablo 5). PT olmayan kızlarda VKİ-SDS dağılımının simetrik olduğu ve normal VKİ-SDS değerleri etrafında odaklandığı görüldü (Tablo10). PT olan kızların SED açısından PT olmayanlardan farklı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

**TABLO.9.** Prematur telarş (PT) ve prematur pubarş (PP) prevalansı

YAŞ	PT (+)	PT (-)	PP (+)	PP (-)
4-7	32 (9.1%)	319 (90.9%)	13 (3.9%)	331 (96.1%)
7-8	41 (8.7%)	428 (91.3%)	22 (4.7%)	444 (95.3%)
<b>TOPLAM</b>	<b>73 (8.9%)</b>	<b>747 (91.1%)</b>	<b>35 (4.3%)</b>	<b>775 (95.7%)</b>

**ŞEKİL.8.** Prematür telarşı olan ve olmayan olguların VKİ-SDS dağılımı



PT ile gestasyonel yaş veya intrauterin gelişim (SGA, LGA, AGA doğum) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) ( Tablo 10). Yine PT olan ve PT olmayan kızların arasında ilk diş çıkarma yaşı ( $7.52\pm 2.49$  vs  $7.64\pm 2.32$  ay,  $p > 0.05$ ) ve maternal menarş yaşı ( $13.3\pm 1.2$  vs  $13.4\pm 1.2$  yıl  $p>0.05$ ) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca çalışmamızda süt, balık, yumurta, tavuk tüketim sıklığı ve miktarının PT oluşumuna etkisi gözlenmedi.

**TABLO. 10.** PT ve PP olan ve olmayan gruplarda VKİ-SDS kategorileri, intrauterin gelişim durumu ve prematurite oranları

		PT (+)	PT (-)	PP (+)	PP (-)
<b>VKİ</b>	SDS < -1	1.4%	6.2%	5.7%	5.8%
	-1 ≤ SDS ≤ 1	42.5%	71.0%	62.9%	68.9%
	SDS > 1	56.1%	22.9%	31.4%	25.3%
<b>Intrauterin gelişim durumu</b>	<b>SGA</b>	11.8%	5.3%	5.9%	5.9%
	<b>AGA</b>	77.9%	86.8%	88.2%	86.1%
	<b>LGA</b>	10.3%	7.9%	5.9%	8.0%
<b>Prematurite oranı</b>		2.8%	3.1%	0.0 %	3.2%

Çalışmamızda 8 yaşın altında 810 çocuktan 35'inde (%4.6) PP saptandı (Tablo 9). PT'm aksine VKİ-SDS dağılımı PP olan ve olmayan kızlarda farklı değildi. Her iki grupta da VKİ-SDS değeri -1 ve 1 arasında olan kızlar çoğunlukta idi (Tablo 10). VKİ-SDS ile PP arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Ayrıca PP ile SED arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0.005$ ). PP'm gestasyonel yaş veya intrauterin gelişimden etkilenmediği saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 10). İlk dış çıkarma yaşı ve maternal menarş yaşı açısından PP olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). PP olan ve olmayan kızların süt, yumurta, balık ve tavuk tüketiminin de birbirlerinden farklı olmadığı gözlemlendi.

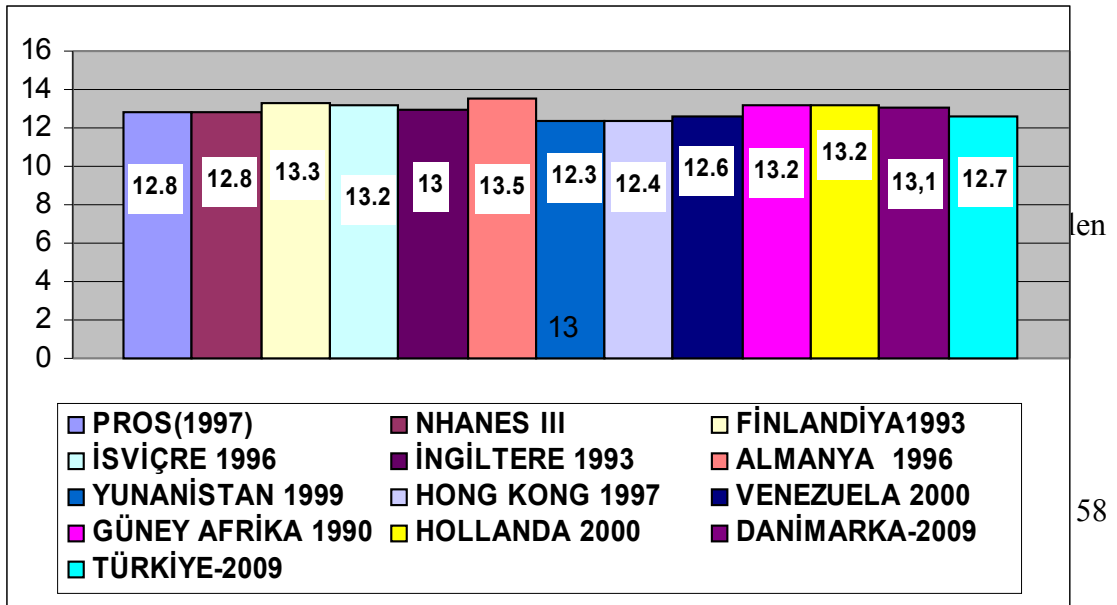
## 5. TARTIŞMA

Erken ergenlik, pediatrik endokrin ünitelerine başvuruların en sık nedenlerinden biridir. Patolojik erken ergenlik ile ergenlik gelişiminin normal

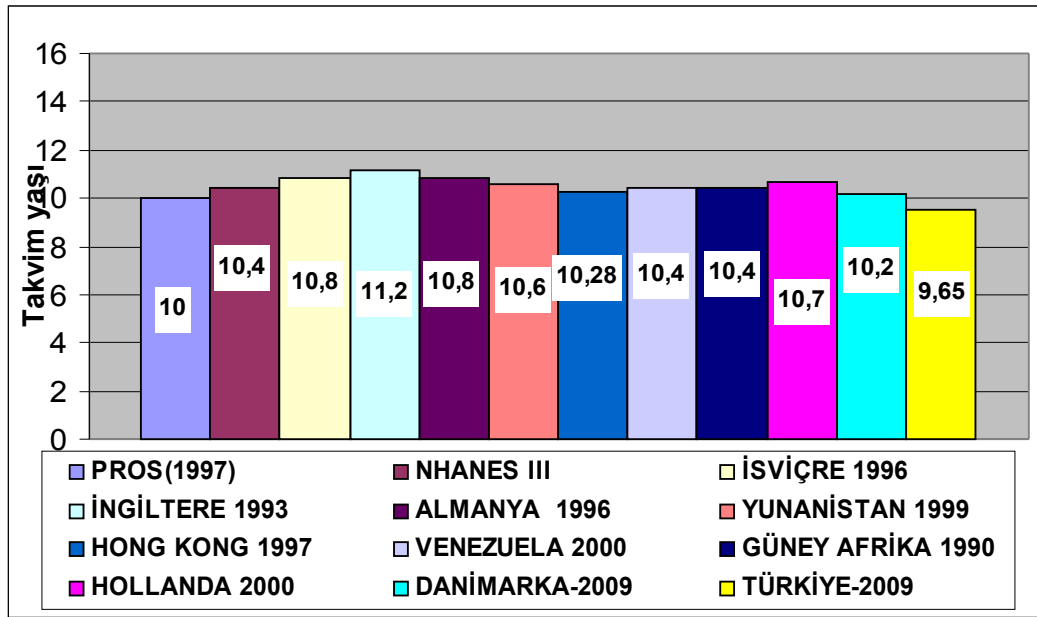
varyasyonlarının klinik ve biyokimyasal özellikleri bazen örtüşebilmektedir. Son zamanlarda özellikle kızlarda puberte başlangıç yaşının erkene kaydığına dair yayınlar, ve erken ergenlik yaş limitinin değiştirilmesi gerektiğini ileri sürenler olmuştur.

