

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MANİSA BÖLGESİNDE ERKEN PUBERTE SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Deniz GÖNÜLAL**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Betül ERSOY**

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana mesleki disiplin ve çalışma sevgisi aşıl原因an Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali Onağ'a, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Betül Ersoy'a, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime ışık tutan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistanlığım boyunca eğitimimin güzelliklerini ve zorluklarını paylaştığım başta Uzm.Dr. Özge Yılmaz olmak üzere tüm uzmanlarıma, tez çalışmamdaki katkılarından dolayı arkadaşım Dr. Müjde İlgün'e, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve Pediatri kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca yaşamımın her anında koşulsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

KISALTMALAR

BH	: Büyüme hormonu
BMI	: Vücut kitle indeksi
BMI SDS	: Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru
Boy SDS	: Boy standart deviasyon skoru
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
IGF- I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü I
IGF- II	: İnsülin benzeri büyüme faktörü II
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1
IGFBP-3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
LH	: Lüteinize edici hormon
17OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
SED	: Sosyoekonomik düzey
USG	: Ultrasonografi
VA SDS	: Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru

İÇİNDEKİLER

I. Giriş.....	1
II. Genel Bilgiler.....	3
1. Puberte.....	3
1.1. Pubertenin Tanımı.....	3
1.2. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu.....	3
1.3. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler.....	6
1.4. Normal Puberte Zamanlaması.....	7
1.5. Normal Puberte Zamanlamasında Varyasyonlar.....	10
1.5.1. Prematür Adrenarş.....	10
1.5.2. Prematür Telarş.....	10
1.6. Obesitenin Puberte Zamanlamasına Etkisi.....	11
1.7. Pubertede İnsülin Rezistansı.....	12
1.8. Pubertede Cinsel Gelişme Evreleri.....	15
2. Erken Puberte.....	18
2.1. Erken Pubertenin Tanımı.....	18
2.2. Erken Pubertenin Etiyolojik Sınıflandırılması.....	18
2.2.1. Santral Erken Puberte.....	19
2.2.2. Periferik Erken Puberte.....	20
2.3. Erken Pubertede Klinik Bulgular.....	20
2.4. Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları.....	21
2.5. Erken Pubertede Pelvik USG Bulguları.....	21
2.6. Erken Pubertenin Sonuçları.....	23
3. İnhibin B ve Puberte.....	24
III. Gereç ve Yöntem.....	27
IV. Bulgular.....	32
V. Tartışma.....	49
VI. Sonuç ve Öneriler.....	56
VII. Özet.....	58
VIII. İngilizce Özet.....	61
IX. Kaynaklar.....	65

I. GİRİŞ

Puberte, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği, seksüel gelişimin ve büyümenin tamamlandığı ve üreme kapasitesinin kazanıldığı dönemdir. Bu dönem hormonal değişikliklere paralel pek çok fizyolojik ve psikolojik değişiklikleri içerir. Her iki cinsde de primer ve sekonder seks karakterleri gelişir ve olgunlaşır. Primer seksüel karakterlerinin gelişimi, gonad ve genitalerin gelişimini ve matürasyonunu kapsar. Sekonder seks karakterlerinin gelişimi ise meme gelişimi, seksüel kıllanma, ses değişiklikleri gibi değişiklikleri içerir.

Erken puberte, puberte bulgularının kızlarda sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır.

Yaşam koşullarındaki benzerliğe rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin değişiklik, pubertal başlangıçta multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir.

Puberte yaşı, genetik ve etnik özellikler yanında beslenme durumu, yaşam düzeyi ve coğrafi yerleşim gibi çevresel faktörlerden belirgin olarak etkilenmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde 19.yüzyılın ortalarından başlayarak toplumun yaşam koşullarında önemli bir iyileşme olmuştur. Bu değişimler sonucunda çocukların giderek daha iyi beslendikleri, enfeksiyonlardan korundukları ve sonuçta daha iyi bir büyüme gösterdikleri bilinmektedir. Yirminci yüzyılda en belirgin olarak görüldüğü için yüzyılın eğilimi (secular trend) olarak adlandırılan bu durum büyümenin yanı sıra puberte gelişimini de etkilemiştir.

Yapılan birçok çalışmada yüzyılın eğilimi sonucu puberte başlangıç yaşının ve evrelerinin erkene kaydığı gösterilmiştir. Türk çocuklarında ise puberte sürecine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı

Manisa Bölgesinde erken puberte sıklığının belirlenmesidir. Ayrıca erken puberte saptanan çocuklarda ve prepubertal çocuklarda pubertenin fiziksel bulgularının yanı sıra hormonal değişikliklerin değerlendirilmesi, radyolojik veriler ışığında pubertal bulguların incelenmesi de amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Puberte

1.1. Pubertenin Tanımı

Puberte çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği, reproduktif fonksiyonlar ve seksüel matüritenin kazanıldığı geçici süreçtir (1, 2). Bu süreçte sekonder cinsel karakterler ortaya çıkar, adölesan büyüme atağı oluşur, gonadlar fertilizasyon kapasitesi olan olgun gametler üretmeye başlar (1).

Pubertedeki fiziksel ve hormonal değişiklikler seksüel matürasyonun bulguları olarak kullanılmaktadır. Pubik ve aksiller kıllanma pubertede hipofizer-gonadal akstan bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına (adrenarş) bağlı iken meme gelişimi overyal östrojenlerin artışına (gonadarş) bağlıdır. Overyal östrojenlerin daha da artması ile menarş olur. Pubertenin erken dönemlerinde ortaya çıkan östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyararak kızlarda büyümenin ilk bulgusu olan hızlı büyümeye neden olur (1). Pubertenin ilk bulgusu kızlarda sıklıkla meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (3).

1.2. Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu

Pubertal gelişimin başlaması ve tam matüriteye progresyonu çeşitli nöroendokrin faktörler ve hormonlar tarafından kontrol ve regüle edilmektedir (2).

Reproduktif fonksiyonların matürasyonu, hipofizyel portal dolaşıma artan pulsatil Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salınımı ve buna bağlı olarak da periferik dolaşıma pulsatil Lüteinize Edici Hormon (LH), Follikül Stimule Edici Hormon (FSH) salınımının uyarılmasına bağlıdır (2).

GnRH hipotalamik nöronlarda salgılanan bir dekaeptittir ve ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri selektif olarak stimule ederek pulsatil LH ve FSH salınımını uyarır (1, 4, 5, 6).

Puberte başlangıcı için intakt hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gereklidir. Bu aks fetal gelişim sırasında aktif olup, infant döneminde fonksiyon göstermeye devam eder ve ardından puberte başlangıcına kadar juvenil faz olarak da adlandırılan sessiz döneme girer (5).

Puberte, prepubertal dönemde sessiz olan hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın reaktivasyonu ile ortaya çıkar (7, 8).

Pubertal zamanlamanın regülasyonunda juvenil fazdan sorumlu faktörler ile puberte başlangıcındaki artmış GnRH sekresyonundan sorumlu faktörler anahtar rol oynamaktadır (5).

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gestasyonel 20. haftada fonksiyoneldir ve gestasyonun sonuna kadar aktif kalır. Postnatal 1. ayda spontan olarak GnRH pulsları oluşur (4).

Erkek yenidoğanda doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde dolaşımdaki LH artar ve bunu ilk 3–21 saatteki testosteron artışı izler (1). Bu yüksek LH düzeyleri ilk 6 ayda düşme eğilimi gösterir ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır (1, 4). FSH ise erkek yenidoğanda ilk 3 ay yüksek kalır sonra puberte başlangıcına kadar düşüktür. Postnatal 2–4. aylarda dolaşımdaki testosteron düzeyleri de artmaktadır (1). Erkeklerde bu infantil santral aktivite 3, 6. aylarda prepubertal seviyelere düşer (4). Buna karşın kız yenidoğanlarda LH ilk birkaç ay hafif yüksek iken FSH ilk 5 ay yüksek kalmaya devam eder (1). Kızlarda gonadotropin sekresyonu özellikle FSH 18. aya kadar persiste edebilir (4).

Yaşamın ilk altı ayından sonra FSH, LH ve gonadal steroidlerin tümü düşük düzeydedir ve puberte başlangıcına kadar hipotalamo-hipofizer-gonadal sistem sessiz döneme girer (1). Puberte başlangıcıyla hipofiz

bezinden gonadotropin salınımı pulsatil şekilde özellikle geceleri olmak üzere başlar (4).

Prepubertal GnRH salınımının inhibisyonunda Gamma-amino bütirik asit nöronları önemli rol oynamaktadır (5, 9). GnRH salınımını inhibe eden diğer faktörler arasında endojen opioidler, melatonin yer almaktadır (5). GnRH salınımının hipotalamustaki başlıca eksitatör nörotransmitteri glutamattır (5, 9). Diğer GnRH sekresyon stimulatörleri leptin, norepinefrin, dopamin, tümör büyüme faktörü- alfa, kisspeptinlerdir (5).

Hem normal pubertenin hem de erken pubertenin nedenleri çok açık değildir (10, 11). Bu nedenler arasında leptinin GnRH, LH ve FSH dahil olmak üzere hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın matürasyonunda rolü olduğu öne sürülmektedir (10). Gonadotropin sekresyonundaki gelişimsel değişiklikler GnRH'un pulsatil salınımındaki değişikliklerle kontrol edilmektedir. Pubertede diurnal olarak pulsatil gonadotropin sekresyonu artmaktadır. Gonadların normal gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan bu değişiklik hipotalamik GnRH puls jeneratörünün aktivasyonu ile belirlenir (1).

Puberte başlangıcına neden olan mekanizmalarla ilgili iki hipotez öne sürülmektedir. İlki "gonadostat" ya da " overyal steroidlerin ayırıcı duyarlılığı" dır. Bu hipoteze göre gonadotropin sekresyonunu regüle eden sistem, seksüel matürasyon sırasında, steroid geri dönüşümüne duyarsızdır. Duyarlılıktaki bu değişiklik gonadotropin sekresyonuna neden olur.

İkinci hipotez ise puberte başlangıcından önceki seksüel durgunluktan GnRH salınımının santral inhibisyonunun sorumlu olduğunu, gonadal steroidlerin negatif geri dönüşümünden bağımsız olduğunu öne sürer ve buna göre pulsatil GnRH salınımı puberteyi tetikler (1).

GnRH uyarısı ile ön hipofiz gonadotrop hücrelerden salınan FSH α ve β olmak üzere iki subünit içeren heterodimerik glikoprotein hormondur (12).

FSH erkeklerde; LH kontrolü altındaki testosteron ile birlikte normal spermatogenezin başlangıcı ve devamı için gereklidir (12). Kızlarda ise overyan folliküllerin büyümesi ve androjenlerden östrojen üretimi için gereklidir (2, 12).

LH erkeklerde leydig hücrelerinden testosteron, kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overyan gestajen salınımını uyarır (2).

Adrenarşın başlangıcı yavaş ve progresif bir gelişimsel süreçtir ve olay erken çocuklukta adrenal androjenlerin (Dehidroepiandrostenodion, dehidroepiandrostenodion sülfat ve androstenedion) yapımındaki artış ile ilişkilidir (5). Dihidroepiandrostenodion, karaciğer fonksiyonu normal olan çocuklarda adrenal seks steroid yapımının oldukça duyarlı bir göstergesidir (4). Adrenarş gonadarştan 1–2 yıl önce olur ama klinik belirtilerin ortaya çıkış zamanı değişkenlik gösterir (5).

1.3. Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler

Puberteye ait fiziksel değişiklikler hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu sonucudur (2).

Sağlıklı kızların % 95'inde puberte meme gelişimi ile başlamaktadır (2). Meme gelişiminden önce vajinal mukozanın matürasyonu gerçekleşir ki bu da östrojen duyarlılığındaki artışın bir göstergesidir (4). Bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma takip eder (2).

Pubertede görülen pubik ve aksiller kıllanma adrenal androjenlerin pubertal artışı (adrenarş) ile ilişkilidir (1, 13, 14). Bu artış, hipofizer ve gonadal matürasyondan bağımsız (gonadarş) olarak gerçekleşir (1, 11). Pubik kıllanma artmış androjen üretimi ve kıl folliküllerinin artmış androjen duyarlılığının göstergesidir (14). Adrenarş, zona retükularisin matürasyonu ile ilgilidir ve pubik ve aksiller kıllanma ile birlikte akne ve vücut kokusunun oluşumunu belirler (5). Pubik kıllanma primer olarak erkeklerde testiküler androjenlere, kızlarda adrenal androjenlere bağımlıdır (11). Bu nedenle kız çocuklarda pubik kıllanma hipofizer-overyan maturasyon hakkında bilgi sağlamaz (11). Meme gelişimi ise, overyan östrojenlerin artışına bağlıdır ve bunu takiben overyan östrojenlerin daha da artması ile menarş gerçekleşir (1, 13). Tanner, meme gelişimi ve pubik kıllanmaya göre kızlar için puberte standartlarını geliştirmiştir (1). Pubertenin erken evrelerindeki östrojen artışı

epifizyel büyümeyi uyardığı için, hızlanmış büyüme (boy atağı) kızlarda pubertenin ilk bulgusudur (1, 11).

Erkeklerde ilk olarak skrotum cildi incilir ve testislerin volümü artar ve bunu pubik kıllanma ve penis büyümesi izler (1, 2, 4, 11). Testis büyümesi seminifer tübül epitelinin kalınlaşması, Sertoli ve Leydig hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi sonucunda gerçekleşir. Tanner erkeklerde de pubertal gelişim standartlarını belirlemiştir (1).

1.4. Normal Puberte Zamanlaması

Çocuklarda seksüel maturasyon kompleks nöroendokrin mekanizmaların aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Benzer yaşam koşullarına rağmen puberte zamanlamasındaki belirgin değişiklik, pubertal başlangıçta multifaktöryel etkilerin rol aldığını düşündürmektedir (15).

Pubertal zamanlamayı genetik faktörler düzenler (8, 16). Bunun en iyi göstergesi anne - çocuk, aynı ırktan kişiler ve monozigotik ikizlerde görülen pubertal zamanlama benzerliğidir. Puberte başlangıcının multigenik bir eğilim gösterdiği düşünülmeye karşın, bazı yayınların sonuçları genel popülasyonda puberte başlangıcının belirlenmesinde etkili olan tek gen olabileceğini düşündürmektedir (16).

Genetik faktörler yanında etnik özellikler, beslenme durumu ve yüzyılın eğilimi gibi faktörler puberte başlangıç yaşındaki fizyolojik değişiklikleri etkiler (11, 15, 17). Puberte zamanlamasında yüzyılın değişikliklerinin özellikle beslenme olmak üzere postnatal çevresel faktörler sonucu olduğu düşünülmektedir (18). Yetersiz beslenmenin gecikmiş puberte, daha iyi sağlık ve beslenme durumunun ise erken menarş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19). Geçen yüzyıl boyunca puberte başlangıç yaşı daha iyi sağlık ve beslenme koşulları nedeni ile daha erken yıllara kaymıştır (14, 18, 20, 21). Koşullardaki bu iyileşmenin sosyoekonomik durum ve sağlık bakımındaki düzelmeye eşlik ettiği düşünülmektedir (14, 17, 20). Bununla beraber çevresel stresteki azalma da menarş yaşının öne çekilmesine katkıda bulunmaktadır (17, 19).

