

40881

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ELAZIĞ' DA ERKEK ÇOCUKLARIN
PUBERTAL GELİŞİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet YENİOĞLU

Elazığ, 1994

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Puberte	3
Puberte Endokrinolojisi	4
Erkek Cinsel Gelişiminde Testis ve Androjenlerin Yeri	9
Puberte Dönemleri	14
Pubertede Fizik Gelişim ve Klinik Değerlendirme	21
Puberte Üzerine Çevresel Etkiler	27
Klinik Bozukluklar	28
OLGULAR VE YÖNTEM	31
BULGULAR	34
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	56
ÖZET	57
KAYNAKLAR	58

GİRİŞ VE AMAÇ

Puberte insan yaşamının ilginç süreçlerinden biridir ve normal puberte, bireyler arasında cinsel olgunlaşma şeklinin karakteristik ahenk ve uygunluğudur ¹. Gerçekten birkaç yıllık bu ilginç süreç sonunda insan, soyunun sürmesini sağlayan üreme-üretme yeteneğini kazanmaktadır.

Puberte, genital organlardaki değişikliklere boy uzamasında hızlanmanın da katıldığı, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesiyle karakterize, çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Bu dönemde, hormonal değişiklikleri izleyen fiziksel değişiklikler yanında, ruhsal değişiklikler de oluşmaktadır. Hormonal dalgalanmaların davranış dalgalanmalarına eşlik etmesi nedeniyle huy değişiklikleri, ters davranış, cinsel dürtüler, bireyselleşme ve amaç arama gelişimin bu döneminde görülür. Ayrıca, vücudun tümünü ilgilendiren fiziksel değişiklikler sonucunda çocuk yetişkinlerin vücut biçimini alır ²⁻⁵.

Bu sürecin normal sınırlar içinde başlaması, sürmesi ve sonuçlanması sağlıklı birey ve sağlıklı toplum yönünden oldukça fazla önem taşımaktadır. Puberte sırasında ortaya çıkan somatik değişiklikler ve bu değişikliklerin bireysel farklılıklarının saptanması, pubertedeki bir bireye yaklaşım ve puberte bozukluklarının yorumlanması açısından son derece önemlidir.

Pubertenin başlamasında kalıtsal, çevresel ve endokrin etmenler etkili olup ırklar, ülkeler ve bireyler arasında farklılıklar görülebilir ⁶. Tamamlanma süresi ve evreler arası süre de bireysel farklılıklar göstereceğinden aynı yaştaki çocukların bir kısmında puberte başlamamış iken diğer bir kısmında başlamış ve hatta ileri evrelere ulaşmış olabilir ⁵.

Eveleth ve Tanner ⁶ Avrupa'da geniş kapsamlı bir çalışmalarında, çoğu kez cinsel gelişimin ilk belirtisi olan testis büyümesinin 9.1 ile 12.5 yıl arasında başladığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada bu 12 yıl olarak tespit edilmiştir ⁷. Yine Amerika erkek çocuklarında 11.9 gibi yakın bir değer vardır ⁸. Türkiye'de ise bu konu ile ilgili araştırma sayısı sınırlıdır ve erkek çocuklarda cinsel gelişimin başlama yaşı 11-12 yıl olarak belirlenmiştir ⁹⁻¹².

Ülkemizde bu konudaki araştırmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu konuya eğilmek istedik. Çalışmanın, Elazığ ilindeki ilk, orta, lise düzeyindeki okullarda, 8-17 yaşları arasındaki erkek çocuklarda yapılması planlandı ve şu sorulara yanıt alınması amaçlandı.

1. Puberte başlama yaşının saptanması,
2. Genital gelişim ve pubik kıllanmanın değişik evrelerine ulaşma yaşlarının saptanması,
3. Penis uzunluğu, penis çevresi, testis uzun ve kısa çapı, testis volümü, meme başı (nipple) çapı, boy, ağırlık ve orta kol çevresi için ortalama değerlerin bulunması,
4. Pubertal jinekomasti, puberte gecikmesi, hipogonadizm, puberte prekoks, erken pubik kıllanma gibi klinik bozuklukların araştırılması.

GENEL BİLGİLER

PUBERTE:

Ergenlik (puberte), belirgin hormonal, fiziksel ve davranış değişikliklerinin olduğu çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir 4,9,10,13. Latince'de (pubescere) kılla örtülü olmak anlamında kullanılan puberte deyiminin yerine kullanılan bir başka deyim adolesans'dır. Adolesans (Latince, adolescere: büyümek, olgunlaşmak) genellikle ikincil cinsiyet özelliklerinin başlaması ile fiziksel ve ruhsal olgunlaşmanın tamamlanması arasındaki bir zaman dilimini ifade eder 5. Etimolojisinde de ima edildiği gibi puberte, uygun biyolojik değişiklikleri ve bu değişikliklere bağlı maturasyon, hormonal ve büyüme süreçlerini ifade eder.

İlk fizyolojik değişiklik hipotalamus-hipofiz-gonad aksında görülür ve puberte uykuda Luteinizan Hormon (LH) yükselmesinin gerçekleşmesiyle başlar. Böylece gonadlar olgunlaşır ve seks hormonlarının kanda artmasıyla pubertenin ilk klinik bulguları ortaya çıkar. Puberte fizik değişikliklerin durduğu ve yeni bir dengenin olduğu zamana kadar sürer 14.

Pubertede, cinsel olgunlaşmaya koşut olarak boy büyümesinde hızlanma da söz konusudur. Boy uzama hızı doruk noktası'na (Peak

Height Velocity:PHV) ulaşınca kadar kan alkalen fosfataz düzeyi hızlı olarak yükselir. Ayrıca kas ve kemik dokularının gelişmesiyle ağırlık artışı belirginleşir. Kemik olgunlaşmasında görülen hızlanma cinsel gelişime eşlik eden önemli bir biyolojik değişimdir 3,5,9,11,15. Böylece çocuk kısa denebilecek bir süre içinde yetişkinin vücut ölçülerini, biçimini ve fizyolojik olgunluğunu kazanır 10.

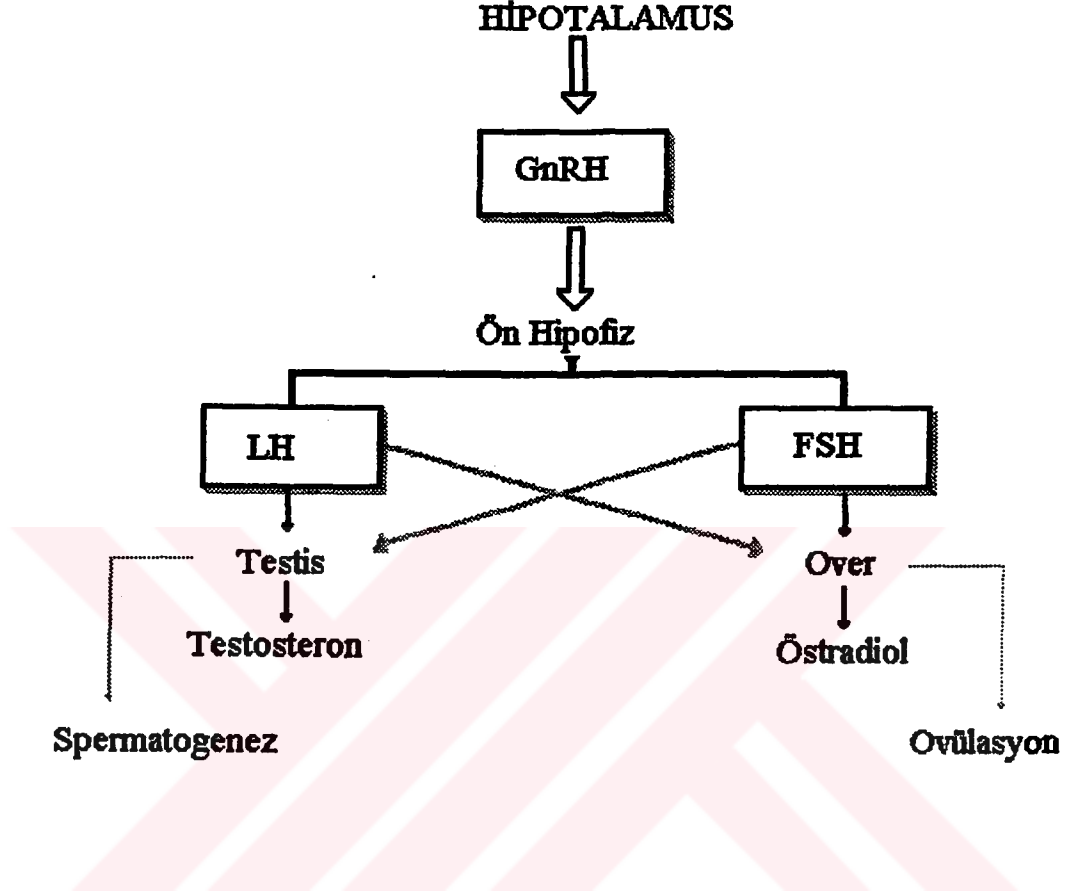
Puberte öncesinden cinsel olgunluk elde edilinceye dek geçen sürede hipotalamus, hipofiz ve gonadları içeren hormonal salınım biçimi oldukça iyi olarak tanımlanmıştır 15.

PUBERTE ENDOKRİNOLOJİSİ:

Adolesanda cinsel olgunlaşma hipotalamusun endokrin denetimi altındadır. Hipotalamus hipofizin sekresyonlarını düzenler ve sırasıyla gonadlar ve adrenal bezleri kontrol eder. Hipofizden salınan büyüme hormonu (GH) ve tiroid hormonları da tam bir pubertal gelişim için zorunludur 3. Üreme fonksiyonlarının kontrol edildiği bütün mekanizmalar şekil 1'de görülmektedir 16.

Fetal dönem ve çocukluk döneminde hipotalamus-hipofiz-gonad aksı aktif olduğundan dolayı, pubertenin karakteristik endokrin aktivitesi, gelişme sürecinin bir parçası gibi düşünülmelidir 17. Pubertede gonadal fonksiyonların yeniden uyarılması gonadarş, adrenal androjen salınımının artması ise adrenarş olarak bilinir.

Hipotalamus, Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) veya hipofizin gonadotropin salınımını düzenleyen faktör yoluyla pubertedeki endokrin mekanizmada önemli bir rol oynar 18. Diensefalonun ventral kısmı olan hipotalamus, daha yüksek kortikal, limbik ve belki



Şekil 1: LH ve FSH işlevlerinin çeşitli şekilleri ve yetişkinde hipotalamo-hipofizo-gonadal aks (Brook'dan ¹⁶).

de pineal bezden ön hipofize giden uyarıların geçişi için son yoldur. Hipotalamusun median eminens'i, hipofiz sapı ve hipofiz bezinin üzerinde yer alır. Ön hipofiz hormonlarının yapım ve salınımını düzenleyen ve Releasing Faktörler denilen küçük peptid yapılı hormonlar hipotalamik çekirdek (nucleus arcuate) ve median eminens de yapılır ve depolanır ^{3,4,19,20}. Bunlardan biri olan GnRH hem LH hemde Follikül Stimulan Hormon (FSH) salınımını uyarıcı 10 aminoasitten oluşmuş bir dekapeptiddir ^{15,18,21}. Median eminens'in sinir uçlarından hipofizer portal pleksusa boşalır ^{4,14}. Ancak nucleus

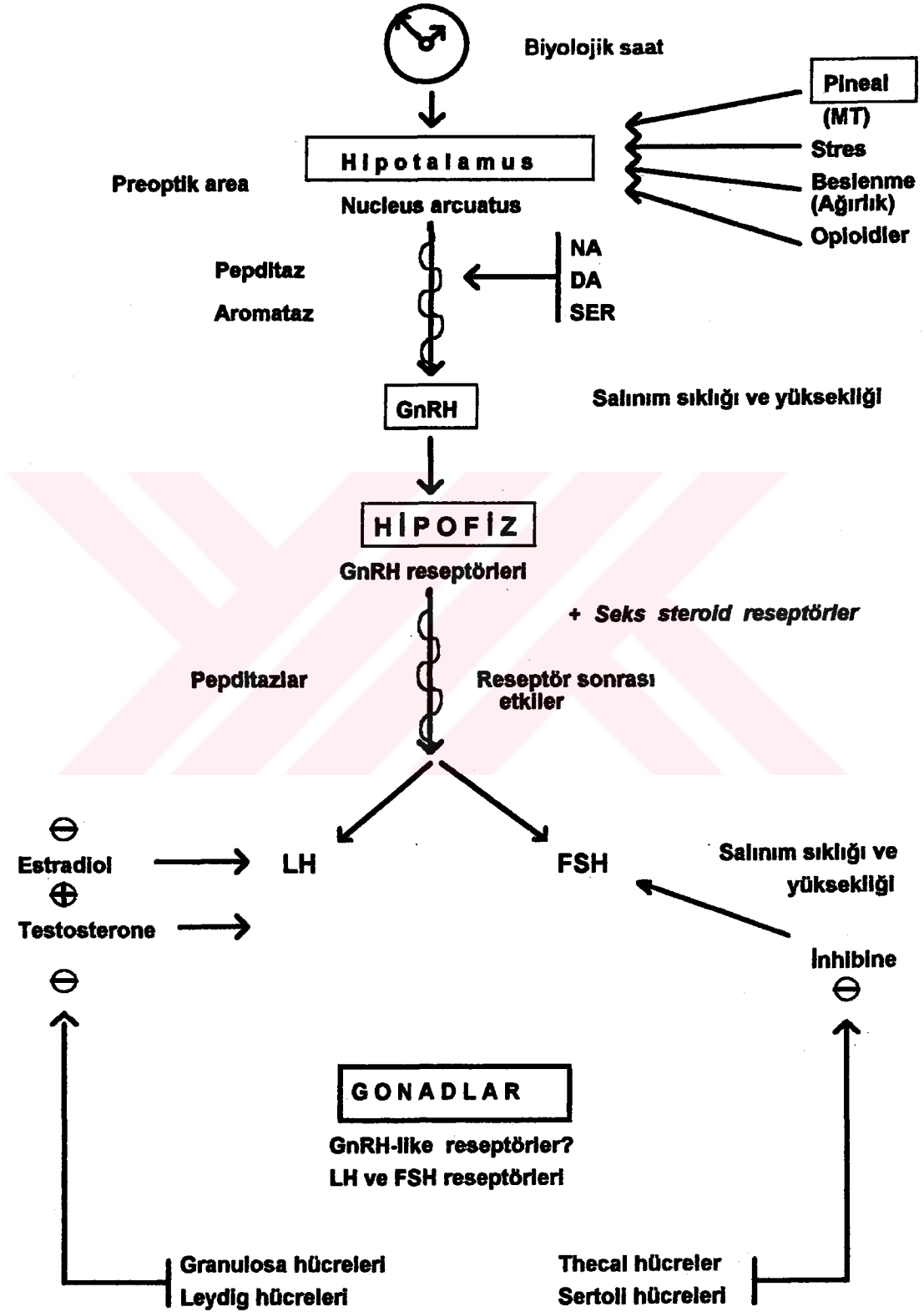
arcuatus'un aktivitesini düzenleyen santral sinir sistemi uyarılarının kaynağı henüz tam aydınlanmış değildir ²² (Şekil 2).

GnRH verilmesi tüm yaş gruplarında LH ve FSH salınımını artırır. GnRH gelişimin farklı dönemlerinde değişik miktar ve sıklıkta hipofizer-portal sisteme epizodik olarak salgılanır. Bu da hipofizden LH ve FSH'ın pulsatil olarak salınımına neden olur. LH salınımı, pubertal dönemde puberte öncesi döneme göre daha fazladır, yetişkinlikte daha da artar. GnRH ile uyarılan LH salınımında cins ayrımı olmamasına karşın, FSH salınımı çocukluk ve adolesans dönemlerinde dişilerde erkeklerden daha fazladır ^{3,4}.

Hipofiz, gonadlar ve çevrel hedef organlar her yaşta uygun uyarana duyarlıdırlar. Merkezi sinir sisteminin puberte öncesi dönemde GnRH yapım ve salınımını önlediği ve pubertedeki karmaşık değişikliklerin düzenlenmesinde en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir ⁴.

Hipofizer gonadotropinler (LH ve FSH) molekül ağırlıkları yaklaşık 30.000 olan glikoproteinlerdir, yapılarında α ve β subünite-leri vardır. Bu hormonlar için β subünitesi özgüdür ve hormonun biyolojik immunolojik özelliklerini verir ^{4,23}.

LH, testisdeki leydig hücrelerinin olgunlaşmasını ve androjen yapıcı kapasiteyi artırır. Spermatogenezin başlaması ve erken puberte döneminde testis volümünün büyümesi kısmen leydig hücrelerinden salgılanan testosteron'un testis içinde yerel olarak etki yapmasına bağlı olabilir ^{4,15,23}. FSH ise spermatogenezin başlaması ve ilerlemesi ile ilgilidir. Seminifer tübülülerin testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) bağlaması FSH tarafından büyük ölçüde artırılır ^{4,23}.



Şekil 2: Pubertal gelişimde nöroendokrin aks (Sizonenko'dan 22.)