Menarş yaşının 19.yy'dan 21. yy'a kadar batı toplumlarında 12-13 yaşlarına gerilediği, bunun nedeninin de iyileşen beslenme ve yaşam koşulları olduğu belirtilmektedir. 1990' lı yıllara kadar menarş yaşında her 10 yılda 0.3 yıl erkene kayma olduğu, bu yıllardan sonra erkene kaymanın durduğu gösterilmiştir (2-6). ABD' den yapılan PROS çalışmasında beyaz kızlar için menarş yaşı 12,8 yıl olarak bildirilmiştir. Bu sonuç yine ABD'de 25 yıl önce yapılan NHES çalışmasının sonucu ile benzerdir (7,11). 2006 yılında Danimarka' dan bildirilen bir çalışmada ortalama telarş yaşının 10.9 yıl olduğu ve bu sonucun 1964' te yine Danimarka'da toplanan verilerle aynı olduğu bildirilmiştir (8). Benzer şekilde Hollanda' dan bildirilen çalışmalarda da 1980'den bu yana ortalama telarş yaşında bir değişiklik olmadığı (10.7 yıl) gösterilmiştir. Bau ve ark. Almanya' da son 20 yıldır ortanca menarş yaşında değişiklik olmadığını göstermişlerdir (10). Dünyanın endüstrileşmiş toplumlarında menarş yaşındaki seküler trend' de son 20-25 yılda duraklama söz konusudur. Bunun sosyoekonomik ve nutrisyonel durumdaki stabilizasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde ise menarş yaşındaki erkene kaymanın halen devam ettiği görülmektedir (257,258). Güney Meksika'nın kırsal bölgelerinde ortanca menarş yaşının 1978'de 14.8 yıldan, 2000'de 13 yıla gerilediği bildirilmiştir (258). Son yıllarda Hindistan' dan bildirilen bir çalışmada yaşam koşulları iyi olan bölgelerde ortalama menarş yaşının 12.1 yıl, koşulların kötü olduğu bölgelerde ise 15.4 yıl olduğu gösterilmiştir (259).



**Şekil.10.** Dünyanın farklı ülkelerinde ve bizim çalışmamızda (son sütun) bildirilen B2 yaşları



İstanbul’ da yaşayan 6-18 yaş arası 4868 kız çocuğunu değerlendirdiğimiz çalışmamızda median telarş (B2) yaşının 9.65 yıl, median menarş yaşının 12.74 yıl olduğunu saptadık. Bu sonuçları, Türkiye’ de pubertal gelişim konusunda yapılan ilk sistematik çalışma olan Neyzi ve ark.’ larının sonuçları ile karşılaştırdığımızda, telarş

yaşında 0.4 yıl, B3 ve B5 evrelerinde yaklaşık 1 yıl erkene kayma izlenirken menarş yaşında değişiklik görmemekteyiz. Neyzi 1468 kız çocuğunda 1973 yılında yaptığı çalışmasında ortalama B2 yaşının 10 yıl, ortalama menarş yaşının da 12.8 yıl olduğunu bildirmiştir(256). Çalışmamızda P4 ve P5 için median yaş 1973' tekine benzer olmakla birlikte P2 ve P3 için median yaşlarda sırası ile 0.7 ve 0.4 yıl öne kayma izlenmektedir.

Bu sonuçlar son 40 yılda ülkemizde menarş yaşındaki erkene kaymanın tıpkı gelişmiş ülkelerdeki gibi, bir sona doğru geldiğini göstermektedir. Telarş yaşındaki 0.4 aylık erkene kayma ise VKİ'nde son yıllardaki artışın bir sonucu olabilir. B2 den menarşa kadar olan zaman, çalışmamızda 3.09 yıl olarak saptanmış olup, bu süre Neyzi ve ark. nın çalışmasında 2.80 yıl olarak bildirilmiştir. Bu durumda B2 yaşındaki erkene kaymanın puberte süresindeki uzama ile kompanse edildiği söylenebilir.

Çalışmamızda, aynı yaştaki kızlardan üst SED grubunda olanlarda menarş ihtimali düşük SED grubu yaşlılarından daha fazla olarak bulundu. Üst SED grubunun ortalama menarş yaşı, düşük SED grubundaki kızlardan 0.4 yıl daha küçük olarak saptanmış olup , 1973 yılındaki çalışmada bu fark 0.8 yıl olarak bildirilmiştir. Bu da bize toplumumuzda menarş yaşındaki SED etkisinin, dolayısı ile seküler trendin azaldığını gösterir.

Yine çalışmamızda sosyoekonomik statünün B4 ve B5 puberte evrelerini de etkilediği gözlenmektedir. Yüksek SED grubundaki kızlar, aynı yaştaki düşük SED grubundakilere göre B4 ve B5 puberte evrelerine daha erken ulaşmaya eğilimli idiler. Bu durum, yani SED ' in puberte üzerindeki etkisi, yüksek SED grubunda yüksek protein alımı ile ilişkili olabilir. Son yıllarda bildirilen bir çalışmada 5-6 yaş arasında daha fazla hayvansal protein tüketen çocuklarda bitkisel protein tüketenlere göre pubertal gelişimin daha erken olduğu bildirilmiştir (260). Daha iyi sağlık ve beslenmenin bir belirtisi olan SED' in menarş yaşı üzerine etkisi Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada da anlaşılmaktadır. Bu çalışmada zengin bölgede yaşayan kızların, fakir bölgedekilere göre 3 yıl erken menarş olduğu bildirilmiştir (259). SED'in puberte üzerine etkisinin VKİ ile ilişkili olması da mümkündür. Ülkemizde son dönemlerde bildirilen bir çalışmada, overweight ve obezitenin yüksek SED ailelerin çocuklarında daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (261). Biz de

çalışmamızda; düşük SED grubundaki kızların VKİ-SDS değerinin ülke ortalamasının altında olduğu, yüksek SED grubunda ise bu değer ortalamasının üzerinde olduğunu saptadık.

VKI-SDS ve menarşın başlangıcı arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Çalışmamızda aynı yaş grubunda menarş öncesi kızların VKİ-SDS' lerinin menarş sonrası kızlarınkinden anlamlı ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. . Obez kızların Japonya' da 9 ay, Thailand' da 10 ay, Almanya' da 5.5 ay daha erken menarşa ulaştığı bildirilmiştir (10,171,172). Bizim çalışmamızda da menarş yaşı VKI SDS > 1 olan kızlarda VKI SDS < 1 olan kızlardan 4 ay daha erken gerçekleşmişti.

