



T.C.

Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Klinik Şefi: Dr. Müferet Ergüven

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT'Lİ HASTALARDA
PUBERTE GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. ELİF YÜKSEL KARATOPRAK

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan Sn. Başhekim Prof. Dr. Hamit OKUR'a;

Tezimin hazırlık ve çalışma asamalarında emegini ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiç bir zaman sabır, özveri ve hoşgörüsünü bizden esirgemeyen değerli hocam Klinik Şefimiz Sn. Dr. Müferet Ergüven'e;

Disiplini ve titizliği örnek olan, kliniğimizin değerli başhekim yardımcısı Sn. Dr. Asım Yörük'e;

Eğitimime olan katkılarından dolayı, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini aktarıp, ilgi ve destek gösteren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıştığım, dostlukları ve yardımları ile yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşirelerine ve diğer yardımcı personellerine;

Eğitimim boyunca her türlü fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi, emek ve sabırlarıyla bana destek olan babama, anneme ve kardeşlerime, tüm aileme;

Son olarak her zaman yanımda olan eşim ve kızlarıma;

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

KISATLIMLAR.....	3
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	5
ÖZET.....	7
GİRİŞ ve AMAÇ.....	13
GENEL BİLGİLER.....	14
I.1. Juvenil İdiopatik Artrit.....	14
I.1.1. Epidemiyoloji.....	14
I.1.2. Etiyopatogenez.....	15
I.1.3. Sınıflandırma.....	15
I.1.4. Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit.....	17
I.1.5. Oligoartiküler Juvenil İdiopatik Artrit.....	19
I.1.6. Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit.....	20
I.1.7. Entezitle ilişkili artrit.....	22
I.1.8. Tanı.....	23
I.1.9. Tedavi.....	24
II.2. Puberte.....	30
II.2.1. Pubertenin nöroendokrin özellikleri.....	30
II.2.2. Pubertedeki hormonal ve metabolik değişiklikler.....	31
II.2.3. Sekonder seksüel karakterler.....	37
II.2.4. Pubertede fiziksel büyüme	41
II.2.5. Puberte başlama yaşı.....	42
II.2.6. Puberte aberasyonları.....	43
II.2.7. Kronik sistemik hastalıklarda puberte gecikmesi.....	47
MATERYAL – METOT.....	50
BULGULAR.....	53
TARTIŞMA.....	70
SONUÇLAR.....	76
KAYNAKLAR.....	80

KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
ACR : American College of Rheumatology
ACTH: Adrenocorticotropic Releasing Hormon
ANA : Anti-nükleer Antikor
ARA : Akut Romatizmal Ateş
BH : Büyüme hormonu
cAMP: Siklik adenil mono fosfat
CHAQ: Childhood Health Assesment Questionnaire
CRH : Corticotropin Releasing Hormon
CRP : C-reaktif Protein
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEA/S: Dehidroepiandrosteron sulfat formu
DHT : Dihydrotestosterone
ĐİC : Dissemine İnvasküler Koagülasyon
DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
E2 : Estradiol
EİA : Entesitle ilişkili artrit
EULAR: European League Against Rheumatism
FSH : Follikül uyarıcı hormon
GABA: Gamaamino- butirik asid
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı hormon
HCG : Human chorionic gonadotropin.
HHG : Hipotalamus- Hipofiz- Gonadal
HLA : Human Leucocyte Antigen
IBF-I : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IBF-II: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IBFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
ILAR: International League Against Rheumatism
IL-1, IL-6:İnterlökin-1, İnterlökin-6
IVIG: İnvaziv İmmünglobulin
JİA : Jüvenil İdiyopatik Artrit

JPsA:	Jüvenil psöriatik artrit
LH :	Luteinleştirici hormon
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MTX:	Metotrexat
NSAİİ:	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
RA :	Romatoid Artrit
RF :	Romatoid Faktör
SD :	Standart deviasyon
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globin
SLE :	Sistemik Lupus Eritamatosus
SSS :	Santral Sinir Sistemi
TNF :	Tümör nekroz faktör
VKI :	Vücut kitle indeksi
ZBH:	Zirve büyüme hızı

TABLoların LİSTESİ:

Tablo 1: Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında kullanılan ilaç grupları.....	24
Tablo 2: Çocukluk çağında kullanılan NSAİİ ve kullanım dozları.....	25
Tablo 3: JİA tedavisinde kullanılan uzun etkili ilaçlar	27
Tablo 4: JIA tedavisinde kullanılan immun baskılayıcı ilaçlar.....	28
Tablo 5: Normal pubertal gelişim evreleri.....	38
Tablo 6: Puberte prekoks nedenleri.....	43
Tablo 7: Gecikmiş Puberte nedenleri.....	46
Tablo 8: Gecikmiş puberteye neden olan kronik hastalıklar.....	47
Tablo 9: Kronik hastalıklarda puberte gecikmesinin nedenleri.....	48
Tablo 10: JIA'lı hastaların Yaş ortalaması.....	53
Tablo 11: JIA'lı hastaların Boy-kilo ortalaması.....	54
Tablo 12: JIA'lı hastaların subtipte göre dağılımı.....	55
Tablo 13: JIA'lı hastaların Aktivite durumuna göre dağılımı.....	55
Tablo 14: JIA'lı hastaların Boy persantiline göre dağılımı.....	58
Tablo 15: JIA'lı hastaların Kilo persantiline göre dağılımı.....	59
Tablo 16: JIA'lı hastaların VKİ persantiline göre dağılımı.....	61
Tablo 17: JIA'lı hastaların cinsiyete göre VKİ ortalaması.....	61
Tablo 18: JIA'lı kız hastaların Telarş evrelerindeki ortalama yaşları.....	62
Tablo 19: JIA'lı kız hastaların pubik kıllanma evrelerindeki ortalama yaşları.....	63
Tablo 20: JIA'lı kız hastaların ortalama menarş yaş.....	64
Tablo 21: JIA'lı kız hastaların aktivite durumuna göre menarş yaşı.....	64
Tablo 22: JIA subtiplerine göre ortalama menarş yaşı.....	65
Tablo 23: JIA'lı kız hastalarda VKİ persantil değerlerine göre ortalama menarş yaşı.....	67
Tablo 24: JIA'lı Erkek hastaların testis evrelerindeki ortalama yaşları.....	67
Tablo 25: JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evrelerindeki ortalama yaşları.....	68
Tablo 26: JIA'lı erkek hastaların spermarş yaş ortalaması.....	68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Grafik-1: JIA'lı hastaların Cinsiyet dağılımı.....	53
Grafik-2: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre aktivite durumu.....	56
Grafik-3: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre ilaç dağılımı.....	57
Grafik-4: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre boy persantil dağılımı.....	60
Grafik-5: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre kilo persantil dağılımı.....	60



JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA PUBERTE GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır. Kronik hastalıklarda puberte gelişimi ve büyümenin geri kaldığı bilinmektedir. Kronik sistemik bir hastalık olan ve uzun süre yüksek doz NSAİİ, steroid, immunsupresif ilaçlar kullanılmak zorunda kalınan JİA'nın puberte gelişimi üzerine olan etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu alanda çok az sayıda araştırma mevcuttur . JİA'lı çocuklarımızda pubertenin; hastalığın tipi, süresi, kullanılan ilaçlar (özellikle steroid), hastalığın aktiflik durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi önem arz eder.

Amaç

Çalışmamızda JİA'lı çocuklarda hastalığın ve kullanılan ilaçların puberte gelişimi ve büyüme üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza S.B. İstanbul Göztepe EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji Polikliniğinde hastalığının başlangıcından itibaren izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre Juvenil İdiopatik Artrit tanısı almış, ek kronik hastalıklar (malabsorbsyon, malnütrisyon, kronik akciğer, karaciğer, kalp, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, endokrin patolojiler, diğer kronik enflamatuar hastalıklar, psişik bozukluklar) ekarte edilmiş, 8 yaş ve üstü kız çocukları ve 9 yaş ve üstü erkek çocukları alınmıştır. ILAR sınıflama ölçütlerine uyan 72 JİA' li çocuk, (30 erkek, 42 kız) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların boy ve kiloları standart cihazlar ile ölçülüp vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların pubertal gelişimi Tanner – Marshall metodu ile bütün çalışma boyunca bir klinisyen tarafından değerlendirildi. Kızlarda göğüs gelişimi (telarş evre 1-5), pubik kıllanma (evre 1-5); erkeklerde testis hacmi (genital evre 1-5) ve pubik kıllanma (evre 1-5) değerlendirildi. Kızlarda menarş yaşı sorularak kaydedildi. Puberte

başlangıcı kızlarda telarş evre 2; erkeklerde genital evre 2 olarak kabul edildi. Hastaların Tanner evrelemesi Türkiye’de R.Bundak ve F.Darendeliler’in İstanbul’da 1020 kız ile yaptığı çalışmada ve S.Semiz ve ark.’nın 1562 kız ve 1749 erkekte 2005 yılında Denizli’de yaptığı çalışmalarda elde edilen normal popülasyon ortalamaları ile karşılaştırıldı (125,126).

Yapılan çalışmada SPSS 12.0 for Windows istatistik programı kullanılmış olup sayısal veriler için tanımlayıcı istatistik, grup ortalamalarının yapılmış çalışmaların ortalaması ile karşılaştırılmasında T testi, iki grup oranlarının karşılaştırılmasında sample T testi, çoklu oranların karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda JIA’ lı kız hastaların telarş evrelerindeki ortalama yaşları normal Türk kızları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). JIA’lı kız hastalarda puberte başlangıç yaşı normal popülasyon ile uyumluluk göstermekteydi. JIA’lı kız olgulardan sadece 1’inde 8 yaşından önce evre 3 telarş (erken puberte) saptandı. Çalışmamızda erken puberte sıklığı %1,38 olarak hesaplandı. Olgu poliartiküler JIA tanısıyla izlenmekte ve metotrexat+ salozopirin+ steroid+ Anti TNF almaktaydı. JIA lı kız hastaların pubik kıllanma evrelerindeki ortalama yaşları normal Türk kızları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). JIA’ lı kız hastaların menarş yaşına bakıldığında en erken 10, en geç 14 olmak üzere ortalama $12,83 \pm 1,05$ yaş olarak hesaplandı. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verilerindeki Türk kızlarının ortalama menarş yaşı ile karşılaştırıldığında JIA’lı kızlarda menarş yaşında gecikme saptandı ($p = 0,008$). JIA’lı kız hastalarda steroid alanlar ile almayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Fakat ilaçlı remisyonda olan hastalar ile ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları normal popülasyonla karşılaştırıldığında ilaçlı remiyon grubunda menarş yaşında gecikme saptandı ($p = 0,003$). JIA subtiplerine göre menarş yaşı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Vücut kitle indeksi (VKİ) ile menarş yaşları karşılaştırıldığında, VKİ ile menarş yaşı arasında negatif korelasyon saptandı; VKİ arttıkça menarş yaşı erken olmaktaydı ($p = 0,019$).

JIA'lı erkek hastaların testis gelişim evrelerindeki ortalama yaşları normal Türk erkekleri ile karşılaştırıldığında evre 1 ve evre 5 testis gelişimi geri saptandı (p=0.003). JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evreleri normal populasyon değerleri ile karşılaştırıldığında pubik kıllanma gelişimi geri olarak saptandı(p=0.004). JIA'lı erkek hastaların spermarş yaşına bakıldığında yaş ortalaması 13.5±1,39 yaş olarak hesaplandı. Üç erkek hastada geç puberta tespit edildi. Tüm hastalarımız dikkate alındığında geç puberte sıklığı %4.1, sadece erkek hastalarımız arasında ise geç puberte sıklığı %10 olarak saptandı. Bu hastaların üçünde JIA tipi sistemik JIA idi. Bu 3 hasta da metotrexat ve kortikosteroid tedavisi alıyordu, bir tanesi ek olarak anti-TNF almaktaydı. Üç hastada pulse steroid almıştı. Bu hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,66 yıl ve tedavi süresi 5,6 yıl idi. Her 3 hastanın boy persantili 3.persantilin altındaydı.

Sonuç

Kronik hastalıkların geç puberteye yol açtığı bilinmektedir fakat kronik hastalıklardaki geç puberte sıklığı bilinmemektedir. Her bir kronik hastalık için geç puberte insidansının daha ileri araştırmalara gereksinimi olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada JIA'da geç puberte sıklığı %4.1 ile normal popülasyona göre yüksek olup bu fark özellikle erkek cinsiyette daha barizdir. JIA'lı kızlarda ise menarş yaşı 12.83 yaş olup normal popülasyondan ileri saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: juvenil idiyopatik artrit, puberte, menarş, geç puberte

SUMMARY

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), is the most common rheumatologic disease of childhood. It is known that pubertal development and growth is delayed in patients with chronic diseases. The impact of JIA on pubertal development is known since JIA is a chronic systemic disease and high doses of NSAID, steroid and immunosuppressant drugs must be used. It is observed that few studies have considered the timing of pubertal events in patients with JIA. In JIA patients the relationship between puberty and disease subtype, duration, use of drugs (especially steroid) and activity status is important.

Aim

In our study we aimed to determine the impact of the disease and the drugs used on pubertal development and growth in JIA.

Patients and Methods

This study was carried out in Goztepe Training and Research Hospital, Pediatric Rheumatology outpatient clinic. We included age at 8 years or above for girls and 9 years or above for boys diagnosed with JIA according to ILAR diagnostic criteria and routinely followed up by our rheumatology clinic since the start of the disease and other chronic diseases (malabsorption, malnutrition, chronic respiratory diseases, chronic heart diseases, chronic renal diseases, chronic gastrointestinal diseases, metabolic diseases, endocrinopathies, other chronic inflammatory diseases and psychological disorders) were excluded in this study. 72 children with JIA (30 male and 42 female) were included. Weight and height measurements were made by using standard devices and body mass indexes were calculated. Pubertal stages were assessed according to the methods of Tanner-Marshall by one clinician. Breast development (telarche stages 1-5) in girls, testis volume (genital stages 1-5) in boys and pubic hair (pubic hair stages 1-5) in both sexes were assessed. Menarcheal ages were recorded. The onset of puberty was recorded as the age of telarche stage 2 for females and at testis volume equal to 4ml for males. The results were compared with normal Turkish population.

The evaluating findings of the study, SPSS (statistical package for social sciences) program for statistical analysis was used. The evaluating data of study, the chi-square test and ANOVA test was used for the comparison of qualitative data together with descriptive statistical methods (average, standard deviation, frequency). Results are assessed in 95% confidence interval, and significance level $p < 0.05$.

Results

We found no significant difference in mean age of telarche stages between patients and normal Turkish girls. Mean age at the onset of puberty of girls with JIA is compatible with normal Turkish population. There was only one case with telarche stage 3 under 8 years old (precocious puberty). The incidence of precocious puberty was 1,38 % in our study. The case was polyarticular JIA and received methotrexate, salazopyrine, corticosteroid and anti-TNF therapy. We found no significant difference in mean age of pubic hair stages between female patients and normal Turkish girls. The mean age at menarche of the patients was $12,83 \pm 1,05$ (10-14 years). The mean age at menarche of patients were found to be significantly higher than the mean age at menarche of normal Turkish population. The menarcheal age of patients treated with steroid was not significantly different than who hadn't received steroid. The menarcheal age was significantly later in patients with remission with drugs when compared to normal Turkish population. The menarcheal age wasn't later in patients with remission without drugs. There found no significant relation between subtype of disease and menarcheal age. A negative correlation was found between menarcheal age and body mass index values of the patients; when BMI increases menarcheal age decreases.

When mean age of genital stages of boys with JIA were compared with normal Turkish boys, there found genital stage 1 and 5 delayed. We found pubic hair stages of male patients were delayed. We found mean age of spermarche was $13,5 \pm 1,39$ years. There found delayed puberty among 3 male patients. The incidence of delayed puberty was 4,1% among all patients and 10% among only male patients. The JIA subtype of these three patients was systemic JIA. All three patients received

methotrexate and corticosteroid therapy, additionally one of them used anti-TNF. All of them got pulse steroid. Their mean age at disease onset was 7,66 years and disease duration was 5,6 years.

Conclusion

It is known that almost any chronic diseases in childhood will lead to delayed puberty but its incidence associated with chronic diseases is unknown. We think that the incidence of delayed puberty in every chronic illness needs further investigation. In this study, the incidence of delayed puberty in JIA is higher than normal population and the menarcheal age of female patients were higher than normal Turkish population.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, puberty, menarche, delayed puberty

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığı olup etiyolojisi kesin bilinmemektedir. JİA' li hastaların %20' sinde erişkin yaşta da hastalık devam etmektedir (1). Kronik eklem tutulumu ile seyretmekle beraber artrit dışında ateş, döküntü, nefrit, kardit, üveit gibi eklem dışı bulguların da görüldüğü sistemik bir hastalıktır. Tanı için patognomonik bulgular ve spesifik laboratuvar testleri yoktur. JİA tanısı temelde klinik bulgulara dayanarak Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine veya ILAR kriterlerine göre diğer olası nedenler dışlanarak konulur.

Kronik sistemik bir hastalık olan JİA'in tedavisinde; akut dönemde enflamasyonu kontrol altına almak, ağrıyı azaltmak, deformiteleri önlemek ve eklem fonksiyonlarını korumak, uzun dönemde ise hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını azaltmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, rehabilitasyon ve ailenin eğitilmesi amaçlanır.

Kronik hastalıklarda puberte gelişimi ve büyümenin geri kaldığı bilinmektedir. Kronik sistemik bir hastalık olan JİA'in puberte gelişimi üzerine olan etkisi bilinmektedir. JİA'da inflamatuvar aktivite, hastalığın subtipi, tedavi (özellikle kortikosteroid) ve malnütrisyon GH- IGF-1- IGFBP sisteminde defektlere yol açarak puberte gecikmesi ve büyümenin duraklamasına yol açabilir (119-121). Birçok çalışma JİA'lı hastalarda glukokortikoid tedavi ve hastalığın subtipinin büyüme üzerine olan etkilerini göstermiştir (122). Fakat puberte gelişimini değerlendiren çok az çalışma vardır (123).

Çalışmamızda kronik bir hastalık olan ve uzun süre yüksek doz NSAİİ, steroid, immunsupresif ilaçlar kullanılmak zorunda kalınan bir hastalık olan Juvenil idiopatik artritli hastalarda puberte gelişimi ve büyümenin nasıl etkilendiği araştırılmak amaçlanmıştır. Ülkemizde bu alanda çok az araştırma yapıldığı gözlemlenmesi üzerine klinik olarak, JİA'lı çocuklarımızda puberte ve büyümenin hastalığın tipi, süresi, kullanılan ilaçlar (özellikle steroid), hastalığın aktiflik durumu ile ilişkisini araştırmak istedik.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT

Juvenil idiyopatik artrit (JiA) çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıklardan biridir. Eklemlerde sinovit, efüzyon, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Juvenil idiyopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır (1,2). En önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Körlük ve eklemse sakatlığa yol açması önemli morbiditeleridir ve sekonder amiloidoza neden olarak mortaliteye yol açabilir.