Üç tür gonadotropin salınımı vardır: 14

1. Tonik salınım: Klasik negatif geridenetim (negatif feed back) mekanizması söz konusudur, erkeklerdeki salınım biçimidir. Seks steroidleri azaldığında daha fazla, seks steroidleri arttığında daha az gonadotropin salınımı olur.
2. Siklik salınım: Pozitif geridenetim mekanizmasını içerir, kadınlarda görülür. Ovulasyon sırasında östrojen düzeyindeki artış LH ve FSH düzeylerinde artışa neden olur.
3. Epizodik salınım: Olasılıkla her iki cinste de görülür. Bir veya iki saatte bir gonadotropin ve seks steroidleri düzeylerine bağlı olmayarak periyodik gonadotropin salınımlarını içerir.

Özgül, kesin ve duyarlı bir yöntem olan Radioimmunoassay (RIA)'in gelişmesi kan ve idrarda LH ve FSH düzeylerinin ölçümüne ve bebeklik, çocukluk, adolesans dönemlerinde hipofiz işlev değişiklikleri ile ilgili bilgilerin açıklık kazanmasına yol açmıştır 24.

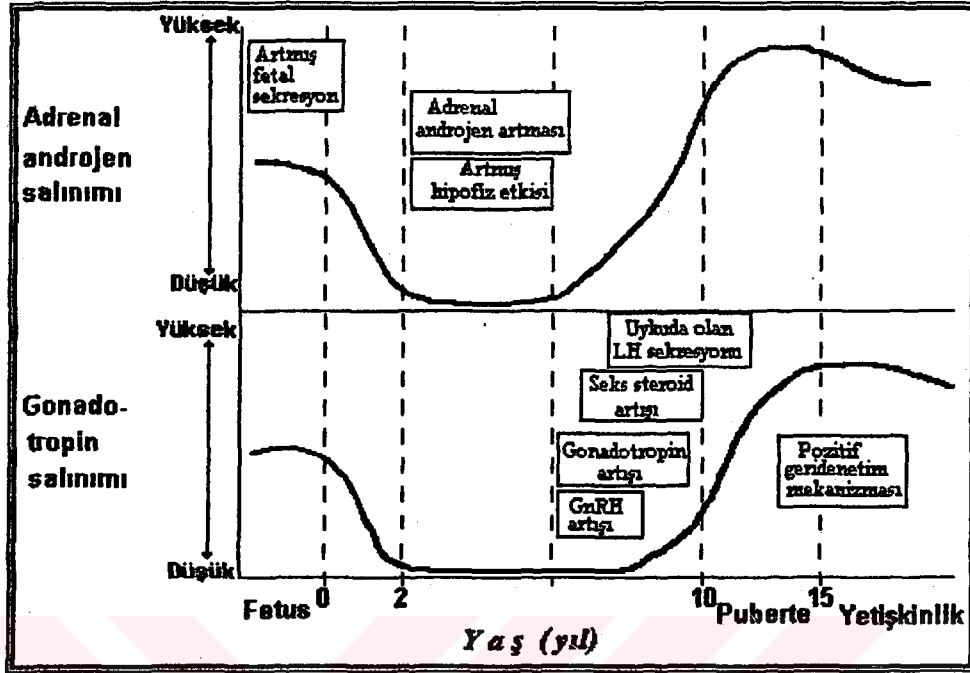
Fetal yaşamda hipotalamus GnRH ve hipofiz gestasyonun ilk trimestiri sırasında LH ve FSH içermektedir 4,25. Gebeliğin ortasında hipofizer portal sistem tamamlanır ve GnRH içeren akson lifleri portal sistemin kapillerlerine ulaşmasıyla hipotalamik peptidler hipofize gelebilirler. Gebeliğin 20. haftasında GnRH salınımı en üst düzeydedir ve hipofizer gonadotropinlerin aktif salınımını aşırı bir şekilde uyarırlar 4,17,26. Erkek fetusta testosteron gebeliğin ortası ile doğum arasındaki dönemde artar ve doğumdan önce penisin büyümesinden sorumludur. Bu süre zarfında LH ise baskılanmaktadır 17.

Doğumdan sonra gonadotropin düzeylerinin kararsız bir dönemi vardır, bu kısmen maternal östrojen çekilmesine, kısmende santral sinir sistemi denetim mekanizmasının o andaki immatür durumuna bağlıdır.

Bundan dolayı erkek bebeklerde LH ve FSH düzeyleri, doğumla postnatal 6 ay veya daha fazla bir süre arasında pubertal düzeylerine ulaşır ^{17,27}. LH'daki bu artış erkek bebeklerde testosteron salınımını uyararak doğumdan sonraki bu aylarda 150 ng/dl üzerinde düzeylerin elde edilmesini sağlar ²⁸. Bebeklerdeki (süt çocuklarındaki) kararsız olan bu dönemden sonra gonadotropin ve seks steroidlerinin serum düzeyleri prepubertal döneme kadar daha düşük değerlerde seyreder. Ancak yaşamın ilk 2-4 yılında orta çocukluk döneminden daha yüksektirler ^{4,17}. Gonadotropin serum düzeyleri puberte öncesi dönemden yetişkinliğe dek 2-4 kat artarken idrarla LH atılımı 8-30 kez, FSH atılımı 4-8 kez artar ^{4,24}. Puberte sırasında kan gonadotropinlerindeki değişiklik kız ve erkek çocuklarda benzerdir. FSH düzeyleri erken puberte sırasında yükselir ve yetişkin düzeyine ulaşırken LH düzeyleri puberte boyunca yükselir ^{4,29}. Erkek çocuklarda bu, testis çapında en hızlı artışın olduğu dönemle ilgilidir. LH düzeyindeki ilk artış plazma testosteron düzeyleri yükselmeden önce olur ^{4,15,29,30}. Yetişkinliğe kadar olan dönemde hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın olgunlaşması ve adrenal androjen salınımı hakkında şu anda geçerli olan görüş şekil 3' de açıklanmıştır. Puberte döneminde LH salınımındaki yükselmeler uyku ile ilişkilidir, özellikle non-REM (rapid eye movement) uykusu sırasında başlayan ani ve yüksek düzeylere varan LH salınımı gösterilmiştir ^{3,4,14,15,31}.

ERKEK CİNSEL GELİŞİMİNDE TESTİS VE ANDROJENLERİN YERİ:

Fetusun erkek yönünde farklılaşması, ikincil seks özelliklerinin gelişimi ve fertilitate testisin işlevleridir. Bu işlevleri yapan testiküler



Şekil 3: Yetişkinliğe kadar olan dönemde hipotalamo-hipofizo-gonadal aksın olgunlaşması ve adrenal androjen salınımı (Sizonenko'dan 22.)

ünite leydig hücreleri ve seminifer tübülülerdir. Leydig hücreleri LH etkisiyle olgunlaşarak androjenleri yapar. Testisler spermatogonilerin sıralanmasıyla oluşan seminifer tübülülerin kendi aralarında sık bir şekilde sarılmaları ile meydana gelmiştir. Volümün %75-95'ini oluşturan seminifer tübülüler ise spermatogonia, germ hücreleri ve sertoli hücrelerini içerir 4,15,23,32. Spermatogoniler mitotik bölünmeye uğrayarak primer spermatozoidlerin artışına neden olur. Primer spermatozoidler daha sonra mayotik bölünmeye uğrayarak spermatozoidlere ve başka bölünme olmaksızın onlar da spermatozoalara dönüşürler 15. Nispeten farklılaşmamış spermatogonilerin spermatozoalara dönüşümü için yaklaşık 74 gün gereklidir. Spermatogenez için hem LH hemde FSH gereklidir, LH'nin etkisi testosteron aracılığı ile olur. Fakat bir kez

normal germinal epitelyum oluştuğunda, testosteron yalnız başına sperm üretimini sürdürebilir. Bununla birlikte eğer, seminifer tübülü epiteli gerilemeye uğratılırsa, spermatogenezin yeniden başlaması için hem testosteron hem de FSH gereklidir 15.

Fetusta, leydig hücrelerinin sayısı ve etkinliği 11-17. haftalarda en fazladır, sonra doğuma kadar azalır 4,26. Doğumda leydig hücreleri seyrekler. Doğum sonu 6 ay ile puberte başlangıcı arasında etkinliğe ait pek az yapısal kanıt vardır. Puberte sırasında leydig hücrelerinin sayısı, büyüklüğü ve testosteron yapma yeteneği artar 4.

Testisler spermatozoa ve testosteron, DHT, androstenedion, dihidroepiandrosteron ve monosülfatlanmış steroidler gibi bir çok steroid hormonları yaparlar 4,17,23,33,34. Puberte öncesi dönemde sertoli hücresi öncüleri ve germ hücresi içeren seminifer tübülüler uykudadır. 6-10 yaşları arasında testisler yavaş büyür, sonra yoğun gonadotropin uyarımı başlayınca büyümeleri hızlanır 4. Pubertenin ilk fizik değişikliği puberte öncesi çapı 2 cm olan testislerin büyümesidir 3-5,23,32,35. Bu erken belirti Kuzey Amerika'lı erkek çocuklarda 11-11.9 yaşında 8,36, İngiliz erkek çocuklarında 11.6 yaşında 37 görülür. Puberte boyunca testis uzun çapı yetişkin değeri olan 5 cm.ye ulaşınca kadar hızla büyür 4,5,34.

Testosteron kendisinden daha az önemi olan steroid ürünleri DHT ve östradiol ile birlikte, fetal ve postnatal dönemde testislerin üretmiş olduğu temel seks steroididir 33. Androstenedione ise puberte öncesinde salınan önemli bir hormondur. Yetişkin testisi 24 saatte 6 mg kadar steroid salgılar. Testosteron üretimi gebeliğin 12. haftasından önceki penil farklılaşma fazında gonadotropinlere bağımlı değildir. Oysa gebeliğin 12. haftasında LH ve Human Koryonik Gonadotropin (hCG) fetal

testosteron üretimini uyarmakta ve bundan sonra penil büyüme fazında testosteron üretimi gonadotropine bağımlı olmaktadır ²⁵.

Erkek bebeklerde testiküler steroid yapımı yaşamın ilk ayları süresince devam eder. Leydig hücrelerinde yapılan en önemli seks steroidi olan testosteron 1-3. aylar arasında ortalama 200 ng/dl dir, bu değer yetişkin erkek düzeyinin %30-40' ı kadardır. Yedinci ayda 20 ng/dl altındaki puberte öncesi değere iner ve gonadal gelişme görülene dek değişmez. Puberte öncesi ve yetişkinlik arasındaki sürede ortalama testosteron düzeyi 20-30 kat artar. Pubertal kişilerde testosteron düzeyleri geceleri gündüzden 2-3 kat daha fazladır ^{4,15,29}. GnRH verilmesiyle oluşturulan geçici gonadotropin düzeyi artışı sonrası görülen testosteron düzeyi yükselmesi puberte döneminde puberte öncesi döneme göre daha anlamlıdır ³⁸.

Testosteron, erkeksi görünüm, büyümede hızlı artış, kas kütlelerinde artış, kemik olgunlaşması, dış genitalerin gelişimi, adrenal androjenlerle birlikte cinsel kıllanma ve sakal büyümesinden sorumludur. FSH ile sinerjik etki göstererek seminifer tübülülerin büyüme ve olgunlaşmasında belirgin etkiye sahiptir. Testosteron çevrel dokulardaki etkisini hücre içi reseptörlere bağlanarak ve protein sentezini başlatan DHT'a dönüşerek oluşturmaktadır ^{4,17,23,34,39}.

Testosteron internal Wolffian kanalları ve vücudun diğer birçok bölgesinde (kas ve kemik dokusu gibi) bazı direkt etkiler gösterir ^{17,23,34,39}, fakat eksternal genital organların virilizasyonu, penil uretra ve prostatın gelişimi 5- α indirgenmiş testosteron yani DHT ile olmaktadır ^{17,23}. Bunlar genitalerde primer olarak yerleşmiş bazı hücrelerde üretilir ³⁹. DHT ya da testosteron, yüksek affiniteli reseptör proteinleri bağlar ve oluşan kompleks nükleer kromatin ile ilişkiye girebilen şekle dönüşür. Bu yapısal genlerde transkripsiyon artışı, mRNA'nın ortaya

çıkması ve daha sonrada yeni proteinlerin ortaya çıkması ve translasyonuna sebep olur. Bu yol DHT ve testosteronun anabolik etkilerinin ortaya çıkmasına yol açar ¹⁷.

Testosteronun %44' ünden fazlası β globulin olan Seks Hormonu Bağlayan Globulin'e (SHBG) bağlanarak taşınır. Diğer %54' ü albumin ve diğer proteinlere bağlanır, yalnızca %2-3 kadarı serbest şekildedir ^{15,40}. Ana olarak serbest şekil olmakla birlikte testosteronun hedef organ üzerindeki etkisinde, hem organ içindeki transport süresi hem de bağlı olduğu proteinden ayrılmasının yarı ömrü rol oynar.

Testosteronun sentez hızı ve leydig hücreleri tarafından salınması, primer olarak hipofiz bezi tarafından salınan LH'un etkisine bağlıdır. Testosteron olasılıkla hipotalamik düzeyde LH üzerinde negatif geridenetim etkisi yapar. Oysa östrojen primer olarak erkekte androstenedion ve testosteronun aromatisasyonu yoluyla oluşur ve hipofizin GnRH'a karşı duyarlılığını azaltır ¹⁵.

Total testosteron salgısının %6-8' i geri dönüşümsüz olarak DHT'a metabolize edilir, %0.3 kadarıda östradiol üretilmesi için aromataz ile etkileşime girer ⁴¹. Erkeklerde, günde 45 μg östradiol üretilir, bunun 17 μg dolaşan testosteronun aromatisasyonundan, 22 μg östrojenin dönüşümünden ve 6 μg da testislerden östradiolün direkt salgısından oluşur ⁴². Yaklaşık olarak günlük 300 μg DHT, plazma testosteronunun 5- α indirgenmesiyle üretilir. Testosteronun %90'dan daha fazlası metabolitlerine dönüşerek idrarla atılmaktadır. Vücutta üretilmiş olan total testosteronun %40'ı 17-ketosteroidlere, %50'si de polar metabolitlerine dönüşerek atılır.

PUBERTE DÖNEMLERİ:

Puberte kronolojik olarak geç prepuberte, çok erken puberte, erken puberte, orta puberte, geç puberte ve yetişkinlik olarak 6 dönemde incelenir ¹⁴.

GEÇ PREPUBERTE VE PUBERTENİN BAŞLAMASI:

Birincil (gonadal) veya ikincil gelişmeyi gösteren fizik değişiklikler yoktur. Belirgin hipotalamo-hipofizo-gonadal aksis etkinliği vardır. Gonadotropin salınımı pulzatil ve epizodiktir, düzeyi 1-5 mIU/ml kadardır. Uyku ve uyanıklık dönemleri arasında salınım farkı yoktur ^{3,14,43}.

LH ve FSH'nun salınımı, seks steroidlerinin düzeyine ek olarak merkezi sinir sistemi uyarıları ile değiştirilen hipotalamik GnRH ile düzenlenir. Bu sistemdeki negatif geridenetim seks steroidleri düzeyindeki artışın LH ve FSH salınımını azaltması biçimindedir. Testosteron LH ve FSH salınımını azaltır, ancak FSH salınımının hangi mekanizma ile kontrol edildiği tam olarak anlaşılmamıştır. Kastrasyon sonrası FSH salınımının artması ve testosteronun da FSH üzerinde zayıf bir etkiye sahip olması FSH kontrolünde başka mekanizmaların varlığını düşündürür. Burada, muhtemelen seminifer tübülülerin sertoli hücreleri tarafından salınan inhibin ve diğer hormonlar öncülük yapar ^{44,45}. İnhibin'in hipofiz gonadotropinleri üzerine direkt etkisi ile FSH

sekresyonunu baskılayabileceği düşünülmektedir 4,34,46. Yine seminifer tübülülerden üretilen antimüllerian faktör normal erkeklerin seksüel farklılaşmasında önemlidir, fakat pubertede ispatlanmış bir etkisi yoktur 47,48.