Puberte başlangıcı ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki ilk defa Frisch ve Revelle tarafından ortaya konmuştur. Bu hipotezde pubertenin başlaması için kritik miktarda vücut yağına gereksinim olduğu ileri sürülmüştür(262). VKİ'nin puberte üzerine etkisinin yağ kitlesi ve buna bağlı artan leptin salınımı ile ilişkili olduğu, leptinin de hipotalamik GnRH nöronlarını etkilediği bilinmektedir (263). Bazı yiyeceklerin tüketiminin erken puberteye yol açtığına dair spekülasyonlar mevcuttur. Süt, tavuk, balık, yumurta gibi gıdaların üretimi sırasında birtakım endokrin bozucuların illegal olarak kullanıldığı yolundaki spekülasyonlar, araştırmamızda bu gıdaların tüketim sıklığı ve miktarını sorgulamamıza neden olmuştur. Çalışmamızda menarş yaşı <12 yıl, 12-13 yıl ve >13 yıl olan kızlar arasında bu gıdaların tüketimi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Araştırmamızda ortalama Tanner P2 yaşı 10.09 yıl olarak saptandı. 1973 yılında Neyzi ve ark.'larının çalışmasında P2 yaşı 10.8 yıl olarak bildirilmiştir. PROS çalışmasında beyaz ırk için ortalama P2 yaşı 10.5 yıl, siyah ırk için ise 8.7 yıl olarak bildirilmiştir. PROS ve NHANES verilerinin önceki çalışmalarla kıyaslanması Amerikan kızlarında pubik kıllanmanın daha erken olduğunu ortaya çıkarmıştır (11,264). Ancak pubik kıllanma adrenal androjen üretimine bağlı olup, gonadarş'tan bağımsızdır. Bu nedenle pubik kıllanmanın erken oluşu pubertal zamanlamanın da erkene kaydığına göstergesi değildir.

Çalışmamızda 8-10 yaş arası 1118 kızdan sadece 1'inin menarşa ulaştığını gördük. PT prevalansının % 8.9 olduğunu göz önüne alırsak meme gelişiminin erken başlamasının her zaman erken ergenlik anlamına gelmediği yorumunu yapabiliriz.

Bir çalışmada PT'ı olan kızların % 13'ünde PT'nin erken ergenlikle sonlandığı görülmüştür (265).

Prematür telarş (PT), ve prematür pubarş (PP) oldukça sık rastlanılan endokrin sorunlardandır. PT'nin değerlendirildiği çalışmalarda, meme gelişiminin değerlendirilmesi için sadece inspeksiyon yöntemi kullanıldığında sonuçların güvenilirliği sorgulanabilir. Özellikle obez kızlarda yağ dokusu inspeksiyonda meme dokusu ile karıştırılabilir. Bu nedenle çalışmamızda meme dokusunun değerlendirilmesinde inspeksiyon yönteminin yanı sıra palpasyon yöntemini de kullandık.

Çalışmamızda PT prevalansı % 8.9, PP prevalansı % 4.6 olarak bulunmuştur. Danimarka' da bu oran PT için % 3 olarak bildirilmiştir (12). İtalya' dan bildirilen PT ve PP prevalansı 7 yaşındaki kızlarda % 6, sekiz yaşındaki kızlarda PT için % 11, PP için ise % 9'dur. Herman-Giddens ve ark. 7 yaşında beyaz kızların % 5'inde, siyah kızların % 15.4'ünde meme gelişimi tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada pubik kıllanma 7 yaşındaki beyaz kızların % 2.8'inde, siyah kızların da % 17.7'sinde gözlenmiştir (11).

Rosenfield ve ark. yaptıkları bir çalışmada VKİ normal olan kızlarda PT prevalansının etnisite ile farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir (266). Bu çalışmada PT prevalansı, Hispanic olmayan beyaz kızlarda % 1.3, Hispanic olmayan siyah kızlarda %12.1 ve Meksikalı-Amerikalı kızlarda % 19.2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada etnisite göz ardı edildiğinde VKİ normal olan kızlarda PT prevalansı % 3.2, VKİ 85 persentilin üzerinde olan kızlarda ise % 12.3 olarak bildirilmiştir. Çalışmada Hispanic olmayan beyaz kızlarda bildirilen Tanner evre 3 prevalansı %0.01 iken, Hispanic olmayan siyah kızlarda bu oran %3, Meksikalı Amerikalılarda ise % 1.3 olarak bulunmuştur. Etnisite göz ardı edildiğinde Tanner evre 3 pubik kıllanma VKİ normal kızların %0.6'sinde, VKİ 85 persentilin üzerindeki kızların %2.1'inde bildirilmiştir.

Intrauterin büyümenin PT veya PP üzerine etkisi tam olarak netleştirilememiştir. Bir hipoteze göre SGA doğan ve takibinde hızlı büyüme yakalaması yapan çocuklarda ergenlik erken başlayabilir (267). de Vries ve ark PT' ı olan kızlarda SGA olma oranının PT' ı olmayan kızlarla benzer olduğunu göstermiştir (270). Biz de çalışmamızda benzer şekilde intrauterin gelişme düzeyi ile

PT veya PP arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. PT grubunda populasyonun geri kalanından daha fazla SGA doğan kız bulunmasına rağmen ( sırasıyla %11.8, %5.3) SGA doğan kızların sayısı anlamlı bir sonuca ulaşmak için oldukça yetersizdi.

Gestasyonel yaşın PT veya PP üzerine etkisi konusunda da yeterli veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada PT'ı olan kızlarda prematürite insidansının daha düşük olduğu bildirilirken (268), bir başka çalışmada da prematüre doğan kızlarda PT 'ın daha yaygın olduğu bildirilmiştir (269). Çalışmamızda PT'ı olan kızların %2.8'i prematüre iken, PT'ı olmayan kızların %3.2'sinin prematüre olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlarla prematürite ile PT arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Danimarka'dan Aksgleade ve ark. 1991-1993 ve 2006-2008 yıllarındaki iki ayrı dönemde kızları karşılaştırmışlar ve PT' in 91-93 kohortunda hiç görülmezken, 2006-2008 kohortunda PT'in %3 oranında görüldüğünü saptamışlardır (266). Her iki kohortun VKİ açısından benzer olduğunu bildiren yazarlar, henüz tanımlanmamış endokrin bozucuların erken meme gelişimine neden olabileceği yorumunu yapmışlardır. Aslında, PT'in etiolojisinde nütrisyonel faktörler ve endokrin bozucular son yıllarda oldukça sık tartışılan faktörler olarak göze çarpmaktadır. Örneğin, 1970' li yıllarda tavuk çiftliklerinde kullanılan estrogenlere maruziyetin Puerto Rico'da PT epidemisine yol açtığı bilinmektedir (270). Aynı paralelde; kuvvetli delil olmamasına rağmen, soya fasülyesi ürünlerindeki fitoöstrojenlerin ve çevresel estrogen benzeri ajanların( pestisidler, fitatlar) erken meme gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir (4-7). Buna rağmen de Rodrigez (270) ve Giampietro (271) yaptıkları çalışmalarda soya kökenli ürünlerin tüketimi ile PT arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda süt, yumurta, balık ve tavuk tüketiminin PT ve PP üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bu ürünlerin üretiminde illegal olarak endokrin bozucuların kullanıldığı yolundaki spekülasyonlar nedeni ile bu yiyeceklerle ilgili analizler oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda süt, yumurta, balık, ve tavuk tüketimi ile PT veya PP arasında ilişki saptanmamıştır.

Sosyoekonomik düzeyin menarş yaşı üzerine etkisi bilinmektedir. Buradan hareketle SED'ünün PT veya PP' yi etkileyebileceği düşüncesiyle yaptığımız analizlerde SED ve PP veya PT arasında bir ilişki tespit etmedik.

Erken iskelet olgunlaşmasının dolayısıyla muhtemel erken ergenliğin bir göstergesi olabileceğini düşünerek sorguladığımız ilk diş çıkarma yaşı ile PT ve PP

arasında da herhangi bir ilişki gözlemedik. Yine genetik faktörlerin puberte üzerine etkisinden yola çıkarak araştırmamızda maternal menarş yaşını sorguladık. PT veya PP olan kızların maternal menarş yaşı ile PT veya PP olmayan kızların maternal menarş yaşı arasında fark saptamadık.