Epidemiyoloji

Çocukların %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde süregelen artrit gelişir. Juvenil idiyopatik artrit sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans 9,2-25/100.000 prevelans ise 12-113/100.000 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JiA prevelansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (3).

Genel olarak JiA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Oligoartiküler tipte kız/erkek oranı 3:1'dir. Poliartiküler tip kızlarda 2-8 kat daha fazla görülmektedir. Sistemik başlangıçlı JiA'de ise cinsiyet farkı yoktur (4).

JiA en sık 1-3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu grubu en sık oligoartritli kız çocukları oluşturmaktadır. İkinci sıklık ise 9 yaşlarında olmaktadır. Bu grupta kız ve erkekler eşittir, ancak erken ankilozan spondilit nedeniyle erkekler rölatif olarak fazladır. Sistemik form her yaşta olabilmekle beraber 5 yaş altında daha sık görülür. JiA'in yenidoğan döneminde de başlayabileceği bildirilmektedir (5).

Hastalığın Çinliler ve Siyahlar arasında nadir, Amerikan yerlilerinde daha sık olduğuna dair çalışmalar vardır (6).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JiA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken, buna karşın gelişmekte olan ülkelere bu grup çok nadiren ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, bize benzeyen ülkelere en sık görülen JiA tipi ise entezitle ilişkili artrit ve poliartiküler JiA olmaktadır (7, 8).

Etyopatogenez

JİA'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travma da etiyolojide önemli rol oynamaktadır. Hastalık enfeksiyonla ya da postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, Parvovirüs B19, Rubella, Kabakulak, Hepatit B, Ebstein-Barr virüs ve Mikoplazma enfeksiyonunu izleyerek söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Özellikle düşme sonrası oluşan oligoartrit hasara bağlı yeni otoantikörlerin ortaya çıkmasına bağlanabilir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belirli doku gruplarının varlığıdır. Bu başlık altında en çok sözü edilenler ise HLA B-27 ve HLA DR-4'tür.

Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2'ye ayrılır. JİA'da baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyarak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör α) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucu ise hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuvar olaylar başlamaktadır. Eklemde oluşan inflamatuvar etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit, villöz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Süregenleşmiş enflamasyon sonucu oluşan sinoviyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır (7, 9).

Çocukluk Çağı Artritlerinin Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması

Üç farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Bunlar, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Uluslararası Romatoloji Birliği'dir (ILAR).

ILAR kriterleri; 1994'de ILAR kongresinde EULAR ve ACR sınıflandırmalarındaki karışıklıkları gidermek, uluslararası geçerliliği olan daha homojen bir sınıflandırma yapmak üzere pediatrik romatologlar bir araya

gelmiştir. Yedi ayrı alt grubu olan birbiriyle içice girmeyen ILAR kriterleri kabul edilmiştir (11). Kronik ve romatoid terimleri elimine edilmiştir. 1997'de Juvenil idiopatik artrit teriminin kullanımını kabul görmüştür.

Juvenil Idiopatik Artritler yedi alt gruba ayrılmıştır. Tanı için artrit en az 6 hafta sürmesi ve SLE, ARA, septik artrit, neoplazi, immun hastalıklar ile ayırdedici tanısı yapılmış olmalıdır.

1.Sistemik artrit:

Kesin tanı: a.En az iki hafta süren ateş

b.Non-fikse eritematöz döküntü

c.Artrit

Olası Tanı : Eğer artrit yoksa üstteki 1. ve 2. kriterlerle birlikte aşağıdaki ikisi ile olası tanı konulmaktadır.

a.Generalize lenf nodu büyümesi

b.Hepatomegali veya splenomegali

c.Serozit

2. Romatoid faktör (-) Poliartrit: Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla eklemden artrit ve RF (-).

3. Romatoid faktör (+) Poliartrit: En az iki pozitif romatoid faktörün yanı sıra ilk altı ayda beş veya daha fazla eklemden artrit.

4. Oligoartrit: Hastalığın ilk altı ayında dört veya daha az eklemin tutulumu ile tanı konulur.

5. Uzamış Oligoartrit: Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklemin altı aydan sonra kümülatif olarak 5 veya daha fazla eklemin tutulumu ile tanı konur

6. Entesit ile ilişkili artrit : Artrit ve entesit, veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisi ile tanı konur .

a. Sakroiliak eklem hassasiyeti

b. Enflamatuar spinal ağrı

c. HLA - B27 pozitifliği

d. Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobi ile birlikte anterior uveit.

e. 1. derece veya 2.derece akrabalarda aşağıdaki hastalıklara ait pozitif aile hikayesi

- (1)Anterior üveit
- (2)Spondiloartropati
- (3)Enflamatuvar barsak hastalığı

7. Psöriatik artrit: Artrit ve psoriasis veya artrit ve ebeveynin veya çocuklarda psöriasis'e ait aile hikayesine ek olarak;

- a.Daktilitis veya
- b.Tırnak anomalileri ile tanı konur.

Sistemik JİA (Still Hastalığı)

Yüksek intermitan ateş ve diğer organ sistemlerinin tutulumu ile karakterizedir. Tüm JİA vakalarının %10- 20 sini oluşturur. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Çoğunlukla 5 yaş öncesinde başlar ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Eklem tutulumundan çok eklem dışı bulgular ön plandadır. Sistemik bulgular ile artrit'in ortaya çıkışı arasındaki en uzun dönem 10 yıl olabilir(4). Sistemik başlangıçlı JİA'nın en belirgin özelliği sıçrayıcı tipte olan yüksek ateştir. Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39,5 dereceye kadar yükselir ve hızla normale düşer. En az 2 hafta devam etmesi gerekir, bazen aylarca sürer. Ateş günün herhangi bir saatinde olabilir ancak sıklıkla akşamları ve döküntü ile birlikte olur. Bu çocuklar ateşleri çıktığında oldukça toksik görünmelerine rağmen afebril olduklarında çok iyidirler. Hastaların çoğunda ateşle beraber vücudun herhangi bir bölümünde çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, 2-5 mm çapında döküntüler ortaya çıkar. Koebner işareti pozitif olabilir. Hastaların çoğuna yakın bölümünde belirgin miyalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli epizot sırasında görülebilir. Bu belirtiler ateşin düşmesi ile geriler. Ateş ve döküntü ile birlikte bu hastalarda hepatosplenomegali, lenfadenopati, perikardit, myokardit ve diğer serözit bulguları olmaktadır(4,12). Çoğu hastada hastalık başladıktan birkaç ay sonra persistan artrit bulguları gelişir. Çoğunlukla hem küçük hem de büyük eklemleri tutan poliartrit görülür. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartriküler tipten

ayırt edilemez. Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinoviyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistemi tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir (13). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. (7, 9).

Sistemik JİA'li hastalarda belirgin lökositoz vardır. Bu sayı bazen 100.000/mm³'ü aşabilir. Belirgin sola kayma vardır. C-reaktif protein (CRP), ferritin, C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda belirgin olarak normositik-normokrom ya da mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Belirgin anemi hastaların % 40'da görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, inefektif eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA'luların tamamında ANA ve RF negatiftir. Eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz reaktanı olan ferritin belirgin olarak artmıştır. Yüksek sedimentasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde siktir. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS veya Hemofagositik sendrom) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak, orta/ağır DIC (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülür. Hastalarda süregen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur. Tedavi genellikle destekleyicidir. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları akut kanama durumlarında verilir. Karaciğer

fonksiyonları bozuk olduğu için K vitamini etkisizdir. Hastaların çoğu intravenöz yüksek doz kortikosteroide 24-48 saatte dramatik olarak yanıt verir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin A 5 mg/kg iv veya 8 mg/kg oral yoldan verilebilir. Ancak siklosporin A tüm laboratuvar bulguları normale dönene kadar başlanmamalıdır. Enfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen MAS'lı hastalarda IVIG yararlı olabilir. (7, 9 ,14)

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. Ancak nadir de olsa superior oblik tenosinovitle beraber görülebilir. Bu durum Brown sendromu olarak adlandırılır. Ancak yine de yıllık kontrol mutlaka yapılmalıdır (15, 16).

Amiloidoz Amerika'da nadir görülmesine rağmen, Avrupa'da %5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1991 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir (10). Biriken amiloid AA tipindeki amiloiddir.

Büyüme gelişme ve seksüel gerilik sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. JİA'larda mortalite oranı Amerika'da %1'in altındadır. Ancak sistemik JİA'larda 15 yıllık sağkalım %86'yı geçmemektedir (7,9).

Oligoartriküler JİA

JİA' lı vakaların %40-60 kadarı oligoartrikuler formdadır. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Çoğunlukla 6 yaştan küçük kızlarda görülür. Sıklıkla 1– 3 yaşlarında görülür. Oligoartriküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir:

a. Persistan oligoartriküler JİA : 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

b. Uzamış (extended) oligoartriküler JİA : 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı giderek 5'i aşarsa hasta bu gruba alınır (7, 17).

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasına göre oligoartriküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmasına göre 2 alt gruba ayrılmaktaydı. ILAR sınıflaması ölçütlerinde sözü edilen oligoartriküler form erken tipe uymaktadır. Geç başlangıçlı olan, yani 6 yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarda daha sık

görülen, alt ekstremitede, özellikle kalçalarda, genellikle asimetrik artrit yapan ve sık olarak HLA B27 ilişkisi gösterilebilen alt grup, oligoartriküler başlığı altından alınıp entezit ile ilişkili artritler grubuna sokulmuştur. Bunun nedeni bu grupta izlem sırasında seronegatif spondiloartropati özellikleri taşıyan tabloların gelişmesidir.

Oligoartriküler JİA, ABD ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (%35-40). Buna karşılık Türk JİA popülasyonunda bu forma daha az rastlanmaktadır (%16).

Hastaların tümünde RF negatiftir, %70 kadarında ANA pozitif bulunur. Daha çok alt taraf eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ayak bileği hastalığa katılırken kalça tutulumu çok nadirdir. Alt ekstremit eklemleri yanında üst ekstremitenin büyük eklemleri de tutulabilir. Küçük eklemlerde nadiren artrit görülebilir. Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisinin gelişebileceğinin habercisi olabilir. Bazen sadece tek eklem tutulumu da olabilir. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (7, 17).

Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemde çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama dörtte birinde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir. Ancak elimizde göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı vardır. Bu çocukların %95'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu ilişki gösterildiğinden beri üveite bağlı ciddi görme kaybı anlamlı olarak azalmıştır. Türk JİA'li hastalarda üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerine göre daha azdır (7,18, 10, 19,20).

Genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arası belirgin uzunluk farkı görülebilir.

Poliartriküler JİA

Poliartiküler JIA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemde artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (21). Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaşlarında yoğun

olarak görülür. Başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Sistemik bulgular (ateş, yorgunluk, hafif kilo kaybı) eşlik edebilir ancak bunlar sistemik başlangıçlı JIA'daki kadar şiddetli değildir. Artrit, simetrik olmaya eğilimlidir ve genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemleri tutar. El ve ayağın küçük eklemleri erken ya da geç dönemde tutulabilir. Servikal bölge ve temporomandibular eklem sıklıkla tutulur. Bu gruptaki olgular RF pozitif ve RF negatif olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.

a.Seropozitif poliartiküler JIA: Bu grup JIA'ların %5-10'unu oluşturur. Bu alt grup erişkin RA'nın çocuklardaki karşılığıdır. RF pozitif bulunur. Özellikle kızların hakim olduğu geç çocukluk ya da adölesan çağındaki toplulukta görülmektedir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Bu gruptaki çocuklarda, erişkin romatoid artrite benzer şekilde romatoid nodüller ve erken başlangıçlı eroziv sinovit sık görülür. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. HLA DR4 sıklığı artmıştır (10). Bu hastaların hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında da ANA pozitifdir.

b.Seronegatif poliartiküler JIA: Bu grup JIA'ların %20-30'unu oluşturur. Seronegatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Poliartritlerin bu alt grubunda RF negatiftir ve genellikle diz, el ve ayak bilekleri ile küçük eklemler simetrik olarak tutulmaktadır. Kalça eklemi tutulabilir ve önemli bir sakatlık nedenidir. Hastalık kronik gidiş gösterse de destrüksiyon çoğunlukla görülmez. Romatoid nodüller nadirdir. Bu hastaların yaklaşık %25'inde ANA pozitif olabilir. Dominant HLA grubu HLA-DR1 ve HLA-DPw3'tür. Poliartiküler tipte sistemik bulgular olabilir ancak sistemik başlangıçlının aksine akut değildir ve persistans göstermez. Düşük derecede ateş, hafif orta derecede hepatosplenomegali ya da lenfadenopati görülebilir. Ekokardiyografide az miktarda perikardial efüzyon saptanabilir ancak klinik bulgu verebilecek bir efüzyon hiçbir zaman olmaz. Kronik üveit vakaların %5'inde gelişir(4,10). Poliartriküler tip JIA'de genellikle süregen enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak

yükseklik olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla normale döner(7, 9).

Entesitle İlişkili Artrit

Bu grupta yer alan hastalar özellikle son 20 yıldan bu yana pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşımaktadırlar. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip 2 oligoartriküler JİA, geç başlangıçlı JKA, SEA (seronegatif entesopati ve artropati) sendromu, HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondiloartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada entezitle ilişkili artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit ya da iltihaplı barsak hastalığına spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır. Batı serilerinde %15-20, ancak ülkemizde %30-40'lara varan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

EİA çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif olması, entesopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitif olarak saptanır (7, 9).

Entesopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşıl tendonu etkilenir. Çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Fakat entesopati sadece juvenil spondiloartropatlere özgü bir bulgu değildir. Diğer JİA'lerde hatta SLE'de bile görülebilir. Ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşi'nin gidişi sırasında da hastaların ortalama %11'inde entesopati ve spondiloartropati kliniği görülebilmektedir.

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitteye yerleşen, asimetric ve oligoartriküler tiptedir. Oligoartriküler JİA'dan ayıran en önemli farkı ise kalça eklemının de çok sık olarak etkilenebilmesidir. Tutulan eklemler ayak bileği, kalça, diz ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Eklem tutulumu NSAİ ilaçlara hızla yanıt verir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır.

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliğidir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık yinelemeler ile sürer. Hastalık başlangıcında EİA ya da benzer tanı alan hastaların %90'ının 10 yıl sonra ankilozan spondilite dönüştükleri farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan ötürü EİA'in aslında juvenil spondiloartropatilerin erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil, spondilitler içinde değerlendirilmesini öneren araştırmacılar vardır.

Akut semptomatik üveit entezitle ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir (10, 15, 16, 19).

TANI

JİA tanısı tamamı ile klinik ölçütlere göre yapılır. Tanı, sıklıkla ILAR(İnternational League of Associations for Rheumatology) kriterlerine göre konur. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Laboratuvar testlerinde enflamasyona bağlı değişiklikler görülür ancak diyagnostik değildir. Klinik bulgularla birlikte laboratuvar testleri, tanıyı desteklemekte yardımcıdır. Laboratuvar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır.

TEDAVİ

JİA'lı çocukların tedavisindeki amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltarak normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (22).

Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisindeki Amaçlar

1.Akut Dönemde:

- Ağrıyı azaltmak
- İnflamasyonu baskılamak
- Eklem fonksiyonlarını korumak
- Deformiteleri önlemek

2.Kronik Dönemde:

Normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak
Rehabilitasyon
Aile eğitimi
Hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını azaltmak

Tedavi, hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın fonksiyonunu koruyabilmesine, eklem hasarına göre planlanır.

Tedavide tüm romatizmal hastalıklarda kullanılması önerilen piramit şeması kullanılabilir. Çocukluk çağı romatizmalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar 5 ana başlık altında toplanır (tablo 1). JIA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır. Bu nedenle Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) JIA tedavisinde önemli 1. basamak ilaçlardır. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde emniyetle kullanılır. Belirli bir sürede yeterli yanıt alınamayan vakalarda 2. basamak ilaçlar eklenir.

Tablo 1: Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında kullanılan ilaç grupları

1. Birinci basamak ilaçlar (NSAİİ)
2. İkinci basamak (yavaş etkili) ilaçlar
3. Kortikosteroidler
4. İmmun baskılayıcı ilaçlar
5. Biyolojik immün değiştiriciler

BİRİNCİ BASAMAK İLAÇLAR

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Başlangıçta tedavide aspirin veya NSAİİ kullanılmaktadır. Aspirin çocuklarda Reye sendromuna yol açabileceğinden ve çeşitli yan etkilerinden ötürü artık eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Çocuklarda en sıklıkla kullanılan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar öncelikle 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaktadır. Çoğu oligoartrit yalnızca NSAİİ tedavisine dramatik yanıt verir. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etkiyle ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antiinflatuar etki gösterirler. Yüksek dozlarda siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler. Ayrıca fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerinin oluşumunun engellenmesi ve inflamatuvar sitokinlerin haberci RNA'larının transkripsiyonunu engelleyerek

antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Tedavinin ilk 1-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Ancak antiinflamatuvar yanıt 1-3 ay kadar uzun sürebilir. Yan etkileri anoreksi, gastrit, gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. Gastrik yan etkileri azaltmak amacıyla yiyeceklerle alınmalı, sukralfat, misoprostol, antiasit ve histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİİ alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralarla takip edilmelidir (7, 9, 22, 23). Tablo II' de en sık kullanılan NSAİİ ilaçların doz ve kullanım aralıkları verilmiştir.