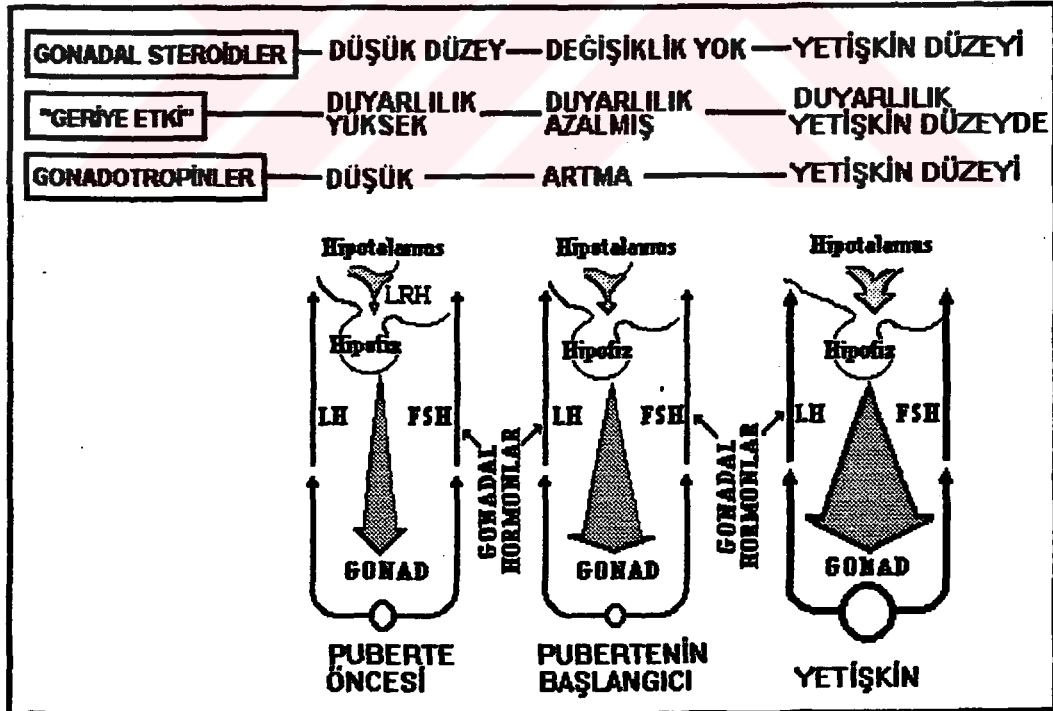
Puberte öncesi dönemde negatif geridenetim mekanizması çalışır, bu agonadal çocuklarda gonadotropinlerin sıçrayıcı yükselmeleri ile kanıtlanmıştır 32. Prepubertal dönemde gonadotropin sekresyonunda yükselme meydana gelir (fonksiyonel gonadların varlığı veya yokluğunda) 49. Gonadotropin salınımını baskılayan küçük bir seks steroid dozunun bu yeteneği pubertede azalır; böylece az bir miktar testosteron prepubertal bir çocukta gonadotropin sekresyonunu hemen hemen baskılayarak pubertal deneklerde etkisi yoktur 50. Benzer şekilde küçük bir opioid dozu prepubertal çocuklarda gonadotropin sekresyonunu tamamen baskılayacaktır fakat bir pubertal şahısta etkisi yoktur 51. Gonadotropin düzeyleri prepubertal dönemde uyku sırasında artar, çünkü GnRH'nin her 60-90 dakikada bir olan pulzatil sekresyonunun amplitüdü artmaktadır 30,52. Pubertenin ilerlemesiyle gonadotropin piki, diurnal varyasyon kalkıncaya kadar, gün boyu daha düzenli hale gelir.

Pubertede hipotalamo-hipofizo-gonadal sistemde olduğu düşünülen değişiklikler şekil 4'de gösterilmiştir. Puberte öncesinde hipotalamik reseptör bölgelerinin aşırı duyarlı olması nedeniyle düşük testosteron düzeyleri GnRH ile LH ve FSH yapımı ve salınımını düşük düzeyde tutar. Henüz kesin olarak bilinmeyen bir mekanizma ile testosteronun negatif geridenetimi için hipotalamusun duyarlılık eşiği dereceli olarak yükselir. Daha önce GnRH salınımını baskılayan düşük testosteron düzeyinin yetersiz kalması sonucu GnRH salınımı artar ve ön hipofizden bu hormonun uyardığı LH, FSH yapımı fazlalaşır. LH ve

FSH gonadlarda gelişmeye ve daha fazla testosteron salınımına neden olur 3,11,15,17,23, 32. Testosterona hipotalamik duyarlılığın yetişkin derecesine ulaşmasının orta pubertede olduğu düşünülmektedir 4.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa,

1. Testosterona hipotalamik gonadostat duyarlılığı azalmıştır.
2. GnRH salınımı artmıştır.
3. LH ve FSH salınımı artmıştır.
4. LH ve FSH'a gonad yanıtı artmıştır.
5. Testosteron salınımı artmıştır.
6. Fizik değişiklikler henüz belirginleşmemiştir.



Şekil 4: Ergenlik sürecinin başlama mekanizması. Puberte öncesi, puberte ve yetişkin dönemde hipotalamo-hipofizo-gonadal sistemde olan değişiklikler (Neyzi. O)¹³

ÇOK ERKEN PUBERTE:

Birincil ve ikincil seks özelliklerinde belirgin bir değişiklik yoktur. İlk hormonal olaylar GnRH, LH ve FSH, testosteron düzeylerinin artışıdır. Gonadotropin ve testosteron düzeylerindeki artış sadece uyku sırasında saptanabilir 14,30,32,35. Ölçüm uykuda poligrafikal olarak 20 dakikalık aralıklarla yapılır. Çocuk uykuya dalarken gonadotropin düzeyinde 5-10 mIU/ml ye varan ani yükselmeler olur. Her 90 dakikalık uyku siklusunda bir büyük pulzatil gonadotropin salınımı görülür, bu gonadotropin salınımı epizodu REM (rapid eye movement) uykusuyla veya uyanırken sonlanır. Uykudaki bu artış pubertenin fizik değişiklikleri gelişmeden görülür. Uyanırken düzey 5 mIU/ml. nin altındadır. Gonadotropin salınımındaki değişiklikler testosteron düzeyindeki artışlarla birlikte 14,17. Bu dönemde adrenal androjen (andrestenedion ve dehidroepiandrosterone) düzeyleri de yükselir 14,53.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa;

1. Cinsel olgunlaşmanın fizik bulguları yoktur.
2. Uyku sırasında gonadotropin ve testosteron artışı vardır.
3. Adrenal androjenler artmıştır.
4. Başka belirgin hormonal değişiklik yoktur.

ERKEN PUBERTE:

Pubertenin ilk fiziksel değişiklikleri örneğin epididimin, vesikula seminalisin, prostatın ve testisin büyümesi, skrotumun incilmesi ve damarlanma artışı görülür. Testis büyümesinin ana nedeni seminifer

tübülülerin genişlemesidir, ayrıca leydig ve sertoli hücreleri de sayıca artar. Erken pubertede, gonadotropinlerin ve testosteronun uykudaki epizodik salınımı sürer, uyanık iken pubertel düzeylere ulaşan aralıklı gonadotropin pikleri ender olarak görülebilir 14,30,54,55. Gonadal testosteron ve adrenal androjen düzeylerindeki artış da sürer 14,53. Ayrıca büyüme hormonu düzeyinde artış olabilir, uykuda tiroksin (T₄) düzeyi azalabilir, Tiroid stimulan hormon (TSH) hafif yükselebilir 14.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa;

1. İlk fiziksel değişiklikler başlamıştır, birincil ve ikincil cinsel gelişim görülür.
2. Uykudaki gonadotropin artışı sürer.
3. Testosteron düzeyi artar.
4. Büyüme hormonu artabilir.
5. Tiroid işlevlerinde bazı değişiklikler vardır.

ORTA PUBERTE:

Fiziksel olgunlaşma sürer: Penis uzunluğu artar, penis kökünde kıllanma belirir. Yüzde, seyrek olarak koltuk altında kıllanma başlayabilir. Testis büyümesi sürer. Jinekomasti, akne ve guatr bu dönemin sorunlarındandır.

Uykuda gonadotropin salgılanmasındaki artış bu dönemde de sürer ve doruk düzeyler erken pubertal evrelerden daha yüksektir 14,30,54,55. Ayrıca uyanıklıkta da gonadotropin ve testosteron düzeyleri erken pubertal dönemlere göre daha yüksektir 14,53,56. Testosteron pikleri, gonadotropin pikleriyle özellikle uyku sırasında korelasyon

gösterir. Büyüme hormonu salınımı uykuda olduğu gibi uyanırken de olur, uyku pikleri erken pubertedekinden daha yüksektir ⁵⁷.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa;

1. Cinsel gelişim ilerler.
2. Gonadotropin ve testosteron düzeylerinde uykudaki artış sürer, uyanırken de artış olur.
3. Büyüme hormonu salınımındaki artış sürer.

GEÇ PUBERTE:

Bu dönemde penisin uzunluk ve çap olarak büyümesi sürer, glans belirgin olarak büyür. Testis, vezikula seminalis ve prostatın büyümesi sürer. Pubik, aksiller ve yüz kıllanması ilerler, boy uzama hızı doruk noktasına ulaşır ^{5,8,37,58}.

Uykuda gonadotropin salınımındaki artış sürer, en yüksek düzeyler yetişkinin en yüksek düzeylerinden daha yüksek olabilir ^{14,30,54,55}. Uyanıklıkta da gonadotropin ve testosteron düzeyleri puberte öncesi döneme göre daha yüksektir ^{14,53,56}. Serum seks steroid düzeylerinde basamak tarzında bir artış vardır ^{15,17}. Seks steroidlerinin %97 gibi büyük bir kısmı proteinlere bağlı olduğundan fonksiyonel olarak inaktiftir ⁵⁹. SHBG östrojen uyarısı nedeniyle puberte sırasında kızlarda artar, oysa androjenler SHBG'nin serum düzeylerini erkek çocuklarda azaltır ⁶⁰. Bundan dolayı kızlarda androjenler SHBG tarafından kuvvetli olarak inaktive edilir, oysa erkeklerde androjenler SHBG'e relatif olarak daha zayıf bağlanır, çoğu serbest olarak kalır ve daha etkindir. Erkeklerde serum testosteron değerlerinin daha yüksek olduğu düşünülürse, SHBG' deki bu farklılıklar ile birlikte kadınlara göre 40 kat daha fazla androjenik etkinlik varlığını açıklar ⁶¹.

Uykudaki büyüme hormonu salınımı bu dönemde en fazladır, uyanıklıkta ise orta puberte ve yetişkinlik ile kıyaslandığında daha sık ve yüksek pikler söz konusudur ^{3,57}. Pubertal büyüme piki olduğu sırada plazma somatomedin-C düzeyide belirgin olarak artar ³.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa;

1. Boy uzama hızı doruk noktasına ulaşır.
2. Üreme yeteneği ve olgunlaşma tamamlanır.
3. Uykuda en yüksek gonadotropin düzeyine ulaşılır.
4. Büyüme hormonu salınımı doruk düzeye ulaşır.

YETİŞKİNLİK:

Fiziksel değişiklikler tamamlanmıştır. Volüm, biçim ve cinsel özelliklerin derecesi yönünden belki de genetik yapıya bağlanabilecek büyük farklılıklar gözlenir. Gonadotropinler ve testosteronun uyku sırasında gösterdiği yükselmeler gözlenmez, en yüksek düzeyleri arasında artık ilişki yoktur. Bu ayrışmanın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Adrenal androjenler en yüksek düzeylere ulaşmıştır ^{14,15,53,56}. Büyüme hormonunun uykudaki artışı halen sürmektedir, fakat en yüksek düzeyi geç pubertedekinden daha düşüktür ^{57,62,63}.

Bu dönemin özellikleri özetlenecek olursa;

1. Fiziksel olgunlaşma tamdır.
2. Gonadotropinlerin uykudaki artışı artık görülmez.
3. Gonadotropinler ve testosteron salınım pikleri birbirinden bağımsızdır.
4. Büyüme hemen hemen tamamlanmıştır.

PUBERTEDE FİZİK GELİŞİM VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çocuklar 8-10 yaşlarından sonra ikincil seks özelliklerini edinmeye başlarlar. Bu özelliklerin ortaya çıkış ve tamamlanış süreleri farklı olduğundan, aynı yaştaki çocuklar çeşitli fizik özelliklerinde çok geniş değişiklikler gösterebilirler.

Pubertenin başlama yaşı bir hayli değişkendir. Puberte 9 yaşından sonra herhangi bir zamanda başlayabildiği gibi, çocuk 14 yaşa kadar da infantil kalabilir ⁶⁴. Testisin ilk büyümesi ortalama 11.2 yaşında görülür. Yetişkin tipi genitaler ortalama 14.7 yaşa kadar gelişir (alt-üst sınırlar: 12.5-16.9 yıl) bu gidiş bazen 18 veya daha fazla yaşa kadar devam edebilir ^{8,37,58}.

TESTİSLER: Testis büyüklüğünde artma, pubertenin ortaya çıkmasının genellikle ilk belirtisi olup puberteden önce testis volümü seyrek olarak 3 ml. den fazladır. Yetişkin testisinin volümü 12-25 ml arasında değişir ve ortalama ağırlığı 20 gram civarındadır. Testisin doğum sonu büyümesinin neredeyse hemen hepsi puberte sırasında ortaya çıkar.

Prepubertal testislerde leydig hücreleri yoktur, seminifer tübülüler sıkı olup çapları 50-80 µm. dir. Genelde 6 yaşları civarında tübülülerde bir lümen ortaya çıkar, fakat büyüklüklerinde önemli artma puberte sırasında oluşur ¹⁵.

İkibuçuk cm üzerinde testis uzunluğu veya 4 ml. nin üzerinde testis volümü pubertenin başladığını gösterir ve bu genital gelişimin 2. evresidir 3,5,65,66. Testis ölçümlerinde en uygun standart Prader orşidometresidir. Bu ovoid şekilde ağaç veya plastikten yapılmış, volümü ml. olarak gösteren ve farklı büyüklüklerde, tesbih şeklinde ipe dizilmiş bir ölçüm aletidir. Testis büyüklükleri ile karşılaştırılarak en uygun volüm bulunur. Testis büyüklüklerini değerlendirmede çeşitli formüllerden de yararlanılabilir (örneğin, Testis volümü= $\pi/6 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik}^2$) 67.

Genital gelişimi değerlendirmede penis uzunluğu, penis çevresi ve skrotal değişikliklerde önemlidir. Penisin büyümesi genellikle testiküler büyümeden 12-18 ay sonra ortaya çıkar. Mons veneristen glansın ucuna kadar gevşek ve uzatılmış penis, puberte öncesi erkek çocuklarda ortalama 6.2 cm (alt-üst değerler:4.8-7.5 cm, 10-90. persentil), yetişkinlerde ise 13.2 cm (10.8-15.5 cm) dir 5,68.

PUBİK KILLANMA: Pubik kıllanma genellikle genital gelişim başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, ender olarak genital gelişimden önce başlar 5,15. Bazı normal erkek çocuklarda pubik kıllanma başlamadan önce genital gelişim evre IV'e ulaşabilir. Amerikan, İngiliz ve İsveç erkek adölesanlarında, pubik kıllanma evrelerinin herbirinin hangi yaşta ortaya çıktığı Tablo 1'de gösterilmiştir. Pubik kıllanma sürecinin evre II'den evre V'e ulaşmasının ortalama zamanı, Amerikan adölesanlarında 2.6 yıl 8, İngiliz adölesanlarında 1.6 yıl 37 ve İsveç adölesanlarında 2.7 yıldır 58. Ancak pubik kıllanma ve genital evre arasında kesin bir korelasyon saptanmamıştır 69.

KOLTUK ALTI VE YÜZ KILLANMASI: Koltuk altı kıllanma genellikle genital evre 4, pubik kıllanma evre 2'den sonra 2 yıl içinde ortaya çıkmakla birlikte, koltuk altı ve yüz kıllanmasının gelişimi bir

EVRE	AMERİKAN ⁸		İNGİLİZ ³⁷		İSVEÇ ⁵⁸		TÜRK ¹²	
	ORTALA- MA (YIL)	ST. SPM	ORTALA- MA (YIL)	ST. SPM	ORTALA- MA (YIL)	ST. SPM	ORTALA- MA (YIL)	ST SPM
G2	11.9	1.1	11.6	1.1	11.2	1.5	11.1	1.8
G3	13.2	0.8	12.9	1.0	12.9	1.2	12.6	1.2
G4	14.3	0.8	13.8	1.0	13.8	1.1	13.8	1.1
G5	15.1	1.1	14.9	1.1	14.7	1.1	14.8	1.3
PH 2	12.3	0.8	13.4	1.1	12.2	1.5	12.9	1.5
PH 3	13.9	0.9	13.9	1.0	13.5	1.2	13.6	0.9
PH 4	14.7	0.9	14.4	1.1	14.2	1.1	14.3	1.3
PH 5	15.3	0.8	15.2	1.1	14.9	1.0	15.5	1.1
PHV	13.8	1.1	14.1	0.9	13.9	0.8	-	-

Tablo 1: Pubik kıllanma ve genital evrenin herbirine ulaşma yaşları

hayli değişkendir⁵. Koltuk altı kıllanma evre 2'ye ortalama 14.3 yaşta, evre 3'e 15.6 yaşta ulaşılır⁷⁰. Koltuk altı kıllanmanın ortaya çıkması büyüme hızı piki ile uygunluk gösterir.

Yüz kıllanması ise ortalama 14.9 yaşta ilk olarak üst dudak köşelerinde başlar ve 16.2 yaşında yanaklara daha sonrada çeneye yayılır^{8,70}. Yüz kıllanması bazen genital gelişimin 5. evresinden önce tamamlanır⁷¹.

SES DEĞİŞİKLİKLERİ: Pubertede ses değişiklikleri larinks de androjenlerin neden olduğu büyümenin sonucudur. Ortaya çıkma zamanı bir hayli değişkendir, genellikle pubertal büyümenin hızlı olduğu dönemde, ortalama 14.5 yaşta ortaya çıkar^{8,70,71}. Ses değişiklikleri giderek ortaya çıkmakta olup sıklıkla puberte sonuna

kadar tamamlanmaz. Pubertal gelişimin değerlendirmesinde küçük bir önemi vardır.

EJEKÜLASYON (Spermarche): Penis büyümesi ile uyumlu olarak seminal veziküller, prostat ve bulboüretal bezler büyür ve gelişir. Semen ilk ejakülasyon yaşı ortalama 13 yıl olup (alt-üst değerler:12-15.7 yıl) erken-orta puberte sırasında büyüme hızı doruğundan önce ortaya çıkar 5,72,73,74. Bu 10 ml. nin altında, bazı adölesanlarda ise 6 ml. lik bir testis volümü ile başarılabilir. İlk bilinçli ejakülasyon ise kemik yaşı 13.5 yıl veya kronolojik yaş 14.3 yıl iken ortaya çıkar 75.

