

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

**ISPARTA'DAKİ KIZ ÇOCUKLARINDA ORTALAMA PUBERTE
VE MENARŞ BAŞLAMA YAŞLARININ SAPTANMASI VE
MENARŞ BAŞLAMA YAŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE
MENSTRÜAL SIKLUS ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Pınar AKYOL

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR**

2006 - ISPARTA

ÖNSÖZ

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Doç. Dr. Bumin Nuri Dündar'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet R. Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Bahattin Tunç, Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Tansu Sipahi, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Faruk Öktem, Yrd. Doç. Dr. Hasan Çetin, Yrd. Doç. Dr. Şeref Olgar, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Akçam ve Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dündar'a; ayrıca beş yıllık asistanlık döneminde büyük destekleri olan tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük rolleri olan, eğitimim süresince her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme sevgilerimi sunarım.

Dr. Pınar Akyol

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Puberte	3
2.1.1. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri	3
2.1.2. Santral Sinir Sistemi ve Puberte	4
2.1.3. Seksüel Maturasyonun Kontrolünde Yer Alan Düzenleyici Sistemler	5
2.1.3.1. Hipotalamus	5
2.1.3.2. Hipofiz	6
2.1.3.3. Gonadlar	6
2.1.4. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler	7
2.1.4.1. Gonadotropinler	7
2.1.4.2. Gonadal Steroidler	8
2.1.4.3. Adrenal Anrojenler	10
2.1.4.4. Prolaktin	10
2.1.4.5. Seks Hormon Bağlayıcı Globin	11
2.1.4.6. İnhibin, Aktivin, Follistatin	11
2.1.4.7. Büyüme Hormonu (BH), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IBF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IBF-BP)..	12
2.1.4.8. Kortizol	13
2.1.4.9. İnsülin	13
2.1.4.10. Leptin	13
2.1.5. Sekonder Seksüel Karakterler	13

2.1.5.1. Kızlarda Cinsel Gelişim Evreleri.....	15
2.1.6. Biyokimyasal Değişiklikler	17
2.1.7. Pubertede Kemik Yaşı Değişimi	17
2.1.8. Fiziksel Büyüme	18
2.1.8.1. Boy Uzama Atağı.....	18
2.1.8.2. Diğer Vücut Kısımlarındaki Büyüme	19
2.1.8.3. Ağırlık Artımı.....	20
2.1.8.4. Vücut Kompozisyonundaki Değişiklikler	20
2.1.9. Puberte Başlama Yaşı.....	21
2.2. Menstrüasyon	21
2.2.1. Menstrüasyon Fizyolojisi.....	21
2.2.2. Menstrüasyon Bozuklukları.....	24
2.2.2.1. Disfonksiyonel Uterus Kanaması.....	25
2.2.3. MBY ve Özellikleri	26
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Çalışma Grubu	28
3.2. Aile Bilgilendirme ve Onay Formu.....	30
3.3. Anket Formları.....	30
3.4. Muayene	30
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET.....	50
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	54
10. EKLER.....	67

Ek 1. Gönüllü Olur Formu

Ek 2. Anket Formu

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenocorticotropic Releasing Hormon
BH	: Büyüme hormonu
cAMP	: Siklik adenil mono fosfat
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA/S	: Dehidroepiandrosteron sulfat formu
DHT	: Dihydrotestosterone
E₂	: Estradiol
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
GABA	: Gamaamino- butirik asid
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı hormon
HCG	: Human chorionic gonadotropin.
HHG	: Hipotalamus- Hipofiz- Gonadal
IBF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IBF-II	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IBFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
LH	: Luteinleştirici hormon
MBY	: Menarş başlama yaşı
NO	: Nitrik oksit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
SD	: Standart Deviasyon
SEM	: Standart Error of the Mean

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kızlarda meme gelişim evreleri	15
Tablo 2. Kızlarda pubik kıllanma evreleri.....	16
Tablo 3. Menstrüal anormalliklerin tanımları	25
Tablo 4. Taranan olguların telarş evrelerindeki ortalama yaşları.....	31
Tablo 5. Telarş evrelerinin -2-+2 SD değerleri	32
Tablo 6. Olguların, olguların abla ve annelerinin MBY'leri.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Puberte sırasındaki hormonların salgılanım süreci.....	11
Şekil 2. Kızlarda meme gelişim evreleri.....	16
Şekil 3. Kızlarda pubik kıllanma evreleri	17
Şekil 4. Kızlarda pubertal sekonder cinsel özelliklerin görülme zamanları	19
Şekil 5. Menstrüal siklus.....	24
Şekil 6. Olguların anne eğitim düzeyleri	28
Şekil 7. Olguların baba eğitim düzeyleri	29
Şekil 8. Olguların aylık gelirlerine göre dağılımları	29
Şekil 9. Taranan olguların telarş evrelerine göre dağılımları	31
Şekil 10. 10 yaş altı obez ve obez olmayan olgularda evre 1 telarş oranları	32
Şekil 11. 10 yaş altı anne eğitim düzeyi düşük ve yüksek olgularda evre 1 telarş oranları	33
Şekil 12. Olguların MBY ile ablalarının MBY arasındaki ilişki	34
Şekil 13. Olguların MBY ile anne MBY arasındaki ilişki.....	34
Şekil 14. MBY ile VKİ arasındaki ilişki.....	35
Şekil 15. 13 yaşından önce ve sonra menarş gören olguların dağılımları	35
Şekil 16. Öğrencilerin menarş başlama zamanının mevsimlere göre dağılımları	36
Şekil 17. Puberte evrelerine göre menarş görme oranları.....	37
Şekil 18. Olguların menarş görme sıklıklarına göre dağılımları.....	37
Şekil 19. Düzenli ve düzensiz menarş gören olguların dağılımları	38
Şekil 20. Düzensiz menarş gören olguların yakınma çeşitleri.....	38
Şekil 21. 3 yıldan daha az ve 3 yıldan fazla süredir menarş gören olgularda düzensiz menarş gören olguların dağılımları	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adölesan dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal ve sosyal olarak çocukluktan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi bu geçişteki nöroendokrin ve fiziksel değişiklikleri kapsamaktadır. Pubertede oluşan majör fiziksel değişiklikler; sekonder cinsel özelliklerin belirginleşmesi, vücut yağ dağılımının değişimi, iskelet gelişiminde hızlanma sonucu boy uzamasında sıçrama, giderek epifizlerin kapanması ile beraber final yetişkin boya ulaşma ve ovulasyonun başlamasıdır. Puberte genellikle yaşamın 2. dekadında başlamakta olup başlangıcı ve süresi değişiklik göstermektedir. Kızlar ve erkekler arasında olan farklılıklar yanında etnik veya ırklar arasında da farklılıklar bulunmaktadır (1-7).

Günümüzde düzelen sosyoekonomik ve beslenme koşullarına paralellik göstermek üzere normal puberte başlama yaşının erkene kaydığı ileri sürülmektedir. Tüm dünyada ve özellikle ABD'deki gözlemler, düzelen sosyoekonomik koşullara paralellik göstermek üzere, puberte başlangıç yaşının son 150 yıl içinde her 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaydığını vurgulamaktadır. Tanner ve ark (1) 1969 yılında İngiliz kızlarında meme tomurcuklanması ile puberteye giriş yaşını 11 ± 1.1 yıl olarak saptamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda puberte başlama yaşının belirgin öne kaydığı dikkati çekmektedir. Yüzyılın değişimi dikkate alındığında bu evrelendirilmede kullanılan yaşların yeniden belirlenmesi günümüzün önemli bir konusudur. Pubertenin bugün için kızlarda kabul edilen normal aralığı 8-13.5 yaştır. ABD'de yapılan birçok çalışmada pubertenin yaş sınırlarıyla ilgili farklı veriler mevcuttur. Yapılan çalışmaların sonucunda bu aralık 6.7-13 yaş olarak belirlenmiştir. Bu verilerin değerlendirilmesi pahalı tanısal testlere ve uzun dönem tedaviye ihtiyacı olan erken başlangıçlı puberte adaylarının seçiminde yol gösterici olmuştur. Önceden erken pubertesi olduğu düşünülen çoğu çocuğun şu anda normal bir varyasyon gösterdiği düşünülmektedir. Normalin alt limitlerinde bulunan tüm normal kızları geniş bir şekilde araştırmak bu durumda uygunsuzdur. Aile hikayesi, sekonder seksüel gelişimin hızı, büyüme hızı, santral sinir sistemi (SSS) veya diğer tip hastalıkların varlığı yada yokluğu çocukların değerlendirilmesine karar vermede mutlaka gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Menarş ilk menstrüasyonun başlangıcı ve kadınların hayatında önemli bir dönüm noktasıdır ve pubertal kızların gelişiminin değerlendirilmesinde önemli bir olgunluk göstergesidir (8,9). Menarş başlama yaşı (MBY) popülasyonun biyososyal durumunun sensitif bir göstergesidir ve biyolojik, ekolojik ve toplumsal faktörlerin toplamı sunucunda meydana gelen bir olaydır (10,11). MBY'nin genetik faktörlerden olduğu kadar şehirleşmenin derecesi, sosyoekonomik durum, ailelerin çocuk sayısı ve doğum sırası, beslenme, mevsimler, fiziksel aktivite, denizden yükseklik gibi faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (12-20). MBY'nin gelişmiş ülkelerde geçmiş yıllara göre düştüğü bildirilmiştir ve bu düşüş son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de gözlenmektedir (21).

Literatürde Türk çocuklarının puberte başlama yaşı ve MBY'yi inceleyen son yıllara ait yeterli çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla Türk çocuklarının literatürde bildirilen pubertenin ve MBY'nin erkene kaymasından ne kadar etkilendiği ve menarş özellikleri tam bilinmemektedir. Bu çalışmada; Isparta'daki ilköğretim ve liselerde okuyan kız çocuklarının telarş başlama yaşları, MBY'leri ve bu yaşların alt ve üst sınırları ile menarş karakterleri saptanarak bölgesel özelliklerin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Puberte

2.1.1. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir. HHG aksdaki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktif olmasıdır. Hipotalamo-hipofizer portal sistem, Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı hormonun (GnRH) hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren çalışır duruma gelir. Hipotalamus-hipofiz eksenini aktifleştikten sonra gonadlar hipofizer gonadotropinlerin etkisi altına girerler. Doğumda gonad hormonları ve gonadotropinler her iki cinsten de pubertal düzeydedir (mini puberte) ve gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına dek pikler gösterebilir. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (22).

Juvenil faz olarak kabul edilen 4-9 yaşları arasında gonadal hormonların oluşturduğu negatif feedback ve daha da önemli olmak üzere santral inhibitör mekanizmalarla GnRH nöronal sistem büyük ölçüde baskı altında tutulmaktadır (6,7, 23-25). Pubertenin başlayabilmesi için hipotalamusun medio-lateral bazal kesiminde yerleşen GnRH nöronlarından episodik GnRH salınımı gereklidir. Pubertal uyanmanın primer merkezi beyindir. Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif feedback azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğini azaltıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir(26-32).

Puberte, seksüel farklılaşmanın ve HHG aksın ontogenisinin artarak devam ettiği ve tam bir seksüel olgunlaşmanın tamamlanması ile sonuçlanan bir durumdur (33). Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artma ve SSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışı başlatan ve düzenleyen hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilité meydana gelir.

Sekonder seksüel karakterlerin gelişimi; adolesan büyüme atağı, fertilitiye ulaşma, psikososyal değişiklikler, gonadların matürasyonu ve gonadal steroid sekresyonundaki artmanın bir sonucudur. Gonadal fonksiyonun gelişimi ile karakterize olaylar, seksüel farklılaşmanın devamlı ilerlemesi ve juvenil sessiz bir dönemden puberte sürecindeki fertiliti ve tam seksüel matürasyona ulaşma şeklindedir (33-37). İki bağımsız fakat birbiri ile ilişkili yol (arasıra birbiri ile ilişkili fakat farklı mekanizmalar tarafından kontrol edilen) pubertal ve peripubertal dönemde gonadal steroidlerin artmış sekresyonunda yer alır. Birincisi yani adrenarş adrenal androjen sekresyonundaki artıştır ve puberteden 2 yıl önce başlar. İkincisi yani gonadarş HHG sistemin pubertal yeniden aktivasyonunun bir sonucudur (33,38-40).

2.1.2. Santral Sinir Sistemi ve Puberte

Puberte tek başına izole olarak meydana gelen bir olay değildir. HHG aksın devam eden ontogenezinde kritik bir evredir ve gonadotropin sekresyonunun ve hipotalamik GnRH pulse jeneratörü üzerindeki inhibisyonun kalkması aktivasyonun artmasının gelişimsel bir dönüm noktasıdır. Fetal hayat ve infantlık süresince aktif olarak işleyen bu kompleks sistem, az miktarda gonadotropin sekresyonu gösteren çocukluk döneminde aktivitesinin oldukça altına baskılanır (34-37).

Çocukluk çağında gonadotropin sekresyonunu sınırlayan mekanizmalar hakkındaki bilgiler pubertenin başlamasını anlamada önemlidir. Hipotalamus ve yakınındaki yapıları içeren bazı SSS lezyonları pubertenin başlamasını hızlandırabilir veya geciktirebilir (34,41,42). Örneğin santral veya gerçek erken ergenlik; SSS tümörlerine, hipotalamusun inflamatuvar lezyonlarına veya gelişimsel defektlerine sekonder olarak meydana gelebilir. Sonuç olarak HHG aks prematür olarak aktive olabilir.

2.1.3. Seksüel Maturasyonun Kontrolünde Yer Alan Düzenleyici Sistemler

2.1.3.1. Hipotalamus

İnsanlarda ve insan olmayan primatlarda gonadotropin sekresyonunu kontrol eden nöral komponent, arkuat bölgeyi de içermek üzere medial bazal hipotalamustadır (43). Çevirici GnRH nörosekretuar nöronları sayıca azdır (yaklaşık 1500-2000) ve dağınık durumdadır. Spesifik bir nükleusta değildir fakat fonksiyonel olarak bağlantılıdır. Bu GnRH nöronlar, hipofizer-gonodal komponentleri yürütmekte ve kontrol etmektedirler. Nöral sinyalleri periyodik dalgalı kimyasal bir sinyale çevirmek için koordineli bir şekilde çalışırlar (44-46). Bu kimyasal sinyal GnRH'dır. Hipotalamustaki aynı frekansta epizodik elektriksel aktivite ile ilişkilidir. GnRH daha büyük öncü bir proteinin parçası olarak sentezlenen bir dekaeptiddir. Geni 8. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 4 ekzon ve 3 intron içerir (47). Hipotalamik GnRH pulse oluşturucusunun GnRH nörosekretuar nöronları olfaktör alandadır ve spontan otoritmisite gösterir (45,46,48,49). GnRH'nın reprediktif salınımı için intrinsik bir nöronal ossillatör olarak görev yapar.

Pulsatil olarak, GnRH'nın komşu fakat dağınık hücrelerden koordineli ve eş zamanlı salınım mekanizması açık değildir. Mevcut kanıtlar GnRH nörosekretuar nöronlardaki otoritmisitenin, siklik adenil mono fosfat (cAMP) ve siklik nükleotid kapılı katyon kanallarını içerdiğini ve nörosekresyon ve gap-junction iletişiminin belirteci olan hücre içi Ca'daki dalgalı artışlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (27,50). Transkripsiyon ve translasyon döngüleri ossitatörün en önemli komponentleri değildir fakat öğelerin tamamlanması için gereklidir (51). Üstelik ölümsüzleştirilmiş GnRH nöronal hücre dizisi nöronal Nitrik oksit (NO) sentetaz içermektedir (52). GnRH nöronları tarafından oluşturulan NO bir nörotransmitter, intersellüler ve intrasellüler bir mesajcı olarak görev yapar (52,53). Dahası otokrin bir faktör olarak görev yapan GnRH senkronizasyon mekanizmasında bir rol oynuyor olabilir (42). GnRH bu nöronlarda sentezlenebilir ve median eminentteki akson sonlanmalarından epizodik olarak hipotalamik-hipofizer portal dolaşımın primer pleksusuna salınır. Daha sonra bu hormon portal damarlar aracılığıyla anterior pitiüter beze iletilir. GnRH hem folikül uyarıcı hormon (FSH) hem luteinleştirici

hormon (LH) salınımı için gereklidir. Bazı türlerde, özellikle de rodentlerde, limbik sistemi (hipokampus ve amigdela) içermek üzere ekstra hipotalamik SSS yapıları gonadotropin sekresyonunu etkiler. Dahası pulsatil GnRH sinyalinin amplitüdü ve frekansı katekolaminerjik ve serotoninerjik nöronlar tarafından modifiye edilir. Bu nöronların hipotalamik norepinefrin, dopamin ve serotonin üzerindeki etkileri aracılığıyla modifiye edilir. Ayrıca opioit peptid, nöropeptid Y, leptin, galanin, corticotropin-releasing hormon (CRH), gamaamino-butirik asid (GABA) ve uyarıcı aminoasit nöronal ağı ile modifiye edilir (54-58). İnsanlarda epizodik GnRH salınımı üzerindeki ekstra hipotalamik faktör etkisinin bu yollarla sağlanıp sağlanmadığı hala gösterilememiştir. İnsan ve insan olmayan primatlarda GnRH pulse oluşturucusu üzerinde GABA opioit peptidler ve CRH'nın inhibitör etkileri ve uyarıcı aminoasitler ve adrenerjik yolların uyarıcı etkileri en iyi gösterilmiştir. Bundan dolayı HHG aks gonadal steroidler, inhibin, aktivin, follistatin tarafından etkilenmektedir ve çeşitli intrinsik stimuluslar, çevresel faktörler ve işaretler oluşturan karmaşık nöral etkilenme olmaktadır (59,60). İnvitro çalışmalar göstermektedir ki, GnRH pulse'nın oluşturulması GnRH nörosekretuar nöronal ağın intrinsik bir özelliğidir ve diğer faktörler GnRH nöronunun gerekli otoritmisitesini düzenlemektedir (60-62).

2.1.3.2. Hipofiz

Pitüiter gonadotropinler, 7-trans-membran-domain Gs protein eşlenmiş LH/hCG reseptörlerini içeren GnRH ritmik sinyaline yanıt olarak, pulsatil bir biçimde LH ve FSH salarlar ve her LH ve FSH pulse'ı bir GnRH pulse'ı tarafından indüklenir (63).

2.1.3.3. Gonadlar

Gonadlar gonadotropin pulslarının amplitüdü ile yönetilmekte ve gonadal steroidlerin pulsatil sekresyonu için epizodik gonadotropin sinyalini iletmektedirler. Üç temel komponentiyle medial bazal hipotalamik LHRH nörosekretuar nöronlar, pitüiter gonadotropinler ve gonadın gonadotropine cevap veren unsurları bütün memelilerde aynıdır. Son iki seviyede pitüiter bez ve gonad-hedef hücreler sinyale hücrel cevap oluşturarak peptid hormonların reseptörlerini içerirler (64-67).

2.1.4. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler

Puberte seksüel farklılaşmanın ve HHG aksın tam bir seksüel matürasyon ile tamamlanmasıyla sonuçlanan bir durumdur. Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artmayı ve SSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışı başlatan ve regüle eden hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertilité meydana gelir (63).

2.1.4.1. Gonadotropinler

GnRH'nın pulsatil sekresyonundan dolayı gonadotropin sekresyonu epizodiktir. Fetüste LH ve FSH'nın plazma düzeyleri midgestasyona kadar HHG aksın oluşumundan sonra yükselir ve terme doğru düşer. Bu düşmenin nedeni inhibitör etkilerin daha fazla önem kazanmasıdır. Doğumdan sonraki ilk 2 yıl süresince plazma LH ve FSH düzeyleri erişkin düzeylerine hatta daha yüksek seviyelere ulaşacak şekilde aralıklarla yükselir. Daha sonra orta çocukluk çağında plazma FSH ve LH konsantrasyonları puberteye kadar düşük seviyede kalır. LH sekresyonunun artmış amplitüdü sekonder seks karakterleri gelişiminin başlamasından 2 yıl önce olur. Amplitüd 28 kata kadar artabilir. LH ve FSH'nın diüurnal ritmi 5 yaş civarında mevcuttur. Prepubertal dönemde serum FSH düzeyleri LH düzeylerinden daha yüksektir (63).

Peripubertal dönem seksüel matürasyonun belirtilerinin daha ön plana çıktığı bir zaman dilimidir. Prepubertal dönemde, ultrasensitif LH değerlendirmeleri geceleri daha fazla olmakla beraber GnRH sekresyonunun diüurnal varyasyonu olduğunu göstermiştir. Peripubertal döneme kadar LH amplitüdü artmadığı halde, erken pubertal dönemdeki GnRH sekresyonunun sıklığı peripubertal dönemdekine benzerdir (68-70). Prepubertal periyot süresince intravenöz GnRH'a ilk cevap artmış LH salınımıdır ve uyku süresince artmış pulsatil LH salınımı baskındır (71-75). Puberte süresince FSH ve LH'nın epizodik salınımı, gonadotropin pulslarının amplitüdlерinin artması yoluyla daha açık hale gelir (74,75). 5 yaş civarındaki prepubertal artmış LH ve FSH amplitüdü geceleri meydana gelir (71,76). Amplitüd ve sıklıktaki pikler artar ve pubertal gelişimin ilerlemesi ile beraber gün içindeki

sekresyonlar artar. Kullanılan metodların sensitif olmaması nedeniyle geçmişte gün içinde tek serum örnekleri pubertenin evresini güvenilir bir şekilde göstermemektedir. Bununla beraber gün içinde tek serum örneği ve çok sayıda bireyle yapılan çalışmalarda, prepuberte ve puberte arasında ortalama serum gonadotropin düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiştir. Kızlarda FSH düzeyleri pubertenin erken evreleri süresince artar, LH düzeyleri daha geç evrelerde yükselme eğilimindedir. Puberte başlangıcından geç puberteye kadarki dönemde LH konsantrasyonu 100 kattan fazla olacak şekilde yükselir.