Tablo II: Çocukluk çağında kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kullanım dozları

İlaç adı	Doz (mg/kg/gün)	En üst doz(mg/gün)	Kullanım aralığı
<u>Salisilatlar</u>			
Asetil salisilik asit	80-100 mg/kg/gün	4900 mg/gün	2-4 doz/gün
<u>Propionik asit türevleri</u>			
Naproksen	10-20 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz /gün
İbuprofen	30-40 mg/kg/gün	2400 mg/gün	3-4 doz/gün
Ketoprofen	2-4 mg/kg/gün	300 mg/gün	3-4 doz/gün
<u>Asetik asit türevleri</u>			
İndometazin	1.5-3 mg/kg/gün	200 mg/gün	3 doz/gün
Tolmetin	20-30 mg/kg/gün	1800 mg/gün	3-4 doz/gün
Sulindak	4-6 mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
Diklofenak	2-3 mg/kg/gün	150 mg/gün	3 doz/gün
<u>Oksikamlar</u>			
Piroksikam	0.2-0.3mg/kg/gün	20 mg/gün	1 doz/gün

İKİNCİ BASAMAK İLAÇLAR (Yavaş Etkili Antiromatizmal İlaçlar)

Tüm JIA'lı hastaların yaklaşık olarak 2/3'ü tek NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermezler. NSAİİ'lardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutulan ve eklem fonksiyonları ileri derecede bozulan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar terimi de kullanılmaktadır (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Uzun etkili ajan

seçiminde, sistemik ve poliartiküler tipte özellikle metotreksat yeğlenmekte; oligoartiküler tip, JpsA ve EİA'lerde ise sülfosalazin kullanılmaktadır. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç metotreksattır (24). Kullanılabilecek uzun etkili ilaçlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Metotreksat: Dihidrofolat reduktazı inhibe ederek folik asidin aktif koenzim formu tetrahidrofolik asite (FH4) dönüşümünü engeller; dolayısıyla bir vitamin antagonisti gibi davranır (25,26). Yukarıda anlatılan ilaçlara yanıtın alınmadığı sistemik, destrüktif poliartrit ve psöriatik artrit durumlarında tedaviye metotreksat eklenebilir. Bulantı, kusma, diyare, oral ülser, kemik iliğinin baskılanması, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkiler 1 mg/kg/gün folinik asit kullanılarak azaltılabilir. Hepatit, karaciğer fibrozu, fertilitenin olumsuz etkilenmesi gibi yan etkiler ilaç kesildikten kısa bir süre sonra düzelir. Hastalar bu yan etkilerden dolayı rutin olarak karaciğer fonksiyon testleri, albümin seviyesi, protrombin zamanı ve tam kan sayımı açısından yakın izlenmelidir (27, 28).

Sulfasalazin: Özellikle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritlerde sulfosalazinin etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yukarıda anlatılan NSAİİ'lara ek olarak 5-lipoksigenazı inhibe ederek, lökotrien sentezini de engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Yan etkileri, alerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikayetler, geriye dönüşlü oligospermi, hepatik ve renal toksisitedir (7,9). Aktif sistemik JIA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabileceğinden bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (25).

Daha önce kullanılmakta olan altın tuzları, D-penisilamin ve hidroksi klorokin gibi uzun etkili ilaçlar artık kullanılmamaktadır.

Tablo III: JİA tedavisinde kullanılan uzun etkili ilaçlar

Adı	Dozu	En üst doz	Kullanım Aralığı
Sulfosalazin	50 mg/kg/gün	2000 mg/gün	2-3 doz/gün
Metotreksat	10 mg/m ² /hafta	30 mg/m ² /hafta	Haftada bir
Altın tuzları	0.75-1 mg/kg/hafta	50 mg/hafta	Haftada bir
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
D-Penisilamin	10 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz/gün

GLUKOKORTİKOİDLER

Antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri nedeni ile JIA tedavisinde kullanılırlar. NSAİİ'lerden farklı olarak hastalığın doğal gidişini değiştirmezler. Fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumu dolayısı ile prostoglandin, tromboksan ve prostasiklin oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskırlarlar. Bu şekilde arasidonik metabolizması sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da engellerler. Hücresel etkileri arasında makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonlarını antagonize etme, endotelial hücrelere nötrofil adezyonunu ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etme, vasküler permeabiliteyi azaltma, fibroblast ve T hücrelerinin fonksiyonlarını ve proliferasyonlarını baskılama yer alır.

Oral kortikosteroidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar köprü tedavisi olarak, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveitin tedavisinde kullanılmaktadır.

Kortikosteroidlerin JIA tedavisindeki rutin kullanımları yüksek doz oral steroidler (1-2mg/kg/gün prednison), düşük doz oral steroid (< 0.5 mg/kg/gün), intravenöz pulse (30mg/kg/doz, maksimum 1 gr/gün metilprednisolon 1-5 gün süreyle) şeklinde olabilir. 5 günden fazla steroid kullanıldığında adrenal aks supresyonu söz konusu olduğu için ilaç dozu azaltılarak kesilmelidir(22). Doz azaltılırken bir NSAİİ ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaç ile birlikte kullanılmalıdır. Uzun

sürelili kullanımlarda ilaç her 10 günde bir %10 olacak şekilde 3-6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağılı olarak büyüme geriliğı, glikoz intoleransı, şişmanlık, hirsutizm, osteopeniye bağılı patolojik kemik kırıkları ve vertebral kolaps, oküler katarakt oluşumu, hiperlipidemi, hipertansiyon, immunsupresyon, psikişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Bütün bunlara rağmen glukokortikoidler JIA tedavisinde çok etkili olan ilaçlardır (29).

İntraartiküler Kortikosteroidler: Depo glukokortikoidler doğrudan eklemin içine enjekte edilebilmektedirler. Bu yaklaşım NSAİİ'lara yanıt vermeyen sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JIA' lı hastalarda kullanılabilir (29-31). Üç aylık bir dönemde tek eklem üç defa triamsinolon hecasetonide 20-40 mg ile oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir. İntraartiküler kortikosteroid kullanımı için başlıca kontrendikasyonlar enfeksiyon, protez, artroskopi veya cerrahi girişim uygulanmış olması, harap olmuş eklem ve hipersensivitedir (31).

SİTOTOKSİK İLAÇLAR (İMMUN BASKILAYICI İLAÇLAR)

JIA tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar, dozları ve kullanım endikasyonları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. JIA tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar

Adı	Dozu	Kullanım alanı
Siklosporin-A	3-5 mg/kg/gün	Makrofaj aktivasyon sendromu
Azatiyoprin	0.5-2.5 mg/kg/gün	Dirençli sistemik JIA
Siklofosfamid	0.5-2 mg/kg/gün	JIA'da kısıtlı, özellikle SLE'de
Klorambusil	0.1-0.2 mg/kg/gün	Amiloidoz

BIYOLOJİK İMMUN DEĞİŞTİRİCİLER

İntravenöz immunglobulin (İVİG):

Yüksek doz İVİG tedavisi hem çocuk hem de erişkin yaş hastaların otoimmün hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG' in kesin biyolojik etki mekanizması bilinmemekle birlikte fagositer hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği ve böylece otoimmün komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir (30). Ek olarak eksojen verilen İVİG, B hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve immunglobulin yapımını baskılar, ayrıca CD4+/CD8+ hücrelerin oranını değiştirebilir, proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salgılanmalarını düzenler (29).

Çalışmalarda İVİG' in dirençli sistemik JIA olgularında sistemik semptomların kontrol altına alınmasında yarar sağladığı gösterilmiştir. Poliartiküler JIA'lı hastalarda da oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Dozu 1.5-2 gr/kg olup ayda 1 kez, 6 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. Pahalı bir tedavi yöntemidir (22).

Anti-TNF Tedavi:

Bu konuda en çok dile getirilenler TNF bağlayıcısı olan etanersept ve infliksimabdır. Bu iki ilacın etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu ilaç ülkemizde henüz yeni kullanıma girmiştir (7,9). Anti-TNF ilaçlar özellikle metotreksata yanıtız sistemik ve seronegatif poliartiküler JIA olgularında tedaviye eklenmektedir. Anti-TNF ilaçlar RA'ın klinik bulgu ve semptomlarının etkili bir şekilde baskılanmasında, sakatlığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin arttırılmasında, eklem harabiyetinin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda Anti-TNF tedavisinin JIA'lı hastalarda büyüme üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (32). Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler açısından güvenilirlik önemli bir konudur. Anti-TNF ilaçların yan etkilerini; enfeksiyonlar (genel ve fırsatçı) ve enfeksiyon dışı bulgular (demiyelinizan hastalık, lupus benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği, lenfoma gibi maligniteler...) olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Anti-TNF monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab) ve solubl TNF reseptörleri (etanersept, onersept ve lenersept) hem solubl hem de membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve böylece onların fonksiyonlarını bloke etmelerine karşın etki mekanizmaları açısından aralarında önemli farklar olduğu gösterilmiştir.

Anti-TNF monoklonal antikorlar sadece TNF- α 'yı bağladığı için TNF- α ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskırlar. Solubl reseptörler ise TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α (LT- α) veya eski adıyla TNF- β 'yı da bağrlar. Olasılıkla LT- α 'nın majör rol oynadığı bilinen juvenil idiyoPATİK artrit (JİA) tedavisinde etanerseptin etkili olmasında bu özellik önemlidir (33). Klinik çalışmalarında, JİA'in tedavisinde sadece etanerseptin etkili olduğu gösterilmiştir (34,35). Etanersept genelde haftada iki kez 0,4 mg/kg/doz subkutan veya 0,8 mg/kg/doz haftada bir kez subkutan olarak uygulanır.

Fizik Tedavi ve Egzersiz: Eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması mümkündür. Çocuklar mümkün oldukça aktif tutulmalıdır. Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir(36).

Cerrahi Tedavi: Çocuklarda nadiren cerrahi tedavi gerekir. Sinoviyektomi bazen yararlı olabilir. Ciddi eklem deformiteleri olan hastalarda büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir.

II. 2. PUBERTE

Pubertede oluşan ana fiziksel değişlikleri; birincil cinsel özelliklerinin olgunlaşması (gonadlar ve genital organlar), ikincil cinsel özelliklerinin ortaya çıkması (seksüel kıllanma, kızlarda göğüs gelişimi, erkeklerde ses kalınlaşması), vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması ile kızlarda menstürasyonun, erkeklerde spermatogenezin başlaması oluşturur (37, 38).

II.2.1. Pubertenin Nöroendokrin Özellikleri

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalarla kontrol edilmektedir. HHG aksdaki aktivite yeni kazanılan bir fonksiyon olmayıp mevcut fonksiyonun yeniden reaktive olmasıdır. Hipotalamohipofizer portal sistem, Hipotalamik Gonadotropin Salgılatıcı hormonun (GnRH) hipofizdeki gonadotroplara ulaşması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren çalışır duruma gelir. Hipotalamus-hipofiz eksenini aktiveleştikten sonra gonadlar hipofizer gonadotropinlerin etkisi altına girerler. Doğumda gonad hormonları ve

gonadotropinler her iki cinste de pubertal düzeydedir (mini puberte) ve gonadotropinler yaklaşık 2-3 yaşlarına dek pikler gösterebilir. Bu aktivite gerçek puberte ile karıştırılmamalıdır (39).

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 (40-43). 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(44,45).

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 (46,47). 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 (46,48,49)

II.2.2. Pubertedeki Hormonal ve Metabolik Değişiklikler

Puberte, seksüel farklılaşmanın ve HHG aksın ontogenezinin artarak devam ettiği ve tam bir seksüel olgunlaşmanın tamamlanması ile sonuçlanan bir durumdur (46). Bu süreç pubertede GnRH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artma ve SSS'deki değişiklikleri içerir. GnRH hipofizer gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sırayla artışını başlatan ve düzenleyen hormondur. Bunun sonucu olarak seksüel olgunlaşma ve fertiliti meydana gelir.(50)

II.2.2.1.Hipotalamik Gonodotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

İnsanlarda ve insan olmayan primatlarda gonadotropin sekresyonunu kontrol eden nöral komponent, arkuat bölgeyi de içermek üzere medial bazal hipotalamustadır (51). Çevirici GnRH nörosekretuar nöronları sayıca azdır (yaklaşık 1500-2000) ve dağınık durumdadır. Spesifik bir nükleusta değildir fakat fonksiyonel olarak bağlantılıdır.

GnRH daha büyük öncü bir proteinin parçası olarak sentezlenen 10 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur (52). Geni 8. Kromozomun kısa kolunda yer alır ve 4 ekzon ve 3 intron içerir (53).GnRH'nu oluşturan nöronlar primitif olfaktör plaktan köken almakta ve daha sonra mediyal bazal hipotalamusa göç etmektedirler (40). Bu göçün kontrolünü X kromozomunda yer alan KAL-geni sağlamaktadır. KAL-geni mutasyonları Kallmann sendromuna (anosmi ya da hiposmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizm) neden olmaktadır (54).

GnRH median eminesteki akson sonlanmalarından epizodik boluslar halinde hipotalamik-hipofizer portal dolaşımın primer pleksusuna salınır. Daha sonra bu hormon portal damarlar aracılığıyla anterior pitiüiter beze iletilir. GnRH hem folikül uyarıcı hormon (FSH) hem luteinleştirici hormon (LH) salınımı için gereklidir.

İnsanlarda GnRH pulse oluşturucusu üzerinde gamaamino-bütirik asid (GABA), opioit peptidler ve corticotropin-releasing hormon (CRH)'nın inhibitör etkileri ve uyarıcı aminoasitler (glutamat, melatonin, nöropeptid Y) ve adrenerjik yolakların uyarıcı etkileri en iyi gösterilmiştir. GnRH pulse jeneratörü ayrıca astroglial büyüme faktörlerinin etkisi altındadır (43). Bundan dolayı HHG aks gonadal steroidler, inhibin, aktivin, follistatin tarafından etkilenmektedir ve çeşitli intrinsik stimuluslar, çevresel faktörler ve işaretler oluşturan karmaşık nöral etkilenme olmaktadır. İnvitro çalışmalar göstermektedir ki, GnRH pulse'nın oluşturulması GnRH nörosekretuar nöronal ağın intrinsik bir özelliğidir ve diğer faktörler GnRH nöronunun gerekli otoritmisitesini düzenlemektedir (58-60).

II.2.2.2. Gonadotropinler

Folikül stimüle eden hormon (FSH) ve Luteinize hormon (LH) hipofizden salınan, 2 subüniği olan hormonlardır. Gonodotropinlerin salınımını GnRH uyarmakta, gonad hormonları ise negatif ya da negatif/pozitif geri denetim mekanizmaları ile bu salınımı denetlemektedir.(61)

GnRH'nın pulsatil sekresyonundan dolayı gonadotropin sekresyonu epizodiktir. Çocukluk çağında plazma FSH ve LH konsantrasyonları puberteye kadar düşük seviyede kalır. Prepubertal dönemde serum FSH düzeyleri LH düzeylerinden daha yüksektir (50).

Puberte başlangıcında hipotalamustan GnRH'un gece artan pulsatil salınımına yanıt olarak hipofizer gonadotropinlerin, özellikle LH'nin uykuda pulsatil salınımları dikkati çeker. Peripubertal döneme kadar LH amplitüdü artmadığı halde, erken pubertal dönemdeki GnRH sekresyonunun sıklığı peripubertal dönemdekine benzerdir (62). Puberte başlangıcında GnRH'a ilk cevap artmış LH salınımıdır ve uyku süresince artmış pulsatil LH salınımı baskındır (63). Puberte süresince FSH ve LH'nin epizodik salınımı, gonadotropin pulslarının amplitüdlерinin artması yoluyla daha açık hale gelir (64). Amplitüd ve sıklıktaki pikler artar ve pubertal gelişimin ilerlemesi ile beraber gün içindeki sekresyonlar artar. Puberte başlangıcından geç puberteye kadarki dönemde LH konsantrasyonu 100 kattan fazla olacak şekilde yükselir. İmmunokemiluminometrik metodlarla ölçülen serum LH düzeyinin 4 mIU/mL'den daha yüksek olması pubertenin başlaması ile uyumludur (65,66). LH sekresyonunun artmış amplitüdü sekonder seks karakterleri gelişiminin başlamasından 2 yıl önce olur. Pubertal dönemde LH salınım epizodlarının sıklığı 1.8 kat, amplitüd 28 kata kadar artabilir. Sonuç olarak pubertenin ilerlemesi ile birlikte HHG aksda ampfikasyon meydana gelir.

II.2.2.3. Gonadal Steroidler

a. Testosteron

Testislerde Leydig hücre membranında LH reseptörüne bağlanan LH hormonu cAMP artımı ile testesteron sentezini başlatmaktadır (67).Leydig hücreleri bir dizi enzimatik etkileşme ile kolesterolden testesteron hormonu sentezler. Her iki cins de testesteron aynı enzimatik kademelerden geçerek sürrenal korteksten de

sentezlenmektedir. 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 ya da 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 (Xq11- q12) aynı nükleer androjen reseptörleri ile etkileşmektedir. Androjen reseptörleri DHT'na testosterondan çok daha güçlü yanıt vermektedir (39).

Gonodotropinlerin negatif geri denetimle baskılanmasını, pubertede erkek tipi vücut yapısının oluşmasını özellikle testesteron; sekonder cinsel özelliklerin gelişimini, temporal bölgede erkek tipi saç gerilemesini, sakal-bıyık oluşumunu ise özellikle DHT yönlendirmektedir.

b. Östrojen

Kızlardaki majör östrojen olan Estradiol (E2) esas olarak overlerden (% 90) salgılanır. Dolaşan E2'nin az bir miktarı testosteron ve androstenedionun ekstraglandüler dönüşümünden kaynaklanır. Kızlarda 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 aromatzasyonunu uyarmaktadır. Aktif östrojen formu E2'dir. Östrojenler de testesteron gibi dolaşımda büyük bir oranda SHBG'ne bağlı olarak bulunurlar. E2 primer etkisini meme dokusu, uterus, vücuttaki yağ dağılımı ve kemik üzerinde göstermektedir. (39).

Fetüste ve termde östrojen düzeyleri, fetal ve maternal adrenal C19-steroidlerinin plasenta aracılığıyla östrojene dönüşümünden dolayı yüksektir. Östrojenin plazma düzeyleri hayatın ilk birkaç günü içinde düşer. Östrojen düzeyleri prepubertal dönemde oldukça düşüktür (50). Plazma E2 düzeyleri olgunlaşmaya kadar pubertenin tüm evreleri boyunca durmaksızın yükselir ve diüurnal ritim gösterir. 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.

II.2.2.4. Adrenal Androjenler

Sürrenal kökenli Dehidroepiandrostenodion (DHEA) ve bunun sülfat formu Dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S) ve androstenodion androjenik steroidlerdir.

Adrenal androjen ve preküsörlerinin sekresyonundaki artışa adrenarş denir. Adrenarş adrenal bezin pubertesidir ve her iki cinsde HHG eksenini aktifleştirmeden (yaklaşık 2 yıl önce) 6-8 yaşları arasında başlamaktadır (40,41). Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum Dehidroepiandrosteron sülfat 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 (39).

II.2.2.5. 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 erkeklerle göre daha yüksektir. Bu farklılık muhtemelen puberteki kızlarda ve kadınlardaki daha yüksek E2 düzeylerinin bir sonucudur (50).

II.2.2.6. 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 (50).

II.2.2.7. 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 (68,69). Her iki cinsde erken pubertede inhibin düzeyleri artmaya başlayıp sonra giderek düşmektedir. Puberte süresince aktivin düzeyinde önemli bir değişiklik olmazken follistatin midpubertedeki pikten sonra giderek azalır hatta prepubertal düzeylerinin de altına düşer.