Pubertede erkene kaymanın nedenleri arasında başta yaşam koşullarının iyileşmesi gelmektedir. Şişmanlık ve çevresel etmenlerin (göçler, besinlerde bulunan hormonlar, fitoöstrojenler, böcek zehirleri ve diğer kimyasal maddeler) de etkili olabildikleri bildirilmektedir (22).

Pubertal maturasyon zamanlaması beslenme ile yakından ilişkilidir, beslenmedeki pozitif denge erken maturasyon, negatif denge geç maturasyon ile sonuçlanmaktadır (18, 19). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) pubertal zamanlamanın erkene kaymasında beslenmedeki pozitif dengede aşırılık sonucu gelişen hiperinsülinizm ve obesitenin rolünün olduğu düşünülmektedir (18).

Prenatal büyüme ve puberte arasında da belirgin ilişki mevcuttur. Özellikle prenatal büyüme geriliği olup sonradan hiperinsülinemi ve adipoz vücut yapısı ile birlikte büyüme yakalaması yapan kızlarda menarş yaşının erkene çekildiği bilinmektedir (18, 23). Günümüzde puberte yaşının küçülmesinde gestasyonel yaşına göre küçük ve prematüre bebeklerin yaşatılmasının da önemi vardır (23). Menarş yaşındaki bu azalmaya bir başka açıklama da gelişimsel endokrinolojik etkileri olan dikloro-difenil-trikloroetan deriveleri gibi maddelere daha fazla maruziyet ve bunun hipotalamik matürasyonu hızlandırmasıdır (24). ABD'de 1963 ile 1970 yılları arasında yürütülen ulusal "National Health Examination Survey" (NHES) ortalama menarş yaşının 12.75 yıl olduğunu bildirirken 1988 ile 1994 yılları arasında yürütülen "Third National Health and Nutritional Examination Survey" (NHANES III) çalışmasında bu yaşın 12.54'e gerilediği bulunmuştur. Yine aynı dönemler arasında vücut kitle indeksinin yaşa göre %85 persentilin üzerinde saptanmış olması, menarş yaşındaki bu azalmanın rölatif ağırlık ile güçlü ilişki gösterdiği lehine yorumlanmıştır (25). Puberte yaşındaki bu azalmanın kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha belirgin olduğu bulunmuştur (26).

Puberte başlangıcı normal yaş sınırlarında olduğu zaman menarşa kadar geçen pubertal sürenin uzaması ile kompanse edilir. Bu

kompanzasyon menarş yaşının puberte başlangıç yaşına göre daha az varyasyon gösterme nedenini açıklar (27, 28).

Evlalık çocuklarda erken puberte, düşük sosyoekonomik koşullar nedeniyle beslenmede protein ve enerji içeriğinin düşük olduğu ortamdandır, daha dengeli beslenmenin sağlandığı ortamlara geçişle açıklanmıştır (22). Ayrıca besinlerde bulunan östrojen benzeri maddeler (fitoöstrojenler) ve endokrin sistem işlevini etkileyen diğer kimyasal maddelerin erken puberte gelişiminde rolü üzerinde durulmuştur (18, 22). Diyetinde bulunan fitoöstrojenler doğrudan veya dolaylı olarak puberte gelişimini etkilerler; östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek endojen hormon durumuna göre agonist veya antagonist etki yaparlar. Organoklorin pestisitler (DDT) ve bazı izomerleri östrojen agonist veya androjen antagonist etki göstermektedirler (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama menarş yaşının 12,7 yıl olduğu, ortalama adrenarş yaşının 10,5 yıl olduğu saptanmıştır. Bu yaş üzerine ırkın etkisi olduğu bildirilmiş ve zencilerde bu yaşların sırası ile 12,2 ve 8,8 yıl ile daha erken olduğu bulunmuştur. Telarşın başlangıcı için ise ortalama yaş beyazlarda 10,0 yıl, zencilerde 8,9 yıldır. Erkek çocuklarda ise pubertenin başlangıcı ortalama 11,5 yıl iken, adrenarş için ortalama yaş 12 yıldır (4).

Türk çocuklarında puberte sürecine ilişkin çalışmalar çok sınırlıdır. İstanbul'da 1955-60 yılları arasında doğmuş yüksek sosyoekonomik düzey (SED) kız çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı (meme gelişimi) $9,8 \pm 1,3$ yaş, menarş yaşı $12,4 \pm 0,1$ yaş olarak saptanmıştır. 1975-80 yıllarında doğmuş yüksek sosyoekonomik düzey çocuklarına ilişkin bir puberte çalışmasının ilk verileri önceki bulgulardan anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu ilk verilere göre olasılıkla yüksek sosyoekonomik düzeydeki Türk çocuklarında puberte başlangıç yaşı ve gelişimi, birçok Avrupa ülkelerine benzer şekilde son 30-40 yıl içinde değişmemiştir ve bu grup çocuklarda yüzyılın eğilimi olayı durmuştur. Buna karşın, Neyzi ve Onat'ın çalışmalarında İstanbul'da düşük SED çocuklarında menarş yaşı, yüksek gruptan 0,8 - 0,9 yıl ileri bulunmuştur. Yüksek ve düşük SED

çocuklarında menarş yaşında saptanmış bu farklılıklar, düşük SED çocuklarında yaşa göre antropometrik verilerde olduğu gibi puberte gelişiminde de yüzyıl eğiliminin devam etmekte olduğunu düşündürmektedir (22). Ancak Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocuğu kapsayan çalışmalarında menarş yaşı yüksek ve düşük SED gruplar arasında ($12,73 \pm 1,07$ ve $12,87 \pm 1,08$ yaş) anlamlı farklı bulunmamıştır (29). Anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini etkileyen faktörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise farklı sosyoekonomik düzey, beslenme durumu ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla anlamlı ilişkili olduğu saptanmış ancak obez kız çocuklarda bu ilişki gösterilememiştir (30).

1.5. Normal Puberte Zamanlamasında Varyasyonlar

1.5.1. Prematür Adrenarş: Kız çocuklarda meme gelişimi olmaksızın, erkek çocuklarda ise testis ve penis büyümesi olmaksızın pubik kıllanmanın görülmesidir (31, 32). Prematür adrenarşda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın santral aktivasyonu olmamaktadır (33). Prematür adrenarşı olan çocuklarda artmış adrenal hormonlar büyüme atağına neden olur ve artmış vücut yağ oranı erken pubik kıllanma için risk faktörüdür. Prematür adrenarşlı bazı kız çocuklarında insülin rezistansı görülmesi, artmış insülin düzeylerinin obezite ile ilişkili olarak, adrenal androjen üretiminde rol alan adrenal enzimleri uyardığını düşündürmektedir (31).

1.5.2. Prematür Telarş: Prematür telarş izole meme gelişimi ile karakterize, benign bir durumdur (34). Basit prematür telarş pubik kıllanma ve artmış kemik matürasyonu olmadan ortaya çıkan meme gelişimidir (32, 34). Üç yaşın altındaki kız çocuklarda meme gelişiminin (Tanner evre 2) görülmesidir. Bu durumda meme gelişimi hızlı progresyon göstermez ve santral sinir sistemi patolojisi saptanmaz (31). Normal boy ile sonuçlanır ve tedavi gerektirmez (32). Üç yaşından önce prematür telarş saptanan kız çocuklarında gerçek puberte prekoksia dönüşüm gözlenmemekle birlikte bazı

yayınlarında prematür telarştan gerçek erken puberteye kadar olan gelişim spektrumunun birbirinin devamı olduğu düşünölmektedir (31, 32, 34).

Prematür telarş hipotalamo-hipofizer-gonadal aks aktivasyonunun devamının erken evresi olarak değeriendirilmektedir (31). Prematür telarşın muhtemel nedenleri arasında FSH'a bağılı artmış siklik overyan aktivite, fitoöstrojenleri de içeren diyetle artmış östrojen alımı ve dolaşımdaki östrojene karşı artmış meme sensitivitesi yer almaktadır. Prematür telarşlı kız çocukların bazılarında artmış FSH düzeyleri gösterilmiştir (34).

1.6. Obesitenin Puberte Zamanlamasına Etkisi

Artmış vücut yağ kitlesinin kız çocuklarda puberte yaşının erkene kaymış olmasına katkıda bulunduğı düşünölmektedir (21, 22, 28, 31).

Adipositlerde üretilen bir protein olan leptin iştah ve enerji balansında düzenleyici role sahiptir ve dolayısıyla vücut ağırlığının önemli bir düzenleyicisidir (20, 35). Serum leptin seviyesi, vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi ile güçlü korelasyon göstermektedir (20).

Leptin adipoz doku ile hipotalamus arasında bağlayıcı görev yapar, hipotalamusu vücutta üreme fonksiyonlarına izin verecek yeterli enerji depolarının olduğu konusunda bilgilendirir (35). Erken pubertal dönemde serum leptin seviyesi önemli oranda artış göstermektedir (20). Bu nedenle kızlarda artmış leptin düzeylerinin puberte başlangıcını tetikleyen faktörlerden biri olabileceğı düşünölmektedir (20, 35).

Serum leptin düzeyleri pubertal LH, FSH ve östradiol artışından yaklaşık iki-üç yıl daha önce artış göstermektedir (20).

Artmış vücut kitle indeksinin erken maturasyon ile ilişkisi yüzyılın eğilimi olarak değeriendirilmekte ve bu eğilimin zenci ırkda beyaz ırka oranla daha belirgin olması, çevresel faktörlerin puberte zamanlamasında ırk ve genetik faktörlerle etkileşim içinde olduğunu göstermektedir (21, 22). Çevresel faktörler ile genetik faktörler arasındaki etkileşimi açıklamada potansiyel mekanizma leptininin ırklar arası farklılıklar göstermesidir. Pubertenin ilerlemesinde leptin metabolik sinyal olarak görev alır (21).

Çocuklarda diyetle kalori alımının artması ve fiziksel aktivitenin azalmış olması pubertal zamanlamaya olan etkileri dışında puberteye giriş yolunu da değiştirmektedir. Bu durum asenkronik puberte başlangıcına ve pubertal başlangıç bulgularında değişikliğe neden olmaktadır. Pubertal başlangıç bulgusu olarak pubik kıllanma meme gelişiminden daha önce görülebilmektedir (21).

Erkek çocuklarda adiposite ve erken pubertal maturasyon arasında ilişki bulunmamaktadır (21).

İdiyopatik santral puberte prekoksusu olan kızlarda BMI yaşitlarına göre daha yüksek olmasına karşın GnRH düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (10).

Östrojen adult kadınlarda artmış vücut yağ oranı ve yağ dağılımına neden olmaktadır. Fakat erken pubertal dönemde östrojen düzeyinin düşük olması nedeniyle erken pubertal kızların prepubertal akranlarından daha obez olması östrojenle ilişkilendirilememektedir (20).

Adipoz doku androjenlerin östrojene aromatisasyonunda rol oynar ve östrojenler de maturasyonun ilerlemesinden sorumlu olduğu için bu şekilde obesite ve ilerlemiş seksüel maturasyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (13).

1.7. Pubertede İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansında geçici artış normal pubertal gelişimin bir parçasıdır. Daha önceki çalışmalarda da puberte başlangıcı ile birlikte ortaya çıkan insülin direncindeki artışın pubertenin bitişi ile sona erdiği görülmüştür. İnsülin rezistansındaki bu artış vücut kitle indeksi ile güçlü ilişki gösterse de Tanner evre ve cinsiyetten bağımsızdır. Pubertede ortaya çıkan insülin rezistansının, bu dönemde görülen Büyüme hormonu (BH) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) artışı da göz önüne alınarak büyüme hormonu / IGF-I aksı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Plazma IGF-I düzeyleri BH kontrolü altındadır ve BH güçlü insülin antagonizması yapan bir hormondur. Bunu desteklemek üzere, daha önceki yayınlarda IGF-I düzeyleri ile glukoz

ile uyarılan insülin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Puberte süresince IGF-I düzeylerinde insülin direnci ile uyumlu bir artış ve azalma paterni görülür (36). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler (IGFBP) IGF'leri yüksek afinite ile bağlayan 6 protein ailesini kapsar ve IGF bağımlı mekanizmaları regüle eder (36). IGF-I'in temel taşıyıcı proteini olan IGFBP-3 insülin rezistansı ile pozitif yönde korelasyon gösterirken, insülinin inhibe ettiği IGFBP-1 insülin rezistansı ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar da BH/IGF-I aksının pubertedeki geçici fizyolojik insülin rezistansına katkıda bulunduğunu desteklemektedir (36).

Pubertede büyüme hormonu, seks steroid salınımı ve insülin salınımında artış olarak IGF-I ve IGFBP-3 artışına ve büyümeye katkıda bulunur. BH'nun hem anabolik hem diabetojenik etkileri vardır ve pubertedeki IGF-I artışı BH'nun etkilerini dengeleyen bir role sahip olabilir. Hem prepubertal hem pubertal çocuklarda 24 saatlik BH düzeyleri insülin direnci ve insülin sekresyonu ile korelasyon gösterir. Artmış insülin salınımı hepatik IGFBP-1 yapımını azaltarak biyolojik olarak aktif IGF-I'i artırır bu da somatik büyümeyi destekler. Sonuç olarak da insülin, BH, IGF-I ve IGFBP ler hepsi birlikte büyümeyi destekleyici etki yapar (36).

Santral erken pubertede BH salınımı ve serum IGF-I düzeyleri artar. Bu düzeyin GnRH agonist tedavisi ile hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın baskılanması durumunda azaldığı belirlenmiştir. Ancak buna benzer bir etkinin IGFBP-3 ile olup olmadığı net değildir. Bilinmektedir ki IGF-I ve IGFBP-3 ortak regülasyon mekanizmalarına sahiptir ancak seks steroidlerinin bu iki hormonu farklı regüle ettiği düşünülmektedir (37).

Prepubertal çocuklarla karşılaştırıldığında pubertede IGF-I düzeyleri artar ve IGF-I ile IGFBP-3 pozitif korelasyon gösterirken, IGFBP-1 negatif korelasyon gösterir . Aynı zamanda erken pubertede de IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin arttığı, IGFBP-1'in ise azaldığı bildirilmektedir (38).

IGFBP-1 kadın reproduktif fizyolojisinde önemli yere sahip olup, diğer faktörlerle birlikte menstrüel siklus, puberte, ovulasyon, implantasyon ve fetal büyümeyi regüle eder.

IGFBP-1 yapısal olarak ilişkili çözünebilir protein ailesinin ilk üyesidir. Bu proteinler büyüme, apoptoz, metabolizma ve gelişimde önemli rolü olan IGF-I ve IGF-II'nin etkilerini düzenlerler (39).

