

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASTIMLI ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE PUBERTE
SÜRECİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. MEYRİ ARZU YOLDAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN

BOLU, 2010

**ASTIMLI ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE PUBERTE
SÜRECİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. MEYRİ ARZU YOLDAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU UYAN**

BOLU, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayten P. Uyan olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Gökhan Baysoy'a, Yrd. Doç. Dr. Halil İ. Atasoy'a ve sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kısa süre önce bölümümüze gelen hocam Prof. Dr. Nimet Kabakuş'a da teşekkür ederim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen fikir ve teşvikleri ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ayten P. Uyan'a içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan, sevgili eşime ve canım kızlarıma, özellikle tüm zor anlarımda daima yanımda olduğunu hissettiğim anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. M. Arzu Yoldaş

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER KISALTMALAR	vi
• ŞEKİLLER	vii
• TABLOLAR	viii
• GRAFİKLER	ix
• ÖZET	x
• ABSTRACT	xi
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
A. Astım Epidemiyolojisi	4
B. Astım Patogenezi	6
C. Astımda Semptom ve Bulgular	8
D. Astım Tedavisi	9
D.1. Glukokortikoidler	10
D.1.a. İn hale steroidler	11
D.1.b. Sistemik steroidler	13
D.2. Beta-2 agonistler	14
D.3. Lökotrien antagonistleri	14
D.4. Ketotifen	15
D.5. Antikolinerjikler	15
D.6. Teofilin (metil ksantinler)	15
E. Astımda Büyüme Hızı ve Puberte Süreci	16
E.1. Puberte	16
E.1.a. Pubertenin Değerlendirilmesi	21
E.1.b. Kızlarda Cinsel Gelişim Evreleri	23
E.1.c. Erkeklerde Cinsel gelişim Evreleri	25
E.2. Pubertal Büyüme Hamlesi	27

E.3. Erken Puberte	29
E.4. Geç Puberte	30
• GEREÇ VE YÖNTEM	32
A. Olgu Seçimi	32
B. Verilerin Tanımlanması	33
C. İstatistiksel Değerlendirme	34
• BULGULAR	36
A. Olguların Demografik Özellikleri	38
B. Olguların Özellikleri	41
C. Olguların Pubertal Gelişim Bulguları	43
• TARTIŞMA	50
• SONUÇ VE ÖNERİLER	55
• KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

BHR	Bronşial hiperreaktivite
GH	Büyüme hormonu
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
GINA	The Global Initiative for Asthma
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
PAF	Platelet aktive eden faktör
PGE2	Prostaglandin E2
GK	Glukokortikoidler
TRH	Tirotropin uyarıcı hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
HHA	Hipotalamo-hipofizo-adrenal
HHG	Hipotalamo-hipofizer-gonadal
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LH	Luteinizan hormon
Telariş	Meme gelişimi
Pubariş	Pubik kıllanma
Aksillariş	Aksiller kıllanma
Menariş	Periyodik vajinal kanama
DHEA	Dihidroepiandrostenodion
DHEA/S	Dihidroepiandrostenodion sülfat
Gonadariş	Over ve testislerden seks steroid üretimi
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
T (1-2-3-4-5)	Telariş evre 1-2-3-4-5
P (1-2-3-4-5)	Pubariş evre 1-2-3-4-5

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Enflamasyon ve bronşiyal hiperreaktivite ilişkisi	6
2. Büyümede kontrol mekanizmaları	7
3. İn hale kortikosteroidlerin GİS ve akciğerden emilimi	12
4. Kızlarda hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması	17
5. Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması	18
6. Kızlarda pubertal sekonder cinsel özelliklerinin görülme zamanları	20
7. Erkeklerde pubertal sekonder cinsel özelliklerinin görülme zamanları	21
8. Kızlarda Tanner Evreleri	24
9. Erkeklerde Tanner Evreleri	26
10. Pubertede boy uzaması mekanizması	27

TABLolar

Tablo	Sayfa
1. Kızlarda meme gelişimi (telarş) evreleri	23
2. Kızlarda pubik kıllanma (pubarş) evreleri	23
3. Erkeklerde genital gelişim evreleri	25
4. Erkeklerde pubik kıllanma (pubarş) evreleri	25
5. Çalışma ve kontrol grubunda ağırlık persantil değerleri	40
6. Çalışma ve kontrol grubunda boy persantil değerleri	40
7. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama doğum ağırlıkları	40
8. Çalışma grubunda saptanan respiratuvar semptomlar	41
9. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları	41
10. Çalışma grubunun kullandığı ilaçlar	42
11. Bireysel ve çevresel faktörler ve ilişkili durumlar	42
12. Kızlarda telarş evresi yaş ortalamaları	43
13. Kızlarda pubarş evresi yaş ortalamaları	44
14. Kızlarda puberte bulguları başlama yaşları	45
15. Erkeklerde pubarş evresi yaş ortalamaları	45
16. Erkeklerde, genital gelişim evrelerine göre yaş ortalamaları	46
17. Erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları	46
18. 1. grup ve kontrol grubunda kızlarda puberte bulguları başlama yaşları	47
19. 2. grup ve kontrol grubunda kızlarda puberte bulguları başlama yaşları	47
20. 1. grup ve 2. grupta kızlarda puberte bulguları başlama yaşları	48
21. 1. grup ve kontrol grubunda erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları	48
22. 2. grup ve kontrol grubunda erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları	49
23. 1. grup ve 2. grupta erkeklerde puberte bulguları başlama yaşı	49

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Çalışma grubu, çalışma alt grupları ve kontrol grubunda yaş ortalaması	38
2. Çalışma ve kontrol grubunda kızlarda ağırlık ve boy persantil ortalaması	39
3. Çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde ağırlık ve boy persantil ortalaması	39
4. Kızlarda telarş evre dağılımı	43
5. Kızlarda pubarş evre dağılımı	44

ÖZET

Dr. Meyri Arzu Yoldaş. Astımlı çocuklarda, büyüme ve puberte sürecinin değerlendirilmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

Astım; geri dönüşümlü diffüz alt havayolu obstruksiyonu ve bunun sonucunda hipoksi oluşumu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Ataklar sırasında, merkezi sinir sisteminin hipoksiye maruz kalması ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın nörohormonal düzeninde bozukluk olması sonucu, astımlı çocuklarda büyüme ve puberte süreci seyrinde seksüel maturasyonun etkilenebileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca hastalığın klinik şiddeti, hastanın cinsiyeti, semptomların kontrol düzeyi ve atak sıklığı, astımda kullanılan tedaviler de büyüme parametrelerini ve puberte gelişimini etkileyebilir. Bu çalışmada; astımlı çocuklarda, pubertal gelişim evrelerinin, benzer yaştaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma; Ocak 2007- Şubat 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde, astım tanısı ile takip edilen 6-18 yaş arası hastaların, dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 programı kullanılmış, istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya 31'i erkek (%47,7), 34'ü kız (%52,3) toplam 65 hasta ve 27'si erkek (%49,1), 28'i kız (%50,9) olmak üzere 55 sağlıklı çocuk dahil edildi. Puberte evreleri kızlarda (telarş, pubarş, aksillarş, menarş) ve erkeklerde (genital gelişim, pubarş, aksillarş) ayrı ayrı Tanner sınıflamasına göre değerlendirildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu, kızlarda telarş başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında, çalışma grubunda telarş başlama yaşı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,015$). Benzer şekilde çalışma ve kontrol grubunda erkekler, pubarş başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda pubarş başlama yaşı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,023$). Bu çalışmanın sonucunda; astımlı çocuklarda puberte bulgularından, kızlarda telarşın, erkeklerde pubarşın sağlıklı çocuklara göre erken başladığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: astım, büyüme, puberte süreci, çocukluk çağı

SUMMARY

Dr. Meyri Arzu Yoldaş. Evaluation of growth and process of puberty in children with asthma. Abant Izzet Baysal University, Izzet Baysal School of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu 2010

Asthma is an illness characterized with diffuse reversible lower respiratory tract obstruction and as a result of this hypoxia. During the attacks, central nervous system is exposed to hypoxia and disorder occurs in Hypothalamo-hypophyser-adrenal axis. In this condition, sexual maturation has been proposed that might be affected during growth and puberty in asthmatic children. Also severity of disease, sex, control of symptoms, frequency of attacks and medications can affect the growth parameters and development of puberty. In this study, the stage of pubertal development in children with asthma was aimed to compare with healthy children of similar age and to evaluate statistically.

The study was performed between January 2007- February 2010 in Abant Izzet Baysal University, Izzet Baysal School of Medicine, Department of Pediatrics and Division of Pediatric Pulmonology. The records of patients with a diagnosis of asthma who were followed for 6-18 years were analyzing retrospectively. SPSS 15.0 software is used for statistical analysis and $p < 0.05$ value was accepted as a significant.

31 boys (%47,7), 34 girls (%52,3), totally 65 patient and 27 boys (%49,1), 28 girls (%50,9), totally 55 healthy children were included in this study. Puberty stages were evaluated according to the classification of Tanner, for thelarche, pubarche, adrenarche and menarche in girls and genital development, pubarche, adrenarche in boys. Study group and control group were compared and age of onset of telarche for girls is found statistically lower than control group ($p=0,015$). Also age of onset of pubarch for boys in study group is found statistically lower than control group ($p=0,023$). As a result of this study, it was concluded that is thelarche for girls and pubarche for boys are seen in earlier ages.

Key Words: asthma, growth, process of puberty, childhood

GİRİŞ

Astım; çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı olup, hava yollarının değişik uyaranlara karşı artmış duyarlılığı (bronşial hiperreaktivite: BHR) ve parsiyel havayolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Patogenezinde mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri (Th-2) başta olmak üzere değişik hücreler rol oynamaktadır (1,2). Epidemiyolojik çalışmalar, tüm bilgi birikimi ve ilerlemiş tedavi olanaklarına rağmen son 30 yılda, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, astım ve alerjik rinit gibi atopik hastalıkların prevalansında hızlı bir artış olduğunu göstermektedir (3,4).

Astım tedavi edilmezse, çocukların somatik gelişimini etkileyerek büyüme bozuklarının, büyümede yavaşlamanın, kemik yaşında gerilik ve seksüel maturasyonda gecikmenin nedeni olabilir. Hastalığın klinik şiddeti, hastanın cinsiyeti, semptomların kontrol düzeyi ve atak sıklığı da, büyüme parametrelerini ve puberte gelişimini etkileyebilir. Orta ve ağır astımlı çocuklarda efor kapasitesinde azalmanın, solunum işlevinin yetersiz olmasının, astım atakları sırasında dokularda meydana gelen hipoksi sonucu büyüme hormonu sekresyonunun biyolojik ritmindeki bozukluğun ve tedavide kullanılan ilaçların astımdaki gelişimsel bozukluklara neden olabileceği düşünülmektedir (5,6). Çocukluk çağında astım dahil, kronik sistemik hastalıklar puberte sürecindeki bozukluklarda etkili olabilirler (5,7-9). Çocukların pubertal gelişim sürecinde (maturasyon başlangıç evresi, son evresi, puberte piki,

menarş yaşı) genetik ve çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığı bildirilmektedir (7,8). Ayrıca astımda uygulanan ilaçların seksüel maturasyonda negatif etki oluşturabileceği ileri sürülmektedir. Tedavide uygulanan sistemik glukokortikoidlerin adrenal androjen düzeyinde azalmaya, bununda büyüme hormonu sekresyon düzeyinde azalmaya yol açabileceği, hipotalamohipofizer-gonadal aksı etkileyebileceği gösterilmiştir (5,7,10).

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda çocukluk çağı astımının puberte sürecine etki edebileceği bildirilmektedir. Literatürde, bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada; astımlı çocuklarda, pubertal gelişim sürecinin normal çocuklarla karşılaştırılması ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada hedeflenen noktalar aşağıda belirtilmiştir;

1. Astımlı ve sağlıklı çocuklarda kızlar ve erkeklerde büyüme parametrelerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması.
2. Astımlı ve sağlıklı çocuklarda kızlar ve erkeklerde doğum ağırlığının karşılaştırılması.
3. Astımlı ve sağlıklı çocuklarda kızlar ve erkeklerde puberte evrelerine göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması.
4. Astımlı ve sağlıklı çocuklarda kızlar ve erkeklerde puberte bulguları başlama yaşlarının karşılaştırılması.
5. Çalışma alt grupları ve sağlıklı çocuklarda, kızlar ve erkeklerde puberte bulguları başlama yaşlarının karşılaştırılması.

GENEL BİLGİLER

Astım tekrarlayıcı öksürük, hırıltı, hışıltı ve nefes darlığı ataklarına neden olan, hem küçük (<2mm), hem de büyük (>2mm) havayollarının etkilendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astımda patogenezi etkileyen genetik ve çevresel faktörler değişkendir. Patogeneizde mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositleri başta olmak üzere, birçok değişik hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı bilinmektedir (1,11). Erken yaşta alerjenlere maruz kalmak, sensitizasyon ve atopinin gelişmesi, astım ile korelasyon göstermektedir. Sensitize olmuş kişilerde hava yollarındaki kronik inflamasyon, nöbetler şeklinde gelen öksürük, nefes darlığı, hırıltı, hışıltı ve göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır (12). Astımlı hastalarda bu semptomlara neden olan diffüz hava yolu obstrüksiyonu, değişik derecelerde olup genellikle geri dönüşümlüdür (12-14). Yapılan çalışmalarda, tedavi edilen astımlı çocuklarda remisyon oranının %10 ile %70 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu çalışmalarda remisyon kriterleri olarak; “tedavi ile astım semptomlarının kontrolü, akciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve bronşial hiperreaktivitenin kaybolması” kullanılmıştır (15-17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, astımın kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle, çocukluk çağında büyüme bozukluklarına veya büyümede yavaşlamaya, kemik yaşında geriliğe ve cinsel olgunlaşmada gecikmeye neden olabileceği bildirilmektedir (5,6). Kronik hastalıklarda gözlenen yetersiz büyüme -

gelişmenin derecesi ve pubertal gelişim; hastalığın tipi, başlama yaşı, süresi, şiddeti ve bireysel faktörlere bağlıdır. Bununla beraber kronik hastalık nedeniyle kötü beslenme, emosyonel çöküntü, toksik maddelerin birikimi, stres ve tedavinin ikincil etkileri de büyüme ve gelişmede önemli rol oynar (18). Çocuklarda astım dahil, kronik sistemik hastalıklar, önemli ölçüde ergenlik sürecini de etkileyerek, puberte gelişiminin normal seyrini bozabilir (5,19,20).

A. Astım Epidemiyolojisi

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık olan astım, yaşam kalitesini sınırlayan sebeplerin başında gelmektedir. Astımın prevalans ve morbiditesi kentsel toplumları etkilemesi açısından gittikçe büyüyen bir problemdir (14,21). Astım gelişiminde birçok risk faktörü olup, bunlar arasında; erkek cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, düşük rakım, yüksek sosyoekonomik durum, pasif sigara içiciliği, atopi öyküsü, bronşiyal hiperreaktivite (BHR), ev içi ve ev dışı aeroallerjenlere maruziyet sayılabilir (3,4).

Epidemiyolojik araştırmalar, astımın genel nüfus içerisindeki prevalansını %5'in biraz üzerinde olarak bildirmektedir. Bununla birlikte astım prevalansı son on yıl içerisinde (her yaş grubu için) yaklaşık %40 oranında artmıştır (22,23). Yaşam koşullarının değişmesi, çevre ve hava kirliliği, çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, giderek kapalı ortamlarda daha uzun süre yaşama, günlük yaşamda azalan egzersiz, sigara ve diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler bu artıştan sorumlu tutulmaktadır (3,4). Batı tarzı yaşam biçiminin direk olarak, yaşamın erken dönemindeki enfeksiyonların insidansını anlamlı olarak azaltmada başarılı olduğu, ancak bunun sonucunda enfeksiyonların, allerjik hastalıkların gelişimini koruyucu etkisinin ortadan kalkması nedeniyle immün cevabın atopi yönünde geliştiği, astım ve allerjik hastalıkların prevalansında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (4,24).

Astım çocukluk çağında erkek çocuklarda kızlardan daha sık görülür. Erkeklerde puberte öncesi hava yollarının çapı daha dar, hava yolu tonusu daha fazla ve IgE daha yüksektir. Ancak puberte ile birlikte erkek çocuğun göğüs yapısındaki değişim sonucu astım prevalansı kız ve erkek çocuklarda eşitlenir. Erişkin yaşlarda ise astım kadınlarda daha sıktır (25,26).

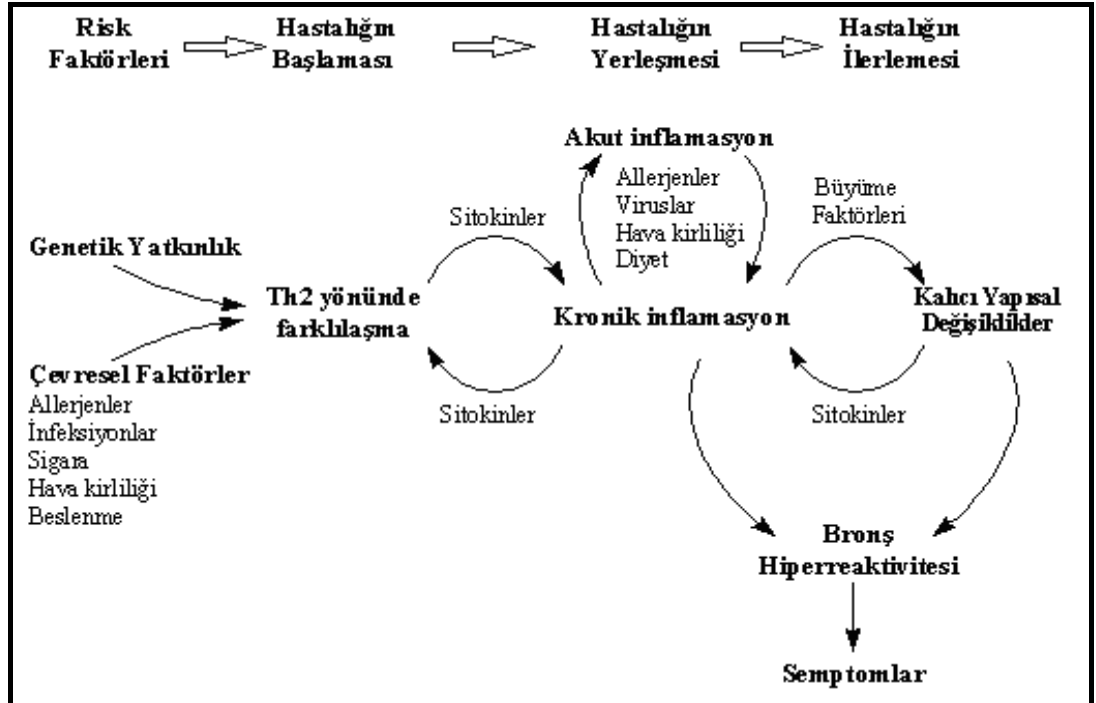
Astım ve diğer allerjik hastalıklar için, ülkeler arası karşılaştırmalar yapmak, böylece bu hastalıkların dünyadaki epidemiyolojisini daha iyi anlamak, olası nedenler için ileri sürülen hipotezleri tekrar değerlendirmek ve yeni hipotezler üretmek için, sistematik çalışmaların yapılabilmesi amacıyla, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) gibi standardize anketler geliştirilmiştir (22,26). Bu anketler 56 ülkede 150'den fazla merkezde, rastgele örnekleme ile seçilen okul çocuklarına uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda çocukluk çağında astım prevalansı, Wellington ve Yeni Zelandada en yüksek (%32.6), Borivali ve Hindistanda en düşük (%1.5) oranda bulunmuştur (11,13,27).