Şu anda ultrasensitif LH ve FSH metodları serum LH ve FSH'nın bazal düzeylerinin doğru ölçümü için uygundur ve sonuçlar daha önceki metodlarla tespit edilenlerden daha düşüktür. Serum LH ve FSH'nın bazal değerleri, GnRH testinde olduğu gibi pubertal gelişimin başlangıcını tahmin etmek için rapor edilmektedir. İmmunokemiluminometrik metodlarla ölçülen serum LH düzeyinin 4 mIU/mL'den daha yüksek olması pubertenin başlaması ile uyumludur (77-79). Puberte başlangıcından en az 1 yıl önce serum LH amplitüdünde çok daha önemli bir yükselme meydana gelir. İdrarda LH ve FSH konsantrasyonlarını tespit etmek için kullanılan ultrasensitif metodlarla yapılan çalışmalarda puberte süresince üriner FSH'da 5 kat artış, LH'da ise 100 kat artış görülmektedir (80). Puberteden önce gonadal steroid sekresyonunda veya gonadotropinleri stimüle etmede relatif olarak etkisiz olan eksojen LHRH uygulamaları pubertenin başlaması ile birlikte etkili hale gelir. Sonuç olarak pubertenin ilerlemesi ile birlikte HHG aksda ampfikasyon meydana gelir (81). LHRH testi LHRH'nın uygulanmasından sonra çok sayıda örnekleme gerektirirken, yeni sensitif immünoradyometrik yöntemlerle eğer pozitif bir sonuç alınabilirse 30, 45 veya 60. dakikaların herhangi birinde tek bir örneklemede yeterli olmaktadır (82).

2.1.4.2. Gonadal Steroidler

a. Testosteron

Kızlarda over ve adrenal kökenli androstenedionun ekstraplandüler dönüşümü neredeyse dolaşan testosteronun tamamından sorumludur (83). Prepubertal dönemde plazma testosteron konsantrasyonu 0.3 nmol/L'den (0.1 ng/ml) daha düşüktür. Normal pubertal gelişim dönemine kadar serbest testosteron

konsantrasyonları düşük veya tespit edilemez düzeydedir fakat pubertal dönemde artmaktadır.

Testosteron dolaşıma verildikten sonra seks hormon bağlayıcı globine (SHBG) bağlanır. Etkin olan şekli serbest formudur. Etkili olduğu hücelere SHBG'den ayrıldıktan sonra diffüze olan testosteron nükleer reseptörü ile direkt olarak yada 5- α steroid redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron'a (DHT) dönüşerek etkileşir. Testosteronun bir kısmı ise aromataz enzimi ile östrojene dönüşür. Testosteron ve DHT X kromozomunun uzun kolunda kodlanan ($Xq^{11}-q^{12}$) aynı nükleer androjen reseptörleri ile etkileşmektedir. Androjen reseptörleri DHT'na testosterondan çok daha güçlü yanıt vermektedir (22).

b. Östrojen

Kızlardaki majör östrojen olan Estradiol (E_2) esas olarak overlerden (% 90) salgılanır. Dolaşan E_2 'nin az bir miktarı testosteron ve androstenedionun ekstraglandüler dönüşümünden kaynaklanır.

Kızlarda over follikül hücrelerinden östrojen salınımı testosteron sentez basamaklarının tamamlanması ve bunu aromatisasyonun izlemesi ile olmaktadır. LH over follikül hücrelerindeki membran reseptörüne bağlanmakta, cAMP uyarılmakta ve kolesterolden pregnenolone oluşumu ile steroidogenez başlamaktadır. Ovulasyonun başlamasından sonra LH daha çok overin teka hücreleri üzerine etkili olmaktadır. Kızlarda FSH granüloza hücrelerinde testosteronun östrojene aromatisasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu E_2 'dir. Östrojenler de testosteron gibi dolaşımda büyük bir oranda SHBG'ne bağlı olarak bulunurlar. E_2 primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir. Çocuklardaki düşük düzeylerdeki prepubertal östrojen rutin yöntemlerle sağlıklı ölçülememekte, duyarlı yeni yöntemlerle belirlenmesi gerekmektedir. Prepubertal düzeydeki östrojenin görevleri henüz açıklık kazanmamıştır (22).

Fetüste ve termde östrojen düzeyleri, fetal ve maternal adrenal C_{19} -steroidlerinin plasenta aracılığıyla östrojene dönüşümünden dolayı yüksektir. Östrojenin plazma düzeyleri hayatın ilk birkaç günü içinde düşer. Östrojen düzeyleri prepubertal dönemde oldukça düşüktür (63).

Plazma E₂ düzeyleri olgunlaşmaya kadar pubertenin tüm evreleri boyunca durmaksızın yükselir ve diüurnal ritim gösterir. Folliküler evrede östrojen konsantrasyonu yaklaşık 500 pg/ml, luteal fazda ise yaklaşık 200 pg/ml'ye ulaşırsa östron düzeyleri erkenden yükselir ve mid pubertede bir platoya ulaşır (84). Erken pubertal kızlarda E₂'nin günlük piki gece boyunca tespit edilen LH pikinden yaklaşık 6-9 saat sonra meydana gelir, bu gecikme muhtemelen E₂'in overlerden sentezi için geçen süre ile ilgilidir.

2.1.4.3. Adrenal Anrojenler

Kızlarda, 8 yaşından önce (iskelet yaşı 6-8) Δ 5-steroidleri, Dehidroepiandrosteron (DHEA), Dehidroepiandrosteron sulfat formunun (DHEAS) plazma düzeylerinde progresif bir artış görülür ve erken ergenlik süresince de devam eder. Adrenal androjen ve prekürsörlerinin sekresyonundaki artışa adrenarş denir. Adrenarş adrenal bezin pubertesidir ve her iki cinsde HHG eksen aktifleşmeden (yaklaşık 2 yıl önce) 6-8 yaşları arasında başlamaktadır (6,7). Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum Dehidroepiandrosteron sulfat formu (DHEA/S) düzeyindeki artışıdır ($\geq 45 \mu\text{g/dl}$). Adrenarşı başlatan mekanizmalar henüz tamamen açıklık kazanmamıştır. Adrenal kortekste zona retikularis maturasyonu bu aktivitede önemli rol oynamaktadır. Bu bölge, zona retikularise göre daha fazla 17,20 liyaz aktivitesi göstermektedir. Bu mekanizmada Adrenal Corticotropin Releasing Hormon (ACTH) etkili ise de tek faktör değildir. Adrenal içinde enzimatik aktivitelerin değişimi üzerinde durulmaktadır. ACTH uyarısına adrenal yanıtta değişim oluşmakta, kortizol sekresyonu artmadan sürrenal androjen sentezi uyarılmaktadır. Adrenarşın başlamasını yöneten ACTH'dan ayrı olası bir hipofizer hormonun (adrenarş faktör) varlığı öngörülmekle beraber, öyle bir faktör belirlenememiştir. Adrenarşın başladığı 6-8 yaşları arasında boy eğrisinde mini bir sıçrama dikkati çekmektedir (22).

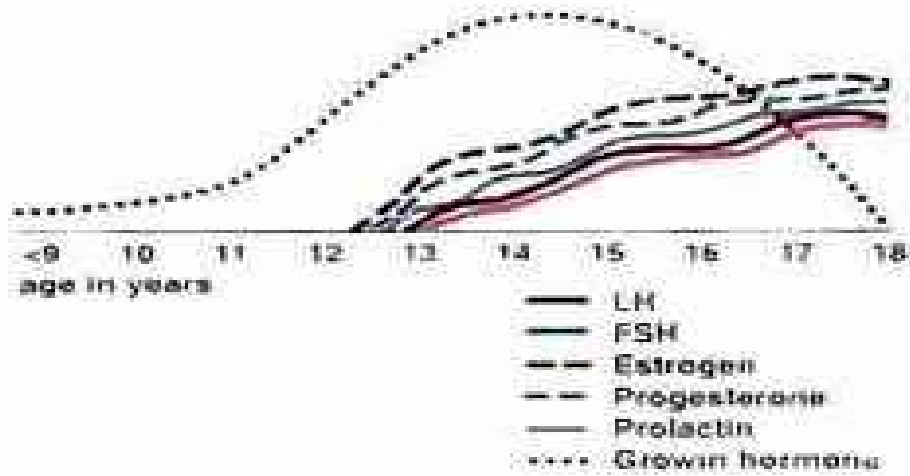
2.1.4.4. Prolaktin

Prolaktin düzeyleri puberte boyunca kızlarda artış gösterir. Prepubertal ortalama prolaktin konsantrasyonları kızlarda ve erkeklerde birbirine yakın değerlerdedir. Geç pubertal kızlarda ve erişkin kadınlarda prolaktin

konsantrasyonları erişkin erkeklere göre daha yüksektir. Bu farklılık muhtemelen puberteki kızlarda ve kadınlardaki daha yüksek E₂ düzeylerinin bir sonucudur (63).

2.1.4.5. Seks Hormon Bağlayıcı Globin

Dolaşımdaki testosteron ve E₂'nin % 97-99 gibi bir miktarı geri dönüşümlü olarak SHBG'ye bağlanır fakat sadece serbest steroid fizyolojik olarak aktiftir. Kızlarda ve erkeklerde SHBG'nin prepubertal düzeyleri yaklaşık olarak eşittir ve prepubertal yaşın ilerlemesi ile beraber, SHBG düzeylerindeki azalmaya karşılık olarak plazma gonadal steroid düzeyleri artar. Puberte de ise kızlarda SHBG düzeylerinde az bir miktar düşüş görülür (63).



Şekil 1. Puberte sırasındaki hormonların salgılanım süreci

2.1.4.6. İnhibin, Aktivin, Follistatin

İnhibin, aktivin ve follistatin FSH sekresyonu üzerine olan etkileri aracılığıyla keşfedilmişlerdir. İnhibin ve follistatin FSH β subunit ekspresyonunu ve dolayısıyla FSH biyosentezini ve sekresyonunu inhibe ederken, aktivin ise sitümüle eder. Bu hormonlar, gonadlara ek olarak çok çeşitli dokularda sentez edilir ve üreme üzerine olan etkilerinden ayrı olarak çeşitli aktivitelere sahiptirler (85). İnhibin, overdeki granülosa hücrelerinden (plasenta ve diğer dokulardan olduğu kadar) salgılanan heterodimerik glikoprotein bir üründür. Hipofizden salınan FSH sekresyonu üzerine negatif feedback bir etki gösterir. FSH gonadal inhibinin sentezini ve sekresyonunu indükler. İnhibin puberte süresince FSH sekresyonunu

feedback regülasyonunda rol oynar. İnhibin bir α subuniti ve iki β subunitinden oluşur. β subunitinin βA veya βB olmasına göre inhibin A veya inhibin B oluşur. Kızlarda erken pubertede inhibin A ve inhibin B artar. Prepubertal periyotta inhibindeki artmalar direkt olarak FSH düzeyleri ile ilişkilidir (86). Bu da FSH sitümülasyonu ile ilişkili infant ve çocuklardaki sporadik follüküler gelişimi gösterir. İnhibin B follüküler fazda inhibin A luteal fazda baskın olan formdur (87-89). İnhibin A ve B midpubrte de pik yapar inhibin B daha sonra düşer. Puberte süresince aktivin düzeyinde önemli bir değişiklik olmazken follistatin midpubrte de pikten sonra giderek azalır hatta prepubertal düzeylerinin altına düşer.

2.1.4.7. Büyüme Hormonu (BH), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IBF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IBF-BP)

Puberte sırasında IBF-1 ve BH seviyeleri her ikisi birden artar (90,91). BH pulslarının sıklığı ve amplütüdünün hipotalamik nöropeptidler ile kontrol edilmesine rağmen; seksüel matürasyon, vücut kompozüsyonu, cinsiyet, yaş ile bu durum değişebilmektedir (90). Puberte sürecinde BH sekresyon hızındaki artış kızlarda (evre 2-4) erkeklerden (evre 4) daha erken olmaktadır. Evre 5'te seviyesi azalmakta prepubertal seviyeye düşmektedir. Plazma IBF-I seviyesi adolesan döneminde yetişkin seviyenin üstüne çıkmaktadır, prepubertal çocuklarda ortalama serum IBF-I düzeyi yavaşça artmakta, 80-200 $\mu\text{g/L}$, pubertede 500 $\mu\text{g/L}$ 'yi seviyesine ulaşmaktadır (92,93). Puberteden sonra yetişkin dönemden 80 yaşına doğru giderek düşer ve düzeyi 100 $\mu\text{g/L}$ olur. IBF-I seviyesinde en yüksek seviyeye ulaşılan yaş kızlarda 14,5 ve erkeklerde bundan hemen 1 yıl sonrasında olmakta ve aynı zamanda puberte sırasında IBF-I'nin artışı ve tepe noktaya ulaşması kızlarda erkeklerden 2 yıl önce olmaktadır (91). Bu nedenle, orta ve geç pubertedeki artış çok belirgindir ve pik boy hızı zamanından itibaren kemik yaşı pubertal evre ile özel bir korelasyon gösterir. Kızlarda bu artış E_2 seviyesinin yükselmesi ile koreledir ve bifazik karakterdedir. E_2 'in düşük seviyesi IBF-I'yi uyarırken, yüksek seviyesi ise olasılıkla süprese etmektedir. 9-17 yaşlarındaki Afrikan-Amerikalı kızların serbest IBF-I konsantrasyonları beyaz kızlara göre daha yüksektir ki bu büyümenin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır (94). Serum IBF-II seviyesi puberte boyunca stabil kalmaktadır. IBFBP-3 doğumda düşük seviyede, çocuklukta artmakta ve pubertede

pik yapmaktadır. IBFBP-3 BH regülasyonu altında ve konsatrasyonu IBF ve BH ile koreledir. Klasik BH eksikliğinde seviyesi azalmaktadır.

2.1.4.8. Kortizol

Kortizolün sekresyon hızında bir değişiklik olmamakla beraber tükrükteki kortizol düzeyleri cinsiyet farkı gözetmeksizin pubertal evre ile korele bir şekilde yavaşça artar.

2.1.4.9. İnsülin

İnsülinin puberte sırasındaki salgılanması yaklaşık % 30 oranında artar. Adolesanlarda prepubertal çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında insüline karşı duyarlılık sekonder olarak azalmaktadır (95). Aktif BH salgılanmasındaki değişikliklerin nedeni pubertal dönemdeki insülin rezistansının artmasıdır. Adolesan insülin rezistansının sonucu olarak, ergenlik döneminde genetik olarak yatkın ve obez olanlarda Tip 2 diyabetes mellitus insidansında artış olmaktadır.

2.1.4.10. Leptin

Leptin beslenme ile regüle edilen bir faktördür ve ayrıca pubertede rol oynar. Leptin obez kişilerde yükselir ve malnütrisyon ile azalır sonuç olarak yağ dokusunun kütlesi ile ilişkilidir. Leptin, pubertenin başlangıcı ve beslenmenin durumu ile ilişkili bir faktör olarak kabul edilir. Fakat çalışmalarda görülmüştür ki leptin pubertede, yağ kütlesinin artışı ile paralel olarak artmaktadır. Fakat puberte başlangıcından önce böyle bir artış gösterilememiştir. Androjenler ile süprese edilir. Leptin düzeyleri erken puberte de hem erkekler hem de kızlarda artar ve kızlarda artmaya devam eder. Gecikmiş veya pubertesi olmayan kadınlarda serum leptin düzeyleri oldukça düşüktür. Leptin eksikliği veya leptin reseptör defektleri olan hastalar puberteye giremeyebilir. Leptinin pubertal gelişimde tetik çekici olmaktan çok olayı kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir (96).

2.1.5. Sekonder Seksüel Karakterler

Kişiler ve populasyonlar arasında fiziksel değişikliklerin, sekonder seksüel karakterlerin karşılaştırmalı tanımlanması için objektif ve üretken olan bir metoda

ihtiyaç vardır. Tanner tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılan seksüel matürasyonun en yararlı belirtilerini standardize eden bir yöntem geliştirmiştir (97). Adolesan seksüel matürasyonunun kişinin kendi başına da değerlendirebildiği bir skala mevcuttur ve normal çocuklarda ve adolesanlarda sekonder seksüel muayenenin sıkıntısından kaçınmak için bazı çalışmalarda kullanılmaktadır. Bununla beraber kendi başına değerlendirmeye verilen cevaplar kişinin kendi görüşlerinden etkilenebilir ve bazı etnik gruplarda daha az doğru sonuç verebilmektedir.

Kadında 2 farklı olay meydana gelir. Apokrin bezlerin modifikasyonu ve meme gelişimi esas olarak overlerden salınan östrojenlerin kontrolü altındadır. Pubik ve aksiler tüylerin büyümesi ise esas olarak adrenal korteks ve overlerden salgılanan androjenlerin etkisi altındadır. Meme bezinin glandüler ve bağ dokusu pubertal matürasyonun başında gelişmeye başlar. Küçük kanallar ve hücresel bağ dokudan oluşan lobüller pubertedeki kadında daha belirgin bir düzeye ulaşır. Yağ ve bağ dokusunun proliferasyonu süt vermeyen erişkin kadın memesinin % 80 volumünden sorumludur (98).

Meme gelişiminin evrelerinin sınıflandırılması kadın memesinin spesifik karakteristiklerine bağlıdır. Stratz (99) tarafından 4 evre tanımlanmıştır. Reynolds ve Wines (100) tarafından 5. evre eklenmiştir ve son olarak Tanner (97) tarafından modifikasyonlar yapıp en yaygın kullanılan şekline getirilmiştir. Başlangıç meme gelişimi çeşitli aylarda tek taraflı olabilir ve kızlar ve aileleri için bir endişe sebebi olabilir. Bu asimetric gelişimin normal olduğunu kabul etmeyen kızlarda uygun olmayan bir şekilde cerrahi biyopsiler yapılmaktadır. Östrojen stimülasyonunun düzeyine bakmaksızın glandüler veya yağ gelişiminin olmaması gibi memenin agenezisi alışılmamış durumlardır. Diğer taraftan pubertenin başlangıcında meme hipertrofisi, memenin olağan dışı ve hızlı büyümesi nadir görülür. Bunun östrojenin etkisine veya lokal östrojen sentezine ve büyüme faktörlerine artmış duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Meme başının papillasının çapındaki değişiklikler sıralıdır ve pubertal gelişimin evreleri ile ilişkilidir. Meme başı papilla çapı, pubik kıllanma evre 1-3 arasında veya meme evresi 1-3 arasında (çap 3 ile 4 mm) çok fazla artmaz fakat

meme evre 3'den sonra artar ve evre 4 ve evre5'i ayırmada objektif bir metod sağlar (son çap yaklaşık olarak 9 mm) (101).

Meme gelişim evresi genellikle normal kızlarda pubik kıllanma gelişim evresi ile karşılaştırılır. Fakat bu iki süreci farklı endokrin organlar kontrol eder. Bu özellikler farklı yaşlarda olgunlaşır ve hastalık durumlarında uyumsuzluk meydana gelebilir. Bu yüzden evrelerin sınıflandırılması ayrı olarak yapılmalıdır. Zor farkedilen doğasından dolayı boy hızındaki artma (meme gelişiminden ziyade) klinik olarak nadiren bir kanıt olarak kabul edilse de kızlarda aslında pubertenin ilk işaretidir. Bununla beraber memedeki tomurcuklanma medikal gözlemciler veya çoğu kişi tarafından ilk olarak not edilen bulgudur.

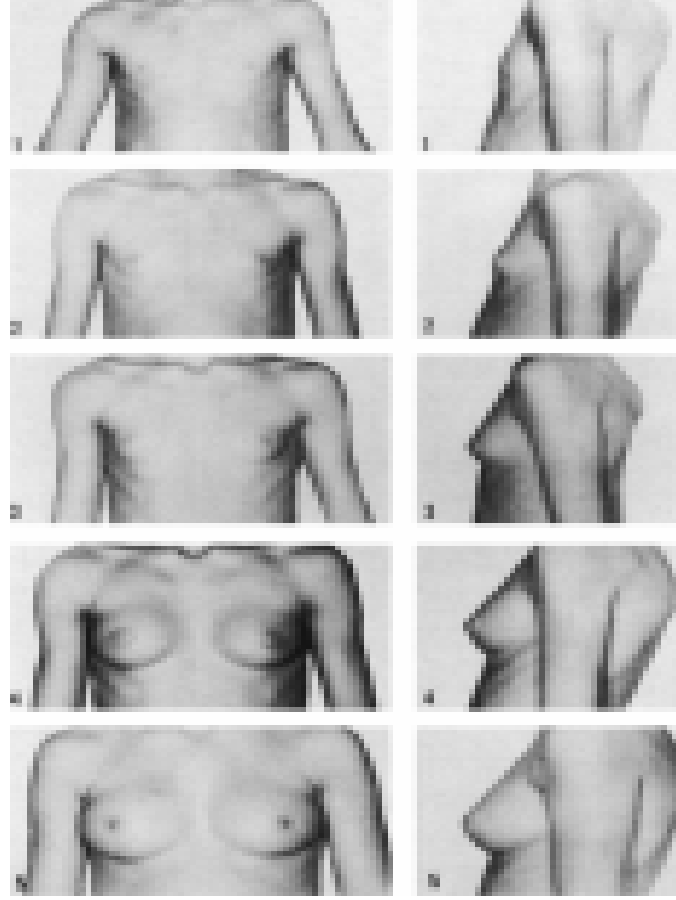
Pubertede vajinal açıklığın görünümünde de değişiklikler meydana gelir (102). Prepubertal kırmızı parlak görünümünden vajinal mukozanın kalın ve renksiz bir görünüme geçmesi, kısmen sınır hücrelerinin kornifikasyonuna ve kısmen de temiz akıntıya bağlıdır. Bu akıntı östrojen etkisinin bir sonucu olarak menarştan önceki aylarda artar. Vajinal pH, vajinal floradaki laktobasillerin ürettiği laktik asitteki artıştan dolayı menarş yaklaşırken düşer. Vajinanın uzunluğu pubertenin başlangıcında yaklaşık 8 cm iken menarşta 11 cm'ye kadar artar. Labia majör ve minörlerde kalınlaşma, protrüzyon ve rugalarda artış meydana gelir. Klitoris yavaşça büyür, üretral açıklama daha baskın hale gelir (103).