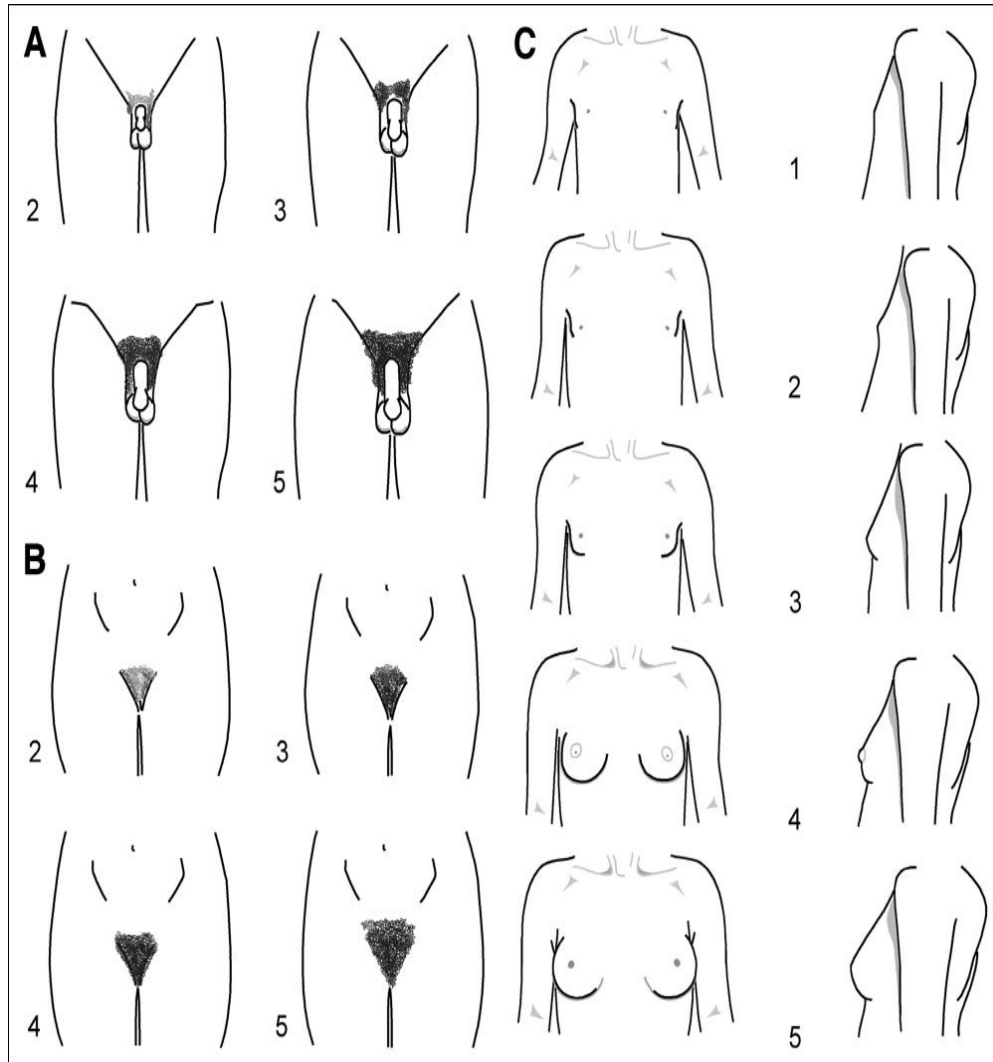
IGFBP-1 serbest serum IGF-I biyoyararlanımını regüler eder, yüksek konsantrasyonda intrauterin büyüme geriliğine katkıda bulunabilir. İnsülin rezistans sendromlarında (polikistik over sendromu gibi) düşük IGFBP-1 konsantrasyonu obesite ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir (39).

Artmış vücut kitle indeksi, artmış insülin ve azalmış IGFBP-1 düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (39).

Obez çocuklarda obez olmayan çocuklara oranla açlık plazma insülin düzeyleri daha yüksektir ve obesiteye bağlı hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin bağımlı olmayan diyabet gibi komplikasyonların önemli bir göstergesidir. Adült obez kişilerde olduğu gibi prepubertal obez çocuklarda ileri yaşlara kadar açlık hiperinsülinemisi görülmeyebilir (40).

IGFBP-1 glukoz regülasyonunda önemli rol oynar ve direkt olarak insülinle regüle olur. İnsülin karaciğerde IGFBP-1 yapımını baskılar. Obez çocuklarda serum IGFBP-1 düzeyleri düşüktür ve serum insülin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir (40).

1.8. Pubertede Cinsel Gelişme Evreleri



Resim 1. A. Erkeklerde pubik kıllanma evreleri B. Kızlarda pubik kıllanma evreleri C. Kızlarda meme gelişim evreleri

Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal puberte evreleri ile pubertedeki fiziksel gelişim tanımlanabilir (4) (Resim 1). Bu evrelemede erkeklerde prepubertal evre 1'de testis volümleri 4 mL altında, testis kalın, rugalı ve immatürdür. Evre 2'de pubiste sert seks steroid bağımlı kıllanma başlar ama az miktardadır ve orta hatta birleşmez. Penis immatürdür ama skrotal incelme ve testisteki büyüme başlar. Evre 3'te pubertal kıllanma orta

hatta birleşir ve penis büyümesi uzunluk başta olmak üzere başlar. Evre 4'de ise pubertal kıllanma artar ve sürekli bir hal alır. Penis hem uzunluk hem kalınlık olarak büyür. Evre 5'de ise tam erişkin gelişim tamamlanır (4) (tablo 1).

Tablo 1. Erkeklerde puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler

Evre	Pubik kıllanma	Eş zamanlı değişiklikler
Erkekler: Genital evre		
1. Prepubertal	Pigmente kıl yok	Testis çapı<2.5 cm
2. Skrotum ve testislerde büyüme başlar, skrotum rengi koyulaşır	Penis kökünde pigmente kıllar başlar	Sesde erken değişiklikler
3. Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder	Koyu renkli kıvrımları artan kıllar orta hatta penis üst kısmına kadar yayılır	Akne, büyüme patlaması, bıyık bölgesinde hafif kıllanma
4. Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penis büyüklüğü artar	Kıllanma artar ama erişkin dağılımından azdır	Testis boyutu 4 cm'e ulaşır
5. Testisler, skrotum ve penis erişkin boyutlarındadır	Erişkin dağılımı, bacak iç kesimi ve daha ilerki bölgelere yayılır	Sakal büyümeye başlar

Kızlarda ise pubik kıllanma evreleri erkeklerinkine benzer. Meme gelişiminde ise evre 1 prepubertal dönemdir. Evre 2’de memede hassas tomurcuklanma başlar. Evre 3’de ise meme dokusunun areolar çap ve inkomplet meme başı dışına taşan meme doku gelişimi olur. Evre 4’de meme konturunun üzerine areolanın sekonder elevasyonu olur ve evre 5’de bu areolar elevasyon çevredeki meme dokusunun düzeyine iner (4) (tablo 2).

Tablo 2. Kızlarda puberte evreleri ve eş zamanlı değişiklikler

Evre	Pubik kıllanma	Eş zamanlı değişiklikler
Kızlar: Meme gelişimi		
1. Prepubertal, papilla elevasyonu	Pigmente kıl yok	
2. Tomurcuklanma, daha geniş areola	Labialar üzerinde seyrek düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar mevcut	Büyüme hızında artış
3. Areola ve meme dokusu büyür	Mons pubise yayılmış, kıvrımları artmış, daha sık kıllar mevcut	Büyüme patlaması
4. Areola ve meme başı meme dokusunun üzerinde ikinci bir çıkıntı oluşturur	Erişkin tipi kıllanmaya yakın, ters bir üçgen alana yayılmıştır, bacak iç kısmına atlamamıştır	Menarş, büyüme hızında azalma
5. Meme dokusu daha büyür, areola geriye çekilir meme kitlesine katılır	Erişkin kıllanmadır. Bacak iç kısmına atlamıştır	

2. ERKEN PUBERTE

2.1. Erken Pubertenin Tanımı

Gerçek puberte prekoks kızlarda sekiz, erkeklerde dokuz yaşından önce Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktive olması olarak tanımlanır (10, 41, 42, 43, 44). Bir başka deyişle kızlarda medyan Tanner evre 2 meme gelişim evresine giriş yaşı dokuz yıldır ve sekiz yaştan önce meme gelişimi başlaması kızların ancak %10'unda görülür (14). Erken puberte, pubertal değişikliklerin başlaması, hızlı büyüme, iskelet matürasyon hızında artış ile karakterizedir (41). Bu tanımlamalar göz önüne alınarak ve kızların küçük de olsa bir kısmında meme gelişiminin sekiz yaşından önce başladığının belirlenmiş olması, erken puberte tanımında yaşı tek başına kullanılmasını engeller (14). Özellikle santral puberte prekoks tanısı konması için pubertenin başlangıç ve ilerlemesinin erken olması yanında pubertal gonadotropin salınımının saptanması, büyüme ve iskelet matürasyonunun erken ve yaşa göre hızlı olması gereklidir (14, 32).

En sık erken puberte tanımı pubertenin kızlarda 8 yaşından önce, erkeklerde 9 yaşından önce başlamasıdır (2, 32, 44).

2.2. Erken Pubertenin Etiyolojik Sınıflandırılması

Erken puberte gerçek (GnRH-bağımlı) erken puberte ya da periferik (GnRH-bağımsız) erken puberte olarak sınıflandırılmaktadır (2, 32). GnRH bağımlı erken puberte daha sık görülmektedir (45).

Erken puberte kız çocuklarda erkek çocuklara oranla daha sık görülmektedir (7, 31, 42). Daha sıklıkla her iki cinsiyette de idiyopatik olan bu durum, erkeklerde kızlara göre daha sık olarak nörojenik kökenlidir (31, 41, 42). Santral puberte prekoks kızlarda çoğunlukla idiyopatik kökenlidir (34). Santral puberte prekoks olan erkeklerde idiyopatik santral puberte prekoks sıklığı %30–50 iken, kızlarda %80-95'lerdedir (10, 32).

2.2.1. Santral Erken Puberte

Santral puberte prekoks insidansı 1:5000–1:10000 arasında değişen, nadir görülen bir hastalıktır. Santral puberte prekoksda cinsiyet dağılımı ise kızlarda erkeklere oranla üç kat daha fazladır (2).

Santral erken puberte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu ve erken gonadarş ile olur (5, 32, 33, 41). Organik santral puberte prekoks riski erkeklerde kızlardan daha fazladır (2, 7).

Santral erken pubertede kızlarda genellikle erken meme gelişimi görülür ancak pubik kıllanma ve menarş ile de kendini gösterebilir. Erkeklerde ise simetrik olarak testis volümünde artış ve testosterona maruziyet ile ilgili bulgular ortaya çıkar (5).

Santral puberte prekoks santral sinir sistemi lezyonu ile ilişkili olduğunda organik nedenli olarak tanımlanırken, kranial görüntüleme patoloji saptanmayan durumlarda idiyopatik olarak sınıflandırılır (10, 44).

1- İdiopatik

2- Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Hipotalamik hamartomlar konjenital, non-neoplastik, tümör benzeri lezyonlardır. Genellikle beyin tabanında, üçüncü ventrikül tabanında mamiller cisimcikler ya da tüber sineryum komşuluğunda lokalizedir (2). Hipotalamik hamartomlara bağlı erken puberte, konjenital lezyonlar olmaları nedeniyle sıklıkla oldukça erken yaşlarda ortaya çıkar, bazı durumlarda doğumda bile erken puberte bulgusu verirler (2, 45).

Hamartomlar dışında astrositom, gliom, germinomlar da santral puberte prekoks neden olabilen santral sinir sistemi tümörleridir (5).

3- Diğer Santral Puberte Prekoks Nedenleri

Santral sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, radyasyon, kemoterapi ve cerrahi nedenler de santral puberte prekoks nedeni olabilir. Bunlarla birlikte anatomik santral sistemi malformasyonlarından araknoid ve suprasellar kistler, septooptik displazi, hidrosefali ve boş sella sendromu da puberte prekoks nedenleri arasında yer alır (5).

4- *Periferik Puberte Prekoksa Sekonder (GnRH'dan bağımsız):*

Seks steroidlerine uzun dönem maruziyet artmış büyüme hızı, hızlanmış kemik yaşı gelişimi, puberte başlangıcı için gerekli hipotalamik merkezlerin maturasyonuna neden olmaktadır. Primer hastalığın tedavisi seks steroidlerinin seviyesini azaltarak, feedback sistem ile hipotalamik GnRH puls jeneratörü aktive eder. Bu gruptaki en önemli hastalık Konjenital adrenal hiperplazidir (2).

Primer GnRH bağımsız pubertenin seyrinde, tedavisi sonrası vakaların çoğunda sekonder santral puberte prekoks gelişir (2).

2.2.2. Periferik Erken Puberte

Periferik erken puberte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın bağımsızdır ve nedenleri arasında gonadal, adrenal, ektopik veya ekzojen hormon yapımı yer alır (5, 32, 33). Adrenal nedenler konjenital adrenal hiperplazi ve tümörleri içerir. Gonadal nedenler arasında McCune Albright sendromu, ailevi erken puberte ve tümörler yer alır (32). Ektopik nedenler, human koryonik gonadotropin salgılayan koryokarsinom, disgerminom, hepatoblastom, koryoepitelyom, teratom, gonadoblastom gibi tümörleri içerir (5, 32). Hipotiroidi de GnRH'dan bağımsız erken puberte nedeni olabilir (32).

2.3. Erken Pubertede Klinik Bulgular

Erken pubertenin klinik bulguları etiyolojiye göre değişkenlik gösterir. Organik nedenli santral puberte prekoks erken yaşta bulgu vermesine karşın görüntüleme yapmaksızın etiyolojinin belirlenmesi olası değildir.

Cinsiyet puberte prekokssta prognozu etkileyen bir faktördür. Erkeklerde tüm santral puberte prekokslar hızlı ilerlerken kızlarda organik nedenli santral puberte prekoks hızlı ilerler ancak idiyopatik olanlar daha yavaş ilerleyicidir. İdiyopatik santral puberte prekoks olan kızların çoğunluğunda BMI yaşlarına göre yüksektir (10).

2.4. Erken Pubertede Laboratuvar Bulguları

Pubertenin fiziksel değişiklikleri hipotalamo-hipofizer-gonadal aksının kontrolü altındadır. Bu aksının aktivitesi pubertenin başlangıcı ile artar ve bu da gonadotropin (LH, FSH) spontan puls salınımlarının artmış sayı ve amplitüdü ve GnRH uyarısına artmış pik LH ve FSH düzeyleri ile karakterizedir (32).

Erken pubertesi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 17hidroksiprogesteron (17OHP) düzeylerinde belirgin artış saptandığı rapor edilmektedir (41). 17hidroksiprogesterondaki bu yüksekliğin hem bazal durumda hem de ACTH uyarı testlerine yanıtta belirgin olduğu saptanmıştır (41).