II.2.2.8. Büyüme Hormonu (BH), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

(IBF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IBF-BP3)

Puberte sırasında IBF-1 ve BH seviyeleri her ikisi birden artar (70,71). BH pulslarının sıklığı ve amplitüdünün hipotalamik nöropeptidler ile kontrol edilmesine rağmen; seksüel matürasyon, vücut kompozüsyonu, cinsiyet, yaş ile bu durum değişebilmektedir (70). 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 (72,73). 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'in artışı ve tepe noktaya ulaşması kızlarda erkeklerden 2 yıl

önce olmaktadır (71). IBF-BP3 doğumda düşük seviyede, çocuklukta artmakta ve pubertede pik yapmaktadır. IBF-BP3, BH regülasyonu altında ve konsatrasyonu IBF ve BH ile koreledir. Klasik BH eksikliğinde seviyesi azalmaktadır.

II.2.2.9. Kortizol

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

II.2.2.10. İnsülin

İnsülinin puberte sırasındaki salgılanması yaklaşık % 30 oranında artar. Adolesanlarda prepubertal çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında insüline karşı duyarlılık sekonder olarak azalmaktadır (74). 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.

II.2.2.11. 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. Leptin düzeyleri erken pubertede 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 (75).

II.2.3. Sekonder Seksüel Karakterler

Cinsel olgunlaşmadaki fiziksel değişiklikler Tanner-Marshall yöntemine göre evrelendirilmektedir.(37, 38)

Tablo 5. Normal pubertal gelişim evreleri

Evre	Pubik kıllanma	Eşzamanlı değişiklikler
Kızlar: Meme gelişimi		
1.Prepubertal	1.Pigmente kıl yok	
2.Tomurcuklanma, daha geniş areola	2.Labialar üzerinde seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar mevcut	Büyüme hızında artış
3.Areola ve meme dokusu büyür	3.Mons pubise yayılmış, kıvrımları artmış, koyu, daha sık kıllar mevcut	Büyüme patlaması
4.Areola ve meme başı meme dokusunun üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur	4.Erişkin tipi kıllanmaya yakın, ters bir üçgen alana yayılmıştır, bacak iç kısmına atlamamıştır	Menarş, büyüme hızında azalma
5.Meme dokusu daha büyür, areola geriye çekilir meme kitlesine katılır	5.Erişkin kıllanmadır. Bacak iç kısmına atlamıştır	
Erkekler: Genital evre		
1.Prepubertal	1.Pigmente kıl yok	Testis çapı < 2.5 cm
2.Skrotum ve testislerde büyüme başlar, skrotum rengi koyulaşır	2.Penis kökünde pigmente kıllar başlar	Sesde erken değişiklikler
3.Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder	3.Koyu renkli kıvrımları artan kıllar orta hatta penis üst kısmına kadar yayılır	Akne, büyüme patlaması, bıyık bölgesinde hafif kıllanma
4.Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penis büyüklüğü artar	4.Kıllanma artar ama erişkin dağılımından azdır	Testis boyutu 4 cm'e ulaşır
5.Testisler, skrotum ve penis erişkin boyutlarındadır	5.Erişkin dağılımı, bacak iç kesimi ve daha ilerki bölgelere yayılır	Sakal büyümeye başlar

II.2.3.1.Kızlarda Sekonder Cinsel Özellikler

Kız çocuklarında ergenlik belirtileri en erken 8, en geç 13 yaşında başlayabilir. Kızlarda ikincil cinsel özellikler pubertenin ilk bulgusu olan göğüs gelişimi (Telarş) ile başlayarak pubik kıllanma (Pubarş), aksiller kıllanma (Aksillarş) ve menarş sırasıyla ortaya çıkmaktadır. Göğüs gelişimi (Telarş) primer olarak over kaynaklı estrojen salgısı ile kontrol edilmektedir. Başlangıçta tek taraflı olabilir, yaklaşık 6 ay içinde diğer meme de gelişime katılmaktadır. Gelişimin tamamlanması ortalama 4 yılda (1.5-9 yıl) gerçekleşir. Estrojen salgısı; ayrıca genital ve uterin olgunlaşma ile vücut yağ dağılımındaki feminizasyonu da sağlamaktadır. Göğüs gelişiminin izleminde Tanner göğüs gelişimi evreleri kullanılmaktadır (38). Türk kızlarında göğüs gelişiminin başlangıç yaşı 10.35 - 10.99 yaş, erişkin evreye ulaşma yaşı ise 15- 15.5 yaş olarak belirlenmiştir. (76)

Kızlarda pubik kıllanma, genellikle göğüs gelişimini izleyen 6 ay içinde başlar. Olguların bir kısmında pubertenin ilk bulgusu olabilir. Kızlarda pubik kıllanma adrenal kökenli androjenlerin etkisi ile oluşur. Erişkin evreye ortalama 2.5 yılda ulaşılır. Apokrin bezlerin gelişmesi (vücut ter kokusu), aksiller kıllanma ve akne oluşumu da adrenal ve over kaynaklı androjenlerin etkisi ile aynı dönemde gerçekleşir. Pubik kıllanma da Tanner evrelemesi kullanılarak incelenir. Türk kızlarında pubik kıllanmanın başlama yaşı ortalama 10.35 - 10.99 yaş, erişkin evreye ulaşma yaşı ise 13.1 - 13.9 yaş olarak bulunmuştur.(76)

Periyodik vajinal kanamalar, göğüs gelişiminin başlamasından yaklaşık 2-2.5 yıl sonra başlar. Türk çocuklarında ortalama menarş yaşı çeşitli çalışmalarda yaklaşık 12.5 yaş olarak saptanmıştır (76-78). Menarşın 10 yaşından önce görülmesi erken, 16 yaşından sonraya kayması ise geç olarak değerlendirilir. Menarş kızların büyük çoğunluğunda göğüs gelişiminin 4. Evresinde ancak %25 kadarında göğüsler 3. Evrede iken gözlenir. Menarş ile adölesan büyüme sıçraması arasında sıkı bir ilişki vardır. Menarş büyümenin hızlandığı dönemde gözlenmez; büyümenin en hızlı olduğu dönemden sonra ve büyüme yavaşladığı sırada gözlenir (79).Menarşı izleyen ilk yıl içinde, menstrüasyonların düzensizliğine ve anovulatuvar özellikte oluşuna sık

rastlanır. Ovülasyonun olmadığı bu dönemde disfonksiyonel uterus kanamaları beklenen bir bulgudur.

Kızlarda pubertede izlenen diğer değişiklikler; estrojenik etki ile vulva, vajina ve himen mukozası kalınlaşması, prepubertal dönemde alkali özellik gösteren, vajinal sekresyonun asidik karakter kazanması, mons pubiste yağlanma ve klitoriste hafif büyümedir. Overler ve uterusun boyutları 5 ile 7 kat artmaktadır (80). Prepubertal uterus yüksekliği 3,5cm'in altında iken, pubertal uterus yüksekliği 5-8 cm'e ulaşır. Overlerin büyüklükleri 7-8 yaşlarında 1.9 ± 0.7 cm³, 15-16 yaşlarında 3.5 ± 0.4 cm³ olacak şekilde artar.

II.2.3.2. Erkeklerde Sekonder Cinsel Özellikler

Sağlıklı erkek çocuklarında ergenlik belirtileri en erken 9, en geç 14 yaşında başlayabilir. Erkeklerde ikincil cinsel özellikler ise testis hacminin artması ile ortaya çıkar. Pubik ve aksiller kıllanma ile spermarş sırası ile gözlenir. Testis hacminin 4 ml'yi veya çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir. Ölçüm Prader orşidometresi ile yapılır (81). Türk çocuklarında testis boyutunun 4 ml'den büyük olarak saptanma yaşının 11.1 ± 2.1 yaş olduğu saptanmış ve aynı çalışmada 17 yaşındaki erkeklerde ortalama testis hacmi 25.0 ± 0.1 ml olarak saptanmıştır (82).

Pubertede izlenen pubik kıllanma ve genityalya değişiklikleri Tanner evrelemeleri ile değerlendirilir (37). Tanner evrelemesi testis volümlerinin ölçümünü içermez ancak testis volümleri dış genityalya evreleri arttıkça artar. Türk erkek çocuklarında pubik kıllanmanın başlangıç yaşı ortalama 12.3 ± 0.9 yaş olarak saptanmıştır (82-84).

Aksiller kıllanmanın belirmesi pubertenin ortasına rastlar. Türk çocuklarında aksiller kılların 13.1 ± 1 yaşında gelişmeye başladığı saptanmıştır ve bunu androjene duyarlı bölgelerde (yüz, göğüs, sırt, karın ve uylukların üst bölümü) kılların çıkması takip eder. Aksiller kıllanmanın belirmesi zirve büyüme hızı ile aynı zamanda gerçekleşir (79).

Spermatogenez histolojik olarak 11-15 yaşlar arasında saptanabilir. Sabah ejakülasyonu 13.3 yaş civarında görülür (85). Spermarşın; testis hacmi, pubik kıllanma evresi ve penis boyu ile ilişkisi zayıftır (86). Sperm boyut ve sayısının erişkine benzer hal alması ancak kemik yaşının 17'ye ulaştığı dönemde gerçekleşir (87,88).

Erkeklerde pubertede görülen diğer bir değişiklik sesteki kalınlaşmadır. Ses tellerinin uzaması ve larinksin, krikotiroid kıkırdağın ve larenks kaslarının büyümesi seste kalınlaşmaya yol açar(89). Bu değişim genellikle 13.9 yaşında başlar ve erişkin ses özelliklerine 15 yaş civarında ulaşılabilir (pubertenin 3-4 evreleri arasında) (90). Yüz kılları 15 yaşından itibaren üst dudak ve zigomatik çıkıntılardan başlayarak ortaya çıkar. Erkek çocuklarda ergenlik belirtilerinin başlamasından erişkine yakın bir evreye erişmesi 3-4 yıl sürer. Erkek adolesanların %4 -69'unda pubertenin erken evrelerinde tek ya da çift taraflı glandüler meme gelişimi saptanabilir (91). Glandüler meme dokusu olguların çoğunluğunda 2 yıl içerisinde geriler (91-93).

II.2.4. 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. 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 (97).

II.2.4.1. Boy Uzama Atağı

Puberte başlangıcına dek erişkin boyun %80'ine ulaşılmıştır. Pubertede cins steroidleri ve uyarılan büyüme hormonu etkileriyle büyüme hızlanır. Bu dönemdeki büyüme atağına “zirve büyüme hızı (ZBH)” adı verilir. Büyümedeki hızlanma erkeklerde kızlardan yaklaşık 2 yıl sonra izlenir. Gelişmiş ülkelerde ortalama ZBH'na ulaşma yaşı kızlarda 11.5 yaş (göğüs gelişimi evre 2-3) ve erkeklerde 13.5 yaş (genital gelişim evre 3-4) olarak saptanmıştır (38,98,99). Erkek çocuklarda zirve büyüme hızı, spermarş, aksiler kıllanmanın başlaması ve ses değişikliği ile aynı zamanda gözlenmektedir.

Cinsler arası 13 cm'lik erişkin boy farkı; ZBH zamanlamasındaki ve büyüme atağının büyüklüğündeki farklılığa bağlıdır. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda daha erken olmakla beraber erkeklere göre daha önce sonlanmaktadır. Kızlarda ZBH menarştan ortalama 1.3 yıl önce görülür (76). Menarş genellikle erişkin boyun %97.5'ine ulaşılmış olduğu dönemde izlenir. Menarş sonrasında boy uzaması 5-8 cm ile sınırlıdır (1-11 cm). ZBH erkek çocuklarda yılda ortalama 8.8 ± 1.05 cm, kız çocuklarda ise 8.13 ± 0.78 cm'dir. Puberte süresince kızlar toplam ortalama 20-25 cm, erkekler ise ortalama 25-28 cm uzama gösterirler ve epifizlerinin kapanmasıyla “erişkin (nihai) boy”a ulaşırlar.

II.2.5. Puberte Başlama Yaşı

Puberte başlangıcı değişik ırklarda farklılık göstermekle birlikte çocuğun takvim yaşından çok kemik yaşı ile belirlenmekte ve kemik yaşı kızlarda 10 yaşa, erkeklerde 11 yaşa ulaştığında pubertal değişiklikler oluşmaya başlamaktadır (61,40,108-110). Tüm dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde düzelen sosyoekonomik koşullarla birlikte puberte yaşı 100-150 yılda, her 10 yıl başına 2-3 ay erkene kaymaktadır (103-107). Tanner ve arkadaşları 1969 yılında İngiliz kızlarda meme gelişiminin ortalama başlangıç yaşını $11 \pm 1,1$ yıl olarak saptamışlardır. Hermann ve Gidden 1997'de meme gelişiminin başlangıç yaşını Afrikan-Amerikalı'larda $8.87 \pm 1,93$ yıl, beyaz kızlarda $9.96 \pm 1,82$ yıl; pubik kıllanmanın başlangıç yaşını ise Afrikan-Amerikalı kızlarda 8.78 yıl ve beyaz kızlarda 10.51 yıl olarak saptamıştır (111). 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. Genetik ve etnik özellikler, coğrafi koşullar (yükseklerde geç), sosyoekonomik koşullar, beslenme, kişinin genel sağlık durumu pubertal zamanlamayı önemli ölçüde etkilemektedir. Kronik sistemik hastalıklar, ağır malnütrasyon, ağır fiziksel aktivite, ruhsal gerilimler gecikmeye neden olmaktadır.

II.2.6.Puberte Aberasyonları

Puberte ile ilgili hastalıklar pubertenin erken başlaması (puberte prekoks) ve puberte gecikmesi ve duraklaması şeklinde olabilir.

a.Puberte Prekoks

Pubertenin erken başlaması ve ilerlemesi puberte prekoks olarak isimlendirilir. Sekonder cinsel özelliklerin belirginleştiği yaşın, bu özelliklerin normal popülasyonda görülmeye başladığı yaş ortalamasından 2,5 SD'den daha öne kayması erken puberte olarak yorumlanmaktadır (40,112). Klasik olarak kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşdan önce sekonder seks karakterlerinin gelişmeye başlaması erken puberte olarak değerlendirilir. Fakat son yıllarda gözlemler bu yaşın daha erkene kaydığını göstermektedir (43,111,113).

Puberte prekoksun gonadotropin aksının aktivasyonu sonucu oluşan grubuna santral erken puberte veya GnRH bağımlı erken puberte veya gerçek erken puberte olarak tanımlanır. Gonadotropin aksı aktive olmaksızın seks steroidlerinin endojen veya egzogen olarak artışı sonucu oluşan puberte prekoks ise periferik erken puberte veya GnRH bağımlı olmayan erken puberte veya yalancı erken puberte olarak isimlendirilir (112). Yalancı erken pubertede salgılanan hormona göre pubertal bulgular izoseksüel yada heteroseksüel olabilir. Erken gelişen sekonder cinsel özellikler genetik cinse uygunsa izoseksüel, uygun değilse heteroseksüel erken puberte olarak değerlendirilir. Heteroseksüel erken pubertede kızlarda virilizan, erkeklerde feminizan bulgular vardır (55). Puberte prekoks nedenleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Puberte prekoks nedenleri

- 1. Gerçek Erken Puberte (Santral Puberte Prekoks) (GnRH bağımlı)**
 - a. İdyopatik (ailevi,sporodik)
 - b. Hipotalamik hemartom

- c. SSS gelişimsel anomaliler (hidrosefali, meningomyelose)
- d. Tümörler (Glioma, Astrocitoma, ependimoma)
- e. SSS'ne uygulanan cerrahi veya radyoterapi
- f. Septo-optik displazi
- g. Menejit, ensefalit
- h. Travma sonrası
- i. Granülamatöz lezyonlar
- j. Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz, nörofibromatozis)
- k. Hipotroidi
- l. Dismorfik sendromlar (Kabuki-makeup S. , Silver-Russel S.)

2. Yalancı Erken Puberte (Periferal Puberte Prekoks) (GnRH bağımsız)

a. Kızlarda

İzoseksüel

- .Over folikül kistleri
- .Östrojen salgılayan over ya da sürrenal tümörler
- .Aromataz fazlalığı
- .Peutz-Jeghers send.
- .Mc Cune-Albright send.
- .İatrojenik

Heteroseksüel

- .Konjenital adrenal hiperplazi (21-OH, 11-OH, 3 β HSD eksiklikleri)
- .Androjen salgılayan adrenal tümör
- .Arhenoblastom
- .Kortizol direnci
- .Aromatoz eksikliği
- .İatrojenik

b. Erkeklerde

İzoseksüel

- .Konjenital adrenal hiperplazi (21-OH, 11-OH eksiklikleri)
- .Ailevi testotoksikoz
- .Virilizan testis yada adrenal tümörler
- .HCG sekrete eden tümörler
- .Mc Cune-Albright sendromu
- .Kortizol direnci
- .İatrojenik

Heteroseksüel

- .Östrojen salgılayan testis yada adrenal tümörler
- .Aromataz fazlalığı
- .Peutz-Jeghers sendromu
- .İatrojenik

b.Gecikmiş Puberte

Kız ve erkek çocuklarda pubertenin ilk belirtilerinin normal ortalama görülme yaşından en az 2 SD (yıl) geçmesine karşın ortaya çıkmaması durumu puberte gecikmesi olarak adlandırılır. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşa kadar pubertenin başlamaması veya kızlarda meme gelişmesine rağmen 5 yıl içinde menarş olmaması ve erkeklerde ilk pubertal belirtiler ile gonadal gelişimin tamamlanması arasında 4-5 yıldan uzun süre olması olarak tanımlanır (40,108). Erkeklerde daha sık görülmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada 14 yaşındaki erkeklerin %2'si, 15 yaşındakilerin %0.4'ünün hala prepubertal olduğu bulunmuştur (116).Gecikmiş puberte nedenleri Tablo-7'de görülmektedir.