Türkiye'deki astım prevalansı için Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği tarafından 1992'de ortak bir metod kullanılarak başlatılan araştırmada, 6-14 yaş arası çocuklarda kümülatif astım prevalansı; Adana'da %12.9, Samsun'da %8.2, Bursa'da %7.8, Ankara'da %6.9, İzmir'de %4.9, Ege bölgesi genelinde %3.8 ve Eskişehir'de ise %5.5 olarak bulunmuştur (28). İstanbul'da farklı bir metodla yapılan çalışmanın sonucunda ise, çocuklarda astımın prevalansı şehir içinde %12.5, diğer bölgelerde %14.3 olarak saptanmış, çalışmaya alınan çocukların %6.3'ü doktor tanılı astım olarak bildirilmiştir (29). ISAAC protokolünün, uluslararası çalışmasının bir parçası olarak uygulanması Ankara'da Ekim 1999-Nisan 2000 döneminde gerçekleşmiş ve sonucunda doktor tanılı astım prevalansı %6.9, deri testi ile atopi %20.6 ve bronşial hiperreaktivite %22 olarak bulunmuştur (30). Uyan ve arkadaşları tarafından Batı Karadeniz bölgesi-Düzce'de yapılan ISAAC çalışmasında doktor tanılı astım prevalansı %6.4 olarak bulunmuştur (1).

Epidemiyolojik çalışmalarda; tedavi almamış persistan astımlı çocuklarda boy kısalığı insidansı %1.6 ile %25 olarak bildirilmektedir. Atopik astımlı çocuklar, atopik astımlı olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında, atopik çocuklarda kemik olgunlaşmasındaki geriliğin daha belirgin olduğu, atopinin kendisinin de, lokal büyüme faktörleri olan geç allerjik reaksiyonların önemli araçlarından Prostoglandin E2 (PGE2) (akciğer parankim epitelinden salgılanır, bronkodilatör etki yapar) ve Platelet-aktive eden faktör (PAF) üzerinden, büyüme ve gelişme geriliğine yol açtığı ileri sürülmüştür (18,31). Astımlı çocuklarda inflamasyon nedeni ile PGE2' nin akciğerden salınımının bozulduğu düşünülmektedir (32,33).

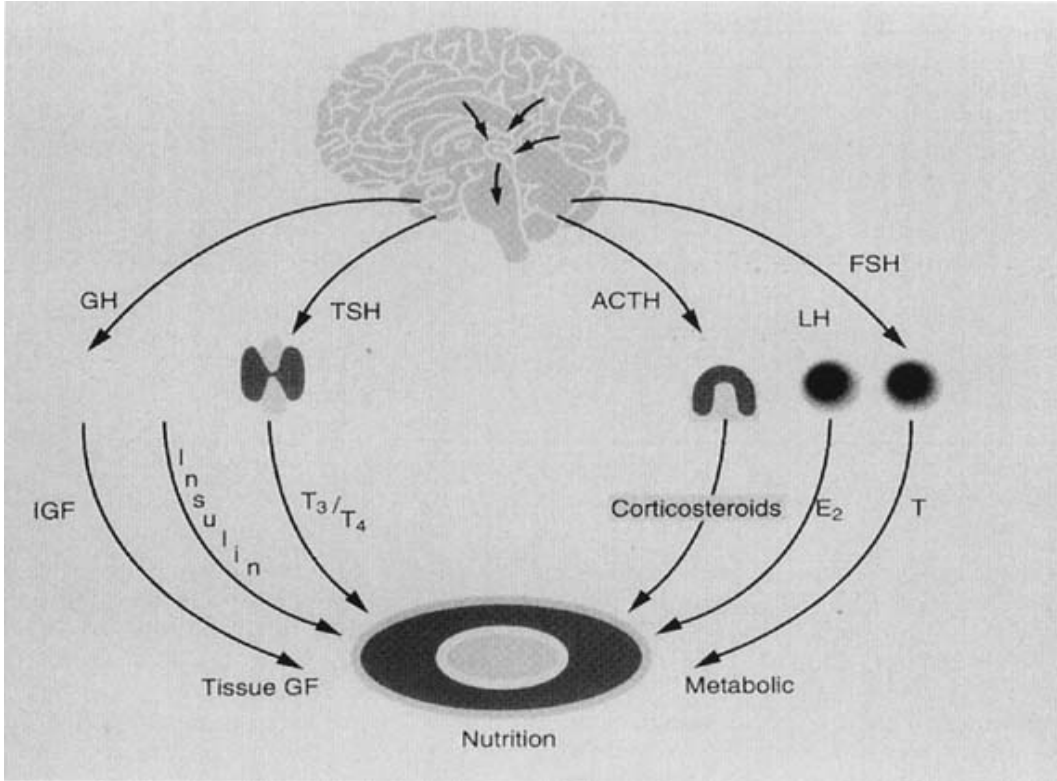
B. Astım Patogenezi

İmmün aracılı bir hastalık olan astımda, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile bronş mukozasında eozinofillerden zengin kronik bir inflamasyon oluşur. Hava yollarının kronik inflamasyonunda; bronş duvarında epitel harabiyeti, vazodilatasyon, mukozal ödem, düz kas hipertrofisi, müküs hipersekresyonu, subepitelyal fibrozis ve muköz bezlerde hipertrofi gibi kalıcı yapısal değişiklikler (remodeling) meydana gelir (1,34,35). Başta eozinofiller olmak üzere nötrofil, monosit, lenfosit, mast hücreleri ve bazofil gibi hücrelerin bronş mukozasını infiltrasyonu sonucunda oluşan inflamasyon, müküs üretiminde artış ve epitel hücrelerinde dökülmeye neden olur (36). İnflamasyonun uzun süre devam etmesi havayollarında bazal membranda kalınlaşma, subepitelyal bölgede kollajen birikimi, anjiogenez ve havayolunda ödem ile sonuçlanır. Oluşan bu değişiklikler ve sinir uçlarının açığa çıkması nedeniyle havayolları çevresel uyarılara karşı daha hassas hale gelir ve bu durum bronşial hiperreaktivite (BHR) olarak tanımlanır (36,37) (Şekil 1).



Şekil 1. Enflamasyon ve bronşial hiperreaktivite ilişkisi (38).

Astımın temelini oluşturan inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan bronşiyal hiperreaktivite ve hava yolu obstruksiyonu, hastaların klinik semptomlarından sorumludur (1,34,35). Astımlı çocuklarda, gece gelen ataklar nedeniyle oksijenasyonda bozulmaya bağlı olarak dokularda meydana gelen hipoksi, solunum mekanizmasında bozukluk, ventilasyonun tamamlanamaması, kronik ilaç kullanımı, azalmış fiziksel aktivite nedeniyle, büyüme hormonunun (GH) salgılanmasında oluşan biyolojik ritim bozukluğunun, bu çocuklarda gelişimsel bozukluklardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (5,6). Ayrıca çocuklarda stres koşullarında aşırı salgılanan glukokortikoidlerin direk etkisi ile, GH ve insülin benzeri büyüme faktörüne (IGF-1) karşı oluşan direnç, kas ve kemik dokusunda azalmış protein sentezine yol açarak büyüme geriliğine neden olur. Sitokinler ve glukokortikoidler aracılığıyla, lizozomal aktivite ve ubiquitin-proteazom aktivitesinin artması da protein yıkımını arttırmaktadır (18) (Şekil 2).



Şekil 2. Büyümede kontrol mekanizmaları (39).

Yetersiz büyüme, GH ve IGF-1 disfonksiyonu ile ilgili olmakla birlikte, tiroid fonksiyonlarında azalma veya gonadal disfonksiyonun da buna katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. Kronik hastalığa adaptasyon, hipotalamo-hipofizer fonksiyonlarda aşamalı azalmayı ve periferik hormon direncinde artışı yansıtır (18,39). Adaptasyon sürecinde, esansiyel olmayan metabolik fonksiyonların azaltılması hedeflenir. Böylece büyüme ve pubertal gelişimin yavaşlaması göreceli olarak erken dönemde ortaya çıkarken, tiroid fonksiyonları daha geç dönemde yavaşlar. Bütün bunlara karşılık adrenal fonksiyonlar sonuna kadar korunur, hatta arttırılmasına yönelik bir çaba söz konusudur (18).

Astımlı ve atopik dermatitli çocuklarda, puberte gecikmesi, kemik gelişiminde gerilik ve boy kısalığı insidansı artmıştır. Atopik çocuklardaki büyüme geriliğinin, kemik metabolizmasındaki temel patofizyolojik mekanizmalar ve atopik durum ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Erken ve geç alerjik reaksiyonlarda haberci olarak görev alan PGE2 aynı zamanda lokal büyüme faktörü olup, kemik metabolizması için önemli bir rol oynamaktadır. PGE2 akciğer parankim epitelinden salgılanan, bronşial kas tonusunu ve fibroblast yanıtını azaltan bir mediatördür. Astımda akciğer epitelinin hasarı sonucu PGE2 salınımı bozular. PAF ise, alerjik hastalıkların patogeneğinde yer alan çok güçlü mediatörlerden biri olup osteoblastlardaki PGE2 sentezine etki etmektedir (32,33). Bu ilişki, lokal ve sistemik büyüme faktörlerinin kompleks sisteminde oluşan atopi-bağımlı dengesizlik, buna bağlı olarak iskelet maturasyonunda bozukluk ve sonucunda atopik çocuklarda büyüme ve gelişmede gecikmenin olabileceğini göstermektedir (31).

C. Astımda Semptom ve Bulgular

Astım, epizodlar halinde gelen öksürük ve/veya hırıltı, hışıltı ve solunum güçlüğü ile karakterize ataklarla seyreder (12,40,41). Bu yakınmalar geri dönüşümlü olup, genellikle tedavi ile veya hafif astımlı çocuklarda kendiliğinden düzelir (40,42). Büyük çocuklarda solunum güçlüğü veya göğüste darlık hissi olabilir. Respiratuvar enfeksiyonlar ya da inhalen alerjenler tarafından tetiklenen alevlenmeler sırasında, semptomlar karakteristik olarak geceleri daha şiddetlidir (43). Uykudan uyandıran

öksürükler görülebilir. Uyku bozukluğu ve hipoksiye bağlı olarak, astımlı çocuklarda fiziksel aktivitede azalma ve genel yorgunluk hali görülebilir. Efor kapasiteleri azalan çocuklar, fiziksel aktivitelerde akranlarıyla rekabet etmekte zorluk çekebilirler (43).

Rutin klinik vizitler sırasında, atak dışında oskültasyonda solunum sesleri normaldir. Astım atakları sırasında oskültasyon bulgusu olarak, ekspiratuvar hışıltı (wheezing) ve ekspiratuvar fazda uzama saptanabilir. Bazen hışıltı steteskop olmadan, oda içinde bile duyulabilir. Oskültasyonda solunum seslerinde azalma, hava yolunun kısmi tıkanıklığına bağlı bölgesel hipoventilasyonun bulgusudur. Hava yollarında, aşırı mukus üretimi ve inflamatuvar eksüda nedeniyle darlık meydana gelir, havayolu direnci artar. Havanın giriş ve çıkışı sırasında ral ve ronküsler duyulabilir. Ağır atak geçiren çocuklarda meydana gelen hipoksi sonucunda, solunum iş yükünde artma ve yardımcı solunum kaslarının kullanılması ile interkostal, subkostal ve suprasternal çekilmeler, infantlarda burun kanadı solunumu gibi solunum sıkıntısını gösteren bulgular saptanabilir (43).

D. Astım Tedavisi

Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı; semptomların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, atakların önlenmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (44). Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır (45).

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelter, semptomları gideren ve gerektiğinde (lüzum hali) kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale beta-2 agonistleri, inhale kısa etkili antikolinergik ilaçları, teofilini ve yavaş salınımlı oral beta-2 agonistleri içerir (44).

Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkiye sahip olup, astımda inflamasyonun kontrolünü sağlamak üzere her gün, düzenli ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grupta; glukokortikoidler (inhale ve sistemik steroidler), lökotrien antagonistleri, uzun etkili inhale beta-2 agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar sayılabilir. İn hale steroidler günümüzde astımda kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır (44,45).

Astımda steroid tedavisi inhale, oral veya parenteral (subkütan, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon) olarak uygulanabilmektedir. İn hale tedavinin avantajı, düşük sistemik yan etkisinin olması, ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir (44).

D.1. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler (GK) yaşam için gerekli hormonlardır. Glukokortikoid terimi bu hormonların glukoz regülasyonunu sağlayıcı özelliği nedeniyle kullanılır. Çok yönlü etkileri olan bu hormonlar karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının yanı sıra immun sistem, dolaşım sistemi ve böbrek fonksiyonunu etkiler. Ayrıca büyüme-gelişme, kemik metabolizması ve merkezi sinir sistemi aktivitesinde etkilidirler. GK'lerin fetüs ve yenidoğanda karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi dokuların gelişimini hızlandırıcı etkileri vardır. Fetüs akciğerinde surfaktan yapımı da GK etkisiyle hızla artar. Buna karşılık GK fazlalığında boy büyümesi ve iskelet olgunlaşması baskılanır. Bu etki protein sentezinin baskılanmasıyla açıklanmaktadır. GK'ler proteolizi arttırarak katabolik etki yaparlar, aynı zamanda amino asitlerin kas hücrelerine girişini engellerler. Bu hormonların epifizler üzerine ve büyüme hormonu salgılanması üzerine doğrudan baskılayıcı etkileri vardır. Ayrıca GK'ler, bağırsaklardan kalsiyum emilimini ve böbreklerden kalsiyum fosfat emilimini azaltarak, uzun sürede osteoporoz gelişimine neden olurlar (46).

Glukokortikoidlerin vücutta nitrojen ve mineral dengesini bozma, direk ve dolaylı olarak kemik oluşumunu engelleme, kondrositlerde mitozu baskılama, kollojen sentezi ve yıkım aktivitesini değiştirme gibi etkileri vardır. Aynı zamanda GH' un pulsatil salınımını ve IGF-1 aktivitesini inhibe ederek, GH ekspresyonunu ve sinyal iletimini azaltmak yoluyla da önemli ölçüde büyüme geriliğine neden olurlar (18).

GK'ler serumda yüksek konsantrasyona ulaştığında, çoğu immunolojik ve inflamatuvar yanıtı baskırlarlar. GK etkisi ile; nötrofil, lenfositopeni, monositopeni, eozinopeni, vasküler permeabilitede artış ve B lenfositlerden antikor oluşumunda azalma görülür. Ayrıca geç aşırı duyarlılık reaksiyonu ve sitokin yapımı da baskılanır (46).

GK'lerin gonadlar üzerinde de baskılayıcı etkisi vardır. Bu etki hem doğrudan, hem de gonadotropinler yolu ile olabilir. Tiroid işlevleri üzerine olan etkileri, T4'ün T3'e dönüşümünü engellemek ve hipotalamustan tirotropin uyarıcı hormon (TRH) uyarısına, tiroid uyarıcı hormon (TSH) yanıtını engellemek şeklindedir (46).

D.1.a. İn hale Steroidler

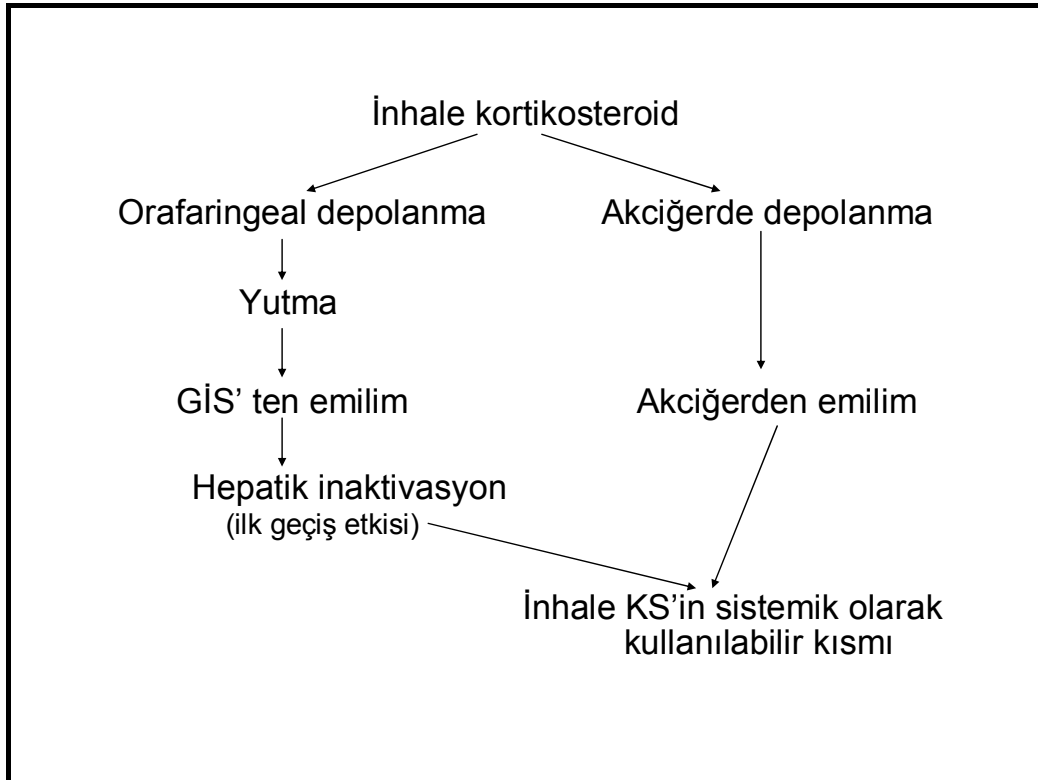
İnhale steroidlerin çocuklarda kullanımı ilk kez 1973 yılında klinik çalışmalar ile başlamıştır. Ülkemizde piyasada bulunan inhale steroidler, beklametazon dipropionat, budesonid ve flutikazon dipropionattır. Tedavide kullanılan diğer inhale steroidler ise; siklesonid, flunisolid, mometazon furoat monohidrat, triamsinolon asetonidtir (47).