Erken ya da fazla adrenarşa sekonder olarak erken pubarşı olan kızlar özellikle düşük doğum ağırlığına sahip iseler hiperinsülinemik olma eğilimindedirler (27). Bu hiperinsülineminin göstergesi düşük IGFBP-1 ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde düşüş ile kendini gösterir ve buna eşlik eden santral obesite bulunur (27).

2.5. Erken Pubertede Pelvik Ultrasonografi Bulguları

Hem yenidoğan hem de çocukluk döneminde kadın pelvisini incelemede ultrasonografi (USG) hızlı, kesin ve noninvazif bir yöntem olmuştur (46). Pediatrik pelvik USG, mesanedeki sıvıyı ultrason penceresi olarak kullanarak yapılır. Bu sıvı pelvisin sınırları dışındaki hava dolu bağırsak segmentlerinin yerini değiştirmek için kullanılır (47). Tüm yayınlarda çocukluk çağı boyunca uterus ve overlerde sürekli hafif bir büyüme olduğu belirtilirken puberte sırası ve sonrasında tüm organlarda belirgin büyüme olur (46). Ortalama pelvik USG değerleri (uterus boyu, uterus volümü, uterin fundo-servikal oran, over boyutları ve volümü) prepubertal ve pubertal kızlarda belirgin farklılık gösterse de yaşı aralığı ve pubertal evreye göre analiz edildiğinde ölçüm aralıklarının çakıştığı görülmüştür. Bu nedenle de tam sınır değerleri belirlemek olası değildir. Overler stromal komponenti

doğumdan erişkine kadar az değişen ve gonadotropin bağımlı folliküler komponenti olan dinamik organlardır. Puberte öncesinde mikrokistik görünümdeki overlerde folliküller küçük nonekojenik yapılar olarak görülür ancak gonadotropin pulsatilitesi olan pubertede herhangi bir sekonder seks karakteri ortaya çıkmadan önce overlerde 4–9 mmlik birkaç adet follikülün olduğu “megalokistik” ya da “multikistik” görünüm olur. Bu görünümün normal fizyolojik pubertedeki gonadotropin pulsatilitesine bağlı olduğu düşünölmektedir (46).

Prepubertal dönemde belirlenen maksimum ölçümler uterus boyu için 4 cm, over volümü için 2 mL olarak rapor edilmektedir. Fundo-servikal oran ise yaşamın ilk iki yılında >1 iken orta-çocukluk dönemine doğru <1'e geriler. Puberte ile birlikte oranın tekrar >1'e yükseldiği görölmektedir (46).

Prepubertal dönemde uterus boyutları küçük olmakla birlikte uterus ve serviks ayrımı yoktur. Tüböler konfigurasyonu vardır. Uzunluk 2,5–4 cmdir ve kalınlık 10 mm'i aşmaz (48).

Pubertal dönemde armut biçiminde uterus görülür. Fundusun anteroposterior çapı serviksten daha büyüktür (47). Boyutları yaklaşık 5–8 cm uzunluk, 3 cm genişlik ve 1,5 cm kalınlıktır (48).

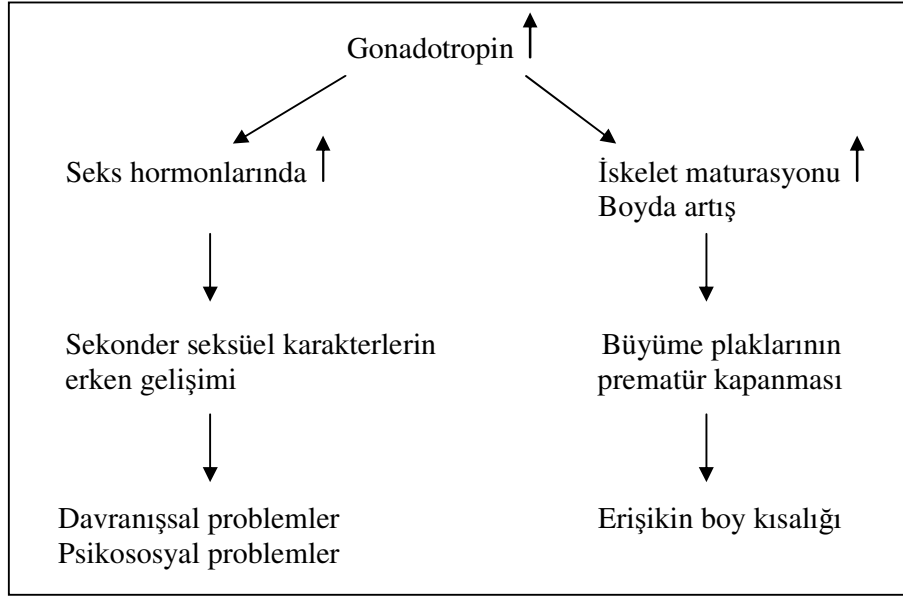
Pelvik USG değişiklikleri olarak 1–6.99 yaş arasında genelde overlerde homojen patern olduğu, nadiren mikrokistik patern göröldüğü rapor edilmektedir (46, 47). Yedi yaşından sonra ise nadiren makrokistik patern görölmekle birlikte çoğunlukla mikrokistik patern hakimiyeti olmaktadır. Prepubertal kızlar ile pubertedeki kızlar arasındaki bu fark multikistik paternin sekonder seks karakterlerinin ortaya çıkışının öncölüğünde olduğu lehine yorumlanmaktadır. Multikistik ve makrokistik patern genellikle meme gelişim evresi 3 ve 4 ile birlikte görünmektedir ve nadiren de izole kistler olmaktadır. Pelvik USG parametreleri ile pubertel meme gelişim evresi arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Ayrıca over boyutundaki artışın, pubik ya da aksiller kıllanmadan bağımsız olarak meme gelişim evresi 2 veya üstüne ulaşılması ile korele olduğu bildirilmektedir (46).

Ancak yine de USG'inin güvenilirliği yapan kişinin deneyimi ve kesinliğine dayanmaktadır (46).

2.6. Erken Pubertenin Sonuçları

Pubertal dönemde pubertenin ilk bulgusu olarak pubik kıllanmadan önce meme gelişimi başlayan kızlarda vücut yağ oranının daha fazla olması aromataz aktivitesi, adiposite ve östrojen üretimi arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir (21). Adipositlerde bulunan aromataz enzimi androjenleri östrojene dönüştürmektedir. Postmenopozal obez kadınlarda artmış meme kanseri etyolojisinde aromataz enzimiyle gerçekleşen bu periferik dönüşümün etkisinin olduğu düşünülmektedir (36).

Hipotalamo-hipozer-gonadal aksın erken aktivasyonu gonadal steroidlerin normal zamanından daha erken artışına neden olur (43). Epifiz füzyonu, östrojen bağımlıdır (5). Gonadal steroidlerin erken artışı da lineer büyümeyi ve kemik maturasyonunu hızlandırarak, final boyun daha kısa olmasına neden olmaktadır (43). Daha erken somptomatik olan çocuklarda ve daha kısa süreli prepubertal büyüme dönemleri olan kişilerde boy kısalığı daha belirgin olur (5). Santral erken pubertesi olan erkek çocukların GnRH analogları ile tedavisi final boy artışını sağlamaktadır. Santral puberte prekokslu kızlarda GnRH analogları ile hipofizer-gonadal aksın baskılanmasının kemik mineral dansitesini azaltabileceği gösterilmişken, santral puberte prekokslu erkek çocuklarda bu konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ancak erişkin erkeklerde GnRH tedavisinin kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (44).



Resim 2. Santral puberte prekoks

Erken pubertenin getirdiği psikolojik stres de puberte prekoksun sonuçları arasında sayılabilir ve çocuğun psikolojik gelişimini etkileyebilir (resim 2). Genellikle bulgu olmamasına karşın kızlarda depresyon ve anksiyete sıklığının da arttığını gösteren yayınlar vardır (5).

3. İnhibin B ve Puberte

İnhibin FSH etkisi altında başlıca gonadlarda üretilen, hipofizer FSH'ın geri dönüşüm regülasyonunda görev alan glikopeptid hormondur (49).

Biyoaktif inhibin en az iki farklı formda bulunan dimerik bir glikoproteindir: α subunit disülfid bağı ile βA subunitesine (inhibin A) veya βB subunitesine (inhibin B) bağlanmaktadır (49, 50, 51). α subunitesinin mRNA'sı her boyuttaki follikülün granüloza hücresi tarafından salgılanır. Dolaşımda bol miktarda bulunan serbest α subunitesinin FSH üzerine inhibitör etkileri yoktur ve hem gonadlardan hem de ekstragonadal yerlerden salgılanır (52). βB subunitesinin mRNA'sı ise küçük antral folliküllerde belirgindir. Bununla beraber, βA subunitesinin mRNA'sı büyük folliküller ve

korpus luteumda eksprese olur (50). Tüm kadınlarda dolaşımdaki dimerik inhibin B küçük antral folliküllerdeki granüloza hücrelerinden FSH etkisi ile yapılır ve menstrual siklusun erken folliküler fazında pik yapar (34, 49, 50). İnhibin A ise erken folliküler evrede çok düşükken, geç folliküler evrede artar ve luteal evrede pik yapar (49, 50). Bu nedenle de inhibin A'nın daha çok büyük folliküllerin ve korpus luteumun ürünü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle her iki inhibin de follikül gelişiminin FSH bağımlı evrelerinin iyi birer göstergesidir ve rölatif follikül boyutu hakkında fikir verebilir (50).

Erkeklerde ise İnhibin B başlıca testis sertoli hücreleri tarafından FSH etkisi altında üretilirken, İnhibin A sirkülasyonda ölçülebilir düzeyde bulunmaz (49, 51, 52). İnhibin B FSH'un geri dönüşüm regülasyonunda rol alır (51). Daha önce de belirtildiği gibi erkeklerde dominant inhibin yapım yeri Sertoli hücreleridir (52, 53). Sertoli hücre kültürlerinden primer olarak dimerik inhibin B salgınır ve bunun miktarı ortama germ hücre eklenmesi ile artar. Her ne kadar germ hücrelerin inhibin B düzeylerine etkisi olsa da bu düzeyler direkt olarak Sertoli hücre sayısı ile ilişkilidir. İnhibin B'nin diğer testiküler hücreler tarafından da yapılması olasıdır. Hem α , hem de β B subunitelerinin Leydig hücrelerinde de olduğu ve Leydig hücrelerinin aktif inhibin B salgıladığı gösterilmiştir (52).

İnhibin düzeylerinin ölçülmesi, testis fonksiyon ve kontrolünün izlenmesine olanak sağlamıştır (52).

Erkeklerde pubertenin erken evrelerinde inhibin B plazma konsantrasyonunda progresif artış gözlenmektedir. Puberte başlangıcında testeosteron ve inhibin B düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (49).

Pubertede testis büyümesi saptanmadan daha önce testiküler inhibin B üretimi artmaktadır böylece inhibin B'nin testiküler fonksiyonlar açısından geç prepubertede veya pubertenin oldukça erken dönemlerinde testosterona göre daha sensitif bir gösterge olduğu düşünülmektedir (49, 51).

Puberte öncesinde ve pubertede İnhibin B kızlarda erkeklerden oldukça düşük düzeydedir. İnhibin A düzeyi ise her zaman inhibin B düzeyinden çok daha düşüktür (49).

Geç prepubertal, erken pubertal dönemde ve puberte bozukluklarında erkeklerde inhibin B, kızlarda ise inhibin A ve B düzeylerinin ölçümü gonadal durumu değerlendirmede sensitif bir göstergedir (49).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Bu çalışmada Manisa İl merkezine bağlı sekiz ilköğretim okulunda bir, iki ve üçüncü sınıflarda okuyan yaşları 6 ile 11 arasında değişen 803 çocuk (359 kız, 444 erkek) tarandı.

Çalışma Planı

Araştırmanın yapılması için Manisa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden izin belgesi ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. Çalışma dahilinde toplam sekiz okuldan epidemiyolojik yöntemler ile belirlenen 803 çocuğun antropometrik ölçümleri ve puberte sınıflandırması yapıldı. Erken puberte saptanmış olan çocuklar arasından rastgele belirlenen 20 kız, 20 erkek çocuğun kemik yaşı belirlendi; östrodiol, serbest testosteron, total testosteron, inhibin B, IGFBP-1, insülin, 17-OHP düzeyleri ölçüldü. Bununla birlikte kızlara over ve uterus boyutlarının belirlenmesi için pelvik USG, erkek çocuklara testis volümlerinin belirlenmesi için skrotal USG yapıldı. Benzer şekilde erken pubertesi olmayan rastgele belirlenmiş 20 kız 20 erkek çocukta da aynı ölçümler yinelendi. Hormonal ve biyokimyasal incelemeler için açlık kan örnekleri alındı.

Örneklem Seçimi

Araştırmanın yapılacağı evren yerleşim yeri, yaş açısından farklı büyüklüğe ve özelliğe sahip olduğu için tabakalı rastgele örnek seçim yöntemi kullanıldı.

Araştırma için örnek büyüklüğü hesaplamaları Epi Info 2000 programında yapıldı ve konu ile ilgili daha önce yapılmış bir prevalans

çalışması olmadığından prevalans % 50 olarak alındı. %99 güven aralığı ile ve % 5 hata payı ile evreni oluşturan 13568 öğrenciden Manisa İl Merkez İlköğretim okulları bir, iki ve üçüncü sınıflarından toplam 633 öğrenciden oluşan bir minimum örnek büyüklüğü elde edildi. Araştırmaya alınacak okullar tabakalı-rastgele örneklem yöntemi kullanılarak belirlendi. Belirlenen örnek büyüklüğü üzerinde erken puberte taraması yapılarak saptanan olgulardan maliyetin sınırlı tutulabilmesi gerekçesi ile randomize sayılar tablosu kullanılarak basit rastgele seçim ile 40 olgu (20 kız, 20 erkek) ve 40 (20 kız, 20 erkek) kontrol alındı.

Rastgele seçilen İlköğretim okulları ziyaret edilerek çalışmaya dahil edilecek öğrenciler belirlendi ve öğrencilere yapılacak olan muayene ve tetkikler hakkında bilgi verildi. Tarama sonrası çalışmaya alınacak çocukların ev telefon numaraları alındı. Evlerine telefon edilerek yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve ebeveyni ile birlikte hastaneye davet edildi.

Antropometrik Ölçümler

Tarama sırasında çocukların boyları Harpenden stadiometresi ile ölçüldü. Vücut ağırlığı 0,1 kg'a hassas terazi ile değerlendirildi. Her olgunun boy standart deviasyon skoru (boy SDS), ağırlık standart deviasyon skoru (VA SDS), vücut kitle indeksi (BMI), vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru (BMI SDS) belirlendi.

$BMI = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Puberte Değerlendirmesi

Olguların pubertal gelişimleri erkeklerde pubik kıllanma, kızlarda meme gelişimi esas alınarak aynı doktor tarafından Tanner evrelemesine göre yapıldı.

Estradiol Düzeylerinin Ölçümü

Olguların Estradiol düzeyleri; Roche Modular Analytics E170 cihazı ve electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) metodu ile ticari kitlerle

(Roche diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı.