Tablo 7. Gecikmiş Puberte nedenleri

Tablo 3. Gecikmiş puberte nedenleri
I. Hipogonadotropik durumlar
<i>1. Hipotalamo-hipofizer aks fonksiyonunda bozulma veya gecikme</i>
<ul style="list-style-type: none">• Konstitusyonel puberte geçikmesi• Kronik hastalıklar (kardiyak, GIS, hematolojik, onkolojik, pulmoner, renal vb.)• İlaç alışkanlıkları• Aşırı egzersiz• Morbid obezite• Malnutrisyon• Psikiyatrik bozukluklar (anoreksia nervosa, psikososyal cücelik)• Endokrin bozukluklar<ul style="list-style-type: none">• Kötü kontrollü diabetes mellitus• KBüyüme hormonu eksikliği• KHipotiroidi• KHiperprolaktinoma• KCushing hastalığı
<i>2. Organik Hipotalamo – Hipofizer defektler</i>
<ul style="list-style-type: none">• Konjenital nedenler<ul style="list-style-type: none">• Hipofizer gelişim defektleri (HESX-1, PROP-1)• Orta hat defektleri (yank damak, septo-optik displazi, prozensafalon defekti)• DAX-1 gen defekti• Prader-Willi, Lurance-Moon-Biedl vb. hipotalamik disfonksiyon sendromları• Kallmann sendromu• İzole LH eksikliği• İzole FSH eksikliği• GnRH reseptör mutasyonları• Akkiz nedenler<ul style="list-style-type: none">• Tümör• Travma, cerrahi• Hidrosefali• Radyoterapi• Granüloamatöz hastalıklar• Hemosiderozis (Talassemi)• Orak hücreli anemi
II. Hipergonadotropik durumlar (Gonadal yetmezlik)
<ul style="list-style-type: none">• Konjenital (genetik hastalıklar ya da sendromlar)<ul style="list-style-type: none">• Klinefelter sendromu• Turner sendromu• Diğer gonadal disgeneziler• Sertoli cell only (Del Castillo sendromu)• Gonadotropin etkisine direnç (Savage sendromu)• Androjen sentez defekti• Komplet ya da parsiyel androjen insensitivitesi• Akkiz nedenler<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün• Kemoterapi• Radyoterapi• Enfeksiyon• Travma, cerrahi, torsiyon

II.2.7. Kronik sistemik hastalıklarda puberte gecikmesi:

Kronik sistemik hastalıklarda puberte gecikmesinin insidansı bilinmemektedir. Fakat puberte çağına ulaşan kronik hastaların sayısı arttıkça bu durumun önemi artmaktadır (118). Gecikmiş puberteye yol açan başlıca kronik hastalıklar Tablo-8'de görülmektedir.

Tablo 8. Gecikmiş puberteye neden olan kronik hastalıklar

Malnutrition	Haematological diseases
Caloric-protein	Leukaemia
Micronutrients (Ca, Zn, etc)	Chronic anaemia
Recurrent infections/infestations	Thalassaemia major
Immunodeficiency	Drepanocytic anaemia
Congenital	Hystiocytosis
AIDS	Endocrinopathies
Gastrointestinal diseases	Hypogonadism, hypogonadotrophic
Malabsorption	Hypogonadism, hypergonadotrophic
Coeliac disease	GH deficiency
<i>Giardia lamblia</i> infestation	Hypothyroidism/hyperthyroidism
Pancreatic cystic fibrosis	Poorly controlled type I diabetes
Inflammatory bowel disease	Hypocortisolism
Chronic hepatopathies	Hyperprolactinaemia
Renal diseases	Eating disorders
Glomerular nephropathies	Anorexia and bulimia nervosa
Congenital tubular defects	Strenuous exercise (athletic amenorrhoea)
Interstitial nephropathies	Miscellaneous
Nephrotic syndrome	Connective tissue inflammatory diseases
Chronic renal failure	Psychological stress
Respiratory diseases	Gaucher's disease
Chronic asthma	Cancer and tumour therapy
Pancreatic cystic fibrosis	Chronic cardiopathies

Ca, calcium; Zn, zinc; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; GH, growth hormone.

Kronik hastalıklarda puberte gecikmesi genellikle büyüme geriliği ile birliktedir. Büyümenin ve pubertal gelişimin ne kadar etkilendiği hastalığın tipi, hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Hastalığın başlangıç yaşı ne kadar

erken, süresi ne kadar uzun ve hastalık ne kadar şiddetli ise büyüme ve puberte gelişimi okadar etkilenir (118).

GnRH pulslarının bozulması ile gonodotropin düzeyleri düşer ve hipogonodotropik hipogonadizm benzeri değerler saptanır. Hipotalamo-hipofizer aksın süpresyonu reversibldir. Altta yatan hastalık düzeltilebildiği ölçüde normale döner.

Kronik hastalıklarda puberte gecikmesinin nedeni multifaktöriyaldir. Beslenme bozukluğu, emosyonel stres, toksik madde birikimi, uygulanan tedavinin etkilerine bağlı olarak puberte gecikmesi görülür. Özellikle malnütrisyon kronik hastalıklarda puberte gecikmesinden sorumlu olan en önemli mekanizma olarak görülmektedir (118).

Kronik hastalıklarda puberte gecikmesinin nedenleri iki ana gruba ayrılabilir. Birincisi hastalığın kendisine bağlı etkiler, ikincisi uygulanan tedaviye (özellikle steroid) bağlı etkiler. Her iki durum da GH – IGF-1 aksında ve gonodotropin salgılanmasında anormalliklere yol açar (117).

Tablo 9. Kronik hastalıklarda puberte gecikmesinin nedenleri

<u>Hastalığın etkilerine bağlı</u>	<u>Tedavinin etkilerine bağlı</u>
1.Malnütrisyon	1.Glukokortikoid
2.Enflamasyon	
a.Juvenil idiyopatik artrit	
b.İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
3.Organ hasarı	
a.Kronik böbrek hastalığı	

1.Malnütrisyon: Kronik hastalarda yetersiz beslenme çok siktir. Yetersiz besin alımı, yeme bozuklukları, malabsarbsyon, artmış enerji ihtiyacı bu hastalarda nütrisyonel eksikliklere sebep olmaktadır. Bağırsak hstalıklarında malabsorsyona ve protein kaybına bağlı olarak, konjenital kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalıklarında artmış metabolizmaya bağlı olarak, crohn hastalığı ve JIA'da kronik enflamasyona bağlı olarak, steroid tedavisi alanlarda artmış protein katabolizmasına bağlı olarak

kronik hastalarda kalori ihtiyacı artmıştır. Tersine bu hastalarda ağrıya, kusmaya veya psikolojik problemlere bağlı olarak kalori alımı azalmıştır.

Malnütrisyona kendisi GH – IGF-1 aksını değiştirerek büyümeyi yavaşlatır. Bu hastalarda serum GH düzeyinin arttığı, IGF-1 düzeyinin ise azaldığı ve GH direncine yol açtığı saptanmıştır. Malnütrisyona ayrıca LHRH nöronlarını etkileyerek gonodotropin salgısını azaltmaktadır. Ayrıca malnütrisyona hastalarda vücudun azalmış yağ miktarına bağlı olarak leptin salgısı azalmaktadır. Bilindiği gibi leptin pubertenin başlamasında önemli sinyal görevi görmektedir. Bu nedenle leptin düzeyinin azalması bu hastalardaki gecikmiş puberteyi açıklayabilmektedir (117, 118).

2.Enflamasyon: JIA ve crohn hastalığı gibi kronik enflamasyonla giden hastalıklarda TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler salgılanır. Bu hastalıklarda büyüme geriliği hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (117).

3.Glukokortikoid tedavi: Glukokortikoid özellikle 5mg/m²/gün veya 0.25mg/kg/gün dozunun üstündeki dozlarda büyümeyi yavaşlatmaktadır. Yapılan çalışmalarda nefrotik sendrom ve JIA'lı hastalarda glukokortikoid, GH salgısını ve IGF-1 üretimini azaltarak büyümeyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayrıca steroidin LH salgısını azalttığı da gösterilmiştir (117).

METARYAL- METOT

Bu çalışma Aralık 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Romatoloji Polikliniği'nde etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür (onay tarihi:10.03.2009, karar no: 55/C).

Çalışmamıza S.B. İstanbul Göztepe EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji Polikliniğinde hastalığının başlangıcından itibaren izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre Juvenil İdiopatik Artrit tanısı almış, ek kronik hastalıklar (malabsorbsyon, malnütrisyon, kronik akciğer, karaciğer, kalp, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, endokrin patolojiler, diğer kronik enflamatuvar hastalıklar, psişik bozukluklar) ekarte edilmiş, 8 yaş ve üstü kız çocukları ve 9 yaş ve üstü erkek çocukları alınmıştır.

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Çocuklar polikliniğe başvurduklarında yapılan çalışmayla ilgili çocukların anne veya babasına bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenlere aydınlatılmış onam formu örneği verilerek imzalı onam formu alındı.

Tamamı 2001'de Edmonton düzenlenmesi ile tekrar yayınlanan ILAR sınıflama ölçütlerine uyan 72 JİA' li çocuk, (30 erkek, 42 kız) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların en küçüğü 8 en büyüğü 21 yaşındaydı. Yaş ortalaması 13,8 yaş olup standart sapması 3,3'dü. JİA' li bütün çocuklar hastalık subtiplerine göre, hastalık aktivite durumuna göre ve kullandıkları ilaçlara göre üç ana gruba ayrıldı. Hastalık subtiplerine göre; 10'u sistemik JİA, 26'sı oligoartriküler JİA, 11'i poliartriküler JİA ve 22'si entezitle ilişkili JİA, 3'ü psöriatik artrit. Hastalık aktivite durumuna göre; ilaçsız remisyonlu 24 hasta (% 33,3 olgu), ilaçlı remisyon 42 hasta (%58,3 olgu), hastalığı aktif olan 6 hasta (%8,3 olgu) bulunmaktaydı. Remisyon içerisinde kabul edilenler en az altı aydır şikayetleri olmayan ve CHAQ skorları 0.5'den daha az olan hastalardı. Aktif olarak değerlendirilen hastalar ise son altı aydır şikayetleri olan veya puberte muayenesi yapılırken şikayetleri nedeniyle ek ilaç başlanan ve CHAQ skorları 0.5'den yüksek olan hastalardı. JİA'li çocuklar

kullandıkları ilaçlara göre de; NSAİİ, kortikosteroid ‘prednizolon (1-6 mg/kg/gün)’, metotreksat (10mg/m²/hafta), salazopirin (50 mg/kg/gün) ya da kortikosteroid-metotreksat, MTX-Salazoprin, MTX-Salozoprin-Steroid, MTX-Salozoprin-Steroid-TNFalfa, Salozoprin-Steroid, MTX-Steroid-TNFalfa alıp almadığına göre gruplandırılmıştır. Tedavi gören hastaların 12’si NSAİİ, 1’i Metotroksat, 9’u Salozoprin, 1’i Steroid, 16’sı MTX-Steroid, 5’i MTX-Salozoprin, 15’i MTX-Salozoprin-Steroid, 1’i MTX-Salozoprin-Steroid-TNFalfa, 9’u Salozoprin-Steroid, 3’ü MTX-Steroid-TNF alfa kullanıyordu(Grafik-3). Takipte kalan hastaların takip süreleri en az 5 ay, en uzun 120 ay olup ortalama 53 aydır. Hastaların tedavi süresi en az 3, en uzun 84 ay olup ortalama 31 aydır.

Hastaların boy ve kiloları ölçülüp vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların boyları kalibrasyonu yapılmış aynı ölçüm cihazı (SECA) ile ölçüm kurallarına dikkat edilerek, ayakta ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Kiloları ise 0.1kg’a hassas tartı (Baurer) ile ölçüm kurallarına dikkat edilerek ölçüldü. VKİ, kilo (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı ve yaşa göre 5. persantil altındaki değerler zayıflık, 85. persantil üzeri fazla kilolu, 95. persantil üzeri şişman olarak değerlendirildi(124).

Hastaların pubertal gelişimi Tanner – Marshall metodu ile bütün çalışma boyunca bir klinisyen tarafından değerlendirildi. Kızlarda göğüs gelişimi (telarş evre 1-5), pubik kıllanma (evre 1-5); erkeklerde testis hacmi (genital evre 1-5) ve pubik kıllanma (evre 1-5) değerlendirildi. Testis hacimleri Prader orşidometre ile ölçüldü. Testis hacmi 1-3cc arası genital evre 1 (G1), 4-9cc arası genital evre 2 (G2), 10-14cc arası genital evre 3 (G3), 15-20cc arası genital evre 4 (G4), >21cc genital evre 5(G5) olarak kabul edildi. Pubete başlangıcı kızlarda telarş evre 2; erkeklerde testis volümü \geq 4cc (genital evre 2) olarak kabul edildi. Hastalara ve annelerine ilk adet tarihi sorularak menarş yaşı kaydedildi. Erken puberte kızlarda 8 yaşından önce telarş evre 2, erkeklerde 9 yaşından önce testis volümü \geq 4cc olması olarak kabul edildi. Geç puberte ise kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşa kadar pubertenin başlamaması veya kızlarda meme gelişmesine rağmen 5 yıl içinde menarş olmaması ve erkeklerde ilk pubertal belirtiler ile gonadal gelişimin tamamlanması arasında 4-5 yıldan uzun süre olması olarak kabul edildi. Hastaların Tanner evrelemesi Türkiye’de R.Bundak ve ark.’nın İstanbul’da 2002 yılında 1020 kız ile yaptığı çalışma ve S.Semiz ve ark.’nın

2005 yılında 1562 kız ve 1749 erkek ile Denizli’de yaptığı çalışmada elde edilen normal popülasyon ortalamaları ile karşılaştırıldı(125,126).

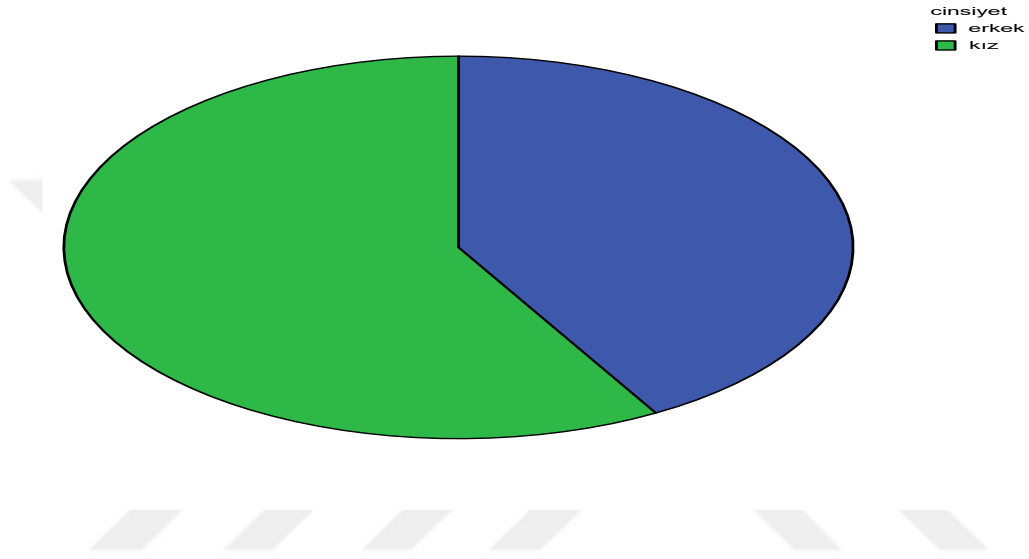
İstatistiksel İncelemeler

Yapılan çalışmada SPSS 12.0 for Windows istatistik programı kullanılmış olup sayısal veriler için tanımlayıcı istatistik, grup ortalamalarının yapılmış çalışmaların ortalaması ile karşılaştırılmasında T testi, iki grup oranlarının karşılaştırılmasında sample T testi, çoklu oranların karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

* Çalışma Aralık 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında SB. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya 30 erkek 42 kız olmak üzere 72 hasta alındı (Grafik-1). Çalışmaya alınan hastaların en küçüğü 8 en büyüğü 21 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 13,8 olup standart sapması 3,3'dü. Cinsiyet olarak bakıldığında her iki grup yaş ortalaması 13,78 olarak hesaplandı(Tablo 10).



Grafik-1: JIA'lı hastaların Cinsiyet dağılımı

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	72	8,00	21,00	13,7778	3,29195

Tablo-10: JIA'lı hastaların Yaş ortalaması

*Hastalardan erkeklerin kilo ortalaması 54,3 kg iken kızların kilo ortalaması 48,1 kg olarak hesaplanmıştır. Hastaların boylarına bakıldığında erkeklerin ortalama boyu 153,6 cm kızların ortalama boyu 150,5 cm olarak bulunmuştur(Tablo-11).

Cinsiyet		N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Erkek	Kilo	30	30,00 kg	87,00 kg	54,3333 kg	17,30922
Kız	Kilo	42	22,00 kg	89,00 kg	48,0833 kg	14,53336
Erkek	Boy	30	128,00 cm	177,00 cm	153,60 cm	14,94957
Kız	Boy	42	122,00 cm	168,00 cm	150,476 cm	13,86738

Tablo-11: JIA'lı hastaların Boy-kilo ortalaması

*JIA'lı olgular hastalık subtiplerine göre değerlendirildiğinde; hastaların %13,9'u sistemik, %36,1'i oligoartiküler, %15,3'ü poliaritiküler , %30,6'si entezit ile ilişkili, %4,2'si ise psöriatik artritti(Tablo-12).