İnhale steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarının, hava yolu aşırı duyarlılığının, hava yolu inflamasyonunun, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması, astıma bağlı mortalitenin azaltılması, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının artırılması, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Düzenli inhale steroid alan astımlı hastalarda, ağır ataklar daha az görülmektedir (45).

İnhale steroidlerin en etkili kontrol edici ilaç olmasının nedeni, bronş dokusunda bulunan inflamatuvar ve yapısal hücrelerin hepsine etkili olmasıdır. İn hale steroidler ile yapılan biopsi çalışmalarında, havayolunda inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (48,49). Ayrıca inhale steroidlerin, astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında saptanan eozinofil sayısını, eozinofil katyonik protein düzeyini ve aktive CD4+ T hücre sayısını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Üç ay süre ile kullanılan inhale steroid tedavisinin, devamlılığı bozulmuş epiteli tamir ettiği, silialı epitel ve goblet hücresi oranını normale döndürdüğü gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada inhale kortikosteroid kullanımı sonrası, bazal membran kalınlığında azalma olduğu bildirilmiştir (47).

İnhale steroidlerin akciğerlerden emilimi, sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. İnhale steroidlerin yol açtığı istenmeyen sistemik etkiler, bu ilaçların dozuna, gücüne, uygulama için kullanılan cihaza, sistemik biyoyararlanımlarına, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına (inaktif metabolitlere dönüşme), sistemik olarak emilen (akciğerlerden ve bağırsaklardan) ilaç fraksiyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır (45,50) (Şekil 3).

Uzun dönem çalışmalarda inhale steroid tedavisinin kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi saptanmamıştır ve kırık riskini arttırdığı gösterilmemiştir. İnhale steroid kullanımı çocuklarda katarakta ve obeziteye neden olmamaktadır (44). Hiperaktif davranış, saldırganlık, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir (51,52). İnhale ilaçlar arasında farklılık olmakla beraber, 200 mcg ve daha düşük dozlardaki budesonid ile hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) fonksiyonlarda herhangi bir baskılanma görülmemiştir (52). Yüksek dozlarda ise, HHA aksında küçük değişiklikler saptanmıştır (53). Klinik çalışmalarda çocuklarda inhale steroid kullanımı ile ilişkili adrenal kriz bildirilmemiştir (44).



Şekil 3. İnhale kortikosteroidlerin GİS ve akciğerden emilimi (45,50).

İnhale steroidlerin büyüme üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır. Literatürde yüksek dozlarda büyümeyi etkiledikleri, düşük dozlarda ise böyle bir etkinin gözlenmediği bildirilmektedir. İnhale tedavide kullanılan budesonide, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate gibi steroidlerin, akciğer ve mide mukozasından sınırlı emilimlerine rağmen, yüksek dozlarda kullanıldığında (800-1000 mcg/gün), büyüme hızında azalma ve kemik kollajen dönüşüm belirteçlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (18). Bu konuda yapılan en geniş çalışma olarak bilinen CAMP çalışmasında ortalama 4.3 yıllık bir tedaviden sonra 400 mcg budesonid ile tedavi edilen hafif-orta şiddette astımlı çocukların 22.7 cm, buna karşılık plasebo alan çocukların 23.8 cm uzadığı gösterilmiştir. Aradaki 1.1 cm' lik farkın, tedavinin ilk 1 yılında ortaya çıktığı dikkati çekmiştir. Bu sonuç, büyümedeki duraklamanın geçici bir olay olduğunu ve kalıcı bir etki bırakmadığını göstermektedir (36).

Çocuklarda 400 mcg/gün dozundaki inhale steroid tedavisinin, ergenlik döneminde büyümede yavaşlamaya ya da pubertede gecikmeye neden olmadığı bildirilmektedir (5,20,54) Yapılan çalışmalarda orta ve ağır astım hastalığının, pubertal gelişme hızını azalttığı saptanmıştır. Çocuklarda astımın seyrinde, hastalığın kendisinin ve tedavide uygulanan ilaçların, cinsel olgunlaşma sürecinde olumsuz etkisi olabileceği ileri sürülmektedir (5,6).

D.1.b. Sistemik Steroidler

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (45). Oral glukokortikoid tedavisinin büyüme ve puberte üzerindeki negatif etkileri iyi bilinmektedir. Sistemik steroidlerin adrenal androjen düzeyini azaltarak, büyüme hormonu sekresyonunun azalmasına, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks ekseninin etkilenmesine yol açtığı gösterilmiştir. GK'in büyüme üzerindeki etkileri doza, steroidin tipine, yarı ömrüne, alım zamanı ve kullanım yoluna bağlıdır. Oral alındığında fizyolojik sekresyon hızını aşan dozlar, büyümeyi etkileyebilir. Pubertal dönemde steroid tedavisi alan çocuklarda final boy üzerindeki etkiler daha ağır şekilde ortaya çıkar. Suprafizyolojik dozlardaki oral glukokortikoidlerin kısa süreli

veya aralıklı kullanılması final boyu etkilemezken, uzun süreli tedavi, final boyda azalma ile yakın ilişki gösterir (18).

Sistemik yan etkiler hipertansiyon, diyabet, obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu, deri incilmesi ve kolay zedelenme, kas zayıflığıdır. Oral steroidlerin kesilmesi, nadir de olsa adrenal yetersizliğe neden olabilir ya da Churg-Strauss sendromu gibi altta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir. Aynı zamanda tüberküloz, parazit enfeksiyonu, osteoporoz, glokom, diyabet, ağır depresyon ya da peptik ülseri mevcut olan astımlı hastalarda, sistemik steroid tedavisinde yakından ve dikkatli tıbbi gözetim önerilmektedir. Kısa süreli steroid tedavisinde dahi ölümcül seyreden herpes virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (45).

D.2. Beta-2 agonistler

Beta-2 agonistler en etkin bronkodilatörlerdir. Kısa etkili olanlar akut bronkospazmda tercih edilir, etkileri dört saat kadar sürer. Albuterol, salbutamol, terbutalin, bitolterol, fenoterol, isoeterin, metaproterenol, pirbuterol bu gruba giren ilaçlardır. Beta-2 agonistlerin, bronkodilatasyon ve hava yolu direncinde düşmeye yol açtığı, ayrıca mukosilyer aktiviteye (mukusun temizlenmesine) ve surfaktanın yapım ve salınımına katkı sağladığı bildirilmektedir (49,55).

Uzun etkili beta-2 agonistlerin, bronkodilatör etkilerinin yanı sıra kontrol edici etkileri olduğu bildirilmektedir. Salmeterol ve formeterol çocuklarda incelenmiş iki önemli ilaçtır. Uzun etkili bronkodilatör ilaçlar, inhaler steroidlerin etkilerini artırıcı özelliklerinden dolayı birlikte kullanılmakta, ancak tek başına kontrol edici ilaç olarak önerilmemektedir. Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen yan etkileridir (49,56).

D.3. Lökotrien Antagonistleri

Oral kullanılabilen lökotrien reseptör antagonistlerinin, büyük ve küçük hava yolları ile nazal mukozanın inflamasyonu üzerinde etkileri gösterilmiştir. Lökotrien antagonistleri, hafif astımda semptomların kontrolünde faydalı olmakla birlikte, inflamasyonun tedavisinde inhale steroidler kadar etkili değildirler. Tedaviye

eklenen bu ilaçlar inhale steroid dozunun azaltılmasında faydalı olabilir (57,58). Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilirler. Yan etki olarak bildirilen Churg-Strauss sendromu gelişmesi ise, sistemik ve/veya inhaler steroid dozunun azaltılmasıyla bu sendromun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (45).

D.4. Ketotifen

Kimyasal olarak benzocyclohepatothiophine'dir. Avrupa ve diğer ülkelerde hafif astımın kontrolünde kullanılan antihistaminik bir ajandır. Antihistaminik etkisi ile mast hücrelerini stabilize eder ve lökotrien antagonisti gibi antiinflamatuvar etki gösterir. PAF ile olan bronkokonstrüksiyonu, oldukça güçlü şekilde önler, bronkodilatör ihtiyacını azaltır. En sık görülen yan etkileri sedasyon, nadiren ağız kuruluğu veya hafif baş dönmesidir (47,59).

D.5. Antikolinerjikler

Kısa etkili olarak kullanılabilen ipratropiyum bromür monohidratın, astımlı hastalarda bronkodilatör etkisi, inhaler beta-2 agonistler kadar güçlü değildir. Sadece kolinerjik stimulus sonucu oluşan bronkokonstrüksiyonu inhibe eder (47,49). Düz kas kontraksiyonunu, mukus sekresyonunu ve mukozal ödemi önler. İpratropium inhalasyonu ağızda kuruluk ya da acı bir tat bırakabilir, yan etkisi bradikardidir (60).

D.6. Teofilin (Metil ksantinler)

Kısa etkili teofilin; aminofilin (metil ksantinler) astım tedavisinde solunumu hafif uyarıcı olması ve bronkodilatör etkilerinden yararlanmak amacıyla kullanılır. Kimyasal yapısı teofilline benzer ancak suda çözünürlüğü daha fazladır (61). Akut astımlı hastalarda, intravenöz aminofilin kullanımı geçmiş birkaç yıl içinde azalmıştır (62). Beta-2 agonistlere göre daha az etkili bronkodilatör ilaçlardır. Teofilinin antiinflamatuvar etkinliği düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır ve yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Etkin kan düzeyi ve toksik düzeyi

birbirine yakın olduğundan kan düzeyi ölçümü gerektirebilir. Aminofilin, bulantı, kusma ve baş ağrısı yapabilir. Yan etkileri arasında konsantrasyon güçlüğü olması, okul çağı çocuklarında sorun yaratabilir (15,56).

Uzun etkili teofilinlerin (metil ksantinler) astımda, tek başına klinik semptomların tedavisinde bronkodilatör, antialerjik ve antiinflamatuvar etkileriyle başarılı olduğu bildirilmiştir. Steroidler ile birlikte verildiğinde sinerjik etkileri gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler başağrısı, bulantı, kusma ve anoreksiadır. Yüksek serum seviyelerinde teofilinler nöbet, taşikardi ve aritmilere yol açabilir. Yan etkilerinin fazlalığı ve kan düzeyinin takibi gerektiğinden, eskisi kadar çok kullanılmamaktadır (47,59,63).

E. Astımda Büyüme Hızı ve Puberte Süreci

Orta ve ağır dereceli astım; yetersiz beslenme, kronik stres, endojen glukokortikoid artışı veya steroid tedavisi kullanımı ile artmış enerji gereksinimi sonucu büyüme hızında azalmaya yol açar (55). Kronik bir hastalık olması nedeniyle astımda gözlenen yetersiz büyüme ve gelişme, primer hastalıkla ilgili faktörlerin ve endokrin sistemde oluşan ikincil değişikliklerin toplam etkisi sonucudur. Ağır astımlı çocuklarda büyüme hızı, özellikle tedavi öncesinde geri bulunmuştur (18,55).

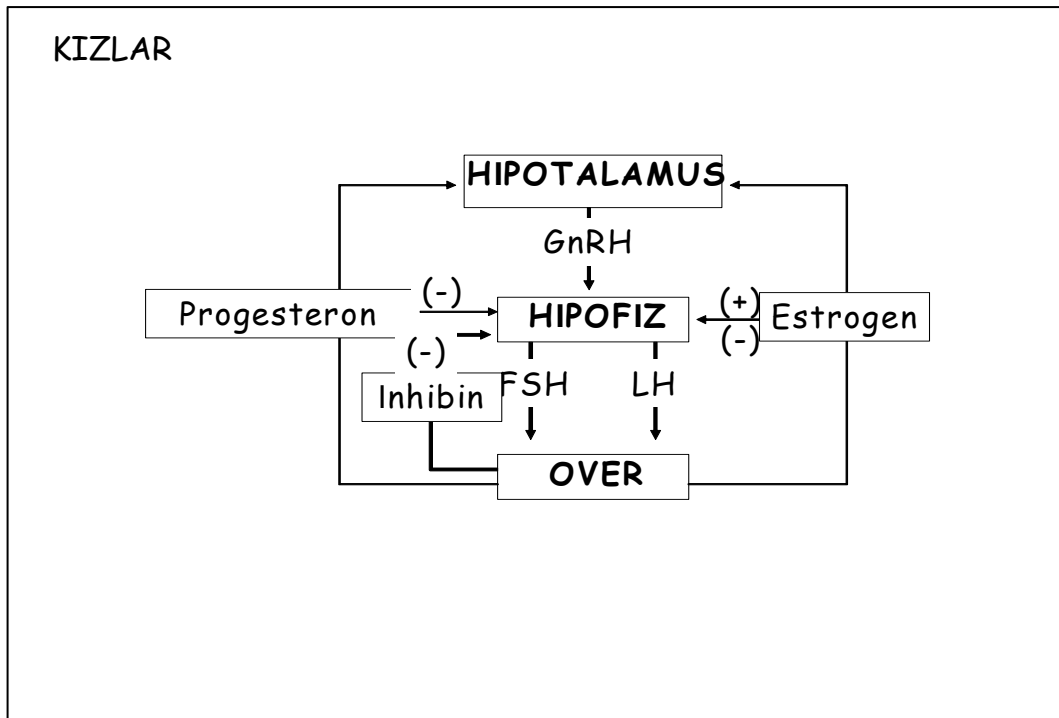
Yapılan çalışmalarda astımlı çocukların pubertal gelişim sürecinin; stres, cinsiyet, atopi, hastalık süresi, klinik kontrol düzeyi, semptomların şiddeti ve uygulanan ilaçlar (inhale/sistemik glukokortikoidler) gibi birçok faktöre bağlı olabileceği gösterilmiştir (5,6,20,64). Kronik sistemik hastalıklar, ağır malnutrisyon, ağır fiziksel aktivite ve ruhsal gerilimler de pubertede gecikmeye neden olmaktadır (18).

E.1. Puberte

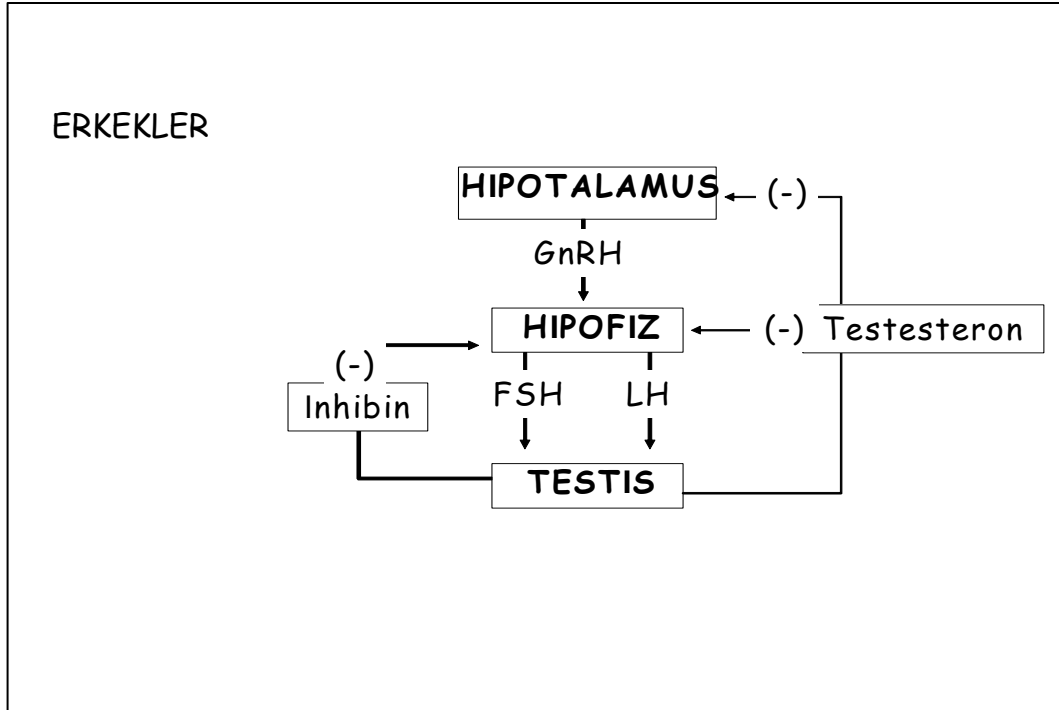
Puberte cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Bu süreç nöroendokrin ve fizyolojik değişimleri kapsamaktadır. Puberte sadece fiziksel özelliklerin değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir

dönemdir. Bu dönem hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın olgunlaşması ile birlikte başlar. Dış görünümde değişiklikler, iç ve dış genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artış ile devam eder ve üreme kapasitesini kazanma ile sonlanır. Pubertede sekonder cinsel özellikler belirginleşerek, vücut yağ dağılımında değişim, iskelet gelişiminde hızlanma ve ovulasyon görülür (65).

Santral sinir sisteminin, cinsiyet hormonları üzerindeki negatif feedback etkisinin azalması, pubertal gelişimin temelini oluşturmaktadır. Hipotalamustan salgılanan ve henüz tanımlanmamış nörohümorale uyarıların etkisi ile GnRH sinyalleri (puls jeneratör) devreye girerek, hipofizer gonadotropinlerin (FSH: folikül stimüle edici hormon ve LH: luteinizan hormon) salgılanmasını sağlar (65). Gonad hormonları ise, negatif (testesteron) ya da negatif/pozitif (östrojen) geri denetim mekanizmaları ile bu salınımı denetlemektedir. Over ve testisten salgılanan bir protein olan inhibin, FSH salınımı üzerine inhibitör etki göstermektedir (32) (Şekil 4,5).



Şekil 4. Kızlarda hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması (32).