Estradiol kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 35,4 pg/ml için %3,3, 70,0 pg/ml için % 2,2, 127 pg/ml için %1,7, 1276 pg/ml için %2,0, 3715 pg/ml için % 3,0, 92,2 pg/ml için %1,8, 340 pg/ml için %1,4 olarak hesaplandı. Estradiol kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 32,7 pg/ml için %4,7, 67,9 pg/ml için % 3,3, 129 pg/ml için %2,5, 1279 pg/ml için %2,2, 3525 pg/ml için % 2,6, 91,3 pg/ml için %4,9, 345 pg/ml için %2,6 olarak hesaplandı.

Free Testosteron Düzeylerinin Ölçümü

Free Testosterone düzeyleri; Radioimmunoassay (RIA) metodu ile ticari kitlerle (Diagnostic System Laboratories, Inc. Texas 77598-4217 USA) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. Free Testosterone kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 1,87 pg/ml için %6,2, 16,60 pg/ml için % 3,7, 28,53 pg/ml için %5,2 olarak hesaplandı. Free Testosterone kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 3,71 pg/ml için %9,7, 18,01 pg/ml için % 7,9, 34,02 pg/ml için %7,3 olarak hesaplandı.

17 α -OH Progesteron Düzeylerinin Ölçümü

17 α -OH Progesteron düzeyleri; Radioimmunoassay (RIA) metodu ile ticari kitlerle (Diagnostic System Laboratories, Inc. Texas 77598-4217 USA) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. 17 α -OH Progesterone kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 1,18 ng/ml için %9,3, 4,67 ng/ml için % 8,1, 9,08 ng/ml için %9,5 olarak hesaplandı. 17 α -OH Progesterone kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 1,13 ng/ml için %9,7, 4,77 ng/ml için % 6,3, 9,43 ng/ml için %10,8 olarak hesaplandı.

Inhibin B Düzeylerinin Ölçümü

Inhibin B düzeyleri; Radioimmunoassay (RIA) metodu ile ticari kitlerle (Diagnostic System Laboratories, Inc. Texas 77598-4217 USA) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. Inhibin B kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 69 pg/ml için %3,5, 274 pg/ml için %4,6 , 472 pg/ml için %5,6 olarak hesaplandı. İnhibin B kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 50,1 pg/ml için %7,6, 188,4 pg/ml için %6,3 , 355 pg/ml için %6,2 olarak hesaplandı.

Total IGFBP-1 Düzeylerinin Ölçümü

Total IGFBP-1 düzeyleri; Radioimmunoassay (RIA) metodu ile ticari kitlerle (Diagnostic System Laboratories, Inc. Texas 77598-4217 USA) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. Total IGFBP-1 kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 7,86 ng/ml için %4,6, 31,16 ng/ml için %2,5 , 106,57 ng/ml için %1,7 olarak hesaplandı. Total IGFBP-1 kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 7,5 ng/ml için %7,6 , 30,48 ng/ml için %6,8 , 100,92 ng/ml için %6,2 olarak hesaplandı.

Testosteron Düzeylerinin Ölçümü

Testosteron düzeyleri; Roche Modular Analytics E170 cihazı ve electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) metodu ile ticari kitlerle (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. Testosteron kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 0,24 ng/ml için %4,6, 2,75 ng/ml için %1,4, 7,01 ng/ml için %1,1, 6,2 ng/ml için %0,9, 1,95 ng/ml için %1,7 olarak hesaplandı. Testosteron kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 0,018 ng/ml için %7,4, 0,061 ng/ml için %2,2, 0,409 ng/ml için %1,7, 0,337 ng/ml için %1,6, 0,174 ng/ml için %2,6 olarak hesaplandı.

İnsülin Düzeylerinin Ölçümü

İnsülin düzeyleri; Siemens IMMULITE 2000 Analyzer cihazı ve chemiluminescent immunometric assay metodu ile ticari kitlerle (Siemens

Medical Solutions Diagnostics Limited Llanberis, United Kingdom) üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışıldı. İnsulin kitine ait intra-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 7,67 µIU/ml için %5,5, 12,5 µIU/ml için % 4,0, 17,2 µIU/ml için %3,3, 26,4 µIU/ml için %3,9, 100 µIU/ml için % 3,8, 291 µIU/ml için %3,7, olarak hesaplandı. İnsulin kitine ait inter-assay varyasyon katsayısı (%CV) değerleri; 7,67 µIU/ml için %7,3, 12,5 µIU/ml için % 4,9, 17,2 µIU/ml için %4,1, 26,4 µIU/ml için %5,0, 100 µIU/ml için % 4,2, 291 µIU/ml için %5,3 olarak hesaplandı.

Kemik Yaşının Belirlenmesi

Çalışmaya alınan çocukların kemik yaşını belirlemek üzere sol el bilek grafileri çekildi ve kemik yaşları Greulich ve Pyle atlasına göre belirlendi.

Ultrasonografik Ölçümler

Çalışmaya alınan kız olguların over, uterus boyutlarını ve overdeki follikül kistlerini belirlemek üzere 40 kız olgunun (20 erken puberte saptanan, 20 kontrol) Siemens-Sonoline (G-5D) ultrasonografi cihazı ve 2-5MHz, konvex multifokal transducer kullanılarak pelvik ultrasonografisi çekildi.

Çalışmaya alınan erkek çocukların testis volümlerini belirlemek üzere 40 erkek olgunun (20 erken puberte saptanan, 20 kontrol) Siemens-Sonoline (G-5D) ultrasonografi cihazı ve 5-10MHz, lineer transducer kullanılarak skrotal ultrasonografisi çekildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak bildirildi. Ortalamalar arasındaki farkı analiz etmek için student's t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyonlar Pearson's korelasyon test ile belirlendi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya Alınan Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

Bu çalışmada Manisa Merkez İlköğretim okullarında bir, iki ve üçüncü sınıflarda okuyan 803 çocuk erken puberte sıklığının belirlenmesi açısından tarandı. Çalışmaya Manisa İl Merkezindeki beş ilköğretim okulunda ve merkeze bağlı dört köy okulunda okuyan çocuklar alındı. Çalışmaya katılan çocukların %77,3'ü kent merkez mahallelerindeki okullarda, %22,7'si ise kırsal bölge okullarında okumaktaydı. Bu okullardan çocukların % 31'i ilkokul birinci sınıfta, % 35'i ikinci sınıfta, % 34'ü üçüncü sınıfta okumaktaydı. Çocukların 359'u kız (% 44,7), 444'ü ise (%55,3) erkek idi .

İlkokul birinci sınıf öğrencilerinin yaş ortalaması 6.93 ± 0.39 , ikinci sınıf öğrencilerin 7.89 ± 0.29 ve üçüncü sınıfa devam eden öğrencilerin yaş ortalaması 8.95 ± 0.41 olarak belirlendi.

Çocukların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde, annelerin daha çoğunun %58,7 ile ilkokul mezunu ve altı düzeyde, % 41,2'sinin ortaokul mezunu ve üstü düzeyde olduğu görüldü (tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan çocukların anne eğitim düzeyleri

Anne eğitimi	n	%
Okuryazar değil	31	3.9
Okuryazar	5	0.6
İlkokul mezunu	435	54.3
Ortaokul mezunu	65	8.1
Lise mezunu	207	25.8
Yüksekokul mezunu	27	3.4
Üniversite mezunu	31	3.9
Toplam	801	100

Çalışmaya katılan çocukların anne mesleklerinin değerlendirilmesinde annelerin % 81,7'sinin ev hanımı olduğu, %17,7'sinin ise çalıştığı belirlendi (tablo4).

Tablo 4. Çalışmaya katılan çocukların anne meslekleri

Anne mesleği	n	%
Ev hanımı	656	81.7
Çalışıyor	142	17.7
Emekli	5	0.6
Toplam	803	100

Çalışmaya katılan çocukların babalarının %41,1'inin eğitiminin ilkokul mezunu ve altı, %58,9'unun ortaokul mezunu ve üstü olduğu görüldü (tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan çocukların baba eğitim düzeyleri

Baba eğitimi	n	%
Okuryazar değil	2	0.3
Okuryazar	20	2.5
İlkokul mezunu	306	38.3
Ortaokul mezunu	111	13.9
Lise mezunu	226	28.3
Yüksekokul mezunu	55	6.9
Üniversite mezunu	79	9.9
Toplam	799	100

Baba mesleklerine bakıldığında %51,3'ünün üst sosyal sınıfta (işveren, yüksek eğitilmiş serbest, esnaf, memur-büro çalışanı, emekli) olduğu, %48,7'sinin alt sosyal sınıfta (niteliksiz işçi, işsiz) olduğu belirlendi (tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya katılan çocukların baba meslekleri

Baba mesleği	n	%
Alt sosyal sınıf	390	48.7
Üst sosyal sınıf	411	51.3
Toplam	801	100

Çalışmaya Alınan Çocukların Antropometrik Özellikleri

Puberte evresi 1 olan kız çocukların yaş ortalaması 7.82 ± 0.85 , evre 2 kız çocukların yaş ortalaması ise 8.67 ± 0.65 saptandı. Evre 1 erkek çocukların yaş ortalaması 7.94 ± 0.89 , evre 2 erkek çocukların ise 8.40 ± 0.98 idi (tablo 7).

Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet ve puberte evrelerine göre antropometrik ölçümlerinin ortalamaları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çocukların cinsiyet ve puberte evrelerine göre antropometrik ölçümleri

Tanner evre	N	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Ağırlık SDS	Boy (cm)	Boy SDS	BMI (kg/m²)	BMI SDS
Kız								
Evre 1	320	7.82±0.85	25.19±4.96	-0.17±1.01	121.49±6.42	-0.41±0.93	16.93±2.20	0.35±0.93
Evre 2	39	8.67±0.65	28.37±4.73	0.01±0.86	127.99±6.25	-0.12±0.93	17.25±2.04	0.36±0.84
Erkek								
Evre 1	403	7.94±0.89	27.16±5.61	0.24±1.06	124.27±7.26	-0.24±1.00	17.43±2.22	0.79±0.94
Evre 2	41	8.40±0.98	28.77±6.02	0.28±1.22	127.70±6.60	-0.09±1.09	17.49±2.42	0.69±1.11

Çalışmaya Alınan Çocuklarda Erken Puberte Sıklığı

Çalışmaya katılan tüm çocukların Tanner puberte gelişim evrelemesine göre değerlendirilmesinde erken puberte sıklığı % 10 olarak belirlendi. Cinsiyete göre puberte evrelerinin değerlendirilmesinde ise kız çocuklarda erken puberte sıklığı (%10,9) erkek çocuklardan (%9,2) daha yüksek bulundu (tablo 8).

Tablo 8. Çocukların cinsiyete göre Tanner puberte evre sıklıkları (%)

	Evre 1	Evre 2	Toplam
Kız	320 (%89,1)	39 (%10,9)	359 (%100)
Erkek	403(%90,8)	41 (%9,2)	444 (%100)
Toplam	723 (%90)	80 (%10)	803 (%100)

*Yüzdeler satır yüzdesidir.

Anne-baba Eğitim ve Meslek Gruplarına Göre Erken Puberte Sıklığı

Anne mesleklerine göre puberte evreleri karşılaştırıldığında erken puberte sıklığı çalışan anne çocuklarında (%17,6), çalışmayan anne (ev hanımı ve emekli) çocuklarından (% 8,3) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (tablo 9).

Tablo 9. Anne mesleklerine göre erken puberte sıklıkları

Anne mesleği	Puberte evresi		Toplam
	Evre 1	Evre 2	
Çalışan anne			
n	117	25	142
%	82.4	17.6	100
Evhanımı + emekli			
n	606	55	661
%	91.7	8.3	100
Toplam			
n	723	80	803
%	90	10	100

Anne eğitim düzeylerine göre puberte evreleri karşılaştırıldığında erken puberte sıklığının ortaokul ve üstü eğitime sahip anne çocuklarında (%13,6), ilkokul mezunu ve altı eğitime sahip anne çocuklarından (% 7,4) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.04$) (tablo 10).

Tablo 10. Anne eğitim düzeylerine göre erken puberte sıklıkları

Anne eğitimi	Puberte evresi		P
	Evre 1	Evre 2	
İlkokul mezunu ve altı			
n	436	35	0.04
%	92.6	7.4	
Ortaokul mezunu ve üstü			
n	285	45	0.04
%	86.4	13.6	
Toplam			
n	721	80	801
%	90	10	100

Baba mesleklerine göre üst sosyal sınıfa sahip çocuklar ile alt sosyal sınıfa sahip çocuklarda erken puberte sıklığı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 11).

Tablo 11. Baba mesleklerine göre erken puberte sıklıkları

Baba mesleği	Puberte evresi		Toplam
	Evre 1	Evre 2	
Üst sosyal sınıf			
n	369	42	411
%	89.8	10.2	100
Alt sosyal sınıf			
n	352	38	390
%	90.3	9.7	100
Toplam			
n	721	80	801
%	90	10	100

Baba eğitim düzeylerine göre erken puberte sıklığı babası ortaokul ve üstü eğitime sahip çocuklarda, ilkokul mezunu ve altı eğitime sahip çocuklardan daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (tablo 12).

Tablo 12. Baba eğitim düzeylerine göre erken puberte oranları

Baba eğitimi	Puberte evresi		Toplam
	Evre 1	Evre 2	
İlkokul mezunu ve altı			
Sayı	298	30	328
%	90.9	9.1	100
Ortaokul mezunu ve üstü			
Sayı	421	50	330
%	89.4	10.6	100
Toplam			
Sayı	719	80	799
%	90	10	100

Puberte Evrelerinde Antropometrik Özelliklerin Karşılaştırılması

Taramaya alınan çocukların kilo ve boy ortalamaları evre 2'de, evre 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). VA SDS, BMI, BMI SDS ve Boy SDS açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)(tablo 13).

Tablo 13. Puberte evrelerinde antropometrik ölçümlerin ortalamaları

	Tanner evre	N	Ortalama± sd	p
Kilo (kg)	Evre 1	723	26.29±5.42	0.00
	Evre 2	80	28.58±5.40*	
VA SDS	Evre 1	723	0.06±1.06	0.49
	Evre 2	80	0.15±1.06	
Boy (cm)	Evre 1	723	123.04±7.03	0.00
	Evre 2	80	127.84±6.39	
Boy SDS	Evre 1	723	-0.32±0.98	0.07
	Evre 2	80	-0.10±1.01	
BMI (kg/m²)	Evre 1	723	17.21±2.22	0.54
	Evre 2	80	17.37±2.23	
BMI SDS	Evre 1	723	0.60±0.96	0.54
	Evre 2	80	0.53±1.00	

Puberte Evrelerinde Ortalama Testis Hacimleri

Erkek çocuklarda ortalama sağ ve sol testis hacimleri evre 2'de evre 1'den yüksekti ($p<0.05$) (tablo 14).