2.1.5.1. Kızlarda Cinsel Gelişim Evreleri

a. Meme Gelişimi

Tablo 1. Kızlarda meme gelişim evreleri (97)

Evre 1	Göğüsler henüz büyümeye başlamamıştır
Evre 2	Areola ve papillanın ufak bir yumru oluşturacak şekilde kabarması ve areola çapında artma görülür
Evre 3	Göğüs büyümüş, areola çapı daha fazla genişlemiştir. Areola ve göğüs konturları birbirinden ayrı değildir
Evre 4	Areola ve papilla daha fazla büyümüş olan göğüs kitlesi üzerinde kabarak ikincil bir kitle oluşturmuştur
Evre 5	Göğüs erişkin büyüklüğünde olup, areola geri çekilip göğüs kitlesine kaynamış ve papilla dışı doğru kabarmıştır

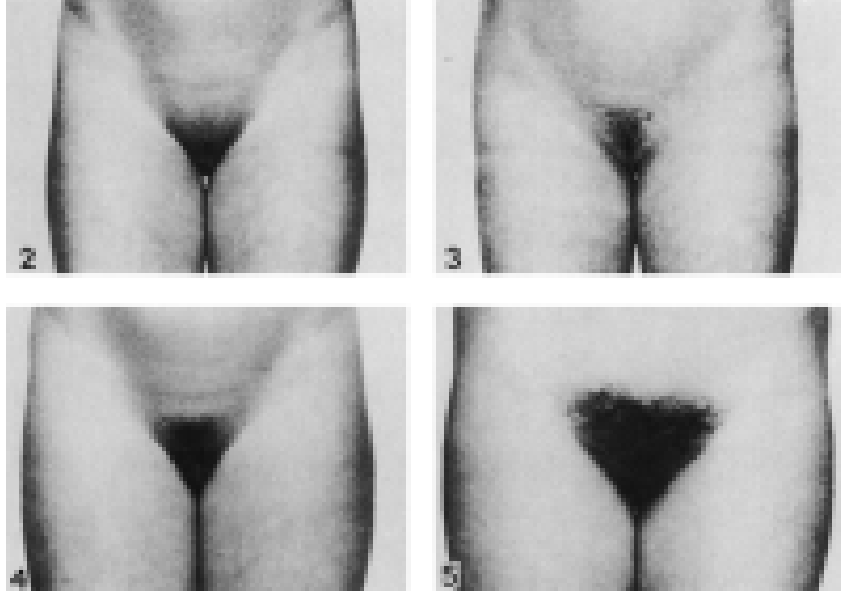


Şekil 2. Kızlarda meme gelişim evreleri (97)

b. Pubik kıllanma

Tablo 2. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (97)

Evre 1	Pubik kıllanma henüz başlamamıştır
Evre 2	Labia majör boyunca veya mons venerisde seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kıllanma vardır
Evre 3	Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, mons venerisde daha geniş bir alana yayılmıştır
Evre 4	Kıllanma mons venerisi tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzanmıştır.
Evre 5	Erişkin özelliklerinde kıllanma mevcuttur



Şekil 3. Kızlarda pubik kıllanma evreleri (97)

2.1.6. Biyokimyasal Değişiklikler

Puberte sürecinde iskelet büyümesinin temelini oluşturan biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. Örneğin, serum alkalin fosfataz seviyesi maturasyon düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Orta puberteye kadar seviyesi artmakta, sonra azalarak erişkin seviyesine ulaşmaktadır. Çocukluk ve erken adölesan döneminde ortalama plazma ferritin konsantrasyonu her iki cinsten de 10-45 ng/ml'ye artmaktadır. Kızlarda hamilelik ve menstrüel kayıplar sonucunda üreme döneminde 25-30 ng/ml seviyesinde kalmaktadır (63).

2.1.7. Pubertede Kemik Yaşı Değişimi

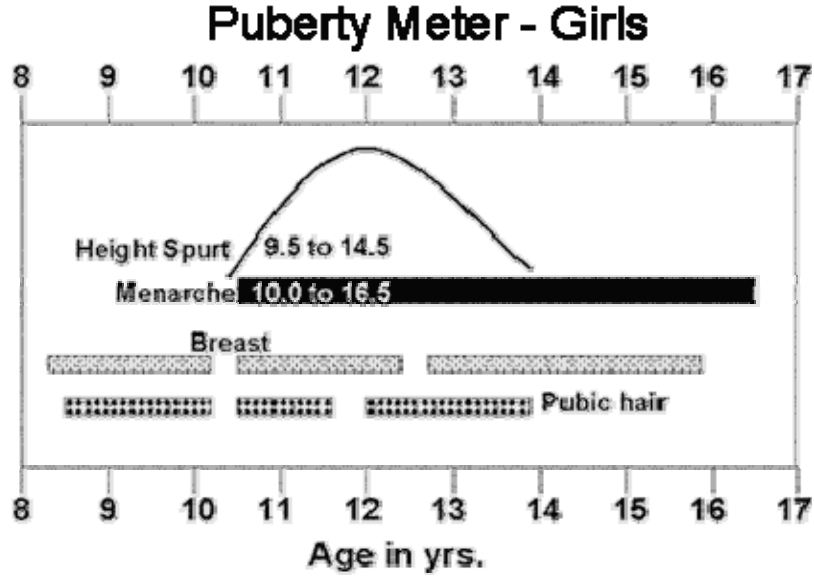
Kemik yaşı fizyolojik maturasyonun bir göstergesidir. Puberte ile birlikte yeni kemikleşme merkezleri olgunlaşır, giderek kemik epifizle birleşir. El-bilek grafisinde sesomoid kemik görüldüğünde yetişkin boyunun yaklaşık % 89'una ulaşılmaktadır. Kemik yaşının değerlendirilmesinde sıklıkla Greulich-Pyle atlası kullanılmakta ise de ayrıntılı değerlendirmelerde Tanner-Whitehouse atlası daha duyarlı bir yöntemdir (104).

2.1.8. Fiziksel Büyüme

Adölesanlardaki en önemli değişimlerden birisi hızlı fiziksel büyümedir. Çocuk 3-5 yıl gibi oldukça kısa bir sürede erişkin hayattaki antropometrik ölçüm değerlerine ulaşır. İç organ ve salgı bezleri büyüklüklerinde, kemik yağ ve kas kitlelerinde belirgin artış olur. İskelet kitlesi ve kalp, akciğerler, karaciğer, dalak, böbrekler, pankreas, tiroid, adrenaller, gonadlar ve uterus bu dönemde büyüklük ve ağırlık açısından ikiye katlanır. Örneğin; sekiz yaşında 102 gr olan kalp adölesanda ortalama 203 gr ağırlıktadır. Bu nedenle adölesandaki büyüme büyüme atağı olarak isimlendirilir. Adölesandan önce erişkin hayattaki büyüklüğünün bir kat fazlasına ulaşmış olan timus, tonsiller, adenoidler ve diğer lenfoid dokuların gerilemesi farklılık yaratan bir özellik teşkil eder. Ayrıca beyin gelişimi ve buna bağlı baş ölçümleri de adölesandan önce 10 yaş civarında, erişkin hayattaki büyüklük değerinin % 96'sına erişmiş olduğundan adölesandaki büyüme oranı oldukça küçüktür (105).

2.1.8.1. Boy Uzama Atağı

Ağırlık ve kas kitlesi artışlarında olduğu gibi adölesandaki boyca uzama atağı da üç dönemde gözlenir. İlk dönemde lineer büyüme hızı giderek artar. İkinci dönem büyüme hızının doruğa ulaşmasıdır. Sonuncu dönem ise büyüme hızının giderek azalması ile büyümenin tamamlanmasıdır. Boyca uzama atağından hemen önce büyüme hızının minimal düzeye inmesi dikkati çeken bir özelliktir. Uzama atağı kızlarda 9.5-14 yaşlar arasında başlar. Boyca uzama hızı doruğuna kızlar ortalama 12 yaşında erişir. Adölesan kızlarda ortalama büyüme atağı meme gelişiminin başlangıcından yaklaşık 1 yıl önce olmaktadır. Arkasından 1.1 yıl sonra pik boy hızı ve ortalama 1 yıl sonra da menarş olmaktadır. Adölesan kızların % 19'unda pubik kıllanma evre 3'de, % 56'sında ise pubik kıllanma evre 4'de iken menarş görülmektedir. Cinsel gelişme evreleri dikkate alındığında doruk kızlarda göğüs gelişiminin üçüncü evresinde gözlenir. Boyca uzama hızı doruğundaki yıllık boy artımı ile ilgili araştırmalar farklı fakat birbirine yakın sonuçlar vermiştir. İngiliz kızlarda doruğa ulaşıldığında yıllık boy artımının 9 cm ve boy uzama atağı süresince gerçekleşen boy artımının 25 cm olduğu gözlenmiştir (105). Şekil 4'te sekonder cinsel özelliklerin görülme zamanları gösterilmiştir.



Şekil 4. Kızlarda pubertal sekonder cinsel özelliklerin görülme zamanları (1)

Boyca uzama bacak ve gövde uzunluklarındaki artışa bağlıdır. Ancak bu iki kısımda büyüme atağının başlama zamanları farklıdır. Önce bacaklardaki uzama hızlanmakta, gövde uzamasındaki hızlanma ise bacaklardan bir yıl sonra başlamaktadır. Bacağın çeşitli kısımlarındaki büyüme hızlanması da zaman açısından farklılık göstermektedir. Önce ayak büyümesi hızlanmakta, bunu baldır ve uyluk kısımlarındaki büyüme hızlanması izlenmektedir. Kolda aynı örnek mevcut olup, ekstremitelerdeki uzama hızlanmasının çevreden merkeze doğru ilerlediği bilinmektedir. Boyca uzama atağının sonuna doğru hız iyice azalmakta ve ortalama olarak 14 yaşında erişkin hayattaki boylarının % 98'ine erişmiş bulunmaktadır (105).

2.1.8.2. Diğer Vücut Kısımlarındaki Büyüme

Adölesanda büyümesi ilk önce hızlanan vücut kısmı bacaklar olup, bunu yaklaşık dört ay sonra kalça, göğüs genişliğindeki artış izler. Adölesandaki büyüme atağı sürecinde vücutta genç erişkinlerdeki cinse özgü şekil ve oran özellikleri kazanılır. Baş ve yüzdeki büyümenin adölesandan önce büyük ölçüde tamamlanarak 10 yaşında erişkin dönemdeki değerlerin % 96'sına erişildiği bilinmektedir. Adölesanda baş ve yüzde belirgin büyüklük ve şekil değişiklikleri gerçekleşir. Kaş köprüleri ve frontal sinüslerin gelişmesi ile alın öne doğru büyür. Orta ve arka fossa ve sella tursica arkasındaki kafatası tabanı alçalır. Boyca uzama hızı doruğundan birkaç ay sonra yüzdeki hemen hemen bütün ölçümlerde doruk hıza ulaşılan bir

büyüme atağı gerçekleşir. En fazla büyüme mandibulada gözlenir. Büyüme atağı sonucu çene yüzün ön kısmına oranla daha fazla büyüme gösterir, kalınlaşır ve öne doğru kabarr. Maksillada da büyüme gözlenir. Burun büyümesinin de hızlanması ile çocukluk dönemine özgü oranlı ve yumuşak yüz görünümü kaybolur (105).

Puberte sürecinde kızlarda meme gelişimi ve overler, uterus, vajina, labia ve klitoris boyutları artmaktadır. Overler ve uterusun boyutları 5 ile 7 kat artmaktadır (106). Uterus ve overlerin uzunlukları peripubertal kızlarda değerlendirilmiş ve uterin uzunluk 7-8 yaşlarında 3.3 ± 1.3 cm'den, 15-16 yaşlarında 6.98 ± 1 cm olacak şekilde arttığı gösterilmiştir. Overlerin büyüklükleri 7-8 yaşlarında 1.9 ± 0.7 cm³, 15-16 yaşlarında 3.5 ± 0.4 cm³ olacak şekilde artar. Pubertenin tamamlanma zamanı ortalama 4 yılda olmakla birlikte 1.5 ile 8 yıl arasında değişmektedir.

2.1.8.3. Ağırlık Artımı

Adölesandaki büyüme atağı süresince erişkin hayattaki ağırlığın yaklaşık yarısı kazanılır. Ağırlık artımında da boyda olduğu gibi ağırlık artım hızında giderek artma, ağırlık artım hızının doruğa ulaşması ve üçüncü faz olarak da ağırlık artım hızında yavaşlama dikkati çeker. Kızlarda ağırlık doruğu boydan yaklaşık 6 ay sonra gerçekleşir. Büyüme atağı sürecinde ağırlık artımında duraklama veya kilo kaybı, gelişmekte olan kronik bir hastalığın ilk belirtisi olabilir. Böylece hastalarda sosyoekonomik koşullara bağlı malnütrisyon, şişmanlama korkusu veya anoreksiya nervosa yoksa, rejional enterit, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar; hipertroidi, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozis gibi kollojen doku hastalıkları veya kronik karaciğer ve böbrek hastalığı araştırılmalıdır (105).

2.1.8.4. Vücut Kompozisyonundaki Değişiklikler

Adölesandaki büyüme atağı sürecinde kas dokusunda artış gözlenir. Kızlarda menarş ile kas dokusundaki artış hızı en yüksek düzeyine erişir. Deri altı yağ dokusunda adölesanın ilk yıllarında azalma görülür. Yağ dokusu azalma hızı boyca uzama hızı doruğunda en yüksek değere erişir. Bundan sonra kızlarda daha fazla olmak üzere yağ kitlesinde artış görülür. Adölesansda su miktarı ve dağılımında da değişiklikler olur. 12-17 yaşlar arasında suyun kızlarda vücut ağırlığına katkısı %

5 azalır. Total vücut suyunun hücre dışı kısmı sabit kaldığı halde, hücre içi su kızlarda % 36'dan % 29'a iner (105).

2.1.9. Puberte Başlama Yaşı

Kızlarda pubertal gelişmenin başlaması meme gelişimi evre 2 ya da pubik kıllanma evre 2'ye ulaşma ile olmaktadır. Birçok kızda pubertenin ilk fiziksel işareti meme tomurcuklanmasıdır. Önceden kızlarda meme gelişiminin ortalama başlangıç yaşı 11.2 yıldır. Bununla birlikte son on yılda seksüel matürasyonun başlama yaşının düştüğü bildirilmektedir. Meme gelişiminin başlangıç yaşı Afrikan-Amerikalı'larda 8.87 yıl, beyaz kızlarda 9.96 yıl; pubik kıllanmanın başlangıç yaşı ise Afrikan-Amerikalı kızlarda 8.78 yıl ve beyaz kızlarda 10.51 yıl olarak saptanmıştır (107). Seksüel matürasyonun erkene kaymasında bazı faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Beslenmenin düzelmesi, obezitenin artması, hormonal maruziyet ve diğer çevresel/sosyal değişikliklerin pubertenin erkene kayması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin erken menarşın (11 yaşından önce) iki kat meme kanseri riski ile ilişkilendirildiğinden erken seksüel matürasyonun sağlıklı bir hayat üzerine önemiyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2. Menstrüasyon

Menstrüasyon kadınlarda hormonların etkisi ile kalınlaşmış endometriyum tabakasının kanama şeklinde dışarı atılmasıdır. Periyodik vajinal kanama olan menarş genellikle meme tomurcuklanmasından yaklaşık 2 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. Periotların arasındaki süre, kanamanın şiddeti normal adölesanlarda da bireysel farklılıklar gösterebilmektedir (22).

2.2.1. Menstrüasyon Fizyolojisi

Normal menstrual siklusun gerçekleşebilmesi için, hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonel olarak çalışması gerekir. Menstrüel siklus folliküler, ovuluar ve luteal fazlardan oluşur (108).

Foliküler faz; bir önceki siklusun luteal faz bitiminden başlayıp, ovulasyona kadar geçen süredir. Foliküler faz sırasında pulsatil GnRH salınımı ön hipofizden FSH ve LH salgılanmasını uyarır. FSH ve LH'nin etkisi altında menstrüel siklusun 5-7. gününde bir dominant follikül oluşur ve diğerleri atreziye uğrar. Serum FSH miktarlarındaki artış, gelişen follikül üzerindeki granuloza hücrelerinin sayısını ve östrojen salgısını artırır. FSH aynı zamanda aromataz enzimini de indükler. Aromataz androjen öncülerinin E₂'ye dönüşümünü sağlar. FSH'nin etkisiyle artan E₂ varlığında granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörleri oluşur. LH reseptörlerinin belirlenmesinden sonra preovulatuvar granuloza hücreleri az miktarda sınırlı miktarlarda progesteron salgılamaya başlar. Progesteronun ovulasyon öncesi dönemde sınırlı miktarlarda da olsa salınımı LH salınımı üzerine pozitif feedback etki yapar. Foliküler fazda LH, teka hücrelerinden androstenedion başta olmak üzere androjen salgılanmasını uyarır. Teka hücrelerinde üretilen androjenler, granuloza hücrelerinde östrojenlere aromatize edilirler. Bu overler de östrojen oluşumunun primer yoludur. Ovulasyon öncesi dönemde dominant gonadotropin FSH; dominant steroid ise E₂'dir. Genellikle dominant folikül siklusun 5-7. günlerinde belirir. Dominant foliküldeki FSH reseptörlerinin çokluğu nedeniyle artan E₂ düzeyleri FSH üzerinde negatif feedback etki oluşturduğunda dahi bu folikül gelişmeye devam eder. Lokal olarak dominant folikül içinde E₂ düzeyleri androstenedion düzeylerinden daha yüksekken, atrezik foliküllerde androstenedion düzeyleri E₂ düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. IBF'nin FSH ile sinerjik etki göstererek antral foliküllerde E₂ sentezini arttırdığı bilinmektedir. Bazı IBFBP, (özellikle IBFBP-2,4 ve 5) IBF'lere bağlanarak; IBF'lerin reseptörlerine bağlanamamalarına ve etkilerini gösterememelerine neden olurlar. Bazı IBFBP proteazlar IBFBP'yi parçalayarak IBF'nin reseptörlerine bağlanmasını sağlarlar. IBFBP-4 ve 5'e karşı proteolitik aktiviteyi ilk gösteren follikülün foliküler sıvıda IBF ve E₂ artışı ile dominant foliküle dönüştüğü düşünülmektedir. Artan E₂ düzeyleri, endometriumda glandüler hücre sayısını ve stroma miktarını artırır. E₂ düzeylerindeki artışa paralel olarak granuloza hücreleri tarafından salınan inhibin miktarı artar. İnhibin foliküler fazın ortasında FSH sentezini ve salınımını inhibe eder. Bu dönemde E₂'nin pozitif feedback etkisine bağlı olarak LH yükselmeye devam eder. Serum E₂ konsantrasyonları ovulasyondan 48 saat önce en yüksek düzeye ulaşır. E₂

yükselmesi LH yükselmesini tetikler ve LH tepe değeri oluşur. Folliküler faz menstrüasyonun ilk günü başlar ve genellikle 14 gün sürer (108).

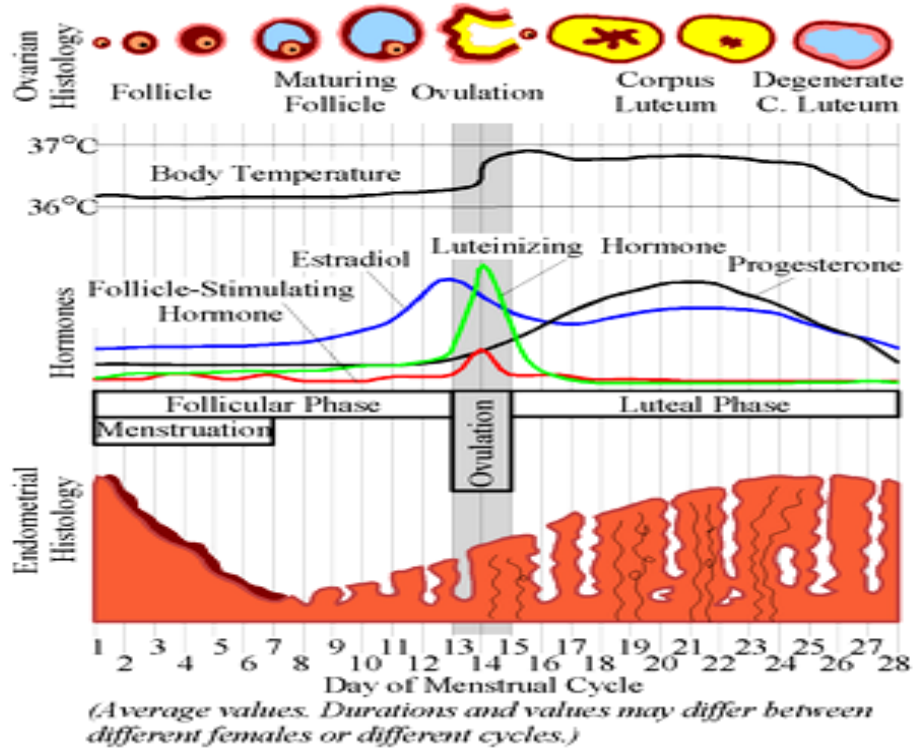
Bu sırada granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörleri giderek kendini gösterir. Follikül, periovulatuvar fazda daha fazla E₂ salgılayarak endometriyumun daha fazla proliferasyonuna neden olur. Yükselen LH progesteron salgılanması ve folliküler granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu başlatır. Bunun sonucu olarak progesteron LH ve FSH'yı daha fazla uyarır. E₂'nin yükselmesi LH yükselmesini tetikler ve sonunda LH düzeyi çok yükselir ve bu da follikülün yırtılarak oositi atmasına neden olur (106).

Luteal fazda GnRH'nın pulsatil salgılanması daha seyrekleşir. LH ve FSH düzeyleri yavaşça azalır. Korpus luteum, progesteron ve 17-OH progesteron salgılar. Endometrium ovulasyondan 8-9 gün sonra olgunlaşarak yükselen östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak sekretuvar faza girer. Eğer gebelik veya plasental Human chorionic gonadotropin (HCG) yoksa luteolizis başlar. Östrojen ve progesteron düzeyleri azalır ve endometrial tabaka menstrüasyon kanaması olarak dökülür (106).

Genelde siklus uzunluğundaki değişkenlikler foliküler fazın uzunluğuna bağlıdır. Menarştan sonraki yıllarda siklus, luteal fazda düzenlidir. Bu durum perimenapozal döneme kadar devam eder. Düzenli adet görenlerin sadece % 1'inde 21 günden kısa 35 günden uzun süren adetler görülür. Anovulatuvar siklus 20 yaştan küçüklerde ve 40 yaştan büyüklerde fazladır. Menarştan sonraki 5 yılda uzun sikluslar vardır. Sonra bu uzunluk azalır ve daha düzenli olmaya başlar. Menapoz öncesi birbirini takip eden 8-10 yılda uzunluk ve değişkenlik yeniden artmaya başlar. Ortalama siklus uzunluğu aşırı vücut kitlesi ve kompozisyonunda artar. Vücut kitle indeksinin (VKİ) hem artması, hem de azalması ortalama siklus uzunluğunu arttırır (108).

Menstrüal kanamaların düzenli bir karakter kazanması bireysel değişiklikler gösterir. Genellikle ilk iki yıl içindeki düzensizlikler olağan kabul edilir. Ovulasyon menarştan yaklaşık 1-1.5 yıl sonra, nokturnal pulsatil gonadotropin salgılanma şeklinde salınımın başlaması ile oluşur. Oniki yaşından önce menarş olan kızların %

50'si 1 yılda; 12-13 yaş arasında menarş olanların % 50'si 3 yılda; 13 yaşından sonra menarş olanların % 50'si 4.5 yılda ovulatuvar olurlar (108).