İstanbul, Türkiye nüfusunun % 20'sinin yaşadığı, ülkenin değişik yerlerinden göç aldığı için oldukça heterojen bir şehirdir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçların tüm ülkeyi temsil ettiği kanısını taşımaktayız. Aslında ülkemizin farklı iki ilinden yapılan daha küçük ölçekli iki ayrı çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. 2008' de Isparta'da yapılan bir çalışmada ortalama B2 yaşı 10.1 yıl, 2004' te Manisa' da yapılan diğer çalışmada ise ortalama menarş yaşı 12.7 yıl olarak bildirilmiştir (272,273). 2008 yılında Bundak ve ark.'nın (274) daha küçük kapsamlı longitudinal çalışmasında yüksek sosyoekonomik grupta ortalama B2 yaşı 10.1, ortalama menarş yaşı 12.2 yıl olarak bildirilmiş olup, sonuçlar çalışmamızdaki en yüksek sosyoekonomik grup verileri ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamız, İstanbul' da yaşayan Türk kızlarının şu andaki B2 yaşının 9.65 yıl, ve menarş yaşının 12.74 yıl olduğunu gösteren, en geniş kapsamlı çalışmalardan biridir. 1973 yılında Neyzi ve ark.'larının verileri ile kıyaslandığında İstanbul'daki kızların ortalama B2 yaşının 0.4 yıl, ortalama menarş yaşının da sadece 0.1 yıl erkene kaydığı görülmektedir. Dolayısı ile 1973-2009 yılları arasında ülkemizde pubertal zamanlama açısından kayda değer bir sekuler eğilim görmemekteyiz. Bu veriler, Türkiye'de pubertede yüzyılın eğilimi açısından bir sona gelindiğini düşündürmektedir. Meme gelişimindeki öne kayma eğilimi obezite artışı ile ilişkili gözükmektedir. Ayrıca çalışmamızda sorgulanan gıdalar ile menarş yaşı, prematur telarş ve prematur pubarş arasında bir ilişki saptanmamış olup sonuçlar erken ergenliğe yol açabilecek endokrin bozucular konusundaki spekülasyonları desteklememektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. Rosenfield R.R, Cooke W. D, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. Ed: Mark A. Sperling. Pediatric Endocrinology. pp.530-609. Saunders Company, Philadelphia, USA, 2008.

2. 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, changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24 (5): 668-693
3. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008 ;121 (Suppl 3): S172-191.
4. Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. Genetic and environmental influences. *N Engl J Med.* 1969; 280 (16): 868-875
5. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982 ; 306 (17): 1033-1035.
6. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 ;18 (5): 487-491.
7. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche. Results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003; 111 (4): 815-821
8. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2009; 29 (1): 247-255
9. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res.* 2001; 50 (4): 479-486
10. Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Grüters A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school-children focusing on age and body weight at the onset of menarche. *European J Endocrinol* 2009; 160 (1): 107-113.

11. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menSED in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99 (4): 505-512.
12. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009; 123 (5): e932-e939
13. Donovan B, van der Werff ten Bosch J (1965). *Physiology of puberty*. London: Edward Arnold.
14. Wilkins L (1965). *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. In Thomas C Springfield: MO.
15. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (5): 1761-1766.
16. Plant TM, Ramaswamy S, Dipietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic GPR54 with intravenous pulSED of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of GnRH discharges. *Endocrinology*. 2006; 147 (2): 1007-1013.
17. Arey L. Development of the female reproductive system. In, *Developmental anatomy*. Philadelphia: WB Saunders, 1974.
18. Schawanzel-Fukuda M, Jorgenson K, Bergen H, Weesner G, Pfaff D. Biology of normal luteinizing hormone- releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev*. 1992; 13: 623.
19. Clements J, Reyes F, Winter J, et al. Ontogenesis of gonadotropin-releasing hormone in the human fetal hypothalamus. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1980; 163:437.

20. Kaplan S, Grumbach M, Aubert M. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus. *Recent Prog Horm Res* 1976; 32:161.
21. Tapanainen J, Koivisto M, Vihko R, Huhtaniemi I. Enhanced activity of the pituitary-gonadal axis in premature human infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 (2):235–238.
22. Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1998; 12 (1):1–16.
23. Rabinovici J, Jaffe R. Development and regulation of growth and differentiated function in human and subhuman primate fetal gonads. *Endocr Rev* 1990; 11(4): 532-57
24. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397:405–409.
25. Yao HH, Matzuk MM, Jorgez CJ, et al. Follistatin operates downstream of Wnt4 in mammalian ovary organogenesis. *Dev Dyn* 2004; 230 (2): 210-215
26. Baker T. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963; 158:417–433.
27. Ross GT, Schreiber JR. The ovary. In Yen SSC, Jaffe R (eds.), *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1978.
28. Peters H. The human ovary in childhood and early maturity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 9:137.
29. Carr D, Naggar R, Hart A. Germ cells in the ovaries of XO female infants. *Am J Clin Pathol* 1968; 19:521.
30. Block E. A quantitative morphological investigation of the follicular system in newborn female infants. *Acta Anat* 1953; 17:201–206.
31. Richardson S, Senikas V, Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 (6):1231.

32. McGee E, Hsueh A. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews* 2000; 21 (2) :200–214.
33. Yamamoto N, Christenson LK, McAllister JM, Strauss JF 3rd. Growth differentiation factor-9 inhibits 3'5'-adenosine monophosphate-stimulated steroidogenesis in human granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (6): 2849–2856.
34. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006; 132 (2): 191-206.
35. Richards JS. Perspective: the ovarian follicle--a perspective in 2001. *Endocrinology* 2001; 142 (6):2184-2193.
36. Disen GA, Romero C, Hirshfield AN, Ojeda SR. Nerve growth factor is required for early follicular development in the mammalian ovary. *Endocrinology* 2001; 142 (5): 2078–2086.
37. Cole B, Hensinger K, Maciel GA, Chang RJ, Erickson GF. Human fetal ovary development involves the spatiotemporal expression of p450c17 protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3654–3661.
38. Winter J, Faiman C. Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. *Pediatr Res* 1973; 7: 948.
39. Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C. Pituitarygonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42 (4): 679-686
40. Danon M, Velez O, Ostrea T, Crawford JD, Beitins IZ. Dynamics of bioactive luteinizing hormone-human chorionic gonadotropin during the first 7 days of life. *Pediatr Res* 1988; 23 (5): 530–533.
41. Bangham DR, Berryman I, Burger H, et al. An international collaborative study of 69-104, a reference preparation of human pituitary FSH and LH. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36 (4): 647–660.

42. Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 29–32.
43. Sullivan SD, Moenter SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: Implications for a common fertility disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (18): 7129–7134.
44. Conte F, Grumbach M, Kaplan S, et al. 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
45. Penny R, Olambiwonnu N, Frasier S. Serum gonadotropin concentrations during the first four years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38 (2): 320-1.
  
46. Elsholz DD, Padmanabhan V, Rosenfield RL, Olton PR, Phillips DJ, Foster CM. GnRH agonist stimulation of the pituitarygonadal axis in children: Age and sex differences in circulating inhibin-B and activin-A. *Hum Reprod* 2004; 19 (12): 2748–2758.
47. Rosenfield RL. Hormonal events and disorders of puberty. In Givens J (ed.), *Gynecologic endocrinology*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1–19, 1977
48. Attardi B, Ohno S. Androgen and estrogen receptors in the developing mouse brain. *Endocrinology* 1976;99 (5): 1279- 90.
49. 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): 1074–1080.