BÜYÜME HIZI VE VÜCUT YAPISINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER:

Doğumu izleyen ilk yıldaki 25 cm'lik büyüme hızı, daha sonra puberte başlayıncaya kadar yılda 5 cm. lik bir hız ile sürer 23. Puberte başlangıcında çocukların çoğu yetişkin boylarının %75-80' ine ulaşmıştır, puberte boyunca da geri kalan %20-25' ini tamamlarlar 4,11. Puberte büyümede ikili rol oynar, boy uzaması hızlanırken epifizyal kıkırdağın birleşmesi sonucu iskelet olgunlaşması da hızlanır. Böylece puberte büyümeyi hızlandıran, ulaşılacak boyu kısıtlayan bir süreç olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu dönemde büyümenin en hızlı olduğu nokta PHV'dır. Bu 7-12 cm/yıl olup bu değere 14.1 yaşında 37,76, Preece ve arkadaşlarına göre, yetişkin boyunun %90'ı kazanıldığında ulaşılır 77. Tanner ve arkadaşları adölesan da büyümenin hızlanmasından kesilmesine kadar olan 2.5-3 yıllık sürede ortalama boy uzamasının 28 cm olduğunu buldular 78.

Pubertenin başlama yaşı daha sonraki büyüme ve ulaşılacak boy için önemlidir. Ortalama olgunlaşma ile kıyaslandığında, puberte prekoks; o anki büyüme hızı ve total pubertal boy kazanımını artırır. Puberte süresindeki uzama kemik olgunlaşma hızında artma ile

karşılır. Pubertede toplam boy kazanımı, belirgin bir şekilde azalmış olan prepubertal büyüme sürecini dengelemek için yeterli değildir, böylece ulaşılabacak boy azalmıştır. Gecikmiş pubertede ise o andaki büyüme hızı ve toplam pubertal boy artışı azalmıştır. Azalmış puberte süresi kemik olgunlaşma hızında yavaşlama ile karşılaşılır. Pubertede toplam boy uzamasındaki azalma, prepubertal boy uzamasındaki artış ile dengelenir, böylece ulaşılabacak boy etkilenmez ⁷⁹.

Büyüme radyografik olarak değerlendirilebilen bir kemik olgunlaşmasıyla birlikte dir. Kemiklerde uzamaya ek olarak kemik kalınlığında da artma olur. Her iki cinstede de kuru iskelet ağırlığı puberte sırasında artış göstermekle birlikte erkek çocuklarda daha fazladır. Pubertenin başlaması sırasında ortalama kemik yaşı 11.2 yıldır ⁸⁰. Bununla birlikte pubertal evre, kronolojik yaş ve kemik yaşı arasında iyi bir ilişki yoktur ³.

Boy uzama hızındaki artışa ağırlık artışı da eşlik eder ve eş zamanlıdır. Normalde puberte sırasında ideal yetişkin ağırlığının %50'si kazanılır. İkincil seks özelliklerinin yanısıra, puberte vücut bileşiminde de dramatik değişimler ile karakterizedir. Birincil olarak kas kütlesini yansıtan yağsız vücut kütlesi, hem kız hem erkek çocuklarda artmaya başlar ve puberte boyunca artmaya devam eder. Kas genişliği büyüme hızı doruk noktasına ulaştığında maksimal bir hızlanma gösterir ve ondan sonra yavaşlar ⁵.

Erkek çocuklarda üst ekstremitede, baldır ve kalçada yağ kaybı gözlenir. Oysa kızlarda bu sadece üst ekstremitelerde dir. Yine kızlardakinin tersine kalçaya göre omuzlardaki genişleme erkek adölesanlarda tipik gelişmedir ^{76,81}.

Adölesanda vücut suyunun miktarı ve dağılımı değişir. Vücut ağırlığına göre su dağılımı 12-17 yaş arasında erkek çocuklarda

yaklaşık %5 artış gösterir (%61'den %65'e). Tüm vücut suyunun hücre dışı alanı her iki cinsten aynı kalır, fakat hücre içi su alanı erkek çocuklarda %36'dan %39'a çıkar ^{5,81}.

Baş ve yüzün büyümesi çocuklukta hemen hemen tamamlanır, 10 yaşında yetişkin değerinin %96'sına ulaşılır. Puberte sırasında yüzün şeklindeki değişiklikler daha dikkat çekicidir. Frontal sinüslerin gelişmesiyle alının öne doğru büyümesi anlamlıdır ^{5,82}. Kafatasında, orta ve arka fossa genişler ve sella tursikanın gerisindeki kafa tabanı daha aşağıya iner. Yine yüzde en fazla büyüme mandibuladadır ve bunun sonucu çene daha geniş olup öne doğru fırlamıştır. Maksilla üst kesici dişlerin büyümeleri sonucu yükselir, bunun sonucunda profil düzleşip çene daha da sivrileşir ¹⁵.

Puberte sırasında kas kitlesinde artışa, kas kuvvetindeki artış eşlik eder. Ancak kasların hacmindeki büyüme kas gücündeki artışa tam olarak paralel değildir. Kas gücünde maksimum kazanç, PHV' den 9-14 ay sonra ortaya çıkar ve 17-18 yaşa kadar artış gösterir ¹⁵. Kaslardaki bu büyümeye paralel olarak kardiovasküler sistemde de değişiklikler olur. Radyografik olarak izlendiğinde kalbin transvers çapı PHV ile aynı zamanda artış göstermektedir ⁸³. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı erkek çocuklarda fazla olmak üzere her iki cinsten artar ⁸⁴. Akciğerlerin enine büyümesi PHV ile uyumlu, uzunluğuna büyümesinin pik hızına ise 6 ay sonra ulaşılır. Vital kapasite erkek çocuklarda kızlardan daha fazla artış gösterir, akciğerlerin hacmindeki artma ile birlikte solunum hızı düşer ⁸³.

PUBERTE ÜZERİNE ÇEVRESEL ETKİLER:

Pubertenin başlama yaşı ve gelişimini bir çok etmen etkilemektedir. Ailesel puberte gecikmesi gibi endojen ve genetikle ilgili nedenler yanında beslenme ve spor gibi ekzojen nedenler vardır. Frisch'e göre nutrisyonel faktörler pubertenin başlamasında önemli rol oynarlar ⁸⁵. Tüm dünyada ve özellikle gelişen toplumlarda sosyoekonomik düzeyin beslenme durumu ile sıkı bir ilişkisi vardır. Beslenmeyi sosyoekonomik ortamı oluşturan gelir, kültür ve eğitim durumundan ayrı düşünmek olanaksızdır. Sosyoekonomik düzey ve beslenme durumu, gelişim ve puberte belirtilerinin ortaya çıkma yaşını etkileyebildiğinden sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlar düşük olanlara göre daha erken puberteye ulaşabilirler ⁸⁶.

Aile yapısı ve ilişkileri de puberteye ulaşma yönünden önem taşımaktadır. Ölüm, ana-baba ayrılması, aile içinde izolasyon gibi ruhsal sorunlar oluşturabilecek olaylar cinsel gelişimi geciktirebilir ¹⁷.

KLİNİK BOZUKLUKLAR

1- PUBERTAL JİNEKOMASTİ:

Erkek çocuklarda puberte sırasında %30-65 oranında görülen bir veya iki yanlı, ağrılı veya ağrısız meme büyümesidir 11,23,87-89. Subareolar nodül biçimindedir, büyüklüğüne göre 1'den 4'e kadar derecelendirilir 90. En sık olarak 14 yaşında görülür 14,87,89,91. Genellikle 6-18 ay sürer, ancak 2-3 yıl süren inatçı olgularda olabilir 11,23,89. Jinekomastinin, periferik dokuda androstenedion veya testosteronun östrojene dönüşmesinde bir aşırılık ve bunun sonucunda kanda östrojen/androjen dengesinin bozulması ile oluştuğu kabul edilir 13,92,93. Testosteron/DHT oranında artma 94, prolaktin salgılamasında değişikliklerinde de etkisi olduğu öne sürülmektedir 95,96. Pubertal jinekomasti hormonal veya cerrahi yolla tedavi edilmemelidir. Çocuk ve ailesi, olayın pubertenin normal bir bulgusu olduğu ve 1-2 yıl içinde gerileyeceği yönünde ikna edilmelidir 89. Hiperplazi belirgin ve 2-3 yılı aşacak biçimde ısrar ediyorsa, şiddetli ruhsal sorunlar yaratıyorsa mastektomi yapılır 23,88.

2-PUBERTE GECİKMESİ:

Ortalamadan 2 standart sapma içinde olan daha ileri yaşta puberteye ulaşanlar için, yani 14 yaşına geldiğinde sekonder seks gelişimi başlamamış bir erkek çocuk için kullanılır 17,97,98. Normalde erkek

çocukların %15'inde görülür. Somatik büyüme ve kemik gelişiminde yavaş olanlar, yani yapısal yavaş büyüme gösteren çocuklar gecikmiş adolesans'a daha eğilimlidirler, bununla birlikte normal boyda olanlarda da görülebilir. Hipofizer kökenli adolesans gecikmesinden farklı olarak yapısal gecikmiş adolesanslarda testis uzun çapı 2 cm. veya daha fazladır, dış gelişimi normaldir ve yılda en az 5 cm. lik bir boy uzama temposu gösterirler. Boy uzama eğrileri normallere paralel, ancak onlardan daha aşağıda seyreden bir gidiş gösterir. Gonadotropinleri cinsel gelişimle doğru orantılı ise de kronolojik yaşa göre düşüktür. Olasılıkla, hipotalamo-hipofizer aks'ın olgunlaşmasındaki hız değişikliği gecikmiş adolesansa neden olmaktadır. Şiddetli ruhsal sorunlar varsa ve hasta 14 yaşın üzerinde ise testosteron tedavisi yapılır. Testosteron enentat her 3-4 haftada bir olmak üzere 100 mg. dozda kas içi yolla uygulanır. Altı ay sonra cinsel gelişime ait belirtiler görülür ve kendine güven kazanılır.

3- HİPOGONADİZM:

Erkek çocuk 14.3 yaşında genital gelişimin 2. evresine ulaşmıyorsa hipogonadizmden söz edilir. Gonadotropinlerin düşük olduğu ikincil hipogonadizmin nedenleri arasında idiopatik veya organik kökenli hipopitüitarizm yanısıra çeşitli sendromların adı geçer. Bunlar arasında izole LH yetersizliği olan fertil önük, Fröchlich, Kallmann, Prader-Willi ve Laurence-Moon-Biedl sendromları sayılabilir 99-101. Gonadotropinlerin yüksek olduğu birincil hipogonadizmde ise kabakulak, Coxsackie B virusu ve gonore'nin yaptığı orşit, myotonik distrofi ve Klinefelter, erkek Turner, fonksiyonel prepubertal kastrat sendromları bilinen nedenlerdir 102,103.

PUBERTE PREKOKS (Erken Puberte):

Erkek çocukta ergenliğin klinik belirtilerinin 9 yaşından önce ortaya çıkması erken puberte olarak tanımlanır. Erken puberte gelişimi genotipe uygun ise izoseksüel, karşı sekse ait belirtilerin erken olarak ortaya çıkması söz konusu ise kontraseksüel veya heteroseksüel erken puberte olarak adlandırılır. GnRH bağımlı olarak ortaya çıkmışsa gerçek (santral) erken puberte, normal hipotalamo-hipofizer-gonadal aktivasyon olmaksızın ortaya çıkmışsa yalancı erken puberte söz konusudur 17,104,105.

PREMATÜRE ADRENARŞ (Erken Pubik Kılınma) 23:

Erken yaşta izole pubik kılınma görülmesidir. Pubertal adrenal androjen salınım biçiminin gonadotropin artışı olmaksızın gelişmesi söz konusudur.

Adrenal androjen salınımı penis büyümesi için yetersizdir, bu nedenle premature adrenarş (erken pubik kılınma) da penis ve ayrıca testis puberte öncesi büyüklüktedir. Gonadotropin düzeyleri de puberte öncesi kadardır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Mart ve Nisan 1993 tarihlerinde Elazığ il merkezinde bulunan ilk, orta ve lise düzeyindeki 14 okulda, rastgele yöntemle seçilen, yaşları 8-17 yıl arasında olan toplam 491 erkek çocukta cinsel gelişim değerlendirmesi yapıldı. Büyüme ve gelişmeyi etkileyecek kronik bir hastalığın, endokrin bir bozukluğun öyküsünü verenler veya tedavi görmekte olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca şişman çocuklarla, aşırı kısa veya uzun boylu olan 29 çocuğun ölçümleri de değerlendirmelere katılmadı.

Ağırlık ölçümlerinde standart okul baskülleri kullanılıp, boy ölçümleri ise duvara tespit edilmiş mezüro ile alındı. Bu ölçümler sırasında ayakkabı, ceket, kazak vb. giyecekler çıkartılarak bunların etkilerinin en aza indirilmesine çalışıldı. Orta kol çevresi, skapulanın akromion çıkıntısı ile ulnanın olekranon çıkıntısı arasındaki kol uzunluğunun tam orta noktasından mezüro ile cm. olarak ölçüldü. Papilla (nipple) ölçümleri ise, çapları 0.5 mm'den başlayan ve tedrici olarak 0.5 mm.lik artış gösteren hazır cetveller ile alındı.

Cinsel gelişimin değerlendirilmesinde, "Tanner'in pubik kıllanma evrelendirmesi" ³⁷ ve değişik yazarların evrelendirme yöntemlerinin 4,5,10,23,29,37,71,92 gözden geçirilip modifiye edilmesiyle oluşturulan "genital gelişim evrelendirmesi" kullanıldı.

PUBİK KILLANMA EVRELENDİRMESİ:

Pubik kıllanma 1 (PK1): Puberte öncesi. Pubik kıllanma başlamamıştır.

Pubik kıllanma 2 (PK2): Özellikle penis kaidesinde seyrek, uzun, ince hafifce pigmente, düz veya hafifce kıvrılmış kıllar vardır.

Pubik kıllanma 3 (PK3): Kıllar daha koyu renkli, kaba ve kıvrıktır. Pubis bölgesine yayılma seyrek olarak başlamıştır.

Pubik kıllanma 4 (PK4): Kıllanma yetişkin tiptedir, ancak daha dar bir bölgeye yayılmıştır. Uyluk iç yüzlerine henüz yayılmamıştır.

Pubik kıllanma 5 (PK5): Kıllanma yetişkin tip ve derecesindedir. Dağılım tepesi yukarıda, tabanı aşağıda olan üçgen biçimindedir. Uyluk iç yüzlerine yayılım vardır.

GENİTAL GELİŞİM EVRELENDİRMESİ:

Genital gelişim 1 (G1): Puberte öncesi; testis uzun çapı 2.5 cm. nin altında, Testis volümü 4 ml. nin altında. Penis büyüklüğü erken çocukluğun aynıdır.

Genital gelişim 2 (G2): Testis büyümesinin başlaması; Uzun çap 2.5 cm. nin üzerinde, Volümü 4-6 ml.dir. Skrotum incelmeye ve kırmızılaşmaya başlamıştır. Peniste belirgin büyüme yoktur.

Genital gelişim 3 (G3): Testis büyümesinin sürmesi; Uzun çap 3.1-4 cm, Volüm 6-12 ml.dir. Penisde enine ve uzunlamasına büyüme ortaya çıkar; Uzunluk 5-7 cm, çevresi 5-6.5 cm.

Genital gelişim 4 (G4): Testis büyümesinin sürmesi; Uzun çap 4.1-4.5 cm, Volüm 12-20 ml.dir. Skrotum derisi daha koyu renk alır. Penis büyümesinin sürmesi; Uzunluk 7-8.5 cm, çevresi 6.6-8.5 cm.

Genital gelişim 5 (G5): Yetişkin ölçümleri: Testis uzun çapı 4.5 cm.nin üzerinde, testis volümü 20 ml.nin üzerinde. Penis uzunluğu 8.5 cm ve penis çevresi 8.5 cm.nin üzerinde.

Yüz kıllanması ve koltuk altı kıllanmasının evrelemesi Neyzi ve ark. 11 gibi yapıldı:

YÜZ KILLANMASI:

YK 1: İnfantil (kıllanma yok)

YK 2: Üst dudak dış köşelerinde uzunca kıllanma belirmesi

YK 3: Üst dudak bölgesinin tamamen kıllanması, yanakta ve çenede az, hafif kıllanma.

YK 4: Dağılım ve miktar bakımından yetişkin veya yetişkine yakın kıllanma.

KOLTUK ALTI KILLANMASI:

Aks 1: İnfantil (kıllanma yok)

Aks 2: Seyrek kıllanma.

Aks 3: Orta derecede kıvrıkcık kıllanma.

Aks 4: Sık, kıvrıkcık kıllanma.

Testis ve penis ölçümleri normal oda ısısında mezüro ile yapıldı. Penis uzunluğu, simfizis pubisten penis ucuna kadar ölçüldü. Testis volümünün belirlenmesinde Cantu ve arkadaşlarının tanımladığı, uzun ve kısa çaplardan yararlanılarak oluşturulmuş formül kullanıldı 67.

$$(TV = \frac{\pi}{6} \times \text{testis uzun çapı} \times (\text{testis kısa çapı})^2)$$

Jinekomasti araştırılırken öykü soruşturuldu ve her iki meme göz ve el ile muayene edildi.

BULGULAR

Araştırma süresince, yaşları 8-17 arasında değişen toplam 462 erkek çocuk incelendi.