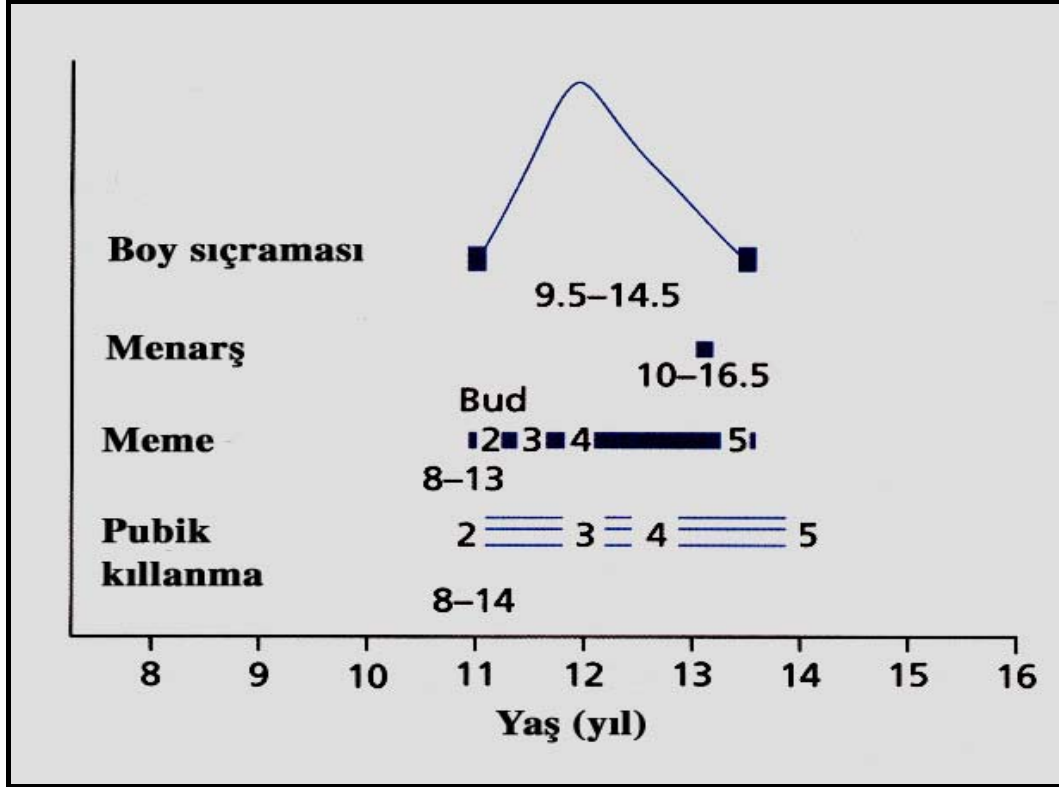
Şekil 5. Erkeklerde hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması (32).

Genetik ve etnik özellikler, sosyoekonomik koşullar, beslenme, kişinin genel sağlık durumu, pubertal zamanlamayı önemli ölçüde etkilemektedir (18). Menarş yaşının aynı etnik popülasyonda ve anne ile kız arasında önemli benzerlik göstermesi yine genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Puberteyi etkileyen diğer önemli faktörler iklim, beslenme (alınan kalori miktarı, proteinin tipi, diyetteki yağ miktarı), fiziksel ve ruhsal stress ile kronik hastalıklardır. Yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan kız çocukları, deniz seviyesinde yaşayanlara göre daha geç puberteye girmektedirler. Siyah ırktan olan kızlarda ise, pubertal bulguların daha erken başladığı saptanmıştır. Pubertal bulguların ve menarşın başlamasında, vücuttaki yağ kitlesinin belirli bir orana ulaşmasının da önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. Yağ dokusundan salgılanan bir adipokin olan Leptin, pubertal gelişim için gerekli enerji rezervini ve kalori durumunu hipotalamusa bildirerek, pubertenin başlamasında ve devamında önemli rol oynar. Hipotalamustaki iştah merkezinin inhibisyonunda, gonadotropinlerin stimülasyonunda, hipotalamo-hipofizer aksın matürasyonunda ve aktivasyonunda leptinin önemli fonksiyonları olduğu öne sürülmektedir (65).

Puberte bulguları çocuklarda genellikle 9-10 yaşlarında başlamaktadır (18,66). Puberte başlangıcı, değişik ırklarda farklılıklar göstermekle birlikte, çocuğun takvim yaşından çok, kemik yaşı ile ilişkilidir. Kemik yaşı kızlarda 10, erkeklerde 11 yaşa ulaştığında, pubertal değişiklikler oluşmaya başlar (18). Kızlarda normal olarak pubertal değişiklikler meme tomurcuklanması ile başlamakta (telarş), bunu pubik kıllanma (pubarş) ve aksiller kıllanma (aksillarş) ve menarş izlemektedir. Kızlarda Tanner Evre 1 ve Evre 5 arasındaki süre ortalama 4 yıldır. Nadiren, ilk bulgu pubik kıllanma olabilmektedir. Meme gelişiminin erken evresi olan meme tomurcuklanmasında, areola çapı artmakta ve meme başı hafifçe yükselmektedir. Meme gelişiminin tamamlanması yaklaşık 4 yıl içinde olmaktadır. Kızlarda pubik kıllanma evre 2 ile evre 5 arasındaki süre yaklaşık 2.5 yıl olarak belirlenmiştir. Kızlarda aksiller kıllanma 12.5-13 yaşlarında başlamakta ve yaklaşık 15 ay içinde yetişkin tipi dağılım tamamlanmaktadır. Aksilla ve vulvadaki apokrin bez fonksiyonları da, bu bölgelerdeki kıllanma ile hemen hemen eş zamanlı başlamakta, bazı olgularda cilt bulguları (örn. akne) gözlenmektedir (32).

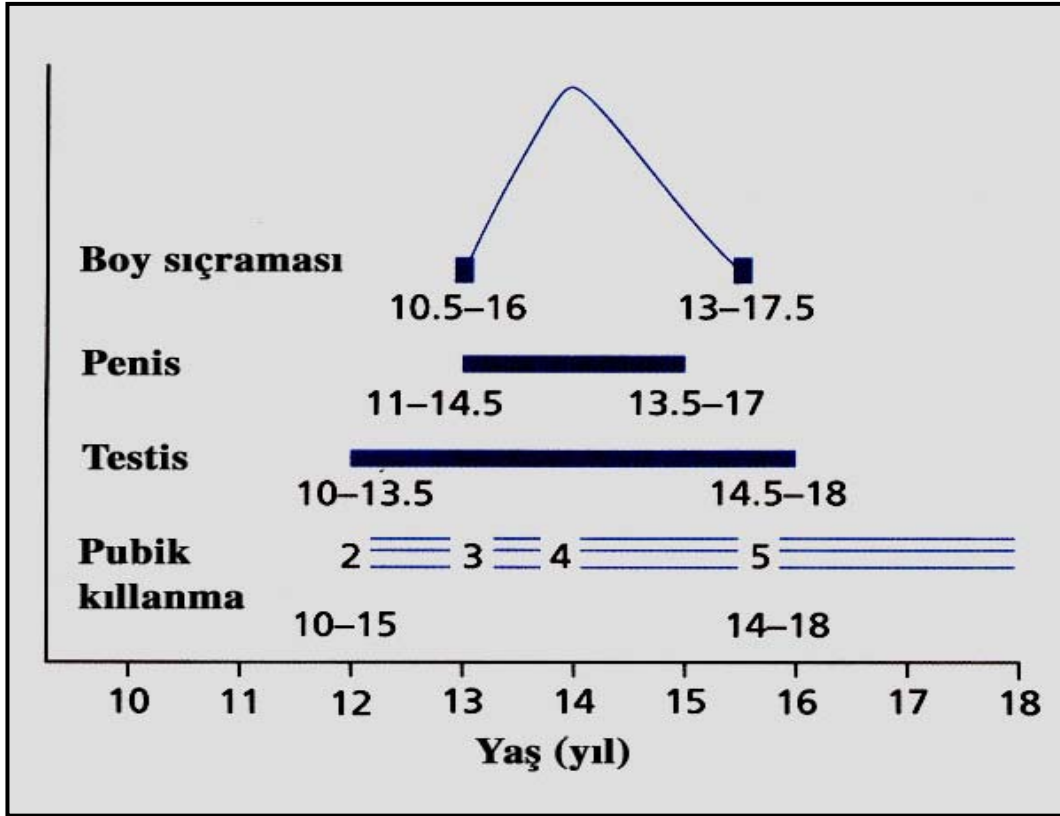
Periyodik vaginal kanama olan menarş, genellikle meme tomurcuklanmasından iki yıl sonra ve boy uzamasındaki sıçramayı takiben görülür. Ortalama menarş yaşı 12.5-13 yaş arasında değişmektedir. Menarşın 10 yaşından önce olması erken, 16 yaşından sonraya görülmesi ise geç olarak yorumlanır (32) (Şekil 6). Normal menstürel siklusun gerçekleşebilmesi için, hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonel olarak çalışması gerekir (67). Genellikle ilk iki yıl içindeki menstürel düzensizlikler olağan kabul edilir. Endokrinolojik bozukluklar, kronik sistemik hastalıklar ya da metabolik hastalıklar menstürasyon bozukluklarına yol açabilir (68,69). Orta ve ağır dereceli astımın, anlamlı derecede menstrual siklusun düzenini bozduğuna inanılmaktadır. Dokulardaki oksijen eksikliğinin seksüel hormon sekresyonunun ritmini etkileyebileceği ve menstürel siklus bozukluklarına neden olabileceği ileri sürülmektedir (70). Sonuçta bu hastalarda, irregüler menstürasyon, polikistik over sendromu, insülin rezistansı gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner fonksiyonlar ile insülin rezistansı arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Bu nedenle astımla birlikte menstürasyon bozukluklarının gelişmesinde, insülin rezistansı bir risk faktörü olabilir (71,72). Ayrıca premenstürel

dönemde astım bulgularının şiddetlenmesi ve atakların ortaya çıkışı da sık olarak görülmektedir (71,73).



Şekil 6. Kızlarda pubertal sekonder cinsel özelliklerinin görülme zamanları (32).

Erkek çocuklarda puberte başlaması ortalama 11.9 yaşında olur. Erkeklerin %95'i puberteye 9-14 yaşları arasında girer (65). Prepubertal evre 1'de pubik kıllanma yoktur (32). Testis büyümesi ile başlayan puberte; pubik kıllanma, peniste büyüme ve spermarş ile devam eder (65). Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu, testis boyutlarında büyümedir. Prader orşidometresine göre yapılan bu değerlendirmede testis volümünün 4 ml'nin üzerine çıkması pubertenin 2. evresi olarak kabul edilir. Testisin uzun çapı 2.5 cm'e ulaştığı zaman testis volümü 4 ml'dir. Pubertede skrotal deri giderek incelik, testis boyutlarındaki büyümeyi Leydig hücrelerinden çok, sertoli hücrelerindeki gelişim oluşturmaktadır. Erkeklerde pubik kıllanma, genital gelişimle hemen hemen yakın zamanlı olarak başlar (32) (Şekil 7).



Şekil 7. Erkeklerde pubertal sekonder cinsel özelliklerinin görülme zamanları (32).

Adrenarş, adrenal bezin pubertesidir (32,65). Adrenal androjenler dihidroepiandrostenodion (DHEA) ve androstenodion puberte başlangıcından 2-3 yıl kadar önce dolaşımda artmaya başlar (32,65,74). Adrenarşın biyokimyasal göstergesi serum dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA/S) düzeyindeki artıştır (32,65). Adrenarşın kontrol mekanizması ve nasıl başladığı konusundaki bilgiler henüz yetersizdir. Puberte döneminde adrenarş genellikle gonadarşla (over ve testislerden östrojen ve testesteron gibi seks steroid üretiminde artma) koordine olmakta ve gonadarşın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (32,65,74).

E.1.a. Pubertenin Değerlendirilmesi

Tanner 1969'da pubertenin değerlendirilmesinde tüm Dünyada yaygın olarak kullanılan, kız ve erkeklerde seksüel maturasyonun belirtilerinin standardize edildiği bir yöntem geliştirmiştir. Bu metod ile sekonder seks karakterleri, kızlarda meme

gelişimi ve pubik kıllanma, erkeklerde genital bölge gelişimi ve pubik kıllanma muayenesi objektif olarak değerlendirilmektedir (32). Ancak, genital bölgenin değerlendirilmesi görsel yöntemle olduğundan yanılğı payı mevcuttur. Bu nedenle erkek çocuklarda testis hacimleri pubertal gelişim ölçütü olarak ele alınmaktadır. Kız çocuklarda apokrin bezlerin modifikasyonu ve meme gelişimi, overlerden salınan östrojenlerin kontrolü altındadır. Pubik ve aksiler tüylerin büyümesi ise, adrenal korteks ve overlerden salgılanan androjenlerin etkisi ile olmaktadır. Meme bezinin glandüler ve bağ dokusu, pubertal matürasyonun başında gelişmeye başlar. Küçük kanallar ve hücrel bağ dokusundan oluşan lobüller, puberte döneminde daha belirgin bir düzeye ulaşır (75).

Meme gelişiminin evrelerinin sınıflandırılması meme glandüler yapısının spesifik karakteristiklerine bağlıdır. Stratz tarafından 4 evre tanımlanmıştır. Reynolds ve Wines tarafından 5. evre eklenmiştir ve son olarak Tanner tarafından modifikasyonlar yapıp en yaygın kullanılan şekline getirilmiştir (32) (Tablo 1-4), (Şekil 8,9). Başlangıçta meme gelişimi bazen tek taraflı olabilir, bu da kızlar ve aileleri için bir endişe sebebi olabilir. Diğer taraftan pubertenin başlangıcında meme hipertrofisi, memenin olağan dışı ve hızlı büyümesi nadir görülür. Bu durumun, östrojenin etkisine veya lokal östrojen sentezine ve büyüme faktörlerine, artmış duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (76).

Meme gelişim evresi, genellikle kızlarda pubik kıllanma gelişim evresi ile karşılaştırılır. Fakat bu iki olayı farklı endokrin organlar kontrol eder. Bu özellikler farklı yaşlarda olgunlaşır ve hastalık durumlarında uyumsuzluk meydana gelebilir. Bu yüzden evrelerin sınıflandırılması ayrı ayrı yapılmalıdır (76,77). Bununla beraber memedeki tomurcuklanma medikal gözlemciler veya çoğu kişi tarafından, ilk olarak not edilen bulgudur. Boy hızındaki artış, zor farkedilmesinden dolayı (meme gelişiminden ziyade) klinik olarak nadiren bir kanıt olarak kabul edilse de, aslında kızlarda pubertenin ilk işaretidir (76).

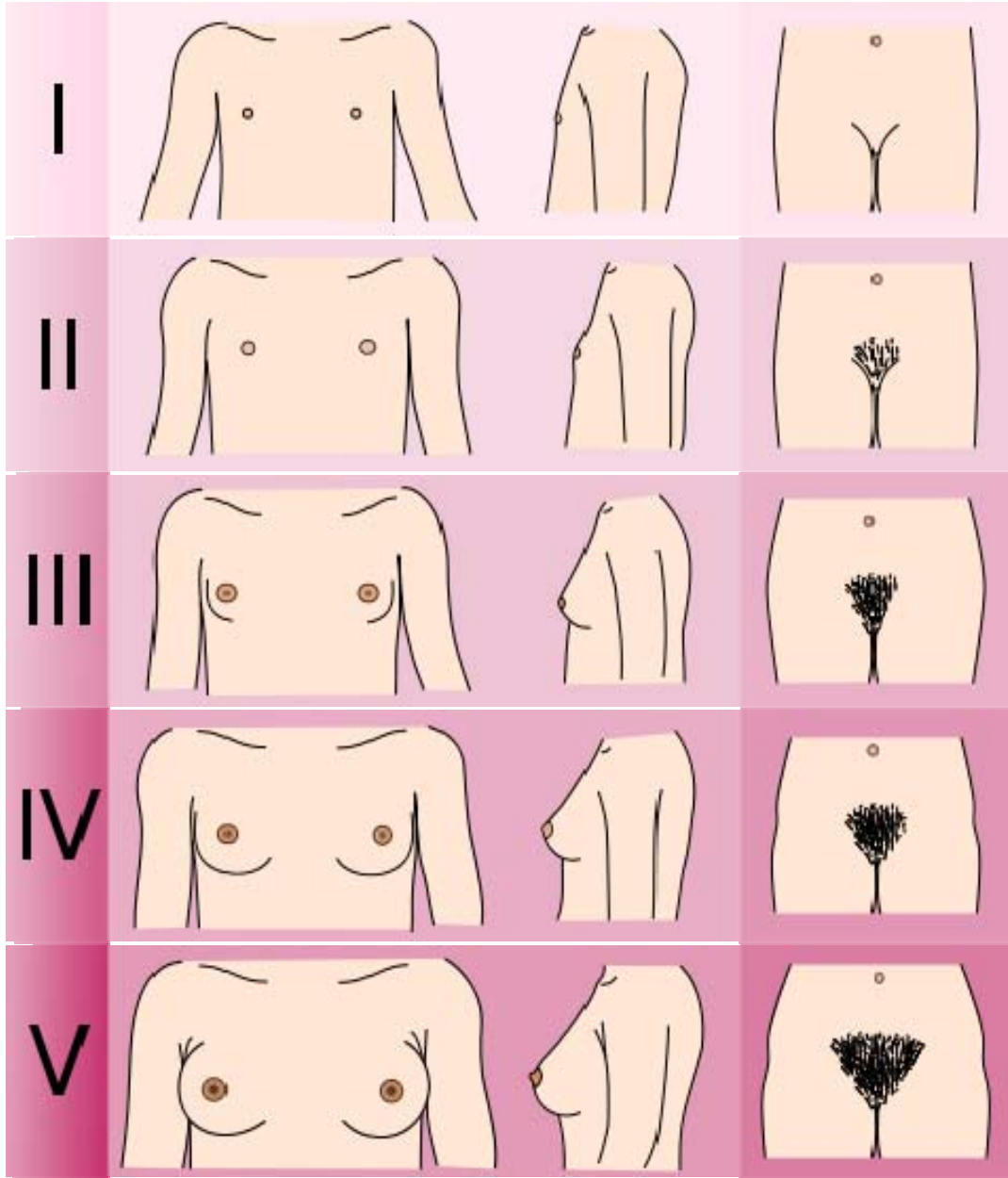
E.1.b. Kızlarda Cinsel Gelişim Evreleri

Tablo 1. Kızlarda meme gelişimi (telarş) evreleri (32,77).