Şekil 5. Menstrüal siklus

2.2.2. Menstrüasyon Bozuklukları

Başlangıçta periotların anovulatuvar özellik göstermesi ve düzensiz oluşu sık rastlananan bir bulgudur. Menarşı izleyen ovulasyonun henüz başlamadığı ilk bir yıl içinde görülen anormal kanamaları disfonksiyonel kanama olarak adlandırılır. Disfonksiyonel kanamalar sürerse endokrin incelemeler ve polikistik over sendromu açısından değerlendirilmelidir. Siklusların sık, kanama süresinin uzun olduğu hafif olgularda olgu birkaç ay süre ile izlenir ve spontan düzelmeye beklenir. Bu arada çocukta anemi oluşması engellenmelidir. Menstruasyonlara eşlik eden siklik pelvis ağrısı dismenore olarak adlandırılır. Menarşı izleyen ilk 1-2 yıl dismenore nadirdir. Siklusların ovulatuvar özellik kazanması ile giderek sıklık kazanır (22).

2.2.2.1. Disfonksiyonel Uterus Kanaması

Disfonksiyonel uterus kanaması, uterusun anatomik lezyonlarına bağlı olmayan, endometriyumdan kaynaklanan, düzenli paterni olmayan, aşırı miktarda veya uzamış vajinal kanama olarak tanımlanabilir. Disfonksiyonel uterus kanamasının en sık nedeni HHG aksın immatürasyonuna veya herhangi bir bozukluğa ikincil gelişen anovulasyondur. Anovulasyon disfonksiyonel uterus kanaması olan olguların % 75'inden fazlasında altta yatan nedeni oluşturur. Bazı yazarlar disfonksiyonel uterus kanaması yerine “anovulatuvar uterus kanaması” tanımının kullanılmasını önermektedir (108).

Normal menstrüel siklus genellikle ortalama 28 günlük aralarla oluşur ve ortalama 4 gün sürer. Normal menstrüel kan kaybı ise her siklusta yaklaşık 30 ml kadardır; ancak kabul edilebilir üst sınır 60-80 ml'ye kadar çıkabilir. Buna göre; 21 gün veya daha sık aralarla olan, 7 günden uzun süren veya toplam 80 ml'den fazla kan kaybı olan kanamalar anormal kabul edilir.

Tablo 3. Menstrüel anormalliklerin tanımları (108)

Polimenore	21 günden daha sık aralarla olan düzensiz kanama
Oligomenore	45 günden daha fazla aralarla olan düzensiz kanama
Metroraji	Düzensiz periyodlar arasında sık kanama olması
Menoraji (Hipermenore)	Düzenli aralarla oluşan aşırı uterus kanaması
Hipomenore	Düzenli aralıklarla olan azalmış menstrüel kan akımı
Menometroraji	Sık, düzensiz, aşırı ve uzamış uterus kanaması

Bütün jinekolojik hastaların yaklaşık % 10-15'inde disfonksiyonel uterus kanaması vardır ancak adölesanlarda çok daha sıktır. Bunun nedeni, HHG aksının maturasyonunun yavaş olmasıdır. Adölesan kızlarda özellikle menarştan sonraki ilk 18 ayda sikluslar genellikle anovulatuvardır. Başka bir çalışmada menarş sonrasındaki ilk iki yılda siklusların % 55-82'sinin, menarş sonrası 2-4 yılda siklusların % 30-45'inin ve beşinci yılda % 20'sinin anovulatuvar olduğu gözlenmiştir (109). Anormal vajinal kanama tanısıyla 5 yıl süre ile izlenen 500

adolesanın % 75'inde nedenin anovulasyon olduğu bildirilmiştir(108). Sonuç olarak anovulasyon ve disfonksiyonel uterus kanaması arasında güçlü bir ilişki vardır.

Düzenli siklik ovulasyon sırasında üretilen E₂ overlerde folliküllerin büyümesini ve endometrial dokunun proliferasyonunu başlatır. Sonra gerçekleşen ovulasyon progesteron düzeyinde belirgin bir artış sağlar ve endometriyumunun stabilazasyonu sağlanır. Ovulasyon gerçekleşmezse, bunu izleyen progesteron üretimi olmaz ve östrojen baskınlığı karşılanamaz. Endometriyum dokusunda progesteron ile karşılanmamış östrojen, spiral arterlerin dilatasyonuna ve beslenmesinin artmasına neden olur. Buna bağlı olarak artan endometrial proliferasyon, gerekli yapısal desteği bulunmayan anormal derecede kalınlaşmış endometriyuma yol açar. Sonuç, spontan yüzeysel kırılma kanamalarıdır ve bunlar düzensiz kanamalar şeklinde kliniğe yansır.

Östrojen artışının progesteron ile karşılanmaması durumu devam ettikçe, artan östrojen hipotalamus ve hipofiz üzerine negatif etki yapar ve GnRH, FSH, LH düzeyleri azalır. Bunun sonucunda östrojen düzeyi de azalır ve kalın, hiperplastik endometriyal dokuda vazokonstrüksiyon gelişerek, uzamış ve ağır uterus kanamalarına neden olur (108).

Anovulasyon, disfonksiyonel uterus kanamasının en sık nedeni olmasına rağmen, ovulatuvar siklusları olan bazı hastalarda iyi açıklanamayan mekanizmalarla düzenli sikluslar arasında da “ara kanamalar” olabilir. Ayrıca, ovulasyon sonrası uzamış progesteron salınımı olan durumlarda, persistan korpus luteum kisti oluşması sonucunda, 6-8 haftalık amenoreyi izleyen düzensiz menstrüel kanamalar da oluşabilir.

2.2.3. MBY ve Özellikleri

Yapılan çalışmalar ortalama MBY'nin gelişmiş ülkelerde düştüğünü göstermektedir ve bu düşüş son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de gözlenmektedir (21). Çevresel değişiklikler, daha iyi beslenme ve sonuç olarak fiziksel gelişme muhtemelen bu değişikliğe neden olmuştur (110). Son yüzyıldaki menarş yaşındaki düşme toplumun sağlık durumunun pozitif bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (111). MBY sosyoekonomik durum, genetik faktörler, şehirleşmenin derecesi,

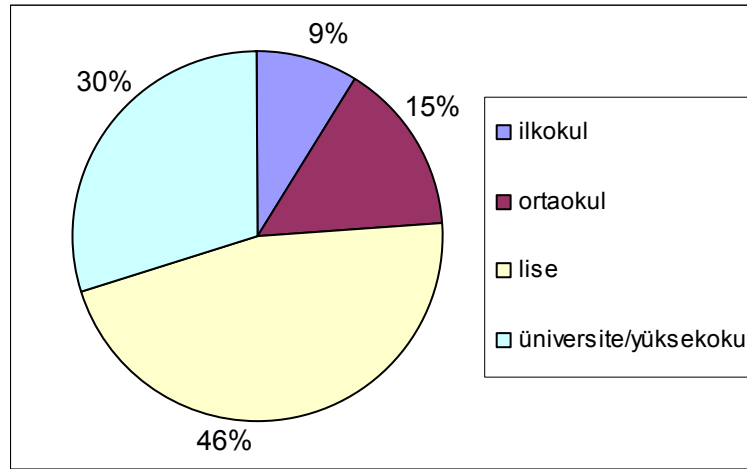
ailelerin çocuk sayısı ve doğum sırası, beslenme, mevsimler, kronik hastalıklar, fiziksel aktivite, eğitim, denizden yükseklik gibi faktörlerden etkilenmektedir. Türkiye’de MBY’yi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Oysa puberte başlama yaşında olduğu gibi MBY ve menarş özellikleri açısından; MBY’yi etkileyen faktörlerde göz önüne alındığında toplumsal ve bölgesel farklılıklar olabileceği açıktır.

3. MATERYAL VE METOD

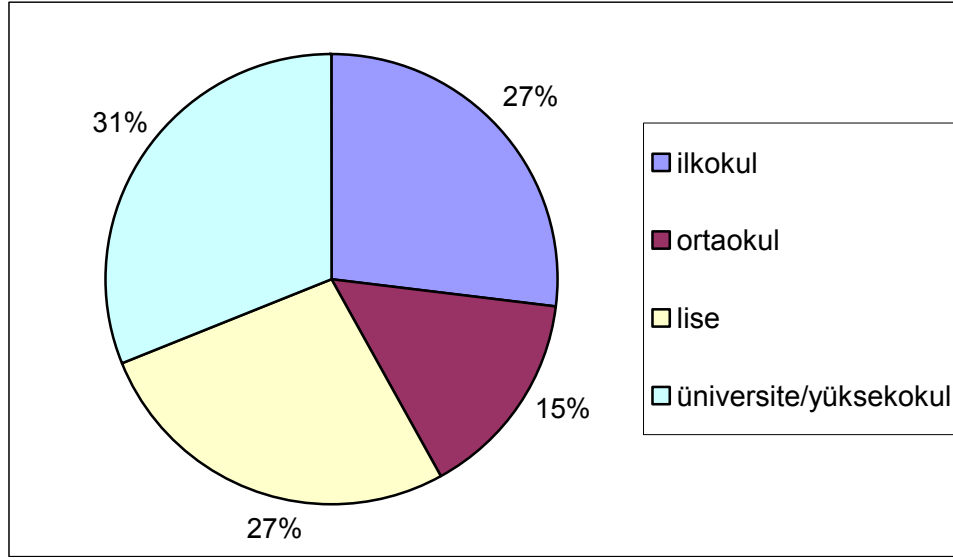
Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 29.09.2005 tarih ve 10/08 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Valilikten ve İl Milli Eğitim Müdürlüğünden çalışma için izinler alındıktan sonra çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden onay formu alınmıştır.

3.1. Çalışma Grubu

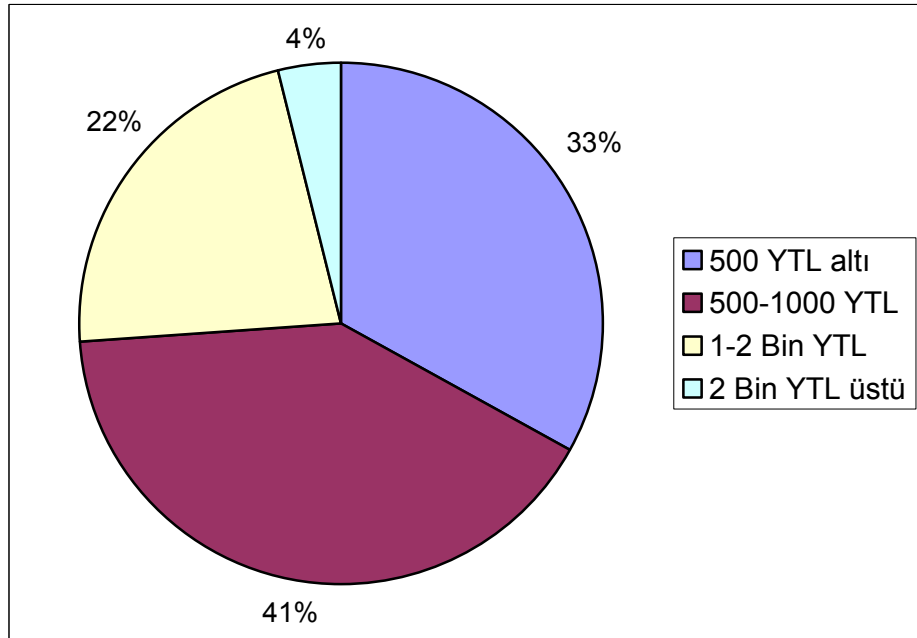
Çalışmaya Kasım 2005 ve Mart 2006 tarihleri arasında Isparta merkezinde bulunan 7 ilköğretim okulu ve 3 lisede öğrenim gören öğrenciler dahil edildi. Bu okullarda öğrenim gören toplam 2448 kız çocuğundan ebeveynlerinden onay alınan 2440 kız öğrenci çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 11.8 ± 0.05 (6.01-19.2) idi. Çalışmaya dahil edilen okullar; Ülkü İlköğretim Okulu (175 öğrenci), Halıkent İlköğretim Okulu (517 öğrenci), Mustafa Şener İlköğretim Okulu (135 öğrenci), İYAŞ Selçuklu İlköğretim Okulu (149 öğrenci), Nazmiye Demirel İlköğretim Okulu (228 öğrenci), Gülistan İlköğretim Okulu (319 öğrenci), Yaşar Ulucan İlköğretim Okulu (156 öğrenci), Anadolu Lisesi (208 öğrenci), Gazi Lisesi (401 öğrenci), Mürşide Ermumcu Anadolu Öğretmen Lisesi (152 öğrenci) idi. Sosyoekonomik durum değerlendirmesinde; aylık gelir ve anne baba eğitim düzeyleri kullanıldı. Olguların anne baba eğitim düzeylerine göre dağılımları şekil 6 ve 7’de, aylık gelirlerine göre dağılımları ise şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 6. Olguların anne eğitim düzeyleri



Şekil 7. Olguların baba eğitim düzeyleri



Şekil 8. Olguların aylık gelirlerine göre dağılımları

3.2. Aile Bilgilendirme ve Onay Formu

Öğrencilere ebeveynlerine verilmek üzere “aile bilgilendirme formu” ve “onay formu” çalışmadan bir gün önce iletildi. “Aile bilgilendirme formunda” konuyla ilgili ve yapılacak muayene hakkında kısa bilgi verildikten sonra formun ebeveynler tarafından onaylanması istendi (EK I).

3.3. Anket Formları

Öğrencilere aileleriyle birlikte doldurulmak üzere yaşam tarzları, beslenme özellikleri ve sosyoekonomik durumlarını sorgulayan kendilerinin ve aile fertlerinin menarş özellikleri ve menarş girme yaşları bilgilerini sorgulayan anket formları yine bir gün öncesinden dağıtıldı (EK II).

3.4. Muayene

Çalışma öncesi çalışmayı yapacak olan ekip meme muayenesi ve Tanner evrelemesi konusunda 6 aylık eğitimden geçirildi. Ertesi günü olguların ağırlık ve boyları kalibrasyonu yapılmış aynı ölçüm cihazı (SECA) ile ölçüm kurallarına dikkat edilerek ölçüldü ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Yine tüm olguların meme gelişimleri, okul tarafından uygun görülen, ayrı ve kapalı bir odada bayan doktor tarafından yalnız olarak tamamen soyundurulmadan üstünü sıyırama şeklinde Tanner Sınıflamasına göre görsel olarak değerlendirilerek kaydedildi.

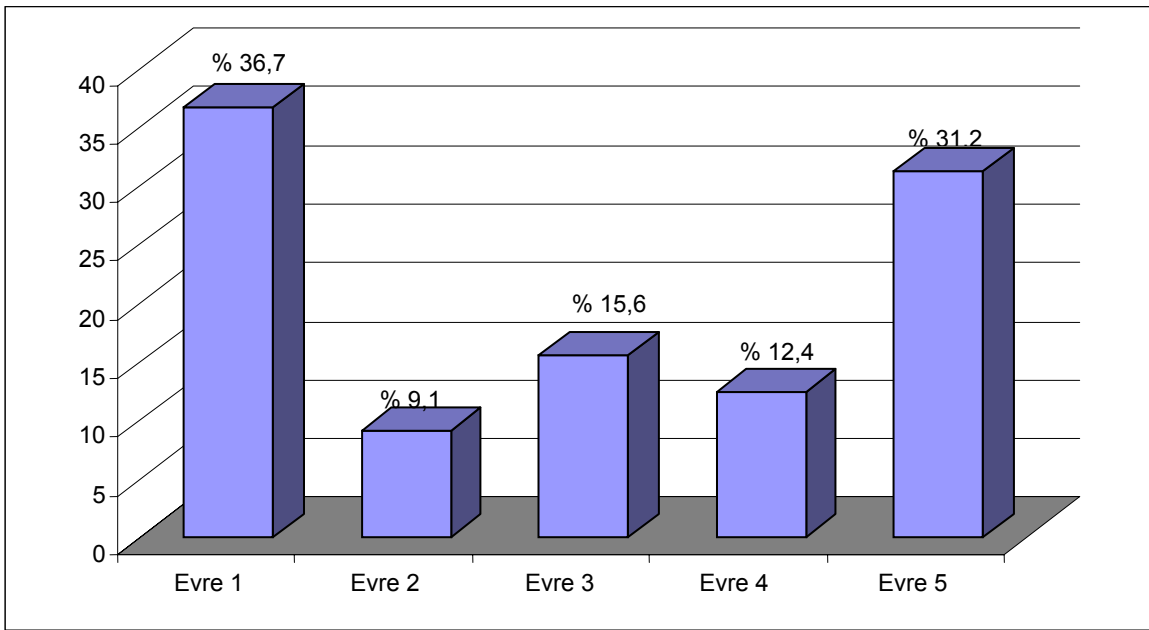
3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Windows tabanlı SPSS 11.0 programıyla yapıldı. Sonuçlar ortalama+SEM şeklinde verildi. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında student t test ve x^2 testleri kullanıldı. İlişki araştırılmasında regresyon analizi yöntemi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların telarş durumları değerlendirildiğinde toplam 773 olgunun (% 36.7) evre 1 telarşa sahip olduğu, diğer olguların ise evre 2 ve üstü telarşa sahip oldukları saptandı. Olguların telarş durumlarına göre dağılımları şekil 9’da verilmiştir.

8 yaşın altındaki öğrencilerden sadece 2 olguda evre 2 telarş, 1 olguda ise evre 3 telarş saptandı.



Şekil 9. Taranan olguların telarş evrelerine göre dağılımları

Olguların telarş durumlarına göre ortalama yaşları tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Taranan olguların telarş evrelerindeki ortalama yaşları

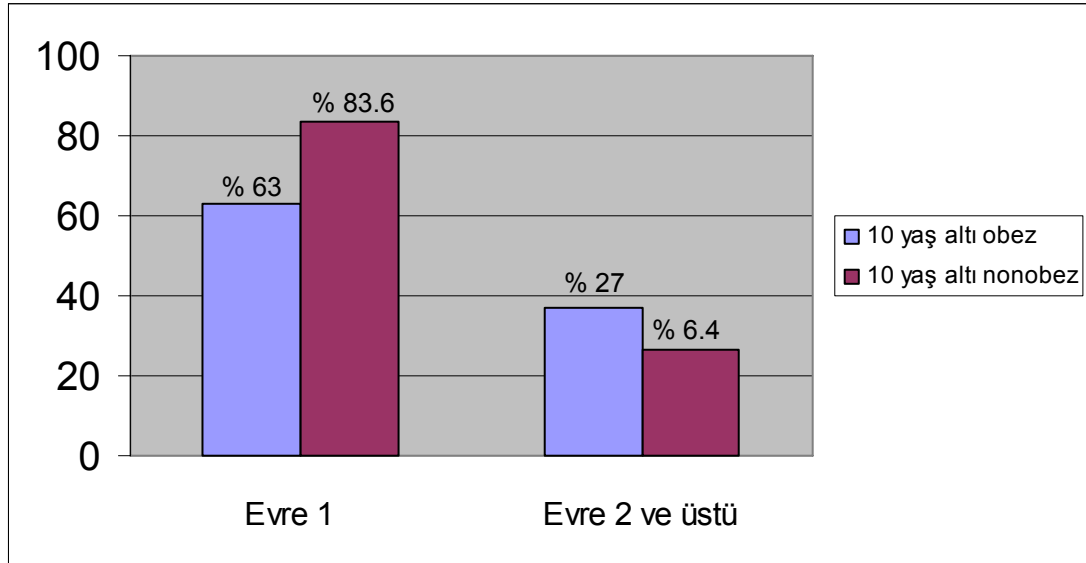
	Evre 1 (n= 773)	Evre 2 (n= 221)	Evre 3 (n= 381)	Evre 4 (n= 303)	Evre 5 (n= 762)
Yaş (Ort+SEM)	8.2 ± 0.48	10.3 ± 0.07	11.5 ± 0.06	12.5 ± 0.06	15.9 ± 0.04

Telarş evrelerinin -2 ve + 2 SDS yaş sınırları değerlendirildiğinde evre 2 için alt ve üst sınırlar sırasıyla 8.54 ve 12.2 olarak saptanırken evre 5 için 14.1 ve 17.9 olarak bulundu. Puberte evrelerinin üst ve alt yaş sınırları tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Telarş evrelerinin -2+2 SD değerleri

	Evre 2	Evre3	Evre4	Evre5
-2 - +2 SDS’ler	8.54 - 12.2	9.64 -13.6	10.5 -14.1	14.1 - 17.9

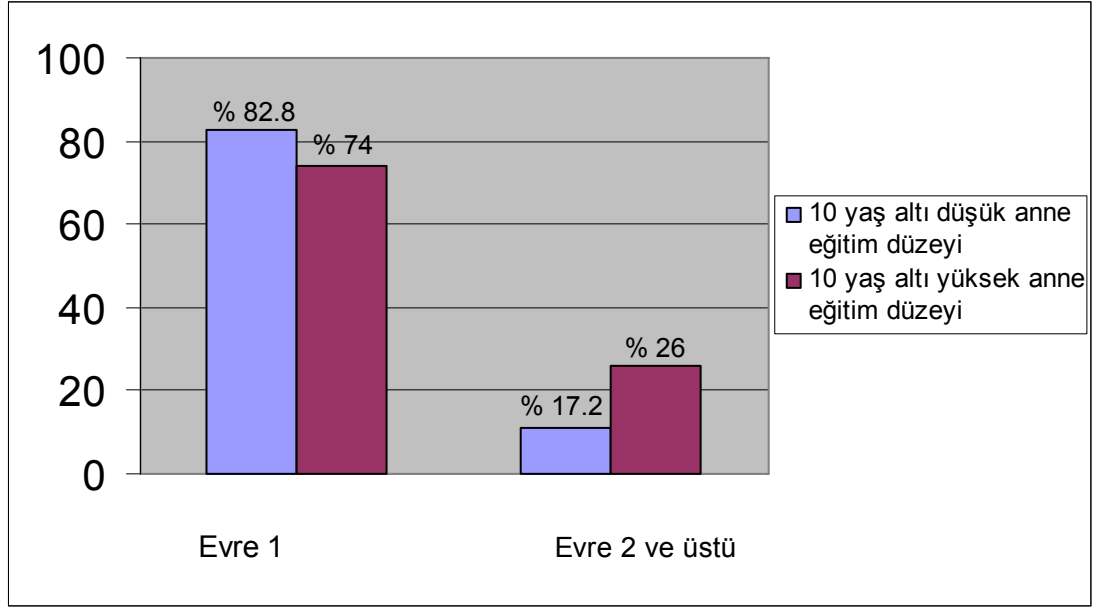
10 yaş altı obezitesi olan olgularda evre 1 telarş oranı aynı yaş grubu obezitesi olmayan olgulara göre anlamlı olarak düşük; evre 2 ve üstü telarş oranı ise anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. 10 yaş altı obez ve obez olmayan olgularda evre 1 telarş oranları (p<0.05)

Baba eğitim düzeyi ve ailelerin aylık gelirlerine göre evre 1 telarş açısından gruplar arasında fark bulunamadı.