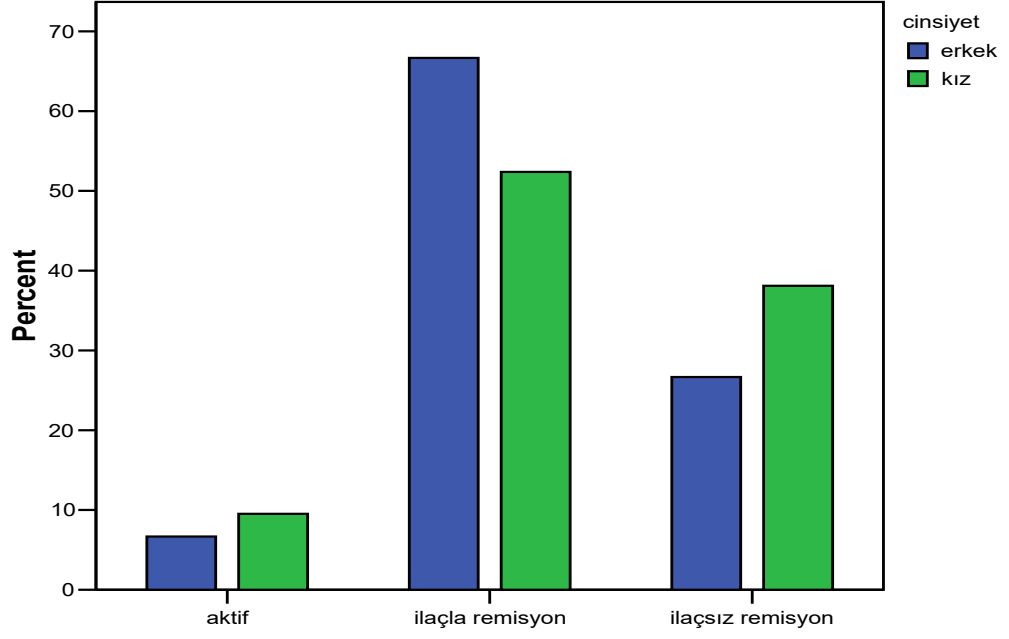
*JIA'lı olgular hastalığın aktivite durumuna göre değerlendirildiğinde; hastaların 6'sı aktif dönemde, 42'si ilaçlı remisyonda, 24'ü ilaçsız remisyondaydı(Tablo-13)(Grafik-2)

JIA SUBTİPLERİ		Sayı	Yüzde %
	Sistemik	10	% 13,9
	Oligoartiküler	26	% 36,1
	Poliartiküler	11	% 15,3
	Entezit ile ilişkili JIA	22	% 30,6
	Psöriatik	3	% 4,2
	Total	72	% 100,0

Tablo-12: JIA'lı hastaların subtipte göre dağılımı

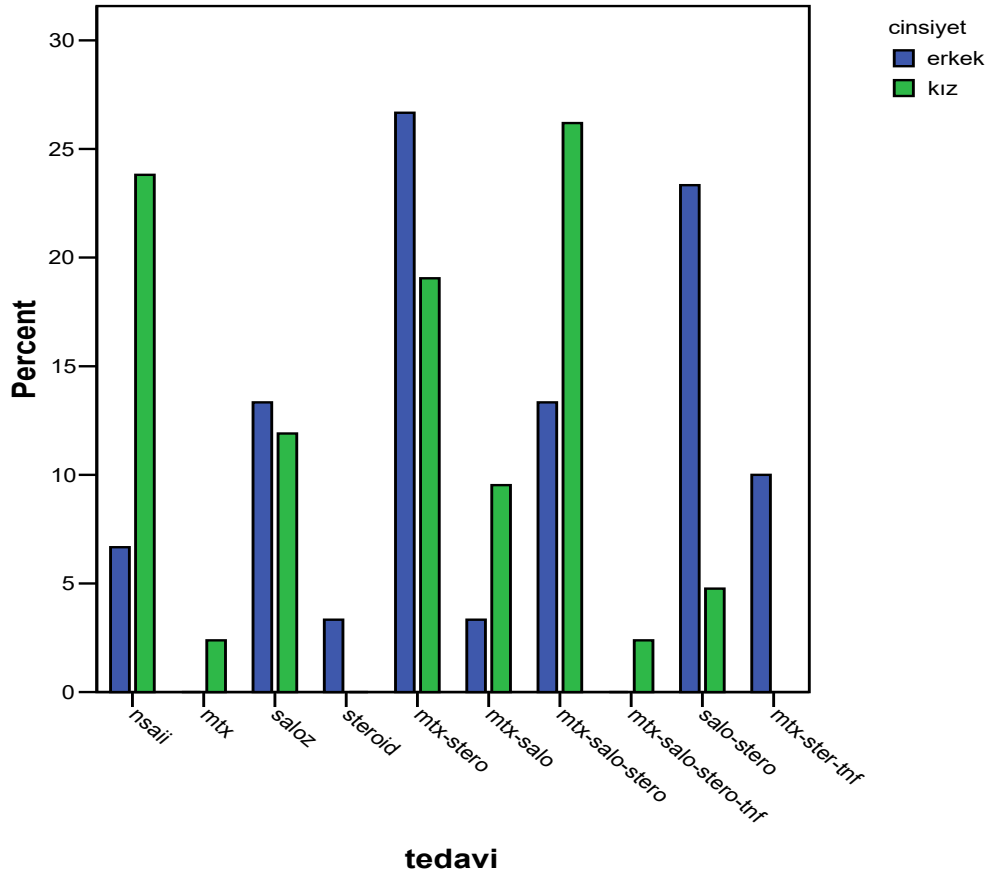
AKTİVİTE DURUMU		Sayı	Yüzde
	Aktif	6	% 8,3
	İlaçlı remisyon	42	% 58,3
	İlaçsız remisyon	24	% 33,3
	Total	72	% 100,0

Tablo-13: JIA'lı hastaların Aktivite durumuna göre dağılımı



Grafik-2: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre aktivite durumu

*JIA'lı olgular kullandıkları ilaçlara göre gruplandırıldığında; hastaların 12'si NSAİİ, 1'i Metotroxtat, 9'u Salozoprin, 1'i Steroid, 16'sı MTX-Steroid, 5'i MTX-Salozoprin, 15'i MTX-Salozoprin-Steroid, 1'i MTX-Salozoprin-Steroid-TNFalfa, 9'u Salozoprin-Steroid, 3'ü MTX-Steroid-TNF alfa kullanmaktaydı(Grafik-3). İzlenen hastaların takip süreleri en az 5, en uzun 120 ay olup ortalama 53 ay; hastaların tedavi süresi en az 3, en uzun 84 ay olup ortalama 31 ay saptandı.



Grafik-3:JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre ilaç dağılımı

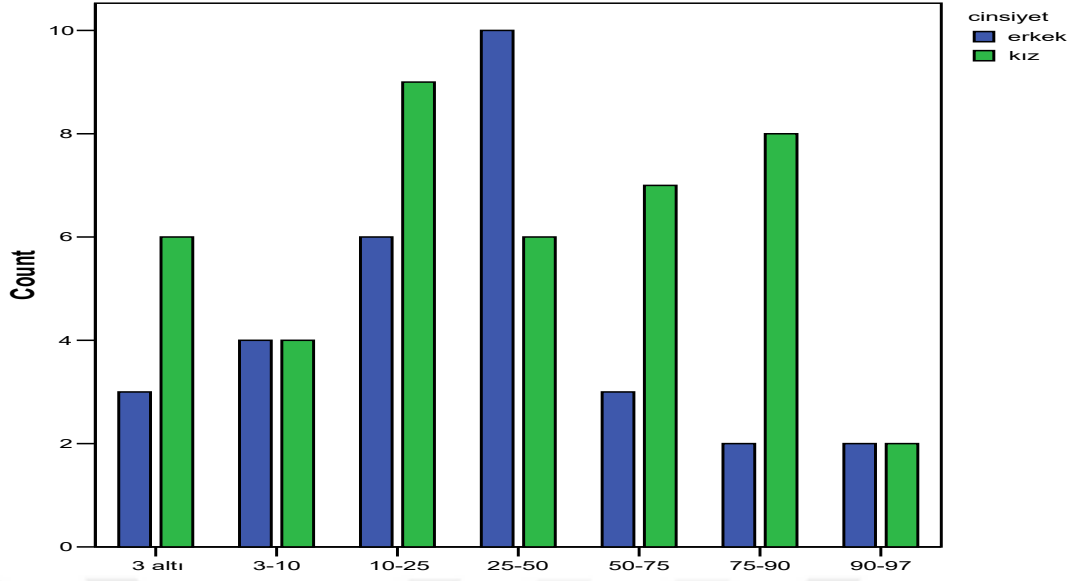
*Hastaların boy, kilo ve VKİ persantil eğrilerine bakıldığında boy persantili < 3.persantil olan 9 hasta (%12,5), 3-10 persantil arası 8 hasta (%11,1), 10-25 persantil arası 15 hasta (%20,8), 25-50 persantil arası 16 hasta (%22,2), 50-75 persantil arası 10 hasta (%13,9), 75-90 persantil arası 10 hasta (%13,9), 90-97 persantil arası 4 hasta (%5,6) olarak saptandı (Tablo-14)(Grafik-4). Kilo persantili < 3.persantil olan 4 hasta (%5,6), 25-50 persantil arası 20 hasta (%27,8), 75-90 arası 15 hasta (%20,8) olarak bulundu(Tablo-15)(Grafik-5).

Persantil boy	Sayı	Yüzde
3 altı	9	% 12,5
3-10	8	% 11,1
10-25	15	% 20,8
25-50	16	% 22,2
50-75	10	% 13,9
75-90	10	% 13,9
90-97	4	% 5,6
Total	72	% 100,0

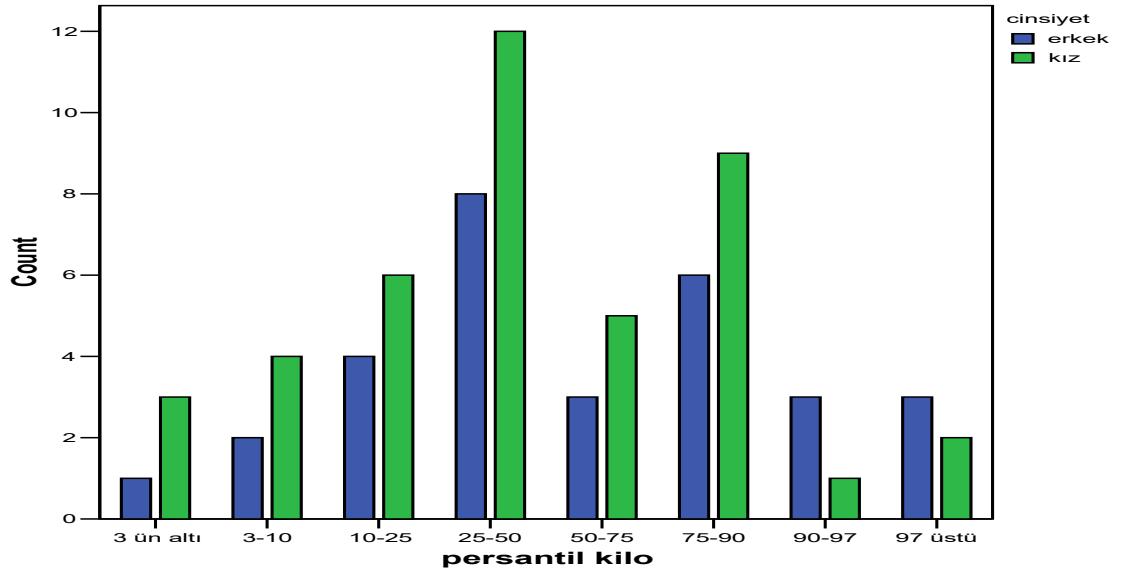
Tablo-14: JIA'lı hastaların Boy persantiline göre dağılımı

Persantil kilo	Sayı	Yüzde
3 altı	4	% 5,6
3-10	6	% 8,3
10-25	10	% 13,9
25-50	20	% 27,8
50-75	8	% 11,1
75-90	15	% 20,8
90-97	4	% 5,6
97 üstü	5	% 6,9
Total	72	% 100,0

Tablo-15 : JIA'lı hastaların Kilo persantiline göre dağılımı



Grafik-4: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre boy persantil dağılımı



Grafik-5: JIA'lı hastalarda Cinsiyete göre kilo persantil dağılımı

*Olguların VKİ persantillerine bakıldığında 5.persantilin altında 4 olgu (%5,6), 5-85 arası 46 olgu (%63,9), 85. Persantil üzeri 22 olgu (%30,6) saptandı. VKİ cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama VKİ $22,7\pm 4,1$; kızlarda $20,7\pm 4,05$ olarak bulundu(Tablo-16)(Tablo-17).

Persantil VKİ	Sayı	Yüzde
5 altı	4	% 5,6
5-85	46	% 63,9
85-95	13	% 18,1
95 üstü	9	% 12,5
Total	72	% 100,0

Tablo-16 : JIA'lı hastaların VKİ persantiline göre dağılımı

Cinsiyet	N	Ortalama VKİ	Std. Sapma
Erkek	30	22,693	4,13519
Kız	42	20,684	4,04356
Total	72	21,521	4,17385

Tablo-17 : JIA'lı hastaların cinsiyete göre VKİ ortalaması

*JIA' lı kız hastaların telarş evrelerine bakıldığında evre-1 telarş 5 hasta olup yaş ortalaması 9,1 yaş, evre-2 yaş ortalaması 10,9 yaş, evre-3 yaş ortalaması 11,2 yaş, evre-4 yaş ortalaması 12,8yaş ve evre-5 yaş ortalaması 16,4 yaş olarak hesaplandı (Tablo-18). Türkiye'de 2008 yılında yapılan çalışmadaki normal Türk kızlarının meme gelişim evreleri ortalama yaşları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0,05$) (125). Sekiz yaşın altındaki olgulardan sadece 1'inde evre 3 telarş (erken puberte) saptandı (%1.38). Olgu poliartiküler JIA tanısıyla izlenmekte ve metotrexat+ salozopirin+ steroid+ Anti TNF almaktaydı.

Telarş evreleri	N	Minimumyaş	Maximunyaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Evre 1	5	8,00	11,30	9,0800	1,30077
Evre 2	4	9,20	12,00	10,8750	1,22031
Evre 3	7	8,00	13,20	11,2143	1,90476
Evre 4	4	12,00	13,70	12,8250	,85000
Evre 5	22	12,80	21,00	16,3591	1,87252

Tablo-18: JIA'lı kız hastaların Telarş evrelerindeki ortalama yaşları

*JIA'lı kız hastaların pubik kıllanma evrelerine bakıldığında evre-1 pubik kıllanma yaş ortalaması 9,9 yaş, evre-2pubik kıllanma yaş ortalaması 10,9 yaş, evre-3 pubik kıllanma yaş ortalaması 13,1 yaş, evre-4 pubik kıllanma yaş ortalaması 12 ve evre-5 pubik kıllanma yaş ortalaması 16,4 yaş olarak hesaplandı (Tablo-19). Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre-1 pubik kıllanma gelişiminde anlamlı gerilik saptandı($p<0,05$), diğer evreler ile karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$) (125).

Kız pubik kıllanma evreleri	N	Minimum yaş	Maximumyaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Evre 1	9	8,00	12,00	9,8778	1,51639
Evre 2	6	8,00	12,80	10,8833	1,85302
Evre 3	4	12,20	13,70	13,1250	,65000
Evre 4	1	12,00	12,00	12,0000	.
Evre 5	22	12,80	21,00	16,3591	1,87252

Tablo-19: JIA'lı kız hastaların pubik kıllanma evrelerindeki ortalama yaşları

*JIA' lı kız hastaların menarş yaşına bakıldığında en erken 10, en geç 14 olmak üzere ortalama $12,83 \pm 1,05$ yaş olarak hesaplanan 23 hasta incelendi(Tablo-20). Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verilerindeki Türk kızlarının ortalama menarş yaşı ile karşılaştırıldığında JIA'lı kızlarda menarş yaşında geçikme anlamlı bulundu($p=0,008$)(126). Çalışmaya alınan annelerin ortalama menarş yaşı $13,02 \pm 1,21$ bulundu. JIA'lı kız hastalar ile annelerinin menarş yaşları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı($p=0,66$). İlaçlı remisyonda olan hastalar ile ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları normal populasyonla karşılaştırıldığında ilaçlı remisyondaki grupta menarş geçikmesi anlamlı bulundu ($p=0,003$). Kullanmayanlarda anlamlı fark bulunmadı($p=0,36$)(Tablo-21). İlaç kullananlar ile kullanmayan remisyonda hastaların menarş yaşı annelerin menarş yaşı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı($p=0,78$)($p=0,26$).

	N	Minimum yaş	Maximum yaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Kız menarş	23	10	14	12,83	1,051

Tablo-20: JIA'lı kız hastaların ortalama menarş yaşı

Aktivite		N	Ortalama yaş	Std. Sapma
İlaçlı remisyon	Kız menarş	12	13,08	0,793
İlaçsız remisyon	Kız menarş	11	12,56	1,259

Tablo-21: JIA'lı kız hastaların aktivite durumuna göre menarş yaşı

*JIA subtipleri ile menarş yaşları incelendiğinde sistemik tutulumu olan hastaların menarş yaş ortalaması 12,75, oligoartiküler olanların yaş ortalaması 12,96, poliartiküler olanların yaş ortalaması 12,72, entezitle ilişkili artrit olanların yaş ortalaması 12,67 ve pösoriatik tutulumu olanların yaş ortalaması 14 olarak saptandı (Tablo-22). JIA subtiplerine göre menarş yaşı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,84$). Steroid alanlar ile almayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı($p=0,83$).

JIA Subtipi	N	Minimum yaş	Maximum yaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Sistemik	2	12	14	12,75	1,061
Oligoartiküler	7	12	14	12,96	0,883
Poliartiküler	7	10	14	12,71	1,496
EİA	6	12	14	12,67	0,816
Pösoriatik	1	14	14	14,00	.

Tablo-22: JIA subtiplerine göre ortalama menarş yaşı

*Vücut kitle indeksi (VKİ) persantil eğrileri ile menarş yaşları karşılaştırıldığında 5-85'inci persantil eğrileri arası menarş yaşı ortalama menarş yaşı ile uyumlu bulunurken, 85'inci persantil eğrisinin üzerindeki kişilerde erken menarş, 5'inci persantilin altındaki hastalarda menarş yaşı dahada geçikmiş saptandı (p=0,012)(Tablo-23). VKİ 85'inci persantilin altında olanlar ile 85'inci persantilin üstünde olanların menarş yaşı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulundu(p=0,019).

VKİ persantil değerleri	N	Ortalama Menarş yaşı	Std. Sapma
5 altı	2	14,00	,000(a)
5-85	15	12,97	1,109
85 üstü	6	12,12	0,173

Tablo-23: JIA'lı kız hastalarda VKİ persantil değerlerine göre ortalama menarş yaşı

*JIA'lı erkek hastaların testis gelişimine bakıldığında Genital evre 1(testis hacmi 1-3cc arası) hastaların yaş ortalaması 11,5, Genital evre-2(testis hacmi 4-9cc arası) olan hastaların yaş ortalaması 13,8, Genital evre-3(testis hacmi 10-14cc arası) olan hastaların yaş ortalaması 13,3, Genital evre-4(testis gelişimi 15-20cc) olan hastaların yaş ortalaması 12,5, evre 5 testis gelişimi olan hastaların yaş ortalaması 17,3 yaş olarak hesaplandı. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre-1 ve evre-5 testis gelişimi geri bulundu ($p=0,000$) ($p=0,003$) (Tablo-24)(125).

Erkek Genital evreleri	N	Minimum yaş	Maximum yaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Evre 1	14	8,40	14,30	11,4571	1,93936
Evre 2	3	11,60	16,00	13,8000	2,20000
Evre 3	2	13,00	13,50	13,2500	0,35355
Evre 4	1	12,50	12,50	12,5000	.
Evre 5	10	13,20	20,80	17,2600	2,64163

Tablo-24: JIA'lı Erkek hastaların genital evrelerindeki ortalama yaşları

*JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evreleri incelendiğinde evre 1 pubik kıllanma yaş ortalaması 11,4, evre 2 pubik kıllanma yaş ortalaması 13,4, evre 5 pubik kıllanma yaş ortalaması 17,3 yaş olarak hesaplandı. Normal populasyon değerleri ile karşılaştırıldığında pubik kıllanma gelişimi geri olarak bulundu ($p=0,004$) ($P=0,01$) ($p=0,004$)(Tablo-25)(125).

Erkek pubik kıllanma evreleri	N	Ortalama yaş	Std. Sapma
Evre 1	13	11,3615	1,98391
Evre 2	5	13,4200	1,64378
Evre 3	1(a)	13,5000	.
Evre 4	1(a)	12,5000	.
Evre 5	10	17,2600	2,64163

Tablo-25: JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evrelerindeki ortalama yaşları

*JIA'lı erkek hastaların spermarş yaşına bakıldığında toplam 12 hastanın yaş ortalaması $13.5 \pm 1,39$ yaş olarak hesaplandı (Tablo-26).