Bulgular şöyle özetlenebilir:

1- Yaşlara göre;

- Testis uzun çapı,
- Testis volümü,
- Penis uzunluğu,
- Penis çevresi,
- Boy,
- Ağırlık,
- Orta kol çevresi, ölçümleri.

2- Puberte ile ilgili;

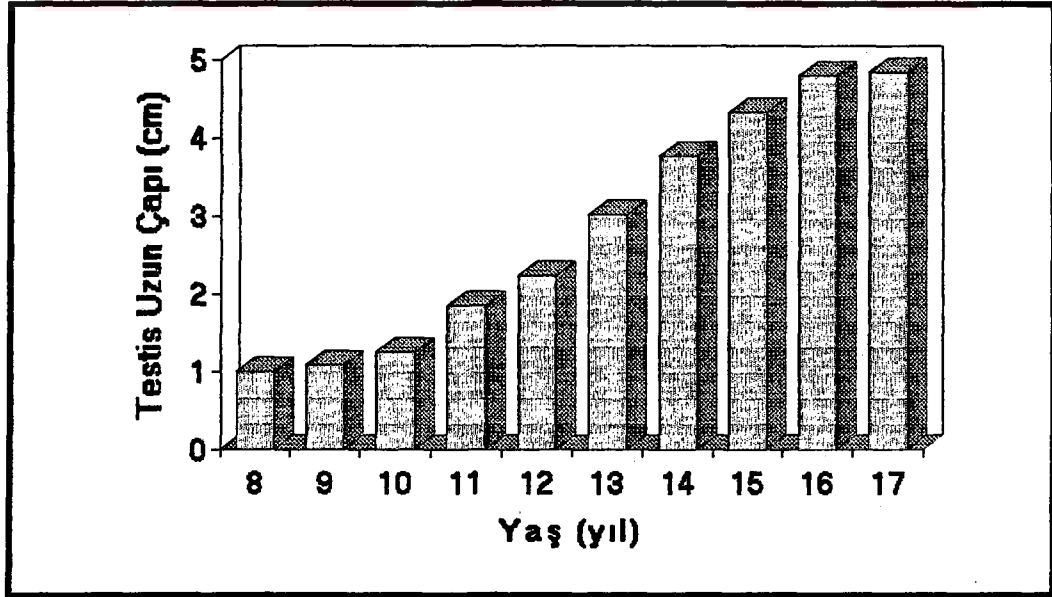
- Puberte başlama yaşı,
- Genital gelişim ve pubik kıllanmanın değişik evrelerine ulaşma yaşları,
- Evreler arası süre ve ilişkiler,
- Koltuk altı kıllanması,
- Yüz kıllanması,
- Nipple (papilla) gelişimi,

3- Klinik bozukluklar;

- Pubertal jinekomasti,
- Guatr.

TABLO 2: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE TESTİS UZUN ÇAP DEĞERLERİ (cm. olarak)

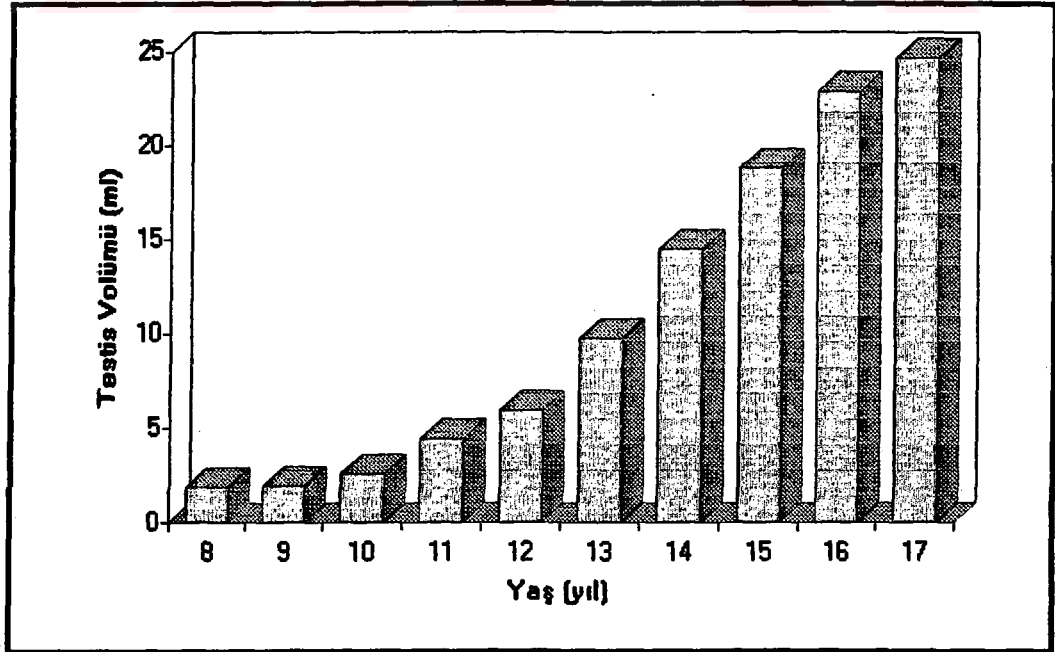
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	2.01 \pm 0.02	0.15
9	48	2.04 \pm 0.03	0.23
10	55	2.21 \pm 0.05	0.37
11	46	2.60 \pm 0.08	0.54
12	47	2.85 \pm 0.09	0.59
13	54	3.34 \pm 0.10	0.72
14	51	3.89 \pm 0.08	0.58
15	52	4.33 \pm 0.05	0.39
16	35	4.60 \pm 0.06	0.38
17	26	4.81 \pm 0.08	0.39



ŞEKİL 5: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA TESTİS UZUN ÇAP DEĞERLERİ

TABLO 3: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE TESTİS VOLÜM DEĞERLERİ (cm. olarak)

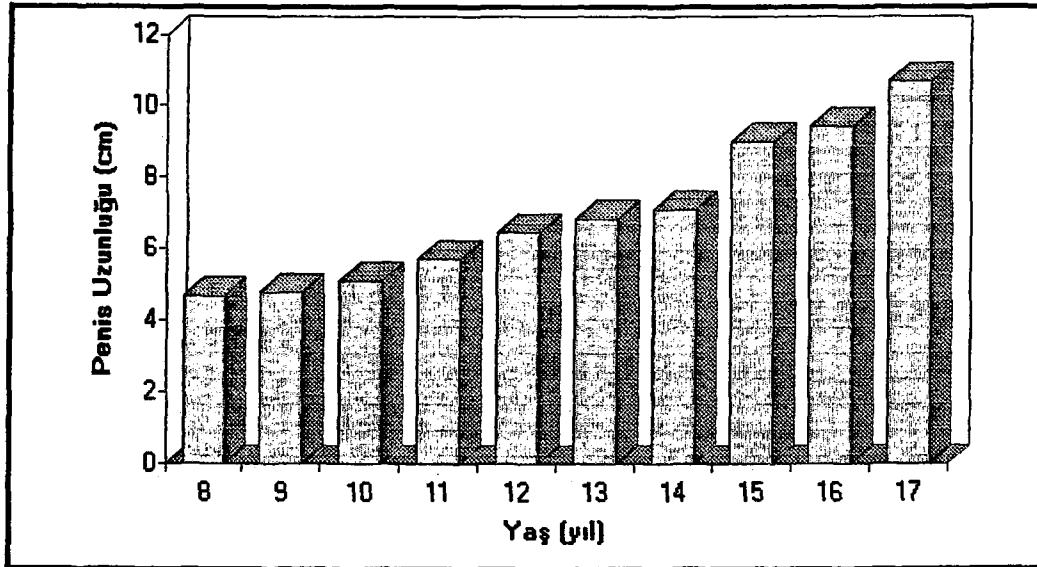
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	1.90 \pm 0.07	0.47
9	48	1.96 \pm 0.11	0.77
10	55	2.58 \pm 0.20	1.46
11	46	4.44 \pm 0.45	3.07
12	47	5.94 \pm 0.57	3.93
13	54	9.73 \pm 0.77	5.66
14	51	14.47 \pm 0.87	6.20
15	52	18.77 \pm 0.72	5.18
16	35	22.88 \pm 0.88	5.23
17	26	24.67 \pm 1.18	6.00



ŞEKİL 6: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA TESTİS VOLÜM DEĞERLERİ

TABLO 4: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE PENİS UZUNLUĞU DEĞERLERİ (cm. olarak)

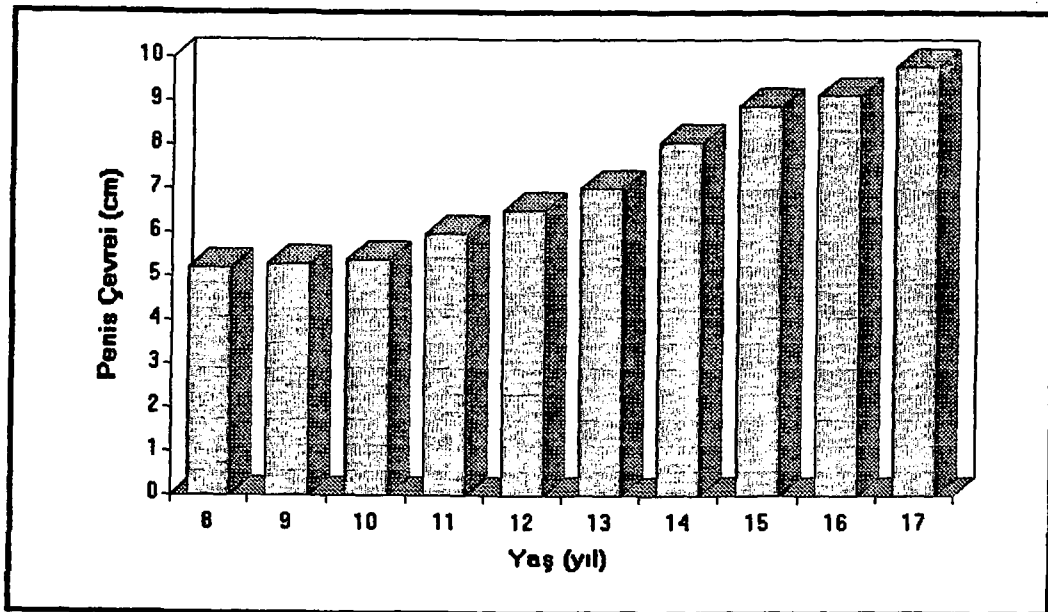
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	4.67 \pm 0.08	0.58
9	48	4.78 \pm 0.09	0.65
10	55	5.09 \pm 0.08	0.57
11	46	5.70 \pm 0.15	0.99
12	47	6.45 \pm 0.21	1.45
13	54	6.82 \pm 0.16	1.16
14	51	7.10 \pm 0.19	1.32
15	52	8.99 \pm 0.17	1.21
16	35	9.42 \pm 0.19	1.12
17	26	10.69 \pm 0.33	1.69



ŞEKİL 7: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA PENİS UZUNLUĞU DEĞERLERİ

TABLO 5: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE PENİS ÇEVRESİ DEĞERLERİ (cm. olarak)

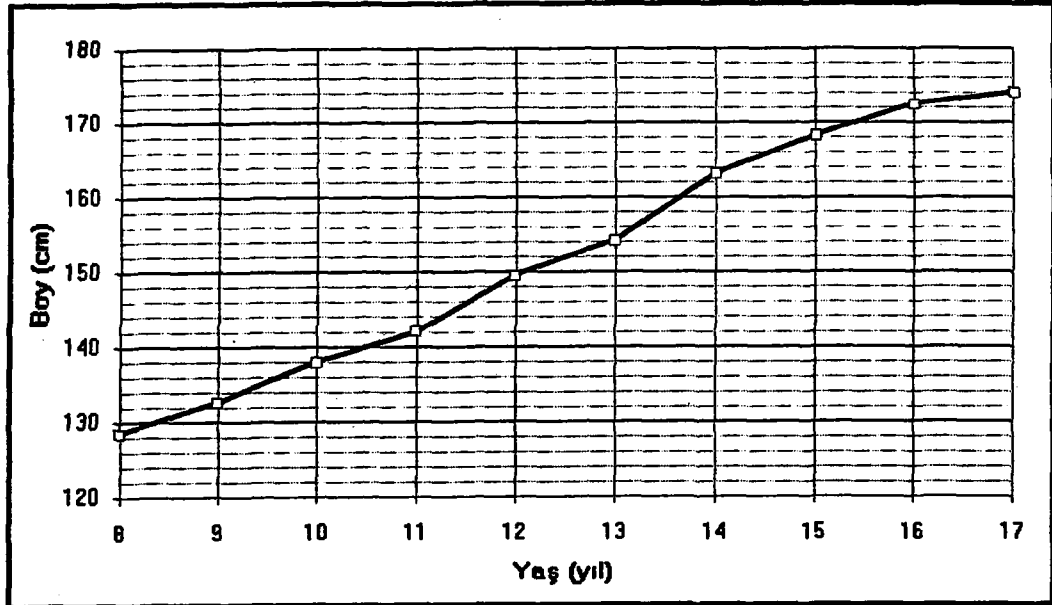
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	5.19 \pm 0.07	0.48
9	48	5.28 \pm 0.06	0.42
10	55	5.38 \pm 0.07	0.55
11	46	5.97 \pm 0.14	0.95
12	47	6.51 \pm 0.18	1.21
13	54	7.02 \pm 0.18	1.30
14	51	8.06 \pm 0.15	1.08
15	52	8.89 \pm 0.17	1.26
16	35	9.14 \pm 0.18	1.08
17	26	9.80 \pm 0.22	1.13



ŞEKİL 8: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA PENİS ÇEVRESİ DEĞERLERİ

TABLO 6: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE BOY DEĞERLERİ (cm. olarak)

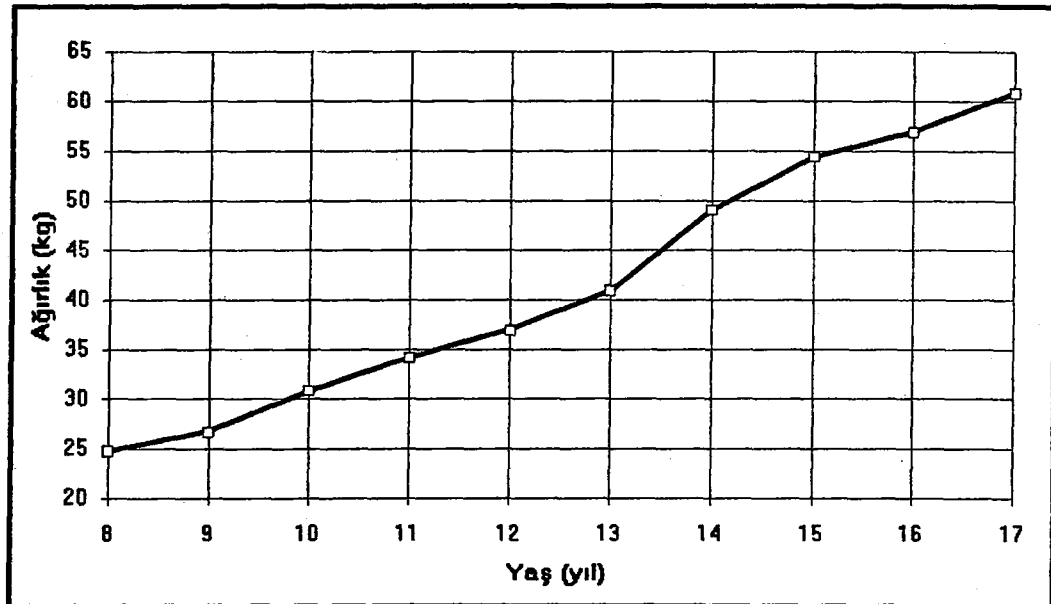
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	128.5 \pm 0.82	5.68
9	48	132.7 \pm 0.80	5.56
10	55	138.0 \pm 0.75	5.59
11	46	142.0 \pm 0.87	5.89
12	47	149.6 \pm 0.85	5.83
13	54	154.2 \pm 1.09	7.99
14	51	163.2 \pm 1.04	7.40
15	52	168.2 \pm 0.92	6.65
16	35	172.5 \pm 0.85	5.05
17	26	174.0 \pm 1.12	5.70



ŞEKİL 9: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA BOY DEĞERLERİ

TABLO 7: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE AĞIRLIK DEĞERLERİ (kg. olarak)