10 yaş altı anne eğitim düzeyi yüksek olgularda da evre 1 telarş oranı anne eğitim düzeyi düşük olanlara göre anlamlı olarak düşük, evre 2 ve üstü telarş oranı ise anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 11).



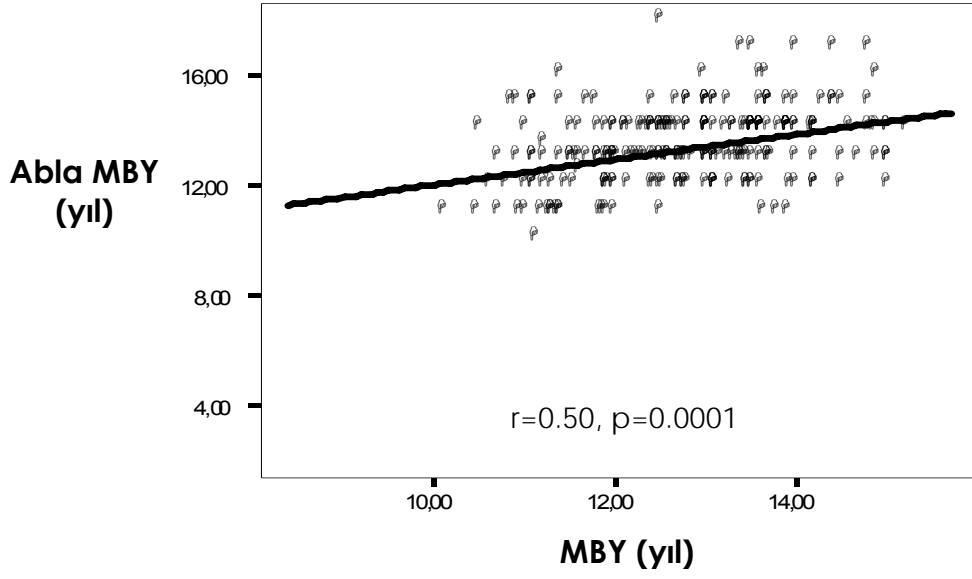
Şekil 11. 10 yaş altı anne eğitim düzeyi düşük ve yüksek olgularda evre 1 telarş oranları ($p < 0.05$)

Menarş gördüğünü belirten olguların sayısı 948 (% 38.7) idi ve ortalama MBY 12.6 ± 0.03 olarak bulundu. Olguların ortalama MBY annelerinin ve ablalarının ortalama MBY'den anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.05$). Olguların ve olguların abla ve annelerinin ortalama MBY'leri tablo 6'da gösterilmiştir.

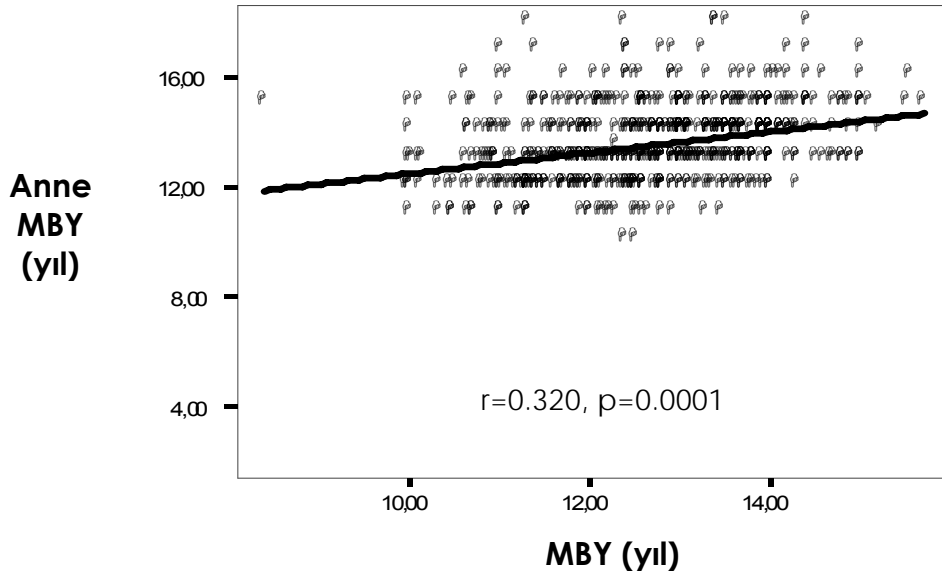
Tablo 6. Olguların, olguların abla ve annelerinin MBY'leri

	Öğrenciler (n= 948)	Anne (n= 948)	Abla (n= 348)	P
Menarş Başlama Yaşı(yıl) (Ort+SEM)	12.6 ± 0.03	13.4 ± 0.68	13.3 ± 0.04	<0.05

Olguların ortalama MBY ile anne ve abla ortalama MBY'leri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu sırasıyla ($r = 0.5$, $p = 0.0001$ ve $r = 0.320$, $p = 0.0001$) (şekil 12-13).

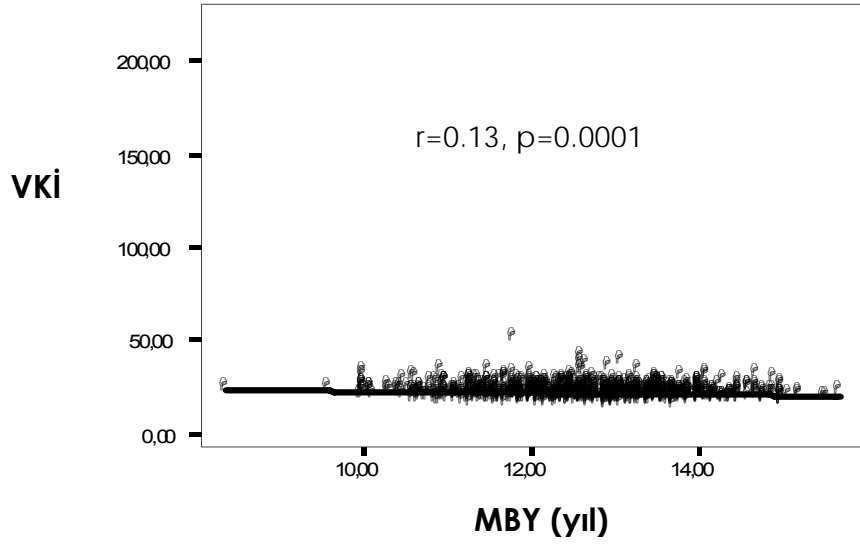


Şekil 12. Olguların MBY ile ablalarının MBY arasındaki ilişki



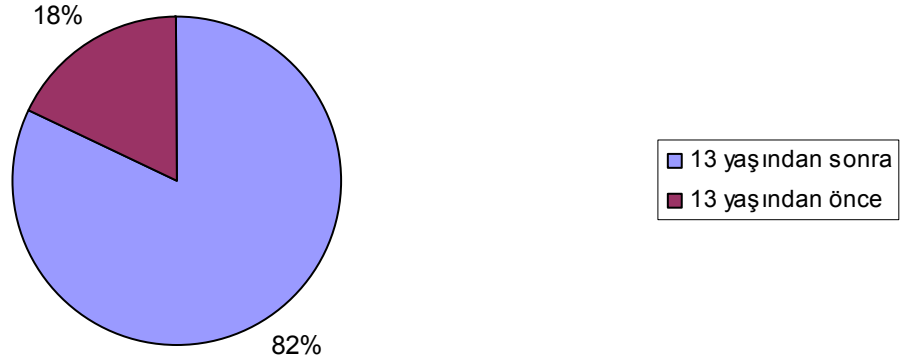
Şekil 13. Olguların MBY ile anne MBY arasındaki ilişki

Olguların VKİ'leri ile MBY'leri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=0.13, p=0.0001$) (şekil 14).



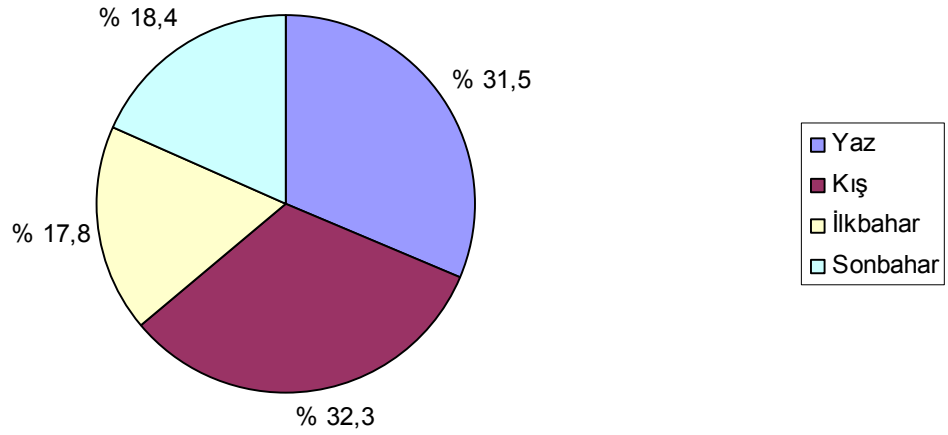
Şekil 14. MBY ile VKİ arasındaki ilişki

Olguların çoğunun 13 yaşından sonra menarş gördüğü saptandı (şekil15).



Şekil 15. 13 yaşından önce ve sonra menarş gören olguların dağılımları ($p < 0.05$)

Kış ve yaz ayları en sık ilk menarş görülen aylar olarak saptandı. Olguların menarş başlama zamanının mevsimlere göre dağılımı şekil 16'da görülmektedir.

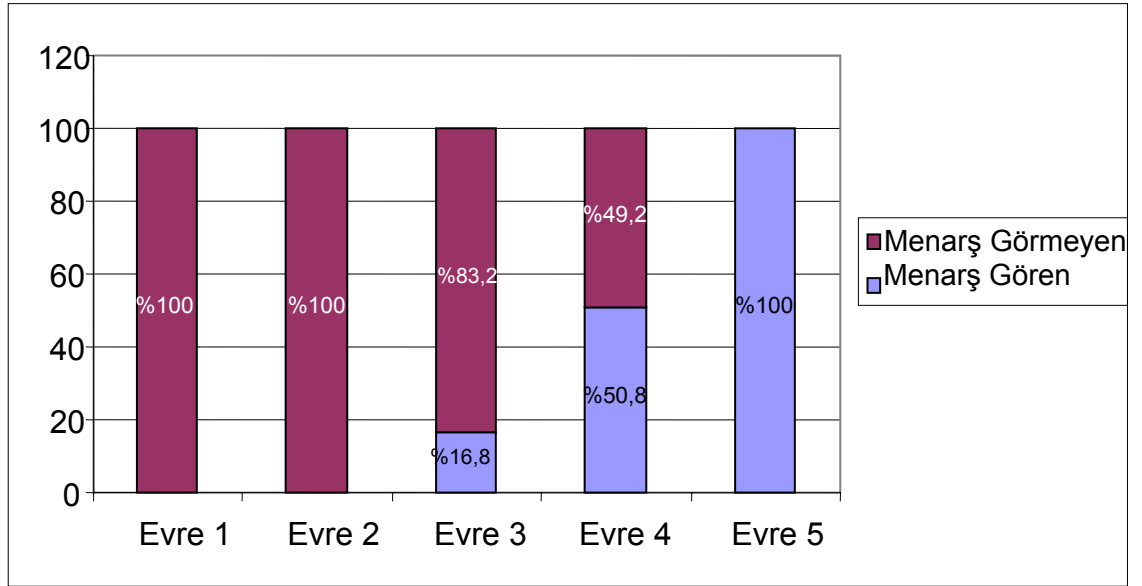


Şekil 16. Öğrencilerin menarş başlama zamanının mevsimlere göre dağılımları

Sezeryanla doğanların ortalama menarş başlama yaşları, normal spontan vajinal yolla doğanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.05$).

Gelir durumu iyi ve kötü olan gruplar, anne-baba eğitim düzeyi düşük ve yüksek olan gruplar, sigaraya maruziyetin varlığı ya da yokluğu, düzenli spor yapan ve yapmayan, prematüre ve zamanında doğan, anne sütü alan ve almayan grupların ortalama menarş başlama yaşı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kardeş sayısı fazla olanlar kardeş sayısı az olanlarla karşılaştırıldığında menarş başlama yaşı daha yüksek saptanılmakla beraber bu değer istatistiki olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$).

Telarş evre 1 ve 2 olan olguların hiçbirinde menarş gören olgu saptanmazken evre 5'tekilerin tümünün menarş gördüğü tespit edildi. Puberte evrelerine göre menarş görme oranları şekil 17'te görülmektedir.



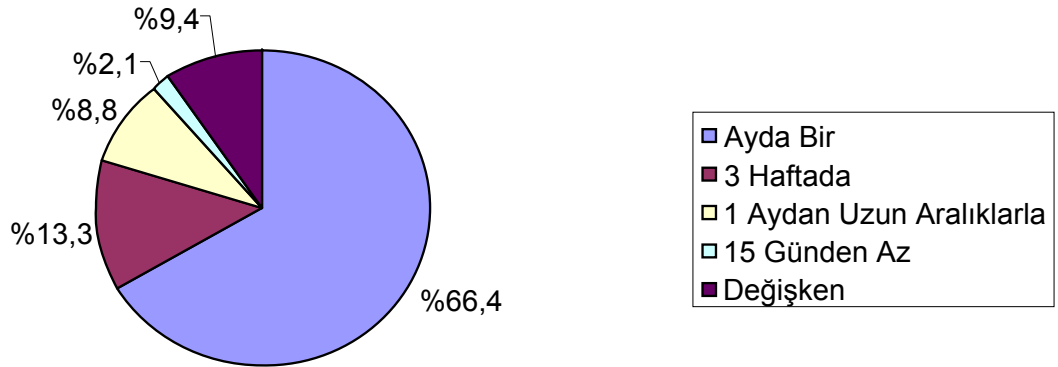
Şekil 17. Puberte evrelerine göre menarş görme oranları

Telarş evrelerine göre menarş görme süreleri tablo 7’de gösterilmiştir.

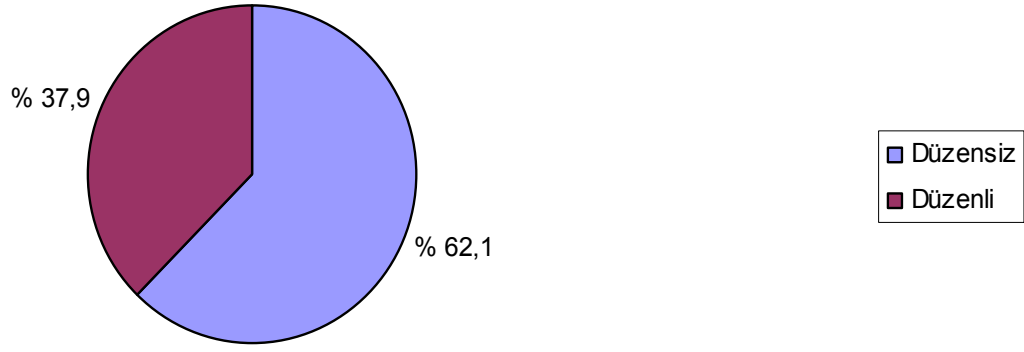
Tablo 7. Telarş evrelerine göre menarş görme süreleri

Özellikler	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre5
Menarş Görme Süreleri (ay)	-	-	7.35 ± 0.87	11.5 ± 0.78	36.7 ± 0.63

Olguların % 66.4’ü ayda bir % 13.3’ü 3 haftada bir menarş gördüğünü belirtti. Menarş görme sıklıklarına göre dağılımları şekil 18’de görülmektedir.

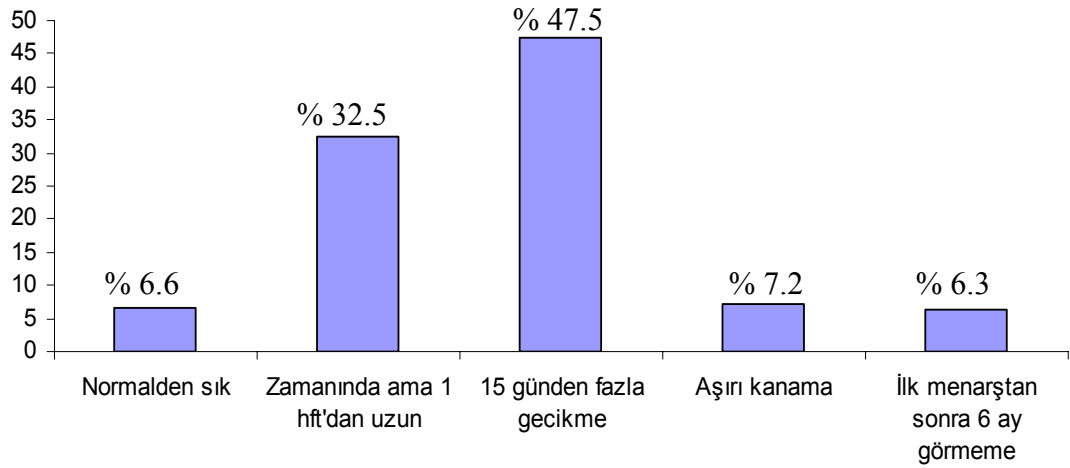


Şekil 18. Olguların menarş görme sıklıklarına göre dağılımları
Olguların çoğunluğunun düzensiz menarştan şikayetçi olduğu saptandı (Şekil 19).



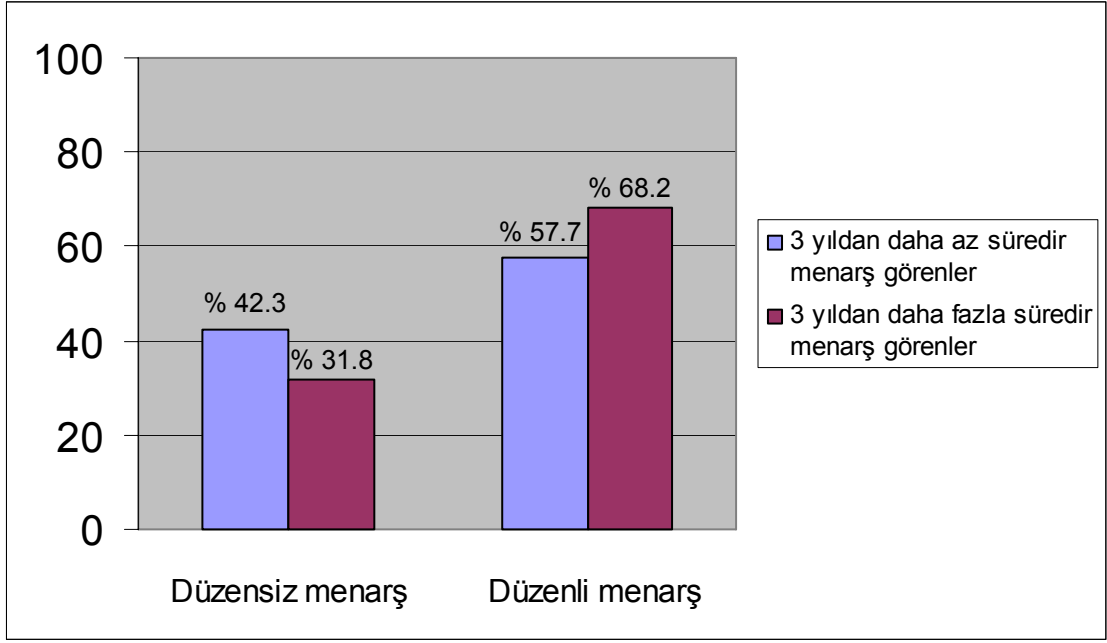
Şekil 19. Düzenli ve düzensiz menarş gören olguların dağılımları

Olgulardan düzensiz menarş görenlerde en sık iki yakınma 15 günden fazla gecikme ve 1 haftadan uzun menarş olarak bulundu. Düzensiz menarş gören olguların yakınma çeşitlerine göre oranları şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. Düzensiz menarş gören olguların yakınma çeşitleri

3 yıldan daha az süredir menarş görenlerde düzensiz menarş yakınması anlamlı olarak yüksek saptandı (Şekil 21).



Şekil 21. 3 yıldan daha az ve 3 yıldan fazla süredir menarş gören olgularda düzensiz menarş gören olguların dağılımları ($p < 0.05$).

Düzensiz menarş gören öğrencilerin % 82.7'sinin hiç doktora başvurmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda puberte başlama yaşında erkene kayma olduğu ve erken ve gecikmiş puberte yaş sınırlarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiği şeklinde değerlendirilmeler yapılmaktadır. ABD’de pubertal gelişimdeki normal varyasyon ile ilgili veriler giderek artmaktadır fakat kılavuz kitaplarda henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Daha önce yapılan taramalarda ABD’de pubertenin çeşitli evrelerine varma yaşı 12 olarak tespit edilmiş fakat normal pubertal gelişimin üst limitleri tanımlandığı halde alt limitler ile ilgili bir bilgi verilmemiştir (112,113). Kızların gelişiminde evre 2 meme gelişiminin başlangıcını tespit etmek doktorlar açısından zor olabilir fakat evre 3’ü değerlendirilmesi genellikle net bir şekilde yapılmaktadır. Roche ve ark (114) tarafından yapılan longitudinal çalışma verilerinde ortalama yaş 11.2 ve standart sapması 0.7 yıl olarak bulunmuş ve normal aralık 8.9-13.3 olarak tanımlanmıştır. Bu veriler 1977’de yapılan U.S Health Examination tarama sonuçları ile koreledir (113). Hermann-Giddens ve ark’nın (115) yaptığı crosssectional çalışmadaki çok sayıdaki beyaz ve zenci kız için evre 2 ve evre 3’ün ortalama yaşları kullanılarak beyaz kızlar için meme gelişimi ortalama yaş 10.6, standart sapmasını 2.5 yıl olarak bulunmuştur. Hermann-Giddens ve ark’nın (115) çalışmasına dayanarak 1950-1960 öncesine nazaran bugün için puberte başlama yaşının daha erkene çekildiğini söyleyebiliriz. Sonuç olarak beyaz kızlarda ortalama puberte başlama yaşı 10.6 olarak belirlenmiş ve aralık 6.7-13 yaş olarak bulunmuştur. Bu veriler erken başlangıçlı puberte adaylarının seçiminde yol gösterici olmuştur. Normalin alt limitlerinde bulunan tüm normal kızları geniş bir şekilde araştırmanın bu durumda uygunsuz olduğu düşünülmektedir.