Evre 1	Puberte öncesidir. Sadece meme başı gözlenir. Meme dokusu palpe edilmez.
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar. Hafif kabarıklık palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.
Evre 4	Memeler daha da büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. Areola meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür.

Tablo 2. Kızlarda pubik kıllanma (pubarş) evreleri (32,77).

Evre 1	Puberte öncesidir. Pubik kıllanma yoktur. Pubik bölgede birkaç ince tüy (vellüs) olabilir.
Evre 2	Labia majör'lar üzerinde seyrek, uzun, hafif pigmente kıllar belirir.
Evre 3	Kıllar sayıca artar, kalınlaşır ve uzar, kıvrılma meydana gelir, pubise doğru yayılır.
Evre 4	Kalın, kıvrak ve koyu renkli kıllar erişkin şeklini almıştır ancak kapladığı alan erişkindekinden daha küçüktür.
Evre 5	Kıllar tam erişkin formunda ve ters üçgen şeklinde tüm pubik bölgeyi kaplar, seyrelerek uyluk iç yüzüne yayılır ancak göbeğe yayılım yoktur.



Şekil 8. Kızlarda Tanner Evreleri (32,77).

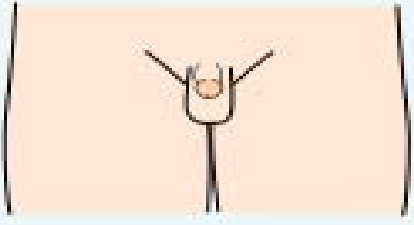

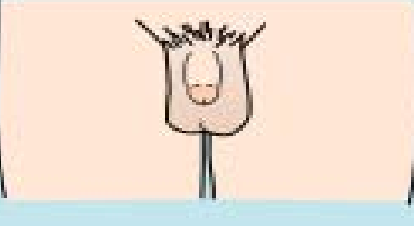

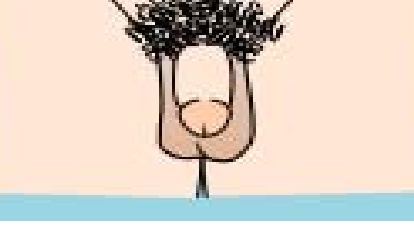
E.1.c. Erkeklerde Cinsel Gelişim Evreleri

Tablo 3. Erkeklerde genital gelişim evreleri (32,77).

Evre 1	Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve orandadır.
Evre 2	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır.
Evre 3	Peniste büyümeye başlar. Hem boyu, hem de eninde artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme ilerler.
Evre 4	Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır.
Evre 5	Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olmaz.

Tablo 4. Erkeklerde pubik kıllanma (pubarş) evreleri (32,77).

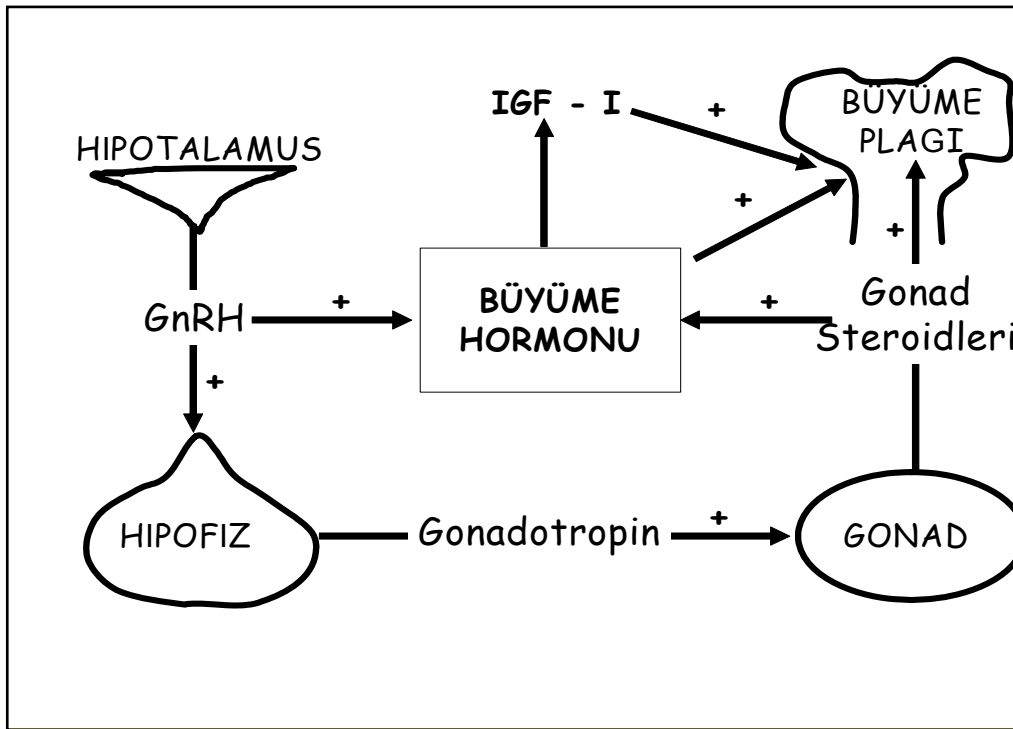
Evre 1	Puberte öncesi dönemdir. Pubik kıl yoktur. Pubis üzerinde birkaç ince tüy (vellüs) olabilir.
Evre 2	Penis kökünde tek tük koyu renkli kıllar belirmeye başlar.
Evre 3	Kıllar sıklaşır, koyulaşır, pubis üzerine yayılmaya başlar.
Evre 4	Kıllar sık, koyu renkli, kıvrık ve iyice yaygındır. Ancak yine de erişkindeki kadar yaygın değildir.
Evre 5	Kıllar erişkin şeklinde ve miktarında tüm pubik bölgeyi kaplar. Erişkin erkeklerin çoğunda kıllar uyluk ve göbeğe doğru iyice yayılır. Yüz ve göğüs kılları da çıkar. Bu evre ırk, etnik ve yapısal özelliklere göre çok farklılık gösterir.

I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Şekil 9. Erkeklerde Tanner Evreleri (32,77).

E.2. Pubertal Büyüme Hamlesi

Puberte döneminde büyüme hızında, dikkati çeken önemli bir artış meydana gelir. Buna “**Pubertal Büyüme Hamlesi**” denir. Puberte dönemi, yenidoğan döneminden sonraki en hızlı büyüme fazıdır ve kompleks endokrin faaliyetlerin kontrolü altındadır (78,79). Bu dönemde seks hormonları ve onların uyardığı GH önem kazanmaktadır. Bunların biri ya da ikisi defektif olduğunda büyüme hamlesi bozulur. Prepubertal döneme göre, pubertal dönemde uyarılara GH yanıtının belirgin arttığı dikkati çekmektedir. Pubertede gerek GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon), gerekse artan seks steroidi üretimi hipofizden, GH sinyallerinin amplitüdünü artırmakta, GH artışı da, IGF-1 yapımını uyarılmaktadır (32,78,79) (Şekil 10). Seks steroidleri aynı zamanda kondrositlerin ve osteoblastların matürasyonunu stimule ederek, epifizlerin füzyonunu sağlar. Pubertal büyüme hamlesinin tüm evrelerinde tiroid hormonlarının yeterli düzeyde olması şarttır (78,79).



Şekil 10. Pubertede boy uzaması mekanizması (32).

Puberte öncesi büyüme eğrisi her iki cinsde hemen hemen benzerdir. Yaklaşık 6-8 yaşlarına gelindiğinde, her iki cinsde adrenarşla ilgili olarak boy uzamasında mini sıçrama gözlenmektedir ve puberte ile boy uzaması hızlanır. Boy uzamasındaki hızlanma kızlarda erkeklere göre daha erken başlamakta ve daha önce sonlanmaktadır (32). Uzama öncelikle ekstremitelerde, yaklaşık 1 yıl kadar sonra da gövde ve göğüs kafesinde oluşmaktadır. Ekstremitte uzaması distalden başlayarak; üst ekstremitelerde el, ön-kol, üst kol, alt ekstremitelerde ise ayak, baldır, bacak sırası ile gitmektedir. Pubertal gecikmeler bu sıralamayı bozmakla orantısız vücut yapısına yol açabilmektedir (32,79). Adölesanda boyca uzama atağı üç dönemde gözlenir. İlk dönemde lineer büyüme hızı giderek artar, ikinci dönemde büyüme hızı doruğa ulaşır, en son evrede ise büyüme hızı giderek azalır ve büyüme tamamlanır. Boy uzaması kızlarda 9.5-14 yaşları arasında başlar. Adölesan kızlarda büyüme atağı, meme gelişiminin başlangıcından yaklaşık 1 yıl önce olup, ortalama 12 yaşında boy uzama hızı zirveye ulaşır ve yaklaşık 1 yıl sonra da menarş olmaktadır. Menarştan sonra kızlar, ortalama 5-6 cm uzar. Adölesan kızların %19'unda pubik kıllanma evre 3'de, %56'sında ise pubik kıllanma evre 4'de iken, menarş görülmektedir (77). Erkeklerde pubertal büyüme hamlesi için belirli bir bitiş parametresi yoktur, pubertenin sonuna kadar büyümeye devam ederler. Pubertal büyüme hamlesi sırasında en hızlı büyümenin olduğu "**zirve büyüme hızı**" dönemi genellikle erkeklerde testis volumü 10 ml olduğunda gerçekleşir. Bu dönemde her iki cinsde ortalama 6-8 cm/yıl boy uzaması olur. Pubertal büyüme hamlesi sırasında kızların yaklaşık 25 cm, erkeklerin ise 28 cm kadar boyları uzar (78,79).

Adölesandaki büyüme hamlesi süresince, erişkin hayattaki ağırlığın yaklaşık yarısı kazanılır. Ağırlık artışında, boy uzamasında olduğu gibi üç dönem mevcuttur. İlk dönemde ağırlık hızı giderek artar, ikinci dönemde doruğa ulaşır ve üçüncü dönemde ağırlık artış hızı yavaşlar. Kızlarda ağırlık artışında zirveye ulaşma, boydan yaklaşık 6 ay sonra gerçekleşir. Büyüme hamlesi sürecinde çocuklarda ağırlık artışında duraklama veya kilo kaybı saptanması, kronik bir hastalığın gelişmekte olduğunu gösterebilir. Bu çocuklarda, akut malnütrisyon veya sosyo-ekonomik koşullara bağlı malnütrisyon, anoreksiya nervosa, tüberküloz, hipertroidi, diabetes mellitus ve ayrıca sistemik lupus eritematozis gibi kollojen doku hastalıkları, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı araştırılmalıdır (77). Ağır astımı

olan çocuklarda yavaşlamış prepubertal büyüme, kemik yaşı geriliği, buna ikincil pubertal gecikme, azalmış boy uzama hızı birçok çalışmada gösterilmiştir (18).

Adolesanlar 3-5 yıl gibi kısa bir süre içinde hızlı bir fiziksel büyümeye uğrar ve erişkin hayattaki antropometrik ölçüm değerlerine ulaşırlar, kemik dansiteleri artar. Puberteden önce büyümesi tamamlanan tek organ baştır ve ortalama 10 yaşında büyümesi sonlanır. 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. Adolesan dönem öncesinde, erişkin hayattaki büyüklüğünün bir kat fazlasına ulaşmış olan timus, tonsiller, adenoidler ve diğer lenfoid dokuların gerilemesi, bu dönemde farklılık yaratan bir özellik teşkil eder. Pubertedeki ses değişiklikleri erkeklerde ortalama 13 yaş civarında meydana gelir. Bu durum larinksdeki kıkırdak ve kas yapıların büyümesinden kaynaklanır (79).

E.3. Erken Puberte

Erken puberte sekonder seks karakterlerinin (Tanner Evre 2) kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlamada; Tanner evrelendirmesine göre, kızlarda meme gelişiminin (telarş) veya pubik kıllanmanın (pubarş) Evre 2 düzeyinde oluşması, erkekler için testis volümünün 4 ml'ye ulaşması ve yine pubik kıllanmanın gözlenmesi esas alınmıştır (80,81). Rosenfield ve arkadaşları pubertal evreyi dikkate alarak; kızlarda meme gelişiminin 7.5 yaştan, pubik kıllanmanın 8.5 yaştan, menarşın 9.5 yaştan önce başlamasını erken puberte olarak tanımlamışlardır (81). Puberte bulguları 7-8 yaşları (gri zon) arasında başlayan olguların bir kısmında erken menarş riski vardır. Bu çocukların bazılarının nihai erişkin boyu da etkilenmektedir. Fizyolojik puberteleri erken başlayan gri zondaki hastalarda, özellikle erken menarş ve kısa boyla sonuçlanarlarda, düşük doğum ağırlığı öyküsü olduğu saptanmıştır. Puberte bulguları 6-7 yaşından önce başlayan çocuklarda ise, erken menarş ve kısa boy riski tartışmasız sözkonusudur (82,83). Bu çocuklarda, sekonder seks karakterlerinin erkenden gelişip ilerlemesi, kemik yaşında ilerleme, nihai boyda kısalık, orantısız vücut görünümü ve

psikososyal davranış bozuklukları meydana gelebilir (81). Minimal bulguları olan bir çocukta sadece yaş dikkate alınırsa bu tanıyı koymak yetersiz kalabilmektedir. Özellikle kızlarda erken puberte tanısı laboratuvar olarak gonadotropin ve/veya seks steroidlerinde artış gösterilmeden, hızlanmış somatik gelişim ve kemik yaşında ilerleme olmadan konmamalıdır. Minimal bulguların izlenmesi çok önemlidir, izlemde bulgular ilerlemez ise erken meme gelişimi normalin bir varyantı olabilir (84).

Günümüzde daha iyi sosyoekonomik ve beslenme koşullarına sahip çocuklarda, çevresel faktörlere paralel olarak, normal puberte daha küçük yaşlarda başlayabilmektedir. Erken pubertenin yakın izlemi ve progresyonun denetimi gerekmektedir (85-87). Tedavi endikasyonu pubertenin ilerleme hızı, kemik yaşının ilerleme hızı, öngörülen nihai boy ve psikolojik değerlendirme sonucuna göre belirlenir (81).

Erken puberte; erken ancak fizyolojik olarak normal olabildiği gibi, gonadotropin bağımlı, progresif (santral/ gerçek erken puberte) veya gonadotropin bağımsız (periferik/yalancı erken puberte) olmak üzere sınıflandırılabilir. HHG aksı hem fizyolojik erken pubertede, hemde santral gerçek erken pubertede aktiftir (gonadotropin nöronları üzerine etkili inhibitör, stimülatör nörotransmitterler ve glial sistem puberte lehine çalışmaya başlamıştır). Buna karşılık, yalancı periferik erken puberte gonadotropinden bağımsızdır, HHG aksı aktivasyonu yoktur. Bu grupta seks steroidlerinin kaynağı eksojen ve/veya endojen olabilir (84,87,88).

E.4. Geç Puberte

Ergenlik gecikmesi; toplumun ergenlik bulgularının ortalama başlama yaşından 2-2.5 SD (yıl) geçmesine karşılık, kızlarda meme gelişiminin başlamaması (13 yaş), erkeklerde testis hacminin 4 ml ve üzerine çıkamaması (14 yaş) olarak tanımlanır. Kızlarda meme gelişmesini izleyerek 5 yıl içinde menarş olmaması veya her iki cinste her genital evrenin 2 yıldan fazla sürmesi durumunda ise ergenlik duraklaması söz konusudur (89). Ergenlik gecikmesi tanımında bildirilen üst yaş sınırlarında yaklaşık %2.5 normal çocuk bulunmaktadır. Dolayısıyla bu çocukların ergenliği de, bu yaş sınırlarının ötesinde başlamaktadır (90,91). Ergenlik başlama

yaşı ırklara göre değişkenlik gösterdiğinden her toplumun kendi verilerini kullanması önerilmektedir. Geç puberte ve boy kısalığı saptanmış olan çocuklarda, daha sık ve normalin varyantı olan yapısal ergenlik gecikmesi akla gelmeli ve daha nadir olan patolojik nedenlerden ayırt edilmelidir (92-94). Bu çocukların doğum ağırlığı ve boyları normal olup, ilk 3 yaşta büyüme tempoları giderek azalır. Büyüme çizgisi 3-4 yaşından itibaren 3. persantilin altında ve bu persantile paralel bir gidiş gösterir. Kemik yaşı geridir, boyları kronolojik yaşa göre geri, ancak kemik yaşına göre normaldir. Ağırlık genellikle boya eş persantildedir. Bu grupta ergenliğin başlaması kızlarda 16, erkeklerde 18 yaşı geçmez. Ergenlik genellikle kemik yaşına uygun (kızlarda 11, erkeklerde 12 yaş) olarak başlar ve başladıktan sonra normal tempoda ilerler, büyüme hızı artar. Bu çocuklarda yeterli ve ayrıntılı öykü alınmadığında tanı koymak zorlaşabilir. Büyüme hormonu eksikliği ve/veya gonadotropin eksikliği ile ayırıcı tanı yapılması gereklidir. Ayrıca geç puberte çocuklarda sosyal ve psikolojik sorunlara yol açabilir (92,93).

Pubertenin gecikmesi veya duraklaması nedenleri arasında, kronik böbrek yetersizliği, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım, kistik fibrozis, çölyak hastalığı gibi kronik hastalıklar sayılabilir. Talasemi major, orak hücreli anemi vb tekrarlayan kan tranfüzyonu ihtiyacı olan çocuklarda, hem hipofiz hem de gonadlarda aşırı demir birikimine bağlı olarak geç puberte ortaya çıkabilir. Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza gibi yeme bozuklukları, ağır egzersiz (atletizm, bale, vb) ve psikolojik stresler ergenliğin gecikmesi veya duraklamasına neden olabilir (94,95). Hipotiroidi ve Cushing sendromunda (endojen veya ekzojen glukokortikoid fazlalılığı) puberte gecikmesi veya duraklaması meydana gelir. İdeal tartının %80'nin altına düşmesine yol açan beslenme bozukluğu veya şişmanlık da puberte gecikmesine yol açabilir (91,92,96).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2007- Şubat 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde, astım tanısı ile takip edilen hastaların, büyüme ve puberte sürecini değerlendirmek ve benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırmak üzere retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 2010/2 sayı ile değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

A. Olgu Seçimi

Çalışma grubu, Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan respiratuvar semptomlarla müracaat eden ve ayırıcı tanısı yapılarak astım tanısı alan 6 ve 18 yaş arası hastalar arasından seçilmiştir (6 yaş puberte prekoks yaş sınırı olduğu için alt sınır olarak alınmıştır). Bu hastaların dosya kayıtları değerlendirilmiş ve çalışma verileri (hastalığın öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene, laboratuvar) bu bilgilerden elde edilmiştir. Astımlı olgular, tedavi olarak inhale steroid dozu 800 mcg kullananlar (1. Grup) ve inhale steroid dozu 400 mcg ve altında kullananlar (2. Grup) olmak üzere

gruplandırılmıştır. Kontrol grubu, astım dışı nedenlerle polikliniğe müracaat eden ve kronik hastalığı olmayan benzer yaş grubundaki çocuklardan oluşturulmuştur.