	N	Minimum yaş	Maximum yaş	Ortalama yaş	Std. Sapma
Spermarş	11	11	16	13,50	1,396

Tablo-26: JIA'lı erkek hastaların spermarş yaş ortalaması

*Üç erkek hastada geç puberte tespit edildi. Tüm hastalarımız dikkate alındığında geç puberte sıklığı %4.1, sadece erkek hastalarımız arasında ise geç puberte sıklığı %10 saptandı. Bu hastaların üçünün de JIA tipi sistemik JIA idi. Bu 3 hasta da metotrexat ve kortikosteroid tedavisi alıyordu, bir tanesi ek olarak anti-TNF almaktaydı. Üç hasta da pulse steroid almıştı. Bu hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,66 yıl ve tedavi süresi 5,6 yıl idi. Her 3 hastanın boy persantili 3.persantilin altındaydı(p=0,039).



TARTIŞMA

Kronik hastalıklarda puberte gelişimi ve büyümenin geri kaldığı bilinmektedir. Kronik sistemik bir hastalık olan JIA'in puberte gelişimi üzerine olan etkisi bilinmektedir. JIA'da inflamatuvar aktivite, hastalığın subtipi, tedavi (özellikle kortikosteroid) ve malnütrisyon GH- IGF-1- IGFBP sisteminde defektlere yol açarak puberte gecikmesi ve büyümenin duraklamasına yol açabilir (119-121). Birçok çalışma JIA'lı hastalarda glukokortikoid tedavi ve hastalığın subtipinin büyüme üzerine olan etkilerini göstermiştir (122). Fakat puberte gelişimini değerlendiren çok az çalışma vardır (123).

Çalışmamızda JIA nedeniyle ortalama 53 ay (2,2 yıl) takip edilen, ortalama 31 ay tedavi gören, 8 ile 21 yaş arası (ortalama 13,78±3,3 yaş) olan 72 hasta değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda JIA'lı hastalarda kız hakimiyeti görülmektedir (127,128).Bizim çalışmamızda da hastaların %58,3'ü kızdı.

Çalışmamızda JIA'lı kız hastalarda Tanner evrelemesine göre telarş evreleri değerlendirildiğinde evre-1 telarş 5 hasta olup yaş ortalaması 9,1, evre-2 telarş yaş ortalaması 10,9, evre-3 telarş yaş ortalaması 11,2, evre-4 telarş yaş ortalaması 12,8 ve evre-5 telarş yaş ortalaması 16,4 yaş olarak saptandı(Tablo-18). Türkiye'de 2008 yılında yapılan çalışmadaki normal Türk kızlarının meme gelişim evreleri ortalama yaşları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0,05$)(125). JIA'lı hastalarda telarş evrelerini veya puberte başlangıcını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Steroid kullanımının yaygın olduğu kronik bir hastalık olan bronşial astımlı 58 kızda Polonya'da yapılan bir çalışmada astımın puberte başlangıç yaşını (telarş evre 2) etkilemediği saptanmıştır (129). Bizim çalışmamızda da JIA'lı kız hastalarda puberte başlangıç yaşı normal popülasyon ile uyumluluk göstermektedir. Fakat hasta sayısının artması ile ilişki daha net değerlendirilebilir.

Erken puberte bulgusu kızlarda 8 yaşında önce telarş evre 2 saptanmasıdır. Çalışmamızda hastalarımızdan sadece bir tanesinde 8 yaşından önce evre 3 telarş saptandı. Çalışmamızda erken puberte sıklığı %1,38 olarak hesaplandı. Erken puberte saptanan olgu poliartiküler JIA tanısıyla izlenmekte ve metotrexat+ salozopirin+ steroid+ Anti TNF almaktaydı. Literatürde erken pubertenin kızlarda

daha sık görüldüğü belirtilmektedir(39). Çalışmamızda da erken puberte 1 kız olguda saptandı. Kronik hastalıklarda sıklıkla pubertenin geciktiği bilinmektedir. Bizim olgumuzda erken puberteye sebep olabilecek bir neden bulunamadı.

Çalışmamızda JIA'lı kız hastalarda Tanner evrelemesine göre pubik kıllanma değerlendirildiğinde evre-1 pubik kıllanma yaş ortalaması 9,9, evre-2 pubik kıllanma yaş ortalaması 10,9, evre-3 pubik kıllanma yaş ortalaması 13,1, evre-4 pubik kıllanma yaş ortalaması 12 ve evre-5 pubik kıllanma yaş ortalaması 16,4 yaş olarak saptandı (Tablo-19). Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre-1 pubik kıllanma gelişiminde anlamlı gerilik saptandı($p<0,05$), diğer evreler ile karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$) (125). JIA'lı kız hastalarda puberte evrelerinden pubik kıllanmayı değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Steroid kullanımının yaygın olduğu kronik bir hastalık olan bronşial astımlı 58 kızda Polonya'da yapılan bir çalışmada astımlı kızların pubik kıllanma evreleri normal popülasyon ile karşılaştırıldığında farklılık bulunmamış (129). Bizim çalışmamızda da JIA'lı kız hastalarda pubik kıllanma evreleri ortalama yaşları evre-1 dışında normal popülasyon ile uyumluluk göstermektedir. Fakat hasta sayısının artması ile ilişki daha net değerlendirilebilir.

JIA'lı kız hastaların menarş yaşına bakıldığında en erken 10, en geç 14 olmak üzere ortalama $12,83\pm 1,05$ yaş olarak hesaplanan 23 hasta incelendi(Tablo-20). Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verilerindeki Türk kızlarının ortalama menarş yaşı ile karşılaştırıldığında JIA'lı kızlarda menarş yaşında geçikme anlamlı bulundu($p=0,008$) (125,126). R Rusconi ve arkadaşlarının 83 JIA'lı kız hastanın menarş yaşını değerlendirdiği çalışmada hastalar normal İtalyan popülasyonu ile karşılaştırıldığında menarş yaşında gecikme anlamlı bulunmuş (130). Fraser PA ve arkadaşlarının 1988 yılında 68 JIA'lı kız hasta ile yaptığı çalışmada JIA'lı hastalarda menarş yaşının geciktiği saptanmış (123). Çalışmamızda da JIA'lı hastaların menarş yaşı normal Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında menarş yaşında gecikme anlamlı bulundu ($p=0,008$). R Rusconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada JIA'lı kızların menarş yaşı anne menarş yaşı ile karşılaştırıldığında JIA'lı kızların menarş yaşındaki gecikme anlamlı bulunmuş (130). Çalışmamızda ise JIA'lı kızların menarş yaşı anne menarş yaşı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,66$). R

Rusconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroid alan JIA'lı hastalarla almayanların menarş yaşları karşılaştırıldığında steroid alanlarda menarş yaşında gecikme anlamlı saptanmış (130). Fraser PA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise steroid kullanımı ile menarş yaşındaki gecikme arasında zayıf ilişki bulunmuş (123). Çalışmamızda ise steroid alanlar ile almayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,83$). Fakat ilaçlı remisyonda olan hastalar ile ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları normal popülasyonla karşılaştırıldığında ilaç kullananlarda menarş geçikmesi anlamlı bulundu ($p=0,003$). Kullanmayanlarda anlamlı fark bulunmadı ($p=0,36$) (Tablo-21).

JIA subtipleri ile menarş yaşları incelendiğinde R Rusconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik JIA ile oligoartiküler JIA'lı hastaların menarş yaşı karşılaştırıldığında sistemik JIA'lı hastaların menarş yaşı geri saptanmış; sistemik ile poliartiküler; poliartiküler ile oligoartiküler JIA'lı hastaların menarş yaşı karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmamış (130). Fraser PA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise poliartiküler JIA'lı hastalarda menarş yaşı en geri saptanmış (123). Çalışmamızda ise sistemik tutulumu olan hastaların menarş yaş ortalaması 12,75, oligoartiküler olanların yaş ortalaması 12,96, poliartiküler olanların yaş ortalaması 12,72, entezitle ilişkili artrit olanların yaş ortalaması 12,67 ve psöriatik tutulumu olanların yaş ortalaması 14 olarak saptandı (Tablo-22). JIA subtiplerine göre menarş yaşı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,84$). Çalışmamızda sistemik JIA'lı menarş yaşında 2 kız hasta, psöriatik tutulumu olan sadece 1 hasta olması nedeniyle hasta sayısının artması ile ilişkinin daha net değerlendirileceği kanaatindeyiz.

Başka bir kronik inflamatuvar hastalık olan juvenile sistemik lupus eritematozus'lu (SLE) hastalarda Medeiros PB ve arkadaşlarının 2009 yılında 30 SLE'li hastada yaptığı çalışmada menarş yaşı geri saptanmıştır (131). Silva CA ve arkadaşlarının 2002 yılında 23 SLE'li hastada yaptığı çalışmada da menarş yaşı normal Brezilya popülasyonu ile karşılaştırıldığında geri saptanmıştır (132). Silva CA ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada steroid kullanımı ile menarş yaşındaki gecikme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (132). Çalışmamızda da JIA'lı hastalarda menarş

yaşı geri saptandı fakat steroid kullananlar ile kullanmayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı($p=0,83$).

Çalışmamızda JIA'lı kızlarda puberte başlaması (telarş evre 2) normal popülasyon ile karşılaştırıldığında aynı yaşta saptandı fakat menarş yaşı normal popülasyondan geri saptandı. Bu da gösteriyor ki puberte süresi JIA'lı kızlarda normal popülasyona göre daha uzun sürmektedir. Sonuç olarak JIA, kızlarda puberte başlangıç yaşını etkilememekte fakat puberte başlangıcı ile menarş arasındaki süreyi uzatmakta olduğu kanaatine vardık.

Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile erken başlangıçlı puberte ve puberte evrelerine daha erken ulaşma arasında ilişki saptanmıştır (125). Çalışmamızda da Vücut kitle indeksi (VKİ) persantil eğrileri ile menarş yaşları karşılaştırıldığında 5-85'inci persantil eğrileri arası menarş yaşı ortalama menarş yaşı ile uyumlu bulunurken, 85'inci persantil eğrisinin üzerindeki kişilerde erken menarş, 5'inci persantilin altındaki hastalarda menarş yaşı geçikmiş saptandı ($p=0,012$)(Tablo-23). VKİ 85'inci persantilin altında olanlar ile 85'inci persantilin üstünde olanlar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulundu($p=0,019$). Bu da gösteriyor ki VKİ ile menarş yaşı arasında negatif korelasyon vardır; VKİ arttıkça menarş yaşı erken olmaktadır.

JIA'lı erkek hastaların puberte başlangıcının göstergesi olan testis gelişimine bakıldığında genital evre-1 hastaların yaş ortalaması 11,5, genital evre-2 olan hastaların yaş ortalaması 13,8, genital evre-3 yaş ortalaması 13,3, genital evre-4 yaş ortalaması 12,5, genital evre-5 yaş ortalaması 17,3 olarak saptandı. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre 1 ve evre 5 testis gelişimi geri bulunmuştur ($p=0,000$)($p=0,003$) (125), diğer evreler sayı yetersiz olduğu için hesaplanamamıştır(Tablo-24). JIA'lı hastalarda telarş evrelerini veya puberte başlangıcını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda JIA'lı erkek hastalarda evre 1 testis gelişimi geri saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki JIA'lı erkek hastalarda puberte başlangıcının göstergesi olan testis evre 2'ye geçiş gecikmiştir. Sonuç olarak JIA'in , erkeklerde puberteyi geciktirdiği sonucuna vardık.

JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evrelemesi incelendiğinde evre-1 pubik kıllanma yaş ortalaması 11,4, evre 2 pubik kıllanma yaş ortalaması 13,4, evre 5 pubik kıllanma yaş ortalaması 17,3 olarak hesaplanmıştır. Normal popülasyon değerleri ile karşılaştırıldığında pubik kıllanma gelişimi geri olarak bulunmuştur ($p=0,004$) ($P=0,01$)($p=0,004$)(Tablo-25). JIA'lı erkek hastalarda puberte evrelerinden pubik kıllanmayı değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Steroid kullanımının yaygın olduğu kronik bir hastalık olan bronşial astımlı 91 erkek hastada Hauspie R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımlı erkek hastalarda pubik kıllanma gelişimi normal popülasyon ile karşılaştırıldığında geri saptanmıştır (133). Çalışmamızda da JIA'lı erkek hastalarda pubik kıllanma gelişimi geri saptanmıştır.

Erkeklerde 14 yaşına kadar testis volümünün $<4\text{cc}$ olması ile tanı konulan geç puberte çalışmamızda 3 erkek hastamızda tespit edildi. Tüm hastalarımız dikkate alındığında geç puberte sıklığı % 4,1 ; sadece erkek hastalarımız dikkate alındığında ise geç puberte % 10 saptandı. Bu hastaların üçünde JIA tipi sistemik JIA idi. Bu 3 hasta da metotrexat ve kortikosteroid tedavisi alıyordu, bir tanesi ek olarak anti-TNF almaktaydı. Üç hasta da pulse steroid almıştı. Bu hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,66 yıl ve tedavi süresi 5,6 yıl idi. Her 3 hastanın boy persantili 3.p altındaydı($p=0,039$). Amerika'da yapılan bir çalışmada normal popülasyonda 14 yaşındaki erkeklerin %2' sinde geç puberte saptanmış (134). Çalışmamızda JIA'lı erkeklerin %10'unda geç puberte saptandı. Bu da gösteriyorki JIA'da geç puberte sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. JIA'lı hastalarda geç puberte sıklığını bildiren çalışma yoktur. Kronik enflamasyona bağlı büyüme geriliği ve puberte gecikmesine neden olduğu bilinen Crohn hastalığında Sawczenko ve arkadaşlarının İngiltere ve İrlanda'da yapmış olduğu çalışmada Crohn hastalığında geç puberte sıklığını % 4 olarak saptamıştır (135). Başka kronik enflamatuar bir hastalık olan SLE'de Gutierrez –Suarez R ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada geç puberte sıklığı %11.3 olarak saptanmıştır (136). Başka bir kronik hastalık olan ve geç puberteye neden olduğu bilinen beta talasemi major'de Soliman AT ve arkadaşlarının Mısır'da 72 hastada yaptığı çalışmada geç puberte sıklığı erkekler arasında %73 , kızlar arasında %42 saptanmış. Soliman AT ve arkadaşlarının aynı çalışmada 110 orak hücreli anemi'li hastada erkekler arasında geç puberte sıklığı %25 saptanmıştır (137). Çalışmamızda geç puberte sıklığı% 4,1 ; sadece erkek

hastalarımız dikkate alındığında ise geç puberte % 10 saptandı. Çalışmamızda geç puberte sıklığı literatürdeki SLE ve Crohn hastalığındaki sonuçlar ile benzerdir fakat beta talesemi major'de geç puberteye daha sık rastlanmıştır. Talesemi majorde geç puberteye yol açma mekanizması farklı olduğu, sık kan transfüzyonlarının yapıldığı göz önüne alınırsa geç puberteye daha sık rastlanması beklenen bir bulgudur.

Sonuç olarak kronik hastalıkların geç puberteye yol açtığı bilinmektedir fakat kronik hastalıklardaki geç puberte sıklığı bilinmemektedir. Her bir kronik hastalık için geç puberte insidansının daha ileri araştırmalara gereksinimi olduğunu düşünmekteyiz. Kronik hastalıklardan JIA'da büyüme ve gelişmenin geri kaldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcut fakat puberteyi değerlendiren çalışma çok az sayıdadır. Ayrıca hastalık ne kadar erken başlar, ne kadar uzun sürer, ne kadar ciddi seyrederse pubertenin okadar etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle JIA'lı çocuklarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi kadar puberte muayenesi de önemlidir ve her hastada dikkatlice değerlendirilmelidir.

SONUÇLAR

1-Çalışma Aralık 2008 - Mart 2009 tarihleri arasında SB. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya 30 erkek 42 kız olmak üzere 72 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların en küçüğü 8 en büyüğü 21 yaşındadır. Yaş ortalaması 13.8 olup standart sapması 3,3'dür. Hastaların %13,9'u sistemik , %36,1'i oligoartiküler, %15,3'ü poliartiküler, %30,6'sı entezit ile ilişkili artrit, %4,2'si ise psöriatik artritir. Olgularda hastalık aktivite durumuna göre dağılımlara bakıldığında; ilaçsız remisyon % 33,3 olguda; ilaçlı remisyon % 58,3 olguda ve aktifler %8,3 olguda görülmektedir. İlaç kullanımına göre dağılımlara bakıldığında 12'si NSAİİ, 1'i Metotroksat, 9'u Salozoprin, 1'i Steroid, 16'sı MTX-Steroid, 5'i MTX-Salozoprin, 15'i MTX-Salozoprin-Steroid, 1'i MTX-Salozoprin-Steroid-TNFalfa, 9'u Salozoprin-Steroid, 3'ü MTX-Steroid-TNF alfa kullanmaktadır. İzlenen hastaların takip süreleri en az 5, en uzun 120 ay olup ortalama 53 aydır. Hastaların tedavi süresi en az 3, en uzun 84 ay olup ortalama 31 aydır.

2- Hastaların boy, kilo ve VKİ persantil eğrilerine bakıldığında boy persantili < 3.persantil olan 9 (%12,5), 3-10 persantil arası 8 (%11,1), 10-25 persantil arası 15 (%20,8), 25-50 persantil arası 16 (%22,2), 50-75 persantil arası 10 (%13,9), 75-90 persantil arası 10 (%13,9), 90-97 persantil arası 4 hasta (%5,6) olarak hesaplandı. Kilo persantili< 3.persantil olan 4 (%5,6), 25-50 persantil arası 20 (%27,8), 75-90 arası 15 hasta (%20,8) olarak bulundu. VKİ persantillerine bakıldığında 5.persantilin altında 4 (%5,6), 5-85 persantil arası 46 (%63,9), 85. persantil üzeri 22 (%30,6) hasta bulundu.VKİ cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama 22,7±4,1; kızlarda 20,7±4,05 olarak bulundu.

3- JIA' lı kız hastaların telarş evrelerine bakıldığında evre-1 telarş 5 hasta olup yaş ortalaması 9,1; evre-2 telarş yaş ortalaması 10,9; evre-3 telarş yaş ortalaması 11,2; evre-4 telarş yaş ortalaması 12,8 ve evre-5 telarş yaş ortalaması 16,4 yaş saptandı. Türkiye'de 2008 yılında yapılan çalışmadaki normal Türk kızlarının meme gelişim evreleri ortalama yaşları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$)(125). JIA'lı kız hastalarda puberte başlangıç yaşı normal popülasyon ile uyumluluk göstermektedir.