Türkiye’de puberte ile ilgili az sayıda çalışma olup 1975 yılında Neyzi ve ark (116) tarafından yapılan çalışmada telarş başlama yaşı 9.8 yıl olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama telarş başlama yaşı 10.31 ± 1.13 yaş olarak bulunurken; telarş başlama alt ve üst sınırları sırasıyla 8.54 ve 12.2 olarak saptandı. ABD’de yapılan çalışmalarda ortalama telarş başlama yaşının geçmişe nazaran erkene çekildiğine ilişkin yorumlar yapılmaktadır. Türkiye’de çok az sayıda çalışma bulunması nedeniyle böyle bir yorum yapmak zordur. ABD’de yapılan bir çok çalışmanın sonucunda puberte için normal aralık 6.7-13 yaşdır. Bizim çalışmamız bu

sonuçlarla ve şu an kabul edilen patolojik puberte sınırları olan 8-13.5 yaş değerleri ile karşılaştırıldığında, Türk çocuklarında alt sınırdan bir erkene kayma görülmezken üst sınırın daha erkene çekildiğini söyleyebiliriz. Bu bulunan değerler; daha geniş araştırmalarla Türk çocuklarında patolojik puberte başlama yaşlarının yeniden değerlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

ABD’de çocuklarda fazla kiloya (yaşa göre VKİ’nin % 85 persentilden fazla olması) ve obeziteye (VKİ’nin % 95 den fazla olması) oldukça büyük bir eğilim vardır (117,118). İstatistikleri yeniden değerlendirmek için kullanılan analiz sonuçlarına göre ABD’de beyaz kızlarda artmış VKİ ile erken başlangıçlı puberte ve pubertenin farklı evrelerine daha erken ulaşma arasında ilişki not edilmiştir (115,119). Eğer ABD’de VKİ’deki artma eğilimi devam ederse, gelecekte puberte başlama yaşında önemli bir azalma beklenmektedir. Kesitsel ve longitudinal çalışmalarda pubertal Evrelerin yaşı ile ilgili veriler mevcuttur. İsveç’de yapılan bir çalışmada artmış VKİ’nin puberte başlama yaşına olan etkisi incelenmiş, 2-8 yaş arasında VKİ’deki büyük artışın pubertenin daha erken başlangıcı ile ilişkili bulunmuş ve her VKİ ünit artışı kızlarda puberte başlangıç yaşını 0.7 yıl azalttığı tespit edilmiştir (120).

Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik durumun obesite ile negatif ilişkiye sahipken, gelişmekte olan ülkelere pozitif bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (121-126). Yine bazı çalışmalarda gelişmekte olan ülkelere ailenin eğitim düzeyi arttıkça çocuklarda kilo alma eğiliminin arttığı gösterilmiştir (127-129). Anne eğitim düzeyinin baba eğitim düzeyinden daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da 10 yaş altı olgular değerlendirildiğinde hem anne eğitim düzeyi yüksek olan hem de obez olan grupta puberteye girmiş olgu oranlarını daha yüksek saptadık. Baba eğitim düzeyleri açısından ise fark bulamadık. Ayrıca çalışmamızın burada verilmeyen bulgularında anne eğitim düzeyi ile obezite arasında da ilişki mevcuttu. Bu veriler göz önüne alındığında gelişmekte olan bir ülke olan Türkiye’de anne eğitim düzeyi arttıkça obezite sıklığının arttığını ve bu durumunun olguların puberteye daha erken girmelerinde önemli ve etkili bir faktör olabileceğini söyleyebiliriz.

Ortalama MBY gelişmiş ülkelerde düşmüştür ve bu düşüş son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de gözlenmektedir (130). Gelişmiş Avrupa ülkelerinde ortalama MBY geçen 150 yıl içinde her 10 yıl için 2-3 ay gerilemiştir ve ABD’de son 100 yıl içinde her 10 yıl için yaklaşık olarak 2-3 ay gerileme olmuştur (130-133). MBY’deki azalma 1940’dan bu yana ABD ve Avusturalya ve Batı Avrupa (İngiltere ve Hollanda) gibi gelişmiş ülkelerde yavaşlamış veya yok olmuştur. Muhtemelen bunun nedeni büyük şehirlere yapılan göçler, sağlık ve sosyoekonomik durumdaki iyileşmedir (130,132-137). MBY’deki sosyal sınıflar arasındaki farklılık çoğu ülkede azalmış veya ortadan kalkmıştır fakat Danimarka, İspanya ve Brezilya’da en azından belli bölgelerde MBY’deki düşüş devam etmektedir (138-140). 1870-1930’lu yıllardaki yaşam standartları açısından çok az değişiklik görülen göçebe Lapon kültüründe MBY’nin daha erkene çekilmesi ile ilgili değişiklik mevcut değildir (141). Önemli bir şekilde Güney İtalya (1950-1959 arasında doğan kadınlar) ve Avrupanın bazı bölgelerinde MBY’nin daha geç olması gibi ters bir eğilim görülmüştür (142,143). Bu duruma muhtemelen fiziksel ve psikolojik stresin yeniden ortaya çıkması neden olmuştur. U.S National Center for Health Statistics 1973’deki tarama sonuçlarına göre ABD’de MBY 12.8 olarak bildirmiştir ve 1997’de yapılan geniş kapsamlı çalışmada yayınlanan verilerde bu yaş beyaz kızlar için değişiklik göstermemiştir (115,144). Portekiz popülasyonunda MBY’nin erkene kaydığı görülmüştür. 1880’de bu yaş 15 iken 1980’de azalarak 12.03 yaş olmuştur (145). Bu durum 1960-1997 yılları arasındaki düzelen beslenme koşullarına bağlanmaktadır. Meksika’da yapılan bir çalışmada 1978 yılında ortalama MBY 14.8 ± 1.2 yıl iken, 2000’de 13.0 ± 1.0 yıl olarak tespit edilmiştir (146). Yaklaşık 23 yıllık zamanda azalma hızı 0.78 yıl/ 10 yıl olarak bulunmuştur. İran’da yapılan çalışmada ortalama MBY 12.91 ± 1.2 olarak bulunmuştur (147). Bir Afrika ülkesi olan Mozambik’te ortalama MBY 13.2 ± 1.18 yıl saptanmış olup, 20. yüzyılın 2. yarısında bu ülkede kötü sosyoekonomik durumun değişmemesi nedeniyle 1960-2000 yıllarında ortalama MBY anlamlı bir değişiklik olmamıştır (148).

Çalışmamızda taranan olguların ortalama MBY 12.6 ± 0.03 olarak bulundu. Bu sonuç, Herman Giddens ve ark’nın (115) ABD’de 17.070 kızın dahil olduğu geniş kesitsel çalışmadaki 12.88 yıl sonucu ile benzer olarak bulunmuştur. Türkiye için çok fazla veri bulunmamakla birlikte; Neyzi ve ark’nın (116) 1975 yılında

yaptığı çalışmada ortalama MBY 12.36 ± 0.01 ve Ersoy ve ark'nın (149) 2004 yılında yaptığı çalışmada ise ortalama MBY 12.82 ± 1.07 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ortalama MBY 12.6 ± 0.03 olup Türkiye'de yapılan diğer iki çalışma ile benzerdir. Ancak çalışmamızda olgularımızın MBY'lerinin anne ve abla ortalama MBY'lerinden anlamlı olarak düşük bulunması göz önüne alınacak olursa Türk çocuklarında ortalama MBY'de bir erkene kayma olduğunu söyleyebiliriz. Gelişmekte olan bölgemiz MBY ortalaması gelişmiş ülke ortalamaları ile benzer bulunmuştur. Çok geniş coğrafi, kültürel ve sosyoekonomik farklılıklar içeren ülkemizde bölgesel farklılıklar da olabileceği açıktır. Gerçek Türkiye ortalaması için bölgemizde yapılan çalışmanın benzerlerinin Türkiye'nin diğer bölgelerinde de yapılması gerekmektedir.

VKİ'deki artma, total kalori ve fast food tüketimindeki artma, fiziksel aktivitelerdeki azalma ve televizyon karşısında geçirilen saatlerdeki artış ile ilişkilendirilmektedir. Son 30 yılda hafif içecekler ve tuzlu atıştırılan yiyeceklerin tüketimindeki aşırı artış ve süt tüketimindeki azalmayla ilişkili olarak besinlerin kalorilerinde artma gözlenmiştir (150, 151). Fast food yiyecekler tüketildiğinde daha büyük kalori yoğunluğuyla beraber daha fazla enerji alınmış olmaktadır (152). Diyetel değişikliklerin etkisi batı toplumlarında olduğu kadar diğer popülasyonlarda da görülmüştür. Popkin ve ark'ları (153) birçok toplumda artık yüksek doymuş yağ, şeker ve rafine edilmiş yiyecekler ve düşük lifli besin içeren beslenme şeklinin yer aldığını rapor etmiştir. ABD'de ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda, VKİ'deki artış ile MBY'nin erken gerçekleşmesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (118, 154-156). Fazla kilonun ($VKİ \geq \% 85$) erken menarş gören adölesanlarda önemli etkisinin olduğu ve fazla kilo prevalansının daha geç matüre olan kızlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (157). Garn ve ark'nın yaptığı (158) büyük kesitsel çalışmada gösterilmiştir ki, ağırlık ve VKİ'nin her ikisinde MBY ile negatif ilişkilidir. Erken matüre olan kızlar, fazla kilo açısından normal matüre olan kızlara oranla neredeyse 2 kat daha fazla risk taşımaktadır. Ridder ve ark (159) vücut yağ kütlesi ile meme evre 3'ten menarşa kadarki zaman aralığı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca erken matüre olan kızların daha geç matüre olan kızlara göre erken yetişkinlik döneminde daha ağır ve daha obez olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda erken matürasyon ve artmış VKİ arasındaki ilişkinin beyaz Amerikan kızlarına oranla zenci kızlarda daha bariz olduğu görülmüştür. Bu da ırk ve genetik faktörler gibi çevresel faktörlerin bu ilişkide rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Genetik faktörler ile çevresel faktörler arasındaki ilişkiyi açıklayan muhtemel mekanizma ırklar arasındaki leptin düzeyleri arasındaki farklılıktır. Leptin; pubertenin ilerlemesindeki metabolik bir sinyal olarak işlev görür ve pubertenin başlamasındaki tetiği çeken faktör olmaktan ziyade buna izin verici bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin düzeyinin zencilerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da daha fazla vücut yağına sahip prepubertal zenci kızlarda daha erken puberte başlama olasılığının artmasındaki sebep olabilir (160). Leptin yağ dokusundan salgılanan bir hormondur ve MBY ile aralarında ters bir ilişki mevcuttur. Vücut yağ oranının azalması ile kan leptin düzeyi azalmakta ve bu durum menarşın gecikmesine neden olmaktadır (161).

Fazla kilo ve matürasyon hakkında tam bir açıklık elde edilememiş olmasına rağmen, birçok hipotez açıkça yağ dokusu-endokrin ilişkili görüşleri içerir. Yağ dokusu androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu ve östrojenlerin matürasyonu için yardımcıdır. Obezlerde SHBG'nin göreceli düşük düzeyleri testosteron ve E_2 'de dahil olmak üzere hormonların büyük kısmının biyolojik aktivite için elverişli olmasını sağlar. Artmış sayıdaki yağ dokusundan salınan leptinin seks steroidleri ve HHG aks üzerine direkt veya izin verici etkileri olabilir. Tüm bu hipotezler ışığında VKİ'nin artması MBY'nin erkene kaymasına neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda VKİ'nin artması ile MBY arasında anlamlı negatif ilişki saptadık.

Genetik faktörler pubertenin başlamasında önemli rol oynamaktadır. Aynı etnik popülasyondaki bireylerin, anne kız ve kardeşlerin benzer ortalama MBY'leri bu konuda yol gösterici olmuştur (162). Ortalama MBY üzerine genetik faktörlerin etkisi ile ilgili bir diğer bulgu dizigot ikizlere oranla daha yakın olan monozigot ikizlerde menarş ve pubertal gelişim evrelerinin başlama yaşının uyumlu olarak bulunmasıdır (163-167). Sonuç olarak sosyoekonomik ve çevresel faktörler, iyi beslenme, genel sağlık ve infant bakımını etkilediği halde normal çocuklarda puberte başlama yaşının büyük oranda genetik faktörlerden etkilendiği görülmüştür (162).

Ersoy ve ark'nın (168) Türkiye'de yapmış oldukları çalışmada annelerin ortalama MBY, olguların ortalama MBY'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine Papadimitriou ve ark'nın (169) yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür.

Çalışmamızda taranan olguların ortalama MBY, ortalama anne ve abla MBY'den anlamlı olarak düşük olup, anne ve abla ortalama MBY'leri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum genetik faktörlerin MBY'deki etkisini göstermektedir.

Sanchez-Andres'in yaptığı çalışmada kardeş sayısı arttıkça ortalama MBY'nin arttığı bulunmuş ve bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermiştir (170-174). Silva ve ark'nın (175) yaptığı çalışmada ise ailelerin çocuk sayısının ortalama MBY üzerine etkisi gösterilememiştir. Yaptığımız çalışmada kardeş sayısı fazla olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MBY daha yüksek bulunmuştur. Ailelerin büyüklüğü arttıkça bu durum sosyoekonomik durumu etkilemekte ve ortalama MBY'de daha geç olmaktadır şeklinde yorumlanabilir.

MBY'deki azalmanın nedeni olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki sosyoekonomik durumun düzelmesi düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda sosyoekonomik durumdaki farklılığın MBY'yi etkilediği fakat diğer bazı çalışmalarda sosyoekonomik durumun MBY'yi anlamlı olarak etkilemediği gösterilmiştir (131,147,176-181). Gelişmekte olan ülkelerde kentsel bölgelerde sosyoekonomik durumdaki farklılıkların giderek azaldığı görülmüştür (147). Çin'de ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda şehirde yaşayan kızların MBY'nin kırsal alanlarda yaşayanlara göre belirgin şekilde daha erken olduğu görülmüştür (181-183). Guatemala'da yapılan çalışmada beslenmenin MBY üzerine bir etkisi olmadığı, fakat sosyoekonomik faktörler ile MBY'nin ilişkili olduğu görülmüştür. Bunun muhtemelen çevresel faktörler ile ilgili bir durum olduğu düşünülmüştür (184). İspanya'daki çalışmalarda kentsel ve kırsal çevreler arasındaki farklılığın azaldığı gösterilmiş; kentsel ve kırsal popülasyonlar arasında MBY incelendiğinde ise farkın azaldığı görülmüştür (185). Ersoy ve ark'nın Türkiye'de yaptığı çalışmada yüksek sosyoekonomik grup, düşük ve orta sosyoekonomik grup ile karşılaştırıldığında MBY daha erken olarak bulunmuş, fakat bu fark anlamlı olarak

değerlendirilmemiştir. Benzer sonuçlar diğer gelişmekte olan ülkelerde de tespit edilmiştir (186,187). Bu sonuçlar beslenme faktörlerinin genel olarak yağ dokusu birikimi yoluyla MBY'ni etkilediği hipotezi ile uyumlu olarak bulunmuştur (188, 189). Türkiyede İstanbul'da Neyzi ve ark (116) tarafından 1975 yılında yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik sınıfta olanlarda MBY anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda MBY açısından gelir durumu iyi ve kötü olan ailelerin kızları arasında farklılık bulunmamıştır. Bu durumun kültürel ve ekonomik durumdaki gelişmelerin sosyoekonomik sınıfların MBY'deki farklılıklar üzerine olan etkisini ortadan kaldırmış olması veya sosyoekonomik durumun çok az heterojenite göstermesiyle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

MBY'nin Avupa'daki mevsimsel değişim ile ilgili kış ve yaz olmak üzere iki pik yaptığı dönem rapor edilmiştir (190). Birçok ülkedeki örnekler gözden geçirildiğinde menarş oluşmasının ritmi okul çalışma aktivite ritminin bir yansıması olduğu göze çarpmaktadır. Bu tatil sırasında menarşın daha sıklıkta ve okula devam sırasında daha az sıklıkta olması şeklindedir. Tatilin başlaması ile menarş sıklığı artmaktadır. Bu hipotez Avrupadaki bir çok çalışmada gösterilmiştir (190-192). Ayatollahı ve ark'nın yaptığı bir çalışmada incelenen örneklerde menarş okul tatillerinde (Haziran-Eylül arası 4 aylık dönem ve İran'ın yeni yıl tatili olan 21 Mart'tan itibaren 15 gün) beklenenden daha sık görülmüş ve okul aktivitelerine dönüşle birlikte menarş sıklığında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu durum, okul aktiviteleri ile ilişkili stres, puberte üzerine olumsuz bir etki yapabilir veya tersine rahatlamının olduğu dönemlerde puberte olumlu etkilenmektedir şeklinde yorumlanmıştır (147).

Bizim çalışmamızda, ilk menarş başlama mevsimi olguların % 32.3'ünde kış, % 31.5'inde yaz, % 17.8'inde ilkbahar ve % 18.4'ünde sonbahar olarak belirlendi. Bu sonuçlar Türkiye'de tatil dönemi olan Haziran-Eylül ve Şubat ayındaki 15 günlük dönemde menarş sıklığının arttığını; bununda tatil dönemindeki rahatlamının bir sonucu olabileceğini göstermektedir.

Menarştan sonra ilk 2-3 yılda düzensiz sikluslar çok sık olmaktadır (193). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Vicdan ve ark (194) adolesanların % 77.8'inde siklusun aralığını 20-35 gün arasında bulmuşlardır. Bazen sikluslar 20 günden daha

kısa ve 45 günden daha uzun olabilmektedir. Normalin üst limiti değişken olup 40-45 gündür (193).

Bizim çalışmamızda olguların % 66.5'i ayda bir, % 13.3'ü 3 haftada bir, % 8.8'i 1 aydan uzun aralıklarla, % 2.1'i 15 günden az sıklıkla, % 9.4'ünün ise değişken şekilde menarş gördüğü belirlendi. Olguların çoğunluğunun siklus uzunluğu 21-45 günler arasında değişmekte olduğu gözlemlendi. Olguların % 62.1'i menarşlarının düzensiz olduğunu belirtirken; bunların % 6.6'sı normalden sık, % 32.5'i zamanında ama 1 haftadan daha uzun, % 47.5'i 15 günden daha fazla gecikme, % 7.2'si aşırı kanamalı menarş ve % 6.3'ü ilk menarştan sonra en az 6 ay menarş görmeme şikayeti olduğu belirlendi.

Menarş kızlarda sıklıkla evre 2'de % 5, evre 3'te % 25, evre 4'de % 40 ve evre 5'te ise % 10 oranında görülmektedir. Herman-Giddens ve ark'nın (115) yapmış olduğu çalışmada ortalama MBY 12.8 olup menarş ağırlıklı olarak evre 3 ve 4'de gözlenmiştir. Bizim çalışmamız literatürü desteklemekte olup olgular en fazla evre 3 ve 4'de iken menarş görmüşlerdir.

Menarş sonrası ilk 3 yılda siklusların düzensiz ve uzun olması sık karşılaşılan bir durumdur. Sikluslarda kısalmaya doğru bir eğilim vardır ve genelde yaşın artması ile birlikte düzenli sikluslar artmaktadır (193). Bizim çalışmamızda 3 yıldan daha az süredir menarş görenlerde düzensiz menarş yakınması belirgin olarak yüksek saptandı. Bu sonuç yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bu durum ilk yıllardaki siklusların anovulatuvar olması ile açıklanmaktadır.

Çalışmamızda düzensiz menarşı olan olguların % 82.7'sinin doktora hiç başvurmadıkları tespit edildi. Bu durumun menarş konusunda ailelerin ve çocukların eğitim ve bilgi düzeylerinin yeterli olmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Oysa birçok endokrin ve endokrin dışı hastalık menarş durumunu etkileyebilmektedir ve bu tür olguların uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle toplumun bu konulardaki eğitim düzeylerinin yükseltilmesine yönelik faaliyetlerin hız kazanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Şiddetli fiziksel aktivitenin (günde en az 2 saat) menarşdaki gecikmeyle ilgisi olduğu görülmüştür. Artmış fiziksel aktivitenin, enerji dengesi ve vücut kompozisyonu değişikliği ile menarş üzerine etkisi vardır (161,195). Bu sonuç

muhtemelen artmış fiziksel aktivitenin vücut yağ oranını azaltması, kan leptin düzeyinin azalması ve bunun sonucunda da menarşın gecikmesi şeklinde olmaktadır. Ersoy ve ark'nın (168) yaptığı çalışmada düzenli ve düzensiz egzersiz yapan kızlar arasında MBY açısından bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızda düzenli spor yapan ve yapmayanlar arasında ortalama MBY arasında fark bulunamamış olup bunun nedeni taranan olgulara sorulan “düzenli spor yapıyor musunuz” sorusuna verilen evet yanıtının düzenli egzersizdeki fiziksel aktivitenin “sportif antrenman” olarak tanımlanamamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda taranan olgularda anne-baba eğitim düzeyi düşük ve yüksek olan gruplar, evde sigara içilen içilmeyen, prematüre ve zamanında doğan, anne sütü alan ve almayan grupların MBY'leri arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

İlginç olarak; sezeryanla doğanlarda MBY anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonucu açıklayabilecek literatür bilgisi saptanamamıştır.

6. SONUÇLAR

- 1- Ortalama telarş başlama yaşı 10.31 ± 1.13 yaş olarak bulunurken; telarş başlama alt ve üst sınırları sırasıyla 8.54 ve 12.2 yıl olarak saptandı.
- 2- 8 yaşın altındaki olgulardan sadece 2 olguda evre 2, 1 olguda evre 3 telarş saptandı.
- 3- 10 yaş altı obez olgular obez olmayan olgularla karşılaştırıldığında evre 1 telarş oranı anlamlı olarak düşük bulundu.
- 4- Anne eğitim düzeyi yüksek olan olgularda anne eğitim düzeyi düşük olgulara göre evre 1 telarş oranı anlamlı düşük bulundu.
- 5- Ortalama MBY 12.6 ± 0.03 olarak bulundu.
- 6- Olguların ortalama MBY ile anne ve abla ortalama MBY'leri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı.
- 7- Olguların VKİ'leri ile ortalama MBY arasında anlamlı negatif ilişki bulundu.
- 8- Kış ve yaz ayları en sık ilk menarş görülen aylar olarak saptandı.
- 9- Olguların büyük bir kısmının 13 yaşından sonra menarş gördüğü saptandı.
- 10- Menarşın en fazla telarş evre 3 ve 4'de başladığı görüldü.
- 11- Olguların önemli bir kısmının düzensiz menarştan şikayetçi olduğu görüldü.
- 12- Olgulardan düzensiz menarş görenlerde en sık yakınma 15 günden fazla gecikme ve 1 haftadan uzun menarş olarak tespit edildi.
- 13- Çalışmamızda 3 yıldan daha az süredir menarş görenlerde düzensiz menarş yakınması belirgin olarak yüksek saptandı.
- 14- Düzensiz menarşı olan olguların % 82.7'si hiç doktora başvurmamıştı.
- 15- Gelir durumu iyi ve kötü olan, anne-baba eğitim düzeyi düşük ve yüksek olan gruplar evde sigara içilen ve içilmeyen, düzenli spor yapan ve yapmayan, prematüre ve zamanında doğan, anne sütü alan ve almayan grupların ortalama MBY'leri arasında anlamlı fark saptanamadı.