Çalışma grubuna en az 1 ay süre ile inhale tedavi alan astımlı hastalar dahil edilmiş, yeni tedaviye başlanan hastalar alınmamıştır. Çocuklarda puberte süreci ve büyümeye etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan konjenital, sistemik, metabolik, endokrinolojik ve kronik inflamatuvar hastalığı olan, malnutrisyonu olan, astım tedavisi dışında devamlı ilaç kullanım öyküsü olan, ayrıca son bir yıl içinde oral yada sistemik steroid tedavisini almış olan çocuklar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Astıma ek olarak tanımlanmış hastalığı olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır.

B. Verilerin Tanımlanması

Hasta dosyalarından, astımla ilişkili semptomların (öksürük, hışıltı, hırıltı, nefes darlığı) başlangıç yaşı, süresi, sıklığı, tipi, ÜSİYE ilişkisi ve pubertal gelişim hakkında bilgiler elde edilmiştir. Dosya kayıtlarından, bireysel risk faktörleri, çevresel risk faktörleri ve alt havayolu inflamasyonunu düşündüren egzersiz ilişkili öksürük, gülme-ağlama ilişkili öksürük, mevsim ilişkili öksürük, ailede atopi hikayesi gibi bulgular ve demografik ölçümler (yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlıkları, doğum ağırlığı) ile puberte muayeneleri değerlendirilmiştir. Hasta grupları (1. grup ve 2. grup), hastaların dosyalarında kayıtlı olan bilgilere göre oluşturulmuştur.

Dosya no:

Adı-Soyadı:

Yaş (ay) / Cinsiyet:

Şikayet : 1. Öksürük
2. Öksürük, hırıltı, hışıltı
3. Nefes darlığı, öksürük, hırıltı, hışıltı

Hikaye :

Başlama yaşı (ay olarak)
Toplam semptom süresi (ay olarak)
Tekrarlayan semptomların süresi (hafta olarak)
1 sene içindeki atak sayısı (tedavi öncesi):
ÜSİYE ilişkisi: e/h
Toz-polen ilişkisi: e/h
Bunların dışında atakları tetikleyen faktörler : e/h
Pişik: e/h

Egzema: e/h
 Allerji: e/h
 Sigara içiliyor mu? e/h
 Ev hayvanı var mı? e/h
 Kuş tüyü eşya var mı? e/h
 Tüylü oyuncakları var mı? e/h
 Halıfleks var mı ? e/h
 YBC aspirasyonu var mı? e/h
 Egzersiz ile öksürük var mı? e/h
 Ağlama- gülme ile öksürük var mı? e/h
 Mevsim ilişkili öksürük var mı? e/h
 Aile öyküsü var mı? e/h

Doğum kilosu: 1. >3500gr, 2. 2500-3500gr, 3. <2500gr

Fizik muayene :

Kilo (Persantil):
 Boyu (Persantil):
 sPO2: 1. >94, 2. <94
 PEF : 1. mean/ +95, 2. mean, 3. mean/-95, 4. <-95

Akciğer bulguları :

1. Normal
2. Sekresyon ralleri ve wheezing
3. Wheezing

Tedavi süresi :

- Kullandığı ilaç (en az 1 ay):
1. İn hale steroid ve bronkodilatör
 2. İn hale steroid, bronkodilatör ve lökotrien antagonisti

Öksürük, hışıltı ve hırıltı yakınmaları ile gelen, öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu astım tanısı alan hastalara klinik şiddetlerine göre, oral bronkodilatör, inhale bronkodilatör+inhale steroid, inhale bronkodilatör+inhale steroid+lökotrien antagonisti verilmiş ve düzenli aralarla semptom kontrolü için takibe alınmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların puberte gelişimini değerlendirmek ve karşılaştırmak için tüm çocuklara puberte muayenesi yapılmış, evreleme için Tanner evrelemesi kullanılmıştır.

C. İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiksel ölçümler olarak ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmeleri için Statistical Package for Social

Sciences (SPSS for Windows, 15.0 sürümü) istatistik programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student T-Testi kullanılmıştır. Kontrol grubu ve çalışma alt grupları arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Parametrik testle uyumlu olmayan karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Astım tanısı konulan, tedavi verilen ve takibe alınarak çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba (1. ve 2. grup) ayrılmıştır. Çalışma grubu, çalışma alt grupları ve kontrol grubundan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bulgular aşağıda belirtildiği şekilde başlıklar halinde gruplanarak analiz edilmiştir.

A. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

- a. Çalışma grubu, çalışma alt grupları ve kontrol grubunda yaş ortalaması,
- b. Çalışma ve kontrol grubunda kızlarda ağırlık ve boy persantilleri,
- c. Çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde ağırlık ve boy persantilleri,
- d. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların doğum ağırlıkları.

B. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

- a. Çalışma grubunda saptanan respiratuvar semptomlar,
- b. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları,
- c. Çalışma grubunda kullanılan ilaç tedavileri,
- d. Astımlı hastalarda bireysel ve çevresel faktörler.

C. OLGULARIN PUBERTAL GELİŞİM BULGULARI

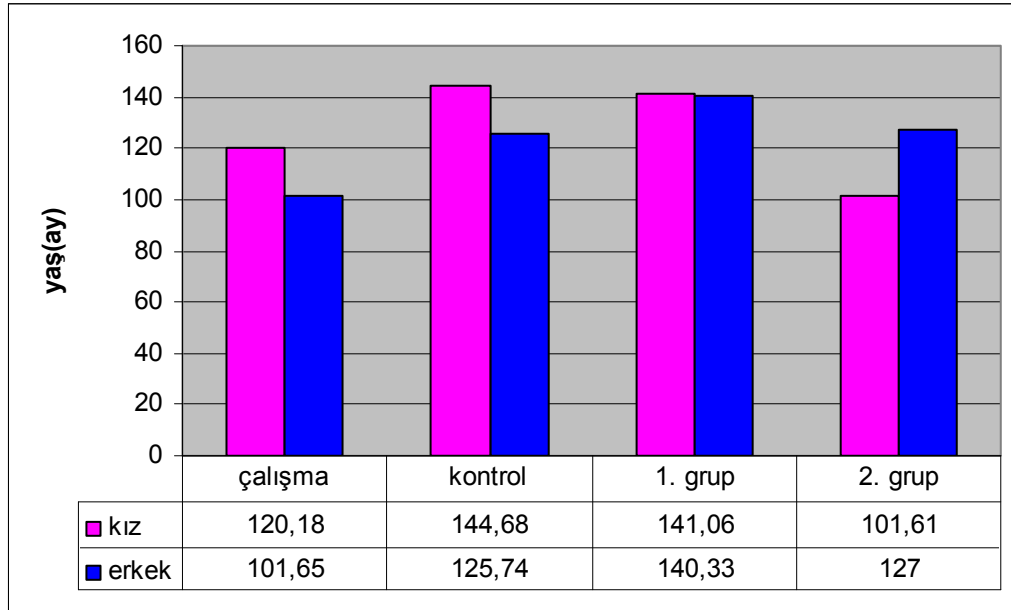
- a. Kızlarda telarş evresi yaş ortalamaları,
- b. Kızlarda telarş evre dağılımı,
- c. Kızlarda pubarş evresi yaş ortalamaları,
- d. Kızlarda pubarş evre dağılımı,
- e. Kızlarda puberte bulguları başlama yaşları,
- f. Erkeklerde pubarş evresi yaş ortalamaları,
- g. Erkeklerde genital gelişim evrelerine göre yaş ortalamaları,
- h. Erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları,
- i. Çalışma alt gruplarında ve kontrol grubunda kızlarda, puberte bulguları başlama yaşları,
- j. Çalışma alt gruplarında ve kontrol grubunda erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları.

A. Olguların Demografik Özellikleri

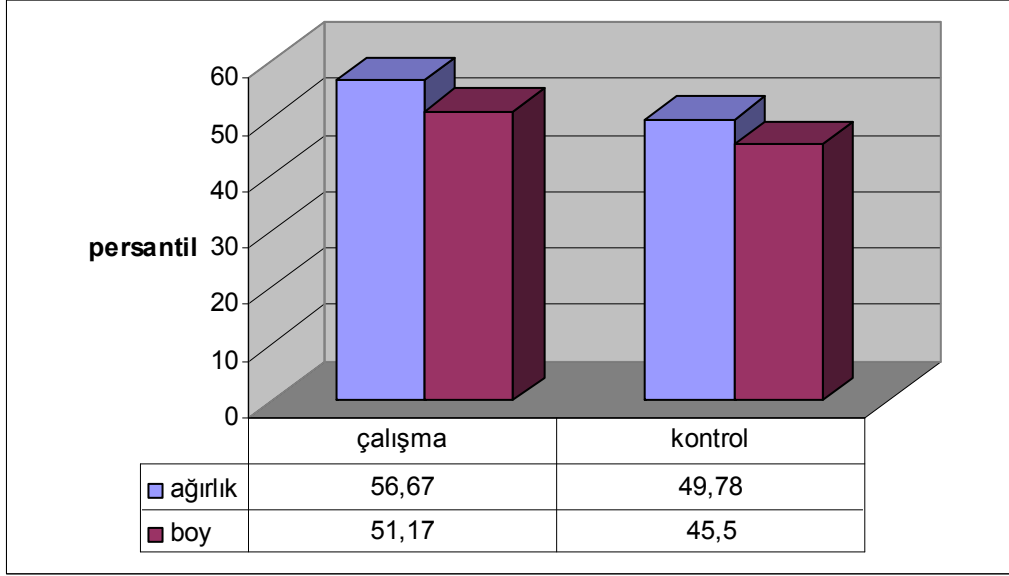
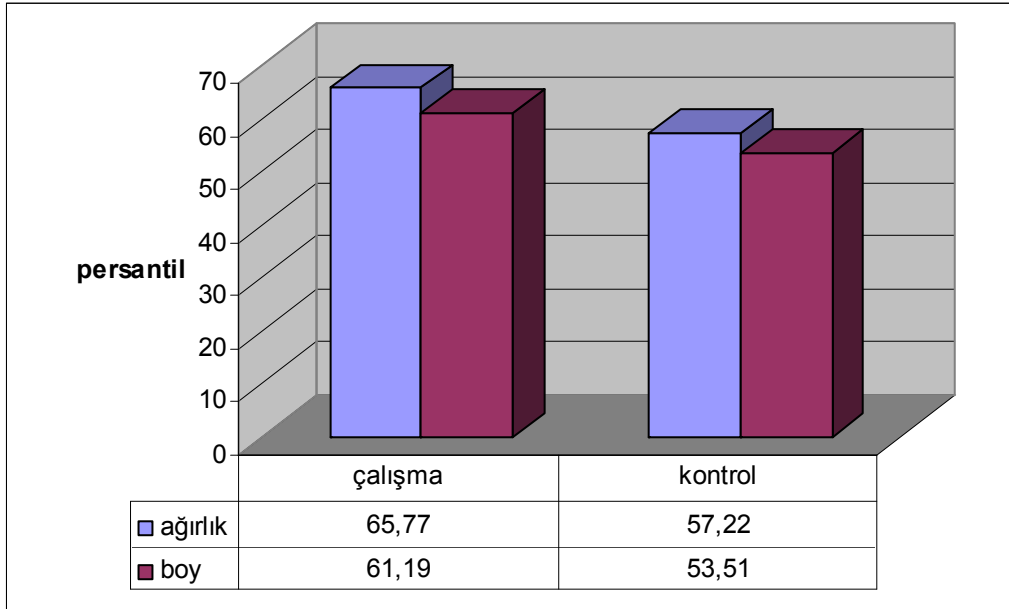
Çalışmaya 31'i erkek (%47,7), 34'ü kız (%52,3) toplam 65 hasta ve 27'si erkek (%49,1), 28'i kız (%50,9) olmak üzere toplam 55 sağlıklı çocuk dahil edildi. Ortalama yaş; çalışma grubunda kızlarda 120,18±43,92 ay, erkeklerde 101,65±28,73 ay, kontrol grubunda ise kızlarda 144,68±29,11 ay, erkeklerde 125,74±36,20 ay olarak bulundu.

Çalışma alt grupları incelendiğinde, 1. grupta (800 mcg inhaler budesonid tedavisi alan) 38 hastanın 16'sı kız (%42,1), 22'si erkek (%57,9), 2. grupta (400 mcg ve altı inhaler budesonid tedavisi alan) ise 27 hastanın 18'i kız (%66,7), 9'u erkek (%33,3) olarak bulundu. Grupların yaş ortalaması 1. grupta kızlarda 141,06±43,23 ay, erkeklerde 140,33±17,47 ay, 2. grupta ise kızlarda 101,61±36,34 ay, erkeklerde 127,00±14,14 ay olarak saptandı (Grafik 1).

Grafik 1. Çalışma grubu, çalışma alt grupları ve kontrol grubunda yaş ortalaması



Çalışma ve kontrol grubunda kızlar ve erkekler; ağırlık ve boy persantil değerleri, doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik 2,3) (Tablo 5,6,7).

Grafik 2. Çalışma ve kontrol grubunda kızlarda ağırlık ve boy persantil ortalaması**Grafik 3.** Çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde ağırlık ve boy persantil ortalaması

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunda ağırlık persantil değerleri

Ağırlık (persantil)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	(n)	persantil	(n)	persantil	
Kızlar	(34)	56,67±32,95	(28)	49,78±33,24	0,418
Erkekler	(31)	65,77± 29,18	(27)	57,22±31,52	0,228

Tablo 6. Çalışma ve kontrol grubunda boy persantil değerleri

Boy (persantil)	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	(n)	persantil	(n)	persantil	
Kızlar	(34)	51,17±29,62	(28)	45,5±27,82	0,118
Erkekler	(31)	61,19± 27,26	(27)	53,51±31,97	0,328

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda ortalama doğum ağırlıkları

Doğum Ağırlığı	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	(n)	ağırlık	(n)	ağırlık	
Kızlar	(34)	3119,70±315,13	(28)	3062,50±440,43	0,262
Erkekler	(31)	3228,70±450,86	(27)	3301,11±468,89	0,710

B. Olguların Özellikleri

Çalışma grubu ve çalışma alt gruplarında öksürük, hırıltı, hışıltı ve nefes darlığı gibi respiratuvar semptomlar sorgulanarak ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 8). Ayrıca çalışma grubunda çocukların kliniğimize başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 8. Çalışma grubunda saptanan respiratuvar semptomlar

Yakınma	n	%
Öksürük	14	%21,5
Öksürük, hırıltı, hışıltı,	28	%43,7
Öksürük, hırıltı, hışıltı, nefes darlığı	23	%34,8
Toplam	65	%100

Tablo 9. Çalışma grubunun fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n	%
Normal	40	%61,5
Sekresyon ralleri ve hışıltı	18	%27,7
Hışıltı, nefes darlığı	7	%10,8
Toplam	65	%100

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre astım tanısı konulan hastaların, klinik şiddetlerine göre başlanan inhale ve oral tedaviler değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma grubunun kullandığı ilaçlar

Kullandığı ilaç	n	%
İnhale steroid ve bronkodilatatör	61	%93,8
İnhale steroid, bronkodilatatör, lökotrien antagonist	4	%6,2
Toplam	65	%100

Çalışma grubunda; pişik, egzema, atopi gibi bireysel faktörler, sigaraya maruz kalma, ev hayvanı (kedi, köpek, kuş gibi), tüylü oyuncak, kuştüyü eşya (yastık, yorgan) kullanımı ve halıfleks gibi öksürüğü tetikleyen ev içi faktörler değerlendirildi. Ayrıca egzersiz ilişkili, gülme-ağlama ilişkili öksürük, semptomların mevsim ilişkisi ve yabancı cisim aspirasyonu gibi semptomlarla ilişkili olabilecek durumlar değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo11. Bireysel ve çevresel faktörler ve ilişkili durumlar

İlişkili faktörler	%	(n)
Pişik	%24,6	(16)
Egzema	%16,9	(11)
Atopi	%35,4	(23)
Sigara dumanına maruziyet	%29,2	(19)
Ev hayvanı	%6,2	(4)
Tüylü oyuncak	%43,1	(28)
Kuş tüyü eşya	% 4,6	(3)
Halıfleks	%44,6	(29)
Egzersiz ile öksürük	%86,2	(56)
Gülme-ağlama ile öksürük	%73,8	(48)
Mevsimsel öksürük	%75,4	(49)
Yabancı cisim aspirasyonu	%0	(0)

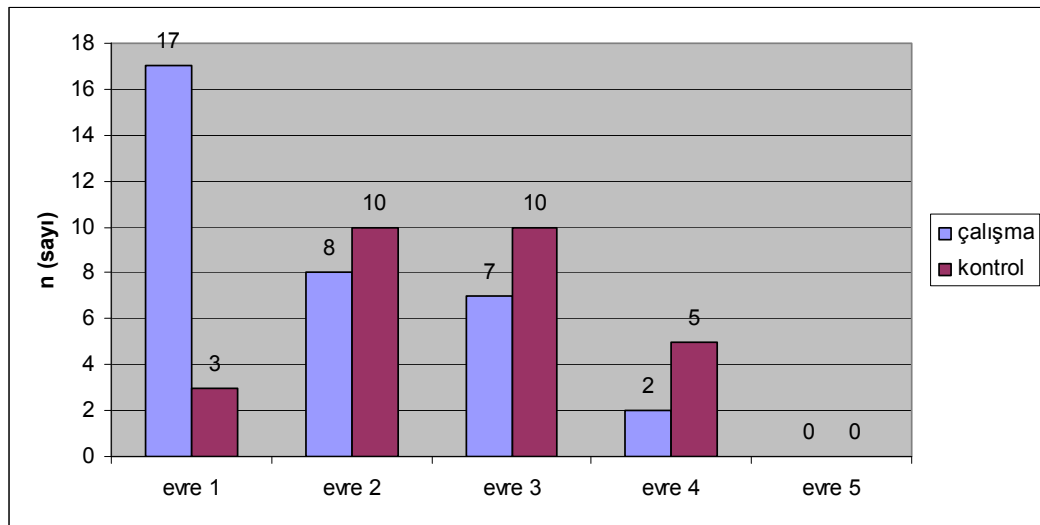
B. Olguların Pubertal Gelişim Bulguları

Çalışma ve kontrol grubunda kızlarda, puberte bulguları (telarş, pubarş, aksillarş, menarş) değerlendirildi. İki grup arasında telarş (meme gelişimi) evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12) (Grafik 4).