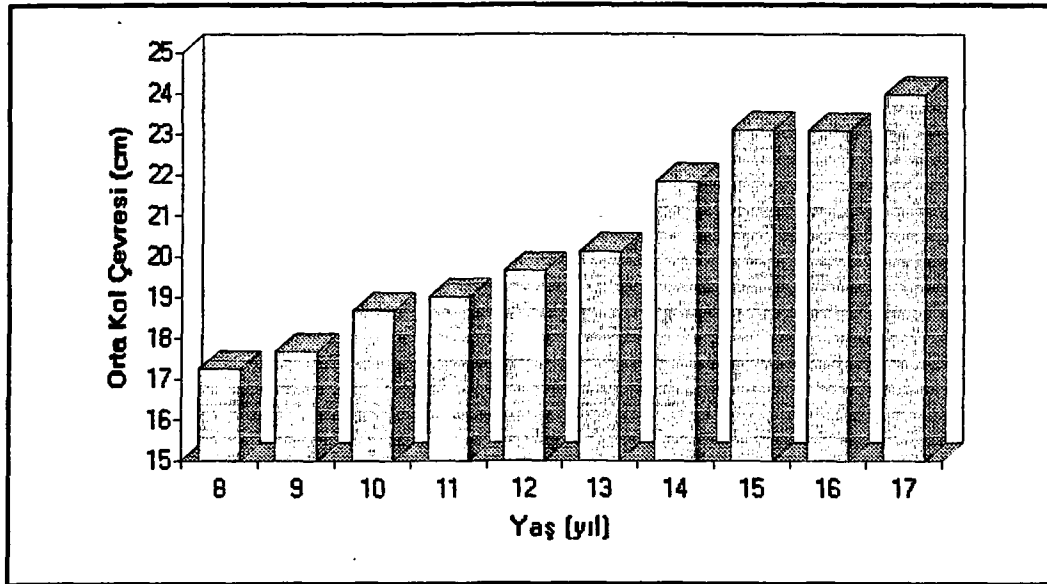
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	24.73 \pm 0.41	2.86
9	48	26.74 \pm 0.45	3.13
10	55	30.76 \pm 0.67	5.00
11	46	34.14 \pm 0.84	5.72
12	47	36.97 \pm 0.79	5.45
13	54	40.83 \pm 0.87	6.39
14	51	49.05 \pm 1.03	7.38
15	52	54.36 \pm 1.04	7.52
16	35	56.86 \pm 1.19	7.07
17	26	60.80 \pm 1.05	5.33



ŞEKİL 10: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA AĞIRLIK DEĞERLERİ

TABLO 8: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTA KOL ÇEVRESİ DEĞERLERİ (cm. olarak)

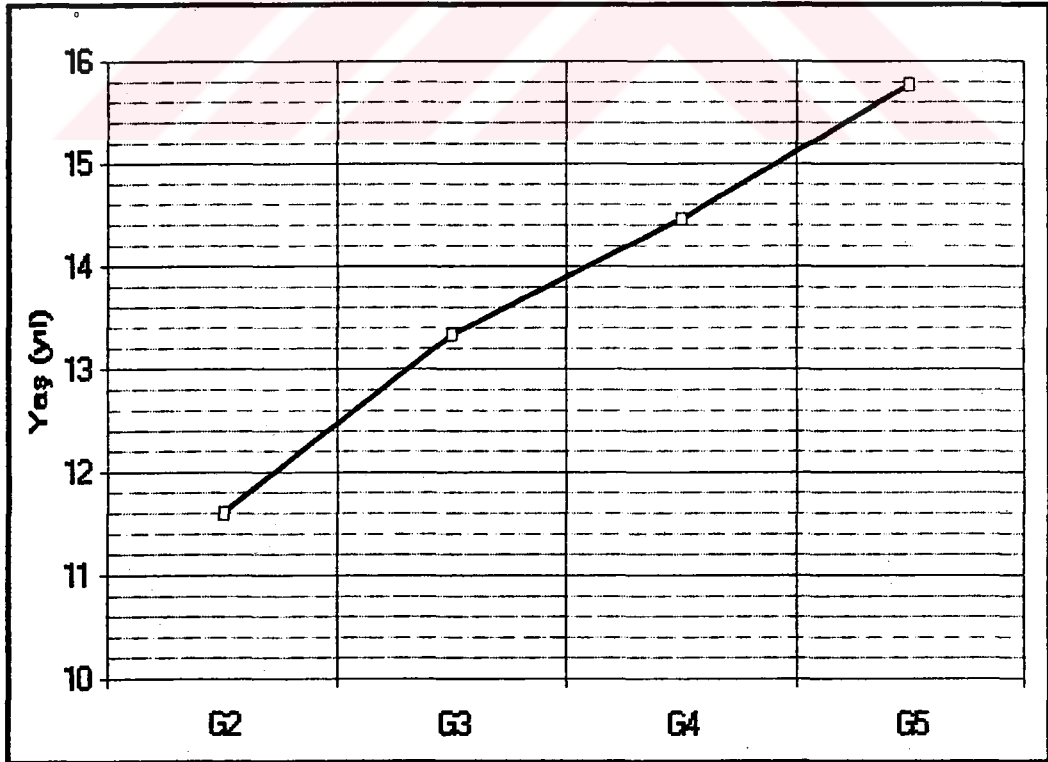
YAŞ (yıl)	OLGU SAYISI	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma
8	48	17.26 \pm 0.18	1.23
9	48	17.69 \pm 0.19	1.35
10	55	18.68 \pm 0.25	1.82
11	46	19.01 \pm 0.24	1.63
12	47	19.64 \pm 0.27	1.82
13	54	20.13 \pm 0.21	1.52
14	51	21.84 \pm 0.28	1.96
15	52	23.10 \pm 0.31	2.25
16	35	23.08 \pm 0.31	1.84
17	26	23.98 \pm 0.37	1.91



ŞEKİL 11: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YAŞLARA GÖRE ORTALAMA ORTA KOL ÇEVRESİ DEĞERLERİ

TABLO 9: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL GELİŞİM EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI (Yıl olarak)

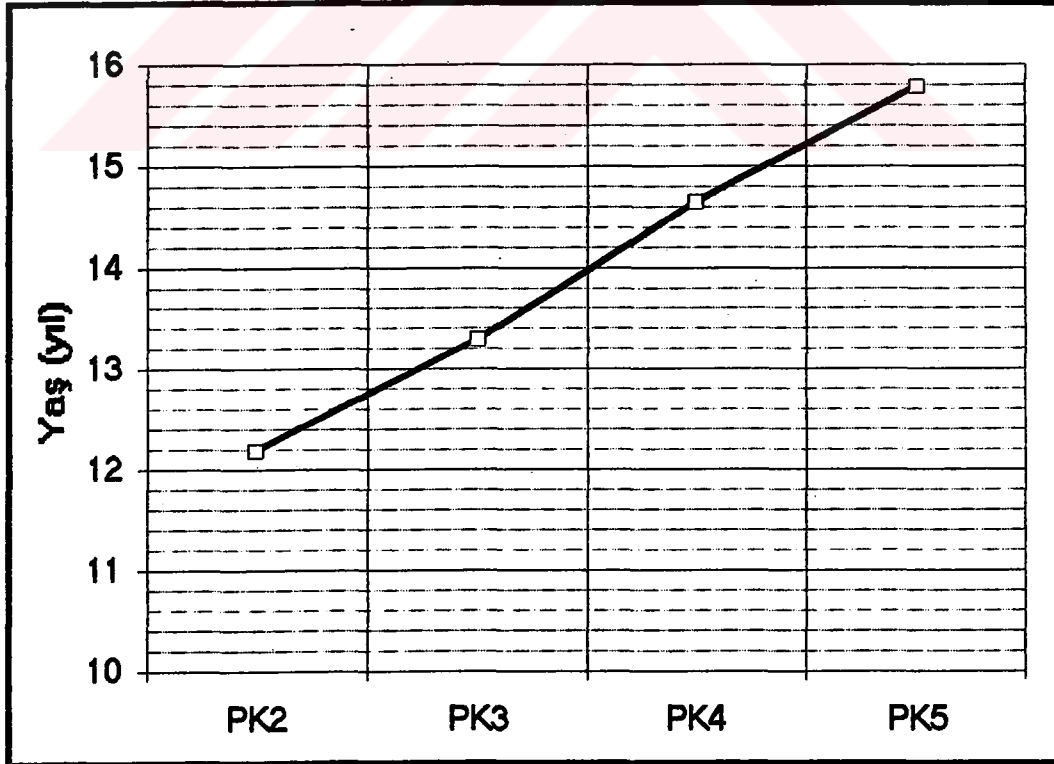
EVRE	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma	DAĞILIM
2	11.60 \pm 0.15	1.21	9.1-14.5
3	13.33 \pm 0.15	1.30	10.6-17
4	14.46 \pm 0.17	1.29	11.6-17
5	15.77 \pm 0.11	1.09	13.1-17



ŞEKİL 12: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL GELİŞİM EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI

TABLO 10: ARAŞTIRMA GRUBUNDA PUBİK KILLANMA EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI (Yıl olarak)

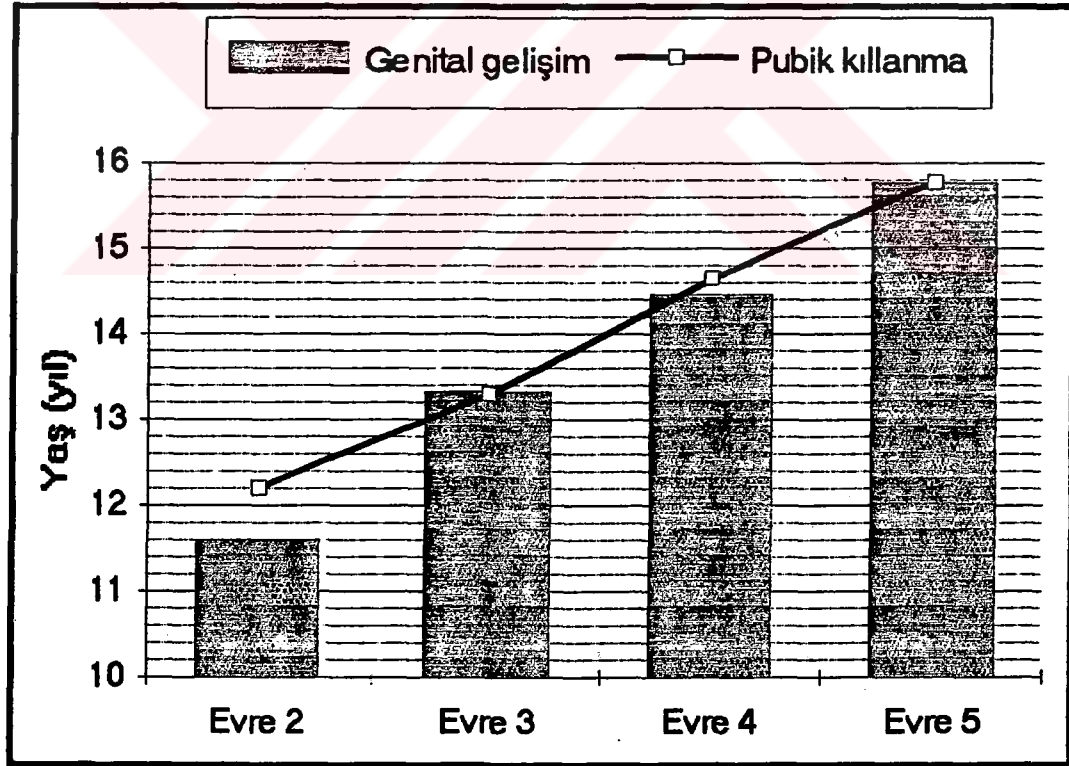
EVRE	ORTALAMA \pm Standart Hata	Standart Sapma	DAĞILIM
2	12.19 \pm 0.16	1.32	9.1-15
3	13.29 \pm 0.17	1.19	11.1-15.5
4	14.64 \pm 0.15	1.22	11.6-17
5	15.78 \pm 0.12	1.12	13.1-17



ŞEKİL 13: ARAŞTIRMA GRUBUNDA PUBİK KILLANMA EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI

TABLO 11: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL GELİŞİM-PUBİK KILLANMA EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI (Yıl olarak)

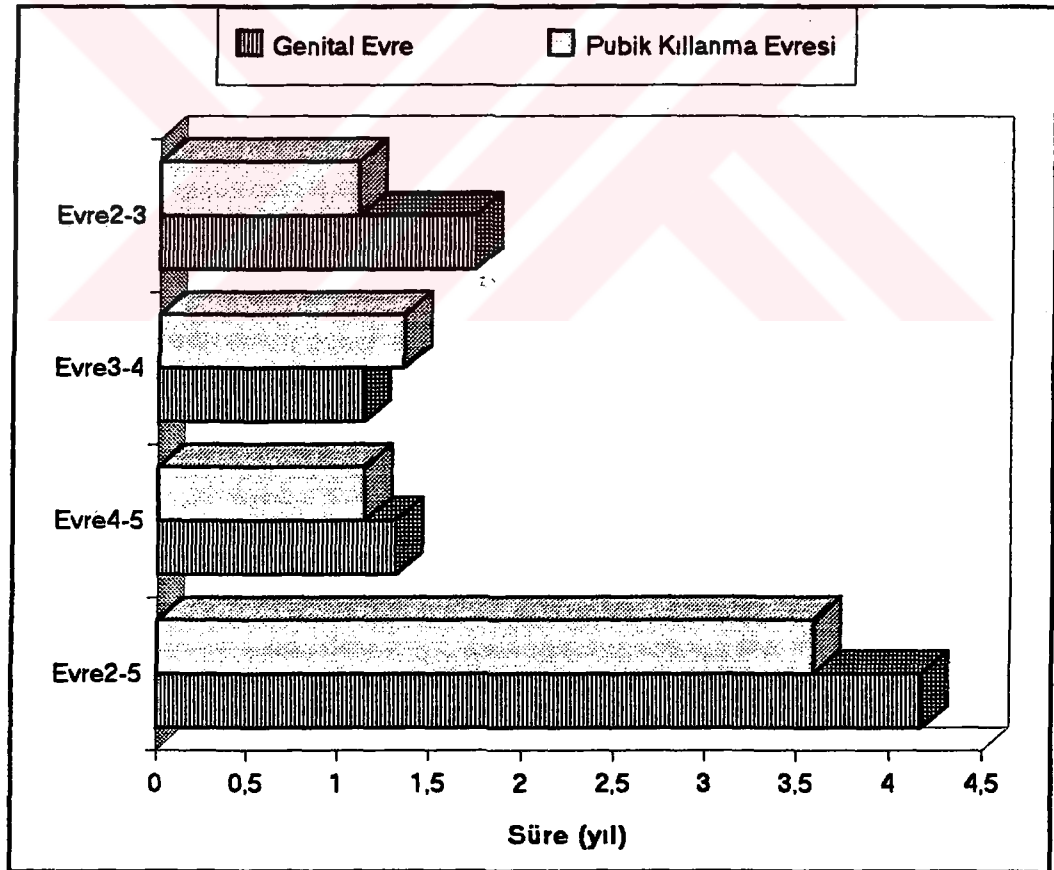
Evre	G ₂	PK ₂	PK ₃	G ₃	G ₄	PK ₄	G ₅	PK ₅
Yaş	11.60	12.19	13.29	13.33	14.46	14.64	15.77	15.78



ŞEKİL 14: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL GELİŞİM-PUBİK KILLANMA EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI

TABLO 12: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL EVRE VE PUBİK KILLANMA EVRELER ARASI SÜRELER (Yıl olarak)

Genital Evre	G2-G3	G3-G4	G4-G5	G2-G5
Evreler Arası Süre (Yıl)	1.73	1.13	1.31	4.17
Pubik Kılanma Evresi	PK2-PK3	PK3-PK4	PK4-PK5	PK2-PK5
Evreler Arası Süre (Yıl)	1.10	1.35	1.14	3.59



ŞEKİL 15: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL EVRE VE PUBİK KILLANMA EVRELER ARASI SÜRELER

TABLO 13: ARAŞTIRMA GRUBUNDA YÜZ VE KOLTUK ALTI KILLANMASI EVRELERİNE ULAŞMA YAŞLARI

Evre	YK ₂	Aks ₂	Aks ₃	YK ₃	Aks ₄	YK ₄
Yaş (yıl)	13.5	13.6	15.0	15.2	16.0	16.2
Standart Sapma	1.48	0.99	1.23	1.40	1.01	0.84

TABLO 14: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL VE PUBİK KILLANMA EVRELERİNE GÖRE NİPPE GELİŞİMİ

G Evre	(Ortalama \pm SD, mm)	PK Evresi	(Ortalama \pm SD, mm)
1	2.28 \pm 0.48	1	2.31 \pm 0.49
2	2.68 \pm 0.50	2	2.76 \pm 0.56
3	2.99 \pm 0.68	3	2.95 \pm 0.65
4	3.45 \pm 0.87	4	3.45 \pm 0.72
5	3.65 \pm 0.70	5	3.69 \pm 0.79

Araştırma grubumuzda pubertede fizyolojik bir olay olarak kabul edilen pubertal jinekomastiye 32 (%10.9) çocukta rastlandı. Yaş durumu gözönüne alındığında en sık (%51.5) 13-14 yaş arasında belirlendi. 15 çocukta tek, 17 çocukta iki yanlı jinekomasti vardı. Guatr ise en sık 13.5 yaşta olmak üzere 19 (%6.5) çocukta gösterildi (Tablo 15).

TABLO 15: ARAŞTIRMA GRUBUNDA GENİTAL EVRELERE GÖRE JİNEKOMASTİ VE GUATR OLGULARININ DAĞILIMI

Genital Evre	Toplam Çocuk Sayısı	Jinekomasti	Guatr
2	62	5 (% 8.1)	7 (%11.3)
3	78	14 (% 18.0)	3 (%3.9)
4	59	7 (% 11.9)	5 (%8.5)
5	94	6 (% 6.4)	4 (%4.3)
Toplam	293	32 (% 10.9)	19 (%6.5)

TARTIŞMA

Yaşamın ilginç ve önemli dönemlerinden olan pubertenin başlama yaşı ve evrelendirmesi ile ilgili araştırmalar ülkemizde az sayıdadır. Bu nedenle genital gelişim ve pubik kıllanmanın standart değerleri için genellikle yabancı kaynaklara başvurulmaktadır. Ancak pubertal gelişim bireylere, ırklara ve çevresel etmenlere göre farklılık gösterdiğinden toplumumuza özgü değerleri belirlemek gerekmektedir.