7. ÖZET

ISPARTA'DAKİ KIZ ÇOCUKLARINDA ORTALAMA PUBERTE VE MENARŞ BAŞLAMA YAŞLARININ SAPTANMASI ve MENARŞ BAŞLAMA YAŞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE MENSTRÜAL SİKLUS ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Son yıllarda puberte başlama yaşı ve menarş başlama yaşlarında (MBY) bir düşme olduğu ileri sürülmektedir. Puberte ve MBY'yi çevresel faktörler, beslenme durumu, sosyo-ekonomik durum ve eğitim gibi faktörlerin etkilediği bilinmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Isparta'da yaşayan kız çocuklarında ortalama telarş başlama yaşı (TBY), MBY ve bunların alt ve üst sınır değerleri ile; bunları etkileyen faktörler ile menstrüal siklus özelliklerini saptamaktır.

MATERYAL-METOD: Etik kurul onayı alındıktan sonra; Isparta'daki sosyoekonomik düzeylerine göre belirlenmiş 7 ilköğretim ve 3 liseden çalışmayı kabul eden ve onay formu veren yaş ortalaması 11.8 ± 0.05 (6.01-19.2) olan 2440 kız çocuk çalışmaya alındı. Tüm olgulara kendilerinin ve aile fertlerinin MBY ve özellikleri, yaşam tarzları, beslenme özellikleri ve sosyoekonomik durumlarını sorgulayan anket formları verildi. Çocuklardan aileleri ile beraber verilen anket formlarını doldurmaları istendi. Ertesi gün ağırlık ve boy ölçümleri standart cihazlar ile yapıldı ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm olguların meme gelişimleri 6 aylık eğitimden geçen uzman hekim tarafından Tanner sınıflamasına göre değerlendirilerek kaydedildi.

SONUÇLAR: Olguların ortalama TBY 10.3 ± 0.07 yaş olarak bulundu. TBY için alt ve üst yaş sınırları sırasıyla; 8.54 ve 12.2 yıl olarak saptandı. 8 yaş altı sadece 3 olguda telarş tespit edildi. 10 yaş altı olgularda telarş Evre 1 oranı obezitesi olan ve anne eğitimi yüksek olanlarda obezitesi olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Menarş gördüğünü belirten 948 kız olgunun ortalama MBY 12.6 ± 0.03 saptandı. Ortalama MBY anne ve abla ortalama MBY'lerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Olguların ortalama MBY'leri ile anne ve abla MBY arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (sırasıyla; $r = 0.5$, $p = 0.0001$ ve $r = 0.320$, $p = 0.0001$). Olguların vücut kitle indeksleri ile

ortalama MBY'leri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0.13$, $p = 0.0001$). Gelir durumu iyi ve kötü olan, anne-baba eğitimi düşük ve yüksek olan, evde sigara içilen ve içilmeyen, düzenli spor yapan ve yapmayan, prematüre ve zamanında doğan, anne sütü alan ve almayan grupların ortalama MBY'leri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Tüm olguların % 82'sinin 13 yaşından sonra ilk menarşını gördüğü belirlendi. Ortalama MBY -2 ve +2 SDS değerleri sırasıyla 10.6 ve 14.7 yıl olarak bulundu. Meme gelişimi Evre 1 ve 2 olan hiçbir hastada menarş saptanmazken, Evre 3 telarşlı olguların %16.8'inde ve Evre 4 telarşlı olguların % 50.8'inde menarş saptandı. Meme gelişimine göre menarş süreleri Evre 3,4 ve 5 olmak üzere sırasıyla 7.35 ± 0.87 , 11.5 ± 0.78 ve 36.7 ± 0.63 ay olarak bulundu. İlk menarş başlama mevsimi olguların %32.3'ünde kış, %31.5'inde yaz, %17.8'inde ilkbahar ve %18.4'ünde sonbahardı. Olguların %66.5'i ayda bir; %13.3'ü 3 haftada bir; % 8.8'i 1 aydan uzun aralıklarla; %2.1'i 15 günden az sıklıkla; % 9.4'ünün ise değişken şekilde menarş gördüğü belirlendi. Olguların % 62.1'i menarşlarının düzensiz olduğunu belirtmişti. Düzensiz menarş yakınması olarak % 6.6 normalden sık; % 32.5 zamanında ama 1 haftadan daha uzun; % 47.5 15 günden fazla gecikme; % 7.2'si aşırı kanamalı menarş ve % 6.3'ü ilk menarştan sonra en az 6 ay menarş görmeme yakınmalarını belirtmişti. Düzensiz menarş yakınması 3 yıldan daha az süredir menarş görenlerde belirgin olarak yüksek saptandı. Düzensiz menarşı olan olguların % 82.7'si hiç doktora başvurmamıştı.

TARTIŞMA: Bu çalışmanın sonuçları daha geniş araştırmalarla Türk çocuklarında patolojik puberte ve menarş başlama yaş sınırlarının yeniden değerlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir. Bu çalışma MBY'de anne ve abla menarş yaşları göz önüne alındığında erkene kayma olduğunu göstermiştir. Türk kızlarının ortalama MBY'leri gelişmiş ülkelerle benzerlik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Puberte, Telarş, Menarş, Başlama Yaşı, Çocuk

8. ABSTRACT

Determination of the Mean Ages at the Onset of Puberty and Menarche, and Detection of Factors Affecting Timing of Menarche and Menstrual Cycle Properties in Girls in Isparta

Recently, it has been suggested that there is a decrease in the age of the onset of puberty and menarche. It is known that environmental factors, nutrition, socio-economical status and education have effects on age at the beginning of puberty and menarche.

Aim: The aim of this study is to investigate the mean age at the onset of telarche (MAT) and menarche (MAM) and their upper and lower cut-off limits, and determination of factors affecting these events and menstrual cycle properties in girls living in Isparta.

Materials and Methods: After obtaining of approval from the Ethics Committee of Süleyman Demirel University School of Medicine, 2.400 girls who have accepted to participate in the study and given a written consent form with a mean age of 11.8 ± 0.05 (6.01-19.2) studying in 7 primary and 3 high schools, which were selected according to their socio-economical status, have been included in this study. All participants were given questionnaire forms which query the MAM properties of their own and family, life style, nutrition type and socio-economical status. Children were asked to fill out the forms with their parents. In the next day, weight and height measurements were made by using the standard devices and body mass indexes were calculated. Breast development of all subjects was evaluated by an expert physician who had undergone education for at least 6 months.

Results: MAT value was found as 10.3 ± 0.07 years. The upper and lower cut-off limits for MAT were found 8.54 and 12.2 years, respectively. There were only three cases with telarche under 8 years-old. The ratio of stage 1 telarche in subjects under the age of 10 years was significantly lower in girls who had obesity and had highly educated mother when compared with non-obese participants ($p < 0.05$). The MAM values of 948 girls were determined 12.6 ± 0.03 years. MAM values of the participants were found to be significantly lower than MAM values of

the mothers and big sisters ($p < 0.05$). There was a positive correlation between MAM values of individuals and their mothers and big sisters ($r = 0.5$, $p = 0.0001$ and $r = 0.320$, $p = 0.0001$, respectively). A negative correlation was found between MAM and body mass index values of the subjects ($r = -0.13$, $p = 0.0001$). There was no difference in MAM value comparisons by means of income status, parental education level, indoor smoking, making sport, delivery time and breast milk feed ($p > 0.05$). It has been determined that 82 percent of the participants have menarche after age 13 years. -2 and +2 SDS values for MAM values were found 10.6 and 14.7 years, respectively. No menarche was observed in any individual with breast development at stages 1 and 2; menarche was detected in 16.8 % of subjects with stage 3 telarche and 50.8 % of subjects with stage 4 telarche. The mean menarche durations according to the breast development at Stages 3, 4 and 5 were found as follows: 7.35 ± 0.87 , 11.5 ± 0.78 and 36.7 ± 0.63 months. The season of the first menarche occurrence was winter in 32.3 %, summer in 31.5 %, spring in 17.8 % and autumn in 18.4 % of all cases. It has been identified that the frequency of menarche was monthly in 66.5 %, weekly in 13.3 %, more than one month in 8.8 %, less than 15 days in 2.1 % and variable in 9.4 % of the cases. As 62.1 % of the participants expressed that their menarche period was irregular. The complaints of irregular menarche were as follows: more frequent (6.6 %), in time but longer than one week (32.5 %), delay more than 15 days (47.5 %), excessive hemorrhage (7.2 %) and absence of menarche for at least 6 months after the first menarche (6.3 %). The rate of the complaint of irregular menarche was significantly higher in girls having menarche less than 3 years. 82.7 % of the cases with irregular menarche had never visited a doctor.

Discussion: The results of this study indicate that the pathological age limits for the timing of the onset of puberty and menarche for Turkish children need to be reevaluated by conducting more comprehensive research. This study showed a shift to earlier ages in the MAM values when the MAM values of the mothers and big sisters are taken into consideration. MAM values of Turkish girls were found similar to that of the developed countries.

Key Words: Puberty, Telarche, Menarche, Age at the Onset, Children

9. KAYNAKLAR

- 1- Marshall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303
- 2- Sizonenko P. Physiology of puberty. *J. Endocrinol Invest*. 1989; 12: 59-63
- 3- Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocr Metab North Am*. 1991; 20:1-14
- 4- Prader A. Pubertal growth. *Acta Pediatr*. 1992; 34: 222-235
- 5- Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th Ed. London, Blackwall Science Ltd, 2001; 140-164
- 6- Rosenfeld R. Puberty in female and its disorder. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Saunders Cong, Philadelphia, 2002; 455-518
- 7- Bucler JMH. Puberty. In: Bucler JMH (ed). *A Reference Manuel of Growth and Development*. 2 rh Ed. Oxford, Blacwall Scil, 1997; 64-68
- 8- Uskul AK. Women's menarche atories from a multicultural sample. *Soc Sci Med*. 2004; 59: 667-679
- 9- Cameron N, Nadgdee I. Menarcheal age in two generations of South African Indians. *Ann Hum Biol*. 1996; 23: 113-119
- 10- Bielicki T, Welon Z. Growth data as indicators of social inequalities: the case of Poland. *Yearb Phys Antropol*. 1982; 25:153-167
- 11- Laska-Mierzejewska T, Milicer H, Piechaczek H. Age at menarche and secular trend in urban and rural girls in Poland. *Ann Hum Biol*. 1982; 9: 227-233
- 12- Loesch Dz, Huggins R, Rogucka E, et al. Genetic correlates of menarcheal age: a multivariate twin study. *Ann Hum Biol*. 1995; 22: 479-490
- 13- Meyer JM, Eaves LJ, Heath AC, et al. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet*. 1991; 39: 148-154
- 14- Pasquet P, Manguell-Dicoum Biyong A, Rikong-Adie H, et al. Age at menarche and urbanization in Cameroon: current status and secular trends. *Ann Hum Biol*. 1999; 26: 89-97
- 15- Henneberg M, Louw GJ. Average menarcheal age of higher socioeconomic status urban Cape colored girls assessed by means of status quo and recall methods. *Am J Phys Antropol*. 1995; 96: 1-5
- 16- Apraiz AG. Influence of family size and birth order on menarheal age of girls from Bilbao City (Biscay, Basque Country). *Am J Hum Biol*. 1999; 11: 779-783
- 17- Simodon KB, Simon Y, Simodon F. Nutritioanl status and age at menarche of Senegalese adolescents. *Ann Hum Biol*. 1997; 24: 521-532

- 18- Boldsen JL. Season of birth and recalled age at menarche. *J Bios Sci.* 1992; 24:167-173
- 19- Malina RM. Menarche in athletes: a synthesis and hypothesis. *Ann Hum Biol.* 1983; 10: 1-24
- 20- Gonzales GF, Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am J Hum Biol.* 1996; 8: 457-463
- 21- Wyshak G, Frish RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982; 306: 1003-1005
- 22- Öcal G. *Pediatric Endocrinology.* Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pubertal fizyoloji. I. Baskı . Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 137-155
- 23- Grumbach MM. Onset of puberty. In: Berenberg SR (ed). *Puberty, Biologic and Social Components.* Leiden, HE Stenfert Kroese, 1975; 1-21
- 24- Veldhuis JD. Neuroendocrin mechanism mediating awakening of human gonadotropic axis in puberty. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10: 304-317
- 25- Ojeda SR, Heger S. New thought on female precocious puberty. *J. Pediatr Endocr.* 2001; 14: 245-256
- 26- Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez ML, et al. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-metil-D-aspartat reseptors. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1736-1744
- 27- Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002; 57: 2-14
- 28- South SA, Yanko V I, Evans WS. Normal reproductive neuroendocrinology in the female. *Endocr Metab North Am.* 1993; 22: 1-28
- 29- Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez ML, et al. *Hum Reprod.* 1993; 8(2): 18-22
- 30- Reiter EO. Neuroendocrine control process. Pubertal onset and progression. *J. Adoles Health Care* 1987; 8: 479-491
- 31- Delmarre-van de Wall HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol. Metab.* 2002; 16: 1-12
- 32- Zamorano PL, Mahesh VB, Sevilla LD, et al. Excitatory aminoacid reseptors and puberty. *Steroids* 1998; 63: 268-270
- 33- Terasawa E, Luchansky LL, Kasuya E, et al. An increase in glutamate release, follows a decrease in GABA and the pubertal increase in LHRH release in female monkeys. *J Neuroendocrinol.* 1999; 11: 275-282
- 34- Grumbach MM, Kaplan SL. The Neuroendocrinology of Human Puberty: an Ontogenic Perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML (eds). *Control of the Puberty.* Baltimore, Williams&Wilkins, 1990; 1-68

- 35- Grumbach MM, Gluckman PD. The Human Fetal Hypothalamus and Pituitary Gland; The Secretion of Fetal Pituitary Growth Hormone, Prolactin, Gonadotropin, and Adrenocorticotropin-Related Peptides And Thyrotropin. In: Tulchinsky D, Little AB (eds). *Maternal-Fetal Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1994; 193-261
- 36- Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenenesis of pituitary hormones and hypotalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation af anterior pituitary function. *Recent Orpg Horm Res*. 1976; 32: 161-243
- 37- Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal Pituitary Hormones and The Maturatinon of Central Nervous System Regulation of Anterior Pituitary Function. In: Gluck L (ed). *Modern Perinatal Medicine*. Chicago, Year Book Medical, 1974; 247-271
- 38- Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. *Annu Rev Physiol*. 1982; 44: 595-613
- 39- Grumbach MM, Richards GE, Conte FA, et al. Clinical Disorders of Adrenal Function and Puberty: an Assesment Of The Role of The Adrenal Cortex in Normal and Abnormal Puberty in Man and Evidence for an ACTH-Like Pituitary Adrenal Androgen Stimulating Hormone. In: James VHT, Serio M, Giusti G, et al (eds). *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex, Serone Symposium*. New York, Academic Pres, 1977; 583-612
- 40- Ibanez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche: normal variant of forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000; 21: 671-696
- 41- Kaplan SL, Grumbach MM. Pituitary and placental gonadotropins and sex steroids in the human and sub-human primate fetus. *Clin Endocrinol Metab*. 1978; 7: 511-784
- 42- Donovan BT, van der Werff JJ. *Physiology of Puberty*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1965
- 43- King JC, Anthony ELP, Fitzgerald DM, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone neurons in human preoptic/hypothalamus: differential intraneuronal localization of immunoreactive forms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 88-97
- 44- Mellon PL, Windle JJ, Goldsmith PC, et al. Immortalization of hypothalamic GnRH neurons by genetically targeted tumorigenesis. *Neuron*. 1990; 5: 1-10
- 45- Knobil E. The GnRH pulse generator. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 1721-1727
- 46- Martinez de la Escalera G, Choi AL, Weiner RI. Generation and synchronization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulses: intrinsic properties of the GT1-1 gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuronal cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 1852-1855
- 47- Adelman JP, Mason AJ, Hayflick JS, et al. Isolation of the gene and hypothalamic cDNA for the common precursor of gonadotropin-releasing hormone and prolactin releasing-inhibiting factor in human and rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 179-183

- 48- Wetsel W, ValenHa MM, Merchenthaler I. Intrinsic pulsatile secretory activity of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone-secreting neurons. *Proc Natl Acad USA*. 1992; 89: 4149-4153
- 49- Kusano K, Frushko S, Grainer H, et al. Electrical and synaptic properties of embryonic luteinizing hormone-releasing hormone neurones in explant cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 3918-3922
- 50- Duan Y, Tabensky A, DeLuca V, et al. The benefit of hormone replacement therapy on bone mass is greater at the vertebral body than posterior process or proximal femur bone. 1997; 21: 447-451
- 51- Pitts GR, Nunemaker CS, Moenter SM. Cycles of trnascrption and trnaslation do not comprise the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in GT1 cells. *Endocrinology* 2001; 142: 1858-1864
- 52- Mahachoklertwattana P, Black SM, Kaplan SL, et al. Nitric oxide synthesized by gonadotropin-releasing hormone neurons is a mediator of N-mehyl-D-aspartate (NMDA)-induced GnRH secretion. *Endocrinology* 1994; 135: 1709-1712
- 53- Morreto M, Lopez FJ, Negro-Villar A. Nitric oxide regulates luteinizing hormone-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 1993; 133: 2399-2402
- 54- Gorski RA. Extrahypothalamic Influences on Gonadotropin Secretion. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds). *Control of the Onset Puberty*. New York, Jhon Wiley & Wilkins, Sons, 1974; 182
- 55- Gorski RA. Maturation of Neural Mechanisms and the Pubertal Process. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML (eds). *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990; 259-281
- 56- Gallo RV. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone in the rat. *Neuroendocrinology*. 1980; 20: 122-131
- 57- Ojeda SR, Andrews WW, Advis JP. Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocr Rev*. 1980; 1: 228-257
- 58- Goldsmith PC, Thind KK, Perera AD, et al. Glutamate-immunoreactive neurons and their gonadotropin-releasing hormone-neuronal interactions in the monkey hypothalamus. *Endocrinology* 1994; 134: 858-868
- 59- De Jong FH. Inhibin. *Physiol Rev*. 1988; 68: 555-607
- 60- Ying S-Y. Inhibins, activins, and follitatin: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev*. 1988; 9: 267-293
- 61- Wetsel WC. Immortalized hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons: a new tool for dissecting the molecular and cellular basis of LHRH physiology. *Cell Mol Neurobiol*. 1995; 15: 43-78

- 62- Shacham S, Harris D, Ben-Shlomo H, et al. Mechanism of GnRH receptor signaling on gonadotropin release and gene expression in pituitary gonadotrophs. *Vitam Horm.* 2001; 63: 63-90
- 63- Melvin M, Grumbach and Dennis M. Styne. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology and Disorders. In: Larsen RP, Kronenberg MH, Melmed S (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th Edition. Philadelphia, 2002; 1117-1240
- 64- Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000; 21: 551-583
- 65- Huckle W, Conn PM. Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone action. II. The effector system. *Endocr Rev.* 1988; 9: 387-395
- 66- Hazum W, Conn PM. Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone (GnRH) action. I. The GnRH receptor. *Endocr Rev.* 1988; 9: 379-386
- 67- Sealfon SC, Weinstein H, Millar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocr Rev.* 1997; 18: 180-205
- 68- Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, et al. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 940-949
- 69- Yen SS, Apter SS, Butzow T, et al. Gonadotropin releasing hormone pulse generator activity before and during sexual maturation in girls: new insights. *Hum Reprod.* 1993; 8: 66-71,
- 70- Boyar RM, Finkelstein J, Roffwarg H, et al. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med.* 1972; 287: 582-586
- 71- Mitamura R, Yano K, Suzuki N, et al. 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: 1074-1080
- 72- Styne DM, Grumbach MM. Puberty in boys and girls. In: Pfaff DW (ed). *Hormone, Brain and Behaviour*. Philadelphia, Elsevier, 2002; 661-716
- 73- Boyar RM, Finkelstein J, Roffwarg H, et al. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med.* 1972; 287: 582-586
- 74- Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, et al. Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J Clin Invest.* 1974; 54: 609-618
- 75- Kapen S, Boyar RM, Hellman L, et al. Twenty-four-hour patterns of luteinizing hormone secretion in humans: ontogenetic and sexual considerations. *Prog Brain Res.* 1975; 42: 103-113
- 76- Styne DM, Grumbach MM. Puberty in boys and girls. In: Pfaff DW (ed). *Hormone, Brain and Behaviour*. Philadelphia, Elsevier, 2002; 661-716

- 77- Apter D, Cacciatore B, Alfthan H, et al. Serum luteinizing hormone concentrations increase 100-fold in females from 7 years to adulthood, as measured by time-resolved immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 53-57
- 78- Belgorosky A, Chahin S, Chaler E, et al. Serum concentrations of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in normal girls and boys during prepuberty and at early puberty. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19: 88-91
- 79- Garibaldi LR, Picco P, Maiger S, et al. Serum luteinizing hormone concentrations, as measured by a sensitive immunoradiometric assay, in children with normal, precocious or delayed pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 888-898
- 80- Demir A, Voutilainen R, Juul A, et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2963-2967
- 81- Spratt DI, Crowley WFJ. Pituitary and gonadal responsiveness is enhanced during GnRH-induced puberty. *Am J Physiol.* 1988; 254: E652-E657
- 82- Cavallo A, Zhou XH. LHRH test in the assesment of puberty in normal children. *Horm Res.* 1994; 41: 10-15
- 83- Baenziger JU. Glycosylation: to what end for the glycoprotein hormones (editorial)?. *Endocrinology* 1996; 137: 152-1522
- 84- Jenner MR, Kelch RP, Kaplan SL, et al. Hormonal changes in puberty. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972; 34: 521-530
- 85- Vale W, Bilezikjian LM, Rivier C. Reproductive and Other Roles of Inhibins and Activins. In: Knobil E, Neil JD (eds). *Physiology of Reproduction.* New York, Raven Pres, 1994; 1861-1878
- 86- Crofton PM, Evans AE, Groome NP, et al. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and estradiol. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56: 223-230
- 87- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1401-1405
- 88- Robertson DM, Cahir N, Findlay JK, et al. The biological and immunological characterization of inhibin A and B forms in human follicular fluid and plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 889-896
- 89- Bergada I, Rojas G, Ropelato G, et al. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol.* 1999; 51: 455-560