Tablo 12. Kızlarda telarş evresi yaş ortalamaları

Kızlarda telarş evresi	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	(n)	(yaş-ay)	(n)	(yaş-ay)	
T1	(17)	97,59±35,97	(3)	100,67±15,63	0,396
T2	(8)	111,88±22,44	(10)	132,00±15,32	0,083
T3	(7)	167,00±34,92	(10)	154,70±24,56	0,379
T4	(2)	181,50±6,36	(5)	176,40±18,76	1,00

Grafik 4. Kızlarda telarş evre dağılımı

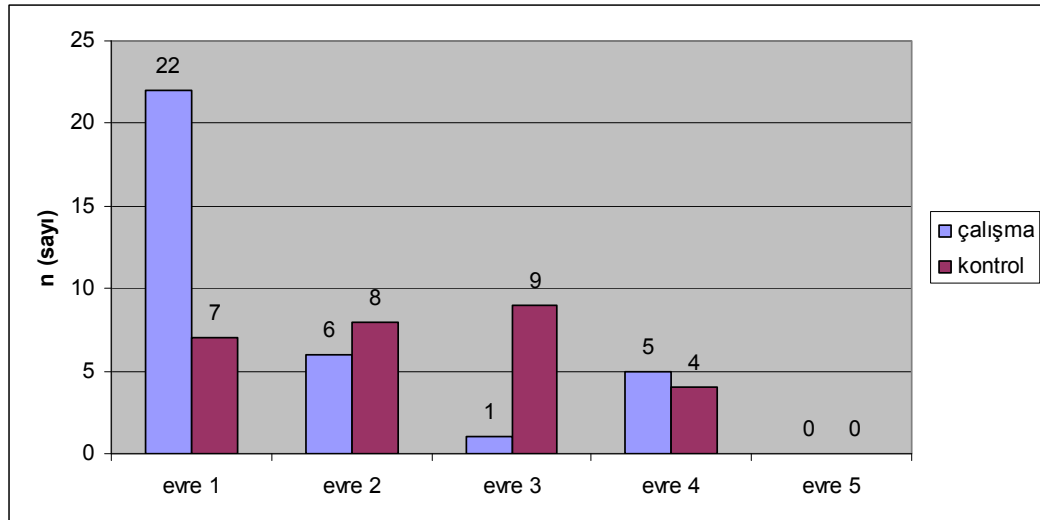


Çalışma ve kontrol grubunda kızlar arasında, pubarş (pubik kıllanma) evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 13) (Grafik 5).

Tablo 13. Kızlarda pubarş evresi yaş ortalamaları

Kızlarda pubarş evresi	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p
	(n)	(yaş-ay)	(n)	(yaş-ay)	
P1	(22)	99,45±33,24	(7)	100,67±15,63	0,083
P2	(6)	133,0±19,81	(8)	139,38±12,60	0,561
P3	(1)	213,0±0	(9)	164,78±29,80	0,115
P4	(5)	177,40±27,83	(4)	162,5±15,97	0,221

Grafik 5. Kızlarda pubarş evre dağılımı



Çalışma ve kontrol grubunda kızlar, puberte bulguları başlama yaşları açısından karşılaştırıldığında; telarş başlama yaşı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,015$). Pubarş, aksillarş ve menarş başlama

yaşları açısından, çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kızlarda puberte bulguları başlama yaşları

Kızlar	Çalışma grubu (yaş-ay)	Kontrol grubu (yaş-ay)	p
Telaş	113,76±20,86	126,92±12,73	0,015
Pubarş	138,33±23,34	137,40±12,31	0,880
Aksillaş	140,67±15,64	135,85±10,97	0,314
Menarş	155,25±12,54	144,23±15,43	0,106

Çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde puberte evreleri değerlendirildi. İki grup arasında pubarş evrelerine göre yaş ortalaması karşılaştırıldığında, çalışma grubunda P1 (pubarş evre 1) evresinde yaş ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,023$) (Tablo 15).

Tablo 15. Erkeklerde pubarş evresi yaş ortalamaları

Erkekler	Çalışma grubu (n) (yaş)	Kontrol grubu (n) (yaş)	p
P1	(26) 93,04±21,22	(20) 109,25±24,01	0,023
P2	(5) 139,50±14,36	(4) 159,67±24,58	0,289
P3	-	(3) 183,67±2,89	-
P4	-	-	-

Çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde genital gelişim evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, evre 1'de çalışma grubunda genital gelişim yaş ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük saptandı ($p=0,026$) (Tablo 16).

Tablo 16. Erkeklerde, genital gelişim evrelerine göre yaş ortalamaları

Erkekler	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Evre 1	(25)	92,08±21,08	(19)	150,32±23,01	0,026
Evre 2	(5)	135,0±16,0	(3)	148,67±18,15	0,393
Evre 3		-	(4)	182,50±3,32	-
Evre 4	(1)	174,00±0	(1)	180,0±0	0,317

Çalışma ve kontrol grubunda erkekler, pubarş ve aksillarş başlama yaşları açısından değerlendirildiğinde, aksillarş başlama yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışma grubunda pubarş başlama yaşı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,023$) (Tablo 17).

Tablo 17. Erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları

Erkekler	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p
	(n)	(ay)	(n)	(ay)	
Pubarş	(5)	131,40±9,09	(7)	151,57±14,85	0,023
Aksillarş	(2)	132,0±16,97	(6)	145,83±17,41	0,366

Çalışma alt grupları incelendiğinde; 1. grup ile kontrol grubu arasında kızlarda, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, telarş, pubarş,

aksilları ve menarşı başlama yaşları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. 1. grup ve kontrol grubunda kızlarda puberte bulguları başlama yaşları

Kızlar	1. Grup		Kontrol		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Teları	(12)	117,53±21,13	(25)	126,92±12,73	0,123
Pubarı	(9)	141,10±24,80	(22)	137,40±12,31	0,496
Aksilları	(9)	144,80±13,61	(20)	135,85±10,97	0,074
Menarı	(6)	158,43±9,44	(13)	144,23±15,43	0,051

2. grup ile kontrol grubu arasında kızlarda, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, teları başlama yaşı 2. grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,001$). Pubarı, aksilları ve menarı başlama yaşları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. 2. grup ve kontrol grubunda kızlarda puberte bulguları başlama yaşları

Kızlar	2. Grup		Kontrol		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Teları	(4)	101,50±16,50	(25)	126,92±12,73	0,001
Pubarı	(2)	124,50±0,70	(22)	137,40±12,31	0,160
Aksilları	(2)	120,0±0	(20)	135,85±10,97	0,059
Menarı	(1)	133,0±0	(13)	144,23±15,43	0,497

1. grup ve 2. grupta kızlar arasında, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, aksilları başlama yaşı 2. grupta anlamlı olarak küçük bulundu ($p=0,044$). Teları, pubarı ve menarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. 1. grup ve 2. grupta kızlarda puberte bulguları başlama yaşları

Kızlar	1. Grup		2. Grup		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Teları	(12)	117,53±21,13	(4)	101,5±16,50	0,197
Pubarı	(9)	141,10±24,80	(2)	124,50±0,70	0,384
Aksilları	(9)	144,80±13,61	(2)	120,0±0	0,044
Menarı	(6)	158,43±9,44	(1)	133,0±0	0,068

1. grup ile kontrol grubu arasında erkeklerde, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, pubarı başlama yaşı 1. grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,027$). Aksilları başlama yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. 1. grup ve kontrol grubunda erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları

Erkekler	1. Grup		Kontrol		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Pubarı	(5)	132,20±8,89	(7)	151,57±14,85	0,027
Aksilları	(3)	136,00±13,85	(6)	135,85±10,97	0,427

2. grup ile kontrol grubu arasında erkeklerde, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. 2. grup ve kontrol grubunda erkeklerde puberte bulguları başlama yaşları

Erkekler	2. Grup		Kontrol		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Pubarş	(1)	128,0±0	(7)	151,57± 14,85	0,188
Aksillarş		-	(6)	135,85±10,97	-

1. grup ve 2. grupta erkekler arasında, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. 1. grup ve 2. grupta erkeklerde puberte bulguları başlama yaşı

Erkekler	1. Grup		2. Grup		p
	(n)	(yaş)	(n)	(yaş)	
Pubarş	(5)	132,2±8,89	(1)	128,0±0	0,689
Aksillarş	(3)	136,0±13,85		-	-

TARTIŞMA

Astım son yıllarda insidansı giderek artan, çocukluk yaş grubunda gelişimi ve sınıflaması birçok faktörden etkilenen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (97). Yapılan çalışmalar astım dahil, tüm kronik hastalıkların büyümeyle etkileyebileceğini göstermiştir (98). Astımlı çocuklarda; semptomların erken başlangıçlı olması, klinik şiddet, hipoksemi, kortikosteroid kullanımı ve düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörlerin büyümeyle olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (97-99). İnhal steroidlerin astım tedavisinde etkili ilaçlar olması nedeniyle yaygın kullanımı sözkonusudur. Ancak uzun süreli kullanımda yan etkileri, özellikle de çocukların boy uzaması üzerindeki etkileri nedeniyle kaygı duyulmaktadır (100,101). Tedavide kullanılan glukokortikoidlerin, adrenal androjen düzeyini etkilediği ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinden, GH (büyüme hormonu) sekresyonunu azalttığı bildirilmektedir. Astımda ayrıca GH sekresyonundaki biyolojik ritmin de bozulmuş olabileceği ileri sürülmektedir. Sonuç olarak astımlı çocuklarda, büyüme ve puberte sürecinde etkilenme olabilmektedir (97,98,102).

Çocuklarda astım tedavisinde uzun süreli inhale kortikosteroid kullanımı ile ilgili araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk kez 1981 yılında Littlewood ve arkadaşları tarafından uzun süreli inhale kortikosteroid kullanan astımlı çocuklarda büyümede yavaşlama olduğu bildirilmiştir (103). Bu konuda yapılan benzer çalışmalar 1994'te bir metaanaliz çalışmasıyla özetlenmiştir. Sonuç

olarak, uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisinin çocuklarda büyüme üzerine ve erişkin yaştaki boya klinik olarak anlamlı herhangi bir olumsuz etki yapmadığı saptanmıştır (104). Buna karşılık yapılmış birçok çalışmada ise uzun süre, günde 400 mcg inhale budesonid kullanan çocuklarda boy uzamasının, plaseboya göre yılda yaklaşık 1,5 cm kadar geri kaldığı bildirilmiştir (100,101). Kovalhuk ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada ise, kontrolsüz astım ve büyümede gerilik ile inhale kortikosteroid kullanım süresi ve dozu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (105). Buna rağmen bazı çalışmalarda ağır astım ile boy uzamasındaki geriliğin ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Ayrıca; okul yaşlarındaki çocuklarda uzun süreli kullanılan inhale kortikosteroidlerin büyüme baskılayıcı etkisi olduğu, ancak bunun geçici olup anlamlı büyüme geriliğine neden olmadığı da bildirilmiştir (107-109). Agertoft ve ark.ları da, astımlı çocukluklarda inhale kortikosteroidlerin nihai boy üzerindeki etkilerini irdelemiş (300 ve 600 mcg budesonid) ve sonuç olarak inhale glukokortikoid tedavisinin nihai boy üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (110,111). Çalışmamızda astımlı hastalardan oluşan çalışma grubu ile kontrol grubunda, kızlar ve erkekler arasında büyüme parametreleri (ağırlık, boy) değerlendirilmiş, ağırlık ve boy persantilleri karşılaştırılmıştır. Literatürle uyumlu olarak, çalışma grubu ve kontrol grubu arasında büyüme parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 2,3) (Tablo 5,6).

Murray ve ark.ları inhale flutikazon propionat kullanan çocuklarda, büyüme hızında geçici bir azalmanın olduğunu ve bunun da zaman içinde yavaş bir şekilde düzeldiğini göstermişlerdir (112). Garcia ve ark.ları ise; daha büyük çocuklarda inhale glukokortikoidlerle montelukastı karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda montelukast kullanan çocuklarda boy uzamasının 6.18 cm/yıl, flutikazon propionat alanlarda ise 5.81 cm/yıl olduğu bulunmuş ve aradaki farkın montelukast lehine olduğu bildirilmiştir (113). Sonuç olarak, literatürde küçük çocuklarda ve büyük çocuklarda yapılmış olan, inhale glukokortikoidlerin büyüme üzerindeki etkilerine yönelik çalışmaların raporları birbirine benzemektedir. Bu gözlemler astımlı çocuklarda inhale glukokortikoidlerin mümkün olan en düşük dozda ve uygun hastalarda kullanılmasının önemini vurgulamaktadır (114,115).

Bazı çalışmalarda, astımlı çocuklarda saptanan kısa boy ile 2500 gr altındaki doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (104,111,116-118). Bu

çalışmada, çalışma grubunda 2500 gr'ın altında doğan çocuk sayısı 5'ti ve hiçbirinde boy kısalığı yoktu. Ayrıca çalışma ve kontrol grubunda, kız ve erkek çocuklar doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Astımın, çocuklarda puberte sürecine etkisine yönelik literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur. Sadowska ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, astımlı çocuklarda büyüme ve puberte süreci değerlendirilmiş, kızlarda astımın klinik şiddetinin anlamlı bir şekilde somatik gelişimi engellediği ve puberte gelişim sürecini etkilediği saptanmıştır (119). Ancak yapılan çalışmalarda, astımlı çocuklarda puberte süreci ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (120,121). Astımın tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin de (800 mcg/gün), özellikle puberte öncesi dönemde seksüel maturasyon ve büyüme sürecini yavaşlatabildiği bildirilmiştir (120,122,123). İn hale beclomethasone'nun 400 mcg günlük kullanımının puberte periyodunda güvenli olup, çocukların somatik gelişimini etkilemediği saptanmıştır (120). Drosdzol ve ark.larının yaptığı bir çalışmada; çocuklarda astım hastalığının, puberte süreci seyrinde sekonder seksüel karakterlerin gelişiminin en son evresini (T5 ve P5) geciktirdiği saptanmıştır (97). Szilagy-Pagowska ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada ise, astımlı kızlar yaşlıları olan sağlıklı kızlarla karşılaştırıldığında, telarş ve pubarş evre 2 yaş ortalamaları (T2 ve P2) benzer bulunmuş, ancak telarş evre 5 ve pubarş evre 5 (T5 ve P5) yaş ortalamaları astımlı kızlarda, sağlam çocuklara göre daha küçük bulunmuştur (120,121). Çalışmamızda; çalışma ve kontrol grubunda, kızlarda telarş ve pubarş evrelerinin yaş ortalamaları karşılaştırılmış ve iki grup arasında telarş ve pubarş evreleri yaş ortalamaları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12,13) (Grafik 4,5). Ayrıca çalışma ve kontrol grubunda, erkeklerde puberte evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, çalışma grubunda pubarş evre 1 (P1) yaş ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı küçük bulunmuştur ($p=0,023$) (Tablo 15). Benzer şekilde çalışma ve kontrol grubunda erkeklerde, genital gelişim evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, çalışma grubunda genital gelişim evre 1'de yaş ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçük saptanmıştır ($p=0,026$) (Tablo 16). Bu çalışmada; çalışma grubu yaş ortalaması, kontrol grubu yaş ortalamasından küçük bulunmuştur. Bu sonuç bize; erkeklerde pubarş evre 1 ve

genital gelişim evre 1 yaş ortalamalarının, kontrol grubuna göre küçük olmasının, iki grup arasında mevcut olan yaş farkından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür.

Rosen ve ark.ları, astımlı çocuklarda hem büyüme hem de puberte bulgularının ortaya çıkmasında (başlama yaşı) gecikme olduğunu bildirmişlerdir (120). Szilagyi-Pagowska ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, astımlı kızlarda menarş başlama yaşında gecikme (13.05 ± 1.1 yıl) olduğu tespit edilmiştir (121). Sadowska ve ark.larının çalışmasında ise, astımlı kızlarda sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkışında gecikme olduğu saptanmış ve ortalama menarş başlama yaşı $12,65 \pm 1.1$ yıl olarak tespit edilmiştir (124). Son yıllarda Nicolai ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, astımlı kızlar ve erkeklerde puberte bulguları başlama yaşı değerlendirilmiş ve yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, astımlı çocuklarda puberte bulguları başlama yaşında, sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (125). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; ağır astımda sekonder seks karakterlerinin erken gelişimi ve erken menarş oluşumu gösterilmiştir (126,127). Sadowska ve ark.larının yaptığı diğer çalışmada; astımlı kızlarda menarşın, sağlıklı kızlara oranla erken olduğu saptanmış, bunun nedeninin ise, çalışmadaki astımlı kızların büyük oranda şehirlerde yaşadığı ve çevresel faktörlerden etkilendiği için olduğu düşünülmüştür (119). Droszol ve ark.larının çalışmasında da, astım ve onun klinik şiddeti ile erken menarş yaşı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Ortalama menarş başlama yaşı 10.84 ± 1.93 yıl olup, sağlıklı kızlara oranla yaklaşık 17 ay daha erken olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak menarş başlama yaşının, astımın klinik şiddetine ve klinik kontrolüne bağlı olarak değiştiği düşünülmüştür (97). Bizim çalışmamızda; çalışma ve kontrol grubunda kızlarda, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında pubarş, aksillarş ve menarş başlama yaşları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak, telarş başlama yaşı çalışma grubunda, kontrol grubuna göre, literatürle uyumlu olarak anlamlı küçük bulunmuştur ($p=0,015$) (Tablo 14). Benzer şekilde çalışma alt grupları (1. ve 2. grup), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kızlarda, telarş başlama yaşı 2. grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 19). Ancak çalışma alt gruplarında hasta sayısının az olması nedeniyle sonuçların etkilenebileceği de

düşünülmüştür. 1. ve 2. grup kendi aralarında puberte bulguları başlama yaşı açısından karşılaştırıldığında ise, kızlarda aksillarş başlama yaşı 2. grupta anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p=0,044$) (Tablo 20). Bu sonuca göre; literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olarak, klinik şiddeti daha ağır seyreden 1. gruptaki astımlı kızlarda, aksillarş başlama yaşının büyük olması, pubertenin astımın klinik şiddetinden ve/veya tedaviden etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda erkekler, aksillarş ve pubarş başlama yaşları açısından değerlendirildiğinde, çalışma grubunda pubarş başlama yaşı, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p=0,023$) (Tablo 17). Ancak literatürde erkeklerde yapılmış benzer çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışma alt grupları (1. grup ve 2. grup) ve kontrol grubunda erkeklerde, puberte bulguları başlama yaşları karşılaştırıldığında, 1. grupta pubarş başlama yaşı kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p=0,027$) (Tablo 21).