Tablo 14. Puberte evrelerinde ortalama testis hacimleri

			p
Sağ testis hacmi (ml)	Evre 1	1.91± 0.63	0.00
	Evre 2	2.76 ± 1.20	
Sol testis hacmi (ml)	Evre 1	1.94± 0.64	0.00
	Evre 2	2.86 ± 1.10	

Erken Puberte ve Kontrol Grubunun Antropometrik Özellikleri

Erken puberte ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılmasında boy ve boy SDS değerleri erken puberte grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Kilo, VA SDS, BMI ve BMI SDS değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (tablo 15).

Tablo 15. Erken puberte ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri

		N	Ortalama±sd	p
Kilo (kg)	Kontrol	40	28.04±6.60	>0.05
	Erken puberte	40	28.65±4.79	
VA SDS	Kontrol	40	-0.04±1.15	>0.05
	Erken puberte	40	0.19±0.98	
Boy (cm)	Kontrol	40	125.71±7.37	<0.05
	Erken puberte	40	128.61±5.31	
Boy SDS	Kontrol	40	-0.43±1.17	<0.05
	Erken puberte	40	0.02±0.87	
BMI (kg/m²)	Kontrol	40	17.41±2.37	>0.05
	Erken puberte	40	17.25±2.20	
BMI SDS	Kontrol	40	0.54±1.00	>0.05
	Erken puberte	40	0.47±0.98	

Erken Puberte ve Kontrol Grubunda Kemik Yaşı Sonuçları

Erken puberte grubunda yaş ortalaması 8.52±0.84, kontrol grubunda ise 8.53±0.87 bulundu. Kemik yaşlarının karşılaştırılmasında erken puberte ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 16).

Tablo 16. Erken puberte ve kontrol grubunda kronolojik yaş ve kemik yaşı ortalamaları

		N	Ortalama±sd
Kronolojik yaş	Erken puberte	40	8.52±0.84
	Kontrol	40	8.53±0.87
Kemik yaşı	Erken puberte	40	7.68±1.43
	Kontrol	40	8.16±1.62

Erken Puberte ve Kontrol Grubunda Hormonların Karşılaştırılması

Kız çocuklarda erken puberte grubunda estradiol düzeyi kontrol grubundan yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnhibin B ve 17 hidrokspirogesteron düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo 17).

Tablo 17. Kız çocuklarda estradiol,17OHP ve inhibin B düzeyleri (ortalama±sd)

	Estradiol (pg/ml)	17OHP (ng/ml)	İnhibin B (pg/ml)
Erken puberte	16,48±19,34	0,88±0,43	12,70±3,46
Kontrol	10,70±4,57	1,08±0,68	13,75±6,01
P	>0.05	>0.05	>0.05

Erkek çocuklarda total testosteron, serbest testosteron, inhibin B ve 17 OH progesteron düzeylerinin erken puberte grubunda, kontrol grubundan

daha yüksekti. Ancak bu fark sadece inhibin B de istatistiksel olarak anlamlı idi (tablo 18).

Tablo 18. Erkek çocuklarda hormon düzeyleri

	Total testosteron (ng/ml)	Serbest testosteron (pg/ml)	17OHprog. (ng/ml)	İnhibin B (pg/ml)
Erken puberte	0,07±0,12	0,67±1,19	1,24±0,99	20,80±6,88
Kontrol	0,049±0,042	0,40±0,50	0,88±0,96	15,75±6,32
P	0.42	0.43	0.057	0.014

Erken puberte grubunda inhibin B ile total testosteron olumsuz yönde zayıf ilişkili saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0,189$, $p=0,426$). Kontrol grubunda ise inhibin B ile total testosteron olumsuz yönde ancak istatistiksel olarak anlamsız ilişkili saptandı ($r= -0,097$, $p=0.69$)

Çalışmaya Katılan Çocuklarda Obesite Oranları ve IGFBP-1, İnsülin Hormonlarının Karşılaştırılması

Taramaya alınan 803 çocuğun cinsiyete göre obezite oranları değerlendirildiğinde kız çocukların % 6,4'ünün, erkek çocukların ise %12,2'sinin obez olduğu görüldü (tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyete göre BMI SDS değerleri (ortalama±sd)

		BMI SDS <2	BMI SDS≥2	Toplam
Kız	n	336	23	359
	%	93,6	6,4	100
Erkek	n	390	54	444
	%	87,8	12,2	100
Toplam	n	726	77	803
	%	90,4	9,6	100

Çalışmaya alınan erken puberte ve kontrol grubundaki toplam 80 çocuğun değerlendirilmesinde ise erkek çocuklarda kız çocuklara göre obesite sıklığı daha yüksekti ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.24$) (tablo 20).

Tablo 20. Kız ve erkeklerde obesite sıklığının dağılımı

	BMISDS<2		BMI SDS≥2	
	N	%	n	%
Kız	38	95	2	5
Erkek	35	87.5	5	12.5
P		0.24		

Kız ve erkek çocuklarda erken puberte ve kontrol grubunda insülin ve IGFBP-1 düzeylerinin ortalamaları tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Açlık insülin ve IGFBP-1 düzeyleri

		İnsülin (uIU/ml)	IGFBP-1 (ng/ml)
Kız	Erken puberte	12,55±13,93	21,78±15,19
	Kontrol	9,09±9,51	36,13±31,74
P		0.20	0.13
Erkek	Erken puberte	10,66±6,77	33,9±25,76
	Kontrol	8,78±5,70	29,11±14,54
P		0.36	0.84

Hem kız hem de erkek çocuklarda insülin düzeyleri erken puberte grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. IGFBP-1 düzeyleri kız çocuklarda erken puberte grubunda kontrol grubundan daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Erkek çocuklarda da IGFBP-1 düzeyi erken puberte ve kontrol grubunda farklı değildi ($p>0.05$).

İnsülin ve IGFBP-1 düzeylerinin obezite ile ilişkisini değerlendirmek üzere BMI SDS ≥ 2 olan obez grup ve BMI SDS < 2 olan obez olmayan gruptaki hormon düzeyleri tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Kategorize BMI SDS'ye göre insülin, IGFBP-1 düzeyleri

	İnsülin	IGFBP-1
BMI SDS < 2 (n= 73)	9,83±9,43	30,64±23,91
BMI SDS ≥ 2 (n=7)	14,86±9,20	25,96±14,51
p	0.09	0.94

Obez olan grupta insülin düzeyleri obez olmayan gruptan daha yüksek, IGFBP-1 düzeyleri ise daha düşüktü ancak bu değerlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Testis Volümü ile İnhibin B ve Testosteron İlişkisi

Erkek çocuklarda hem erken puberte grubunda hem de kontrol grubunda İnhibin B ile testis volümü arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu (sırası ile $r=0,435$, $p=0.05$ ve $r=0.044$, $p=0.86$).

Erkek çocuklarda erken puberte grubunda testosteron ve testis volumü arasında negatif korelasyon mevcuttu ancak anlamlı bulunmadı ($r=-0,292$, $p=0.21$). Kontrol grubunda ise testosteron ile testis volümü arasında zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı ancak bu da anlamlı bulunmadı ($r=0,137$, $p=0.58$) (Tablo 23).

Tablo 23. Erkeklerde inhibin B, testis volumü ortalamaları

	İnhibin B	Testis Volümü
Erken puberte	20,88±6,88	2,90±1,27
Kontrol	15,75±6,32	1,96±0,62
P	0.015	0.022

Kızlarda Pelvik USG, Erkeklerde Skrotal USG Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kız çocuklarda ortalama over boyutları, uterus boyutları, fundoservikal oran ortalamaları tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. Kız çocuklarda pelvik USG sonuçları

	Over boyutu (mm ³)		Uterus boyutu (cm)	Fundoservikal oran
	Sağ	Sol		
Erken puberte	1,44±1,01	1,14± 0,76	3,66±0,74	1,79±0,63
Kontrol	1,07±0,53	1,06± 0,72	3,61±0,82	1,51±0,48
P	0.41	0.82	0.88	0.21

Kız çocuklarda pelvik ultrasonografisinde over boyutları erken puberte grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,41 ve 0.82). Uterus boyutu değerleri erken puberte ve kontrol grubunda farklı bulunmadı (p=0,88). Fundoservikal oran kontrol grubunda erken puberte grubundan daha düşüktü ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,21).

Tablo 25. Erkek çocuklarda skrotal USG ölçümleri (ortalama± sd)

	Sağ testis (mm ³)	Sol testis (mm ³)
Erken puberte	0,95±0,42	0,99±0,40
Kontrol	0,71±0,38	0,71±0,28
P	0.049	0.028

Erkek çocukların skrotal ultrasonografik incelemelerinde sağ ve sol testis ortalama değerleri erken puberte grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05).

Kızlarda Pelvik ultrasonografisi sonucunda toplam 40 çocuğun %90'da follikül kisti saptandı. Erken puberte ve kontrol grubunda follikül kisti saptanması açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 26. Kız çocuklarda follikül kisti oranları

		Erken puberte	Kontrol	Toplam
Follikül saptanmayan	n	3	1	4
	%	75	25	100
Follikül saptanan	n	17	19	36
	%	47,2	52,8	100

V TARTIŞMA

Puberte çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin gerçekleştiği, üreme kapasitesinin kazanıldığı, büyüme atağı ile birlikte sekonder seks karakterlerinin elde edildiği ve ortalama 3-4 yıl süren periyod olarak tanımlanmaktadır (54).

Puberte başlangıcında hipotalamustan pulsatil gonadotropin releasing hormon salınımına yanıt olarak hipofizden gonadotropinlerin salınımı (FSH, LH) gerçekleşir (54, 55). FSH erkeklerde sertoli hücrelerini, kızlarda follikül gelişimini uyarır. FSH ayrıca Leydig hücrelerinde LH reseptör üretimini sağlar. LH, LH reseptörü aracılığıyla primer olarak testis leydig hücrelerinden ve overyan folliküllerden gonadal steroid üretiminden sorumludur (54). Seksüel gelişim ve matür reproduktif fonksiyonlar bir dekaeptit olan GnRH'ü üreten nöronlar tarafından kontrol edilmektedir (56). GnRH hipotalamus ve hipofiz bezlerini bağlayan portal sisteme salınır ve hipofizden gonadotropin hormonların sentez ve salınımını uyarır (55, 56). Pubertal dönemde GnRH salınımının aktivasyonu GnRH salgılayan nöronların eksitatör ve inhibitör uyarılarında koordine değişiklikler aracılığıyla gerçekleşir (56).

Puberte ve hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın regülasyonu net olmamakla birlikte bu regülasyondan başlıca genetik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Nöropeptid Y, GABA, endorfinler interleukin, leptin ve diğer parakrin ve otokrin faktörlerin negatif ve pozitif feedback ile hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı etkilediği düşünülmektedir (54).

Santral puberte prekoks insidansı 1:5000-1:10000 arasında olan nadir bir hastalıktır (57). Kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Erken pubertenin 5000 çocuktan birini etkilediği ve kızlarda 10 kat daha sık görüldüğü rapor edilmektedir (58). Literatürde erken puberte sıklığı ile ilgili

farklı toplumlardan farklı prevalanslar rapor edilmiştir. Danimarka'da yapılan bir ulusal çalışma kızların %0,2'sinde, erkeklerin ise %0.05'inden azında erken puberte olduğunu bildirmektedir (59). Sadece prematür telarş değerlendirildiğine sıklığın Puerto-Rico'da yapılan bir çalışmada iki yaş altındaki kızlarda %0,62, 2-8 yaş arasındakilerde ise %0.16 olduğu rapor edilmektedir (60). Bu rakamlar bizim toplumumuzda saptadığımız kızlarda % 10,9 erkeklerde %9.2 değerlerinden oldukça düşüktür. Aradaki bu fark bizim çalışmamızın bir epidemiyolojik tarama çalışması olup, uzun süre izlem içermemesi ve tanının fizik muayene bulguları ile belirlenmiş olmasına bağlanabilir. Bununla birlikte diğer yukarıda bildirilen iki çalışma ulusal kayıtlara geçmiş olguları içermektedir ve toplum taraması değildir bu nedenle de hastaneye başvurmayan hastaları kapsamamaktadır. Toplumumuzda 6-9 yaş arası çocuklarda saha taramasında saptanmış olan bu yüksek sıklık, bu çocukların şimdiye kadar hastaneye başvurmamış olduğu verisi ile birleştiğinde toplum bilincini arttırmanın önemini vurgulamaktadır.

Pubertal zamanlamada başlıca genetik faktörler olmak üzere etnik özellikler, beslenme durumu etkilidir (11, 15, 17). Günümüzde yaşam koşullarındaki değişme sonucu puberte yaşının erkene kayması birçok yazar tarafından yüzyılın eğilimi olarak tanımlanmaktadır (14, 18, 20, 21). Yaşam koşullarındaki bu faktörler arasında beslenme, sağlık koşullarındaki iyileşme, sosyoekonomik durum sayılabilir (14, 17, 18, 19, 20). Bizim çalışmamızda çalışan anne çocukları ve eğitim düzeyi yüksek anne çocuklarında erken puberte anlamlı daha sık bulundu. Bu anlamlı fark baba mesleği ve eğitimi yüksek olanlar ve olmayanlar arasında mevcut değildi. Bunun nedeni toplumumuzda çocukların bakımından primer sorumlunun anneler olması ve çocukların yaşam tarzını öncelikli olarak etkileyen kişinin anneler olmasına bağlanabilir. Sonuçta sosyokültürel iyileşme beraberinde beslenmede iyileşmeyi, sağlık koşullarında iyileşmeyi de getirmektedir. Beslenmedeki pozitif denge erken puberteyi beraberinde getirmekte, daha da ötesi beslenmedeki pozitif dengenin aşırıya kaçması sonucunda hiperinsülinizm ve obesite yine pubertenin erkene çekilmesi ile sonuçlanmaktadır (18, 19). Tüm bu veriler bizim toplumumuzda saptanmış olan sosyokültürel düzeyi yüksek

anne çocuklarındaki erken puberte sıklığının artışıını açıklamaya yardımcı olabilir.

Pubertenin erken evrelerinde östrojen salgısı artar. Östrojen epifizyel büyümeyi uyardığı için hızlanmış büyüme görülür (1, 11). Büyüme hormonu ve IGF-I iskelet gelişimi ve büyümesi için gereklidir. Puberte öncesinde BH/IGF-I aksının bazal düzeyleri yavaş ama sürekli kemik büyümesini sağlar. Pubertede seks steroidlerinin artışı ile birlikte BH ve IGF-I artış gösterir (61). Östrojen, BH ve IGF-I birlikte pubertal büyüme atağını sağlar. Bu çalışmaya alınan erken pubertesi olan çocuklarda boy ölçümleri, boy SDS değerleri pubertesi başlamamış olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu pubertede seks steroidlerinin artışı ile birlikte BH ve IGF-I etkisi ile olan büyüme atağının sonucunda olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Puberte başlangıcının daha erken yaşlara kaymasında önemli bir faktör olarak vücut yağ kitlesinde artış öne sürülmektedir (21, 22, 28, 31). İdiopatik santral puberte prekoksusu olan kızlarda vücut kütle indeksinin yaşitlarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (10). Vücut ağırlığı daha yüksek olan kızlarda puberte başlangıcının zayıf olanlara göre daha erken başladığı saptanmıştır (20). Benzer şekilde erkek çocuklarda vücuttaki yağ ve erken pubertal maturasyon arasında ilişki bulunmamaktadır (21). Bunda en önemli etken adipositlerce üretilen ve iştah ile enerji metabolizmasını düzenleyen leptindir (20, 35). Leptin de pubertenin erken dönemlerinde belirgin artış göstermektedir; bu nedenle de puberte başlangıcının uyarılmasında rolü olduğu düşünülmektedir (20, 35). Bizim çalışmamıza alınan ve erken pubertesi olan çocuklarda vücut ağırlığının erken pubertesi olmayanlara göre anlamlı yüksek olması bu veriler ışığında açıklanabilir.