Araştırmamızda, sosyoekonomik düzeyleri gözetilmeksizin, yaşları 8-17 arasındaki 462 erkek çocuk cinsel gelişim yönünden değerlendirildi. Puberte başlama yaşı ve evrelerine ulaşma yaşları belirlenirken yapılan ölçümlerden yararlanılarak her yaş için ortalama değerler elde edildi.

Araştırmamızda testis uzun çapı, puberte öncesi dönemde 2.5 cm. nin altında bulunurken, 11 yaşında 2.6 ± 0.08 cm. ye ulaşarak pubertenin başladığını göstermektedir. Testis uzun çapında 17 yaşında ulaşılan 4.81 ± 0.08 cm. lik ölçümler ise yetişkin değerleridir. Bizim çalışma grubumuzda puberte öncesi, puberte başlangıcı ve pubertenin sonlanma dönemindeki çocukların testis uzun çap ölçüleri literatür verileri ile uygunluk göstermektedir 4,9,12,14,15,23, 32,66,106 (Tablo 16).

Testis büyümesinin başlaması Spancer'e göre 35 kg. lık kritik vücut ağırlığının elde edildiği zamana denk düşmektedir ¹⁰⁷. Çalışma

grubumuzda benzer şekilde testis büyümesinin başladığı zamanda ortalama vücut ağırlığı 34.3 kg. dır.

TABLO 16: PUBERTE ÖNCESİ VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDE ULAŞILAN TESTİS UZUN ÇAPININ LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

	Bulgu- larımız	Williams,Bondy, Penny,Root	Winter	Finkel- stein	Kınık	Güvenç
Puberte öncesi	2.7 cm	2 cm↓	2.4 cm↓	2-3 cm.	2.4 cm	2.2 cm↓
Yetişkinlik	4.7 cm	4.6 cm	4.5 cm↑	-	4.7 cm	4.6 cm↑

Testis uzun ve kısa çaplarından yararlanılarak hesaplanan testis volümü puberte öncesi dönemde 3 ml. nin altında bulunurken 11 yaşında pubertenin başladığını yansıtmak üzere 4.44 ± 0.45 ml. ye ulaşmıştır. Çalışmamızda 16 yaşında ulaşılan 20 ml üzerindeki değerler yetişkin değerleridir, ve literatür verileri ile karşılaştırıldığında birbirine yakın değerler olduğu görülmektedir 4,7-9,12,14,15,23,32,37,60,66,71,106. Testisin maksimum büyüme hızı ise 13-14 yaşlarında gözlenmiş olup, bu Andersen ve Zachmann'ın İsveç, Güvenç'in Ankara çocuklarındaki verilerine uymaktadır 12,66,108 (Tablo 17).

Bu bulguların ışığı altında, olgularımızın puberteye ulaşma yaşları ve pubertal dönemlerdeki testis volüm değişikliklerinin bu konuda verilen standartlardan önemli bir farklılık göstermediği saptandı.

Erkeklerde pubertenin ilk belirtisi olan testiküler büyümeyi izleyen dönemde penisin uzunluk ve çevre olarak büyüklüğünün artması önemli bir bulgudur. Olgularımızın değerlendirilmesinde 9-11 yaşları arasında bu ölçülerin oldukça durağan kaldığı gözlemlendi. Puberte öncesi dönemde

TABLO 17: PUBERTE ÖNCESİ VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDE ULAŞILAN TESTİS VOLÜMÜNÜN LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

	Bulgu- lanımız	Prader, Penny	Lee, Root	Bondy	Güvenç	Kınık	Finkel- stein
Puberte öncesi	1.9 ml	2 ml.↓	1.6 ml↓	2 ml.↓	2.5 ml.↓	3.1 ml.↓	1-3 ml
Yetişkinlik	24.5 ml	20 ml ↑	20 ml↑	12-25 ml.	21.3 ml	22.2 ml↑	20 ml ↑

penis uzunluğu 5.1 cm. nin altında bulundu. Penis büyümesindeki hızlanma puberte ile başlamakta, 16 yaşında 9.42 ± 0.19 ve 17 yaşında 10.69 ± 0.33 cm. olarak yetişkin değerlerine ulaşmaktadır. Olgularımızın penis uzunluğu değerleri literatürde verilen değerlerle kıyaslandığında daha kısa olduğu görülmektedir ^{4,5,14,23,68}. Bu farklılık sünnet olayına bağlanabilir, sünnetli peniste prepisyum uzunluğunun olmaması bu kısalığı kısmen açıklayabilir. Aynı şekilde Güvenç ve arkadaşları Ankara erkek çocuklarında bizim verilerimize benzer sonuçlar bulmuşlardır ¹² (Tablo 18).

TABLO 18: PUBERTE ÖNCESİ VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDE PENİS UZUNLUĞUNUN LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

	Bulgularımız	Root	Penny	Finkelstein	Güvenç
Puberte öncesi	5.7 cm.↓	6.2 cm.↓	7 cm.↓	-	6 cm. ↓
Yetişkinlik	10.7 cm.	13.2 cm.	13 cm ↑	15 cm.	8.5cm. ↑

Olguların ortalama penis çevresi ölçümleri penisin uzunluğuna büyüme eğrisine uyum göstermekte ve 9-11 yaşlar arasında durağan kalmaktadır. Penis çevresi puberte öncesi dönemde 6 cm. nin altında bulunmakta, büyümedeki hızlanma 12 yaşta başlamakta ve yetişkin değerleri olan, 16 yaşında 9.14 cm ve 17 yaşında 9.8 cm. ye ulaşmak-

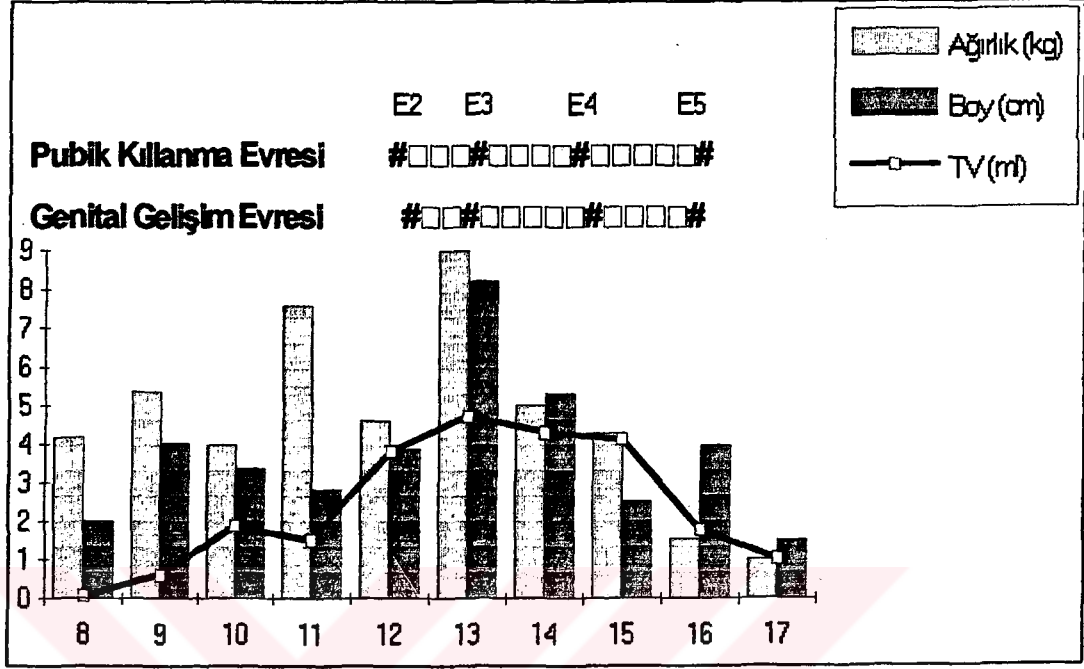
tadır. Bulduğumuz değerler Penny ve Güvenç tarafından verilen değerlere uygunluk göstermektedir ^{12,23} (Tablo 19).

TABLO 19: PUBERTE ÖNCESİ VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDE PENİS ÇEVRESİNİN LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

	Bulgularımız	Penny	Güvenç
Puberte öncesi	5.9 cm	5 cm	5.5 cm ↓
Yetişkinlik	9.8 cm	8.5 cm	9.1 cm

Olguların somatik gelişimlerini yorumlamada boy ağırlık ve orta kol çevresi gözden geçirildi. Büyüme temposundaki hızlanmanın değerlendirilmesi ancak herbir çocuğun ayrı ayrı izlenebildiği longitudinal çalışmalarla ortaya konabilir. Her çocuğun büyüme hızının doruk noktasına ulaşma yaşı farklı olabileceğinden, horizontal değerlendirmelerde yaş ortalamalarına göre yapılan hesaplarda zirve kaybolur ve yassılaşır. Boy uzamasının hızlanması genellikle geç pubertede ve testiküler volüm yaklaşık 10 ml. ye ulaştığı zaman başlar ². Bizim horizontal çalışmamızda ise büyüme hızının doruk noktasının 14-15 yaş arasında olduğu gözlemlendi (ortalamalar arası fark: 7.9 cm). Puberte boyunca yılda 5.63-12 cm. lik büyüme hızı gözlenir ve toplam 25-28 cm boy artışı olur ^{3,74,77,78}. Çalışma grubumuzda puberte boyunca toplam boy kazancı 25.75 cm. dir.

Boy hızındaki artışa, vücut ağırlığındaki artış eşlik eder. Bizim deneklerimizde vücut tartısında en büyük farklar 13-14 yaşlar arasında gözlemlendi (ortalamalar arası fark: 8.22 kg) ve boy uzama hızına benzerlik göstermektedir (Şekil 16).



ŞEKİL 16: YAŞLARA GÖRE GENİTAL GELİŞİM-PUBİK KILLANMA EVRELERİ VE ORTALAMA AĞIRLIK-BOY-TESTİS VOLÜMÜ ARTIŞI

Şimdiye kadar yorumlanan veriler göz önüne alınarak genital gelişimin başlangıç yaşı, 11.6 ± 0.15 yıl olarak bulunmuştur. Bu değer literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Genital gelişimin başladığı G2 döneminden tamamlandığı G5 dönemine kadar geçen süreler ve gelişim basamakları değerlendirildiğinde; G2' ye ulaşılan 11.6 ± 0.15 yaşından, 1.73 yıl sonra 13.33 ± 0.15 yaşında G3 e, G2' den 2.86 yıl sonra 14.46 ± 0.17 yaşında G4' e ve G2' den 4.17 yıl sonra 15.77 ± 0.11 yaşında G5 evresine ulaşılmıştır. Özet olarak bu gelişim 4.17 yılda tamamlanmıştır. Yöremiz erkek çocuklarının puberteye ulaşma yaşları literatür verileri ile karşılaştırıldığında Amerikan, İngiliz, İsveç, İstanbul ve Ankara erkek çocuklarının yaşları ile benzerlik gösterdiği görülmektedir 6-9,11,12,22,37,60,109. Bu konuda yapılan bazı araştırmalarda ise puberte başlama yaşı biraz daha

geç olarak bildirilmekte, 12-13 yaşa doğru kaymaktadır ^{11,34} (Tablo 20).

TABLO 20: DEĞİŞİK YAZARLARA GÖRE GENİTAL GELİŞİM VE PUBİK KILLANMANIN BAŞLAMA VE OLGUNLUĞA ULAŞMA YAŞLARI

	G2	G5	PK2	PK5	PHV
Marshall ve Tanner ^{37,1970}	11.6	14.9	13.4	15.2	14.1
Neyzi ve ark ^{11,91,1975}	11.0	-	12.2	-	-
Lee ^{8,1980}	11.9	15.1	12.3	15.3	13.8
Largo ve Prader ^{58,1983}	11.2	14.7	12.2	14.9	13.9
Kınık ve ark ^{9,1987}	-	-	12.0	16.0	-
Sizonenko ^{22,1987}	11.2	14.7	12.2	14.9	13.9
Güvenç ve ark ^{12,1988}	11.1	14.8	12.9	15.5	-
Dober ^{7,1993}	12.0	14.5	11.8	14.6	-
Bulgularımız	11.6	15.8	12.2	15.8	-

Pubik kıllanma, pubertenin önemli fiziksel değişikliklerinden biridir ve özellikle sürrenal kökenli androjenlerin etkisi ile oluşur, pubik kıllanma çalışma grubumuzda 12.19 ± 0.16 yaşta başlamıştır. Başlamasından tamamlandığı PK5 evresine kadar, 3.59 yıl geçmiştir. Görüldüğü gibi pubik kıllanma ve genital gelişimin tamamlanması neredeyse aynı yaşta ortaya çıkmaktadır. Pubik kıllanmanın başlama ve tamamlanma yaşı literatür verileri ile genellikle uygunluk göstermektedir ^{5,8,9,37,58}. Neyzi ve Alp ¹¹ İstanbul erkek çocuklarında pubik

kıllanmanın başlama yaşını 12.3 yıl, Güvenç ve ark. ¹² Ankara erkek çocuklarında 12.9 yıl, Kınık ve ark. ⁹ ise yine Ankara erkek çocuklarında 12.04 yıl olarak saptamışlardır.

Yayınların sınırlı olması nedeniyle koltuk altı ve yüz kıllanmasının yeterli bir kıyaslaması yapılamadı. Ancak bizim çalışma grubumuzda koltuk altı ve yüz kıllanmasının diğer popülasyonlara benzer değerler gösterdiği söylenebilir ^{3,5,8,70}.

Literatürde jinekomastinin görülme sıklığı % 30-70 olarak bildirildiğinden saptanılan düşük oran (%10.9) toplumumuzun bir özelliği olabilmesi yanında çalışmamızın kesitsel olmasına da bağlanabilir. Neyzi ve arkadaşları da İstanbul erkek çocuklarında jinekomasti oranını %7 gibi düşük bir değerde bulmuşlardır ¹¹. Güvenç ve ark. ise Ankara erkek çocuklarında bu oranı % 34.6 olarak belirlemişlerdir ⁸⁷.

Puberte döneminde kız çocuklarında daha fazla olmak üzere basit (kolloid) ötiroid özelliğe guatr gelişebilir. Bizim guatr oranımız %6.5 iken İstanbul erkek çocuklarında en sık 15 yaşta olmak üzere %0.3 oranında guatr bulunmuştur ¹¹.

Puberte, organizmada hormonal değişiklikler sonucu anabolizmanın arttığı bir dönemdir. Bu nedenle şişmanlığa pubertede daha sık olarak rastlanmaktadır. A.B.D. erkek çocuklarında puberte çağında şişmanlık oranı %9.5, İstanbul erkek çocuklarında ise %11.2 olarak bildirilmiştir ^{11,110}. Yöremiz erkek çocuklarında ise bu oran %2.85 olarak saptandı.

Araştırma grubumuzda gecikmiş adölesans, hipogonadizm, puberte prekoks ve erken pubik kıllanmaya rastlanmadı.

Erkek adölesanlarda papilla (nipple) gelişimi hakkında son derece sınırlı yayın bulunmaktadır. Puberte boyunca izlenen papilla çapında

genital ve pubik kıllanma evrelerine uygun olarak artış olmaktadır ¹¹¹. Rhon G1 evresinde 3.0 ± 0.9 mm. olan papilla çapının G5 evresinde 5.5 ± 1.2 mm. ye ulaştığını belirtmektedir ¹¹¹. Çalışma grubumuzda G2 evresinde 2.68 mm olan papilla çapı G3 evresinde 2.99 mm. ye G4 evresinde 3.45 mm. ye ve G5 evresinde 3.65 mm. ye ulaştı (Tablo 21).

TABLO 21: GENİTAL VE PUBİK KILLANMA EVRELERİNE GÖRE NİPPE ÇAPININ LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI (Ortalama \pm SD, mm)

G Evre	Bulgularımız	Rhon	PK Evresi	Bulgularımız	Rhon
1	2.28 ± 0.48	3.0 ± 0.9	1	2.31 ± 0.49	2.8 ± 0.8
2	2.68 ± 0.50	3.5 ± 0.8	2	2.76 ± 0.56	3.2 ± 0.6
3	2.99 ± 0.68	4.6 ± 1.1	3	2.95 ± 0.65	4.0 ± 0.9
4	3.45 ± 0.87	4.8 ± 1.1	4	3.45 ± 0.72	4.4 ± 1.0
5	3.65 ± 0.70	5.5 ± 1.2	5	3.69 ± 0.79	5.4 ± 1.2

SONUÇLAR

1. Fizik gelişimleri normal sınırlar içinde olan Elazığ erkek çocukları cinsel gelişim yönünden değerlendirildi. Puberte başlama yaşı 11.60 ± 0.15 yıl olarak belirlendi ve bu literatür verilerine benzer bulundu.

2. Genital gelişim 15.77 ± 0.11 yılda tamamlanmış olup ülkemiz ve yurtdışındaki birçok literatür verilerine yakın olduğu gözlemlendi.

3. Pubik kıllanma 12.19 ± 1.32 yaşında başlayıp, 15.78 ± 1.12 yaşında tamamlandı ve genital gelişim ile benzer değerler elde edildi.

4. Yüz ve koltuk altı kıllanmasının yaklaşık aynı yaşlarda başlayıp (13.47 ± 1.48 , 13.55 ± 0.99), yine aynı yaşlarda tamamlandığı (16.23 ± 0.84 , 16.03 ± 1.01) gözlemlendi.