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı, çalışma grubu ve kontrol grubuna dahil edilen olgu sayısının az olmasıdır. Ayrıca retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda astım tedavisinde kullanılan farklı ilaçların, süre ve doz olarak puberte gelişim sürecine olan etkisine bakılmamıştır. İleriki dönemlerde astımın çocuklarda büyüme ve puberte sürecine etkilerinin değerlendirilmesine ışık tutacak, olgu sayısının daha yüksek olduğu geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; astımlı çocuklarda puberte gelişim sürecini değerlendirmeyi amaçlayan bu çalışma literatürde az sayıda benzer çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmamızda büyüme parametreleri ve puberte bulguları, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmış olup, kızlarda telarş başlama yaşı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı küçük bulunmuştur. Erkeklerde pubarş başlama yaşı, çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı küçük saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; astımlı çocuklarda puberte süreci seyrinde seksüel maturasyon bulgularının erken ortaya çıkmasının, literatürde belirtildiği gibi, astım nedeniyle dokuların hipoksiye maruz kalması sonucu, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın nörohormonal düzeninin bozulmasından kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışma ve kontrol grubunda kızlar ve erkekler; ağırlık ve boy persantil değerleri, doğum ağırlığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Çalışma ve kontrol grubunda kızlarda, puberte bulguları (telarş, pubarş, aksillarş, menarş) değerlendirildi. İki grup arasında telarş (meme gelişimi) ve pubarş (pubik kıllanma) evrelerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- Çalışma ve kontrol grubunda kızlar, puberte bulguları başlama yaşları açısından karşılaştırıldığında; telarş başlama yaşı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,015$). Pubarş, aksillarş ve menarş başlama yaşları açısından, çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Çalışma ve kontrol grubunda erkekler, pubarş ve aksillarş başlama yaşları açısından değerlendirildiğinde, aksillarş başlama yaşı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışma grubunda pubarş başlama yaşı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı küçük bulundu ($p=0,023$).
- Çalışmamızda, kızlarda ve erkeklerde puberte bulguları başlama yaşı, çalışma grubunda (kızlarda telarş, erkeklerde pubarş) kontrol grubuna göre erken olarak saptanmıştır. Sadowska ve Drosdzol'un yaptıkları çalışmalarda astımlı kızlarda menarş başlama yaşının erken saptandığı bildirilmektedir. Pagowska'nın çalışmasında da, telarş evre 5 ve pubarş evre 5 (T5 ve P5) yaş ortalamalarının astımlı kızlarda, sağlam çocuklara göre daha küçük bulunduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak puberte bulgularının astımlı çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre erken başlamasının, atak sırasında dokuların hipoksiye maruz kalması, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın etkilenmesi ve nörohormonal düzenin bozulmasına bağlı olarak meydana gelebileceği düşünülmüştür.
- Bu konuda literatürde farklı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Çalışma gruplarının sayılarının yetersiz olması nedeniyle, çelişkili sonuçlar elde edilmiş olabilir. Astımlı çocuklarda puberte süreci ile ilgili bilgilerin netleşmesi için geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Uyan AP, Gözükar A, Yeşildal N. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in Düzce, Turkey : ISAAC Phase One. *The Int J Epidemiol* 2003; 1(1).
- 2) Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatrics* 2000;106:1442-6
- 3) Strannegard O, Strannegard IL. The causes of increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001;56:91-102
- 4) Patino CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001;56:279-86
- 5) Xu Y, Yao S, Shao L et al. Changes in airway responsiveness and relative factors in asthma with remission at puberty. *Chin Med J* 2000; 113:210-212.
- 6) Szilagyi-Pagowska I. Rozwój somatyczny dzieci i młodzieży z astmą oskrzelową. [Somatic development of asthmatic children and youth.] (in Polish with English abstract) *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4(2 Suppl 1):5-95.
- 7) Komorowska A. Dojrzewanie płciowe. [Sex maturation.] (in Polish) In *Ginekologia wiekurozwojowego. Wybrane zagadnienia [Pediatric and adolescent Gynaecology. Selected issues]* (in Polish), A Komorowska, LM Walczak (eds). Warszawa, PZWL, 2000, pp. 23-36.
- 8) Biro FM, Dorn LD. Puberty and Adolescent Sexuality. *Pediatr Ann* 2005; 34:777-784
- 9) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Abnormal Puberty and Growth Problems. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, L Speroff, RH Glass, NG Kase (eds). 6th Edition. Baltimore, Lillincott Williams and Wilkins, 1999, pp. 361-399.
- 10) Fenichel P. Delayed Puberty. In *Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical Practice*, C Sultan (ed). Endocrine Development. Vol. 7. Basel (Switzerland), Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2004, pp. 106-128.
- 11) Zeyrek D. Astım bronşiale tanılı çocuklarda IL-1beta ve IL-1 reseptör antogonisti gen polimorfizmi. Yandal uzmanlık tezi, İzmir, 2006.
- 12) Global Initiative For Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention in children. 2009
- 13) Uyan AP. Çocukluk çağında astım. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Astım Özel Sayısı* 2009; 5(3): 1-5
- 14) Shapiro GG, Sout JW. Childhood asthma in the United States: urban issues. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:47-55
- 15) Spahn JD, Covar R. Clinical assesment of asthma progression in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 548-557
- 16) Phelan PD, Robertson CF, Olinsky AJ. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;100:189-94.

- 17) Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J* 1993;6:657-61
- 18) Öcal G. *Pediatric Endocrinology*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Kronik hastalıklarda endokrin sorunlar*. I. Baskı . Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 639-647
- 19) Bielicki T, Welon Z. Growth data as indicators of social inequalities: the case of Poland. *Yearb Phys Antropol*. 1982; 25:153-167
- 20) Swiatowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. [Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006.] (in Polish) *Medycyna Praktyczna*. Wydanie specjalne 2007; 1:31-41.
- 21) Von Mutius E. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000 Jun; 82 Suppl 2:112-5.
- 22) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Wiilliams HC. Internatioonal study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
- 23) MacIntyre UE, de Villiers FP, Owange-Iraka JW. Increase in childhood asthma admissions in an urbanizing population. *S Afr Med J* 2001;91:667-72
- 24) Wong GWK, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban populations. *Ped Pulmon* 2008; 43:107-116.
- 25) Demir E, Midyat L. Astum patogenezi. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Astım Özel Sayısı* 2009; 5(3): 6-16
- 26) Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Twiselton R, Matthews S and Arshad SH. The prevalence of asthma and wheezing illnesses amongst 10-year-old schoolchildren. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 163-169.
- 27) Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(2): 125-132
- 28) Türkteş İ. Çocukluk Astımında Tanı. Dağlı E, Karakoç F (editörler). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. 1. Baskı, Bölüm 12, İstanbul, Nobel, 2007: 77-90.
- 29) Dağlı E, Başaran M, Hayran O, Kurtulan E, Sağlam H, Alacal K. Prevalence of asthma in two districts around İstanbul with different levels of air pollution. *Ann Kongress of ERS, Firenze, İtalya* *Eur Respir J* 1993 ; 6(suppl 17): 616.
- 30) Kuyucu S, Saraçlar Y, Adaloğlu G, Tuncel A, Şekerel B. Uluslar arası çocukluk çağı astma ve allerjileri (ISAAC) Faz-II çalışması esaslarına göre Ankara ili 9-11 yaş çocuklarında astma prevalansının belirlenmesi. IX Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Antalya 2000; Özet kitabı: 99.
- 31) Baum WF, Schneyer U, Lantzsch AM and Klöditz E. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110:53-59
- 32) Öcal G. *Pediatric Endocrinology*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pubertal fizyoloji*. I. Baskı . Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 137-155

- 33) Styne DM. The Physiology of Puberty. In: Clinical Paediatric Endocrinology, 3rd ed. Brook CGD. Blackwell Science; 1995.p.24-36
- 34) Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(2): 107-114.
- 35) Gözükara A. Düzce ili ve çevresinde çocukluk çağında astım prevalansı ve atopik hastalıkların taraması. Uzmanlık Tezi, Düzce: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2002.
- 36) Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). Türkiye milli pediatri derneği. Temel Pediatri. Çocukluk çağında astım. Ankara: Güneş tıp kitapevi, 2010;1430-1446
- 37) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet*. 2002 Oct 26; 360 (9342):1313-22.
- 38) Türkteş H. Astım. http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/dönem4/gögüs_hast/AstimHTurktas.htm.
- 39) Sanfilippo JS, Muram D, Lee PA, Dewhurst J [eds]: *Pediatric and Adolescent Gynecology*; 2 nd. ed Philadelphia 2001. p. 4.
- 40) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, et all. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med.* 1995 Jan 19; 332 (3):133-8.
- 41) Karaman Ö, Babayigit A, Ölmez D. Çocukluk Çağında Astım. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 56-62.
- 42) Çokuğraş H. Allerjik hastalıklar ve atopik dermatit prevalansı. *Güncel Pediatri* 2005; 3(1) : 15.
- 43) Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Childhood Asthma. Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Unites States of America: WB Saunders Company: 2004; 760-774.
- 44) Astım ilaçları. *Türk Toraks Dergisi. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi.* 2009; 10(10): 62-75.
- 45) Astım ilaçları. *Türk Toraks Dergisi. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi.* 2009; 10(10): 23-29.
- 46) Öneş Ü, Tamay Z, Güler N. Adrenal (sürenal) bezler ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatri*. 4. Baskı, 2010; Cilt 2: 1563-1567.
- 47) Dağlı E. Astım tedavisi. *T Klin Pediatrik Bilimler, Pediatrik Astım Özel Sayısı* 2009; 5(3): 67-72.
- 48) Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145(4 Pt 1):890-899.
- 49) Robinson PD, Asperen P, *Asthma in Childhood Pediatr Clin N Am.* 2009; 56: 191–226.
- 50) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
- 51) Pauwels RA, Pedrsen S, Buse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double –blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
- 52) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63

- 53) Kemp JP, Osur S, Shrewbury SB, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma : 2-year randomized, double blind, placebo controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:458-66.
- 54) Cameron N, Nadgdee I. Menarcheal age in two generations of South African Indians. *Ann Hum Biol.* 1996; 23: 113-119
- 55) Öcal G. *Pediatric Endocrinoloji. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pubertal fizyoloji. I. Baskı . Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003; 123-126*
- 56) Akpınarlı A, Tuncer A, Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalaycı O. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 1999; 81(1): 45-48.
- 57) Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(4 Pt 1):746-749.
- 58) Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the board of asthma severity. *BMJ.* 1998; 316: 1257-1258.
- 59) Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42(5):407-20.
- 60) Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax.* 1994; 49(6):545-548.
- 61) Anderson M. The properties of aminophylline. *Emerg Nurse.* 2007; 15(7):24-7.
- 62) Holley AD, Boots RJ. Review article: management of acute severe and near-fatal asthma. *Emerg Med Australas.* 2009; 21(4):259-268.
- 63) Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest.* 2001;119(5):1480-8.
- 64) Arend EE, Fischer GB, Debiasi M, Schmid H. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr* 2006; 82:197-203.
- 65) Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Türkiye Milli Pediatri Derneği. Temel Pediatri. Puberte ve Puberte bozuklukları. Ankara:Güneş tıp kitapevi 2010;1218-1223.*
- 66) Bucler JMH. Puberty. In: Bucler JMH (ed). *A Reference Manual of Growth and Development. 2 rh Ed. Oxford, Blacwall Scil, 1997; 64-68.*
- 67) Kılıç İ, Derman O, Kanbur N. Adolesan Jinekolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(4): 293-316.
- 68) Walczak LM, Komorowska A. Zaburzenia miesiaczkowania. (Menstrual dysfunctions.) (in Polish) In *Ginekologia wieku rozwojowego. Wybrane zagadnienia (Pediatric and adolescent Gynaecology. Selected issues)* (in Polish), A Komorowska, LM Walczak (eds). Warszawa, PZWL 2000, pp. 112-126.
- 69) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Dysfunctional Uterine Bleeding. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, L Speroff, RH Glass, NG Kase (eds). 6th Edition. Baltimore, Lillincott Williams and Wilkins 1999, pp. 531-546.

- 70) Shah A. Bronchial asthma and the menstrual cycle. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1998; 40:231-234.
- 71) Svanes C, Real G, Gislason T et al. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. *Thorax* 2005; 60:445-450.
- 72) Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:911-916.
- 73) Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1001-1007.
- 74) 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
- 75) Rillema JA. Development of the mammary gland and lactation. *Trends Endocrinol Metab.* 1994; 5: 149-154
- 76) Kınık E. Adolesan dönemde fiziksel büyüme ve cinsel gelişme. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(6): 720-740
- 77) Marshall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23
- 78) Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC. Secondary sexual characteristics and measures in young girls seen in office practice: A study from Pediatric Research in office setting materials. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
- 79) Rosenfield RE, Bachrock LK, Chernausk SD. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;106:622-3.
- 80) Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: Relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006;117:117-21.
- 81) Berberoğlu M. Erken puberte ve türevlerine genel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, 2(10):16-23
- 82) Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: Rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106:72-5.
- 83) Marchal CL, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies. *Horm Res* 2006;65:123-30.
- 84) Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Textbook of pediatric endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.316-30.
- 85) Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S et al. Early onset of puberty: Tracking genetic and environmental factors. *Horm Res* 2005;64:41-7.
- 86) Massart F, Parrino P, Seppia P, Federico G, Saggese G. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr* 2006;18:247-54.
- 87) Ibanez L, deZegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res* 2006;65:112-5.
- 88) Styne DM. The physiology of puberty. In: Brook CG, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th Ed. London, Blackwell Science Ltd, 2001; 140-164.

- 89) Baş F, Poyrazoğlu Ş, Darendeliler F. Ergenlik gecikmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, 2(10):24-31.
- 90) Rosen DS, Foster C. Delayed puberty. *Pediatr Rev* 2001;22:309-14.
- 91) Achermann JC. Delayed puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology: Mechanism, manifestations, and management*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.334-48.
- 92) Lee PA. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 4 th ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p.211-38.
- 93) Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty. Analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1613-20.
- 94) Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea *Semin Reprod Med* 2003; 21: 353-62.
- 95) Biro FM, Khouny P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 2006;29:272-7.
- 96) Rosenfield RL. Puberty in the Female and Its Disorders. In: Sperling MA(ed). *Pediatric Endocrinology*(2nd ed). Philadelphia: Saunders Co, 2002: 455-518.
- 97) Drosdzol A, Skrzypulec V, Wilk. K, Nowosielski K. The Influence of bronchial asthma on sexual maturation of girls. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007;58:155-163
- 98) Monteiro Antonio MARG, Ribeiro JD, Toro AADC, Pidrabuena AE, Morcillo AM. O crescimento de crianças com asma. *J Pneumol*. 2003;29:36-42.
- 99) Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child*.1986;61:1049-55.
- 100) Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerribijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:688-95.
- 101) Simons FER, Canadian Beclomethasone Dipropionate–Salmeterol Xinafoate Study Group. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
- 102) Drosdzol A, Skrzypulec V, Wilk. K, Rachel M. The Influence of bronchial asthma on menstrual cycle. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007;58:165-173
- 103) Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1981; 1: 115 – 116.
- 104) Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids in growth. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:967-76.
- 105) Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo J. Avaliação do crescimento linear de crianças asmáticas em uso de corticóides. *Rev Bras Allerg Immunopatol*. 1999;22:41-56.
- 106) Van Bever HP, Desager K, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MVL. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:369-75.

- 107) Rachelefsky GS, Chervinsky P, Meltzer EO, et al. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray [Vancenase AQ (VNS)] on long-term growth in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:Suppl:S236. abstrac
- 108) Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
- 109) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997. 2005.
- 110) Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
- 111) Fortkamp E, Brown MA. Corticosteróides inalatórios e crescimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:263-74.
- 112) Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al., for the IFWIN Study Team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. *Lancet* 2006; 368:754-762.
- 113) Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116:360-369.
- 114) Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998.
- 115) National Asthma Education and Prevention Program Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics - 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:S141-S219.
- 116) Sant. Anna CA, Sole D, Naspitz CK. Short stature in children with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7:187-92.
- 117) Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;106:E8.
- 118) McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ*. 1998;316:668-72.
- 119) Sadowska L, Lewandowska J, Waliszko A, Domanasiewicz M. Ocena rozwoju i dojrzewania płciowego dzieci chorych na dychawicę oskrzelowa z terenu Dolnego slaska na podstawie wieloletnich obserwacji. [Evaluation of the development and gender maturation of children with bronchial asthma from the Lower Silesia based on many years. observation.] (in Polish with English abstract) *Pediatr Pol* 1986; 61:717-724.
- 120) Rosen DS. Pubertal growth and sexual maturation for adolescents with chronic illness or disability. *Pediatrician* 1991; 18:105-120.
- 121) Doull IJ. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child* 2004; 89:60-63.
- 122) Ismail NF, Aly SM, Abdu MO, Kafash DN, Kelnar CJ. Study of growth in prepubertal asthmatics. *Indian J Pediatr* 2006; 73:1089-1093.

- 123) Merkus PJF, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91:1121-1124.
- 124) Sadowska L, Nowakowski TK. Dojrzewanie płciowe dziewcząt oraz ogólna ocena budowy somatycznej dziewcząt i chłopców w wieku od 7 do 16 lat, chorujących na dychawicę oskrzelową. [Sex maturation of girls and general evaluation of the body build of girls and boys aged 7-16 years with bronchial asthma.] (in Polish with English abstract) *Pediatr Pol* 1982; 57:541-547.
- 125) Nicolai T, Illi S, Tenbörg J, Kiess W, Mutius V. Puberty and prognosis of asthma and bronchial hyper-reactivity. *Pediatric allergy and immunology* 2001;12:142-148.
- 126) Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence: Role of Obesity and Age at the Onset of Puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:78-85.
- 127) Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:334-339.