4- Sekiz yaşın altındaki kız olgulardan sadece 1'inde evre 3 telarş (erken puberte) saptandı. Çalışmamızda erken puberte sıklığı %1,38 olarak hesaplandı. Olgu poliartiküler JIA tanısıyla izlenmekte ve metotrexat+ salozopirin+ steroid+ Anti TNF almaktaydı.

5- JIA lı kız hastaların pubik kıllanma evrelerine bakıldığında evre-1 pubik kıllanma yaş ortalaması 9,9, evre-2 pubik kıllanma yaş ortalaması 10,9, evre-3 pubik kıllanma yaş ortalaması 13,1, evre-4 pubik kıllanma yaş ortalaması 12 ve evre-5 pubik kıllanma yaş ortalaması 16,4 yaş olarak hesaplandı. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre-1 pubik kıllanma gelişiminde anlamlı gerilik saptandı($p<0,05$), diğer evreler ile karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$) (125).

6- JIA' lı kız hastaların menarş yaşına bakıldığında en erken 10, en geç 14 olmak üzere ortalama $12,83\pm 1,05$ yaş olarak hesaplandı. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verilerindeki Türk kızlarının ortalama menarş yaşı ile karşılaştırıldığında JIA'lı kızlarda menarş yaşında geçikme anlamlı bulundu ($p=0,008$) (126).

7- JIA'lı kız hastalar ile annelerinin menarş yaşları kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı($p=0,66$).

8- JIA'lı kız hastalarda steroid alanlar ile almayanların menarş yaşlarına bakıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,83$). Fakat ilaçlı remisyonda olan hastalar ile ilaçsız remisyonda olan hastaların menarş yaşları normal popülasyonla karşılaştırıldığında ilaç kullananlarda menarş geçikmesi anlamlı bulundu($p=0,003$). Kullanmayanlarda anlamlı fark bulunmadı($p=0,36$).

9- JIA subtipleri ile menarş yaşı arasındaki ilişki incelendiğinde sistemik tutulumu olan hastaların menarş yaş ortalaması 12,75, oligoartiküler olanların yaş ortalaması 12,96, poliartiküler olanların yaş ortalaması 12,72, entezitle ilişkili JIA olanların yaş ortalaması 12,67 ve pösoriatik tutulumu olanların yaş ortalaması 14 olarak saptandı . JIA subtiplerine göre menarş gecikmesi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,84$).

10- JIA'lı kızlarda puberte başlaması (telarş evre 2) normal popülasyon ile karşılaştırıldığında gerilik saptanmadı fakat menarş yaşı normal popülasyondan geri saptandı. Bu da gösteriyor ki JIA, kızlarda puberte başlangıç yaşını etkilememekte fakat puberte başlangıcı ile menarş arasındaki süreyi uzatmakta olduğu kanaatine vardık.

11- Vücut kitle indeksi (VKİ) persantil eğrileri ile menarş yaşları karşılaştırıldığında, VKİ ile menarş yaşı arasında negatif korelasyon saptandı; VKİ arttıkça menarş yaşı erken olmakta idi. VKİ 5-85'inci persantil eğrileri arası menarş yaşı ortalama menarş yaşı ile uyumlu bulunurken, 85'inci persantil eğrisinin üzerindeki kişilerde erken menarş, 5'inci persantilin altındaki hastalarda menarş yaşı geçikmiş saptandı (p=0,012).

12- JIA'lı erkek hastaların puberte başlangıcının göstergesi olan testis gelişimine bakıldığında genital evre 1 hastaların yaş ortalaması 11,5, genital evre2 olan hastaların yaş ortalaması 13,8, genital evre 3 yaş ortalaması 13,3, genital evre 4 yaş ortalaması 12,5, genital evre 5 yaş ortalaması 17,3 olarak hesaplanmıştır. Türkiye normal değerlerini yansıtan çalışma verileri ile karşılaştırıldığında evre 1 ve evre 5 testis gelişimi geri bulunmuştur (p=0,000)(p=0,003) (125). JIA'lı erkek hastalarda evre 1 testis gelişimi geri saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki JIA'lı erkek hastalarda puberte başlangıcının göstergesi olan testis evre 2'ye geçiş gecikmiştir. Sonuç olarak JIA'in, erkeklerde puberteyi geciktirdiği sonucuna vardık.

13- JIA'lı erkek hastaların pubik kıllanma evrelemesi incelendiğinde evre 1 yaş ortalaması 11,4, evre 2 yaş ortalaması 13,4, evre 5 yaş ortalaması 17,3 olarak hesaplanmıştır. Normal popülasyon değerleri ile karşılaştırıldığında pubik kıllanma gelişimi geri olarak bulunmuştur(p=0,004)(P=0,01)(p=0,004).

14- JIA'lı erkek hastaların spermarş yaşına bakıldığında toplam 12 hastanın yaş ortalaması 13.5±1,39 yaş olarak hesaplanmıştır.

15- Üç erkek hastada geç puberta tespit edildi.Tüm hastalarımız dikkate alındığında geç puberta sıklığı %4.1, sadece erkek hastalarımız arasında ise geç puberte %10 saptandı.Bu hastaların üçünün de JIA tipi sistemik JIA idi. Bu 3 hasta da metotrexat ve kortikosteroid tedavisi alıyordu, bir tanesi ek olarak anti-TNF almaktaydı. Üç

hasta da pulse steroid almıştı. Bu hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 7,66 yıl ve tedavi süresi 5,6 yıl idi. Her 3 hastanın boy persantili 3.persantilin altındaydı ($p=0,039$). Bu da gösteriyorki JIA'da geç puberte sıklığı normal popülasyona göre artmıştır.



KAYNAKLAR

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Fifth edition 2005:206-341.
2. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:392-398.
3. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et al. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey:A field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-9.
4. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. in: Textbook of pediatric Rheumatology. Third ed. WB. Saunders, 1995: 133-223
5. Gadoth N, Herskovitch Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life: *Eur J Pediatr* 1979; 132-38
6. RE Petty. Classification of childhood arthritis; *Pediatric Rheumatology Volume 127/Number2 May 1998; 127: 2*
7. Petty RE, Cassidy JT. Juvenile idiopathic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE Textbook of Pediatric Rheumatology. WB Saunders Company 2001: 217-7.
8. Merino R, De Inonencio J, Garcia-consuegro J. Evaluation of the ILAR Criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children *J Rheumatol* 2001; 28: 2731-6.
9. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. *Rheumatology* 1998; 5.17.1-5.25.10.
10. Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 431-51.
11. Fink Chester, Braun John. Classification Criteria proposal. *The Journal of Rheumatology* 1995; 22: 8
12. Bailliere's, *Pediatric Rheumatol* Edi. by Prieur & Dougados. 1998; 12: 2.
13. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992; 34: 57-62.
14. Mouy R, Stephan JL, Pillet P et al. Efficacy of cyclosporine in the treatment of macrophage activating syndrom in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-4.
15. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2: 641-5.

16. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Pover WJ, Foster S. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 365-74.
17. Petty RE, Southwood T, Baum J et al. Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis; 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-4.
18. Martin K, Woo P. Juvenile idiopathic arthritis. In: Isenberg DA, Miller JJ *Adolescent Rheumatology*. Martin Dunitz 1999: 71-94.
19. Dolifus H. Eye involvement in children's rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 309-28.
20. O'Brien JM, Albert DM. Therapeutic approaches for ophthalmic problem in juvenile arthritis. *Rheumatol Dis Clin N Amer* 1989; 15: 413-22.
21. Pachman LM, Poznanski AK. in: McCarty DJ eds. *Arthritis and Allied Conditions* 1993; 1021 -30
22. Edward H., Giannini, Gail Dunkel Cawkwell et al. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North America* 1995; 42:(5) 1099-1125.
23. Laxer RM, Silverman ED. The pharmacological management of juvenile chronic arthritis *Baillier's Clin Pediatr* 1993;1:825-73.
24. Norman T. Ilowite, MD , Special Article Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002 Jan; 109(1)
25. Lüllmann *Pharmacology Thieme 2 nd Edi.* by Heinz Lüllmann, M.D.& Albrecht Ziegler 2000; 298-320.
26. *Lipincott's Illustrated Review Pharmacology 2nd Edi* by Lipincott. 1997; 272-38 .
27. Rose CD, Doughty RA. Pharmacological management of juvenile rheumatoid arthritis *Drugs* 1992; 43: 849 – 63
28. Grahams D, Myones L, Morbidity associated with long term methotrexate therapy in JRA *Journal of Pediatr*, march 1992; 468 – 72
29. Members of American College of Rheumatology Special Article; Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 1996; 39:713-22
30. Onat T, Ansoy N, Kasapçopur Ö, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Textbook* 1996 Sayfa: 974-77.

31. See Y. Intra synovial corticosteroid Injection in juvenile chronic arthritis- a review. *Ann Acad Med Singapore*. Jan 1998; 27(1): 105-11.
32. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V, *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug; 65(8):1044-9.
33. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26:430-440.
34. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:763-9.
35. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Interim results from an on-going multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:218-26.
36. Fonwood MR, Burr DB: Physical activity and bone mass: Exercises infutility. *Bone Miner* 1993; 21: 89.
37. Marshall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
38. Marshall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303
39. Öcal G. *Pediatric Endokrinoloji*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pubertal fizioloji. I. Baskı . Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 137-155
40. Rosenfeld R. Puberty in female and its disorder. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Saunders Cong, Philadelphia, 2002; 455-518
41. Bucler JMH. Puberty. In: Bucler JMH (ed). *A Reference Manuel of Growth and Development*. 2 rh Ed. Oxford, Blacwall Scil, 1997; 64-68
42. Grumbach MM. Onset of puberty. In: Berenberg SR (ed). *Puberty, Biologic and Social Components*. Leiden, HE Stenfert Kroese, 1975; 1-21
43. Ojeda SR, Heger S. New thought on female precocious puberty. *J. Pediatr Endocr*. 2001; 14: 245-256
44. Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez ML, et al. Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-metil-Daspartat reseptors. *J Clin Invest*. 1992; 90: 1736-1744

45. Zamorano PL, Mahesh VB, Sevilla LD, et al. Excitatory aminoacid receptors and puberty. *Steroids* 1998; 63: 268-270
46. 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
47. Grumbach MM, Kaplan SL. Fetal Pituitary Hormones and The Maturation of Central Nervous System Regulation of Anterior Pituitary Function. In: Gluck L (ed). *Modern Perinatal Medicine.* Chicago, Year Book Medical, 1974; 247-271
48. Reiter EO, Grumbach MM. Neuroendocrine control mechanisms and the onset of puberty. *Annu Rev Physiol.* 1982; 44: 595-613
49. Ibanez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000; 21: 671-696
50. 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
51. 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
52. Hayes FJ, Crowley WF. Jr. Gonadotropin in pulsations across development. *Horm. Res* 1998; 49: 163-168
53. 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
54. Maya-NunezG, Zenteno J.C., Aguarra A et al. A recurrent missense mutation in KAL-gen in patients with X-linked Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1650-53
55. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57: 2-14

56. 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
57. 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
58. De Jong FH. Inhibin. *Physiol Rev.* 1988; 68: 555-607
59. Ying S-Y. Inhibins, activins, and follitathins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev.* 1988; 9: 267-293
60. 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
61. Styne D.M. The physiology of puberty. In Brook CG, Hindmarsh P.C.(eds). *Clinical Ped Endocrinology.* 4th Ed. London Blackwall Science Ltd. 2001, p. 140-164.
62. 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
63. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, folliclestimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1074-1080
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. 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
69. Berensztejn N, Saraco, Belgorosky A., Rivarola M.A.: Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 481-85
70. 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
71. Argente J, Barriou 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
72. 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
73. Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D. Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *J Pediatr.* 1983; 103: 723-728
74. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr.* 1987; 11: 481
75. Styne DM. Pubertal Growth Regulation. *Horm Res.* 2003; 60: 22-26
76. Neyzi O, Alp H, Orhan A. Sexual maturation in Turkish girls. *Annals of Human Biology* 1975;2:49-59.
77. Onat T. İstanbul kızlarında ergenlik çağında büyüme, seksüel gelişme ve kemik olgunlaşması ve bunların birbir-leriyle ilişkileri. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1975.
78. Kolukısa L. Türk kız çocuklarından menarş yaşı ve bazı antropometrik parametrelerle ilişkisi (oksoloji yüksek lisans tezi), tez yürütücüsü Hülya Günöz, İstanbul 1992
79. Ercan O. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı II Sempozyum Dizisi No:63 Mart 2008; s. 13-18
80. Winer-Muram HT, Emerson DE, Muram D, et al. The sonographic features of the

peripubertal ovaries. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1989; 2: 160

81. Zachmann M, Prader A, Kind HP, et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Pediatr Acta* 1974;29:61-72.

82. Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Saka N, Neyzi O. Testicular volume in healthy Turkish children and its relation with pubertal parameters. *Hormone Research* 2000,53(suppl 2):96.

83. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A, Yakacıklı S, Orhan A. Sexual maturation in Turkish boys. *Annals of Human Biology* 1975;2:251-59

84. Kınık E, Karaman Ö, Büyükgebiz A. Determination of various parameters of sexual maturity in adolescent boys in Ankara. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1987;29:217-26

85. Nielsen CT, Skakkeback PC, Aubert ML, et al. Onset of the release of spermatazoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair and height. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:532-35 .

86. Laron Z, Arad J, Gurewitz R, et al. Age at the first conscious ejaculation: a milestone in male puberty. *Helv Pediatr Acta* 1980;35:13-20.

87. Janczewski Z, Bablok L. Semen characteristics in pubertal boys III. Semen quality and somatosexual development. *Arch Androl* 1985;15:213-18.

88. Janczewski Z, Bablok L. Semen characteristics in pubertal boys II. Semen quality and in relation to bone age. *Arch Androl* 1985;15:207-11

89. Peschel ER, Peschel RE. Medical insights into the castration opera. *Am Sci* 1987;75:578-83.

90. Harries M, Hawkins S, Hacking J, Hughes I . Changes in the male voice at puberty: vocal fold length and its relationship to the fundamental frequency of the voice. *J Laryngol Otol* 1998;112:451-54.

91. Nydick M, Aiman J, Dale HH Jr, et al. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961;178:449-54.

92. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A, et al. A sexual maturation in turkish boys. *ANn Hum Biol* 1975;2:251-59.

93. Fara GM, Del Corvo G, Bernuzzi S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet* 1979;2:295-97.

94. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Ed. 2. Stanford, Stanford University Pres, 185
95. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (12) : 3689-98
96. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Sex steroids and the acquisition of bone mass. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 5: 65-71.
97. Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(6): 720-740
98. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF The adolescent growth spurt of boys and girls of the HARpen- den growth study. *Ann Hum Biol* 1976;3:109-26.
99. Largo RH, Gasser TH, Prader A. Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing spline functions. *Ann Hum Biol* 1978;5:421-34.
100. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:358-61.
101. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1152-55.
102. Barr SI, McKay HA. Nutrition, exercise and bone status in youth. *Int J Sport Nut* 1998;8:124-42.
103. Tanner JM. The trend toward earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature* 1973;243:95.
104. Zacharias L, Rand M, Wurtman R. A prospective study of sexual development in American girls: the statistics of menarche. *Obstet Gynecol Surv* 1976;31:325-37.
105. Veronesi FM, Guerresi P. Trend in menarcheal age and socioeconomic influence in Bologna (northern Italy). *Ann Hum Biol* 1994;21:187-96.
106. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982;306:1033-35.
107. Eveleth PB, Tanner JM. Worldwide variation in human growth, 2nd ed. Cambridge University Pres, 1990.
108. Styne DM. The testes. In: Sperling MA(ed) *Pediatric Endocrinology* 2nd edition. Saunders. Philadelphia 2002:565-628.

109. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları. İst Tıp Fak Mecm. 1978;41:3-22.
110. Güvenç H, Berki R, Öcal G. Sexual maturation of Turkish boys in Ankara. Turkish J Pediatr. 1988;30:39-43.
111. Herman-Giddens ME, Slora RJ, 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: 505-12
112. Mauras N: Pubertal disorders, Meet-The-Professor. Handouts. Endo 2002. San Fransisco.P.258-63.
113. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Drug at. Therapeutics Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in the girls in the United States. Implications for evaluation and treatment. Pediatrics 1999; 104: 936-941
114. Bridges N: Disorders of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh P.C. (eds) Clinical Pediatric Endocrinology 4th Ed. London, Blackwell Science. 2001, p: 165-79
115. Partsch C., Heger S., Sippel WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clin Endocrinol. 2002; 56: 129-148.
116. Roche AF, Wellens R, Attie KM, Siervogel RM. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths. J Pediatr Endocrinol 1995; 8: 11-15.
117. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. Horm. Research 2002; 57 : 53-56.
118. Pozo J. Delayed puberty in chronic illness. Best Practice & Research Clinical Endocrinol. And Metabolism 2002; 16: 73-90.
119. Cimaz R, Rusconi R, Cesana A. A multicenter study on insulin like growth factor-1 serum levels in children with chronic inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 691-96
120. Davies UM, Jones J, Reeve J, Camacho-Hubner C. Juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis rheum 1997; 40: 332-340.
121. Woo PMM. Growth retardation and osteoporosis in Juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994; 12: S87-90
122. Falcini F, Taccetti S, Trapani S. Growth retardation in Juvenile chronic arthritis patients treated with steroids. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 37-40.

123. Fraser PA, Hoch S, Erlandsob D, Partridge R, Jackson JM. The timing of menarche in Juvenile rheumatoid arthritis. *J Adolescence Health Care* 1988; 9: 483-487.
124. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri (3.Baskı). Nobel Tıp Kitapevleri 2002 bölüm (3) (85-100), bölüm 18 (1203-1208), bölüm 5 (204-209)*
125. Semiz S, Kurt F. Pubertal Development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol* 2008; 21: 951-961.
126. Bundak R, Darendeliler F. Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend. *J Clin Res Ped Endo* 2008;1(1):8–14.
127. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:274-81
128. Andersson GB, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden. *Pediatrics* 1992;90:950-8
129. Drosdzol A, Skrzypulec V, Wilk K. The influence of bronchial asthma on sexual maturation of girls. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2007 ;58, Suppl 5, 155.163
130. Rusconi R, Corona F, Grassi A. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol* 2003; 16: 285-88
131. Medeiros PB, Febronio MV. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009 Jan;18(1):38-43
132. Silva CA, Leal MM. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11(7):419-25.
133. Hauspie R, Susanne C. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977 Mar;59(3):200-6.
134. Roche AF, Wellens R, Attie KM. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths. *J Pediatr Endocrinol* 1995; 8: 11-15.
135. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of Disease in Childhood* 2003; 88 (11): 995-1000.
136. Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of

Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 Sep;54(9):2989-96.

137. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr.*1999 Feb;45(1):23-30.