- 90- Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, et al. Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1195-1201
- 91- Argente J, Barrious V, Pozo J, et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age-and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 1522-1528
- 92- Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 744
- 93- Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D. Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *J Pediatr.* 1983; 103: 723-728
- 94- Wong WW, Copeland RC, Hergenroeder AC, et al. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor I, and insulin growth factor binding proteins are different between white and African-American girls. *J Pediatrics* 1999; 135: 296-300
- 95- Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr.* 1987; 11: 481
- 96- Styne DM. Pubertal Growth Regulation. *Horm Res.* 2003; 60: 22-26
- 97- Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, III, Charles C Thomas, 1962
- 98- Rillema JA. Development of the mammary gland and lactation. *Trends Endocrinol Metab.* 1994; 5: 149-154
- 99- Stratz CH. *Der Körper des Kindes und Seine Pflege.* Stuttgart, Ferdinand Enke. 1909; 245
100. Reynolds EL, Wines JV. Individualized differences in physical changes associated with adolescence in girls. *Am J Dis Child.* 1948; 75: 329-350
101. Rohn RD. Papilla (nipple) development during female puberty. *J Adolesc Health Care.* 1982; 2: 217-220
102. Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1983; 40: 31-35
103. McCann J. *Color Atlas of Child Sexual Abuse.* Chicago, Year Book Medical; 1989
104. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist.* Ed. 2. Stanford, Stanford University Press, 185
105. Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(6): 720-740
106. Winer-Muram HT, Emerson DE, Muram D, et al. The sonographic features of the peripubertal ovaries. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1989; 2: 160

107. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 1999; 4: 505-512
108. Kılıç İ, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(4): 293-316
109. McDonough PG, Gantt P. Dysfunctional Bleeding in the Adolescent. In: Barwin BN, Belisle S (eds). *Adolescent gynecology and sexuality*. New York, Mason Publishing, 1982
110. Park SH, Shim YK, Kim HS, et al. Age and seasonal distribution of menarche in Korean girls. *J Adolesc Health*. 1999; 25: 97
111. Rimpela AH, Rimpela MK. Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age of menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr*. 1993; 82: 87-90
112. Harlan WR, Grillo GP, Cornoni-Huntley J, et al. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr*. 1979; 95: 293-297
113. Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr*. 1980; 96: 505-512
114. Roche AF, Wellens R, Attie KM, et al. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths. *J Pediatr Endocrinol*. 1995; 8: 11-18
115. Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99: 505-512
116. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals of Human Biology* 1975; 2: 49-59
117. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, et al. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 1085-1091
118. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 823-854
119. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001; 108: 347-353
120. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*. 2001; 49: 244-251
121. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 748-752

122. Bjerkedal T, Beckstrom JR, Brevik JL, Skaden K. Height, weight and body mass index measured among men born 1967-1980. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 674-677
123. Tverdal A. Prevalence of obesity among persons aged 40-42 years in two periods. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 667-672
124. Brundtland GH, Liestol K, Walloe L. Height, weight and menarcheal age of Oslo schoolchildren during the last 60 years. *Ann Hum Biol.* 1980; 7: 307-322
125. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280: 1371-1374
126. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull.* 1989; 105: 260-275
127. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-508
128. Overby NC, Lillegaard ITL, Johansson L, et al. High intake of added sugar among Norwegian children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 285-293
129. Anderson LF, Nes M, Bjorneboe GA, et al. Food habits among 13-years-old Norwegian children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 285-293
130. Wyshak G, Frish RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982; 306 :1003-5
131. Uskul AK. Women's menarche atories from a multicultural sample. *Soc Sci Med.* 2004; 59: 667-679
132. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In Falkner F, Tanner JM (eds). *Human Growth.* New York, Plenum. 1986; 171-209
133. Tanner JM. *A History of the Study of Human Growth.* Cambridge, Cambridge University Press, 1981; 286-298
134. Okasha M, McCarron P, McEwen J, et al. Age at menarche: secular trends and association with adult antropometric measures. *Ann Hum Biol.* 2001; 28:68-78
135. Zacharias L, Wurtman RJ, Schatzoff M. Sexual maturation in contemporary American girls. *Am j Obstet Gynecol.* 1970; 108: 833-846
136. Nicholson AB, Hanley C. Indices of physiological maturity: derivation and inter relationships. *Child Dev.* 1953; 24: 3-38
137. Damon A. Larger body size and earlier menarche: teh end may be in sight. *Soc Biol.* 1974; 21: 8-11
138. Olesen AW, Jeune B, Boldsen JL. A continuous decline in menarchel age in Denmark. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 377-386

139. Marrodan MD, Mesa MS, Arechiga J, et al. Trend in menarchel age in spain: rural and urban comparison during a recent period. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 313-319
140. Kac G, Auxiliadora de Santa Cruz C, Velasquez-Melendez G. Secular trend in age at menarche for women born between 1920 and 1979 in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 423-428
141. Kill V. Stature and growth of Norwegian men during past 200 years. *Skr Nor Vidensk Akad.* 1939; 2(6): 1-175
142. Veronesi FM, Guerresi P. Trend in menarcheal age and socioeconomic influence in Bologna (nothern Italy). *Ann Hum Biol.* 1994; 21: 187-196
143. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Ntr Soc.* 2000; 59: 317-324
144. MacMahon B. Age at menarche. In *National Health Survey*. DHEW Publication. Washington DC, Government Printing Office, 1973; 11(133), 74-1615
145. Padez C and Rocha MA. Age at menarche in Coimbra (Portugal) school girls: a note on the secular changes. *Annals of Human Biology* 2003; 30: 622-632
146. Malina RM, Pena Reyes ME, Little BB, et al. Secular change in menarche in rural Oaxaca, southern Mexico: 1968-2000. *Annals of Human Biology* 2004; 31: 634-646
147. Ayatollahı SMT, Dowlatabadı E, Ayataollah SAR. Age at menarche in Iran. *Annals of Human Biology* 2002; 29: 355-362
148. Padez C. Age at menarche of scoolgirls in Mapuo, Mozambique. *Annals of Human Biology* 2003; 30: 487-495
149. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, et al. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Human Development* 2004; 76: 115-125
150. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in US between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obesity Research* 2002; 10: 370-378
151. Jahns L, Siega-Riz AM, Popkin BM. The increasing prevalence of snacking among US children from 1977 to 1996. *Journal of Pedatrics* 2001; 138: 493-498
152. Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, et al. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among chidren in a national household survey. *Pediatrics* 2004; 113: 112-118
153. Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutrition* 2002; 5: 93-103
154. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys and girls. *Pediatrics* 2002; 110: 903-910
155. Anderson S, Dallal G. and 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: 844-850

156. De Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 287-291
157. Slyper A. The pubertal timing controversy in the USA, and review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 1-8
158. Garn S, Lavelle M, Rosenberg K, et al. Maturation timing as a factor in female fatness and obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 1986; 43: 879-883
159. Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, et al. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 75: 442-446
160. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *International journal of Andrology*. 2006; 29: 272-277
161. Chavarro J, Villamor E, Narvaez J, et al. Socio-demographic predictors of age at menarche in a group of Colombian University women. *Annals of Human Biology* 2004; 31: 245-257
162. Zacharias L, Wurtman RJ. Age at menarche. *N Engl J Med*. 1969; 280: 868-875
163. Meyer JM, Eaves LJ, Heath AC, et al. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet*. 1991; 39: 148-154
164. Loesch DZ, Huggins R, Rogucka E, et al. Genetic correlates of menarcheal age: a multivariate twin study. *Ann Hum Biol*. 1995; 22: 470-490
165. Loesch DZ, Hopper JL, Rogucka E, et al. Timing and genetic rapport between growth in skeletal maturity and height around puberty: similarities and differences between girls and boys. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 753-759
166. Fischbein S. Onset of puberty in MX and DZ twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1977; 26: 151-158
167. Fischbein S. Intra-pair similarity in physical growth of opposite sex twin pairs during puberty. *Ann Hum Biol*. 1983; 10: 135-145
168. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, et al. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child: Care, Health and Development* 2005; 31: 303-308
169. Papadimitriou A, Gousia E, Pitaouli E, et al. Age at menarche in Greek girls. *Annals of Human Biology* 1999; 26: 175-177
170. Sanchez-Andres A. Genetic and environmental factors affecting menarcheal age in Spanish women. *Anthropologischer Anzeiger* 1997; 10: 163-171
171. Roberts D, Rozner L, Swan A. Age at menarche, physique and environment in industrial North East England. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1971; 60:158-164

172. Clegg E. Secular changes in age at menarche and adult stature in Hebridean women. *Journal of Biosocial Science* 1980; 12: 83-91
173. Dann T and Roberts D. Menarcheal age in University of Warwick students. *Journal of Biosocial Science* 1984; 16: 511-519
174. Okasha M, McCarron P, McEwen, et al. Age at menarche: secular trend and association with adult anthropometric measures. *Annals of Human Biology* 2001; 28: 68-78
175. Silva HP and Padez C. Secular trends in age at menarche among Caboclo populations from para, Amozonia, Brazil: 1930-1980. *American Journal of Human Biology* 2006; 18: 83-92
176. Huen KF, Leung SSF, Lau JTF, et al. Secular trend in the sexual maturation of Southern Chinese girls. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1121-1124
177. Rimpela AH, Rimpela MK. Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age of menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr* 1993; 82: 87-90
178. Chowdhury S, Shahabuddin AKM, Seal AJ, et al. Nutritional status and age at menarche in rural area of Bangladesh. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 249-256
179. Hesketh T, Jian Ding QU, Tomkins A. Growth status and menarche in urban and rural area. *Ann Hum Biol.* 2002; 29: 348-352
180. Stark O, Peckham CS, Moynihan C. Weight and age at menarche. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 383-387
181. Hesketh T, Jian Ding QU, Tomkins A. Growth status and menarche in urban and rural area. *Ann Hum Biol.* 2002; 29: 348-352
182. Kac G, de Santa Cruz Coel A, Velasquez-Melendez G. Secular trend in age at menarche for women born between 1920 and 1979 in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 423-428
183. Tavares CH, Haafnner LS, Barbieri MA, et al. Age at menarche among school-girls from a rural community in Southeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2000; 16: 709-715
184. Khan AD, Schroeder DG, Martorell R, et al. Age at menarche and nutritional supplementation. *J Nutr.* 1995; 125: 1090-1096
185. Marrodan MD, Mesa MS, Arechiga J, et al. Trend in menarcheal age in Spain: rural and urban comparison during a recent period. *Ann Hum Biol.* 2000; 27: 313-319
186. Chatterjee S, Mandal A. Physical growth pattern for girls (9-17) from rural West Bengal. *Indian J Med Res.* 1991; 94: 346-350
187. Rao S, Joshi S, Kanade A. Height velocity, body fat and menarcheal age of Indian girls. *Indian J Pediatr.* 1998; 35: 619-628

188. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Relations of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002; 110(4): e43
189. Wattigney WA, Sirinivasan SR, Chen W, et al. Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart Study. *Ethn Dis.* 1999; 9: 181-189
190. Guerresi P. Monthly distribution of menarche in three provinces of North Italy. *Annals Hum Biol.* 1997; 24: 157-168
191. Kantero RL, Widholm O. The age of menarche in Finnish girls in 1969. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, Supplement.* 1971; 14: 7-18
192. Brunland GH, Liestol K. Seasonal variation of menarche in Sri Lanka. *Ceylon Medical Journal.* 1982; 9: 35-43
193. Paula J, Hillard A. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2002; 99: 655-662
194. Vicdan K, Kükner S, Dabakolu T, et al. Demographic and epidemiologic features of female adolescents in Turkey. *Journal of Adolescent Health* 1996; 18: 54-58
195. Merzenich H, Boering H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *American Journal of Epidemiology* 1993; 138: 217-224

10. EKLER

Ek 1. Gönüllü Olur Formu

Ek 2. Anket Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Ergenlik dönemi fiziksel, hormonal, ruhsal, ve sosyal olarak çocuklukdan yetişkinliğe geçiş sürecidir. Bu dönemde fiziksel değişiklikler görülmekte ve çocuk giderek yetişkin durumuna gelmektedir. Çocuğun ruhsal özelliklerinin yanı sıra, ulaşacağı erişkin boy gibi fiziksel özelliklerinde de bu dönem oldukça önemlidir.

Ergenlik dönemi; kızlarda büyüme hızının artması ve genelde meme gelişiminin başlaması ile başlar. Ergenlik başlangıcı değişik ırklarda farklılık göstermektedir fakat veriler eskidir. Az sayıda değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda düzelen sosyoekonomik koşullar ve değişen çevresel etkenlere paralel olarak ergenlik başlangıç yaşının kızlarda erkene kaydığı saptanmıştır. Şu anki dış kaynaklı verilere göre ergenliğin kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce başlaması erken; kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşında hala başlamaması ise gecikmiş olarak kabul edilmektedir. Bu durumlar ciddi hastalıklara da bağlı olabileceği ve boy kısalığı ve ruhsal problemlere neden olabileceği için ciddi araştırma gerektirmektedir.

Bu tarama çalışması Isparta bölgesindeki 8-17 yaş arası kız çocuklarda ergenlik başlama yaşı ve ergenlik evrelerinin saptanması ile boy ve kilolarının değerlendirilmesi; ayrıca anket formu doldurulması ile kız çocuklarında adet kanaması başlama yaşının saptanması ile bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümü tarafından Valilik, İl Millî Eğitim Müdürlüğü ve Üniversite etik kurulundan gerekli izinler alınarak yapılmaktadır.

Okuldaki tüm kız çocuklarının ayrı ayrı boy ve kiloları ölçülüp, bayan bir doktor tarafından kapalı ortamda ve yalnız olarak, tamamen soyundurulmadan gömleğini sıyırma şeklinde görsel olarak meme gelişimi değerlendirilecektir ve kaydedilecektir. Her bir kızın değerlendirilmesi boy ve kilo ölçümleri ile beraber yaklaşık 2 dakikada tamamlanacaktır. Ayrıca çocuklardan verilecek anket formunu doldurmaları istenecektir. Ergenlik gelişmesinde veya boy-kiloda herhangi bir bozukluk saptanan kızlar SDÜ Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine çağrılacak ve tetkik edileceklerdir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Eğer bu çalışmaya çocuğunuzun katılmasını istiyorsanız, lütfen onay verdiğinizizi belirten yazının altını adınızı ve soyadınızı yazdıktan sonra imzalayın ve çalışmaya alınacak kişiye yakınlığınızı belirtiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında gerekli açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya çocuğumun kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmasını kabul ediyorum.

Yakınlık derecesi;

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı: Dr. Pınar Akyol, Yrd. Doç. Dr. Bumin Dünder
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Peditrrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Tel:0-246-2112276
0-246-2112784
0-533-7233420

Tarih:

İmza

ANKET FORMU

Adı-Soyadı:		Doğum Tarihi:
Adres:		
Okul:		
Telefon:		
Vücut Ağırlığı:		
Boy:		

Lütfen aşağıdaki soruları doğru olarak cevaplayın:

***Ailenizin toplam aylık geliri ortalama ne kadar? Uygun şıkkı işaretleyin.**

- a) 500 YTL (milyon TL) altı b) 500-1000 YTL (milyon TL)
c) 1-2 bin YTL (milyar TL) d) 2 bin YTL (milyarTL) üstünde

***Sağlık güvenceniz var mı, varsa hangi kurum lütfen işaretleyin.**

- a) Yok b) SSK c) Yeşil Kart d) Bağkur e) Emekli Sandığı f) Özel sigorta

***Oturduğunuz ev kira mı?**

- a) Evet b) Hayır kendimizin

***Kendinize ait odanız var mı?**

- a) Evet b) Hayır

***Kaç kardeşiniz var?**

- a) 1 b) 2 c) 3 d) 4 e) 5 f) 5'ten Fazla

***Anne ve babanızın boyunu evde kendi imkanlarınızla çıplak ayak ve dik pozisyonda ölçüp doğru olarak yazınız ? (Hiç ölçüm imkanınız yoksa onlara sorup, söylediklerini yazınız)**

Mümkünse kilolarını da ölçüp yazınız.

Anne boy:

Anne Ağırlık:

Baba boy:

Baba Ağırlık:

**Annenizin eğitim durumu*

- a- İlkokul
- b- Ortaokul
- c- Lise
- d- Üniversite/ Yüksekokul

**Babanızın eğitim durumu*

- a- İlkokul
- b- Ortaokul
- c- Lise
- d- Üniversite/ Yüksekokul

.....

**Ailenizde çok kısa boylu kimler var (150 cm altı)? Lütfen varsa yakınlık derecesiyle yazınız. (Amca, teyze... vb)*

.....

**Doğumunuz evde mi yoksa hastanede mi olmuş?*

- A) Evde b) hastanede

**Normal yoldan mı yoksa sezeryanla mı doğmuşsunuz?*

- a) Normal yoldan b) Sezeryanla

**Doğum sonrasında morarma, nefes alma zorluğu veya kendinden geçme gibi durumlar olmuş mu?*

- a) Evet b) Hayır

**Zamanında mı yoksa zamanından önce mi doğmuşsunuz, lütfen annenize sorarak yazınız? Biliniyorsa tam kaç haftalık doğduğunuzu yazınız*

a) zamanında b) Zamanından öncehafta

**Doğduğunuzdaki doğum ağırlığınız biliniyorsa, lütfen annenize sorarak yazınız?*

.....

**Doğduktan sonra ne kadar anne sütü almışsınız? Uygun olanı işaretleyiniz*

a) Hiç anne sütü almamışım, direkt mamayla veya inek sütüyle beslenmişim b) en az 4 ay anne sütü almışım c) 4 aydan daha uzun anne sütü almışım

**Aşağıdaki şikayetlerden sizde olanları işaretleyin. (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)*

- a. Vücudumda aşırı kılınma var (yüzde, sırtta, bacaklarda vb)
- b. Aşırı sivilcelerim var (Yüzde, sırtta vb)
- c. Çok su içip çok idrara çıkıyorum

** Amatör veya profesyonel olarak bir spor dalı ile ilgileniyor musunuz ? (Okul takımı, futbol, basket vb)*

a) Evet b) hayır

**Düzenli spor yapıyor musunuz ?*

a) Evet b) hayır

**Ne sıklıkla dışarıda fast-food (hamburger, tost vb) türü yemek yersiniz?*

a) Her gün bir kez b) Günde birden fazla c) Haftada 1-2 kez d) Ayda 1-2 kez e) Hiç

**Sigara içiyormusunuz ?*

a) Evet b) Önceleri içtim şimdi kullanmıyorum c)Hiç içmedim, içmeyi de düşünmüyorum d) İçmedim ama ileride içebilirim

**Alkollü içecekler içermisiniz?*

- a) Evet b) Önceleri içtim şimdi kullanmıyorum c) Hiç içmedim, içmeyi de düşünmüyorum d) İçmedim ama ileride içebilirim

**Kahve veya neskafe türü içecekler için kendiniz için uygun sıklığı işaretleyin .*

- a) Ara sıra içiyorum b) Günde en fazla 1 kez c) Günde bir fincandan çok

**Süt içimi ile ilgili uygun olanı işaretleyin?*

- a) Hiç içmem b) arada sırada bir bardak c) Düzenli, her gün 1-2 bardak içerim

**Evde sigara içen var mı?*

- a) Evet b) Hayır c) Önceden vardı, şimdi yok

** Herhangi bir hastalık için sürekli veya sık sık kullandığınız bir ilaç var mı? Varsa isimleriyle belirtiniz?*

a)Evet;.....

b)Hayır

** Sürekli tedavi aldığınız bir hastalığınız varmı varsa ismini belirtiniz?*

a)Evet;.....

b)Hayır

** Ne kadar sıklıkla televizyon seyrediyorsunuz?*

- a) Günde 3-4 saatten fazla
b) Günde 2-3 saat
c) Günde 1 saatten az

**Eyde bilgisayarınız varsa; başında günde ne kadar vakit geçiriyorsunuz? (Bilgisayarınız yoksa bu soruyu cevaplamayın)*

- d) Günde 3-4 saatten fazla
- e) Günde 2-3 saat
- f) Günde 1 saatten az

** Kitap okuyormusunuz, sizin için uygun olanı işaretleyin.*

- a) Evet düzenli b) Düzensiz c)Vakit yok, okuyamıyorum

** Cep telefonunuz var mı?.*

- a) Evet b) Hayır

Bundan sonraki soruları adet kanaması (Menstruasyon) görüyorsanız cevaplayın, henüz adet kanaması görmeye başlamadıysanız lütfen aşağıdaki soruları boş bırakın

1. İlk adet kanamanız hangi yıl oldu? (Biliyorsanız lütfen tam tarihini yazın)

.....

2. İlk adetinizi hangi ayda gördünüz, lütfen yazın. (Ocak, şubat vb)

.....

3. Kaç ay veya yıldır adet görüyorsunuz?

.....

4. Adetleriniz düzenli mi?

a) Evet b) Hayır

5. Genelde ne kadar sıklıkla adet görüyorsunuz? Uygun şıkkı işaretleyin.

a) 15 günde bir veya daha kısa aralıklarla b) 3 haftada bir c) Ayda bir d) İki adet arası
1 aydan uzun e) Çok düzensiz, bazen çok kısa bazen uzun aralıklarla oluyor

6. Adetleriniz düzenli değilse aşağıdakilerden hangisi varsa lütfen onu işaretleyin?

- a. Çok sık oluyor
- b. Zamanında oluyor ama 1 haftadan fazla sürüyor
- c. 10-15 gün-1 ay gibi gecikmeler oluyor
- d. Birkaç kez oldu 6 aydan fazla zaman geçmesine rağmen bir daha adet görmedim
- e. Çok aşırı kanamam oluyor

7. Adetleriniz sırasında ağrı duyuyormusunuz?

- a) Evet b) Hayır

8) Adetlerinizde olan şikayetler nedeniyle hiç doktora başvurduğunuz mu?

- a) Evet, 1 kez b) evet , birden çok kez b) hayır

9) Adet gören kız kardeşiniz veya ablanız var mı? varsa kaç yaşında adet gördü?
(Lütfen onlara sorarak yazınız)

.....

10. Annenizin ilk adet görme yaşını annenize sorarak lütfen doğru olarak aşağıya yazın

.....