Pubertedeki kızlarda vücut yağ kitlesi ve vücut kütle indeksinin pubertesi başlamamış olanlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (20). Ancak bizim çalışmamıza alınan çocuklarda kontrol ve erken puberte gruplarında BMI ve BMI SDS farklı bulunmadı ancak bunun nedeni puberteye giriş ile birlikte olan boy uzamasına bağlanabilir.

Erkeklerde normal puberte evreleri testis boyutlarındaki artışa göre belirlenir (4) Prepubertal dönemde testis volümleri 4 mL altındadır. Evre 2'de ise testisteki büyüme başlar (4). Bizim çalışmamızda da hem fizik muayene ile belirlenen testis volümleri hem de skrotal ultrasonografi ile ölçülen testis volümleri erken pubertesi olan çocuklarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu fizyolojik gelişim göz önüne alınınca beklenen bulgudur.

Östrojen hormonu farklı etkileri ile pubertede önemli rol oynar. Bunlardan en önemlileri arasında kemik kitlesinde ortaya çıkardığı artış yer almaktadır (61, 62). Seks steroidleri özellikle puberte sırasında longitudinal büyümede önemli rol oynamaktadır (63). Puberte sonunda büyüme plaklarının birleşir ve longitudinal büyüme azalır (63). Puberte süresince her iki cinste epifizyal füzyonda yer alan kondrositlerin apoptozu, diferensiasyonu ve proliferasyonu gibi mekanizmalar östrojen hormonu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Östrojen hem kız hem erkek çocuklarda normal kemik gelişimi ve mineralizasyonu için gereklidir (64). Çalışmaya alınan erken puberteli çocuklarda estradiol düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlı farklı olmadığı bulundu. Değerler arasında belirgin fark varken istatistiksel anlama ulaşmamasının hasta sayısının azlığı ile açıklanabileceği düşünüldü.

İnhibinler, hipofizden FSH salınımını inhibe eden glikoprotein yapıda gonadal hormonlardır. Heterodimerik glikoprotein yapıdaki bu hormonların α subüniti kovalent olarak disülfid bağı ile β B subünitesine bağlanarak İnhibin B'yi oluşturur (65, 66). İnhibin başlıca FSH'ın etkisiyle gonadlarda üretilir (49, 66). Kızlarda dimerik inhibin B yapımı küçük antral folliküllerdeki granüloza hücrelerinde FSH etkisi ile gerçekleşmektedir (34, 49, 50). Pubertede hem kız hem de erkek çocuklarda seks steroidlerinin artışıyla eşzamanlı olarak serum inhibin B düzeylerinde de progresif artış olmaktadır. İnhibin B follikül gelişiminin FSH bağımlı evrelerinin iyi bir göstergesidir (50). 0-18 yaş arasında 345 kız çocukta yapılan bir çalışmada inhibin B'nin prepubertal dönemde hafif artış gösterdiği, ancak evre 3 ve evre 5 arasındaki çocuklarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (50). Çalışmamızda kız çocuklarda inhibin B düzeyi kontrol ve erken puberte grupları arasında anlamlı farklı bulunmadı.

Bu sonuç çalışmamıza puberte evresi bir ve iki olan kız çocukların alınması, inhibin B düzeyinde ise menarş öncesi ve Tanner evre 3-5 arasında daha belirgin artışının beklenmesi nedeniyle ileri puberte evresindeki kız çocukların çalışmamıza alınmamış olmasına bağlandı. Ayrıca çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasının da bu sonuçta etkili olabileceği düşünüldü.

Erkeklerde İnhibin B başlıca testis sertoli hücreleri tarafından FSH etkisi altında üretilir (49, 51, 52). İnhibin B FSH'un feedback regülasyonunda rol alır (51, 66). İnhibin B düzeyi testis fonksiyonları hakkında bilgi veren önemli bir hormondur (52). Erkeklerde pubertenin erken evrelerinde inhibin B plazma konsantrasyonunda progresif artış gözlenmektedir (49, 66). Çalışmamızda da önceki yayınlara benzer olarak erken puberte saptanan erkek çocuklarda İnhibin B düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Testosteron erkeklerde LH kontrolü altında Leydig hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Testosteronun %97-99'u bir β globulin olan Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin'e bağlanarak taşınır. Sadece serbest olan kısmı aktiftir (67). GnRH etkisiyle hipofizden salgılanan gonadotropinler testosteron yapımında rol oynamaktadır (5). Testosteron erkeklerde sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur (54). Testosteron düzeyi pubertal başlangıç ile artmakta ve ileri puberte evrelerinde testosteron düzeyleri erken evrelere göre belirgin yükselmektedir (51). Çalışmamızda serbest ve total testosteron düzeylerinde erken puberte ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Beklenen bu farkın örülmemesi çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve ileri puberte evrelerindeki çocukların çalışmaya alınmaması ile ilişkili olabilirdi.

Daha önce İtalya'da gerçek erken pubertesi olan 32 kız çocukla yapılan bir çalışmada 17OH progesteron düzeylerinde belirgin artış saptandığı rapor edilmektedir (41). Bizim çalışmamızda erkek çocuklarda 17 OHP düzeyi erken puberte grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kızlarda ise 17OHP düzeyi erken puberte ve kontrol grubunda farklı bulunmadı. Bu durum çalışmaya

alınan hasta sayısının az olmasına ve erken puberte evrelerindeki çocukların çalışmaya alınmasına bağlandı.

IGFBP'ler IGF'leri yüksek afinite ile bağlayan 6 protein ailesini kapsar ve IGF bağımlı mekanizmaları regüle eder (68). IGFBP-1 yapısal olarak ilişkili çözünebilir protein ailesinin ilk üyesidir. Bu proteinler büyüme, apoptoz, metabolizma ve gelişimde önemli rolü olan IGF-I ve IGF-II'nin etkilerini düzenlerler (39). IGF-I pubertede prepubertal çocuklara oranla artış göstermektedir. IGF-I ile IGFBP-3 pozitif korelasyon gösterirken, IGFBP-1 negatif korelasyon gösterir. Erken pubertede IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerinin arttığı, IGFBP-1'in ise azaldığı rapor edilmektedir (38). IGFBP-1 serbest serum IGF-I biyoyararlanımını regüle eder (39). Çalışmamızda erken pubertesi olan kızlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen serum insülin düzeyi yüksek, IGFBP-1 düzeyleri düşük bulundu. Bu sonuç daha önce yapılan diğer çalışmalarla uyumlu idi (38, 68). Çalışmamıza alınan erkek çocuklarda ise serum insülin düzeyleri erken puberte grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. IGFBP-1 düzeyleri erken puberte ve kontrol grubunda anlamlı farklı bulunmadı. Bu sonuç çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlandı.

Pubertede testis büyümesi saptanmadan önce testiküler inhibin B üretimi artmaktadır. Bu nedenle inhibin B'nin testiküler fonksiyonlar açısından pubertenin oldukça erken dönemlerinde hassas bir gösterge olduğu düşünülmektedir (49, 51). Çalışmamızda erken puberte grubunda inhibin B ve testis volümü yüksek bulundu. Bunların ilişkisi değerlendirildiğinde erken puberte ve kontrol grubunda testis volümü ve inhibin B düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ancak istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı.

Erken pubertede hızlı büyüme ve iskelet maturasyon hızında artış görülmektedir (41). Özellikle gerçek erken pubertede iskelet maturasyonu ve büyümenin erken ve yaşa göre hızlı olduğu rapor edilmektedir (14, 32). Çalışmamızda erken puberte ve kontrol grubunun kemik yaşlarının değerlendirilmesinde, iki grup arasında fark bulunmadı. Bu sonuç, pubertede ilerlemiş iskelet maturasyonu ve bunun göstergesi olarak da kemik yaşında

ilerlemenin ileri puberte evrelerinde daha belirgin olması ve çalışmamıza puberte evresi 1 ve 2 olan çocukların alınması ile açıklanabilir.

Çocukluk döneminde pelvisi incelemede ultrasonografi (USG) hızlı, kesin ve noninvazif bir yöntemdir. Ortalama pelvik USG değerleri (uterus boyu, uterus volümü, fundo-servikal oran, over boyutları ve volümü) prepubertal ve pubertal kızlarda belirgin farklılık gösterse de yaş aralığı ve pubertal evreye göre analiz edildiğinde ölçüm aralıklarının çakıştığı görülmüştür. Bu nedenle de tam sınır değerleri belirlemek olası değildir. Prepubertal dönemde belirlenen maksimum ölçümler uterus boyu için 4 cm, over volümü için 2 mL olarak rapor edilmektedir. Fundo-servikal oran ise yaşamın ilk iki yılında >1 iken orta-çocukluk dönemine doğru <1 'e geriler. Puberte ile birlikte oranın tekrar >1 'e yükseldiği görülmektedir (46). Çalışmamızda kızlarda erken pubertesi olanlarda kontrollere göre over boyutları daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uterus boyutu ve fundoservikal oran erken puberte ve kontrol grubunda farklı bulunmadı. Bu sonuç puberte evresinin erken olup her iki grupta boyutların küçük olmasına ve USG'de görüntü elde etmenin güçlüğüne bağlandı. Bu yanılma payını en aza indirmek için birbirinin sonuçlarına kör iki farklı radyoloji uzmanı tarafından USG yapılması denenebilirdi. Skrotal USG ölçümlerinde testis volümleri erken puberte grubunda anlamlı yüksek bulundu. Kız çocuklardaki pelvik USG'ye oranla skrotal USG'nin anlamlı yüksek bulunması skrotal USG'nin daha yüzeysel dokuyu incelemeye yönelik olmasına bağlandı.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada okul taraması yapılarak Manisa Bölgesinde erken puberte sıklığı belirlenmeye çalışılmıştır. Toplumumuzda puberte başlangıç yaşı ve erken puberte ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız epidemiyolojik veri olarak erken puberte sıklığı hakkında önemli bilgi sağlaması açısından Türk çocuklarında bu alanda yapılmış olan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda Manisa Bölgesinde erken puberte sıklığı % 10 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre puberte evrelerinin değerlendirilmesinde ise daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde kız çocuklarda erken puberte sıklığı (%10,9) erkek çocuklardan (%9,2) daha yüksektir.

Sosyoekonomik düzeyin erken puberte rol oynayan bir faktör olduğu ve ebeveyn eğitimi ve mesleğinin sosyoekonomik düzeyle ilişkisi göz önüne alındığında bu çalışmada da erken pubertenin, anne eğitimi yüksek olan çocuklarda ve çalışan anne çocuklarında daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Baba eğitim düzeyi ve baba mesleği ile erken puberte arasında ilişki gösterilememiştir.

Erken puberte bulguları başlayan kız çocukların antropometrik ölçümlerinde kilo, VA SDS, BMI ve BMI SDS farklı değilken, boy ve boy SDS değerleri daha yüksektir. Erken puberte bulguları başlayan kız çocukların östradiol düzeyleri yüksek ancak 17OHP ve inhibin B düzeyleri farklı değildir. Kemik yaşının karşılaştırılmasında da anlamlı fark yoktur. Bu durum bize erken pubertesi olan kız çocukların yaşlıtlarına göre daha uzun boylu olduğunu ve bu çocuklarda östradiol düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Puberte başlangıcı değerlendirildiği için erken puberte evrelerinde kemik yaşında fark olmayabilir.

Erken puberte bulguları başlayan erkek çocukların antropometrik ölçümlerinde kız çocuklarda olduğu gibi kilo, VA SDS, BMI ve BMI SDS farklı değilken, boy ve boy SDS değerleri yine daha yüksektir. Hormonların değerlendirilmesinde erken pubertesi olan erkeklerde total testosteron, serbest testosteron, 17OHP kontrol grubundan farklı değilken, inhibin B anlamlı yüksektir. Ayrıca inhibin B ile testis volümü arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu nedenle erkek çocuklarda inhibin B düzeyi erken puberte saptanmasında testosterondan daha hassas bir gösterge olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda obezitesi olan kız ve erkek çocuklarda insülin düzeylerinin obez olmayan gruptan daha yüksek, IGFBP-1 düzeylerinin ise daha düşük saptanmasına rağmen anlamlı fark olmadığını gördük. Bu sonuç; bu yaş grubunda insülin direncinin henüz oluşmamış olması ile ilişkili olabilir.

Kız çocukların pelvik ultrasonografi bulgularında over, uterus boyutlarının yeni başlayan pubertede anlamlı ölçüde büyümediğini saptadık.

Erkek çocukların skrotal ultrasonografik incelemelerinde testis boyutları erken pubertesi başlayan çocuklarda daha yüksektir. Bu durumda erkek çocuklarda puberte başlangıç bulgusu olan testis volümündeki artışın fizik muayeneye ek olarak ultrasonografik olarak da desteklenebileceğini saptadık.

Tüm bu sonuçların ışığında; günümüzde erken puberte sıklığının artmasına rağmen erken puberte bulguları olan çocukların hastaneye başvuru oranları düşüktür. Bu nedenle ailelerin puberte bulguları konusunda daha iyi eğitilmeleri gerekmektedir. Ancak pubertenin nasıl ilerlediği konusunda daha net bilgi edinmek için longitudinal çalışma yapmak gerekmektedir.

VII. ÖZET

MANİSA BÖLGESİNDE ERKEN PUBERTE SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Erken puberte, puberte bulgularının kızlarda sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada son yıllarda puberte başlangıç yaşının erkene kaydığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Manisa Bölgesinde erken puberte sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

Manisa Merkez İlköğretim okullarında bir, iki ve üçüncü sınıflarda okuyan yaşları 6 ile 11 arasında değişen 803 çocuk erken puberte sıklığının belirlenmesi açısından tarandı. Çocukların 359'u kız (% 44,7), 444'ü ise (%55,3) erkek idi.