50. Merrill JA. The morphology of the prepubertal ovary: Relationship to the polycystic ovary syndrome. *South Med J*. 1963 Mar; 56: 225-31.
51. Kraus F, Neubecker R. Luteinization of the ovarian theca in infants and children. *Am J Clin Pathol* 1962; 37:389–397.
52. Peters H, Byskov A, Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7 (3):469- 85.
53. Stanhope R, Adams J, Jacobs H, Brook C. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child* 1985; 60 (2): 116- 9.
54. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993; 60 (3): 456–460.
55. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P (1998). Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 87:1138–1145.
56. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M (2006). Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 154:891-898.
57. Bidlingmaier F, Kiiorr D. Oestrogens: Physiological and clinical aspects. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1978; 4:43.
58. Apter D, Butzow 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): 940–949.
59. Norjavaara E, Ankargerg C, Albertsson-Wikland K. Diurnal rhythm of 17 $\beta$ -estradiol secretion throughout pubertal

- development in healthy girls: Evaluation by a sensitive radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 4095–4102.
60. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 1021–1025.
  61. Elkind-Hirsch K, Ravnikar V, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan K. Determinations of endogenous immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (3): 602-7.
  62. Xia L, Van Vugt D, Alston E, Luckhaus J, Ferin M. A surge of gonadotropin-releasing hormone accompanies the estradiol-induced gonadotropin surge in the Rhesus monkey. *Endocrinol* 1992; 131 (6): 2812–2820.
  63. McCartney CR, Blank SK, Marshall JC. Progesterone acutely increases LH pulse amplitude but does not acutely influence nocturnal LH pulse frequency slowing during the late follicular phase in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292 (3): E900-E906.
  64. Lin W, Ramirez V. Effect of pulsatile infusion of progesterone on the in vivo activity of the luteinizing hormone-releasing hormone neural apparatus of awake unrestrained female and male rabbits. *Endocrinology* 1988; 122 (3): 868- 76.
  65. Moll GW Jr., Rosenfield RL. Direct inhibitory effect of estradiol on pituitary luteinizing hormone responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone is specific and of rapid onset. *Biol Reprod* 1984; 30 (1): 59-66.
  66. Young J, Jaffe R. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women: II. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42 (3): 432- 42.

67. March CM, Goebelsmann U, Nakamura RM, Mishell DR Jr. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49 (4): 507- 13.
68. Chang R, Jaffe R. Progesterone effects on gonadotropin release in women pretreated with estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47 (1): 119- 25.
69. Advis J, Krause JE, McKelvy JF. Evidence that endopeptidase catalyzed luteinizing hormone releasing hormone cleavage contributes to the regulation of median eminence LHRH levels during positive steroid feedback. *Endocrinology* 1983; 112 (3): 1147-9.
70. Harlow CR, Shaw HJ, Hillier SG, Hodges JK (1988). Factors influencing follicle-stimulating hormone-responsive steroidogenesis in marmoset granulosa cells: Effects of androgens and the stage of follicular maturity. *Endocrinology* 1988; 122 (6): 2780.
71. Richards J, Bogovich K. Effects of human chorionic gonadotropin and progesterone on follicular development in the immature rat. *Endocrinol* 1982; 111 (5): 1429–1438.
72. Jia XC, Kessel B, Welsh TH, Hsueh AJ. Androgen inhibition of follicle-stimulating hormone-stimulated luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology* 1985; 117 (1):13-22.
73. Hsueh AJW, Adashi EY, Jones PB, Welsh TH Jr. Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells. *Winter* 1984; 5(1): 76- 127.
74. Findlay J. Peripheral and local regulators of folliculogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1994; 6:1–13.
75. Brook C, Jacobs H, Stanhope R. Polycystic ovaries in childhood. *Br Med J* 1988; 296: 878.

76. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995; 38 (6): 974–980.
77. 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): 668–693.
78. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22 (1):111–151.
79. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. In Knobil E, Neill JD (eds.), *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press 363–407, 1994.
80. Plant TM, Witchel SF. Puberty in non-human primates and humans. In Challis JRG, de Kretser DM, Neill JD, et al. (eds.), *Knobil and Neill's physiology of reproduction*. New York: Elsevier 2177–2230, 2006
81. Seminara SB. Mechanisms of disease: The first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (6): 328–334.
82. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349 (17):1614–1627.
83. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, et al. Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3): 1849–1855.
84. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* 2006; 147 (3):1166–1174.

85. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (1):67–77.
86. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, 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.
87. Foster C, Comite F, Pescovitz O, Ross J, Loriaux D, Cutler GB. 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.
88. Wilson ME, Tanner JM. Somatostatin analog treatment slows growth and the tempo of reproductive maturation in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (2): 495–501.
89. Hiney JK, Srivastava V, Nyberg CL, Ojeda SR, Dees WL. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. *Endocrinol* 1996; 137 (9):3717–3728.
90. Childs GV. Growth hormone cells as co-gonadotropes: partners in the regulation of the reproductive system. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11 (5): 168–175.
91. Tanner J, Whitehouse R. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41 (4) :788-90.
92. Frisch R (1984). Body fat, puberty, and fertility. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1984; 59 (2):161–188.
93. 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.

94. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002; 110:903–910.
95. Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1999; 341:913–915.
96. Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 1999; 140 (11): 4923–4931.
97. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000; 105 (6):749–755.
98. Schwartz J, Cherny R. Intercellular communication within the anterior pituitary influencing the secretion of hypophysial hormones. *Endocr Rev* 1992; 13 (3):453.
99. Mann DR, Johnson AO, Gimpel T, Castracane VD. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (7): 3339–3345.
100. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (1): 297–311.
101. Garcia MC, Lopez M, Alvarez CV, et al. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* 2007; 133 (3): 531-540.
102. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289:2122–2125
103. Cherniske EM, Sadler LS, Schwarta. Early puberty in Williams syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 1999; 8 (2): 117-121
104. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. *Endocr Metab North Am*. 1991; 20 (1): 43-70
105. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36:53-88.

106. Radovick S, Ticknor CM, Nakayama Y, et al. Evidence for direct estrogen regulation of the human gonadotropin-releasing hormone gene. *J Clin Invest* 1991; 88 (5):1649–1655.
107. Roy D, Angelini NL, Belsham DD. Estrogen directly represses gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression in estrogen receptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ )- and ER $\alpha$ -expressing GT1-7 GnRH neurons. *Endocrinol* 1999; 140 (11): 5045–5053.
108. Garcia A, Herbon L, Barkan A, Papavasiliou S, Marshall J. Hyperprolactinemia inhibits gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation of the number of pituitary GnRH receptors. *Endocrinology* 1985; 117 (3):954.
109. Milenkovic L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (4):1244–1247.
110. Petraglia F, Sutton S, Vale W, et al. Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinol* 1987; 120 (3):1083.
111. Rivest S, Lee S, Attardi B, Rivier C. The chronic intracerebroventricular infusion of interleukin-1 $\beta$  alters the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of cycling rats: I. Effect on LHRH and gonadotropin biosynthesis and secretion. *Endocrinol* 1993; 133 (6): 2424–2430.
112. Campbell RE, French-Mullen JM, Cowley MA, Smith MS, Grove KL. Hypothalamic circuitry of neuropeptide Y regulation of neuroendocrine function and food intake via the Y5 receptor subtype. *Neuroendocrinology* 2001; 74 (2):106–119.
113. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *New Engl J Med* 1991; 324 (2):93–103.
114. Norwitz ER, Jeong KH, Chin WW. Molecular mechanisms of gonadotropin-releasing hormone receptor gene regulation. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6 (4):169–178.
115. Hirono M, Igarashi M, Matsumoto S (1971). Short- and auto-feedback mechanism of LH. *Endocrinology* 1971; 18 (2): 175-8.