5. Puberte başlangıcında 2.28 ± 0.48 mm. olan nipple çapı lineer olarak artarak pubertenin tamamlanması ile 3.69 ± 0.72 mm. ye ulaşmıştır.

6. Klinik bozukluklardan pubertal jinekomasti'ye %10.9, guatr'a ise %6.5 oranında rastlandı. Gecikmiş adolesans, hipogonadizm, puberte prekoks ve erken pubik kıllanma saptanmadı.

ÖZET

Ülkemizde ergenlik çağındaki erkek çocukların cinsel gelişme ve somatik büyümeleri ile ilgili özellikleri belirleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle Doğu Anadolu'da yer alan Elazığ'da erkek çocukların cinsel gelişimlerinin değerlendirmesi amaçlandı.

Çalışmada yaşları 8-17 yıl arasında olan 491 erkek çocuk incelendi. Aşırı boy kısalığı veya uzunluğu, aşırı şişman olan 29 çocuk çalışmadan çıkarıldı. Cinsel gelişimin değerlendirilmesinde Tanner' in Pubik Kılınma evrelendirme ve değişik yazarların evrelendirme yöntemlerinin gözden geçirilip modifiye edilmesiyle oluşturulan Genital Gelişim evrelendirmesi kullanıldı.

Testis uzun ve kısa çaplarından yararlanılarak hesaplanan testis volümü puberte öncesi dönemde 3 ml. nin altında bulunurken 11 yaşında pubertenin başladığını yansıtmak üzere 4.44 ± 0.45 ml. ye ve pubertenin tamamlanması ile 24.8 ± 1.18 ml. ye ulaştı. Puberte başlangıcında 5.1 cm. nin altında bulunan penis uzunluğu pubertenin tamamlanması ile 10.7 ± 0.33 cm. oldu. Genital gelişimin 2. evresine ulaşma yaşı 11.6 ± 0.15 ve tamamlanma yaşı 15.8 ± 0.11 yıl olarak belirlendi. Genital gelişim başladığı G2 evresinden tamamlandığı G5 evresine kadar 4.17 yıl geçtiği gözlemlendi. Pubik kılınma gelişiminin başlama yaşı 12.2 ± 0.16 yıl ve tamamlanma yaşı 15.8 ± 0.12 yıl olarak belirlendi. Başlaması ve tamamlanması arasında geçen süre ise 3.59 yıl idi.

Pubertal jinekomastiye en fazla 13-14 yaşları arasında olmak üzere % 10.9 oranında rastlandı. Yine pubertede artış gösteren guatr, en fazla 13-14 yaşları arasında olmak üzere % 6.5 olarak belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Mullis PE. Disorders of puberty and gonadal disorders in the child. *Ther Umsch* 49:186-93, 1992
2. Guy VV. Clinical Aspects of Normal Pubertal Development. *Horm Res* 36:93-6, 1991
3. Sizonenko PC. Physiology of pubert. *J Endocrinol Invest* 12(Suppl.3):59-63, 1989
4. Reiter ED, and Root AV. Hormonal changes of adolescence. *Medical Clin. N.Amer* 59:1289, 1975
5. Mark DW. Physical Changes of Puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:1-14, 1991
6. Eveleth PB, Tanner JM. Worldwide variation in human growth (Cambridge: Cambridge University Press), eds 2. 172-4, 1991
7. Dober I, Kiralyfalvi L. Pubertal development in South-Hungarian boys and girls. *Ann Hum Biol* 20:71-4, 1993
8. Lee PA. Normal ages of pubertal events among American males and females. *J Adolesc Health Care* 1:26, 1980
9. Kınık E, Karaman Ö, Büyükgebiz A. Determination of various parameters of sexual maturity in adolescent boys in Ankara. *Turkish J Pediatr* 29:217-226, 1987
10. Kınık E. Ergenlik çağındaki erkek öğrencilerde cinsel gelişme ile antropometrik ölçümler ve kan alkalin fosfataz düzeyleri arasındaki ilişkiler. *H. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 20:99-109, 1977
11. Neyzi O, Alp H. Ergenlik çağının özellikleri 1. *İ.Ü.Tıp Fak Mecm* 40:187-215, 1977
12. Güvenç H, Berki R, Ocal G. Sexual maturation of Turkish boys in Ankara. *Turkish J Pediatr* 30:39-43, 1988
13. Neyzi O. Büyüme ve gelişme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (Eds) *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Kitabevi 1:66-70, 1989
14. Finkelstein JW. The endocrinology of adolescence. *Pediatric Clin N Amer* 27:53, 1980
15. Brook CGD, Stanhope R. Normal puberty: physical characteristics and endocrinology. In: Brook CGD (Eds), *Clinical Paediatric Endocrinology*, eds 2. Oxford: Blackwell Scientific Publication 169-88, 1989

16. Brook CGD. Growth assessment in childhood and adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1982
17. Dennis MS. Puberty and Its Disorders in Boys. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:43-69, 1991
18. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 36:53, 1980
19. Knobil E, Plant TM. The neuroendocrine control of gonadotropin secretion in the female rhesus monkey. In: Ganong WF, Martini L, (Eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol 4. New York: Raven Press, 1978
20. Sizonenko PC, Aubert ML. Neuroendocrine changes characteristic of sexual maturation. *J Neural Transm Suppl* 21:159-81, 1986
21. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and females: Its physiology and disorders. In: Yen SSC, Jaffe RB (Eds): *Reproduction Endocrinology*, eds 2. Philadelphia: WB Saunders 313-84, 1986
22. Sizonenko PC. Normal sexual maturation. *Pediatrician* 14:191-201, 1987
23. Penny R. The testes. *Pediatr Clin North Am* 26:107, 1979
24. Kulin HE, Reiter EO. Gonadotropin during childhood and adolescence: a review. *Pediatrics* 51:260, 1973
25. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: Maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Rec Prog Horm Res* 32:161-243, 1976
26. Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Studies on human sexual development. I. Fetal gonadal and adrenal sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 37:74, 1973
27. Faiman C, Winter JSD. Gonadotropins and sex hormone patterns in puberty: Clinical data. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (Eds). *Control of the Onset of Puberty*. New York: Wiley 32-61, 1974
28. Forest MG, de Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 5:551, 1976
29. Lee PA, Jaffe RB, Midgley AR. Serum gonadotropin, testosterone and prolactin concentrations throughout puberty in boys: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 39:664, 1974
30. Boyar R, Finkelstein J, Roffwarg H, et al. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med* 287:582-6, 1972

31. Stanhope R, Brook CG. An evaluation of hormonal changes at puberty in man. *J Endocrinol* 116:301-5, 1988
32. Griffin JE, Wilson JD. The testis. In: Bondy. *Metabolic Control and Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1535, 1980
33. Hammond GL, Ruokonen A, Kontturi M, et al. The simultaneous radioimmunoassay of seven steroids in human spermatic and peripheral venous blood. *J Clin Endocrinol Metab* 45:16-24, 1977
34. Paulsen CA. The testes. In: Williams RH (Eds). *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 323, 1974
35. Litt IF, Vaughn VC. Growth and development during adolescence. In: Nelson, Vaughan VC, Behrman RE (Eds) *Textbook of Pediatrics* eds 14. Philadelphia: Saunders Co, 28-32, 1992
36. Root AW. Endocrinology of puberty. I. Normal sexual maturation. *J Pediatr* 83:1, 1973
37. Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45:13-23, 1970
38. Roth JC, Grumbach MM, Kaplan SL. Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor in serum testosterone and gonadotropins in prepubertal, pubertal and adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 37:680, 1973
39. Wilson JD, Lasnitzki I. Dihydrotestosterone formation in fetal tissues of the rabbit and rat. *Endocrinology* 89:659-68, 1971
40. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: Binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53:58-68, 1981
41. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 49:905-916, 1979
42. Ito T, Horton R. The source of plasma dihydrotestosterone in man. *J Clin Invest* 50:1621-27, 1971
43. Penny R, Olambiwannu NO, Frasier SD. Episodic fluctuations of serum gonadotropins in pre- and post-pubertal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 45:307, 1977
44. Channing CP, Anderson LD, Hoover DJ, et al. The role of nonsteroidal regulators in control of oocyte and follicular maturation. *Rec Prog Horm Res* 38:331, 1982

45. Steinberger A, Steinberger E. Secretion of an FSH-inhibiting factor by cultured Sertoli cells. *Endocrinology* 98:918, 1976
46. Franchimont P, Chari S, Hazee-Hajelstin MT, et al. Evidence for the existence of inhibin. In: Troen P, Nankin H, eds. *The testis in normal and infertile men*. New York: Raven Press, 1977.
47. Hudson PL, Douglas PK, Donahoe RL, et al. An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during development. *J Clin Endocrinol Metab* 70:16, 1990
48. Josso N, Legeai L, Forest MC, et al. An enzyme linked immunoassay for anti-mullerian hormone: A new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 70:23, 1990
49. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, et al. Correlation of LRP-induced LH and FSH release from infancy to 19 years with the changing patterns of gonadotrooin secretion in agonadal patients: Relation to the restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 50:1163, 1981
50. Kelch RP, Kaplan SL, Grumbach MM. Suppression of urinary and plasma follicle-stimulating hormone by exogenous estrogens in prepubertal and pubertal children. *J Clin Invest* 52:1122, 1973
51. Mauras N, Veldhuis JD, Rogol AD. Role of endogenous opiates in pubertal maturation: Opposing actions of naltrexone in prepubertal and late pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 62(6):1256-63, 1986
52. Jakacki RJ, Kelch RP, Sauder SE, et al. Pulsatile secretion of luteinising hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 55:453-8, 1982
53. Ducharme JR, Forest MG, Peretti E, et al. Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 42:468, 1976
54. Judd HL, Parker DC, Siler TM, et al. The nocturnal rise of plasma testosterone in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 38:710, 1974
55. Lee PA, Plotnick LP, Steel RE, et al. Integrated concentrations of luteinizing hormone and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 43:168, 1976
56. Kortz-Schutz S, Levine LS, New MI. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 42:117, 1976
57. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, et al. Age-related change in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35:665, 1972

58. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 38:211, 1983
59. Anderson DC. Sex hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol* 3:39, 1974
60. Bartsch W, Horst HJ, Derwahl KM. Interrelationships between sex hormone-binding globulin and 17 beta-estradiol, testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone, thyroxine and triiodothyronine in prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 50:1053, 1980
61. Horst HJ, Bartsch W, Dirksen-Thededs I. Plasma testosterone, sex hormone binding globulin capacity and per cent binding of testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone in prepubertal, pubertal and adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 45:522, 1977
62. Martha PM, Reiter EO. Pubertal Growth and Growth hormone secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:165-82, 1991
63. Martha PM, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alteration in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 69:563, 1989
64. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: Falkner F, Tanner JM (Eds). *Human Growth*, eds 2. New York: Plenum Press 2:171, 1986
65. Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. *Pediatr Res* 4:25, 1970
66. Zachmann M, Prader A, Kind HP, Haflinger H, Budlinger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helvet paediatr Acta* 29:61-72, 1974
67. Cantu JM, Scaglia HE, Medina M, et al. Inherited congenital normal functional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum Genet* 33:23, 1976
68. Bernes HV. Physical growth and development during puberty. *Med Clin North Am* 59:1305, 1975
69. Harlan WR, Grillo GP, Cornoni-Huntley J, et al. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: The U.S. health examination survey. *J Pediatr* 95:293, 1979
70. Billewicz WZ, Fellowes HM, Thomson AM. Pubertal changes in boys and girls in Newcastle upon Tyne. *Ann Hum Biol* 8:211-19, 1981
71. Tanner JM. The development of the reproductive system. In: *Growth at Adolescence*, eds 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications 28-39, 1962

72. Carlier JG, Steeno OP. Oigarche: The age at first ejaculation. *Andrologia* 17:104-6, 1985
73. Nielsen CT, Skakkebaek NE, Richardson DW, et al. Onset of the release of spermatozoa (spermarche) in boys in relation to age, testicular growth, pubic hair, and height. *J Clin Endocrinol Metab* 62:532-5, 1986
74. Richardson DW, Short RV. Time of onset of sperm production in boys. *J Biosoc Sci* 5:15-25, 1978
75. Laron Z, Dickerman Z, Arad J, et al. Age at first conscious ejaculation. In Cacciari E, Prader A (Eds): *Pathophysiology of Puberty*. (Serenio Symposium, No.36) London, Academic 117, 1980
76. Tanner JM. Physical growth at adolescence. In: *Growth at Adolescence*, eds 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1, 1962
77. Preece MA, Baines MJ. A new family of mathematical models describing the human growth curve. *Ann Hum Biol* 5:1-24, 1978
78. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children. *Arch Dis Child* 41:454-71 1965 and 613-35, 1966
79. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: Therapeutic implication. *Endocr Rev* 9:467, 1988
80. Forbes GB. Body composition in adolescence. In: Falkner F, Tanner JM. *Human Growth*, eds 2. New York: Plenum Press 2:119, 1986
81. Malina RM. Adolescent changes in size, build, composition and performance. *Hum Biol* 46:117, 1974
82. Bjork A. Cranial base development. A follow-up X-ray study of the individual variation in growth occurring between the ages of 12 and 20 years and its relation to brain case and face development. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 41:198-225, 1955
83. Simon G, Reid L, Tanner JM, Goldstein H, Benjamin B. Growth of radiologically determined heart diameter, lung width, and lung length from 5-19 years, with standards for clinical use. *Arch Dis Child* 47:373-81, 1972
84. Shock NW. Basal blood pressure and pulse rate in adolescents. *Am J Dis Child* 68:16-22, 1944
85. Frisch RE. Critical weight at menarche, initiation of the adolescent growth spurt, and control of puberty. In: Grumbach MM, Grave GD,

- Mayer FE (Eds), The control of the onset of puberty. New York: John Wiley and Sons 403, 1974
86. Neyzi O, Alp H. Ergenlik çağının özellikleri 2. I.Ü.Tıp Fak Mecm 40:366, 1977
 87. Güvenç H, Yurdakök M, Kırık E, Büyükgebiz A. The incidence of pubertal gynecomastia in boys living in the Ankara region. Turkish J Pediatr 31:123-6, 1989
 88. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia: Differential diagnosis and management. Pediatr Clin N Amer 37:1389-404, 1990
 89. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J Pediatr 116:450-5, 1990
 90. Nydick M, Bustos J, Dale JH, et al. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 178:449, 1961
 91. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A, et al. Sexual maturation in Turkish boys. Ann Hum Biol 2:251-9, 1975
 92. Moore CV, Schlaepfer LV, Paunier L, Sizonenko PC. Hormonal changes during puberty: Transient pubertal gynecomastia: Abnormal androgen-estrogen ratios. J Clin Endocrinol Metab 58:492-9, 1984
 93. Eversmann T, Moito J, von Werder K. Testosterone and oestradiol levels in male gynecomastia: clinical and hormonal findings in the treatment with tamoxifen. Dtsch Med Wschr 109:1678-82, 1984
 94. Villalpando S, Monragon L, Barron C, et al. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous gynecomastia of adolescents. Arch Androl 28:171-6, 1992
 95. Abe K, Matsuura N, Nohara Y, et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in children with gynecomastia, premature thelarche and idiopathic precocious puberty. Tohoku J Exp Med 142:283-8, 1984
 96. Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. J Pediatr 86:212-5, 1975
 97. Sizonenko PC. Delayed sexual maturation. Pediatri cian 14:202-11, 1987
 98. Stanhope R, Brook CGD. Disorders of puberty. In: Brook CGD (Eds): Clinical Paediatric Endocrinology eds 2. Oxford: Blackwell Scientific Publication 189-212, 1989
 99. Meriam GR, Beitins IZ, Bode HH. Father to son transmission of hipogonadism with anosmia. Am J Dis Child 131:1216, 1977

100. Tolis G, Lewis W, Verdy M, et al. Anterior pituitary function in the Prader-Labhard-Willi (PLW) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 39:1061, 1974
101. Bauman ML, Hogan GR. Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *Am J Dis Child* 126:119, 1973
102. Beard CM, Benson RC Jr, Kelalis PP, et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974. *Mayo Clinic Proc* 52:3-7, 1977
103. Noonan J. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 116:373-80, 1968
104. Styne DM, Grumbach MM. Puberty in the male and females: Its physiology and disorders. In: Yen SSC, Jaffe RB (Eds): *Reproduction Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia: WB Saunders 189, 1978
105. DiGeorge AM. Puberty. In: Nelson, Vaughan VC, Behrman RE (Eds) *Textbook of Pediatrics* eds 14. Philadelphia: Saunders Co. 1397-414, 1992
106. Güvenç H, Yurdakök M. Adölesan Türk çocuklarında testis hacimleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 32:147-9, 1989
107. Spencer RP. Changes in testicular allometric growth curves. *Yale J Biol Med* 40:313-9, 1968
108. Andersen E. Skeletal maturation of Danish school children in relation to height, sexual development and social conditions. *Acta Paediat. Scand (Suppl)* 185:1-133, 1968
109. Dober I, Jeges S. Study on growth in the town of Pécs. Body weight and height. (In Hungarian.) *Gyermekgyógyászat* 38:26-33, 1987
110. Johnson ML, Burke BS, Mayer J. Relative importance of inactivity and overeating in energy balance of obese school girls. *Am J Clin Nutr*, 4:37-44, 1956
111. Rohn RD. Papilla (nipple) development in puberty. *J Adolesc Health Care* 6:429-32, 1985