Tarama sırasında çocukların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıldı, Tanner puberte evrelemesi esas alınarak puberte evreleri belirlendi. Erken puberte saptanmış olan çocuklar arasından rastgele belirlenen 40 çocuğun ve pubertesi başlamamış olan 40 çocuğun kemik yaşı belirlendi; östrodiol, serbest testosteron, total testosteron, inhibin B, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1(IGFBP-1), insülin, 17hidroksiprogesteron (17OHP) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca kızlara over ve uterus boyutlarının belirlenmesi için pelvik ultrasonografi (USG), erkek çocuklara testis volümlerinin belirlenmesi için skrotal USG yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm çocukların Tanner puberte gelişim evrelemesine göre değerlendirilmesinde erken puberte sıklığı % 10 olarak belirlendi. Cinsiyete göre puberte evrelerinin değerlendirilmesinde ise kız çocuklarda erken puberte sıklığı (%10,9) erkek çocuklardan (%9,2) daha yüksek bulundu.

Çalışan anne çocuklarında ve eğitim düzeyi yüksek olan anne çocuklarında erken pubertenin daha sık görüldüğü belirlendi ($p<0.05$).

Baba meslekleri ve eğitim düzeyleri ile erken puberte arasında ilişki olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Taramaya alınan 803 çocuğun değerlendirilmesinde, kilo ve boy ortalamaları Tanner evre 2'de, evre 1'den anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Vücut Ağırlığı Standart Deviasyon Skoru (VA SDS), Vücut kitle indeksi (BMI), BMI SDS ve Boy SDS açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan erken puberte ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılmasında boy ve boy SDS değerleri erken puberte grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Kilo, VA SDS, BMI ve BMI SDS değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Erken puberte grubunda yaş ortalaması 8.52 ± 0.84 , kontrol grubunda ise 8.53 ± 0.87 idi. Kemik yaşlarının karşılaştırılmasında erken puberte ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kız çocuklarda erken puberte grubunda estradiol düzeyi kontrol grubundan yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnhibin B ve 17OHP düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Erkek çocuklarda total testosteron, serbest testosteron, 17OH progesteron düzeylerinde erken puberte ve kontrol grubunda fark bulunmazken, inhibin B erken puberte grubunda anlamlı yüksek saptandı.

Erken puberte grubunda inhibin B ile total testosteron olumsuz yönde zayıf ilişkili saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0,189$, $p=0,426$). Kontrol grubunda ise inhibin B ile total testosteron olumsuz yönde ancak istatistiksel olarak anlamsız ilişkili saptandı ($r= -0,097$, $p=0.69$).

Hem kız hem de erkek çocuklarda insülin düzeyleri erken puberte grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. IGFBP-1 düzeyleri kız çocuklarda erken puberte grubunda kontrol grubundan daha düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Erkek çocuklarda da IGFBP-1 düzeyi erken puberte ve kontrol grubunda farklı değildi ($p>0.05$).

Obez olan grupta insülin düzeyleri obez olmayan gruptan daha yüksek, IGFBP-1 düzeyleri ise daha düşüktü ancak bu değerlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Erkek çocuklarda hem erken puberte grubunda hem de kontrol grubunda İnhibin B ile testis volümü arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu(sırsı ile $r=0,435$, $p=0.05$ ve $r=0.044$, $p=0.86$).

Erkek çocuklarda erken puberte grubunda testosteron ve testis volumü arasında negatif korelasyon mevcuttu ancak anlamlı bulunmadı ($r=-0,292$, $p=0.21$). Kontrol grubunda ise testosteron ile testis volümü arasında zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı ancak bu da anlamlı bulunmadı ($r=0,137$, $p=0.58$).

Kız çocuklarda pelvik ultrasonografisinde over boyutları erken puberte grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,41$ ve 0.82). Uterus boyutu değerleri erken puberte ve kontrol grubunda farklı bulunmadı ($p=0,88$). Fundoservikal oran kontrol grubunda erken puberte grubundan daha düşüktü ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,21$).

Erkek çocukların skrotal ultrasonografik incelemelerinde sağ ve sol testis volümlerinin ortalama değerleri erken puberte grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Kızlarda Pelvik ultrasonografisi sonucunda toplam 40 çocuğun %90'da follikül kisti saptandı. Erken puberte ve kontrol grubunda follikül kisti sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=605$).

Sonuç olarak kız çocuklarda erken puberte erkek çocuklardan daha sık görülmektedir. Anne eğitimi ve mesleği erken pubertede etkili olmaktadır. Pubertenin erken evrelerinde serum İnhibin B düzeyi artış göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Erken puberte, sıklık, inhibin B

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE FREQUENCY OF PRECOCIOUS PUBERTY IN MANISA REGION

Precocious puberty is described as the appearance of puberty findings before the age of eight in girls, and age of nine in boys. During the recent years, it has been shown in many research that onset of puberty has shifted to earlier ages. The aim of this study was determination of the frequency of precocious puberty in Manisa region.

To evaluate the frequency of precocious puberty, 803 students aged between 6 and 11 years in first, second and third grades of Manisa Center Primary Schools were screened. 359 children were girls (44,7%) while 444 children were boys (55,3%).

Weights and heights of children were measured during the screening. Puberty stages were determined on the basis of Tanner puberty stages. Bone ages of 40 children randomly selected among the ones with precocious puberty and 40 children randomly selected among the ones without puberty were assessed as well as their serum levels of estradiol, free testosterone, total testosterone, inhibin B, insulin like growth hormone binding protein-1 (IGFBP-1), insulin and 17hydroxyprogesteron (17OHP). Moreover, pelvic ultrasonography (USG) was performed in girls to establish dimensions of the ovaries and uterus and scrotal USG was performed in boys to establish testis volumes.

Evaluation of all children included in the study revealed that the frequency of precocious puberty was 10% according to the Tanner puberty stages. Evaluation of precocious puberty according to gender revealed that

frequency of precocious puberty among girls (10.9%) was higher than that of boys (9.2%).

It was found that precocious puberty was more frequent among children of working mothers and mothers with higher educational levels. ($p < 0.05$).

There was no relationship between precocious puberty and paternal occupation or education ($p > 0.05$).

Evaluation of 803 children included in the study revealed that, mean weight and height were significantly higher in Tanner stage 2 when compared to those in stage 1 ($p < 0.05$). No difference was detected between the two groups in terms of body weight standard deviation score (BW SDS), body mass index (BMI), BMI SDS and height SDS ($p > 0.05$).

Comparison of the anthropometric properties of the precocious puberty and control groups included in the study revealed that height and height SDS were significantly higher in the precocious puberty group ($p < 0.05$). Weight, BW SDS, BMI and BMI SDS was not significantly different between the two groups ($p > 0.05$).

Mean age of the precocious puberty group was 8.52 ± 0.84 , while that of the control group was 8.53 ± 0.87 . Comparison of the bone ages in precocious puberty and control groups failed to demonstrate a significant difference ($p > 0.05$).

Estradiol levels of girls in the precocious puberty group were higher than those in the control group but this difference was not statistically significant. Inhibin B and 17OHP levels were not significantly different between the two groups ($p > 0.05$).

Total testosterone, free testosterone and 17OHP levels of the boys in the precocious puberty and control groups were not different but inhibin B was found to be significantly higher in precocious puberty group.

A weak negative correlation was detected between inhibin B and total testosterone levels in precocious puberty levels but was not found to be statistically significant ($r = -0.189$, $p = 0.426$). Inhibin B and total testosterone

was found to be negatively correlated in the control group but was not statistically significant ($r = -0,097$, $p = 0.69$).

Insulin levels of both girls and boys in the precocious puberty group were higher than those of the control group but this difference was not statistically significant. IGFBP-1 levels of girls in the precocious puberty group was lower than those of the control group but the difference was not statistically different ($p > 0.05$). In boys, IGFBP-1 levels were not different between the precocious puberty and control groups ($p > 0.05$).

Insulin levels were higher and IGFBP-1 levels were lower in the obese group when compared to the non-obese group however the difference in these parameters was not statistically significant ($p > 0,05$).

In both precocious puberty and control groups, inhibin B levels showed moderately positive correlation with testis volumes in boys ($r = 0,435$, $p = 0.05$ and $r = 0.044$, $p = 0.86$ respectively).

In precocious puberty group, negative correlation existed between testosterone levels and testis volume in boys but was not found to be statistically significant ($r = -0,292$, $p = 0.21$). On the other hand, in the control group, a weakly positive correlation was detected between testosterone levels and testis volume in boys but this was not significant either ($r = 0,137$, $p = 0.58$).

Ovary dimensions in pelvic USG was higher in girls in the precocious puberty group than those in the control group but was not found to be statistically significant ($p = 0,41$ ve 0.82). Uterus dimensions were not different between precocious puberty and control groups ($p = 0,88$). Fundocervical ratio in the control group was lower than that in the precocious puberty group but this was not found to be statistically significant ($p = 0,21$).

Right and left testis mean volumes of the boys in the precocious puberty group was significantly higher than the control group in scrotal ultrasonographic evaluation ($p < 0,05$).

Follicule cyst was detected in 90% of the 40 girls in the pelvic USG. Precocious puberty and control groups were not significantly different in terms of the frequency of follicule cyst ($p > 0.05$).

In conclusion, precocious puberty is more frequently seen in girls when compared to boys. Maternal education and occupation influence precocious puberty. Serum levels of inhibin B increase during early stages of puberty.

Key Words: Precocious puberty, frequency, inhibin B

IX. KAYNAKLAR

1. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev.* 2001; 22: 111-51.
2. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 129-48.
3. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991; 20: 1-14.
4. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev.* 2006; 27: 373-81.
5. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34: 617-41.
6. Gnessi L, Fabbri A, Spera G. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. *Endocr Rev.* 1997; 18: 541-609.
7. Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA, Shegem NS, Madanat AY, Ajlouni KM. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 599-604.
8. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005; 129: 675-83.
9. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006; 147: 1166-74.
10. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 289-94.

11. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003; 24: 668-93.
12. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev.* 2000; 21: 5-22.
13. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T, Wilson DM, Rochon J, McClanahan BS. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res.* 2004;12 Suppl:64S-72S
14. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *APMIS.* 2001; 109: 81-8.
15. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, Main KM, Skakkebaek NE. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl.* 2006; 29: 247-55
16. Sedlmeyer IL, Pearce CL, Trueman JA, Butler JL, Bersaglieri T, Read AP, Clayton PE, Kolonel LN, Henderson BE, Hirschhorn JN, Palmert MR. Determination of sequence variation and haplotype structure for the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes: investigation of role in pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1091-99.
17. Posner RB. Early menarche: A review of research on trends in timing, racial differences, etiology and psychosocial consequences. *Sex Roles* 2006; 54: 315-22
18. F Domine´, A-S Parent, G Rasier, M-C Lebrethon and J-P Bourguignon. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: S17–S25
19. Gluckman PD, Hanson MA Changing times: the evolution of puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 25;254-255:26-31.

20. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001; 108: 347-53
21. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl*. 2006; 29: 272-7
22. Saka HN, Neyzi O. Püberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 7-14
23. Ibanez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 25; 254-255:22-5.
24. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006; 17: 7-12.
25. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003; 111: 844-50
26. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics*. 2001; 108: E65.
27. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006; 117: 117-21
28. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15: 472-8.
29. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Onag A, Egemen A. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev*. 2004; 76: 115-25.
30. Ersoy B, Balkan C, Gunay T, Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev*. 2005; 31: 303-8.
31. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3644-50.

- 32-Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 411-4.
- 33-Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ, Mendonca BB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3539-44.
- 34-Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 205-9.
- 35-Gueorguiev M, Goth ML, Korbonits M Leptin and puberty: a review. *Pituitary.* 2001; 4: 79-86.
- 36-Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, Sinaiko AR. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4817-20.
- 37-Juul A, Scheike T, Nielsen CT, Krabbe S, Muller J, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with an antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 3059-67.
- 38-Juul A, Flyvbjerg A, Frystyk J, Muller J, Skakkebaek NE. Serum concentrations of free and total insulin-like growth factor-I, IGF binding proteins -1 and -3 and IGFBP-3 protease activity in boys with normal or precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 1996 ; 44: 515-23.
- 39-Fowler DJ, Nicolaidis KH, Miell JP Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1): a multifunctional role in the human female reproductive tract. *Hum Reprod Update.* 2000; 6: 495-504.
- 40-Saitoh H, Kamoda T, Nakahara S, Hirano T, Matsui A. Insulin-like growth factor binding protein-1 as a predictor of glucose-stimulated hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol.* 1999;140: 231-4

- 41-Cisternino M, Dondi E, Martinetti M, Lorini R, Salvaneschi L, Cuccia M, Severi F. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 555-60.
- 42-Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 626-34.
- 43-Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, Bernasconi S, Ghizzoni L. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1284-7.
- 44-Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr.* 2000;159: 369-74.
- 45-Uriarte MM, Klein KO, Barnes KM, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Gonadotrophin and prolactin secretory dynamics in girls with normal puberty, idiopathic precocious puberty and precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Clin Endocrinol.* 1998; 49: 363-8
- 46-Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 1138-45
- 47-Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1296-309.
- 48-Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanston I, Gow S, Wu FC, McNeilly A, Kelnar CJ. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clin Endocrinol.* 1997;46(1): 109-14.

- 49-Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanston I, Gow S, Wu FC, McNeilly A, Kelnar CJ. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clin Endocrinol*. 1997; 46: 109-14.
- 50-Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and oestradiol. *Clin Endocrinol* . 2002; 56:223-30.
- 51-Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV, Kelnar CJ. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol*. 2002; 56: 215-21
- 52-Anderson RA, Sharpe RM. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl*. 2000; 23: 136-44.
- 53-Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;180: 103-7.
- 54-C. Traggiai, R. Stanhope. Disorders of pubertal development. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2003;17: 41–56.
- 55-Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Huhtaniemi I, Veldhuis JD. Ontogeny of pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from midchildhood, through puberty, to adulthood in the human male: a study using deconvolution analysis and an ultrasensitive immunofluorometric assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1798-805.
- 56-Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastronardi C, Parent AS, Lomniczi A, Jung H. Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: new approaches, new concepts. *Int J Androl*. 2006; 29: 256-63
- 57-Partsch CJ, Sippell WG Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 165-89.

- 58-Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2007; 36: 263-74.
- 59-Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005; 116: 1323-8.
- 60-Larriuz-Serrano MC, Perez-Cardona CM, Ramos-Valencia G, Bourdony CJ. Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995. *P R Health Sci J.* 2001; 20: 13-8.
- 61-Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Tato L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 1:S47-54.
- 62-Kanazawa Z. Bone maturation and mineralization in precocious puberty: Relation to Estrogen Receptor Gene Polymorphisms. *Clin Pediatr Endocrinol* 2002; 11: 11-17
- 63-Van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev.* 2003; 24: 782-801.
- 64-Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 25;254-255:207-16.
- 65- Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 43-52.
- 66-SJ Meachem, E Nieschlag, M Simoni. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *European Journal of Endocrinol.* 2001; 145: 561-71
- 67-Ritzen EM. Reproductive Endocrinology-The testis. In: *Clinical Paediatric Endocrinology* (4th eds), edited by Brook CGD. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas Publisher, 1994; 298-309
- 68-Kamoda T, Saitoh H, Hirano T, Matsui A. Serum levels of free insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 in prepubertal children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol.* 2000; 53: 683-8.