116. Patrilli-Laborde N, Wolfsen A, Odell W. Short loop feedback system for the control of follicle-stimulating hormone in the rabbit. *Endocrinology* 1981; 108:72.
117. Kirk S, Dalkin A, Yasin M, Haisenleder D, Marshall J. Gonadotropin-releasing hormone pulse frequency regulates expression of pituitary follistatin messenger ribonucleic acid: A mechanism for differential gonadotrope function. *Endocrinology* 1994; 135 (3): 876–880.
118. McArdle C. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: A key player in reproduction? *Endocrinology* 1994; 135 (3): 815–817.
119. Drouin J, Labrie F. Interactions between 17 $\beta$ -estradiol and progesterone in the control of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone release in rat anterior pituitary cells in culture. *Endocrinology* 1981; 108 (1): 52-7.
120. Wildt L, Hutchison J, Marshall G, et al. On the site of action of progesterone in the blockade of the estradiol-induced gonadotropin discharge in the rhesus monkey. *Endocrinology* 1981; 109 (4): 1293-4
121. Griffin LD, Mellon SH. Biosynthesis of the neurosteroid 3 $\alpha$ -hydroxy-4-pregnen-20-one (3 $\alpha$ hahp), a specific inhibitor of fsh release. *Endocrinology* 2001; 142 (11): 4617–4622.
122. Groome N, Illingworth P, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (4):1401–1405.
123. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF Jr. Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 83 (6):1835–1841.
124. Lumpkin M, Negro-Vilar A, Franchimont P, et al. Evidence for a hypothalamic site of action of inhibin to suppress FSH release. *Endocrinology* 1981; 108 (3): 1101-4.
125. Burger HG, Groome NP, Robertson DM. Both inhibin A and B respond to exogenous follicle-stimulating hormone in the follicular phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (11): 4167–4169.
126. Welt CK, Smith ZA, Pauler DK, Hall JE. Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, and stage of follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (6):2531–2537.

127. Bilezikjian LM, Blount AL, Donaldson CJ, Vale WW. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: Activins and inhibins. *Reproduction* 2006; 132 (2): 207–215.
128. Fraser H, Lunn S. Does inhibin have an endocrine function during the menstrual cycle? *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4(6): 187–194.
129. Meriggiola M, Dahl K, Mather J, Bremner W. Follistatin decreased activin-stimulated FSH secretion with no effect on GnRH-stimulated FSH secretion in prepubertal male monkeys. *Endocrinology* 1967; 134 (4): 1967-70.
130. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Evidence that fl utamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 4047–4052.
131. Pielecka J, Quaynor SD, Moenter SM. Androgens increase gonadotropin-releasing hormone neuron firing activity in females and interfere with progesterone negative feedback. *Endocrinology* 2006; 147 (3):1474–1479.
132. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 28 (2): 265–293.
133. Zhou J, Kumar R, Matzuk MM, Bondy C. Insulin-like growth factor I regulates gonadotropin responsiveness in the murine ovary. *Molec Endocrinol* 1997; 11 (13): 1924–1933.
134. Udoff LC, Adashi EY. Autocrine/paracrine regulation of the ovarian follicle. *The Endocrinologist* 1999; 9: 99–106.
135. Yoshimura Y, Washita M, Karube M, et al. Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1994; 135:887–894.
136. Mason HD, Margara R, Winston RML, Beard RW, Reed MJ, Franks S. Inhibition of oestradiol production by epidermal growth factor in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1990; 33 (4):511–517.
137. Mayerhofer A, Hemmings HC Jr., Snyder GL, et al. Functional dopamine-1 receptors and DARPP-32 are expressed in human ovary and granulosa luteal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 257–264.

138. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3): 1072–1076.
139. Feng P, Catt K, Knecht M. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates meiotic maturation of the rat oocyte. *Endocrinology* 1988; 122:181.
140. Lyet L, Louis F, Forest MG, Josso N, Behringer RR, Vigier B. Ontogeny of reproductive abnormalities induced by deregulation of anti-mullerian hormone expression in transgenic mice. *Biol Reprod* 1995; 52:444–454.
141. Aten R, Poland M, Bayless R, Behrman H. A gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-like protein in human ovaries: Similarity to the GnRH-like ovarian protein of the rat. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 64:1288.
142. Barnes RB, Scommegna A, Schreiber JR. Decreased ovarian response to human menopausal gonadotropin caused by subcutaneously administered gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987; 47:512.
143. Advis J, Richards J, Ojeda S. Hyperprolactinemia-induced precocious puberty: Studies on the intraovarian mechanism(s) by which PRL enhances ovarian responsiveness to gonadotropins in prepubertal rats. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 108:1333.
144. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouch H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 $\beta$ -estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1246.
145. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:251–257.
146. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: New insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology* 2000; 141 (4):1446–1454.
147. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358 (22): 2366-77.
148. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291-303.
149. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45 (239): 13-23.

150. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. Ed: Lifshitz F, Pediatric Endocrinology. pp. 274-290, Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2007.
151. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev* 2005; 8: 1-14.
152. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002; 110 (5):911-9.
153. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. Common genetic influences on VKI and age at menarche. *Hum Biol* 1995; 67 (5): 739–753
154. Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. Genetic and environmental influences. *N Engl J Med* 1969; 280 (16): 868–875
155. Fischbein S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann Hum Biol* 1977; 4 (5): 417–430
156. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100 (19): 10972-6.
157. 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.
158. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Ozbek MN, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S, Semple RK. 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 (3): 354-8.
159. Guran T, Tolhurst G, Bereket A, Rocha N, Porter K, Turan S, Gribble FM, Kotan LD, Akcay T, Atay Z, Canan H, Serin A, O'Rahilly S, Reimann F, Semple RK, Topaloglu AK. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3633-9.
160. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3558–3562

161. Francois I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren DI. 1997 Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res* 1997; 42 (6): 899–901
162. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (8): 814–817
163. 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; 106 (5): E72
164. Lazar L, Pollack U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Persistently short children with IGUR have a distinct pubertal growth pattern. *Horm Res* 2002; 58(Suppl 2):85
165. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2):88–94
166. Adair LS 2001 Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 107:E59
167. Karlberg J 2002 Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 57(Suppl 2):19–30
168. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970; 169 (943): 397–399
169. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971; 46:695–701
170. Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol* 45 (3): 469–483
171. Murata M, Hibi I. Nutrition and the secular trend of growth. *Horm Res*. 1992;38 (Suppl1): 89-96.
172. Jaruratanasirikul S, Mo-suwan L, Lebel L. Growth pattern and age at menarche of obese girls in a transitional society. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10 (5): 487–490
173. Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlabaugh L. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 (3): 488–493

174. van Lenthe FJ, Kemper CG, van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam growth and health study. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (1): 18–24
175. Berkey CS, Gardner JD, Frazier AL, Colditz GA. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000; 152 (5): 446–452
176. Kulin HE, Bwibo N, Mutie D, Santner SJ. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. *Am J Clin Nutr* 1982; 36 (3):527–536
177. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80 (8-9): 852–858
178. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7): 2260–2265
179. Heger S, Partsch CJ, Peter M, Blum WF, Kiess W, Sippell WG. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty. *Pediatr Res* 1999; 46 (1):71–75
180. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschoöp M. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142 (10): 4163–4169
181. Lebrethon MC, Ge´rard A, Bourguignon JP. Prepubertal acceleration of pulsatile GnRHsecretion *in vitro* by Ghrelin. *Horm Res* 2002; 58(Suppl 2):19
182. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1827–1834
183. Chrousos GP. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244–1252
184. Theintz GE, Howald H, Allemann Y, Sizonenko PC. Growth and pubertal development of young female gymnasts and swimmers: a correlation with parental data. *Int J Sports Med* 1989; 10 (2):87–91

185. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Paraskevopoulou P, Varaki L, Kazantzi Z, Leglise M, Vagenakis AG. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12): 4525–4530
186. Tahirovic' HF. Menarchal age and the stress of war: an example from Bosnia. *Eur J Pediatr* 1998; 157:978–980
187. Prebeg Z, Bralic I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol* 2000; 12 (4): 503–508
188. Saar E, Shalev C, Dalal I, Sod-Moriah UA. Age at menarche: the influence of environmental conditions. *Int J Biometeorol* 1988; 32 (1): 33–35
189. Zacharias L, Wurtman RJ. Blindness and menarche. *Obstet Gynecol* 1969; 33 (5): 603–608
190. Magee K, Basinska J, Quarrington B, Stancer HC. Blindness and menarche. *Life Sci* 1970; 9 (1):7–12
191. Bojlen K, Bentzon MW. Seasonal variation in the occurrence of menarche. *Dan Med Bull* 1974; 21 (5):161–168
192. Albright DL, Voda AM, Smolensky MH, Hsi BP, Decker M. Seasonal characteristics of and age at menarche. *Prog Clin Biol Res* 1990; 341A:709–720
193. Cohen P. Month at menarche: a re-evaluation of the seasonal hypothesis. *Ann Hum Biol* 1993; 20:198–202
194. Esquifino AI, Villanua MA, Agrasal C. Effect of neonatal melatonin administration on sexual development in the rat. *J Steroid Biochem* 1987; 27 (4-6):1089–1093
195. Villanua MA, Agrasal C, Esquifino AI. Neonatal melatonin administration advances rat vaginal opening and disrupts estrous cyclicity and estrogen-dependent regulatory mechanisms of luteinizing hormone and prolactin. *J Pineal Res* 1989 7(2): 165–174
196. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, Main KM, Gormsen M, Damgaard K, Brocks V, Skakkebaek NE, Jensen TK. [Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls.](#) *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2538-44.

197. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118(2):391-9.
198. Bona G, Marinello D. Precocious puberty in immigrant children: indications for treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:831-4.
199. Acerini CL, Hughes IA. Endocrine disrupting chemicals: a new and emerging public health problem? *Arch Dis Child* 2006;91(8):633-41.
200. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104(Suppl 4):741–803
201. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16 (5):972–978
202. Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect* 2001; 109(Suppl 1): 35–47
203. Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr* 2006;58(3):247-54.
204. Stefanidou M, Maravelias C, Spiliopoulou C. Human exposure to endocrine disruptors and breast milk. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009;9(3):269-76.
205. Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, Pinney SM, Britton JA, Chelimo C, Godbold J, Biro F, Kushi LH, Pfeiffer CM, Calafat AM. Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):116-21.
206. Van Wieringen JC. Secular growth changes. In: Falkner F, Tanner JM, eds. *Human growth*. New York: Plenum Press; 445–473, 1978.
207. Eveleth PB. Population differences in growth: environmental and genetic factors. In Falkner F, Tanner JM, eds. *Human growth*. New York: Plenum Press; 373–394, 1978.
208. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology,

- physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams' textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1509–1625, 1998
209. Lindgren GW, Degerfors IL, Fredriksson A, Loukili A, Mannerfeldt R, Nordin M, Palm K, Petterson M, Sundstrand G, Sylvan E. Menarche 1990 in Stockholm schoolgirls. *Acta Paediatr Scand* 1990; 80 (10):953–955
210. Vercauteren M, Susanne C. The secular trend of height and menarche in Belgium: are there any signs of a future stop? *Eur J Pediatr* 1985; 144(4):306–309
211. Dann TC, Roberts DF. Menarcheal age in University of Warwick young women. *J Biosoc Sci* 1993; 25(4):531–538
212. De Muinck Keizer-Schrama SMPF, MulD. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001; 7:287–291
213. Rimpelä AH, Rimpelä MK. Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age at menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr* 1993; 82:87–90
214. Helm P, Grolund L. A halt in the secular trend towards earlier menarche in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (2):198–200
215. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955–1997. *Pediatr Res* 2000; 47(3):316–323
216. Papadimitriou A, Gousia E, Pitaouli E, Tapaki G, Philippidis P. Age at menarche in Greek girls. *Ann Hum Biol* 1999; 26(2):175–177
217. Dubrova YE, Kurbatova OL, Kholod ON, Prokhorovskaya VD. Secular growth trend in two generations of the Russian population. *Hum Biol* 1995; 67(5):755–767
218. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Attal G, Lumbroso S, Dumas R. L'âge de la puberté et de la ménarche. *Rev Int Pediatr* 2001; 32:9–10
219. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003; 111(1):110–113
220. Rosenfield RL. Normal and almost normal variants of precocious puberty: Prematür pubarche and prematür thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41:7–13

221. Klein KL, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with prematür thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr* 1999; 134: 190–192.
222. Papathanasiou A, Hadjiathanasiou C. [Precocious puberty](#). *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:182-7.
223. Cnossen MH, Stam EN, Cooiman L, Simonsa HJ, Stroink H, Orange AP, Halley JT, Goede-Bolder A, Niermeijer MF, Keizer –Schrama S. Endocrinologic disorders and optik pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997; 100: 667-670
224. Bridges N: Disorders of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC. (eds) *Clinical Pediatric Endocrinology* 4th Ed. London, Blackwell Science. 2001, p: 165-79
225. Bourignon JP, Gerard A, Alvares Gonazles MI, Fawe L, Franctiimond P. Effects of changes of nutritional conditions on timing of puberty: clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rats. *Horm Res* 1992; 38(suppl 1) 97-105
226. Cherniske EM, Sadler LS. Schwarta. Early puberty in Williams syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 1999; 8: 117-121
227. Scothorn DJ, Butler MG.: How common is precocious puberty n Williams syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 1997; 6:91-93
228. Kawame E, Hasnibal MC, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *J Pediatr*.1999; 134: 480-85
229. Tutar E, Öcal G, İnce E, Can S. Prematür telarche in Kabuki make-up syndrome. *Acta Pediatr Jpn*. 1994; 36: 104-106
230. Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalın F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. *J.Pediatr Endocr Metab*. 2001; 14: 215-20
231. Saka N, Çetinkaya O, Günöz H, Turantan İ, Samancı A, Bundak R, Özmen M, Apak S, Tolun R. Hypothalamc hamartoma and precocious puberty. *Med. Bull. İstanbul* 1989; 22: 307-12

232. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone –releasing hormone analog J Clin Endocr Metab. 1984; 58: 857-61
233. Anasti JN, Flack MR, Frolich J, A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 276
234. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009;123(4):752-62.
235. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. [Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children.](#) J Clin Endocrinol Metab 2007;92(4):1424-9.
236. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, Hintz RL, Neely EK. [A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty.](#) Pediatrics 1996;97(4):517-9.
237. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. J Clin Endocrinol Metab 1993;76(4):851-6.
238. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, Saenger P, Vicens-Calvet E. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(1):30-5.
239. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. [Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays.](#) J Pediatr 1995;127(1):40-6.
240. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. [Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty.](#) J Pediatr 1995;127(1):47-52.
241. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. [Prematur thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical](#)

- [presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone.](#) J Clin Endocrinol Metab 1988;67(3):474-9.
242. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. [Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients.](#) J Clin Endocrinol Metab 1999;84(2):415-23.
243. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004;10(2):135-47.
244. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(10):4711-6.
245. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rised within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. Pediatrics 2002; 109:E30.
246. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination two hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4338–4342.
247. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. Eur J Endocrinol 2004; 150:533–537.
248. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr., Crigler JF Jr., Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4480–4488.
249. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(3):1371-6.

250. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, Jansen M, Gerver WJ, Waelkens J, Drop S. [Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist.](#) Arch Dis Child 1996;75(4):292-7.
251. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. Mol Cell Endocrinol 2006;254-255:217-20.
252. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(12):4583-90.
253. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(1):190-5.
254. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. Eur J Pediatr 1998;157(5):363-7.
255. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61(5):626-34.
256. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. Ann Hum Biol. 1975; 2(1) :49-59.
257. Malina RM, Peña Reyes ME, Tan SK, Little BB. Secular change in age at menarche in rural Oaxaca, southern Mexico: 1968--2000. Ann Hum Biol. 2004; 31: 634-646.
258. Huen KF, Leung SS, Lau JT, Cheung AY, Leung NK, Chiu MC. Secular trend in the sexual maturation of southern Chinese girls. Acta Paediatr. 1997; 86(10) 1121-1124.
259. Rao S, Joshi S, Kanade A. Height velocity, body fat and menarcheal age of Indian girls. Indian Pediatr 1998; 35: 619-628

260. Günther AL, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Remer T, Buyken AE. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. *J Nutr.* 2010 ;140(3):565-571.
261. Turan S, Bereket A, Furman A, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. The effect of economic status on height, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in healthy Turkish children. *Eur J Clin Nutr.* 2007 ;61(6): 752-758.
262. Frisch RE, Revelle R, Cook S. Components of weight at menarche and the initiation of the adolescent growth spurt in girls: estimated total water, lean body weight and fat. *Hum Biol.* 1973; 45(3): 469-483.
263. Hausman GJ, Barb CR. Adipose Tissue and the Reproductive Axis: Biological Aspects. *Endocr Dev.* 2010;19:31-44.
264. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics.* 2002 ;110(4):752-757.
265. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1794-800.
266. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 84-88.
267. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 84-88.
268. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Prematür thelarche: age at presentation affects clinical course but not Clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr* 2010; 156(3): 466-71.
269. Nelson KG. Prematür thelarche in children born prematürly. *J Pediatr* 1983; 103: 756-758
270. deRodriguez CA, Bongiovanni AM, de Borrego LC. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children *J Pediatr* 1985; 107: 393-396.

271. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, Galli E. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(2): 191-196.
272. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinç O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 ;21(10): 951-961
273. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Dev.* 2004; 76(2): 115-125
274. 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 Ped Endo* 2008; 1(1): 8-14



## İSTANBUL'DA YAŞAYAN KIZ ÇOCUKLARINDA ERGENLİK GELİŞİMİ ARAŞTIRMASI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

**Çalışmanın adı:** “İstanbulda yaşayan kız çocuklarında ergenlik gelişim basamaklarının değerlendirilmesi”

**Proje Danışmanı:** Prof. Dr. Abdullah Bereket, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**Proje Yürütücüsü:** Uzm.Dr. Zeynep Atay, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**SAYIN VELİ,**

Ergenlik dönemi çocukluktan erişkinliğe geçilen ve vücutta bazı fiziksel ve hormonal değişimlerin olduğu bir süreçtir. Bu fizyolojik süreç genetik ve toplumsal özelliklerin yanı sıra beslenme durumundan da etkilenmektedir. Bazı çocuklarda ergenlik çağına giriş çeşitli nedenlerle normalden erken olabilmektedir. Bu çocukların bir kısmında bazı hormonal bozukluklar olabilmekte bazılarında ise herhangi bir neden bulunmamaktadır.

Çocuklarda ergenliğe girişin normal olup olmadığını değerlendirmek için o toplumdaki sağlıklı çocukların hangi yaşta ergenliğe girdiğinin çok sayıdaki sağlıklı çocuğun muayenesi ile belirlenmesi gereklidir.

Bu konuda Türk çocukları üzerinde son yıllarda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca son yıllarda kız çocuklarında erken ergenliğin daha fazla görüldüğüne ve bazı çevresel ve besinsel faktörlerin erken ergenliğe yol açtığına dair basında ve televizyonlarda çok sayıda haber yer almaktadır.

Araştırmamızda bu konuları aydınlatmak ve kız çocuklarımızda ergenlik gelişimini değerlendirerek yaşlara göre toplumumuzdaki normal verileri elde etmeyi amaçladık. Bu amaçla size gönderilen bilgi formunu doldurduktan sonra okulda çocuğunuzun boyu, ağırlığı ölçülecek ve genel fizik muayenesi bayan çocuk doktoru tarafından yapılacaktır. Çocuğunuzda herhangi bir sorun tespit edilirse ebeveynlerine gerekli bilgilendirme ve yönlendirme yapılacaktır.

Bu çalışma ile ilgili sorular için 327 10 10 dan 716-616 nolu telefonları arayabilirsiniz.

Bilgilendirme formunu okudum. Bu çalışma için çocuğumun muayenesinin yapılmasına onam veriyorum.

**VELİSİ:**

**TARİH:**

**İSİM:**

**İMZA:**

## KIZ ÇOCUKLARINDA ERKEN ERGENLİK ÇALIŞMASI

**Tarih:**

**Okul Adı-sınıf :**

**Çocuğun Ad – Soyadı:**

**Doğum yeri:**

**Telefon no ev:**

**cep:**

**Doğum tarihi:**

**Doğum kilosu:**

**Hamilelik süresi:**

**Anne sütü alım süresi:**

**Çocuğunuzun ilk dişi kaç aylıkken çıktı:**

**Anne boy ve kilosu:**

**Baba boy ve kilosu:**

**Annenin ilk adet görme yaşı:**

**Anne eğitim durumu:**

**Baba eğitim durumu:**

**Evinizde aşağıdaki aletlerden hangileri bulunmaktadır:**

**Bulaşık makinesi:**

**Klima:**

**Evinizde hangi tür TV bulunmaktadır:**

**LCD TV:**

**Plazma TV:**

**Normal TV:**

**Çocuğunuz günde ortalama kaç saat TV seyretmektedir:**

**Çocuğunuz günde ortalama kaç saat bilgisayar başında geçirmektedir:**

**Çocuğunuzun bugüne kadar geçirdiği süreğen bir hastalık var mı:**

**Çocuğunuzun uzun süre kullandığı ilaç var mı:**

**İlaç adı:**

**süresi:**

**Çocuğunuz ne kadar süt içer:**

Günde 1 bardak 1-2 Hiç Günde iki bardak ve üstü iki günde bir Haftada

1 Haftada toplam kaç yumurta yer:

Bıldırcın yumurtası hiç tüketti mi:

toplam ne kadar:

1 haftada kaç kez tavuk yer:

1 haftada kaç kez balık yer:

Haftada kaç kez salam –sosis yer:

Çocuğunuzun çok sık tükettiği bir gıda var mı: tarif ediniz

Çizginin altındaki kısım doktorlar tarafından doldurulacaktır

-----  
-----

Boy:

Kilo:

VKİ:

B:

PK:

AK:

eser

hafif

orta tam

Menarş tarihi:

Ek bulgular:







